

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting, khususnya di negara berkembang. Penyakit infeksi dapat disebabkan oleh mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, atau mikroba lain. Salah satu tatalaksana penyakit infeksi adalah bakteri antibiotik untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri di dalam tubuh (Hollingworth & Kairuz, 2016). Hal ini mengakibatkan tingginya penggunaan antibiotik di Indonesia. Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan ancaman bagi rumah sakit dan kesehatan masyarakat karena dapat menyebabkan kegagalan pengobatan, infeksi yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections/HAI*), dan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi bakteri multiresisten (Sukertiasih *et al.*, 2021).

Permasalahan resistensi bakteri terhadap antibiotik di dunia menjadi masalah kesehatan secara global (CDC, 2019). Resistensi adalah ketahanan suatu mikroorganisme terhadap suatu anti mikroba atau antibiotik tertentu (Sukertiasih *et al.*, 2021). Beberapa faktor yang dapat menimbulkan masalah dari resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu mudahnya masyarakat mendapatkan antibiotik, kurangnya pengawasan pemerintah terhadap masyarakat tentang, penggunaan antibiotik yang tidak rasional seperti pemilihan antibiotik tidak sesuai dengan kondisi pasien dan pola persepan antibiotik yang kurang tepat (Sukertiasih *et al.*, 2021). *World Health Organization* (WHO) berupaya untuk mengendalikan resistensi secara global. WHO telah membuat perencanaan aksi global untuk memerangi resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan meningkatkan penggunaan antibiotik secara bijak dan dengan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik (World Health Organization, 2023).

Ada banyak bakteri yang masuk kedalam kelompok yang kritis yang membutuhkan antibiotik baru untuk mengeradikasi bakteri tersebut. Bakteri yang masuk kedalam daftar prioritas kritis adalah *Acinetobacter baumannii*, *Enterbacteriaceae: Escherichia coli (E.coli)*, dan salah satunya yaitu bakteri *Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)* yang resisten terhadap banyak antibiotik atau telah menjadi *multi-drug resistant (MDR)* (World Health Organization, 2023).

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri gram negatif keluarga *Enterobacteriaceae* yang banyak menyebabkan infeksi. *Klebsiella pneumoniae* adalah patogen (MDR) dan sumber utama infeksi yang terdapat di rumah sakit yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas (World Health Organization, 2023). Ciri-ciri bakteri gram negatif mengandung lapisan peptidoglikan yang lebih tipis dari gram negap tetapi lapisan lemak dinding sel gram negatip lebih tebal, sehingga ketika dilunturkan dengan alkohol 96% menyebabkan ikatan kompleks zat warna ungu-bakteri-lugol dilepaskan. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Indonesia merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah kardiovaskuler dan tuberculosi. *Klebsiella pneumoniae* merupakan penyebab terbesar dari infeksi saluran pernapasan akut bagian bawah. Dari berbagai survei yang telah dilakukan di Jakarta dan Malang dapat diketahui bahwa penyebab infeksi saluran nafas yang diambil dari bahan sputum rata rata hasilnya adalah bakteri *Klebsiella pneumoniae* telah ditemukan 44,4 % kasus di Jakarta dan 19,4% kasus di Malang yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik berdampak buruk pada kesehatan masyarakat dan berpengaruh pada perekonomian suatu negara, sehingga perlu dilakukan pemantauan atau pencegahan, untuk mengatasi masalah ini (Shukri *et al.*, 2020).

Kuswiyanto (2016) mengatakan bahwa sebagian bakteri *Klebsiella pnemuoniae* menjadi sangat resisten terhadap antibiotik, pada penelitian Alfarizi (2017), mengenai pola mikroorganisme penyebab pneumonia dan sensitivitasnya terhadap antibiotik di masyarakat Bandar Lampung, didapatkan *Klebsiella pneumoniae* sensitif terhadap amoksisilin dan siprofloksasin serta resisten terhadap antibiotik ampisilin dan eritromisin. Pada penelitian Sulistyaningrum (2016),

bakteri *Klebsiella pneumoniae* masih sangat peka terhadap fosfomisin. Sedangkan pada penelitian Mudatsir dkk (2012).

