

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan laju resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan salah satu ancaman dalam tercapainya *Sustainable Development Goals* (SDGs). Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi isu kesehatan global yang menyebabkan terjadinya peningkatan biaya pengobatan, lama rawat inap, morbiditas, dan mortalitas secara signifikan (Gajdács et al., 2021; Laxminarayan et al., 2013). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan tingkat penggunaan antibiotik yang tinggi merupakan faktor yang mempercepat terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik dan mengakibatkan munculnya bakteri yang bersifat *multi-drug resistant* (MDR) (Amaha et al., 2020; Mascarello et al., 2017; Shafiq et al., 2021).

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella pneumoniae* merupakan kelompok bakteri prioritas kritis yang mengalami MDR (World Health Organization, 2017). Beberapa studi menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Studi yang dilakukan di salah satu rumah sakit dengan menggunakan data empat tahun (2014-2017) menunjukkan bahwa penggunaan meropenem, sefepim, dan siprofloksasin secara signifikan berkorelasi dengan resistensi *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* terhadap antibiotik tersebut (Kousovista et al., 2021). Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* terhadap seftazidim, amikacin, seftriakson, dan siprofloksasin (Joseph et al., 2015; Veličković-Radovanović et al., 2015).

Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah yang disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik di wilayah tersebut (Tao et al., 2017). Pola resistensi bakteri

terhadap antibiotik sangat penting untuk mengkonfirmasi pemilihan antibiotik terutama untuk bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri prioritas kritis (Luyt et al., 2014; (Rezaie et al., 2016)). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis tren penggunaan antibiotik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada bakteri yang tergolong bakteri prioritas kritis di rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Mangusada.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, maka dirumuskan masalah utama, yaitu:

1. Bagaimana tren penggunaan antibiotik dan pola resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis terhadap antibiotik di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap?
2. Apakah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Mengetahui tren penggunaan antibiotik dan pola resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis terhadap antibiotik di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap.
2. Mengetahui hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan informasi tentang tren penggunaan antibiotik, pola resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis, dan hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis terhadap antibiotik di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini berguna sebagai salah satu referensi untuk mengendalikan penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri kritis di tingkat populasi, serta menjadi pedoman dalam menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose World Health Organization (ATC/DDD WHO)*

Sistem klasifikasi ATC memberikan kode unik pada setiap produk obat dalam tingkatan yang berbeda. Pada sistem ini terdapat 14 kelompok utama yang dibagi kembali menjadi beberapa kelompok berdasarkan organ atau sistem aksi kimia, farmakologi, dan sifat terapi bekerja. Pada kelompok utama dibagi menjadi dua tingkat terapeutik atau farmakologis dan terdiri dari dua digit angka, pada tingkat ketiga dan keempat didasarkan pada sub kelompok kimiawi atau terapeutik atau farmakologi dan terdiri dari satu abjad dan tingkat kelima didasarkan pada sub kelompok substansi kimiawi dan terdiri dari dua digit angka.

Pada antibiotik dengan penggunaan sistemik memiliki kode abjad J yaitu kelompok anti infeksi atau antibiotik dan pada tingkat kedua diberikan kode 01 untuk kelompok utama terapeutik, sehingga kode J01 merupakan antibiotik terapi sistemik. Pada tingkat ketiga dan keempat memiliki kode berupa abjad berdasarkan farmakologi dan kimiawinya. Kemudian pada tingkat kelima berupa angka berdasarkan zat kimia. Berikut merupakan klasifikasi antibiotik sistemik berdasarkan ATC/DDD WHO, yaitu:

1. J01A Tetrasiklin

- J01AA Tetrasiklin

Terdapat 15 antibiotik dan 2 kombinasi antibiotik yang termasuk pada kelompok tetrasiklin, yaitu:

