

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi

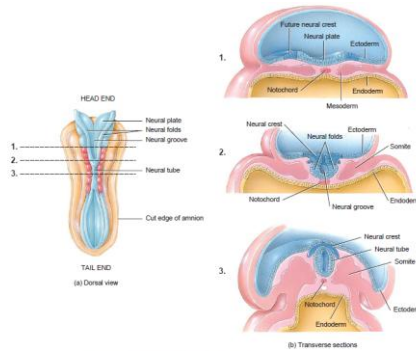
2.1.1 Sistem Saraf

Sistem saraf tersusun menjadi susunan saraf pusat (SSP) dan susunan saraf tepi (SST). SSP terdiri dari otak dan medulla spinalis, sedangkan SST terdiri dari serat-serat saraf yang membawa informasi antara SSP dan bagian tubuh lain. Jaringan saraf pusat bersifat sangat halus. Karakteristik ini, serta kenyataan bahwa sel saraf yang rusak tidak dapat diganti, menyebabkan bahwa jaringan rapuh yang tak tergantung ini harus dilindungi dengan baik. Terdapat empat hal yang membantu melindungi SSP dari cedera, yaitu:

1. SSP dibungkus oleh struktur tulang yang keras. Kranium (tengkorak) membungkus otak, dan kolumna vertebralis mengelilingi medulla spinalis.
2. Antara tulang pelindung dan jaringan saraf terdapat tiga membran protektif dan nutritif yaitu meninges.
3. Otak mengapung dalam suatu cairan khusus, cairan serebrospinal (CSS).
4. Terdapat sawar darah otak sangat selektif yang membatasi akses bahan-bahan di dalam darah masuk ke jaringan otak yang rentan.

(Sherwood, 2009)

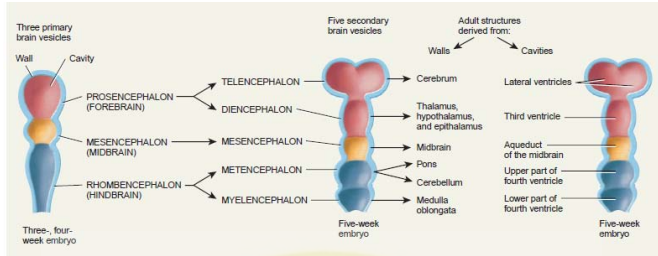
2.1.2 Otak



Gambar 2.1 Pembentukan Sistem Saraf
(Tortora and Derrickson, 2009)

Otak berkembang dari ektoderm, yang diatur dalam struktur tubular yang disebut *neural tube*. Bagian anterior *neural tube* mengembang, menimbulkan munculnya konstriksi dan menciptakan tiga bagian yang disebut vesikel otak primer. Vesikel otak primer terdiri dari *prosencephalon* (otak depan), *mesencephalon* (otak tengah), dan *rhombencephalon* (otak belakang). Dinding dari bagian otak ini mengembang menjadi jaringan saraf otak, sedangkan ruang pada tube sebagai ventrikel dalam otak. *Prosencephalon* dan *rhombencephalon* membagi diri membentuk vesikel otak sekunder. *Prosencephalon* membentuk *telencephalon* dan *diencephalon*, sedangkan *rhombencephalon* membentuk *metencephalon* dan *myelencephalon*. *Telencephalon* berkembang membentuk cerebrum dan ventrikel lateral. *Diencephalon* membentuk talamus, hipotalamus, dan epitalamus. *Metencephalon* menjadi spons, *cerebellum*, dan bagian atas ventrikel keempat. *Myelencephalon*

membentuk modula oblongata dan bagian bawah ventrikel keempat (Tortora and Derrickson, 2009).



Gambar 2.2 Perkembangan Otak (Tortora and Derrickson, 2009)

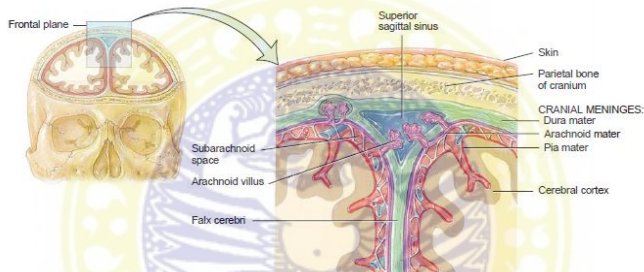
2.1.3 Meninges

Meninges adalah membran yang membungkus SSP yang terdiri dari tiga lapisan, yaitu dura mater, arakhnoid mater, pia mater. Dura mater adalah pembungkus inelastik kuat yang terdiri dari dua lapisan. Lapisan-lapisan ini biasanya melekat erat, tetapi di beberapa tempat keduanya membentuk rongga berisi darah (sinus dural) atau rongga yang lebih besar (sinus venosus). Darah vena yang berasal dari otak mengalir ke sinus ini untuk dikembalikan ke jantung. Cairan serebrospinal juga masuk kembali ke darah di salah satu dari sinus-sinus ini (Sherwood, 2009).

Lapisan yang kedua adalah arakhnoid mater, merupakan lapisan halus kaya pembuluh darah dengan penampakan seperti sarang laba-laba. Ruang antara lapisan arakhnoid dan pia mater di bawahnya (ruang *subarachnoid*) terisi oleh CSS. Penonjolan lapisan arakhnoid, vili arakhnoid, menembus celah-celah di dura di atasnya dan menonjol ke dalam sinus dura. CSS direabsorpsi menembus

permukaan vilus-vilus ini untuk masuk ke sirkulasi darah di dalam sinus (Sherwood, 2009).

Lapisan meninges paling dalam adalah pia mater. Pia mater merupakan lapisan yang paling rapuh karena memiliki banyak pembuluh darah yang melekat erat ke permukaan otak dan medulla spinalis, mengikuti setiap tonjolan dan lekukan. Di daerah-daerah tertentu, lapisan ini masuk jauh ke dalam otak untuk membawa pembuluh darah berkontak dengan sel-sel endim yang melapisi ventrikel (Sherwood, 2009).



Gambar 2.3 Penampakan Meninges
(Tortora and Derrickson, 2009)

2.1.4 Cairan Serebrospinal

Cairan serebrospinal (CSS) mengelilingi dan menjadi bantalan bagi otak dan medulla spinalis. CSS memiliki berat jenis (densitas) hampir seperti berat jenis otak itu sendiri, sehingga otak pada hakikatnya mengapung atau tersuspensi di dalam lingkungan cairan khusus ini. Fungsi utama CSS adalah sebagai cairan peredam kejut untuk mencegah otak menumbuk bagian interior tengkorak yang keras ketika kepala tiba-tiba mengalami benturan.

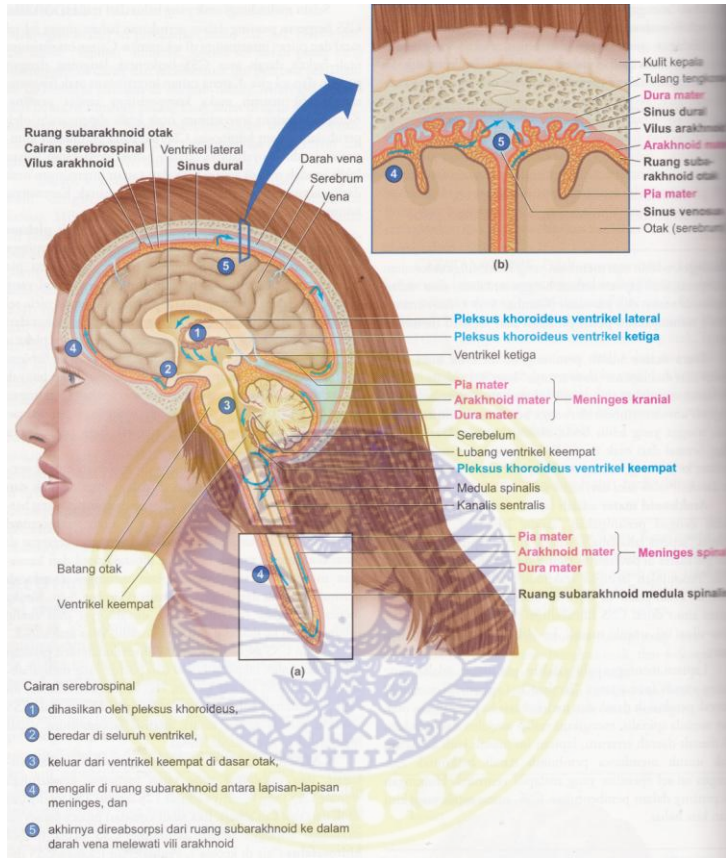
Selain melindungi otak yang halus dari trauma mekanis, CSS berperan penting dalam pertukaran bahan antara sel-sel saraf dan

cairan interstisium di sekitarnya. Cairan interstisium berkontak langsung dengan neuron dan sel glia. Karena cairan interstisium otak langsung membasahi neuron maka komposisinya sangat penting. Komposisi cairan interstisium otak lebih dipengaruhi oleh perubahan dalam komposisi CSS daripada perubahan komposisi darah. Hal ini dikarenakan pertukaran bahan lebih mudah terjadi antara CSS dan cairan interstisium otak daripada darah dan cairan interstisium otak. Karenanya, komposisi CSS harus diatur secara cermat.

Cairan serebrospinal (CSS) dibentuk terutama oleh pleksus kloroideus yang terdapat dibagian-bagian tertentu rongga ventrikel otak. Pleksus kloroideus terdiri dari massa pia mater kaya pembuluh darah berbentuk kembang kol yang masuk ke dalam kantung-kantung yang dibentuk oleh sel epindim. Cairan serebrospinal terbentuk sebagai akibat dari mekanisme transport selektif menembus membran pleksus kloroideus.

Setelah terbentuk, CSS mengalir melewati empat ventrikel yang saling berhubungan di dalam interior otak dan melalui kanalis sentralis sempit di medulla spinalis, yang berhubungan dengan ventrikel terakhir. Cairan serebrospinal keluar melalui lubang-lubang kecil dari ventrikel keempat di dasar otak untuk masuk ke ruang subarakhnoid dan kemudian mengalir antara lapisan-lapisan meninges di seluruh permukaan otak dan medulla spinalis. Ketika mencapai bagian atas otak, CSS direabsorpsi dari ruang subarakhnoid ke dalam darah vena melalui vilus arakhnoid.

(Sherwood, 2009)



Gambar 2.4 Hubungan Meninges dan CSS dengan Otak
(Sherwood, 2009)

2.2 Meningitis

Meningitis adalah peradangan pada meninges, yang mempunyai gejala berupa bertambahnya jumlah dan berubahnya susunan cairan serebrospinal (CSS) (Pearce, 2009). Sebagian besar kasus terjadi akibat infeksi, meskipun zat kimia juga dapat

menyebabkan meningitis (Burns and Kumar, 2004). Meningitis dapat dibagi menjadi meningitis bakteri dan meningitis aseptik. Meningitis bakteri dan pirogen merupakan inflamasi meninges akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri yang dapat menimbulkan respon polimorfonuklear di CSS. Meningitis aseptik merupakan inflamasi meninges tanpa adanya infeksi bakteri patogen pada kultur bakteri. Meningitis aseptik dibagi menjadi dua kategori, yaitu infeksi meninges nonbakteri (termasuk virus dan fungi meningitis), dan inflamasi meninges noninfeksi yang disebabkan gangguan sistemik, gangguan neoplastik, atau obat (Mace, 2008).

1. Meningitis Tuberkulosis

Meningitis tuberkulosis adalah infeksi pada meninges yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*. Meningitis tuberkulosis ditandai dengan gejala sakit kepala, demam, konsentrasi glukosa rendah pada CSS.

2. Meningitis Bakteri

Meningitis bakteri adalah infeksi meningitis yang disebabkan oleh bakteri *Neisseria meningitidis* (meningokokus), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokus), *Haemophilus influenzae*. Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah panas badan, nyeri kepala, dan fotofobia. Pada pemeriksaan fisik tanda yang paling khas adalah didapatkannya kaku kuduk.

3. Meningitis Virus

Infeksi virus adalah penyebab yang paling umum dari meningitis aseptik. Virus yang dapat menyebabkan meningitis virus adalah enterovirus, arbovirus, virus herpes simplex (biasanya tipe 2), koriomeningitis limfositik, varicella zoster, virus Epstein-Barr, sitomegalovirus, mumps, adenovirus, *human immunodeficiency*

virus. Meningitis virus ini hadir dengan gejala tiba-tiba mengalami sakit kepala, kaku kuduk, dan fotofobia.

4. Meningitis Jamur

Meningitis jamur terdapat pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, namun terkadang individu dengan kekebalan tubuh normal juga dapat terinfeksi. Meningitis jamur ini disebabkan oleh kriptokokus. Selain itu penyebab meningitis jamur ini tergantung pada geografi.

5. Meningitis Protozoa

Meningitis protozoa disebabkan parasit *Naegleria fowleri*. Protozoa ini ditemukan dalam air hangat, air yang tergenang dari tanah. Biasanya *Naegleria fowleri* menjangkit anak laki-laki atau pria dewasa muda. Selain *Naegleria fowleri*, *acanthamoeba* dan *Angiostrongylus cantonensis* juga dapat menyebabkan meningitis protozoa.

6. Meningitis Non-Infeksi

Penyebab dari meningitis non-infeksi adalah infeksi parameningeal (spinal atau intracranial abses, vena trombosis sinus, infeksi occult pranasal sinus), endokarditis, malignant meningitis (karsinoma, limfoma, leukemia), pendarahan subarakhoid, meningitis kimia, sarkoidosis, penyakit peradangan kronis lainnya, obat, meningitis *C. mollaret*.

7. Meningitis Berulang

Meningitis berulang berhubungan dengan adanya kelemahan sistem kekebalan tubuh, terutama cacat dari sistem komplemen dan agammaglobulinemia. Biasanya meningitis berulang menunjukkan adanya anatomi ruang CSS dan permukaan kulit atau rongga tubuh yang tidak steril. (Ginsberg, 2004; Ganeim, 2011)

2.3 Meningitis Bakteri

2.3.1 Epidemiologi

Meningitis bakteri merupakan penyakit yang sudah biasa terjadi di dunia dengan angka kematian yang tinggi. Prevalensi meningitis terjadi sebanyak 600.000 kasus di seluruh dunia setiap tahunnya, dengan 180.000 kematian dan 75.000 gangguan pendengaran yang berat. Setidaknya 25.000 kasus baru meningitis bakterial muncul tiap tahunnya di Amerika Serikat, tetapi penyakit ini jauh lebih sering ditemukan di negara-negara sedang berkembang (Ritarwan, 2006). Menurut WHO infeksi meningitis bakteri merupakan penyakit endemis dunia dengan angka kejadian sekitar 50.000 kasus per tahun dan akan meningkat pada bulan November sampai Mei (Karou, *et al.*, 2014).

Meningitis bakteri banyak menyerang pada pasien anak-anak, terutama bayi. Angka kejadian meningitis bakteri pada anak-anak mencapai 400 tiap 100.000 populasi. Angka ini jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan angka pada pasien dewasa, yaitu 1-2 tiap 100.000 populasi (Mace, 2008).