Penelitian terkait hubungan penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sudah banyak dilakukan. Namun, penelitian terkait hubungan antara penggunaan antibiotik peningkatan resistensi bakteri masih terbatas. Selain itu, profil resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di beberapa rumah sakit yang berbeda juga menunjukkan hasil yang bervariasi. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik terhadap peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di salah satu rumah sakit umum di Denpasar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk dapat mengetahui apakah terdapat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di salah satu rumah sakit umum di Denpasar.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi dalam pengembangan ilmu pengetahuan terkait hubungan hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di salah satu rumah sakit umum di Denpasar.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan terkait hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi

bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di salah satu rumah sakit umum di Denpasar yang selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam penyusunan kebijakan penggunaan antibiotik terutama pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Klebsiella pneumoniae*.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* adalah salah satu bakteri gram negatif, fakultatif anaerob, dan tidak tertutup oleh selubung, serta memiliki simpai polisakarida berukuran besar sehingga member hasil positif pada tes dekarboksilase lisin dan sitrat. Bakteri ini merupakan bakteri yang normal ditemukan di rongga, mulut, kulit dan usus. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri gram negatif yang memiliki bentuk batang dan tidak menghasilkan spora. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang termasuk bakteri prioritas kritis dapat membentuk *biofilm* sebagai mekanisme pertahanan terhadap antibiotik. *Biofilm* dibentuk dengan zat polimer ekstraseluler yang terdiri dari air, polisakarida, protein, asam nukleat, nutrisi, lipid dan metabolit lainnya (Khasanah *et al.*, 2020). Bakteri ini berukuran 2  $\mu\text{m}$  x 0,5  $\mu\text{m}$ . Bakteri *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri patogen oportunistik yang memanfaatkan penurunan fungsi kekebalan tubuh untuk menginfeksi tubuh manusia (Iii *et al.*, 2014). *Klebsiella pneumoniae* terdapat dalam saluran napas dan feses pada sekitar 5% individu normal. Organisme ini menyebabkan sebagian kecil (sekitar 1%) pneumonia bakteri. Bakteri ini tumbuh pada rentang suhu 12-43°C dengan suhu optimum 37°C. Bakteri ini memiliki kapsul polisakarida yang menonjol, kapsul ini membungkus seluruh permukaan sel yang kaya dengan asam glucuronic dan asam piruvat. Ketebalan kapsul yang besar membuat koloni *Klebsiella pneumoniae* berkilau dan terlihat mukoid pada agar. Bakteri ini *non-haemolytic* pada agar darah (Studi *et al.*, 2016)

#### 2.2 Penggolongan Antibiotik

Dalam sistem klarifikasi ATC, zat aktif diklarifikasikan dalam hierarki dengan lima tingkatan yang berbeda. Sistem ini memiliki empat belas kelompok farmakologis atau terapeutik. Pada antibiotik dengan penggunaan sistemik memiliki kode J yaitu kelompok antiinfeksi atau antibiotik dan pada tingkat kedua

diberikan kode 01 untuk kelompok utama teraupetik, setiap kelompok utama ATC dibagi menjadi 2 tingkat yang dapat berupa kelompok farmakologis atau terapeutik. Tingkat 3 dan 4 adalah subkelompok kimia, farmakologis atau terapeutik dan tingkat 5 adalah zat kimia. Sehingga kode J01 merupakan antibiotik terapi sistemik dan untuk tingkat 3 dan 4 memiliki kode dengan abjad sedangkan klarifikasai 5 menggunakan kode angka berdasarkan farmakologi dan kimiawinya. Kemudian pada tingkat kelima berupa angka berdasarkan zat kimia (World Health Organization, 2023).

Menurut *World Healty Organization, Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose (ATC/DDD WHO)* penggolongan antibiotik tahun 2022. Beberapa contoh penggolongan antibiotik berdasarkan ATC/DDD dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.1 Penggolongan Antibiotik

KODE	Golongan Antibiotik		KODE	Nama Antibiotik	
J01A	Tetrasiklin		J01AA02	Doksisiklin	
			J01AA07	Tetrasiklin	
			J01AA12	Tigesiklin	
J01B	Amfenikol		J01BA01	Kloramfenikol	
			J01BA02	Tiamfenikol	
J01C	Penisilin		J01CA01	Ampisilin	
			J01CA04	Amoksisilin	
			J01CA12	Piperasilin	
			J01DB04	Sefasolin	
J01D	Sefalosporin	I	J01DB05	Sefadroksil	
			II	J01DC01	Sefoksitin
				J01DC02	Sefuroksim
		III	J01DD01	Sefotaksim	
			J01DD02	Seftasidim	
			J01DD04	Seftriakson	
			J01DD08	Sefiksim	
			J01DD12	Sefoperazon	
			J01DD62	Sefoperazon sulbaktam	
		IV	J01DE01	Sefepim	
			J01DE02	Sefpirom	
		J01DF	Monobaktam		J01DF01
J01DF02	Karumonam				
J01DH	Karbapenem		J01DH02	Meropenem	
			J01DH03	Ertapenem	
J01EA	Trimetoprin		J01EA01	Trimetoprin	