- a) J01AA02 doksisisiklin
- b) J01AA07 tetrasiklin
- c) J01AA12 tigesiklin

2. J01B Amfenikol

- J01BA Amfenikol

- a) J01BA01 kloramfenikol

- b) J01BA02 tiamfenikol
- c) J01BA52 kombinasi tiamefenikol

3. J01C Beta-laktam, penisilin

- J01CA Penisilin dengan spektrum yang diperluas
Terdapat 20 antibiotik dengan 1 kombinasi antibiotik yang di klasifikasikan pada kelompok, yaitu:
 - a) J01CA01 ampicilin
 - b) J01CA04 amoksisilin
 - c) J01CA12 piperasilin
- J01CE Beta-laktam sensitif penisilin
Terdapat 10 antibiotik dan 1 kombinasi yang masuk pada kelompok ini, yaitu:
 - a) J01CE01 benzilpenisilin
 - b) J01CE03 propisilin
 - c) J01CE07 klometosilin
- J01CF Beta-laktam resisten penisilin
Terdapat 6 antibiotik yang di klasifikasikan pada kelompok ini, yaitu:
 - a) J01CF02 kloksasilin
 - b) J01CF03 metisilin
 - c) J01CF04 oksasilin
- J01CG Penghambat beta-laktam
 - a) J01CG01 sulbaktam
 - b) J01CG02 tasobaktam
- J01CR Kombinasi penisilin termasuk penghambat beta-laktam
Terdapat 6 kombinasi antibiotik yang diklasifikasikan pada kelompok ini, yaitu:
 - a) J01CR01 ampicilin dan penghambat beta-laktam
 - b) J01CR02 amoksisilin dan penghambat beta-laktam
 - c) J01CR05 piperasilin dan penghambat beta-laktam

4. J01D Beta-laktam lainnya

- J01DB Sefalosporin generasi pertama

Terdapat 12 antibiotik yang di klasifikasikan pada kelompok ini, yaitu:

- a) J01DB01 sefaleksin
- b) J01DB04 sefasolin
- c) J01DB05 sefadroksil

- J01DC Sefalosporin generasi kedua

Terdapat 14 antibiotik yang termasuk pada kelompok ini, yaitu:

- a) J01DC01 sefoksitin
- b) J01DC02 sefuroksim
- c) J01DC04 sefaklor

- J01DD Sefalosporin generasi ketiga

Terdapat 18 antibiotik dan 6 kombinasi antibiotik yang termasuk pada kelompok ini, yaitu:

- a) J01DD01 sefotaksim
- b) J01DD02 seftasidim
- c) J01DD04 seftriakson

- J01DE Sefalosporin generasi keempat

- a) J01DE01 sefepim
- b) J01DE02 sefpirom
- c) J01DE03 sefosopran

- J01DF Monobaktam

- a) J01DF01 astreonam
- b) J01DF02 karumonam

- J01DH Karbapenem

Terdapat 9 antibiotik yang termasuk pada kelompok klasifikasi karbapenem, yaitu:

- a) J01DH02 meropenem
- b) J01DH03 ertapenem
- c) J01DH04 doripenem

- J01DI Sefalosporin dan penem lainnya

Terdapat 5 antibiotik yang termasuk pada kelompok, tiga diantaranya yaitu:

- a) J01DI01 seftobiprol medokaril
- b) J01DI02 seftarolin fosamil
- c) J01DI03 faropenem

5. J01E Sulfonamida dan trimetoprim

- J01EA Trimetoprim dan turunannya

- a) J01EA01 trimetoprim
- b) J01EA02 brodimoprim
- c) J01EA03 iklaprim

- J01EB Sulfonamida kerja pendek

Terdapat 9 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok, yaitu:

- a) J01EB01 sulfaisodimidin
- b) J01EB03 sulfadimidin
- c) J01EB07 sulfatiasol

- J01EC Sulfonamida kerja menengah

- a) J01EC01 sulfametoksasol
- b) J01EC02 sulfadiazin
- c) J01EC03 sulfamoksol

- J01ED Sulfonamida kerja panjang

Terdapat 10 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok, yaitu:

- a) J01ED01 sulfadimetoksin
- b) J01ED03 sulfametomidin
- c) J01ED06 sulfaperin

- J01EE Kombinasi sulfonamida dan trimethoprim

Terdapat 7 kombinasi antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok ini mulai dari kode tingkat 5 dengan angka 01 hingga 07, yaitu:

a) J01EE01 sulfametoksazol dan trimetoprim

b) J01EE06 sulfadiazin dan trimetoprim

6. J01F Makrolida, linkosamid, dan streptogramin

- J01FA Makrolida

Terdapat 15 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok ini, yaitu:

a) J01FA01 eritromisin

b) J01FA09 klaritromisin

c) J01FA10 asitromisin

- J01FF Linkosamida

a) J01FF01 klindamisin

b) J01FF02 linkomisin

- J01FG Streptogamin

a) J01FG01 pristinamisin

b) J01FG02 kuinupristin/dalfopristin

7. J01G Aminoglikosida

- J01GA Streptomisin

a) J01GA01 streptomisin

b) J01GA02 streptoduoksin

- J01GB Aminoglikosida lainnya

Terdapat 13 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok ini, yaitu:

a) J01GB03 gentamisin

b) J01GB06 amikasin

c) J01GB05 neomisin

8. J01M Kuinolon

- J01MA Florokuinolon

Terdapat 25 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi florokuinolon mulai dari kode tingkat 5 dengan angka 01 hingga 25, yaitu:

a) J01MA02 siprofloksasin

b) J01MA12 levofloksasin

- J01MB Kuinolon lainnya

Terdapat 8 antibiotik yang termasuk pada klasifikasi kelompok ini, mulai dari kode tingkat 5 dengan angka 01 hingga 08, yaitu:

a) J01MB06 sinoksasin

b) J01MB08 nemonoksasin

9. J01R Antibakteri kombinasi

- J01RA Kombinasi antibiotik

Terdapat 15 kombinasi antibiotik yang termasuk pada kelompok ini, yaitu:

a) J01RA01 penisilin, kombinasi dengan antibiotik lain

b) J01RA05 levofloksasin dan ornidasol

c) J01RA06 sefepim dan amikasin

10. J01X Antibiotik lainnya

- J01XA Glikopeptida

a) J01XA01 vankomisin

b) J01XA02 teikoplanin

c) J01XA03 telavansin

d) J01XA04 dalbavansin

e) J01XA05 oritavansin

- J01XB Polimiksin

a) J01XB01 kolistin

b) J01XB02 polimiksin B

- J01XC Antibiotik steroid

a) J01XC01 asam fusidik

- J01XD Turunan imidazole

a) J01XD01 metronidasol

b) J01XD02 tinidasol

c) J01XD03 ornidasol

- J01XE Turunan nitrofurantoin

a) J01XE01 nitrofurantoin

- b) J01XE02 nifurtoinol
- c) J01XE03 furasidin
- d) J01XE51 kombinasi nitrofuratoin
- J01XX Antibiotik lainnya

Terdapat 12 antibiotik pada kelompok ini, yaitu:

- a) J01XX01 fosfomisin
- b) J01XX04 spektinomisin
- c) J01XX09 daptomisin

(World Health Organization, 2022)

2.2 Perhitungan Penggunaan Antibiotik

Perhitungan penggunaan antibiotik bertujuan untuk mengetahui tingkat penggunaan antibiotik guna mencegah persepsian antibiotik yang tidak tepat dan tidak terkontrol (World Health Organization, 2022). Menurut WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk mengukur tingkat penggunaan antibiotik. Berdasarkan sumber datanya, metode tersebut antara lain adalah *prescribed daily dose* (PDD) dan *defined daily doses* (DDD). PDD merupakan jumlah rata-rata dosis antibiotik per hari yang diresepkan. PDD dapat menggambarkan penggunaan suatu obat secara aktual. Sumber data yang digunakan untuk menghitung PDD diperoleh dari data rekam medis atau dari data persepsian. Perhitungan PDD dapat dilihat pada persamaan (2.1) dan persamaan (2.2).