2.3.2 Faktor Resiko

Meningitis bakteri dapat menyerang individu pada berbagai umur dan berbagai kondisi kesehatan. Faktor resiko seorang individu terjangkit meningitis dapat dibedakan menurut umur, demografi/faktor sosioekonomi, terdapatnya bakteri patogen, dan immunosupresan:

1. Umur dan Demografi

Berdasarkan umur, individu yang sering terjangkit adalah kaum tua (umur lebih dari 60 tahun) dan anak-anak (anak-anak

berumur kurang dari 5 tahun terutama bayi baru lahir). Sedangkan berdasarkan demografi dan faktor sosioekonomi individu yang memiliki resiko untuk terjangkit meningitis bakteri adalah pria, suku Afrika amerika, berda dalam kelas sosioekonomi yang rendah, tinggal bersama banyak orang (contoh: pelatihan militer, asrama mahasiswa)

2. Terdapatnya Bakteri Patogen

Ada beberapa mekanisme bakteri patogen dapat masuk kedalam CSS, kebanyakan dikarenakan penyebaran hematogenesis. Faktor yang dapat menyebabkan bakteri patogen masuk dalam CSS adalah:

- a. Baru terjangkit
- b. Kontak dengan pasien meningitis bakteri
- c. Terjangkit infeksi (sinusitis, mastoiditis, otitis media)
- d. Penyalahgunaan obat intravena
- e. Kerusakan dural
- f. Keadaan pasca operasi otak
- g. Trauma otak
- h. Kerusakan bawaan

3. Pasien *Immunocompromised*

Ada hubungan antara immunosupresan dengan peningkatan resiko terjangkitnya meningitis bakteri terhadap seorang individu. Kondisi immunosuppressive meliputi diabetes, penggunaan alkohol, sirosis/gangguan hati, *asplenia* atau status *postsplenectomy*, kelainan hematologi (seperti *sickle cell disease*, *thalassemia major*), malignansi, kelainan immunologi (defisiensi komplemen, defisiensi immunoglobulin), HIV, dan terapi obat *immunosuppressive* (Mace, 2008).

Tabel II.1 Faktor resiko meningitis bakteri (Mace, 2008)

Umur
<ul style="list-style-type: none"> • Umur yang ekstrim: kaum tua (umur > 60 tahun); anak-anak (umur < 5 tahun), terutama bayi baru lahir
Demografi/faktor sosioekonomi
<ul style="list-style-type: none"> • Pria • Suku Afrika Amerika • Status sosioekonomi rendah • Tinggal bersama: pelatihan militer, asrama mahasiswa
Terpapar bakteri patogen
<ul style="list-style-type: none"> • Baru terjangkit • Tinggal bersama/kontak dengan pasien meningitis bakteri • Terjangkit infeksi: sinusitis, mastoiditis, otitis media • <i>Bacterial endocarditis</i> • Penyalahgunaan obat intravena • Kerusakan dural: status pasca operasi otak, adanya trauma pada SSP, kerusakan congenital • <i>Ventriculoperitoneal shunt, CNS devices</i> lainnya • Implan koklear
Immunosupresi
<ul style="list-style-type: none"> • Status pasca slenectomy • Kelainan hematologi: <i>sickle cell disease, thalassemia major</i> • Penyakit berbahaya • Diabetes • Penggunaan alkohol/sirosis • Kelainan imunologi: defisiensi komplemen, defisiensi immunoglobulin • HIV • Terapi obat immunosuppressive

2.3.3 Etiologi

Meningitis adalah peradangan pada meninges, yang mempunyai gejala berupa bertambahnya jumlah dan berubahnya susunan cairan serebrospinal (CSS) (Pearce, 2009). Sebagian besar kasus meningitis bakteri pada periode neonatus disebabkan oleh flora

dalam saluran genitalia ibu. Streptokokus grup B berkapsul dan *Escherichia coli*, khususnya merupakan patogen yang sangat penting bagi kelompok usia ini. Pada anak berusia 6 bulan atau lebih, *Haemophilus influenzae* merupakan penyebab sebagian besar meningitis bakteri. Namun frekuensinya telah jauh menurun selama tahun-tahun terakhir berkat diperkenalkannya vaksin yang efektif. *Streptococcus pneumoniae* saat ini merupakan penyebab tersering meningitis bakteri pada anak usia muda. *Neisseria meningitidis* merupakan penyebab tersering meningitis bakteri pada anak yang lebih tua, remaja, dan dewasa muda. Pada orang dewasa yang lebih tua, sebagian besar kasus meningitis bakteri disebabkan oleh *S. pneumoniae* dan berbagai basil gram negatif. *Listeria monocytogenes* merupakan penyebab penting meningitis bakteri pada usia lanjut, pasien dengan gangguan kekebalan tertentu, dan neonatus. *Staphylococcus aureus* dan batang gram negatif merupakan antigen yang sering ditemukan pada pasien yang menderita meningitis setelah pemasangan pirau (*shunt*) secara bedah pada pengobatan hidrosefalus (Burns and Kumar, 2004).

Tabel II.2 Bakteri penyebab meningitis bakteri berdasarkan umur dan keadaan pasien (Baoezier, dkk., 2006)

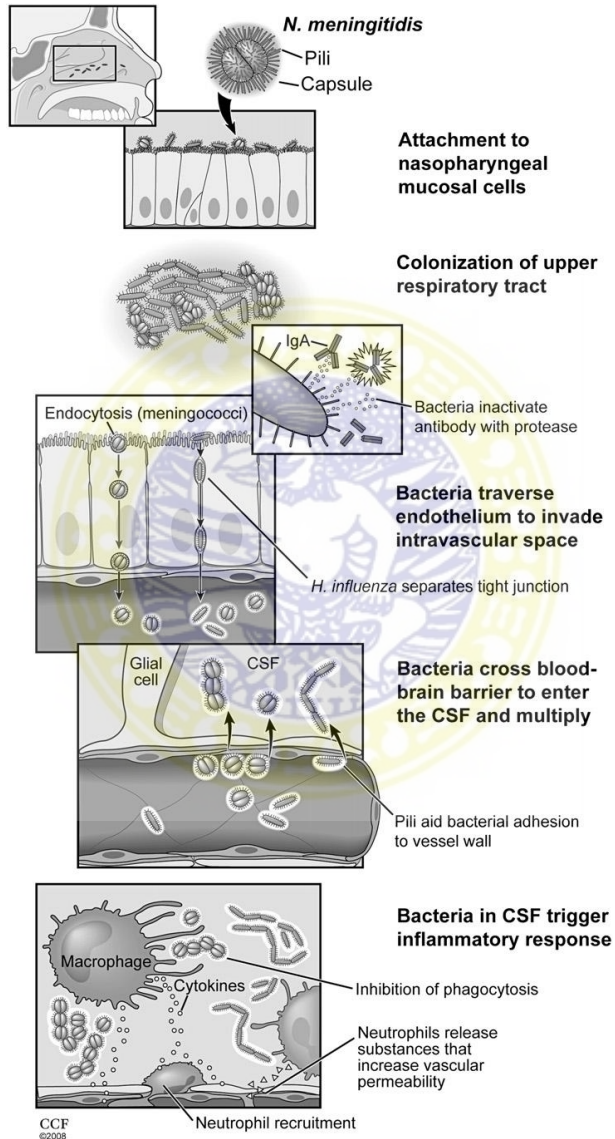
Umur/Keadaan	Penyebab/Bakteri
0 – 12 minggu	<ul style="list-style-type: none"> • Streptococcus grup B. • E. Coli • L. monocytogenes
3 bulan – 50 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • S. pneumoniae • N. meningitidis • H. influenza
> 50 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • S. pneumoniae • L. monocytogenes

	<ul style="list-style-type: none"> • Gram negative bacilli
Fraktur basis kranii	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococci • Gram negative bacilli • S. pneumoniae
Sesudah trauma kapitis dan operasi bedah saraf	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococci • Gram negative bacilli • S. pneumoniae
Penderita dengan pengobatan immunosupresan	<ul style="list-style-type: none"> • L. monocytogenes • Gram negative bacilli • S. pneumoniae • H. Influenzae

2.3.4 Patofisiologi

Otak dan medula spinalis dilindungi secara anatomis oleh 3 selaput otak (meningen, terdiri dari dura mater, arakhnoid, dan piamater) dan secara kimiawi oleh sawar darah otak. Secara umum, istilah meningitis menunjuk ke infeksi yang menyerang meningen. Infeksi yang ada menyebabkan selaput ini membengkak dan meradang, dan proses inflamasi yang ada merangsang reseptor-reseptor nyeri yang ada pada selaput itu sehingga menimbulkan gejala nyeri dan kaku kuduk (Ganeim, 2011).

Bakteri dapat mencapai struktur intracranial melalui beberapa cara. Secara alami bisa disebabkan oleh penyebaran hematogen dan infeksi di nesofaring atau perluasan infeksi dari struktur intracranial misalnya sinusitis atau infeksi telinga tengah. Infeksibakterial pada SSP juga dapat terjadi karena trauma kepala yang merobek duramater, atau akibat tindakan bedah saraf (Mace, 2008).



Gambar 2.5 Patofisiologi Meningitis (Mace, 2008)

Meningitis bakteri bermula dengan kolonisasi bakteri di nasofaring. Bakteri menghasilkan Immunoglobulin A (IgA) protease. IgA protease menginaktifkan IgA host dengan memecah antibodi. Perusakan antibodi IgA menyebabkan pertahanan antibodi lokal host tidak aktif juga, menyebabkan barier mukosa rusak, sehingga bakteri dapat masuk dan menempel dalam mucosa nasofaring. Bakteri menempel pada sel epitel mukosa nasofaring menggunakan fimbria atau fili. Ketika sel cilia dari host rusak yang bisa disebabkan oleh infeksi virus dan merokok kemampuan dalam mencegah adanya pelekatan bakteri pada mucosa berkurang. Bakteri akhirnya dapat masuk dalam aliran darah dengan menyelinap melalui celah antar sel (Mitropoulos, *et al.*, 2008).

Bakteri yang dapat menyebabkan meningitis bakteri akut memiliki kapsul polisakarida (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan *N. meningitidis*) yang dapat terhindar dari sistem pertahanan seluler ketika berada di aliran darah, karena kapsul tersebut bersifat antifagositosis dan antikomplemen. Bakteri dalam aliran darah kemudian akan sampai pada kapiler susunan saraf pusat (SSP) kemudian akan masuk ke dalam CSS. Dikarenakan sistem pertahanan pada daerah BBB rendah, bakteri dapat dengan cepat membelah diri setelah memasuki CSS. Level pertahanan yang lemah, level immunoglobulin lemah, dan berkurangnya aktivitas *opsonic* yang menyebabkan ketidakmampuan *host* dalam mengganggu fagositosis dari bakteri (Mace, 2008).

Kerusakan di dalam jaringan otak terjadi akibat peningkatan reaksi inflamasi yang disebabkan adanya komponen dinding bakteri. Komponen bakteri di CSS berupa endotoksin (bagian dari dinding sel bakteri gram negatif) dan asam teichoic (bagian dari dinding sel

bakteri gram positif) akan memicu munculnya sitokin pro inflamasi, berupa interleukin (IL)-1, interleukin (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF), dan lainnya yang dirilis oleh berbagai macam sel, seperti makrofag, mikroglia, sel meningeal, dan sel endotel (McPhee and Ganong, 2006).

Selanjutnya akan terjadi proses yang lebih kompleks dari sitokin (meliputi pelepasan Il-6, platelet activating factor dan leukonutrien) yang akan merusak *Blood Brain Barrier* (BBB). Kerusakan BBB akan memudahkan masuknya leukosit dan komplemen ke dalam ruang subarakhnoid disertai masuknya albumin. Hal ini akan menyebabkan timbulnya edema vasogenik di otak. Leukosit dan mediator-mediator pertahanan tubuh lainnya akan menyebabkan perubahan patologis lebih lanjut (seperti thrombosis vena dan vaskulitis) sehingga akan terjadi iskemi otak dan dapat menimbulkan edema sitotoksik di otak (Eschenauer, *et al.*, 2013).

Proses inflamasi lebih lanjut akan menyebabkan gangguan reabsorpsi CSS di granula arachnoid yang berakibat meningkatnya tekanan intracranial sehingga dapat menimbulkan edema interstisial di otak. Keadaan edema otak itu akan diperberat dengan dihasilkannya asam arakhidonat dan metabolitnya yang dikeluarkan oleh sel otak yang rusak dan adanya asam lemak yang dilepaskan dari leukosit polimorfonuklear (Ganeim, 2011).

2.3.5 Gambaran Klinis

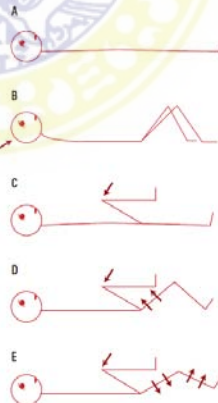
Gejala klinis yang sering timbul adalah demam, kaku kuduk, perubahan status mental (kebingungan), menggigil, muntah, fotofobia, dan sakit kepala parah. Gejala lainnya yang muncul adalah lekas marah, delirium, mengantuk, lesu, letargi, malaise, kejang, dan

koma. Tanda dan gejala klinis pada anak-anak juga dapat mencakup ubun-ubun menonjol, apnea, ruam purpura, dan kejang. Kejang terjadi lebih sering pada anak-anak (20% -30%) dibandingkan pada orang dewasa (0% -12%) (Mace, 2008).

Kernig dan Brudzinski *sign* kadang muncul tetapi kurang sensitif pada anak dan hanya muncul pada sebagian orang dewasa dengan meningitis. Kernig *sign* dikatakan positif apabila pasien membentuk sudut 90° kemudian diperpanjang menjadi 135° dan terjadi kejang. Sedangkan Brudzinski *sign* melibatkan dua tanda yaitu leher dan kaki. Pada Brudzinski *neck sign*, kepala digerakkan menuju dagu apabila diikuti dengan terangkatnya lutut dan pinggul, maka brudzinski *sign* positif. Selain itu brudzinski *coningental sign*, ditandai dengan apabila diangkatnya salah satu kaki dan diikuti dengan terangkatnya kaki yang lainnya, maka brudzinski *sign* positif. Gambaran Kernig dan Brudzinski *sign* dapat dilihat pada gambar 2.6 dan 2.7 (Mitropoulos, *et al.*, 2008).



Gambar 2.6 Kernig Sign
(Mitropoulos, *et al.*, 2008)



Gambar 2.7 Brudzinski Sign
(Mitropoulos, *et al.*, 2008)

Gambaran klinis pada pasien meningitis bakteri dipengaruhi oleh umur. Pada pasien anak-anak gambaran klinisnya kurang menonjol. Selain itu, pada pasien anak khususnya bayi, orang tua, dan immunosupresi mungkin tidak memiliki fitur klasik meningitis. Pasien-pasien ini sering memiliki presentasi yang halus (Mitropoulos, *et al.*, 2008).

2.3.6 Diagnosis

Diagnosis meningitis bakteri dapat ditegakkan berdasarkan:

1. Gejala Klinis

Apabila pasien datang dengan adanya gejala berupa demam, kaku kuduk, penurunan kesadaran patut dicurigai adanya meningitis bakteri.

