

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Antimicrobial Resistance (AMR) merupakan salah satu dari 10 ancaman terhadap kesehatan manusia permasalahan terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik di seluruh dunia menjadi isu kesehatan secara global (Sukertiasih et al., 2021; WHO, 2021). Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat menyebabkan berkurangnya efektivitas terapi pada antibiotik sehingga membuat bakteri tersebut semakin lebih sulit diobati dengan demikian selain kerugian pada kesehatan, dampak dari resistensi bakteri terhadap antibiotik ini dalam perekonomian berpotensi menelan biaya yang lebih besar yang dilihat dari kebutuhan akan perawatan pasien yang lebih mahal dan intensif (Uddin et al., 2021).

Terdapat sebanyak 4,95 juta kematian disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik dimana termasuk kematian yang disebabkan langsung oleh *Antimicrobial Resistance* (AMR) pada tahun 2019 (Aitziber, 2023; Dirga et al., 2021). Tahun 2017 *World Health Organization* (WHO) menerbitkan daftar bakteri yang dapat menimbulkan ancaman besar bagi kesehatan yang dikategorikan dalam 3 kategori prioritas yaitu kritis, tinggi dan menengah yang akan disesuaikan dengan kebutuhan urgensi dalam pengembangan antibiotik baru dimana nantinya dapat mengeradikasi bakteri tersebut.

Terdapat beberapa bakteri yang masuk dalam kategori prioritas kritis yang resisten terhadap antibiotik yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp*, sedangkan *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* termasuk dalam prioritas tinggi (Effah et al., 2020; Mancuso et al., 2021). Bakteri-bakteri tersebut masuk dalam daftar patogen ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp*) menurut *World Health Organization* (WHO). Daftar patogen tersebut dibedakan dari patogen lain dikarenakan peningkatan resistensi bakteri-bakteri tersebut

terhadap antibiotik dan signifikansi klinisnya dalam bidang medis (Santajit & Indrawattana, 2016).

Klebsiella pneumoniae merupakan patogen oportunistik dan salah satu infeksi bakteri yang berbahaya, yang sering ditemukan di rumah sakit. *Klebsiella pneumoniae* termasuk dalam kategori bakteri prioritas kritis yang dapat menyebabkan beberapa infeksi seperti, *Catheter-associated Urinary Tract Infections* (CAUTI), *surgical site infections* (SSI) dan *ventilator-associated pneumonia* (VAP) (Cusini et al., 2018). Meskipun telah diberikan pengobatan antibiotik yang tepat, angka kematian akibat pneumonia yang didapat di rumah sakit masih tinggi, dengan tingkat kematian lebih dari 50%. Kejadian dan kematian akibat infeksi *Klebsiella pneumoniae* sangat tinggi, terutama pada bayi baru lahir, pasien leukemia, dan pasien dengan gangguan kekebalan tubuh lainnya. Penggunaan antibiotik yang meningkat telah menyebabkan resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap berbagai jenis obat sehingga menyulitkan pengobatan klinis (Ballén et al., 2021; Li et al., 2023a).

Adapun penelitian yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali, disebutkan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa dari beberapa bakteri yang diuji hanya resistensi bakteri *Escherichia coli* yang berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Meriyani, et al., 2021). Namun, pada penelitian yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit di China dan Jepang dikatakan bahwa terdapat hubungan antara resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dengan tingkat penggunaan antibiotik (Jiang et al., 2020; Tinta et al., 2023). Perbedaan hasil tersebut mengindikasikan bahwa pola resistensi bakteri terhadap antibiotik setiap wilayah dapat berbeda yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti; perbedaan kebijakan penggunaan antibiotik yang dapat mempengaruhi tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik pada populasi di wilayah tersebut dan perbedaan faktor lingkungan seperti sanitasi dan kebersihan. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi terkait dengan hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang tergolong prioritas kritis di rawat inap salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan sebelumnya, maka dapat diambil rumusan masalah penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* di rawat inap salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali periode tahun 2018-2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk dapat mengetahui hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* di rawat inap salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali periode tahun 2018-2020.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat dan dikembangkan sebagai ilmu pengetahuan dalam tambahan referensi guna memberikan informasi yang akan digunakan sebagai bagian dari bahan pustaka dalam pengembangan ilmu kefarmasian terutama dalam bidang farmasi klinis mengenai hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* di rawat inap salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali periode tahun 2018-2020.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi acuan ilmiah bagi peneliti selanjutnya dan bisa dimanfaatkan oleh tenaga kesehatan di rumah sakit sebagai sumber tambahan informasi dan bahan pertimbangan bagi pemilihan obat antibiotik dan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* sebagai salah satu bakteri prioritas kritis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik secara umum didefinisikan sebagai suatu zat yang diproduksi oleh satu mikroorganisme atau zat semi sintetik yang berasal dari mikroorganisme dimana pada konsentrasi rendah dapat menghambat pertumbuhan atau mengeradikasi mikroorganisme dimana zat tersebut disebut dengan bakterisida sedangkan untuk zat yang dapat menghambat pertumbuhan disebut bakteriostatik (Etebu et al. 2016; Fomnya Joseph et al. 2021). Terdapat sistem klasifikasi untuk agen antibakteri yang direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) yaitu sistem klasifikasi berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose World Health Organization* (ATC/DDD WHO). Merujuk dari *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, World Health Organization* (2023), ATC merupakan suatu sistem klasifikasi obat yang dikelompokkan berdasarkan karakteristik terapeutik dan farmakologinya sedangkan DDD merupakan unit untuk mengukur obat berdasarkan dari kode ATC. Sistem tersebut merupakan parameter pemantauan dan penelitian penggunaan obat yang memiliki tujuan dalam peningkatan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen dari sistem ini adalah statistik konsumsi obat di tingkat nasional dan internasional.