Rumus Perhitungan PDD untuk sediaan tablet

$$PDD = \frac{\text{Jumlah total tablet yang diresepkan} \times \text{kekuatan sediaan tablet}}{\text{Total lama pemberian}} \dots\dots\dots(2.1)$$

Rumus Perhitungan PDD untuk sediaan injeksi

$$PDD = \frac{\text{Jumlah total vial/ampul yang diresepkan} \times \text{kekuatan sediaan}}{\text{Total lama pemberian}} \dots\dots\dots(2.2)$$

Defined Daily Doses (DDD) adalah dosis antibiotik rata-rata pada orang dewasa untuk indikasi utama antibiotik tersebut. *Defined Daily Doses* (DDD) tidak dapat menggambarkan penggunaan antibiotik aktual karena DDD dihitung dari data

penjualan antibiotik per unit atau data pemberian antibiotik yang dilakukan oleh instalasi farmasi kepada pasien. DDD merupakan suatu unit pengukuran yang dapat digunakan untuk membandingkan penggunaan antibiotik antar rumah sakit atau antar negara. Tingkat penggunaan antibiotik dapat dihitung dengan menggunakan DDD/1000 *population/day* dan DDD per 100 hari rawat. DDD/1000 *population/day* digunakan untuk menghitung total penggunaan antibiotik di komunitas, sedangkan DDD per 100 hari rawat digunakan untuk menghitung penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap (World Health Organization, 2022).

Rumus DDD/1000 per 100 hari rawat

$$\text{DDD} = \frac{\text{Jumlah total kandungan antibiotik yang terjual setiap tahun (g)}}{\text{DDD WHO (g) x Populasi x 365 Hari}} \times 100 \dots (2.3)$$

Keterangan:

Populasi = Jumlah tempat tidur (*bed*) x *Bed occupancy rate* (BOR)

(Praetyaning et al., 2019).

2.3 Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan kemampuan bakteri dalam bertahan terhadap efek antibiotik yang dapat membunuh bakteri tersebut (CDC, 2019 Pratiwi, 2017). Adapun tiga belas jenis resistensi bakteri berdasarkan fenotipiknya, yaitu:

- 1) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yaitu klasifikasi resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik metisilin, oksasilin, atau sefosilitin;
- 2) *Carbapenem-resistant Enterobacterales* (CREall) yaitu bakteri *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, atau *Enterobacter spp.* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem;
- 3) *Carbapenem-resistant E. coli* (CREecoli) yaitu bakteri *E. coli* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem;
- 4) *Carbapenem-resistant Enterobacter spp.* (CREenterobacter) yaitu bakteri *Enterobacter spp.* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem;

- 5) *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae/ aerogenes/ oxytoca* (CRE*Klebsiella*) yaitu klasifikasi resistensi ketiga bakteri *Klebsiella* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem;
 - 6) *Extended-spectrum cephalosporin-resistant E. coli* (ESC*Ecoli*) yaitu resistensi yang terjadi terhadap minimal satu antibiotik *extended-spectrum cephalosporin* pada bakteri *E. coli*;
 - 7) *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae/ aerogenes/ oxytoca* (ESC*Klebsiella*) yaitu klasifikasi resistensi ketiga bakteri *Klebsiella* yang telah resisten terhadap minimal satu antibiotik *extended-spectrum cephalosporin*;
 - 8) *Carbapenem-non-susceptible Pseudomonas aeruginosa* (carbNS_PA) yaitu bakteri *P. aeruginosa* yang *intermediate* atau resisten pada minimal satu dari antibiotik imipenem, meropenem, atau doripenem;
 - 9) *Multi-drugs resistance P. aeruginosa* (MDR_PA) yaitu bakteri *P. aeruginosa* yang *intermediate* atau resisten pada tiga atau lebih golongan antibiotik dengan minimal satu antibiotik di setiap golongan;
 - 10) *Carbapenem-non-susceptible Acinetobacter spp.* (carbNS_Acine) yaitu bakteri *Acinetobacter spp.* yang *intermediate* atau resisten pada minimal satu dari antibiotik imipenem, meropenem, atau doripenem;
 - 11) *Multi-drugs resistance Acinetobacter spp.* (MDR_Acine) yaitu bakteri *Acinetobacter spp.* yang *intermediate* atau resisten pada tiga atau lebih golongan antibiotik dengan minimal satu antibiotik di setiap golongan;
 - 12) *Vancomycin-resistant Enterococcus faecalis* (VRE*faecalis*) yaitu bakteri *Enterococcus faecalis* yang telah resisten terhadap antibiotik vankomisin;
 - 13) *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium* (VRE*faecium*) yaitu bakteri *Enterococcus faecium* yang telah resisten terhadap antibiotik vankomisin
- (CDC, 2022; Estiningsih et al., 2016; Meriyani, et al., 2021).