KODE	Golongan Antibiotik	KODE	Nama Antibiotik
		J01EA02	Brodimoprin
		J01EA03	Iklaprim
J01F	Makrolida	J01FA01	Eritomisin
		J01FA02	Spiramisin
		J01FA10	Asitromisin
J01G	Aminoglikosida	J01GB03	Gentamisin
		J01GB06	Amikasin
		J01GB05	Neomisin
J01GA	Streptomisin	J01GA01	Streptomisin
J01GA	Streptomisin	J01GA02	Streptoduoksin
J01M	Kuinolon	J01MB01	<i>Rosoxacin</i>
		J01MB04	<i>Pipemidic acid</i>
J01MA	Florokuinolon	J01MA02	Siprofloksasin
		J01MA12	Levofloksasin
		J01MA14	Moksifloksasin
J01XB	Polimiksin	J01XB01	Kolistin
		J01XB02	Polimiksin B
J01XD	Imidazole	J01XD01	Metronidazol
		J01XD02	Tinidazol
J01XE	Nitrofurantoin	J01XE01	Nitrofurantoin

Sumber: (World Health Organization, 2023)

### 2.3 Penggunaan Antibiotik Menggunakan Metode ATC/DDD

Untuk menilai distribusi penggunaan obat secara akurat, diperlukan suatu metode pengukuran yang akurat dan terstandar. Di antara metode yang sudah diakui dan direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan dalam studi penggunaan obat adalah metode ATC/DDD. Klasifikasi ATC didasarkan kepada organ atau sistem dimana aksi kimia, farmakologi, dan sifat terapi obat bekerja. Klasifikasi dan panduannya biasa mengalami perbaharuan dan sistem ini secara luas digunakan secara internasional. Kode ATC terdapat pada kode katalog obat nasional dan internasional. DDD adalah dosis pemeliharaan rata-rata per hari yang ditetapkan hanya untuk obat yang mempunyai kode ATC (Rathod *et al.*, 2023)

Perhitungan terhadap penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan metode DDD. *Defined Daily Dose* (DDD) adalah asumsi dosis pemeliharaan rata-rata pada orang dewasa untuk indikasi utama obat dan merupakan metode pengukuran konsumsi obat yang telah diterima secara global (Putri & Fhatonah, 2021). *Defined Daily Dose* (DDD) digunakan bersama dengan kode ATC yang didefinisikan sebagai deskripsi alfabet dan juga numerik dari obat dimana untuk

setiap kode ATC serta rute pemberian hanya ditetapkan satu DDD (Hollingworth & Kairuz, 2021). Metode DDD memiliki kelebihan antara lain: nilai DDD dipublikasikan oleh WHO dan mudah untuk diakses siapapun sehingga hal tersebut memungkinkan peneliti dari tempat yang berbeda untuk melakukan perbandingan hal yang valid, memungkinkan untuk menilai tren penggunaan obat, dan menggunakan seluruh data penggunaan obat baik diresepkan ataupun yang tidak. Namun, metode ini hanya memberikan perkiraan penggunaan obat secara kasar dan bukan gambaran pasti penggunaan yang sebenarnya karena menggunakan data pada tingkat populasi (Colyn *et al.*, 2020).

$$\frac{DDD}{100} \text{ Hari Rawat} = \frac{\text{jumlah gram terjual dalam satu tahun}}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{(\text{populasi} \times 365)} \dots\dots\dots (2.1)$$

Keterangan :

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

Prinsip penetapan DDD antara lain:

- a. Jumlah antibiotik terjual adalah jumlah antibiotik terjual dalam waktu satu tahun dalam satuan terkecil (tablet/vial/ampul/botol)
- b. DDD WHO sesuai dengan ATC/DDD
- c. Angka 100 untuk 100 hari rawat inap

ATC adalah sistem klasifikasi dengan mengelompokkan obat sesuai dengan sifat terapeutik dan farmakologi. DDD adalah satuan pengukuran obat berkaitan dengan kode ATC. DDD merupakan perkiraan dosis rata-rata harian obat bila digunakan dalam indikasi utama pada orang dewasa (World Health Organization, 2023). *Bed Occupancy Rate* (BOR) mencerminkan rata-rata penggunaan tempat tidur. Pengukuran BOR digunakan untuk menilai sejauh mana tempat tidur di rumah sakit dimanfaatkan secara efisien. Tingkat BOR yang rendah menunjukkan bahwa fasilitas rumah sakit tidak dimanfaatkan secara optimal, sedangkan tingkat BOR yang tinggi mengindikasikan tingkat pemanfaatan yang tinggi terhadap fasilitas rumah sakit (Widiyanto & Wijayanti, 2020).