Pada sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), klasifikasi zat aktif tersusun kedalam lima tingkat berbeda. Sistem ini mempunyai 14 kelompok anatomis atau farmakologis utama. Setiap kelompok utama ATC dibagi menjadi 2 tingkat kategori yaitu berupa kelompok farmakologis atau terapeutik. Tingkat ke-3 dan ke-4 merupakan sub kelompok kimia, farmakologis atau terapeutik dan tingkat ke-5 merupakan kelompok zat kimia. Dalam mengidentifikasi sub kelompok farmakologis yang dianggap lebih tepat daripada sub kelompok terapeutik atau kimia biasanya yang sering digunakan yaitu tingkat ke-2, ke-3 dan ke-4. Dalam terapi antibiotik untuk penggunaan sistemik pada beberapa tingkat klasifikasi memiliki kode berupa abjad dan angka dengan contoh: pada klasifikasi tingkat pertama ditandai dengan kode berupa abjad yaitu “J” untuk kelompok anti infeksi

dalam penggunaan sistemik dan tingkat kedua yang ditandai dengan kode berupa angka yaitu “01” yang digabungkan menjadi “J01” yang mana merupakan bagian dari antibiotik sistemik dalam penggunaan sistemik kemudian pada tingkat ke-3 dan ke-4 mempunyai kode berupa abjad sedangkan pada tingkat ke-5 mempunyai kode berupa angka dimana daftar klasifikasi antibiotik berdasarkan pada sistem *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose World Health Organization* (ATC/DDD WHO) dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan ATC/DDD

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
J01AA	Tetrasiklin	J01AA02	Doksisiklin
		J01AA07	Tetrasiklin
		J01AA12	Tigesiklin
J01BA	Amfenikol	J01BA01	Kloramfenikol
		J01BA02	Tiamfenikol
		J01BA52	Kombinasi tiamfenikol
J01C	Beta-laktam, penisilin		
	Penisilin spektrum luas	J01CA01	Ampicilin
		J01CA04	Amoksisilin
		J01CA12	Piperasilin
	Beta-laktam sensitif penisilin	J01CE01	Benzilpenisilin
		J01CE03	Propisilin
	Beta-laktam resisten penisilin	J01CF02	Kloksasilin
		J01CF03	Metisilin
		J01CF04	Oksasilin
	Penghambat beta-laktam	J01CG01	Sulbaktam
		J01CG02	Tazobaktam
	Kombinasi penisilin + penghambat beta-laktam	J01CR01	Ampicilin dan penghambat beta-laktam
		J01CR02	Amoksisilin dan penghambat beta-laktam
J01CR05		Piperasilin dan penghambat beta-laktam	
J01D	Beta-laktam lainnya		
	Sefalosporin Generasi I	J01DB01	Sefaleksim
		J01DB04	Sefasolin
	J01DB05	J01DB05	Sefadroksil

Lanjutan...

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
J01D	Beta-laktam lainnya		
	Sefalosporin Generasi II	J01DC01	Sefoksitin
		J01DC02	Sefuroksim
		J01DC04	Sefaklor
	Sefalosporin generasi III	J01DD01	Sefotaksim
		J01DD02	Seftazidim
		J01DD04	Seftriakson
	Sefalosporin generasi IV	JO1DE01	Sefepim
		JO1DE02	Sefpirom
		JO1DE03	Sefosopran
	Monobaktam	J01DF01	Astreonam
		J01DF02	Karumonam
	Karbapenem	J01DH02	Meropenem
		J01DH03	Ertepenem
		J01DH04	Doripenem
Sefalosforin dan karbapenem lainnya	J01DI01	Seftobiprol medokaril	
	J01DI02	Seftarolin fosamil	
	J01DI03	Faropenem	
J01E	Sulfonamida dan trimetoprim		
	Trimetoprim dan turunannya	J01EA01	Trimetoprim
		J01EA02	Brodimoprim
		J01EA03	Iklaprim
	Sulfonamida kerja pendek	J01EB01	Sulfaisodimidin
		J01EB03	Sulfadimidin
		J01EB07	Sulfatiasol
	Sulfonamida kerja menengah	J01EC01	Sulfametoksasol
		J01EC02	Sulfadiasin
		J01EC03	Sulfamoksol
	Sulfonamida kerja panjang	J01ED01	Sulfadimetoksin
		J01ED03	Sulfametomidin
		J01ED06	Sulfaperin
	Kombinasi Sulfonamida dan trimetoprim	J01EE01	Sulfametoksasol dan trimetoprim
		J01EE06	Sulfadiasin & trimetoprim
J01F	Makrolida, linkosamid, dan streptogramin		
	Makrolida	J01FA01	Eritromisin
		J01FA09	Klaritromisin
		J01FA10	Asitromisin
	Linkosamida	J01FF01	Klindamisin
		J01FF02	Linkomisin
	Streptogamin	J01FG01	Pristinamisin