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik antara lain, yaitu:

1. Adanya gen resisten yang menghambat efek antibiotik. Gen resisten mencegah masuknya antibiotik ke sel bakteri dengan membatasi atau mengubah jalan masuk antibiotik. Gen ini juga dapat dibagikan kepada bakteri lainnya;
2. Bakteri menghasilkan enzim yang memodifikasi antibiotik, seperti beta-laktamase dan aminoglikosida, mengubah target kerja obat pada bakteri yang dapat menurunkan ikatan antibiotik pada sisi target;
3. Menurunkan permeabilitas dinding sel bakteri sehingga antibiotik tidak dapat masuk ke dalam sel bakteri;
4. Bakteri memiliki kemampuan untuk memompa keluar antibiotik (efflux pump), menginaktivasi antibiotik, dan mengubah target antibiotik;
5. Bakteri membangun lapisan biofilm yaitu matriks *extracellular polymeric substances* (EPS) dari polisakarida yang dapat menetralkan antibiotik secara enzimatik atau mengeluarkan antibiotik berdasarkan perubahan struktur permukaannya.

(CDC, 2019; Pratiwi, 2017; Zhu et al., 2022)

2.4 Peta Kuman

Pola suatu mikroba penyebab infeksi yang berada pada ruang perawatan di rumah sakit berupa laporan yang pada umumnya dijabarkan pada peta kuman. Peta kuman merupakan data yang dapat digunakan dalam pengawasan penggunaan antibiotik dan pemberian antibiotik secara terapi empirik dalam mengatasi infeksi (Sutandhio et al., 2015). Penggunaan peta kuman juga memantau pergeseran pola kepekaan terhadap antibiotik di rumah sakit (Sukertiasih et al., 2021)

2.5 Dampak dan Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Bakteri *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus haemolyticus*, dan *Escherichia coli* merupakan bakteri-bakteri yang resisten yang memiliki sensitivitas yang tinggi. Hal ini dapat menyebabkan kegagalan terapi pada pasien di rawat inap (Nazmi et al., 2017).

Penggunaan antibiotik yang tepat adalah penggunaan antibiotik yang berdasarkan asas tepat, dimana pasien menerima obat yang tepat, dalam dosis yang benar untuk jangka waktu yang tepat, dan dengan biaya yang terjangkau. Penggunaan antibiotik yang tepat bertujuan untuk memperoleh hasil terapi yang aman, efektif dan efisien (Frieri M et al., 2017). Menurut *World Health Organization* (WHO) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), hanya sekitar 30-40% penggunaan antibiotik yang tepat sedangkan lebih dari 50% penggunaan antibiotik di rumah sakit untuk tujuan terapi dan profilaksis tidak tepat (CDC, 2021).