## 2.4 Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri merujuk pada kemampuan mikroorganisme untuk melawan efek dari antibiotik. Hal ini dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk melalui mutasi genetik atau perubahan genetik, serta pertukaran plasmid (transfer gen) antara spesies bakteri yang sama. Pada umumnya, antibiotik bekerja pada sel bakteri dengan cara mengganggu berbagai proses, termasuk pembentukan dinding sel, fungsi membran, sintesis asam nukleat, serta produksi protein melalui penghambatan transkripsi dan translasi materi genetik, juga metabolisme folat. Terdapat beberapa faktor yang menjadi penyebab resistensi bakteri, termasuk faktor utama yang meliputi penggunaan agen antibiotik, kemunculan strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik dan penyebaran strain tersebut kepada bakteri lain. Selain itu, faktor-faktor lain yang perlu diperhatikan mencakup faktor inang seperti lokasi infeksi, kemampuan antibiotik mencapai organ target infeksi sesuai dengan konsentrasi terapi, flora normal pada pasien, dan ekologi lingkungan (Sukertiasih *et al.*, 2021).

## 2.5 Desain Penelitian

Desain penelitian adalah rencana yang menggambarkan strategi pengumpulan serta analisis data dalam suatu penelitian. Pada penelitian ini menggunakan metode penelitian kuantitatif dengan rancangan *Cross Sectional*. Metodologi penelitian kuantitatif merupakan salah satu dari empat macam jenis penelitian. Metodologi penelitian kuantitatif merupakan penelitian yang menggunakan data berupa angka sebagai alat menganalisis keterangan mengenai apa yang ingin diketahui. Sebelum melaksanakan penelitian, harus dirancang terlebih dahulu seperti masalah, merujuk teori, mengemukakan hipotesis, mengumpulkan data, menganalisis data, dan membuat kesimpulan. *Cross sectional* merupakan desain penelitian yang mempelajari resiko dan efek dengan cara observasi, dan tujuannya yaitu mengumpulkan datanya secara bersamaan atau satu waktu. Penelitian ini perlu dipublikasikan agar memberikan gambaran dan pengetahuan kepada peneliti bahwa ada metode penelitian yang bisa dilakukan hanya satu kali saja pengambilan datanya (Abduh *et al.*, 2022).

Penelitian rancangan *Cross Sectional* dapat dilakukan secara prospektif ataupun retrospektif. Pengambilan data secara prospektif adalah jenis studi di mana tidak ada sampel yang memiliki penyakit yang diukur pada awal studi. Menurut Notoatmodjo (2014) Penelitian prospektif adalah penelitian yang bersifat melihat kedepan (*forward looking*), artinya penelitian dimulai dari variabel penyebab atau faktor resiko, kemudian diikuti akibatnya pada waktu yang akan datang (Hoffman, 2017). Retrospektif adalah metode yang digunakan untuk teknik pengumpulan data dengan cara mendeskripsikan atau menggambarkan data yang telah terkumpul berupa pengamatan terhadap peristiwa-peristiwa yang telah terjadi bertujuan untuk mencari faktor yang berhubungan dengan penyebab dan mengacu pada studi yang melihat ke belakang dari waktu ke waktu, umumnya menggunakan rekam medis dan wawancara dengan pasien yang sudah memiliki penyakit tersebut. (Araujo, 2020).

Teknik *total sampling* merupakan salah satu teknik pengambilan sampel dimana seluruh elemen yang ada pada populasi digunakan sebagai sampelnya. *Total Sampling* adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi. Teknik pengambilan sampel dengan *total sampling* digunakan dalam penelitian apabila jumlah populasi yang diteliti kurang dari 100 sehingga seluruh populasi dijadikan sebagai sampel penelitian. Kelebihan dari metode *total sampling* adalah hasil penelitian dianggap mencerminkan secara penuh karakteristik populasi tanpa adanya kesalahan *sampling* dikarenakan seluruh populasi dijadikan sampel dan memungkinkan penggunaan statistik inferensial untuk menghasilkan kesimpulan yang lebih umum terkait populasi (Firmansyah & Dede, 2022).