2. Pungsi Lumbal (*lumbar puncture/ LP*)

Dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal, apabila didapatkan hasil:

- a. Peningkatan jumlah sel, kadang bisa mencapai puluhan ribu (terutama polimorfonuklear)
- b. Total protein meningkat
- c. Kadar glukosa rendah
- d. Ditemukannya mikroorganisme dalam CSS

(Baoezier, dkk., 2006)

Tabel II.3 Gambaran CSS pada Meningitis Bakteri (Goodwin and Hartis, 2008)

Parameter CSS	Komposisi CSS	
	Normal	Meningitis Bakteri
Leukosit (mm^3 , x $10^9/\text{L}$)	Kurang dari 5 (Kurang dari 0,005)	1000-lebih dari 5000 (1,0-lebih dari 5,0)
Leukosit Pembeda (%)	Lebih dari 85% monosit	$\geq 80\%$ PMNs (Polimorfonuklear Neutrofil)
Protein (mg/dL, mg/L)	< 50 mg/dL	Lebih dari 100 (lebih dari 1000)
Glukosa (mg/dL, mmol/L); CSS: rasio serum glukosa	45-80 (2,5-4,44) $\geq 0,6$ serum glukosa	5-40 (0,28-2,22) kurang dari 0,4 serum glukosa
Kultur CSS	Negatif	Kultur gram positif (60-90%)

Pada pemeriksaan untuk menentukan adanya meningitis bakteri hal yang harus dilakukan adalah pengamatan adanya gejala dan tanda klinis dari meningitis. Apabila nampak gejala dan tanda klinis meningitis, maka selanjutnya dilakukan pemeriksaan *lumbar puncture*. Pemeriksaan *lumbar puncture* untuk mendapatkan CSS yang akan diperiksa komposisinya sehingga dapat menunjukkan infeksi yang terjadi. Sebelum pemeriksaan *lumbar puncture* perlu dilakukan CT scan kepala pada adanya keadaan papiledema yang nyata, penurunan kesadaran yang mendalam atau yang memburuk dengan cepat, didapatkannya defisit neurologi fokal termasuk adanya kejang parsial, serta kecurigaan lesi desak ruang intrakranial. Apabila hasil CT scan menunjukkan tidak adanya masalah maka dapat dilakukan tindakan *lumbar puncture*. Ada hal lain yang menjadi kontra indikasi yang menyebabkan pemeriksaan *lumbar*

puncture tidak dapat dilakukan, yaitu adanya infeksi lokal di punggung bawah tempat dilakukannya *lumbar puncture*, syok, koagulopati, jumlah trombosit < 50.000 pada pemeriksaan darah tepi. Pemeriksaan CT scan ini menjadi penting untuk menjamin keamanan dalam pemeriksaan *lumbar puncture*. Pemeriksaan tambahan lain yang bisa dilakukan jika tersedia adalah pemeriksaan tes aglutinasi latex terhadap tiga kuman penyebab yang sering, atau dilakukan PCR (Baoezier, dkk., 2006; Ganeim, 2011; Goodwin and Hartis, 2008).

2.3.7 Manajemen Terapi

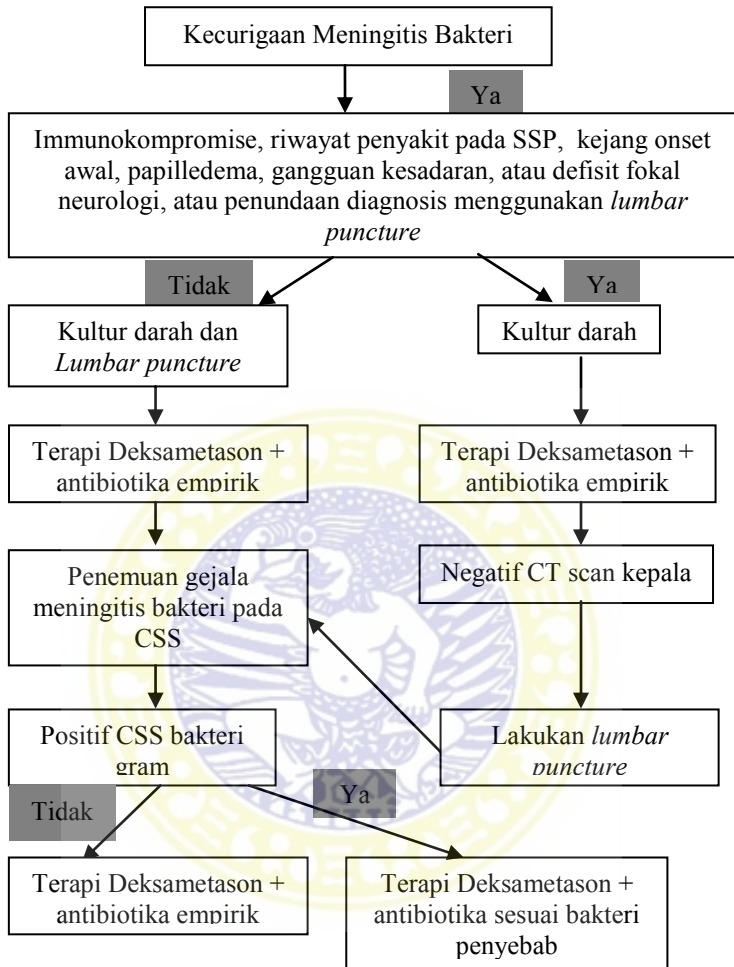
Tujuan pengobatan pada meningitis bakteri adalah mencegah kematian dan sisa defisit neurologis, membasmi atau mengendalikan bakteri penyebab, memperbaiki tanda dan gejala klinis, dan mengidentifikasi langkah-langkah untuk pencegahan di masa mendatang (Goodwin and Hartis, 2008).

Terapi antibiotika pada meningitis bakteri harus disesuaikan dengan bakteri penyebab. Hal tersebut dapat dilakukan setelah didapatkan hasil kultur positif pada CSS. Perlu diperhatikan bahwa terapi antibiotika empiris harus tetap dilakukan tanpa harus menunggu hasil kultur atau tes diagnostik lainnya. Antibiotika yang dapat digunakan adalah vankomisin ditambah seftriakson atau sefotaksim. Terapi antibiotika harus segera diubah setelah bakteri patogen diketahui. Apabila pada hasil kultur negatif, terapi harus tetap dilanjutkan menggunakan terapi antibiotika empiris (Smith, 2005).

Meningitis terjadi di daerah dengan pertahanan yang rendah, sehingga bakteri dapat bereplikasi dengan cepat. Penggunaan

antibiotika dosis tinggi secara parenteral umum digunakan untuk mengobati meningitis bakteri. Dosis yang tinggi dan penggunaan parenteral menyebabkan tercapainya konsentrasi efektif pada CSS cepat tercapai sehingga dapat mengurangi resiko komplikasi (Goodwin and Hartis, 2008).

Algoritma tatalaksana meningitis bakteri menurut IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) *Guidelines* dapat dilihat pada gambar 2.8. Ketika ada kecurigaan meningitis bakteri, sampel darah harus segera diambil untuk dilakukan kultur. *Lumbar puncture* juga harus segera dilakukan untuk menentukan apakah komposisi CSS sesuai dengan diagnosis klinis. Dalam menunggu hasil kultur, terapi empiris harus dilakukan berdasarkan usia dan kondisi pasien meningitis. Setelah analisis CSS dilakukan, untuk pasien dengan hasil pewarnaan gram positif, diberikan terapi antimikroba definitif, namun apabila hasil pewarnaan gram negatif terapi empiris tetap dilanjutkan. Pada beberapa pasien tidak dapat dilakukan *lumbar puncture* dikarenakan ketidak mampuan sekunder untuk melakukan *lumbar puncture*, peningkatan tekanan intrakranial, dan lain sebagainya yang dapat menghalangi dilakukannya *lumbar puncture*, maka dapat dilakukan CT scan sebelum dilakukan *lumbar puncture*. Terapi empiris harus tetap diberikan pada pasien ini sebelum melakukan CT scan, dimana kemungkinan akan adanya perbedaan yang signifikan dari konsentrasi CSS apabila dibandingkan dengan pemeriksaan *lumbar puncture* tanpa pemberian antibiotika terlebih dahulu. Apabila hasil CT scan menunjukkan tidak adanya masalah dapat segera dilakukan *lumbar puncture* (Tunkel, *et al.*, 2004).



Gambar 2.8 Bagan tatalaksana meningitis bakteri pada pasien dewasa (Tunkel, *et al.*, 2004)

2.4 Antibiotika

Antibiotika adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat

pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Antibiotika digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi akibat kuman atau juga untuk prevensi infeksi (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.4.1 Penembusan Antibiotika pada CSS

Pemilihan antibiotika untuk terapi meningitis bakteri didasari dengan kemampuannya dalam menembus dan mencapai konsentrasi efektif di CSS. Antibiotika yang memiliki berat molekul yang rendah dapat dengan mudah masuk kedalam CSS dibandingkan dengan antibiotika yang memiliki berat molekul tinggi. Antibiotika yang dapat terionisasi pada pH fisiologis dan patologis juga dapat masuk kedalam CSS dengan cara difusi. Kelarutan dalam lemak juga mempengaruhi antibiotika dapat masuk kedalam CSS. Antibiotika yang larut dalam lemak dapat lebih mudah masuk dibandingkan larut air. Antibiotika yang tidak terikat kuat pada protein plasma juga dapat melewati CSS. Antibiotika dengan berat molekul besar, bersifat polar, dapat pula memebus CSS dengan bantuan sistem transport pembawa (Mitropoulos, *et al.*, 2008). Selain karakteristik obat, integritas BBB juga menentukan penetrasi antibiotika kedalam CSS. Beberapa antibiotika meningkat kemampuan penetrasi kedalam CSS dapat meningkat dengan adanya peradangan pada meninges (Goodwin and Hartis, 2008). Adanya peradangan dapat meningkatkan penetrasi antibiotika kedalam CSS melalui kerusakan *tight junction* diantara kapiler sel endotel dan penurunan aktivitas dari pompa *efflux* yang tergantung pada energi dalam pleksus koroid (Mitropoulos, *et al.*, 2008).

Tabel II.4 Karakteristik Antibiotika Menembus CSS
(Mitropoulos, *et al.*, 2008)

Sangat Baik ^a
Kloramfenikol, Pirazinamid, Sikloserin, Rifampin, Etionamid, Sulfonamida, Isoniazid, Trimethoprim, Metronidazole
Baik ^b
Acyclovir, Ganciclovir, Ampisillin ± sulbaktam, Imipenem, Aztreonam, Levofloksasin, Carbenisillin, Linezolid, Sefotaksim, Meropenem, Seftazidim, Mezlosillin, Seftizosim, Moksifloksasin, Seftriakson, Nafsillin, Sefuroksim, Ofloksasin, Ciprofloksasin, Penisillin G, Colistin, Piperasillin, Daptomisin, Pyrimethamin, Ethambutol, Quinupristin/dalfopristin, Fluconazol, Ticarcillin ± <i>clavulanic acid</i> , Flusitosin, Vankomisin, Foskarnet, Vidarabin
Kurang ^c
Aminoglikosia, Sefalosporin (generasi kedua), Amphoterisin B, Clindamisin, Cefoperazon, Itrakonazol, Sefalosporin (generasi pertama), Ketokonazol

^a Penetrasi di CSS baik tanpa memperhatikan inflamasi pada meninges

^b Penetrasi di CSS tercapai ketika ada inflamasi pada meninges

^c Penetrasi sering tidak mencukupi meskipun ada inflamasi pada meninges

2.5 Terapi Antibiotika

Terapi Antibiotika pada meningitis bakteri dibedakan menjadi dua, yaitu terapi empirik dan definitif. Menurut Jawetz dalam Utami, 2012 terapi empiris merupakan terapi yang diberi berdasarkan diagnosa klinis dengan pendekatan ilmiah dari klinisi. Terapi empiris antibiotika pada pasien meningitis bakteri diberikan sebelum hasil CSS diketahui. Terapi empiris antibiotika harus segera dilakukan apabila dicurigai terkena meningitis bakteri. Pemberian antibiotika empiris dapat segera dilakukan tanpa harus menunggu hasil tes *lumbar puncture*. Penggunaan antibiotika empiris ini harus terus

dilakukan setidaknya selama 48 sampai 72 jam, atau sampai didapatkan hasil diagnosis bakteri. Pemilihan antibiotika dalam terapi empiris harus disesuaikan dengan umur dan kondisi pasien meningitis bakteri (Mitropoulos *et al.*, 2008). Pemilihan antibiotika empiris dapat dilihat pada tabel II.5. Terapi antibiotika empiris menggunakan antibiotika berspektrum luas yang dapat masuk ke dalam ruang subarachnoid. Pemberian antibiotika empiris diberikan ketika bakteri penyebab belum diketahui dan apabila didapatkan hasil kultur gram negatif. (Mace, 2008).

Tabel II.5 Rekomendasi Terapi Empiris Antibiotika Untuk Meningitis Bakteri (Eschenauer *et al.*, 2013)

Kelompok Umur atau Kondisi	Rekomendasi Terapi	Alternatif Terapi
Neonates (<1 bulan)	Ampisillin + sefotaksim	Ampisillin + gentamisin
Bayi dan anak-anak (1-23 bulan)	Sefotaksim atau seftriakson + vankomisin	Vankomisin + rifampin + aztreonam
Anak-anak dan dewasa (2–50 tahun)	Sefotaksim atau seftriakson + vankomisin	Vankomisin + rifampin + aztreonam
Orang tua (>50 tahun)	Ampisillin, sefotaksim atau seftriakson + vankomisin	Vankomisin + TMP-SMX + aztreonam
Postneurosurgical	Vankomisin + seftazidim	Vankomisin + sefepim atau meropenem
Trauma Kepala tertutup	Sefotaksim atau seftriakson + vankomisin	Vankomisin + rifampin + aztreonam
Penetrating Trauma Kepala	Vankomisin + seftazidim	Vankomisin + sefepim atau meropenem
Penampakan faktor resiko (alkoholism dan perubahan status imun)	Vankomisin + seftriakson atau sefotaksim + ampisillin	Vankomisin + trimetropim-sulfametoksazol + aztreonam

Setelah hasil kultur dan sensitivitas antibiotika diketahui, maka harus segera dilakukan terapi definitif (Eschenauer *et al.*, 2013). Menurut Jawetz dalam Utami, 2012 terapi definitif merupakan terapi yang diberikan berdasar hasil pemeriksaan mikrobiologis yang sudah pasti jelas kuman dan spektrum kepekaan antibiotiknya. Pemilihan antibiotika definitif dapat dilihat pada tabel II.6.

Tabel II.6 Antibiotika pilihan pertama dan antibiotika alternatif untuk terapi meningitis bakteri (Mitropoulos *et al.*, 2008)

Organisme	Antibiotika Utama	Antibiotika Alternatif
Gram Positif		
<i>Streptokokus pneumoniae</i>		
Penicillin susceptible	Penisillin G atau ampisillin (A-III)	Sefotaksim (A-III), seftriakson (A-III), kloramfenikol (A-III)
Penicillin intermediate	Sefotaksim atau seftriakson (A-III)	Sefepim (B-II), meropenem (B-II), moxifloksasin (B-II), linezolid (C-III)
Penicillin resistant	Vankomisin ^a + Sefotaksim atau seftriakson (A-III)	Sefepim (B-II), meropenem (B-II), moxifloksasin (B-II), Linezolid (C-III)
<i>Streptokokus grup B</i>		
	Penisillin G atau ampisillin ± gentamisin ^a (A-III)	Sefotaksim (B-III), seftriakson (B-III), kloramfenikol (B-III)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafsillin atau oxasillin (A-III)	Vankomisin ^a (A-III), meropenem (B-III)
Methicillin resistant	Vankomisin ^a (A-III)	Trimethoprim-

		sulfamethoksazol (A-III), linezolid (B-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vankomisin ^a (A-III)	Linezolid (B-III)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penisillin G atau ampisillin ± gentamisin ^a (A-III)	Trimethoprim- sulfamethoksazol (A-III), meropenem (B-III)

Gram Negatif

<i>Neisseria meningitis</i>		
Penicillin susceptible	Penisillin G atau ampisillin (A-III)	Sefotaksim (A-III), seftriakson (A-III), kloramfenikol (A-III)
Penicillin resistant	Sefotaksim atau seftriakson (A-III)	Kloramfenikol (A-III), meropenem (A-III), fluoroquinolon (A-III)
<i>Haemophilus influenza</i>		
β-Lactamase negative	ampisillin (A-III)	Sefotaksim (A-III), seftriakson (A-III), kloramfenikol (A-III), Sefepim (A-III), fluoroquinolon (A-III)
β-Lactamase positive	Sefotaksim atau seftriakson (A-I)	Sefepim (A-I), fluoroquinolon (A-III), kloramfenikol (A-III)
<i>Enterobacteriaceae</i>		
	Sefotaksim atau seftriakson (A-II)	Sefepim (A-III), fluoroquinolon (A-III), meropenem (A-III), aztreonam (A-III)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim atau seftazidim (A-II) ± tobramisin ^{a,b} (A-III)	Ciprofloksasin (A-III), meropenem (A-III), piperasillin + tobramisin ^{a,b} (A- III), <i>colistin sulfomethate</i> ^{a,c} (B-III), aztreonam (A-III)

Rekomendasi *Wisconsin Avenue Strength*: A, Bukti yang baik untuk mendukung rekomendasi untuk digunakan; harus selalu ditawarkan. B, Bukti moderat untuk mendukung rekomendasi untuk digunakan; umumnya harus ditawarkan.