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat meliputi pemberian antibiotik tanpa ada infeksi, jumlah dan dosis yang berlebihan, waktu pemberian yang tidak tepat (Frieri et al., 2017). Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotik yang tidak tepat yaitu faktor internal terkait persepsi antibiotik, faktor yang berhubungan dengan lingkungan dan fasilitas pelayanan kesehatan, dan faktor eksternal yang berasal dari pasien. Faktor internal meliputi terbatasnya pengetahuan yang dimiliki oleh tenaga kesehatan, pemberian antibiotik hanya berdasarkan gejala tanpa adanya diagnosis yang tepat, kecemasan terhadap hasil klinis yang buruk, dan tekanan dari berbagai promosi yang ditawarkan oleh perusahaan farmasi. Faktor yang berhubungan dengan lingkungan dan fasilitas pelayanan kesehatan antara lain: lingkungan kerja dan norma sosial-budaya termasuk budaya kesehatan masyarakat sekitar, pasokan antibiotik yang terbatas sehingga mendorong penggunaan antibiotik yang tersedia tetapi tidak sesuai dengan indikasi, terbatasnya waktu untuk memberikan edukasi kepada pasien, dan tidak adanya pedoman penggunaan dan kebijakan pemakaian antibiotik di tempat layanan kesehatan. Selain kedua faktor tersebut, faktor eksternal yang berasal dari pasien juga mempengaruhi penggunaan

antibiotik yang tidak tepat, antara lain: pasien tidak menebus jumlah antibiotik yang dituliskan pada resep karena keterbatasan ekonomi, tidak patuh terhadap aturan penggunaan yang disarankan, pasien membeli dan menggunakan antibiotik tanpa resep dokter, dan kurangnya pengetahuan pasien terhadap dampak penggunaan antibiotik yang tidak tepat (Ruginã, 2018)

Peraturan tentang penggunaan antibiotik (*antibiotik policy*) dibuat untuk menekan tingkat kesakitan dan angka kematian. Peraturan penggunaan antibiotik dibuat secara global, wilayah, nasional, dan rumah sakit. Peraturan penggunaan antibiotik harus berdasarkan bukti efikasi, harga yang relatif terjangkau, pola sensitivitas kuman, memiliki efek yang tidak diinginkan (*side effect*) seminimal mungkin, spektrum aktivitas antibiotik, dan profil farmakokinetika dan farmakodinamika (Fauzia, 2015; Kementerian Pembangunan Manusia dan Kebudayaan, 2021)

Strategi penyebaran resistensi bakteri terhadap antibiotik dikendalikan dengan rotasi antibiotik (*antibiotik cycling*). Rotasi antibiotik adalah perubahan penggunaan kelas antibiotik dengan kelas lainnya dalam jangka waktu tertentu. Terdapat dua metode yaitu, *proactive switching* dan *reactive switching*. *Proactive switching* adalah aktivitas rotasi antibiotik sebelum munculnya resistensi terhadap antibiotik sedangkan *reactive switching* merupakan aktivitas rotasi antibiotik yang dilakukan saat resistensi antibiotik meningkat.

Penggunaan antibiotik dikendalikan dengan pembuatan aturan *antibiotik policy* dan membatasi dokter dalam peresepan antibiotik melalui program *antibiotik stewardship*. *Antibiotik stewardship* adalah program yang mengendalikan faktor penyebab resistensi bakteri, yaitu penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Dalam program *antibiotik stewardship* dilakukan optimalisasi penggunaan antibiotik, termasuk dosis dan durasi penggunaan antibiotik (Fauzia, 2015)

Pengawasan terhadap resistensi antibiotik juga dilakukan sebagai strategi untuk mengurangi masalah resistensi. Pengawasan dapat memantau situasi yang berubah dan dapat melakukan tindakan seperti pembatasan antibiotik bila diperlukan. WHONET dan *surveillance of drug resistance in tuberculosis* (SDRTB4) merupakan program *software* yang digunakan dalam mengamati

resistensi terhadap antibiotik yang mengelola dan menganalisis data mikrobiologi dengan fokus khusus pada analisis hasil uji kepekaan antibiotik. WHONET memberikan informasi berupa data persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik yang didapat dari pengujian laboratorium (Ghosh et al., 2013). SDRTB4 merupakan *software* yang digunakan untuk menganalisis data terkait dengan penggunaan antibiotik pada tuberkulosis (Addo et al., 2018).