## 2.6 Analisis Statistik

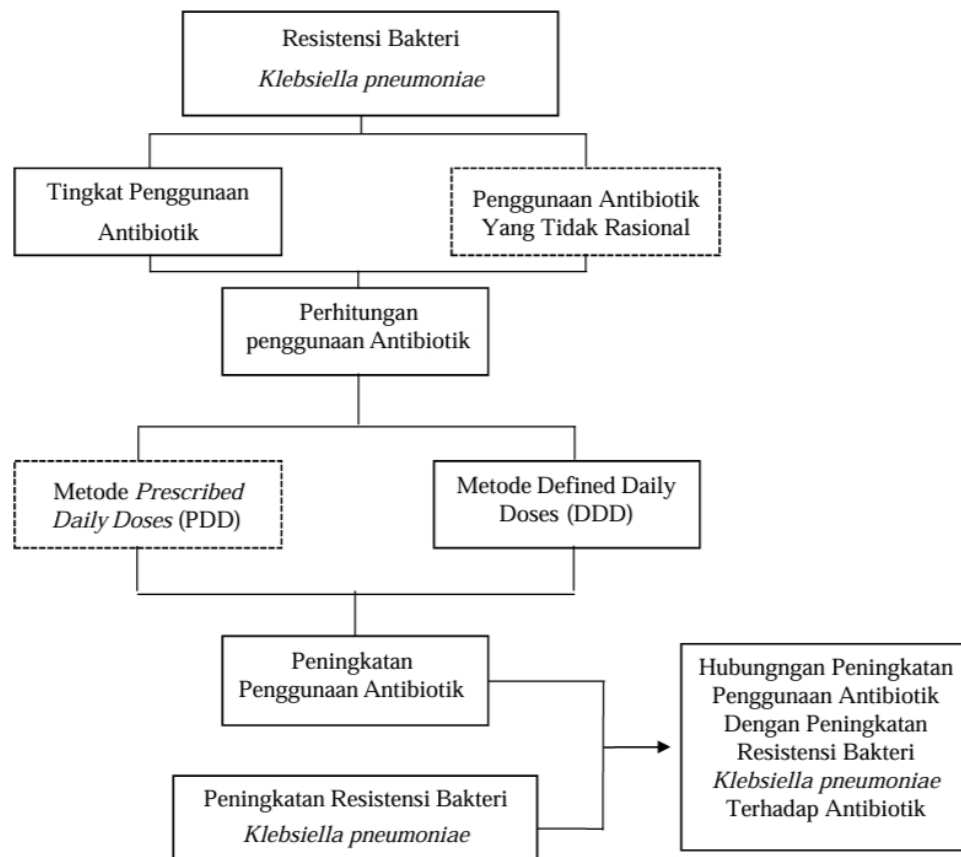
Statistika adalah suatu metode (alat analisis) yang ditujukan untuk mengumpulkan data, klasifikasi data, tabulasi data, interpretasi data, dan pengambilan keputusan terhadap masalah-masalah yang didasarkan atas penelitian dengan sampel, agar diketahui bagaimana sifat-sifat/karakteristik dari populasi tersebut. Analisis statistik umumnya menggunakan satu atau lebih program statistik untuk menganalisis data yang didapat. *Statistical Product and Service Solution* atau

SPSS merupakan salah satu program statistik yang biasa digunakan. SPSS merupakan suatu program statistik yang paling umum digunakan dalam penelitian kuantitatif. Salah satu contoh dari uji non-parametrik adalah uji *Chi-Square*. Uji *Chi-Square* merupakan sebuah metode statistik yang digunakan untuk mengevaluasi sejauh mana dua variabel berhubungan atau bergantung satu sama lain dalam distribusi data. Uji *Chi-Square* membantu dalam mengidentifikasi apakah hubungan antara dua variabel itu signifikan atau muncul secara kebetulan dalam populasi. Syarat uji *Chi-Square* yang harus dipenuhi yaitu sel yang mempunyai frekuensi harapan kurang dari 5 maksimal 20% dari jumlah seluruh sel (Nisa *et al.*, 2019).



## 2.7 Kerangka Konsep

Berikut merupakan kerangka konsep untuk penelitian hubungan peningkatan penggunaan antibiotik terhadap resistensi bakteri:



Keterangan:

Variabel yang tidak diteliti =



Variabel diteliti =



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu diduga terdapat adanya hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik di salah satu Rumah Sakit di Denpasar.