Quality of evidence: I, bukti dari ≥ 1 acak benar, percobaan terkontrol. II, bukti dari ≤ 1 percobaan klinis yang dirancang dengan baik, tanpa pengacakan, dari studi kohort atau analitik kasus terkontrol (sebaiknya > 1 pusat) atau dari beberapa *time series*. III,

bukti dari pendapat otoritas, berdasarkan pengalaman klinis, penelitian deskriptif, atau laporan komite ahli.

^a Monitoring kadar obat dalam serum

^b Pemberian SSP langsung dapat ditambahkan

^c Harus disediakan untuk infeksi pseudomonas atau *Acinetobacter multi drug resistant* yang semua pilihan terapi lain telah habis.

^d Termasuk *Escherichia coli* dan spesies *Klebsiella*.

^e Berdasarkan pengalaman klinis; rekomendasi tidak jelas

II.7 Daftar Antibiotika Dan Dosis Yang Digunakan Untuk Meningitis bakteri Menurut Pedoman Diagnosis Dan Terapi Bagian Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Baoezier dkk., 2006)

Antibiotika	Dosis total sehari untuk dewasa	Interval pemberian
Penisilin G	24 juta U/hari	2-4 jam
Ampisilin	12-18 gr/hari	4 jam
Sefotaksim	8-12 gr/hari	4 jam
Seftriakson	4 gr/hari	4 jam
Khloramfenikol	4 gr/hari	6 jam
Amikasin	1 gr/hari	6 jam
Kanamisin	1 gr/hari	8 jam
Gentamisin	200 mg/hari	8 jam
Trimetoprim-Sulfametoksazol	10 mg/kg/hari (trimetoprim)	8-12 jam
Metronidazol	1-2 gr/hari	12 jam
Sulbenisilin	12 gr/hari	4 jam
Kloksasilin	12 gr/hari	4 jam
Siprofloksasin	1,5 gr/hari	12 jam
Pefloksasin & ofloksasin	800 mg/hari	12 jam
Vankomisin	3 gr/hari	6 jam
Oksasilin	9-12 gr/hari	4 jam
Imipenem	2 gr/hari	6 jam

Lama pengobatan meningitis bakteri bersifat individualis umumnya berdasarkan respon dari terapi, faktor penyulit, dan bakteri penyebab (Eschenauer *et al.*, 2013). Pada meningitis bakteri yang

disebabkan oleh *S. pneumoniae* lama pengobatan berkisar 10 hingga 14 hari. Ketika *N. meningitis* sebagai bakteri penyebabnya lama terapi selama 7 hari, apabila disebabkan oleh *L. monocytogenes* lama terapinya hingga lebih dari 21 hari (Mitropoulos *et al.*, 2008). Lama pengobatan pasien meningitis bakteri berdasarkan bakteri penyebab dapat dilihat dalam tabel II.8.

Tabel II.8 Lama Terapi Berdasarkan Bakteri Penyebab
(Mitropoulos *et al.*, 2008)

Bakteri Penyebab	Rekomendasi Lama Terapi
Gram Positif	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 hari
<i>Streptococcus</i> grup B	14-21 hari
<i>Staphylococcus aureus</i>	14-21 hari
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14-21 hari
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21 hari
Gram Negatif	
<i>Neisseria meningitis</i>	7 hari
<i>Haemophilus influenza</i>	7 hari
<i>Enterobacteriaceae</i>	21 hari
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 hari

2.6 Penggolongan Antibiotika

2.6.1 Senyawa Beta-Laktam

Antibiotika β -laktam menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi dalam sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel adalah suatu lapisan luar yang kaku dan khas untuk spesies bakteri, dan sepenuhnya membungkus membran sitoplasma, mempertahankan bentuk dan integritas sel, dan mencegah lisis sel akibat tekanan osmotik tinggi. Dinding sel tersusun dari suatu polimer polisakarida dan polipeptida berkaitan silang yang kompleks, yakni peptidoglikan. Polisakarida ini mengandung gula amino yang berselang-seling, yakni N-asetilglukosamin dan asam N-asetilmuramat. Satu peptida mengandung lima asam amino dikaitkan dengan gula asam N-asetil muramat. Peptida ini berahir di D-alanil-D-alanin. *Penicillin-binding protein* (PBP, suatu enzim) memotong alanin terminal tersebut pada proses pembentukan suatu ikatan silang dengan peptida di dekatnya. Ikatan silang tersebut membentuk struktur dinding sel menjadi kaku. Antibiotik β -laktam, yang secara struktural merupakan analog substrat PBP yaitu, D-ala-D-alamiah, berikatan secara kovalen dengan tempat aksi di PBP. Ikatan ini menghambat aksi transpeptidase, menghentikan sintesis peptidoglikan sehingga sel akan mati (Chambers, 2007).

Golongan β -laktam memiliki berat molekul sekitar 400 Da dan terikat pada protein plasma 0-95%. Golongan ini merupakan asam lemah dengan nilai pKa antara 2,75 hingga 4. Afinitas golongan ini terhadap pompa *efflux* bervariasi. Penetrasi kedalam CSS dengan tidak adanya peradangan rendah (Nau, *et al.*, 2010).

2.6.1.1 Penisilin

Penisilin dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok penisilin (contohnya penisilin G, penisilin V, dan penisilin K) , penisilin antistafilokokus (contohnya metisilin, nafsilin, penisilin isoksazolil), dan penisilin berspektrum luas (contohnya aminopenisilin, karbopenisilin, ureidopenisilin). Kelompok penisilin memiliki aktivitas terkuat terhadap organisme gram positif, kokus gram negatif, dan mikroorganisme anaerob yang tidak menghasilkan β -laktamase. Akan tetapi kelompok ini hanya sedikit efektif terhadap batang gram negatif, dan dihidrolisis oleh β -laktamase. Kelompok penisilin antistafilokokus resisten terhadap β -laktamase stafilokokus. Kelompok ini efektif terhadap stafilokokus dan streptokokus tetapi tidak efektif terhadap enterokokus, bakteri anaerob, kokus dan batang gram negatif. Kelompok penisilin berspektrum luas memiliki aktifitas seperti penisilin dan efektifitasnya meningkat pada bakteri gram negatif. Spektrum antibakteri ini serupa kelompok penisilin, namun lebih rentan terhadap hidrolisis β -laktamase dan efektifitasnya meningkat pada organisme gram negatif (Deck and Winston, 2012).

Penisilin tidak dapat masuk kedalam CSS ketika meninges dalam keadaan normal. Konsentrasi penisilin pada CSS sangat kecil (kurang dari 1 %) pada meninges normal. Namun ketika meninges dalam keadaan inflamasi berat penisilin dapat berpenetrasi dengan mudah kedalam CSS. Pada keadaan inflamasi meninges kadar penisilin di CSS mencapai 5%, dan sudah efektif dalam membunuh mikroorganisme (Petri, 2006).

Penisilin secara umum tidak bersifat toksik. Kebanyakan efek sampingnya terjadi karena hipersensitivitas. Reaksi alergi yang

timbul dapat berupa syok anafilaktik, urtikaria, demam, pembengkakan sendi, edema angioneurotik, pruritis hebat, ganggun pernafasan, dan berbagai ruam kulit Lesi mulut, demam, nefritis interstisial, eosinofilia, anemia hemolitik juga dapat terjadi. Pada pasien gagal ginjal penisilin dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kejang (Chambers, 2007).

a. Penisilin G

Penisilin G merupakan obat pilihan untuk infeksi yang disebabkan oleh streptokokus, meningokokus, enterokokus, pneumokokus yang rentan terhadap penisilin, stafilokokus yang tidak menghasilkan β -laktamase, *Treponema pallidum* dan banyak spiroketa lainnya, spesies klostridium, aktinomises, dan batang gram positif serta organisme anaerob gram negatif yang tidak menghasilkan β -laktamase (Chambers, 2007).

Penisilin G sangat rentan terhadap hidrolisis asam dan hanya sekitar 15-30% yang diserap pada saluran cerna pada penggunaan oral. Adanya makanan dapat menurunkan penyerapan penisilin G. Penisilin G didistribusikan secara luas dari penyerapan di saluran cerna. Konsentrasi penisilin G pada CSS rendah ketika meninges tidak mengalami peradangan meninges, sedangkan ketika mengalami peradangan konsentrasi penisilin G pada CSS meningkat. Penisilin G terikat protein plasma sekitar 45-68%. Penisilin G dan metabolitnya diekskresikan dalam urin terutama oleh sekresi tubular. Sejumlah kecil obat juga diekskresikan dalam empedu (McEvoy, 2008).

Pada terapi meningitis penisilin G diberikan secara intravena maupun intramuskular dengan dosis 24 juta Unit/hari dengan interval pemberian 2-4 jam (Tatro, 2003; Baezier *et al.*, 2006).

Efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan penisilin G sama seperti golongan penisilin pada umumnya (McEvoy, 2008). Kloramfenikol dapat menyebabkan sinergisme atau antagonisme dengan penisilin G. Penggunaan eritromisin dapat menyebabkan sinergisme atau antagonisme dengan penisilin G. Probenesid menyebabkan peningkatan konsentrasi serum penisilin. Tetrasiklin dapat merusak efek bakterisida penisilin G (Tatro, 2003).

b. Ampisilin

Ampisilin memiliki aktivitas terhadap bakteri gram negatif lebih besar dibandingkan dengan penisilin G. Hal ini disebabkan karena kemampuan ampisilin menembus membran luar organisme gram negatif lebih besar. Ampisilin dinaktifkan dengan β -laktamase (Deck and Winston, 2012).

Seperti golongan penisilin lainnya, ampisilin oral mengalami absorpsi terutama di duodenum dan jejunum. Ampisilin umumnya stabil dalam asam lambung dan 30-55% dosis oral obat diserap dalam saluran pencernaan dalam keadaan puasa. Ampisilin umumnya didistribusikan ke cairan asites, cairan pleura, dan cairan sinovial. Ampisilin juga didistribusikan ke dalam hati, paru-paru, kantong empedu, prostat, otot, efusi telinga tengah, sekresi bronkial, dahak, sinus maksilaris, dan amandel. Pada pemberian ampisilin secara oral, intramuskular ataupun intravena konsentrasi pada CSS rendah pada pasien meningitis tanpa adanya peradangan meninges. Konsentrasi lebih tinggi dapat dicapai ketika ada peradangan pada meninges. Waktu paruh ampisilin pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal adalah 0,7-1,4 jam. Ampisilin cepat diekskresikan dalam urine melalui sekresi tubular ginjal dan filtrasi glomerulus.

Ampisilin juga diekskresikan dalam tinja dan empedu dalam jumlah yang kecil (McEvoy, 2008).

Ampisilin intravena digunakan pada orang dewasa, neonatus, dan anak-anak untuk pengobatan meningitis yang disebabkan *H. influenza*, *S. pneumoniae*, atau *N. meningitidis*. Ampisilin intravena juga dapat digunakan sendiri atau kombinasi dengan aminoglikosida untuk pengobatan meningitis yang disebabkan *L. monocytogenes* (McEvoy, 2008). Penggunaan ampisilin untuk terapi meningitis bakteri adalah sebanyak 12-18 gram/hari dengan interval waktu pemberian 4 jam (Baoezier *et al.*, 2006).

Efek samping yang paling sering terjadi pada pemberian ampisilin adalah efek pada saluran pencernaan, rash, reaksi hipersensitivitas. Diare juga sering dilaporkan pada penggunaan ampisilin (McEvoy, 2008). Penggunaan bersama rifampisin dapat merusak efek bakterisida ampisilin (Tatro, 2003).

c. Oksasilin

Oksasilin diindikasikan untuk infeksi stafilokokus yang menghasilkan β -laktamase. Oksasilin tahan terhadap inaktivasi asam lambung dan cepat diabsorpsi dalam saluran pencernaan. Pada orang dewasa normal oksasilin diabsorpsi sebanyak 30-35% di saluran pencernaan. Adanya makanan dapat menurunkan absorpsi dari oksasilin. Oksasilin didistribusikan ke cairan sinovial, pleura, perikardial, dan asites. Obat ini juga didistribusikan ke dalam tulang, paru-paru, dahak, dan empedu. Konsentrasi oksasilin pada CSS rendah pada meningitis tanpa peradangan. Oksasilin terikat protein plasma sebesar 89-94%. Waktu paruh oksasilin pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal adalah 0,3-0,8 jam. Oksasilin dan

metabolitnya cepat diekskresikan dalam urin terutama oleh sekresi tubular dan filtrasi glomerulus (McEvoy, 2008).

Oksasilin digunakan secara parenteral untuk pengobatan meningitis. Pada pengobatan meningitis bakteri oksasilin diberikan secara intravena dengan dosis 9-12 gram/hari dengan interval pemberian 4 jam (Baoezier *et al.*, 2006; McEvoy, 2008).

Seperti pada golongan penisilin lainnya reaksi hipersensitivitas salah satu efek samping yang sering terjadi. Hepatotoksik juga dilaporkan sering terjadi pada pasien yang menggunakan oksasilin (McEvoy, 2008). Probenesid dapat meningkatkan kadar oksasilin. Penggunaan tetrasiklin bersama oksasilin dapat menyebabkan terangnya efek bakterisida oksasilin (Tatro, 2003).

2.6.1.2 Sefalosporin

Sefalosporin serupa dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap β -laktamase bakteri sehingga memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas. Sefalosporin dapat dibedakan menjadi empat generasi yang dapat dilihat pada tabel II.9.

Tabel II.9 Penggolongan Sefalosporin berdasarkan generasinya
(Deck and Winston, 2012)

Sefalosporin generasi pertama	Sefalosporin generasi kedua	Sefalosporin generasi ketiga	Sefalosporin generasi keempat
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefadroksil ▪ Sefazolin ▪ Sefaleksin ▪ Sefalotin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefaklor ▪ Sefamandol ▪ Sefonisid ▪ Sefuroksim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefoperazon ▪ Sefotaksim ▪ Seftazidim ▪ Seftizoksim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefepim

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefapirin ▪ Sefradin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sefprozil ▪ Lorakarbef ▪ Seforanid ▪ Sefoksitin ▪ Sefmetazol ▪ Sefotetan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seftriakson ▪ Sefiksिम ▪ Sefpodiksim proksetil ▪ Sefdinir ▪ Sefditoren pivoksil ▪ Seftributen ▪ Moksalaktam 	
---	---	---	--

Sefalosporin generasi pertama sangat aktif terhadap kokus gram positif, seperti pneumokokus, streptokokus, dan stafilokokus. Sefalosporin generasi pertama ini tidak dapat menembus sistem saraf pusat sehingga tidak dapat digunakan untuk terapi meningitis (Chambers, 2007).