2.6 Desain Penelitian Ekologikal

Desain penelitian merupakan suatu rancangan mengenai cara pengumpulan dan pengolahan data dalam penelitian. Terdapat berbagai jenis desain penelitian, contohnya yaitu desain penelitian *Randomized Control Trial* (RCT), *cohort*, *case control*, *cross sectional*, dan ekologikal. Setiap jenis desain penelitian memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing.

Desain penelitian ekologikal merupakan penelitian epidemiologi yang menggunakan populasi sebagai unit analisis. Studi ekologikal digunakan untuk mempelajari atau mencari hubungan antara masalah kesehatan dari suatu populasi sehingga data yang digunakan adalah data dari suatu populasi. Kelebihan dari desain penelitian ekologikal antara lain: mudah untuk dilakukan karena data yang telah tersedia, dapat dilakukan dengan cepat, hemat biaya, tidak memerlukan banyak usaha, tidak menghadapi masalah pengawasan etika yang serius kecuali jika informasi yang ingin dikumpulkan bersifat rahasia, dan berguna untuk memperkirakan prevalensi atau kejadian penyakit dalam suatu populasi. Namun, kelemahan dari desain ini adalah tidak dapat melihat paparan pada tingkat individu dan adanya faktor pengganggu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian (Aggarwal & Ranganathan, 2019; Munnangi & Boktor, 2022).

2.7 Analisis Statistik untuk Uji Hubungan

Analisis statistik yang dapat digunakan untuk uji hubungan antar variabel adalah uji pearson/spearman dan uji regresi linear. Uji pearson digunakan untuk melihat ada tidaknya hubungan antara dua variabel yaitu variabel dependen dan