Lanjutan...

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
J01F	Streptogamin	J01FG02	Kuinupristin/dalfopristin
J01G	Aminoglikosida		
	Stetrestomisin	J01GA01	Streptomisin
		J01GA02	Streptoduksin
	Aminoglikosida lainnya	J01GB03	Gentamisin
		J01GB05	Neomisin
J01GB06		Amikasin	
J01M	Kuinolon		
	Florokuinolon	J01MA02	Siprofloksasin
		J01MA12	Levofloksasin
	Florokuinolon lainnya	J01MB06	Sinoksasin
J01MB08		Nemonoksasin	
J01RA	Kombinasi Antibiotik	J01RA01	Penisilin, kombinasi dengan antibiotik lainnya
		J01RA05	Levofloksasin dan ornidasol
		J01RA06	Sefepim dan amikasin
J01X	Antibiotik lainnya		
	Glikopeptida	J01XA01	Vankomisin
		J01XA02	Teikoplanin
		J01XA03	Telavansin
		J01XA04	Dalbavansin
		J01XA05	Oritavansin
	Polimiksin	J01XB01	Kolistin
		J01XB02	Polimiksin B
	Antibiotik Steroid	J01XC01	Asam fusidik
	Turunan imidazole	J01XD01	Metronidasol
		J01XD02	Tinidasol
		J01XD03	Ornidasol
	Turunan Nitrofurantoin	J01XE01	Nitrofurantoin
		J01XE02	Nifurtoinol
		J01XE03	Furasidin
		J01XE51	Kombinasi nitrofurantoin
	Antibiotik lainnya	J01XX01	Fosfomisin
J01XX04		Spektinomisin	
J01XX09		Daptomisin	

(Sumber: World Health Organization, 2023)

2.2 Perhitungan Antibiotik

Dalam melakukan evaluasi perhitungan penggunaan antibiotik dengan pendekatan kuantitatif yang dapat dilakukan menggunakan metode *Defined Daily Dose* (DDD) yang merupakan salah satu metrik atau pengukuran secara kuantitatif yang memungkinkan penilaian konsumsi antimikroba (Sidabalok and Widayati 2022). *World health organization* (WHO) menyatakan bahwa *Defined Daily Dose* (DDD) sebagai dosis harian standar rata-rata penggunaan obat untuk orang dewasa dengan berat badan 70 kg untuk indikasi umum dan juga atas rekomendasi langsung oleh WHO bahwa DDD merupakan unit pengukuran yang paling umum digunakan (Montecatine-Alonso et al. 2023; Nunes et al. 2022; Zheng et al. 2018). Merujuk pada penelitian oleh Meriyani, et al. (2021), perhitungan antibiotik dengan analisa kuantitatif dengan menggunakan metode DDD/100 hari rawat dilakukan dengan menggunakan rumus :

$$DDD = \frac{\text{Jumlah total kandungan antibiotik yang terjual setiap tahun (g)}}{\text{DDD WHO (g) x Populasi x 365 Hari}} \times 100 \dots (2.1)$$

Keterangan:

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

Selain *Defined Daily Dose* (DDD) adapun metode yang dapat dijadikan sebagai parameter pengukuran pengobatan antibiotik adalah *Prescribed Daily Dose* (PDD) yang merupakan dosis rata-rata yang diresepkan menurut data sampel resep yang representatif. PDD dapat ditentukan melalui studi resep, catatan medis, farmasi, serta wawancara dengan pasien. Penting untuk mengaitkan PDD dengan diagnosis yang menjadi dasar pemberian dosis. Hal ini akan menunjukkan hasil dari jumlah rata-rata harian resep obat yang sebenarnya. Ketika terdapat perbedaan yang signifikan antara *Prescribed Daily Dose* (PDD) dan *Defined Daily Dose* (DDD), akan menjadi penting untuk mempertimbangkan hal ini dalam mengevaluasi dan menginterpretasikan angka konsumsi obat.