Sefalosporin generasi kedua memiliki aktivitas antibakteri yang hampir sama dengan generasi pertama namun memiliki cakupan yang lebih luas terhadap bakteri gram negatif. Sefalosporin generasi kedua ini juga aktif terhadap bakteri anaerob sehingga dapat digunakan untuk mengobati infeksi bakteri anaerob campuran. Meskipun dapat melintasi BBB, generasi kedua ini tidak seefektif generasi ketiga dalam terapi meningitis dan sebaiknya tidak digunakan untuk terapi meningitis (Chambers, 2007).

Sefalosporin generasi ketiga memiliki cakupan gram negatif yang lebih luas, dan beberapa obat dapat menembus BBB. Sefalosporin generasi ketiga digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang diakibatkan oleh organisme yang resisten terhadap obat lain. Seftriakson dan sefalosporin merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga yang disetujui penggunaannya untuk terapi meningitis, termasuk meningitis yang

disebabkan oleh pneumokokus, meningokokus, *H. influenza*, dan batang gram negatif enterik (Chambers, 2007).

Sefalosporin generasi keempat ini lebih resisten terhadap hidrolisis oleh β -laktamase kromosomal (yang diproduksi oleh enterobakter). Generasi keempat ini aktivitas klinisnya serupa dengan sefalosporin generasi ketiga (Chambers, 2007).

Sefalosporin menyebabkan sensitisasi dan dapat menimbulkan berbagai infeksi hipersensitivitas seperti yang ditimbulkan oleh penisilin. Akan tetapi inti kimia sefalosporin cukup berbeda dengan penisilin sehingga beberapa individu dengan riwayat alergi penisilin dapat menoleransi sefalosporin. Iritasi lokal dapat menyebabkan timbulnya nyeri hebat pasca injeksi intramuskular dan trombo flebitis pasca injeksi intravena (Deck and Winston, 2012).

a. Sefotaksim

Sefotaksim digunakan neonatus, anak-anak, atau orang dewasa untuk pengobatan meningitis dan ventriculitis disebabkan oleh *H. influenzae*, *N. meningitidis*, atau *S. pneumoniae*. Obat ini juga telah digunakan untuk pengobatan meningitis dan infeksi SSP lain yang disebabkan oleh Enterobacteriaceae. Sefotaksim tidak efektif dan tidak boleh digunakan sendiri untuk pengobatan empiris meningitis ketika infeksi disebabkan *Listeria monocytogenes*, *enterococci*, *staphylococci*, atau *Pseudomonas aeruginosa*. Pada pengobatan meningitis bakteri sefotaksim diberikan secara intravena dengan dosis 8-12 gram/hari dengan interval pemberian 4 jam (McEvoy, 2008; Baezier *et al.*, 2006).

Sefotaksim hanya sedikit diserap di saluran pencernaan sehingga harus diberikan secara parenteral. Setelah pemberian secara intramuskular atau intravena sefotaksim secara luas didistribusikan

ke jaringan tubuh dan cairan tubuh termasuk aqueous humor, sekresi bronkial, dahak, efusi telinga tengah, tulang, empedu, cairan asites, pleura, dan cairan prostat. Cefotaksim terikat protein plasma sebesar 13-38%. Sefotaksim didistribusikan dalam CSS dengan konsentrasi rendah dalam keadaan meninges tidak mengalami peradangan dan akan meningkat ketika meninges mengalami peradangan. Waktu paruh awal sefotaksim rata-rata 0,2-0,4 jam dan waktu paruh terminal rata-rata 0,9-1,7 jam. Sefotaksim dan metabolitnya diekskresikan terutama dalam urine (McEvoy, 2008).

Reaksi hipersensitivitas telah dilaporkan terjadi pada sekitar 2% dari pasien yang menerima sefotaksim. Reaksi ini termasuk ruam (makulopapular atau eritematosa), pruritus, demam, dan eosinophilia. Selain itu reaksi lokal pada tempat suntikan terjadi pada sekitar 4% pasien. Pemberian intravena menyebabkan peradangan, flebitis, dan tromboflebitis dan pemberian intramuskular menyebabkan nyeri, indurasi, dan nyeri di tempat suntikan. Efek pada saluran pencernaan berupa anoreksia, diare, mual, muntah, sakit perut, dan radang usus telah terjadi pada sekitar 1% dari pasien yang menerima sefotaksim. Sementara neutropenia, granulocytopenia, leukopenia, eosinofilia, atau trombositopenia terjadi dalam waktu kurang dari 1% dari pasien yang menerima sefotaksim (McEvoy, 2008). Pemberian sefotaksim bersamaan dengan aminoglikosida dapat meningkatkan resiko nefrotoksik dari aminoglikosida (Tatro, 2003).

b. Seftazidim

Seftazidim efektif digunakan untuk pengobatan meningitis yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, atau *S. pneumoniae*. Seftazidim intravena dapat

digunakan untuk pasien neonatus dengan berat lahir rendah, prematur yang diduga terinfeksi meningitis bakteri disebabkan stafilokokus atau basil gram negatif. Pada pasien *immunocompromised*, geriatri, dan pasien dengan trauma kepala juga dapat diberikan seftazidim intravena dapat terapi empiris meningitis bakteri. Kombinasi seftazideim dengan ampicilin bisa dipertimbangkan infeksi terhadap *Listeria monocytogenes*. Seftazidim diberikan sebanyak 8 gram/hari dengan interval pemberian 4 jam untuk terapi meningitis (McEvoy, 2008; Baeozier *et al.*, 2006).

Seftazidim tidak diserap dalam saluran pencernaan sehingga harus diberikan secara parenteral. Seftazidim didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh dan cairan tubuh, meliputi kantong empedu, tulang, empedu, otot rangka, jaringan prostat, endometrium, miometrium jantung, kulit, jaringan adiposa, aqueous humor, dahak, cairan pleura, cairan peritoneal, cairan sinovialitas, cairan limfatik. Seftazidim umumnya berdifusi ke CSS setelah pemberian intravena, namun konsentrasi obat pada CSS lebih tinggi pada keadaan meninges yang meradang dibandingkan tidak meradang. Waktu paruh seftazidim adalah 0,1-0,6 jam dan diekskresikan dalam urine terutama melalui filtrasi glomerulus (McEvoy, 2008).

Efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan seftazidim adalah mual, muntah, diare, anoreksia, nyeri perut, perut kembung, kolitis, termasuk kolitis pseudomembran, piuria, disfungsi ginjal, disuria, nefritis interstitial reversibel, hematuria, nefropati toksik, hipersensitivitas, termasuk Stevens-Johnson sindrom, dan nyeri di tempat suntikan. Penggunaan seftazidim bersama dengan

aminoglikosida dapat meningkatkan efek nefrotoksik dari aminoglikosida (Tatro, 2003).

c. Seftriakson

Seftriakson digunakan pada neonatus, anak, dan dewasa untuk pengobatan meningitis yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *N. meningitidis*, atau *S. pneumoniae*. Obat ini juga telah digunakan untuk pengobatan meningitis dan infeksi SSP lain yang disebabkan oleh Enterobacteriaceae. Seftriakson tidak boleh digunakan sendiri untuk pengobatan empiris meningitis ketika bakteri penginfeksiannya adalah *Listeria monocytogenes*, *enterococci*, *staphylococci*, atau *Pseudomonas aeruginosa*. Pada pengobatan meningitis bakteri seftriakson diberikan secara intravena dengan dosis 4 gram/hari dengan interval pemberian 4 jam (McEvoy, 2008).

Seftriakson tidak diserap dengan baik pada saluran pencernaan dan harus diberikan secara parenteral. Setelah pemberian secara intramuskular atau intravena, seftriakson didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh dan cairan tubuh termasuk kantong empedu, paru-paru, tulang, jantung, empedu, jaringan prostat adenoma, jaringan rahim, apendiks atrium, sputum, air mata, cairan tengah telinga, pleura, cairan peritoneal, cairan sinovial, cairan asites, dan cairan blister. Seftriakson umumnya berdifusi kedalam CSS setelah pemberian secara intramuskular atau intravena. Namun konsentrasi tinggi pada CSS dicapai ketika adanya peradangan pada meninges dibandingkan tanpa adanya peradangan meninges. Waktu paruh seftriakson sekitar 7-8 jam. Seftriakson diekskresikan baik melalui ginjal maupun non ginjal. Seftriakson terutama diekskresikan dalam urine oleh filtrasi glomerulus dan juga diekskresikan dalam feses melalui empedu (McEvoy, 2008).

Efek samping yang paling sering dilaporkan pada seftriakson adalah eosinophilia (6%), thrombocytosis (5%), dan leucopenia (2%). Anemia, neutropenia, limfopenia, dan thrombocytopenia dilaporkan kurang dari 1%, dan leukositosis, limfositosis, monositosis, agranulositosis, dan basophilia telah dilaporkan kurang dari 0,1%. Diare secara umum dilaporkan pada 2-4% dari pasien yang menerima seftriakson. Ruam (misalnya, eritematosa, urtikaria) telah dilaporkan pada sekitar 2% dari pasien yang menerima seftriakson, dan pruritus, demam, panas dingin dilaporkan sebanyak 1%. Efek samping lain yang telah dilaporkan dari pasien yang menerima ceftriaxone termasuk diaforesis dan kemerahan, sakit kepala, pusing, kandidiasis oral, dan vaginitis. Kandida, Palpitasi dan epistaksis telah dilaporkan kurang dari 0,1% dari pasien yang menerima seftriakson (McEvoy, 2008). Penggunaan seftriakson bersama dengan aminoglikosida dapat meningkatkan efek nefrotoksik dari aminoglikosida (Tatro, 2003).

2.6.1.3 Karbapenem

Karbapenem diindikasikan untuk infeksi campuran bakteri aerob dan anaerob. Karbapenem merupakan antibiotika β -laktam yang menjadi terapi pilihan dalam infeksi enterobakter karena destruksi β -laktamase (Chambers, 2007).

Imipenem merupakan salah satu turunan karbapenem. Imipenem tidak diabsorpsi dengan baik dalam saluran pencernaan sehingga diberikan secara parenteral. Setelah pemberian secara intravena imipenem didistribusikan ke air liur, dahak, aqueous humor, tulang, empedu, organ reproduksi, miometrium, endometrium, katup jantung, usus, pleura, cairan peritoneal, cairan

interstitial. Imipenem terikat protein plasma sekitar 13-21%. Waktu paruh dari pemberian imipenem secara intravena pada orang dewasa dengan fungsi ginjal yang normal adalah 0,85-1,3 jam. Imipenem diekskresi dalam urin melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular (McEvoy, 2008).

Penetrasi imipenem kedalam cairan dan jaringan tubuh termasuk CSS sangat baik sehingga imipenem dapat digunakan untuk terapi meningitis. Imipenem untuk terapi meningitis diberikan secara intravena dengan dosis 2 gram/hari dengan interval pemberian 6 jam (Chambers, 2007; Baeozier, et al., 2006).

Efek samping karbapenem yang sering terjadi terutama pada imipenem adalah mual, muntah, diare, ruam kulit, dan reaksi pada tempat infus. Kadar imipenem yang berlebihan pada pasien gagal ginjal dapat menimbulkan kejang. Pasien yang alergi terhadap penisilin mungkin juga alergi terhadap karbapenem (Chambers, 2007).

Jangan berikan imipenem bersama dengan siklosporin karena dapat menyebabkan efek samping pada SSP meningkat, seperti myoclonia, kejang. Gansiklovir juga dapat meningkatkan resiko kejang bila digunakan bersama imipenem. Penggunaan probenesid dan imipenem dapat memperpanjang waktu paruh dari imipenem (Tatro, 2003).

2.6.2 Vankomisin

Vankomisin hanya aktif terhadap bakteri gram positif, khususnya stafilokokus. Vankomisin menghambat sintesis dinding sel dengan berikatan secara kuat pada ujung D-Ala-D-Ala pada pentapeptida peptidoglikan yang baru terbentuk. Hal ini menghambat

transglukosilase, yang mencegah elongasi peptidoglikan lebih lanjut serta ikatan silang. Peptidoglikan tersebut kemudian melemah, dan sel rentan mengalami lisis. Efek antibakteri vankomisin terjadi akibat perusakannya pada membran sel (Chambers, 2007).

Vankomisin tidak diserap baik pada saluran cerna sehingga harus diberikan secara parenteral untuk pengobatan infeksi sistemik. Bioavailabilitas oral biasanya kurang dari 5%. Vankomisin tersebar di jaringan tubuh dan berdifusi dengan mudah kedalam perikardium, pleura, cairan asites, cairan sinovial, dan sejumlah kecil didistribusikan ke empedu. Vankomisin tidak mudah didistribusikan kedalam CSS tanpa adanya peradangan, kecuali dengan konsentrasi yang sangat tinggi. Dalam konsentrasi rendah vankomisin dapat masuk kedalam CSS dengan syarat adanya peradangan pada meninges. Waktu paruh vankomisin pada orang dewasa dengan fungsi ginjal yang normal adalah selama 4-7 jam. Akumulasi terjadi setelah 2-3 hari pemberian secara intravena pada interval 6 atau 12 jam. Vankomisin yang diberikan secara oral diekskresikan terutama dalam feses, pada pemberian intravena 75-90% vankomisin difiltrasi dalam glomerulus dan sedikit diekskresi dalam empedu (McEvoy, 2008).

Vankomisin merupakan antibiotika yang bersifat hidrofilik dengan berat molekul tinggi (lebih dari 1.400 Da). 50% obat ini terikat protein plasma. Pada terapi meningitis bakteri vankomisin efektif ketika terjadi peradangan dan dosis intravena yang tinggi. Dosis yang diberikan untuk terapi meningitis bakteri adalah 3 gram/hari dengan interval pemberian tiap 6 jam (Nau, *et al.*, 2010; Baeozier, *et al.*, 2006).

Vankomisin dapat mengiritasi jaringan yang menimbulkan flebitis pada tempat penyuntikan. Dapat timbul rasa menggigil dan demam. Jarang menimbulkan ototoksik dan nefrotoksik, namun apabila diberikan bersama aminoglikosida dapat mneingkatkan resiko toksisitas tersebut (Chambers, 2007).

2.6.3 Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan inhibitor ireversibel sintesis protein. Aminoglikosida bersifat bakterisid. Proses awal aktivitas bakterisid tersebut adalah difusi pasif melalui kanal pori pada membran luar bakteri. Obat ini selajutnya ditranspor secara aktif melalui membran sel bakteri kedalam sitoplasma melalui suatu proses yang bergantung pada oksigen. Gradien elektro kimiawi trans membran menyuplai oksigen untuk proses tersebut, dan transport aktif dirangkaikan dengan suatu pompa proton. PH ekstrasel yang rendah dan suasana anaerob menghambat proses transport dengan mengurangi gradient tersebut. Proses tersebut dapat dipermudah oleh obat-obat yang aktif bekerja pada dinding sel bakteri seperti penisilin atau vankomisin (Deck and Winston, 2012).

Di dalam sel bakteri, aminoglikosida berikatan dengan reseptor pada subunit 30S protein ribosom bakteri. Sintesis protein ribosom bakteri dihambat oleh aminoglikosida setidaknya melalui tiga cara, yaitu mengganggu kompleks inisial pembentukan peptida; menyebabkan kesalahan pembacaan (*misreading*) mRNA, yang menyebabkan penggabungan asam amino yang salah ke dalam peptida; menguraikan polisom menjadi monosom yang tak berfungsi (Deck and Winston, 2012).

Aminoglikosida merupakan senyawa hidrofilik dengan berat molekul sekitar 400 Da dan terikat protein plasma rendah. Penetrasi CSS dianggap rendah, namun apabila tidak terdapat peradangan penetrasi CSS setara dengan antibiotika β -laktam dan antibiotika hidrofilik lainnya dengan berat molekul sama. Indeks terapi aminoglikosida yang sempit menghambat pencapaian konsentrasi efektif di CSS, terutama ketika ada peradangan ringan sampai sedang, oleh karena itu aminoglikosida sebagian besar diberikan secara intratekal (Nau, *et al.*, 2010).