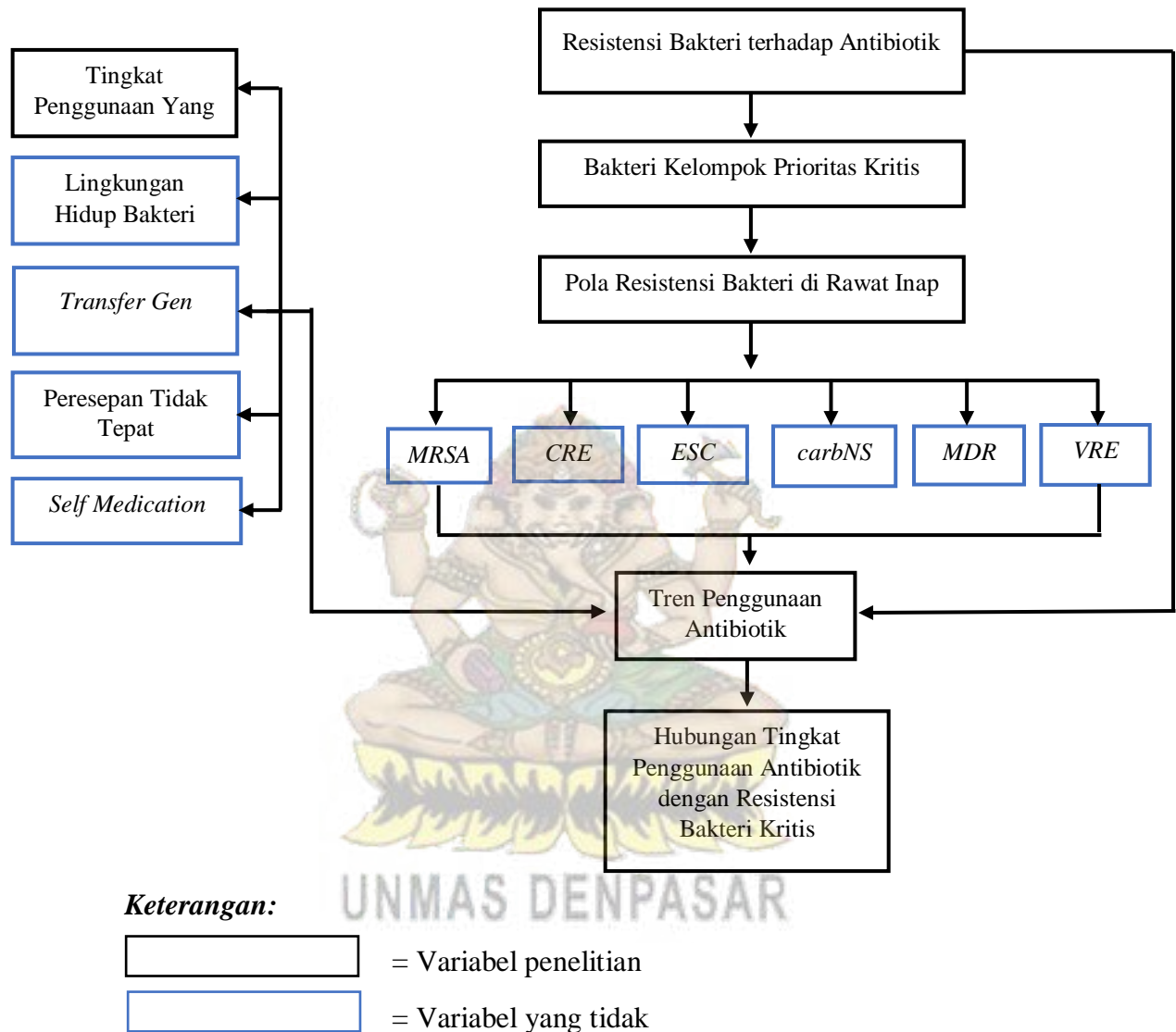
variabel independen. Keunggulan dalam analisis statistik dengan menggunakan uji pearson adalah dapat melihat kekuatan korelasi atau hubungan secara statistik. Kelemahan dari analisis ini adalah tidak dapat melihat seberapa besar pengaruh dari variabel independen terhadap variabel dependen. Uji pearson dapat dilakukan apabila data telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu data berdistribusi normal. Apabila data tidak berdistribusi normal maka dapat dilakukan pengolahan data dengan uji alternatifnya yaitu uji spearman (Dahlan, 2014)

Uji regresi linear digunakan untuk memperoleh model hubungan antara satu variabel dependen dengan satu atau lebih variabel independen. Pada regresi linear terdapat tiga jenis data yang dapat digunakan, yaitu sebagai berikut:

1. Data yang dikumpulkan dari sampel dalam jangka waktu tertentu,
2. Data observasi atau data *time series* dalam jangka waktu tertentu yang dikumpulkan dalam interval waktu secara kontinu,
3. Gabungan antara kedua data

Regresi linear dibagi menjadi dua jenis yaitu regresi linear sederhana dengan satu variabel dependen dan satu variabel independen dan regresi linear ganda dengan satu variabel dependen kontinu dan dua atau lebih variabel independen kontinu dan atau kategorik. Keunggulan dalam analisis statistika dengan menggunakan regresi linear adalah dapat memprediksi seberapa besar pengaruh dari suatu variabel independen terhadap variabel dependen. Kelemahan dari analisis ini adalah bahwa variabel dependen yang akan dianalisis harus berskala numerik. Regresi linear dapat dilakukan apabila data telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu: data berdistribusi normal, rerata residu nol, rentang nilai residu - 3 sampai dengan 3 simpang baku, nilai Durbin-Watson mendekati angka 2, dan tidak ada kolinearitas dengan melihat nilai toleransi $>0,4$. Uji regresi dianggap signifikan apabila secara statistika memperoleh hasil $p\text{-value} < 0,05$ (M Sopiudin Dahlan, 2018; Robert Kurniawan, 2016).

2.8 Kerangka Konseptual



Gambar 2.8 Kerangka Konseptual

2.9 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk dalam kelompok bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik di RSUD Mangusada pada ruang rawat inap.