Untuk mendapatkan nilai tersebut maka tiap peresepan antibiotik menggunakan perhitungan dengan rumus sebagai berikut :

1. Rumus Perhitungan PDD untuk sediaan tablet

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

2. Rumus Perhitungan PDD untuk sediaan injeksi

$$\text{PDD} = \frac{\text{Jumlah total vial/ampul yang diresepkan} \times \text{kekuatan sediaan}}{\text{Total lama pemberian}} \dots\dots(2.3)$$

Kemudian hasil yang telah ditentukan akan diimplementasikan dalam bentuk rasio PDD/DDD yang telah ditentukan oleh WHO dalam sistem ATC/DDD. Kedua parameter perhitungan tersebut dapat dipakai sebagai pengukuran terhadap tingkat penggunaan terapi antibiotik pada fasilitas pelayanan kesehatan di apotek maupun rumah sakit (Maidatuz Zulfa et al. 2017; *World Health Organization* 2023).

2.3 Resistensi Bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap Antibiotik

World Health Organization (WHO) menjadikan resistensi bakteri terhadap antibiotik salah satu masalah kesehatan utama secara global. Munculnya *Antimicrobial Resistance* (AMR) menjadi salah satu tantangan besar dalam institusi perawatan kesehatan di seluruh dunia. Salah satu contohnya yaitu bakteri patogen seperti *Klebsiella pneumoniae* yang merupakan bakteri enkapsulasi gram-negatif yang menyerang beberapa bagian tubuh manusia, seperti saluran pencernaan, saluran pernapasan, rongga mulut, dan kulit yang menyebabkan berbagai infeksi pada pasien rawat inap seperti infeksi aliran darah, infeksi saluran kemih, dan pneumonia (Badger-Emeka et al. 2021; Mędrzycka-Dabrowska et al. 2021). *Klebsiella pneumoniae* dengan cepat mengembangkan strain yang resisten terhadap banyak obat dan dapat menjadi ancaman serius bagi pasien. Penggunaan antibiotik yang intensif dan berkepanjangan di rumah sakit menjadi faktor risiko utama dalam munculnya resistensi antimikroba. Bakteri ini juga berperan dalam penyebaran gen yang resistensi terhadap antimikroba dari bakteri di lingkungan ke bakteri yang penting secara klinis di rumah sakit (Doorduijn et al. 2016; Liang et al. 2022; Nirwati et al. 2019).

Akuisisi oleh gen resistensi antibiotik terhadap sejumlah kelas dari antibiotik dapat menyebabkan pembatasan pilihan terapi pengobatan untuk infeksi dari bakteri *Klebsiella pneumoniae* dimana strain bakteri yang sebelumnya dijelaskan memproduksi *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) dan karbapenemase

yang telah tersebar secara global. Dijelaskan pada penelitian oleh Jalal et al. (2023) bahwa beberapa strain dari bakteri *Klebsiella pneumoniae* dapat bertahan dan mengatasi efek antibiotik *Beta-lactam* dengan melakukan produksi enzim *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL). Fenotipik dapat diartikan sebagai ciri-ciri yang dapat diamati dari suatu organisme, baik itu berupa karakteristik struktural, biokimia, fisiologis, maupun perilaku. Berdasarkan fenotipiknya, resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik dibagi sebagai berikut :

1. *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae/aerogenes/oxytoca* (*CREklebsiella*) yaitu klasifikasi resistensi ketiga bakteri *Klebsiella* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem.
2. *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae/aerogenes/oxytoca* (*ESCklebsiella*) yaitu klasifikasi resistensi ketiga bakteri *Klebsiella* yang telah resisten terhadap minimal satu antibiotik *extended-spectrum cephalosporin*.
3. *Multi-drugs resistance (MDR)* yaitu *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*. yang telah resisten pada paling tidak 1 antibiotik pada 3 golongan antibiotik yang berbeda.

(Centers for Disease Control and Prevention 2021; Liao et al. 2023; Meriyani, et al. 2021).

Antibiotik yang biasanya digunakan sebagai terapi pengobatan *Klebsiella pneumoniae* seperti aminoglikosida dan sefalosporin, dimana pilihan agen antimikroba sebagai terapi pengobatan ini didasarkan menurut kondisi kesehatan pasien, riwayat kesehatan dan tingkat keparahan penyakit pasien. Terapi kombinasi menggunakan beberapa mekanisme kerja antibiotik secara bersamaan untuk meningkatkan efektivitas pemusnahan bakteri. Terapi kombinasi dengan karbapenem, tetrasiklin, polimiksin, dan fosfomisin disarankan dan sering digunakan untuk mengatasi resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik (Li et al. 2023).

Klebsiella pneumoniae menunjukkan resistensi terhadap karbapenem, sefalosporin, aminoglikosida, dan fosfomisin, yang menyebabkan kegagalan terapi.