Semua aminoglikosida bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Ototoksik dan nefrotoksik lebih mungkin dijumpai bila terapi dilanjutkan selama lebih dari 5 hari, pada dosis yang lebih tinggi, pada lansia, dan pada insufisiensi ginjal. Penggunaan aminoglikosida bersamaan dengan diuretik kuat atau antibiotika lainnya yang bersifat nefrotoksik (misalnya vankomisin, amfoterisin) dapat memperparah nefrotoksik dan harus dihindari bila memungkinkan. Ototoksik dapat bermanifestasi berupa kehilangan pendengaran, yang awalnya menimbulkan tinitus dan kehilangan pendengaran untuk frekuensi tinggi; kerusakan vestibular yang ditandai dengan vertigo, ataksia, dan hilangnya keseimbangan. Pada dosis yang sangat tinggi aminoglikosida dapat menimbulkan efek mirip kurare dengan blokade neuromuskular yang menimbulkan paralisis pernapasan. Paralisis tersebut biasanya bersifat reversibel dengan pemberian kalsium glukuronat (diberikan segera) atau neostigmin. Hipersensitivitas tidak sering terjadi (Chambers, 2007).

a. Amikasin

Spektrum aktivitas antibiotika amikasin adalah yang paling luas dalam golongan aminoglikosida. Hal ini disebabkan amikasin

resisten terhadap *aminoglycoside-inactivating* enzim (Chambers, 2006).

Amikasin dapat berpenetrasi kedalam CSS meskipun bervariasi tiap individu. Penembusan amikasin baik ketika terjadi inflamasi pada meninges (Brown, et al., 2011). Untuk terapi meningitis amikasin diberikan secara intravena sebanyak 1 gram/hari dengan interval pemberian 8 jam (Baoezier, et al., 2006; Ng et al., 2006).

Seperti semua aminoglikosida, amikasin bersifat nefrotoksik dan ototoksik (terutama bagian pendengaran nervus kranialis ke-8) (Chambers, 2007). Obat dengan potensi nefrotoksik (misalnya, sefalosporin, enfluran, methoxyflurane, vankomisin) dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas amikasin. Diuretik kuat (misalnya, furosemid) dapat meningkatkan resiko ototoksik (Tatro, 2003).

b. Kanamisin

Kanamisin aktif bekerja terhadap bakteri gram positif dan gram negatif serta beberapa mikobakteria. Obat ini sangat sedikit diserap melalui saluran cerna, pada pemberian secara intramuskular absorpsinya lebih cepat. Kanamisin didistribusikan ke sebagian besar jaringan dan cairan tubuh. Pada dewasa dengan meninges tanpa peradangan kanamisin masuk kedalam CSS dengan konsentrasi yang sangat rendah. Konsentrasi kanamisin di CSS saat meninges normal adalah sekitar 10-20%, namun meningkat menjadi 50% ketika meninges mengalami peradangan. Waktu paruh kanamisin berkisar 2-4 jam pada dewasa dengan fungsi ginjal yang normal, namun akan semakin lama pada pasien geriatri, neonatus, dan bayi prematur.

Kanamisin diekskresi terutama melalui filtrasi glomerulus ke dalam urin (McEvoy, 2008).

Untuk terapi meningitis bakteri kanamisin diberikan secara intravena dengan dosis 1g/hari dengan interval pemberian 8 jam (McEvoy, 2008; Baoezier, *et al.*, 2006).

Kanamisin memiliki efek nefrotoksik dan ototoksik yang bermakna. Fungsi pendengaran lebih banyak terkena dibandingkan fungsi vestibular. Ketulian terjadi terutama pada orang dewasa dengan gangguan fungsi ginjal dan peningkatan kadar obat pada waktu lama. Absorpsi mendadak kanamisin yang diteteskan setelah operasi di dalam rongga peritoneum dapat menimbulkan blokade neuromuscular, seperti kurak dan henti nafas (Chambers, 2007).

Pemberian kanamisin bersama dengan amfoterisin, sefalosporin, enfluran, metoksifluran, vankomisin dapat meningkatkan resiko nefrotoksisitas. Kombinasi dengan diuretik kuat dapat meningkatkan ototoksik. Antibiotika polipeptida dapat meningkatkan resiko kelumpuhan pernafasan dan disfungsi ginjal apabila dikombinasikan dengan kanamisin (Tatro, 2003).

c. Gentamisin

Gentamisin efektif terhadap organisme gram positif dan gram negatif. Obat ini aktif bila digunakan sendiri tetapi juga memiliki efek sinergis dengan antibiotika β -laktam terhadap *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Stenotrophomonas* dan bakteri batang gram negatif lainnya yang resisten terhadap berbagai antibiotika lain (Deck and Winston, 2012).

Gentamisin sangat sedikit diabsorpsi di saluran cerna, dan harus diberikan secara parenteral. Pemberian secara intramuskular

dapat mempercepat absorpsi gentamisin. Gentamisin dapat terdeteksi pada getah bening, jaringan subkutan, paru-paru, dahak, bronkial, pleura, cairan perikardial, cairan sinovial, cairan asites, cairan peritoneal. Gentamisin dapat didistribusikan kedalam CSS dengan konsentrasi yang rendah setelah pemberian secara intramuskular atau intravena. Pada pemberian secara intratekal konsentrasi dalam CSS tergantung pada dosis, tempat suntikan, volume dosis mengalami pengenceran, ada atau tidak adanya obstruksi cairan CSS. Waktu paruh gentamisin berkisar 2-4 jam pada orang dewasa dengan fungsi ginjal yang normal, dan akan semakin lama dengan gangguan fungsi ginjal. Gentamisin diekskresi sebanyak 50-93% pada filtrasi glomerulus dalam waktu 24 jam (McEvoy, 2008).

Untuk pengobatan meningitis, gentamisin tidak boleh diberikan secara tunggal melainkan harus dikombinasi. Untuk memberikan konsentrasi yang tinggi pada CSS gentamisin diberikan secara intratekal atau intraventrikel sebanyak 200mg/hari dengan interval pemberian 8 jam. Akan tetapi pemberian gentamisin secara intratekal maupun intraventrikel tidak bermanfaat untuk meningitis pada neonatus (Baoezier, *et al.*, 2006; Deck and Winston, 2012).

Pada gentamisin nefrotoksisitas bersifat reversibel dan ringan. Nefrotoksisitas terjadi pada 5-25% pasien yang menerima gentamisin selama lebih dari 3-5 hari. Ototoksisitas juga dapat terjadi dan cenderung bersifat ireversibel dan terutama bermanifestasi sebagai disfungsi vestibular. Kehilangan pendengaran juga dapat terjadi. Insidens ototoksisitas ditentukan sebagian oleh faktor genetik, yang terkait mutasi titik di DNA mitokondria, dan terjadi 1-5% untuk pasien yang menerima gentamisin selama lebih

dari 5 hari. Reaksi hipersensitivitas terhadap gentamisin jarang terjadi (Chambers, 2007).

Gentemisin dikombinasikan dengan amfoterisin, sefalosporin, enfluran, metoksifluran, vankomisin dapat meningkatkan resiko nefrotoksitas. Kombinasi dengan diuretik kuat dapat meningkatkan ototoksik. Antibiotika polipeptida dapat meningkatkan resiko kelumpuhan pernafasan dan disfungsi ginjal apabila dikombinasikan dengan kanamisin (Tatro, 2003).

2.6.4 Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan penghambat sintesis protein mikroba yang poten. Senyawa ini berikatan secara reversibel pada subunit 50S ribosom bakteri dan menghambat tahapan peptidil transferase dalam sintesis protein. Kloramfenikol adalah antibiotika bakteriostatik berspektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram negatif dan gram positif, baik aerob maupun anaerob (Chambers, 2007).

Kloramfenikol secara luas didistribusikan ke jaringan tubuh dan cairan tubuh, termasuk air liur, cairan asites, cairan pleura, cairan sinovial, aqueous humor dan aqueous vitreous. Konsentrasi tertinggi kloramfenikol ditemukan di hati dan ginjal. Konsentrasi kloramfenikol pada CSS adalah 21-50% dengan adanya peradangan meninges meningkat menjadi 45-80%. Kloramfenikol terikat protein plasma sekitar 60%. Waktu paruh kloramfenikol pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal adalah 1,5-4,1 jam. Kloramfenikol diekskresi melalui urine dan sejumlah kecil dalam empedu dan feses (McEvoy, 2008).

Kloramfenikol merupakan obat yang bersifat hidrofobik (larut dalam lemak) dengan kelarutan sangat rendah pada air (Musa, *et al.*, 2013). Kloramfenikol dapat dengan mudah memasuki CSS. Hal ini menyebabkan kloramfenikol efektif untuk terapi meningitis bakteri (Nau, *et al.*, 2010).

Penggunaan kloramfenikol untuk terapi meningitis bakteri telah banyak digantikan oleh sefalosporin generasi ketiga, namun kloramfenikol masih merupakan obat alternatif untuk pengobatan meningitis yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *N. meningitidis*, dan *S. pneumoniae* pada pasien yang memiliki alergi parah terhadap β -laktam dan di negara-negara berkembang. Dalam penggunaan kloramfenikol untuk mengobati meningitis pneumokokus, *pungsi lumbal* harus diulang 2 sampai 3 hari setelah pengobatan dimulai untuk memastikan bahwa respon yang memadai telah terjadi (Chamber, 2006). Dosis kloramfenikol untuk meningitis bakteri adalah 4 gram/hari dengan interval pemberian 6 jam dan diberikan secara intravena (Deck and Winston, 2012; Baeozier, *et al.*, 2006).

Penggunaan kloramfenikol dapat menyebabkan mual, muntah, dan diare. Kejadian ini jarang terjadi pada anak-anak. Kloramfenikol juga dapat menyebabkan supresi reversibel produksi sel darah merah. Anemia aplastik juga kadang terjadi pada pemberian kloramfenikol dalam jangka waktu yang lama. Pada bayi, pemberian kloramfenikol dapat menyebabkan terakumulasinya kloramfenikol dan menimbulkan *gray baby syndrome* yang diakibatkan tidak adanya mekanisme konjugasi asam glukoronat yang efektif untuk degradasi dan detoksifikasi kloramfenikol. Untuk menghindari hal tersebut kloramfenikol harus digunakan secara hati-hati pada bayi (Chamber, 2006).

Kloramfenikol menghambat enzim mikromosal hati yang memetabolisme beberapa obat. Waktu paruhnya memanjang, dan kadar fenetoin, tolbutamid, klorpropamid, dan warfarin dalam serum meningkat. Kloramfenikol dapat mengantagonis antibiotika yang bersifat bakterisidal, seperti penisilin atau aminoglikosida (Deck and Winston, 2012).

2.6.5 Sulfametoksazol dan Trimetoprim

Sulfametoksazol merupakan analog struktural PABA, sehingga menghambat dihidropteroat sintase dan produksi asam folat. Trimetoprim secara selektif menghambat asam dihidrofolat reduktase bakteri, mengubah asam folat menjadi asam tetrahidrofolat, suatu tahap menuju sintesis purin dan pada akhirnya sintesis DNA. Apabila sulfametoksazol dikombinasikan dengan trimetoprim dapat menyekat tahapan sekuensial dalam sintesis folat, dan menghasilkan peningkatan bermakna (sinergisme) aktivitas kedua obat (Deck and Winston, 2012). Kombinasi sulfametoksazol dan trimetoprim biasa disebut kotrimoksazol dengan perbandingan dosis 160 mg trimetoprim dan 800 mg sulfametoksazol untuk tablet oral dan 80 mg trimetoprim dan 400 mg sulfametoksazol untuk larutan intravena (Chambers, 2007).

Kombinasi sulfametoksazol dan trimetoprim ini dengan cepat dan baik diabsorpsi melalui saluran cerna. Trimetoprim dan sulfametoksazol secara luas didistribusikan ke jaringan tubuh dan cairan tubuh, termasuk dahak, aqueous humor, cairan telinga tengah, cairan prostat, cairan vagina, empedu, dan CSS. Konsentrasi trimetoprim dan sulfametoksazol dalam CSS pada pasien meningitis tanpa adanya inflamasi pada meninges sekitar 50% dan 40%.

Trimetoprim terikat protein plasma sekitar 44% sedangkan sulfametoksazol sekitar 70%. Trimetoprim dan sulfametoksazol masing-masing memiliki waktu paruh 8-11 jam dan 10-13 jam. Kotrimoksazol ini dimetabolisme di hati. Kedua obat ini diekskresi melalui urine dalam waktu 24 jam (McEvoy, 2008).

Sulfametoksazol dan trimetoprim adalah antibiotika lipofilik kecil. Penetrasi sulfametoksazol dan trimetoprim ke CSS baik dengan adanya dan tanpa adanya inflamasi meninges. Toksisitas sumsum tulang dapat membatasi kenaikan dosis harian atau durasi pengobatan (Nau, *et al.*, 2010). Pada terapi meningitis bakteri sulfametoksazol dan trimetoprim diberikan secara intravena dengan dosis 10 mg/kg/hari dihitung berdasarkan trimetoprim dengan interval 8 jam (Baoezier, *et al.*, 2006; Chambers, 2007).

Kombinasi ini dapat menyebabkan mual dan muntah, demam obat, veskulitis, kerusakan ginjal, dan gangguan sistem saraf pusat terkadang juga terjadi (Chambers, 2007).

Apabila trimetoprim dan sulfametoksazol dikombinasi dengan sulfonil urea, dapat meningkatkan respon hipoglikemik pada sulfonil urea karena perpindahan ikatan protein dan penghambatan metabolisme di hati. Penggunaan warfarin dengan kotrimoksazol dapat memperpanjang protombin time (Tatro, 2003).

2.6.6 Fluorokuinolon

Fluorokuinolon menyekat sintesis DNA bakteri dengan menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV bakteri. Inhibisi DNA girase mencegah relaksasi DNA *supecoiled* positif yang diperlukan untuk transkripsi dan replikasi normal. Inhibisi topoisomerase IV mengganggu pemisahan kromosom DNA

pasca replikasi kedalam masing-masing sel anak selama pembelahan sel (Chambers, 2007).

Setelah pemberian oral, golongan flourokuinolon diserap dengan baik (bioavailabilitasnya 80-95%) dan terdistribusi secara luas dalam cairan tubuh dan jaringan. Waktu paruhnya berkisar 3-10 jam. Penyerapan oralnya diganggu oleh kation divalen, termasuk kation yang terkandung dalam antasida. Kebanyakan kuinolon diekskresi melalui ginjal, baik melalui sekresi tubulus, maupun filtrasi glomerulus (McEvoy, 2008).

Golongan flourokuinolon memiliki berat molekul sekitar 300 Da dan bersifat cukup lipofil. Flourokuinolon juga terikat pada protein plasma rendah sekitar 20-40%. Pada pH fisiologis flourokuinolon sebagian besar mengalami ionisasi sehingga mendukung penetrasinya kedalam CSS. Penetrasi flourokuinolon dalam CSS dengan tidak adanya peradangan jauh lebih besar dibandingkan dengan antibiotika β -laktam (Nau, *et al.*, 2010).

Efek yang sering timbul pada penggunaan golongan ini adalah mual, muntah, dan diare. Seseekali timbul nyeri kepala, pusing, insomnia, ruam kulit, dan uji fungsi hati yang abnormal. Flourokuinolon dapat melukai kartilago yang sedang tumbuh dan menyebabkan artropati. Jadi obat ini tidak dianjurkan untuk pasien dengan usia dibawah 18 tahun (Deck and Winston, 2012).

a. Siprofloksasin

Siprofloksasin intravena telah digunakan untuk pengobatan meningitis disebabkan oleh bakteri gram negatif. Namun, konsentrasi siprofloksasin yang didistribusikan ke CSS rendah. Siprofloksasin dipertimbangkan untuk pengobatan meningitis hanya ketika infeksi disebabkan oleh *multi drug resistant* basil gram negatif

atau ketika anti infeksi yang dianjurkan tidak dapat digunakan atau telah tidak efektif. Siprofloksasin efektif bila digunakan sendiri atau bersama dengan obat lain (misalnya, aminoglikosida) untuk mengobati meningitis dan infeksi SSP lainnya yang disebabkan oleh *P. aeruginosa*. Siprofloksasin juga telah digunakan untuk pengobatan meningitis dan infeksi SSP lain yang disebabkan oleh *Salmonella*. Penggunaan siprofloksasin sebesar 1,5 gram/hari dengan interval waktu pemberian 12 jam efektif untuk pengobatan meningitis (McEvoy, 2008; Baeozier dkk., 2006).

Efek samping yang dapat terjadi akibat penggunaan siprofloksasin meliputi sakit kepala, gelisah, ruam, hiperemia konjungtiva, penurunan penglihatan, reaksi sensitivitas (misalnya, iritasi sementara, terbakar, menyengat, peradangan, edema angioneurotic, dermatitis), diare, mual, muntah, sakit perut/ ketidaknyamanan, fotosensitifitas (Tatro, 2003).

Antasida, garam besi, garam seng, sukralfat, didanosin dapat mengurangi penyerapan oral siprofloksasin apabila dikombinasikan. Pemberian bersama antikoagulan dapat meningkatkan efek warfarin, sehingga protombin time harus dimonitoring.. Azlosillin dapat menurunkan klirens siprofloksasin. Simetidin dapat mengganggu eliminasi siprofloksasin. Efek nefrotoksik dari siklosporin meningkat bila dikombinasikan dengan siprofloksasin. Teofilin dan siprofloksasin apabila dikombinasikan dapat menurunkan klirens dan meningkatkan kadar plasma dari teofilin yang dapat menyebabkan toksisitas (Tatro, 2003).

b. Pefloksasin & Ofloksasin

Ofloksasin cepat dan hampir sepenuhnya diserap dari saluran pencernaan pada penggunaan oral. Obat tidak mengalami first-pass

metabolism yang cukup. Adanya makanan di saluran pencernaan dapat menurunkan tingkat penyerapan ofloksasin sampai batas tertentu, namun efek ini tidak terlalu berpengaruh. Ofloksasin didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh dan cairan tubuh pada penggunaan oral. Ofloksasin didistribusikan ke CSS pada penggunaan oral umumnya dicapai dalam waktu 2-6 jam dan menunjukkan variasi antar cukup besar, tergantung sebagian pada tingkat peradangan meninges. Ofloksasin terikat protein plasma sebesar 20-32%. Penggunaan pada terapi meningitis diberikan secara intravena dengan dosis 800 mg/hari dengan interval pemberian 12 jam (McEvoy, 2008).

Efek yang mungkin timbul akibat penggunaan ofloksasin adalah nyeri dada, sakit kepala, pusing, kelelahan, mengantuk, susah tidur, gugup, ruam, pruritis, edema angioneurotic, urtikaria dan dermatitis (penggunaan mata). Dapat pula terjadi diare, mual, muntah, rasa sakit atau ketidaknyamanan perut, mulut kering, perut kembung, dysgeusia (Tatro, 2003).

Antasida, garam besi, garam seng, sukralfat, didanosin dapat mengurangi penyerapan oral ofloksasin. Teofilin dan ofloksasin dikombinasikan dapat menyebabkan penurunan klirens dari teofilin dan meningkatkan level plasma sehingga dapat menyebabkan toksisitas (Tatro, 2003).

2.6.7 Metronidazol

Metronidazol merupakan antiprotozoa nitroimidazol yang juga memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap bakteri anaerob, termasuk bakteroides dan klostridium (Chambers, 2007). Metronidazol memasuki sel bakteri atau protozoa dan mengganggu

sintesis DNA, sehingga dapat menyebabkan kematian sel (Tatro, 2003).

Metronidazol diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral, terdistribusi luas kedalam jaringan. Metronidazol juga dapat diberikan secara intravena atau suppositoria rektal. Penetrasinya baik pada CSS dan otak. Ikatan protein plasma metronidazol rendah sekitar 10-20%. Waktu paruh metronidazol adalah 7,5 jam. Metronidazol diekskresi terutama di dalam urine. Metronidazol dimetabolisme dalam hati dan dapat terakumulasi pada keadaan insufisiensi hati (Rosenthal, 2007).

Kemampuan metronidazol masuk kedalam CSS membuat metronidazol dapat digunakan untuk terapi meningitis. Pada terapi meningitis metronidazol diberikan secara intravena dengan dosis 1-2 gram/hari dengan interval pemberiaan 12 jam (Chambers, 2007; Baezier dkk., 2006).

Efek sampingnya berupa mual, diare, stomatitis, dan neuropati perifer pada penggunaan jangka panjang. Metronidazol memiliki disulfiram sehingga pasien diminta untuk tidak menggunakan alkohol (Chambers, 2007).

Penggunaan metronidazol dengan antikoagulan dapat meningkatkan efek antikoagulan. Penggunaan barbiturat bersama metronidazol dapat menyebabkan kegagalan terapi metronidazol. Penggunaan disulfiram dapat menyebabkan psikosis akut atau keadaan bingung apabila dikombinasi dengan metronidazol (Tatro, 2003).

2.7 Resistensi Antibiotika

Kesuksesan terapi antibiotika tergantung pada konsentrasi antibiotika pada tempat aksi. Konsentrasi ini harus cukup menghambat pertumbuhan mikroorganisme penyebab. Apabila pertahanan host baik, pada konsentrasi rendah sudah mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Tetapi apabila pertahanan host terganggu maka diperlukan konsentrasi antibiotika yang lebih tinggi. Konsentrasi antibiotika yang digunakan selain harus dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme, perlu diperhatikan juga agar tidak bersifat toksik bagi sel tubuh manusia. Jika hal ini tercapai, maka mikroorganisme tersebut dianggap rentan terhadap antibiotika yang digunakan, sedangkan apabila konsentrasi antibiotika yang digunakan melebihi batas keamanan bagi sel tubuh manusia, maka dapat dikatakan mikroorganisme tersebut resisten terhadap antibiotika yang diberikan (Chambers, 2006).

Resistensi didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya (Utami, 2012). Menurut Jawetz dalam Utami, 2012 Timbulnya resistensi terhadap suatu antibiotika terjadi berdasarkan salah satu atau lebih mekanisme berikut : 1. Bakteri mensintesis suatu enzim inaktivator atau penghancur antibiotika. Misalnya Stafilocoki, resisten terhadap penisilin G menghasilkan beta-laktamase, yang merusak obat tersebut. Beta-laktamase lain dihasilkan oleh bakteri batang Gram-negatif. 2. Bakteri mengubah permeabilitasnya terhadap obat. Misalnya tetrasiklin, tertimbun dalam bakteri yang rentan tetapi tidak pada bakteri yang resisten. 3. Bakteri mengembangkan suatu perubahan struktur sasaran bagi obat.

Misalnya resistensi kromosom terhadap aminoglikosida berhubungan dengan hilangnya (atau perubahan) protein spesifik pada subunit 30s ribosom bakteri yang bertindak sebagai reseptor pada organisme yang rentan. 4. Bakteri mengembangkan perubahan jalur metabolik yang langsung dihambat oleh obat. Misalnya beberapa bakteri yang resisten terhadap sulfonamid tidak membutuhkan PABA ekstraseluler, tetapi seperti sel mamalia dapat menggunakan asam folat yang telah dibentuk. 5. Bakteri mengembangkan perubahan enzim yang tetap dapat melakukan fungsi metabolismenya tetapi lebih sedikit dipengaruhi oleh obat dari pada enzim pada kuman yang rentan. Misalnya beberapa bakteri yang rentan terhadap sulfonamid, dihidropteroat sintetase, mempunyai afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap sulfonamid dari pada PABA.

Ada beberapa hal yang menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotika, diantaranya adalah penggunaan yang kurang tepat (irasional), yaitu seperti penggunaan antibiotika yang terlalu singkat, dosis yang terlalu rendah, diagnosis yang salah, potensi yang tidak adekuat; selain itu faktor yang berhubungan dengan pasien juga dapat mempengaruhi, seperti anggapan pasien untuk selalu menggunakan antibiotika apapun penyakitnya, penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan, serta pengobatan sendiri oleh pasien yang salah dengan menggunakan antibiotika; penggunaan antibiotika dalam jumlah besar dapat pula menyebabkan resistensi, terutama pada diagnosis awal yang belum pasti; penggunaan antibiotika monoterapi juga lebih mudah menimbulkan resistensi dibandingkan terapi kombinasi; antibiotika juga digunakan untuk hewan dan binatang ternak sebagai suplemen maupun mengobati

infeksi, yang apabila dosis yang digunakan merupakan dosis subterapeutik dapat menyebabkan peningkatan terjadinya resistensi; Selain itu semua lemahnya pengawasan dari pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotika sehingga menyebabkan mudahnya akses antibiotika oleh pasien tanpa resep dokter menyebabkan resistensi antibiotika banyak terjadi (Utami, 2012).

Saat ini banyak dilaporkan terjadi resistensi bakteri, baik nosokomial, maupun community. Di Amerika ada lebih dari 70% bakteri yang berhubungan dengan infeksi resisten terhadap antibiotika yang sebelumnya digunakan untuk terapi mereka. Di beberapa negara di Eropa terjadi 50% kasus resistensi penicillin terhadap turunan pneumococci (Chambers, 2006).

Tingginya kasus resistensi antibiotika mengindikasikan harus ada pendekatan yang lebih bertanggung jawab terhadap penggunaan antibiotika. *The Centers for Disease Control and Prevention* memberikan langkah-langkah untuk mencegah atau mengurangi resistensi antibiotika, yaitu penggunaan tepat, bijaksana dan perhatian dalam penggunaan kateter, keterlibatan awal ahli penyakit menular, memilih terapi antibiotika berdasarkan pola kerentanan organisme, teknik antisepik yang tepat untuk membedakan infeksi dan kontaminasi, penggunaan yang tepat profilaksis antibiotik dalam prosedur pembedahan, prosedur pengendalian infeksi untuk mengisolasi patogen, dan kepatuhan ketat untuk kebersihan tangan (Chambers, 2006).

2.7.1 Resistensi Antibiotika pada Meningitis Bakteri

Saat ini banyak terjadi resistensi dalam terapi antibiotika pada pasien meningitis bakteri. Menurut penelitian di Mesir terdapat 16%

kejadian resistensi seftriakson terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae*, 40% resistensi ampisilin, dan 2% resistensi seftriakson terhadap *Neisseria meningitis*, dan sebesar 5.6% resistensi ampisilin terhadap *Hemophylus influenzae* (Shaban and Siam, 2009).

Di benua Eropa juga dilaporkan adanya resistensi antibiotika pada terapi meningitis bakteri. Menurut penelitian *Neisseria meningitidis* mengalami resistensi terhadap sulfadiazin sebesar 85% di Spanyol, 60% di Portugal, 70% di Italia, dan 47% di Yunani. *Streptococcus pneumoniae* mengalami resistensi terhadap makrolida sebesar >30% di Italia, 40% di Perancis, 30% di Yunani, dan sekitar 45-50% di Spanyol. *Hemophylus influenzae* juga mengalami resistensi terhadap ampisilin sebesar 24,4% di Spanyol dan 10-11% di Italia. (tzanakaki and Mastrantonio, 2007).

Di Benua afrika, menurut penelitian di Dapaong terdapat kejadian resistensi *Neisseriaceae* pada semua antibiotika dengan rasio paling rendah sekitar 8%. *N. meningitidis* menunjukkan adanya resistensi terhadap kuinolon meskipun dalam rasio yang kecil. Antibiotika aminoglikosida memiliki efisiensi yang paling kecil pada *S.pneumoniae* dan terdapat 25% kejadian resistensi terhadap antibiotika ini. Terdapat pula 8% kejadian resistensi penisilin terhadap *H.influenzae* (Karou *et al.*, 2014).

2.8 Studi Penggunaan Obat

Studi Penggunaan Obat (*Drug Utilization Studies*) didefinisikan sebagai peresepan, pencampuran, pemberian, dan penggunaan obat. WHO memperluas definisi ini dengan menambahkan variabel pemasaran, pendistribusian, peresepan, dan penggunaan obat dalam masyarakat dengan kondisi khusus yang

dapat mengakibatkan konsekuensi medis, sosial, dan ekonomi. Studi penggunaan obat dapat diartikan sebagai suatu studi yang dirancang untuk menggambarkan secara kuantitatif dan kualitatif suatu populasi yang menggunakan obat (atau golongan obat) dan/ atau kondisi penggunaan (misalnya indikasi, durasi pengobatan, dosis, terapi sebelum atau yang berhubungan, dan kepatuhan) (Truter, 2008).

Studi penggunaan obat bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan obat pada masyarakat. Untuk pasien rasionalitas penggunaan obat ditunjukkan dengan pemberian dosis yang optimal, pemberian informasi yang benar, dan keterjangkauan harga obat (WHO, 2003).

2.8.1 Manfaat Studi Penggunaan Obat

Studi penggunaan obat ini perlu dilakukan dikarenakan memiliki beberapa manfaat, yaitu diantaranya (WHO, 2003):

1. Mendeskripsikan pola penggunaan obat

Studi penggunaan obat dapat meningkatkan pemahaman mengenai penggunaan obat melalui cara:

- a. Dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah pasien yang menggunakan obat dalam periode waktu tertentu. Perkiraan tersebut dapat merujuk pada seluruh pengguna obat, baik apabila ditinjau dari awal penggunaan obat (prevalensi), atau pasien yang menggunakan obat pada waktu yang sudah ditentukan (insiden).
- b. Dapat mendeskripsikan tingkat penggunaan obat pada keadaan dan/ atau tempat tertentu.

- c. Dapat memperkirakan sejauh mana obat telah digunakan, apakah obat digunakan secara tepat, berlebihan, atau kurang.
 - d. Dapat menentukan pola ataupun profil penggunaan obat dan menginformasikan obat alternatif lain yang dapat digunakan pada kondisi khusus.
 - e. Dapat digunakan untuk membandingkan pola penggunaan obat yang dilakukan dengan rekomendasi terapi atau *guidelines*.
 - f. Dapat digunakan untuk menetapkan kualitas pola pemanfaatan obat.
2. Sebagai penanda awal adanya penggunaan obat yang irrasional
- Studi penggunaan obat dapat menghasilkan hipotesis yang selanjutnya dapat dilakukan penyelidikan lebih lanjut sehingga penggunaan obat irrasional yang berkepanjangan dapat dihindari. Prosedur penyelidikan dapat berupa:
- a. Pola penggunaan obat dan biaya antar daerah yang berbeda atau pada waktu yang berbeda dapat dibandingkan. Hipotesis dapat dihasilkan untuk membentuk dasar alasan untuk dilakukan penyelidikan, implikasi kesehatan, dan perbedaan yang ditemukan. Perbedaan dan perubahan geografis dalam penggunaan obat dari waktu ke waktu mungkin memiliki implikasi medis, sosial dan ekonomi baik untuk pasien dan masyarakat, oleh karena itu harus diidentifikasi, dijelaskan dan, bila perlu dikoreksi.
 - b. Pola penggunaan obat yang diamati dapat dibandingkan dengan Rekomendasi dan *guidelines* untuk pengobatan penyakit tertentu. Hipotesis kemudian dapat diambil untuk menentukan apakah perbedaan menyebabkan praktek kurang

optimal, apakah intervensi pendidikan diperlukan, atau apakah *guidelines* harus ditinjau dari sudut pandang praktek yang sebenarnya.