Banyak strain *Klebsiella pneumoniae* juga menghasilkan enzim *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) atau membentuk biofilm, yang memperburuk resistensi. Resistensi bakteri terhadap antibiotik pada *Klebsiella pneumoniae* dihasilkan melalui lima mekanisme utama, yaitu inaktivasi enzimatik, perubahan target, perubahan pada porin, peningkatan pengeluaran obat, dan pembentukan biofilm (Li et al. 2023; Lin et al. 2022; Nirwati et al. 2019).

Klebsiella pneumoniae mengalami peningkatan resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik. Dimana umumnya mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut telah diperoleh melalui *Horizontal gene transfer* (HGT) yang memberikan resistensi tingkat tinggi terhadap antibiotik tipe β -laktam dan kuinolon dimana dijelaskan menurut dari penelitian (Doorduyn et al. 2016; Moya and Maicas 2020) sebagai berikut :

(a). Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik terhadap antibiotik β -laktam

Salah satu mekanisme resistensi pada *Klebsiella pneumoniae* terdiri dari perubahan *Penicillin-binding proteins* (PBP), enzim yang mengkatalisis sintesis peptidoglikan dan target spesifik antibiotik β -laktam. Modifikasi dalam strukturnya menurunkan afinitas PBP untuk antibiotik β -laktam, sehingga meningkatkan resistensi terhadap antibiotik tersebut. Selain itu, modifikasi permeabilitas membran luar sangat penting dalam resistensi *Klebsiella pneumoniae*. Molekul antibiotik harus menggunakan porin (OmpK35 dan OmpK36), yang jumlahnya berkurang atau dimodifikasi, sehingga menurunkan permeabilitas membran.

(b). Resistensi kuinolon

Mekanisme resistensi *fluoroquinolone* disebabkan oleh mutasi titik pada area spesifik DNA gyrase (gen *gyrA* dan *gyrB*) dan topoisomerase IV (gen *parC* dan *parE*), yang disebut daerah penentu resistensi kuinolon. Target pertama resistensi kuinolon pada mikroorganisme gram negatif adalah *gyrA* dan *parC*. Beberapa mutasi simultan pada gen-gen ini meningkatkan resistensi tingkat tinggi. Selain itu, mekanisme resistensi yang diperoleh oleh elemen genetik yang bergerak, seperti akuisisi protein Qnr (resistensi kuinolon) yang melindungi DNA gyrase dan topoisomerase IV. Permeabilitas yang berubah dan adanya pompa efflux juga merupakan mekanisme yang terlibat dalam resistensi kuinolon.

2.4 Peta Kuman

Pola kuman di rumah sakit atau yang dikenal sebagai peta kuman merupakan laporan dari pola mikroba pada suatu ruang perawatan yang mana disajikan dalam bentuk rangking dengan tujuan untuk membantu klinisi dalam pemberian regimen terapi awal sebelum hasil dari kultur sensitivitas bakteri ada. Perpindahan atau perubahan pola kepekaan menjadi salah satu dari indikator penggunaan antibiotik di rumah sakit dan menjadi kinerja kunci pelaksanaan dalam program pengendalian resistensi terapi antibiotik di rumah sakit.

Penggunaan obat yang berlebihan maupun penggunaan dengan tidak benar dapat menimbulkan dampak pada kerusakan profil dari peta kuman kemudian sebaliknya, dimana pengurangan penggunaan terapi antibiotik dan penggunaan dengan benar dapat memperbaiki profil dari peta kuman sehingga dapat digunakan sebagai salah satu bentuk dari pengawasan penggunaan antibiotik (Irawan et al. 2022; Sukertiasih et al. 2021).

2.5 Dampak dan Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

2.5.1. Dampak Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Kekhawatiran yang luas dimana disebabkan oleh resistensi bakteri terhadap antibiotik dan dampaknya terhadap kesehatan masyarakat saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan secara global dan yang utama salah satunya adalah infeksi yang disebabkan oleh resistensi bakteri terhadap antibiotik. Oleh karena hal tersebut, resistensi terhadap antibiotik pada bakteri patogen yang penting bagi peningkatan kesehatan masyarakat dimasukkan kedalam upaya pengawasan yang berkelanjutan tidak hanya pada sistem kesehatan masyarakat di negara-negara berkembang namun di seluruh dunia (Dadgostar 2019).

Beberapa studi dan tinjauan yang telah melaporkan beban kesehatan yang signifikan dikarenakan infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik, oleh sebab itu berkaitan dengan infeksi terkait perawatan kesehatan yang memiliki dampak memberatkan sistem kesehatan masyarakat. Beberapa studi penelitian tersebut konsisten dalam melaporkan bahwa infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik

menyebabkan beban kesehatan yang lebih besar dibandingkan dengan beberapa penyakit menular lainnya. Beberapa dampak dari resistensi bakteri terhadap antibiotik ini meliputi: peningkatan angka kematian, pengurangan kesembuhan pasien dan juga berdampak pada perekonomian (*World Health Organization* 2022). Oleh karena itu, upaya mitigasi dan juga pengendalian terhadap infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik sangat penting dalam menjaga kesehatan masyarakat (Dadgostar 2019; Merk et al. 2022).

Klebsiella pneumoniae, bakteri yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*, merupakan bakteri alami yang terdapat pada saluran cerna manusia dan hewan yang sehat. Bakteri ini mempunyai beberapa mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik dan merupakan patogen umum yang menyebabkan berbagai infeksi seperti, infeksi luka bedah yang didapat di rumah sakit, infeksi saluran pencernaan, dan infeksi yang terjadi di Masyarakat. Tingkat resistensi *Klebsiella pneumoniae* secara global telah mencapai 70%, dan tingkat kematian terkait infeksi juga telah mencapai 40% hingga 70%. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kejadian terkait resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik yang tinggi ini berdampak terjadinya berbagai infeksi akut yang dapat menurunkan kualitas kesehatan pasien (Li et al. 2022; Sharma et al. 2023).

2.5.2. Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Kasus terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik saat ini dianggap sebagai beban global terkait kesehatan manusia dimana saat ini resistensi antimikroba yang meningkat dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas di lingkungan klinis dan komunitas. Penyebaran resistensi bakteri terhadap antibiotik pada berbagai lingkungan dan juga berkembangnya bakteri yang resisten terhadap terapi pengobatan antibiotik semakin memperumit strategi dalam pengendalian yang efektif. Pendekatan secara global mencakup internasional, nasional dan lokal disarankan dengan tujuan untuk pengendalian serta pencegahan resistensi antimikroba. Pendekatan utama yang disarankan mencakup penggunaan antimikroba secara rasional, regulasi tentang ketersediaan antibiotik yang dijual dengan bebas, peningkatan kebersihan bagian tangan dan peningkatan pencegahan

maupun pengendalian infeksi. Oleh sebab itu, diperlukan pemahaman mendalam mengenai mekanisme resistensi dan juga inovasi obat baru. Selain itu pendekatan multidisiplin, regulasi, dan kolaboratif diperlukan dengan tujuan untuk pengendalian resistensi antimikroba (Uchil et al. 2014).

World Health Organization (WHO) telah memantau diagnostik, jalur penelitian antimikroba dan alternatif pengobatan untuk kesehatan manusia terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pemantauan yang dilakukan termasuk sejauh mana produk baru yang potensial merespon kebutuhan tercapai yang berdasar pada yang telah tercantum dalam daftar patogen prioritas (*World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, and World Organisation for Animal Health* 2019). Strategi pengendalian penyebaran resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dikeluarkan oleh *World Health Organization*, antara lain:

- a. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditetapkan untuk meminimalisir tingkat morbiditas dan mortalitas. Kebijakan penggunaan antibiotik dapat ditetapkan secara global, regional, nasional, dan rumah sakit.
- b. Rotasi antibiotik (*antibiotic cycling*). Rotasi antibiotik merupakan pergantian penggunaan suatu kelas antibiotik dengan kelas antibiotik yang lain dalam jangka waktu tertentu. Terdapat dua jenis rotasi antibiotik berdasarkan metode pelaksanaannya yaitu, *proactive switching* yang merupakan kegiatan rotasi antibiotik sebelum munculnya resistensi terhadap antibiotik dan *reactive switching* yang merupakan rotasi antibiotik yang dilakukan ketika kejadian resistensi bakteri mulai meningkat.
- c. *Antibiotic stewardship* merupakan suatu program untuk mengendalikan faktor yang menyebabkan resistensi bakteri, yaitu penggunaan terapi antibiotik yang tidak/kurang tepat. Dalam program *antibiotic stewardship* dilakukan optimalisasi penggunaan antibiotik, termasuk dosis dan durasi penggunaan antibiotik.
- d. *Surveilans* terhadap resistensi bakteri juga dilakukan sebagai strategi untuk mengurangi masalah resistensi. *Surveilans* membantu dalam melakukan pemantauan situasi yang berubah-ubah dan dapat melakukan tindakan apabila diperlukan seperti pembatasan antibiotik. *Software* WHONET dan *surveillance*

of drug resistance in tuberculosis (SDRTB4) merupakan beberapa perangkat lunak yang digunakan untuk *surveilans* resistensi bakteri terhadap antibiotik. Perangkat ini memberikan informasi mengenai data persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik yang diperoleh dari pengujian laboratorium (Fauzia 2015).

2.6 Desain Penelitian Ekologikal

Setelah menyusun permasalahan dan pencarian literatur yang relevan terhadap penelitian yang akan diteliti, selanjutnya merancang rencana penelitian atau desain penelitian dimana sebuah rancangan, strategi atau pengaturan untuk pengumpulan dan analisis data (K. Thakur 2021). Desain penelitian yang akan dilaksanakan mengacu pada strategi keseluruhan yang dipilih dengan tujuan untuk dapat diintegrasikan dengan berbagai kategori penelitian dengan cara yang tepat, sesuai, dan koheren yang mana dapat memastikan secara efektif mengatasi masalah penelitian yang dilakukan (Munnangi et al., 2022).

Desain penelitian ekologikal adalah rancangan desain penelitian yang digunakan untuk mengamati secara empirik terhadap suatu tingkat kelompok (*group level*). Studi ini diperlukan jika data penelitian pada tingkat individu tidak tersedia atau diperlukan data perbandingan skala besar dalam mempelajari dampak paparan dalam suatu kondisi penyakit dalam suatu tingkat populasi. penelitian ini memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan, dimana kelebihan desain penelitian ekologikal ini cenderung mudah dilakukan dikarenakan pengumpulan data penelitian yang diambil dalam tingkat kelompok kemudian dalam segi ekonomi yaitu biaya yang diperlukan jauh lebih murah. Selain itu penelitian ini memiliki kekurangan yaitu tidak dapat menggambarkan hubungan atau perbedaan sebab akibat pada tingkat individu. Dengan artian lain bahwa, studi ekologi memberikan paparan pada kelompok dan respons pada kelompok tanpa mengetahui apa yang menjadi respons individu (Meriyani et al. 2023; Munnangi et al. 2022).

2.7 Analisis Statistik untuk Uji Hubungan

Analisis statistik yang digunakan untuk menguji hubungan antara dua variabel adalah uji *Pearson/Spearman* dan regresi logistik. Uji *Pearson* digunakan untuk melihat ada atau tidaknya hubungan antara variabel bebas (*independent*) dan variabel terikat (*dependent*), dengan syarat yang harus dipenuhi adalah data terdistribusi normal. Jika data tidak memenuhi persyaratan tersebut, maka dapat digunakan uji alternatif yaitu uji *Spearman* (M. sopiyudin Dahlan, 2014).

Model analisis regresi logistik merupakan analisis statistik untuk mengetahui hubungan dari satu atau beberapa variabel bebas (*independent*) dengan satu atau beberapa variabel terikat (*dependent*). Terdapat dua jenis regresi logistik, yaitu regresi logistik biner dan regresi logistik multinomial. Regresi logistik biner digunakan ketika hanya ada dua kemungkinan variabel terikat atau disebut dikotom, sedangkan regresi logistik multinomial digunakan ketika variabel terikat terdapat lebih dari dua kategorisasi atau disebut polikotom. Analisis ini merupakan suatu pendekatan untuk membuat sebuah model prediksi, jika dibandingkan dengan regresi linear atau yang dikenal dengan regresi *Ordinary Least Squares* (OLS), yang menjadi pembeda yaitu pada regresi logistik yang diprediksi oleh peneliti adalah *dependent variable* yang berskala dikotomi atau dengan artian lain skala nominal yang memiliki dua kategori, contohnya: “baik” dan “buruk”, “iya” dan “tidak”, “panjang” dan “pendek”, atau “tinggi” dan “rendah”. Selain itu juga analisis ini tidak membutuhkan uji normalitas pada variabel bebasnya (Mulyo Widodo et al. 2021; Rahmadona et al. 2019). Adapun asumsi regresi logistik dalam melakukan analisis data penelitian dengan model analisis ini antara lain:

1. Model analisis data dengan regresi logistik ini tidak bergantung pada adanya hubungan antara linier antara variabel independen dan variabel dependen.
2. Asumsi *multivariate normality* dan *homoscedasticity* tidak diperlukan untuk variabel independen dalam analisis ini.
3. Pada analisis ini, variabel dependen memiliki sifat dikotomis, yaitu terdiri dari dua kategori seperti tinggi dan rendah, atau baik dan buruk.

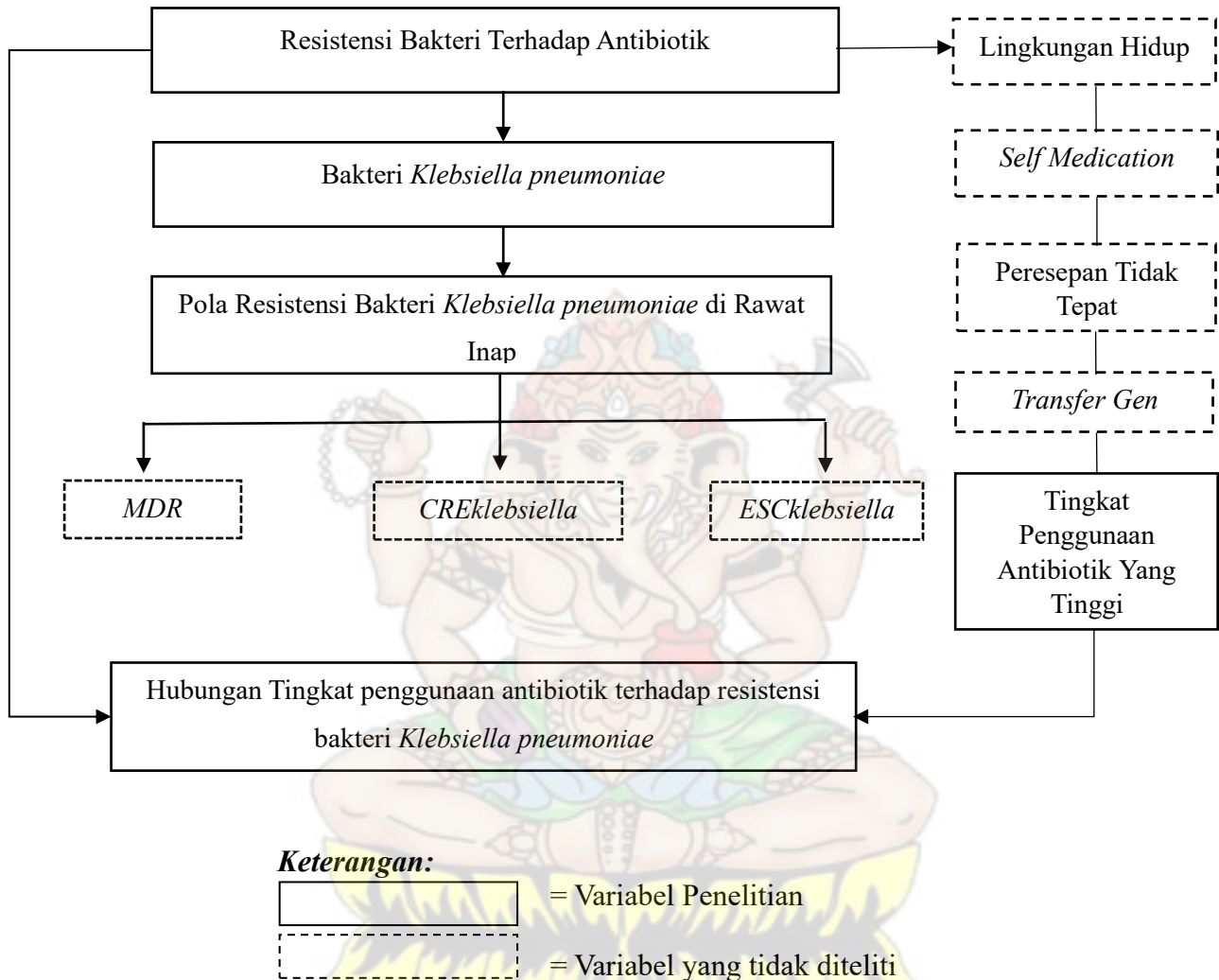
4. Variabel independen tidak perlu memiliki keragaman yang sama antara kelompok variabel, dan kategori dalam variabel independen harus eksklusif atau terpisah satu dengan yang lainnya.
5. Dalam analisis ini, diperlukan sampel dengan jumlah yang relatif besar, dan menggunakan pendekatan non-linear log transformasi untuk memprediksi *odds ratio*, yang memungkinkan seleksi hubungan data.

(Hadjar, 2018; Mulyo Widodo et al., 2021)

Analisis data hasil yang akan diolah menggunakan perangkat lunak *Statistical Program for Social Science (SPSS) 26.0.* yang merupakan suatu *software* atau program komputer yang khusus dalam membantu menganalisis dan mengolah data statistika (Hadjar 2018; Mulyo Widodo et al. 2021).

Adanya hubungan yang signifikan antara variabel independen dan dependen dapat dipastikan dalam regresi logistik dengan memeriksa *p-value*. Jika *p-value* kurang dari 0,05 maka terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Namun, apabila *p-value* lebih dari 0,05 maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Parameter yang digunakan untuk mengukur kekuatan hubungan antara variabel bebas dan terikat pada regresi logistik adalah *Odds Ratio (OR)* atau disingkat *Exp(B)*. interpretasi *Odds Ratio (OR)* pada analisis ini dengan melihat nilai analisis data yang dihasilkan > 1 atau < 1 . Jika nilai *odds ratio* yang diperoleh > 1 , maka dapat diasumsikan bahwa terdapat hubungan yang positif antara variabel bebas dengan variabel terikat. Sebaliknya, Jika nilai *odds ratio* yang diperoleh < 1 , menunjukkan terdapat hubungan yang negatif antara variabel bebas dengan variabel terikat. Jika nilai odds ratio sama dengan 1, menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel bebas dengan variabel terikat (M. S. Dahlan, 2019; Meriyani et al., 2021).

2.8 Kerangka Konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

2.9 Hipotesis

Hipotesis Penelitian ini diduga terdapat adanya hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* di rawat inap salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali periode tahun 2018-2020.