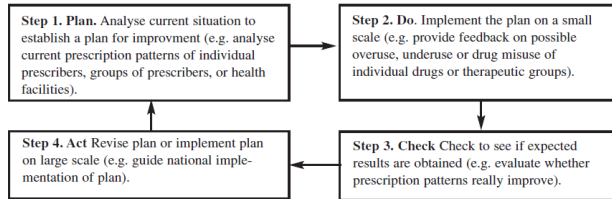
3. Intervensi penggunaan obat untuk ditindak lanjuti

Penelitian penggunaan obat dilakukan dengan cara berikut dapat memungkinkan kita untuk menilai apakah intervensi yang ditujukan untuk meningkatkan penggunaan obat memiliki dampak yang diinginkan.

- a. Efek dari kebijakan yang diambil untuk memperbaiki pola yang tidak diinginkan dari penggunaan obat (misalnya penyediaan formularium regional atau lokal, kampanye informasi dan kebijakan peraturan) harus dipantau dan dievaluasi.
 - b. Dampak dari perubahan peraturan atau perubahan atau penggantian dalam sistem asuransi harus dinilai dengan menggunakan survei yang luas. Hal ini diperlukan karena total biaya kepada masyarakat dapat tetap sama atau bahkan dapat meningkat jika obat yang lebih mahal yang digunakan sebagai alternatif.
 - c. Sejauh mana kegiatan promosi industri farmasi dan kegiatan pendidikan masyarakat mempengaruhi pola penggunaan obat juga harus dinilai.
- ### 4. Kontrol kualitas penggunaan obat

Penggunaan obat harus dikontrol sesuai dengan siklus kontrol yang menawarkan kerangka kerja sistematis untuk perbaikan mutu yang berkelanjutan. Siklus kontrol yang berkelanjutan dapat dilihat pada gambar 2.9

Gambar 2.9 Siklus kontrol berkelanjutan penggunaan obat
(WHO, 2003)



Setelah langkah 4, siklus dimulai lagi dengan analisis baru, penetapan target baru, dan sebagainya.

2.8.2 Tipe Studi Penggunaan Obat

Ada tiga tipe dalam studi penggunaan obat, yaitu *retrospective studies*, *concurrent review*, *prospective review*.

1. *Retrospective studies*

Studi penggunaan obat dengan tipe *retrospective studies* merupakan proses sistemik yang mencatat, mengulas, menganalisis, dan menafsirkan data penggunaan obat pasien yang sudah dilakukan. Pada tipe ini data yang diperoleh merupakan data yang telah terjadi, sehingga studi dengan tipe ini memiliki dampak yang kecil dalam perawatan pasien namun dapat digunakan untuk mengidentifikasi pola penggunaan obat yang dapat dijadikan evaluasi dalam pemberian obat selanjutnya. Kekurangan dari studi tipe ini adalah potensi dalam mencegah masalah dalam penggunaan obat sangat terbatas, hal ini dikarenakan studi dengan tipe ini memungkinkan dilakukan setelah berminggu-minggu obat diberikan kepada pasien. Namun studi tipe ini merupakan studi yang murah, cepat, dan memiliki data yang mudah diakses (Truter, 2008).

2. *Concurrent review*

Studi penggunaan obat dengan tipe *concurrent review* merupakan evaluasi penggunaan obat selama terapi pemberian obat (Sachdeva and Patel, 2010). Jika ditemukan masalah maka terapi akan dihentikan sampai persetujuan baru diterima untuk modifikasi atau penyesuaian dosis obat. Studi tipe ini dapat mencegah terjadinya kesalahan terapi, namun studi tipe ini lebih mahal dan lebih memakan waktu (Truter, 2008).

3. *Prospective review*

Studi penggunaan obat dengan tipe *prospective review* merupakan studi yang paling mendekati ideal dan komprehensif. Studi tipe ini memungkinkan evaluasi penggunaan obat sebelum obat diberikan kepada pasien dengan wawancara maupun melihat riwayat pengobatan pasien. Studi ini juga memungkinkan praktisi mengevaluasi kesesuaian terapi yang diberikan sebelumnya serta mencegah adanya interaksi dengan obat-obat yang akan diberikan (Truter, 2008).

2.8.3 Langkah dalam Melakukan Studi Penggunaan Obat

Ada beberapa langkah yang dapat dilakukan dalam melakukan studi penggunaan obat, yaitu (Sachdeva and Patel, 2010):

1. Menentukan obat atau area terapetik yang akan diteliti

Tidak semua obat dapat dievaluasi, hanya obat-obatan yang memberikan dampak besar pada penggunaan klinik. Obat yang biasa digunakan adalah obat-obatan yang sering diresepkan, obat yang memiliki potensi interaksi signifikan, obat dengan harga mahal, obat baru, obat dengan indeks terapi sempit, obat yang dapat

menyebabkan efek samping yang serius, obat yang digunakan oleh pasien dengan risiko tinggi.

2. Mendesain metode penelitian

Ada beberapa macam metode penelitian dalam studi penggunaan obat, diantaranya:

a. *Cross-sectional studies* : penggunaan obat diteliti hanya dalam satu waktu tertentu. Dapat juga dilakukan desain observasi dalam bentuk *pre* dan *post test* untuk mengetahui perbedaan sebelum dan sesudah dilakukan intervensi

b. *Prospective, concurrent* atau *retrospective studies*

3. Menentukan kriteria dan standar

4. Menentukan cara pengumpulan data

Penentuan cara pengumpulan data untuk menjamin data yang diperoleh sesuai untuk tujuan penelitian

5. Pengumpulan data

Waktu pengumpulan data harus merepresentasikan waktu lazim penggunaan obat yang diteliti

6. Evaluasi hasil

Membandingkan data dengan pedoman penggunaan obat yang telah ada sebelumnya

7. Pemberian umpan balik dari hasil yang diperoleh kepada dokter atau pihak rumah sakit yang terkait

8. Pemberian intervensi berdasarkan permasalahan yang telah dievaluasi untuk memperbaiki penggunaan obat melalui edukasi maupun dari teknis operasional

9. Pengevaluasian kembali untuk mengetahui perbaikan penggunaan obat

10. Penilaian dan revisi studi penggunaan obat

11. Hasil umpan balik dari pihak klinisi dan rumah sakit terkait mengenai intervensi yang telah dilakukan

2.9 Drug Related Problem

Drug Related Problem (DRP) merupakan peristiwa atau keadaan yang melibatkan obat yang dapat mengganggu hasil kesehatan yang diinginkan baik secara potensial maupun aktual. DRP dapat disebabkan dari cara penggunaan obat yang tidak tepat yang bisa disebabkan karena berbagai alasan seperti kesalahan resep, pemantauan yang tidak memadai atau faktor lain yang harus dilakukan saat menggunakan obat. Hal ini dapat mengakibatkan tujuan pengobatan tidak tercapai dan / atau merugikan pasien (Basger, *et. al.*, 2014).

Klasifikasi DRP memiliki banyak macam dengan perbedaan fokus pada masing-masing pengklasifikasian DRP. Schaefer pada tahun 2002 mendeskripsikan 5 kriteria dalam menentukan klasifikasi DRP yang sesuai, yaitu (Mil, *et. al.*, 2004):

- a. Klasifikasi harus jelas dalam menetapkan DRP dan kategori DRP
- b. Klasifikasi harus mempublikasikan validitasnya
- c. Klasifikasi harus mempunyai struktur yang terbuka dan hirarkis (dengan kelompok utama, subkelompok, dan struktur terbuka mengenai masalah baru, terutama pada subkelompok)
- d. Klasifikasi harus berfokus pada penggunaan obat, *outcome*, dan masalah yang timbul.

Beberapa klasifikasi DRP yang telah dipublikasikan antara lain (Adusumili and Adepu, 2014):

1. *The ABC of DRPs*

Pada tahun 2000, Meyboom *et al.* menerbitkan sistem dasar untuk DRPs dilihat dari sudut pandang *pharmacovigilance*. Hal ini terutama digunakan di WHO dan berfokus pada efek samping dan reaksi yang merugikan.

- a. Tipe A (tindakan obat) efek samping
 - b. Tipe B (reaksi pasien) efek samping
 - c. Tipe C (statistik) efek samping
2. *American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) classification 1996*

Pada klasifikasi ini DRP diklasifikasikan meliputi:

- a. Obat dengan tidak ada indikasi
 - b. Kondisi yang tidak ada obat yang diresepkan
 - c. Obat tidak tepat untuk kondisi tertentu
 - d. Dosis, bentuk sediaan, jadwal, rute pemberian, atau metode pemberian tidak sesuai
 - e. Duplikasi terapi
 - f. Pasien alergi terhadap obat yang diberikan
 - g. Efek samping obat yang aktual dan potensial
 - h. Interaksi aktual dan potensial obat-obat, obat-penyakit, obat-nutrisi, dan obat-tes laboratorium
 - i. Interferensi terapi medis dengan menggunakan obat sosial
 - j. Kegagalan untuk menerima manfaat penuh dari terapi yang ditentukan
 - k. Masalah yang timbul dari dampak keuangan
 - l. Kurangnya pemahaman tentang obat
 - m. Kegagalan pasien untuk mematuhi rejimen terapi
3. *Cipolle, Morley, Strand Classification*

Dalam klasifikasi ini, DRP diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Diperlukan terapi tambahan
 - b. Terapi yang tidak diperlukan
 - c. Pemilihan obat yang tidak tepat
 - d. Dosis terlalu rendah
 - e. Efek samping obat
 - f. Dosis terlalu tinggi
 - g. Masalah kepatuhan
4. *Granada consensus*
- Dalam klasifikasi ini DRP diklasifikasikan sebagai berikut:
- a. indikasi
 - Pasien tidak menggunakan obat-obatan yang dibutuhkan
 - Pasien menggunakan obat-obatan yang tidak diperlukan
 - b. Efektivitas
 - Pasien menggunakan obat yang salah
 - c. obat
 - Pasien menggunakan dosis, interval, atau durasi lebih rendah daripada yang dibutuhkan
 - d. keselamatan
 - Pasien menggunakan dosis, interval, atau durasi yang lebih besar daripada yang dibutuhkan
 - Pasien menggunakan agen yang menyebabkan reaksi yang merugikan
5. *Hanlon approach*
- Dalam klasifikasi ini DRP diklasifikasikan sebagai berikut:
- a. Indikasi
 - b. Efektifitas
 - c. Dosis
 - d. Benar

- e. Praktis
- f. Intetaksi Obat-obat
- g. Interaksi Obat-penyakit
- h. Duplikasi
- i. Durasi
- j. Biaya

6. *Hepler-Strand classification*

Dalam klasifikasi ini, DRP diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. indikasi yang tidak diobati
- b. Pemilihan obat yang tidak tepat
- c. dosis subterapeutik
- d. Kegagalan dalam menerima obat
- e. Over dosis
- f. Efek samping
- g. interaksi obat
- h. Penggunaan obat tanpa indikasi.

7. *Krska et al. system*

Dalam klasifikasi ini DRP diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Potensi/ dicurigai reaksi yang merugikan
- b. Masalah dalam pemantauan
- c. Potensi terapi tidak efektif
- d. Pendidikan diperlukan
- e. Ketidaktepatan regimen dosis
- f. Indikasi tidak diobati
- g. Tidak ada indikasi
- h. Pengulangan resep yang tidak diperlukan
- i. Durasi terapi tidak tepat

- j. Ketidaksesuaian antara dosis yang ditentukan dan digunakan
 - k. Potensi interaksi obat-penyakit
 - l. Lain-lain
8. *Mackie classification*
- Sesuai dengan klasifikasi ini, DRP diklasifikasikan sebagai:
- a. Kelayakan
 - b. terapi yang tidak diperlukan
 - c. Tidak ada indikasi yang jelas
 - d. Indikasi tidak terobati
 - e. Keselamatan
 - f. Reaksi yang merugikan
 - g. Interaksi obat yang signifikan secara klinis
 - h. Kontra indikasi
 - i. Efektifitas
 - j. Terapi yang tidak efektif
 - k. Ketidaktepatan pilihan terapi
 - l. Formulasi yang tidak tepat
 - m. Dosis/ jadwal pemberian yang tidak tepat
 - n. Ketidak patuhan
 - o. Diperlukan pemantauan
 - p. *Miscellaneous*
9. *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC-MERP) taxonomy of medication errors*
- Dalam klasifikasi ini, DRPs diklasifikasikan sebagai berikut:
- a. Obat mengendalikan penyedia kesehatan profesional, pasien, atau konsumen

- b. Kelalaian dosis
 - c. Dosis yang tidak tepat
 - d. Kekuatan/ konsentrasi yang salah
 - e. Obat Salah
 - f. Bentuk sediaan yang salah
 - g. Teknik yang salah (termasuk menghancurkan tablet)
 - h. Rute pemberian yang salah
 - i. Tingkat yang salah (mungkin berhubungan dengan pemberian)
 - j. Durasi yang salah
 - k. Waktu yang salah
 - l. Pasien yang salah
 - m. Error monitoring (termasuk obat kontraindikasi)
 - n. Kesalahan obat (dispensing obat yang telah kedaluwarsa)
 - o. Lain-lain
10. *PAS coding system*
PAS coding system awalnya dikembangkan untuk mendokumentasikan pertanyaan pasien terhadap terapi obat yang diberikan, tidak untuk mengklasifikasikan DRP. Masalah, penilaian, dan solusi diklasifikasikan secara terpisah.
11. *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) system (version 4.0)*
Dalam klasifikasi ini DRPs diklasifikasikan sebagai berikut:
- a. Reaksi yang merugikan
 - b. Masalah dalam pilihan obat
 - c. Masalah pendosisan
 - d. Masalah penggunaan/ pemberian obat
 - e. Interaksi

f. Lain-lain

12. *Problem-intervention documentation (PI-Doc)*

Dalam klasifikasi ini, DRPs diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Pilihan obat yang tidak sesuai
- b. Penggunaan yang tidak sesuai dengan pasien
- c. dosis yang tidak sesuai
- d. Interaksi obat-obat
- e. Efek samping
- f. Lain-lain

13. *SHB-SEP Classification*

Dalam klasifikasi ini, DRPs diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Keraguan pasien atau pemahaman yang kurang
- b. Pertanyaan tentang penggunaan obat (dosis/ saran/ cara penggunaan)
- c. Kekhawatiran tentang komplikasi / efek samping
- d. Saran perawatan diri
- e. Saran dalam bantuan medis
- f. Permintaan informasi (umum/ penyakit/ keluhan/ gangguan)
- g. vii. Farmasi administrasi inisiatif tim
- h. Perubahan dalam resep (tidak didasarkan pada obat-surveilans)
- i. Evaluasi sebagai hasil dari konsultasi dengan mengundang pasien
- j. Evaluasi tanpa konsultasi pasien

14. *Westerlund System*

Dalam klasifikasi ini, DRPs diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Ketidakpastian tentang tujuan obat

- b. Duplikasi obat
- c. Interaksi obat dengan obat
- d. Kontra indikasi
- e. Kegagalan terapi
- f. Efek samping
- g. Obat underuse
- h. Obat overuse
- i. Masalah dalam pendosisan
- j. Kesulitan menelan tablet/ kapsul
- k. Kesulitan membuka tempat penyimpanan obat
- l. Masalah lain dalam pemberian/ penanganan
- m. Lainnya.

