

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi ancaman pada pelayanan kesehatan masyarakat terutama pada rumah sakit. Hal tersebut dapat menyebabkan kegagalan terapi pengobatan, adanya peningkatan biaya pengobatan dikarenakan waktu rawat inap yang lama (Sari et al., 2023), infeksi yang berkaitan pada pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections* HAI), dan terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas (Meriyani, et al., 2021).

Tahun 2018, *World Health Organization* (WHO) menerbitkan daftar bakteri prioritas yang terbagi menjadi tiga kategori dan menyesuaikan urgensi kebutuhan antibiotik baru, tiga kategori tersebut yaitu: prioritas kritis, tinggi, dan menengah (Romanescu et al., 2023). Daftar ini secara khusus digunakan untuk mengatasi peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik secara global. Bakteri yang termasuk dalam daftar prioritas kritis yaitu, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae: Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Pseudomonas aeruginosa* yang mana bakteri tersebut telah resisten terhadap sebagian besar antibiotik dan sudah menjadi *Multi-Drug Resistant* (MDR) (Biondo, 2023).

Escherichia coli merupakan bakteri gram negatif yang ada secara normal di saluran pencernaan pada tubuh manusia, dimana bakteri ini akan bersifat patogen jika mengalami peningkatan jumlah atau bakteri ini berada di luar usus menyebabkan infeksi saluran kemih (ISK), pneumonia, bakteremia, dan peritonitis (Madappa, 2016). Penggunaan antibiotik yang tinggi akan mempengaruhi sensitivitas bakteri *Escherichia coli* semakin rendah terhadap antibiotik. Sensitivitas bakteri yang rendah terhadap antibiotik akan meningkatkan terjadinya resistensi (Meriyani, et al., 2021).

Hasil dari beberapa penelitian menyatakan bahwa adanya hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri (Meriyani, et al., 2021). Penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Ghana menyatakan bahwa

resistensi *E. coli*, *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae* berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Agyepong et al., 2018). Penelitian di Indonesia yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit di Bandung, menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara resistensi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* terhadap tingkat penggunaan antibiotik (Taslim & Maskoen, 2016).

Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah yang disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik. Dari penjabaran latar belakang tersebut, perlu dilakukan studi terkait dengan tingkat penggunaan dan resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik di instalasi rawat inap rumah sakit umum daerah di Bali selama 4 tahun (2017-2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Bali selama 4 tahun (2017-2020)?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan tingkat antibiotik dan resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Bali selama 4 tahun (2017-2020).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil yang diharapkan dalam penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi mengenai tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Bali selama 4 tahun (2017-2020).

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini bermanfaat untuk tambahan informasi dalam menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional sehingga mencegah terjadinya resistensi bakteri terhadap penggunaan antibiotik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Klasifikasi Antibiotik

Menurut WHO 2023, sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), zat aktif dapat dibagi menjadi beberapa kelompok berbeda menurut organ atau sistem tempat zat tersebut bekerja serta sifat terapeutik, farmakologis, dan kimianya. Obat-obatan diklasifikasikan dalam kelompok pada lima tingkatan yang berbeda. ATC tingkat 1 merupakan sistem yang memiliki empat belas kelompok anatomi atau farmakologis utama. ATC tingkat 2 subkelompok farmakologis atau terapi. ATC tingkat 3 dan 4: subkelompok kimia, farmakologis atau terapi. ATC tingkat 5: substansi kimia. Klasifikasi tingkat pertama antibiotik untuk penggunaan sistemik memiliki kode abjad J yaitu kelompok antiinfeksi untuk penggunaan sistemik dan pada tingkat kedua dengan kode 01 sehingga menjadi J01 yang masuk dalam bagian antibiotik untuk penggunaan sistemik. Pada tingkat 3 dan 4 mempunyai kode dengan abjad sedangkan untuk tingkat 5 memiliki kode angka. Berikut contoh lebih jelas mengenai tingkat klasifikasi ATC dan penggolongan antibiotik berdasarkan ATC/DDD WHO:

Tabel 2.1 Tingkat Klasifikasi ATC

J	Anti-infeksi untuk penggunaan sistemik (Tingkat pertama: kelompok anatomi)
J01	Antibakteri untuk penggunaan sistemik (Tingkat kedua: kelompok terapi/farmakologi)
J01C	<i>Beta-lactam antibacterial, penicillins</i> (Tingkat ketiga: subkelompok farmakologi)
J01C A	Penisilin spektrum luas (Tingkat keempat: subkelompok kimiawi obat)
J01C A01	Amoksisilin (Tingkat kelima: zat kimia obat)

Tabel 2.2 Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Klasifikasi ATC/DDD WHO

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	Ampisilin
		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	Ampisilin 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
	Sefalosporin Generasi II	J01DB05	Sefadroksil
		J01DC01	Sefoksitin
		J01DC02	Sefuroksim
		J01DC04	Sefaklor
	Sefalosporin generasi III	J01DD01	Sefotaksim
		J01DD02	Seftasidim
		J01DD04	Seftriakson
	Monobaktam	J01DF01	Astreonam
		J01DF02	Karumonam
	Karbapenem	J01DH02	Meropenem
J01DH03		Ertepenem	
J01DH04		Doripenem	

Lanjutan

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
	Karbapenem	J01DH02	Meropenem
		J01DH03	Ertepenem
		J01DH04	Doripenem
	Sefalosforin dan penem lainnya	J01DI01	Seftobiprol medokaril
		J01DI02	Seftarolin fosamil
		J01DI03	Faropenem
J01E	Sulfonamida dan trimetoprim		
	Trimetoprim dan turunannya	J01EA01	Trimetoprim
		J01EA02	Brodinoprim
		J01EA03	Iklaprim
	Sulfonamida kerja pendek	J01EB01	Sulfaisodimidin
		J01EB03	Sulfadimidin
		J01EB07	Sulfamoksol
	Sulfonamida kerja menengah	J01EC01	Sulfametoksasol
		J01EC02	Sulfadiasin
		J01EC03	Sulfamoksasol
	Sulfonamida kerja panjang	J01ED01	Sulfadimetoksin
		J01ED03	Sulfametomidin
		J01ED07	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
		J01FG02	Kuinupristin/dalfopristin
J01G	Aminoglikosida		
	Stetrestomisin	J01GA01	Streptomisin
		J01GA02	Streptoduoksin
	Aminoglikosida lainnya	J01GB03	Gentamisin
		J01GB05	Neomisin
		J01GB06	Amikasin

Lanjutan

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
J01M	Kuinolon		
	Fluorokuinolon	J01MA02	Siprofloksasin
		J01MA12	Levofloksasin
	Fluorokuinolon 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, 2022)

2.2 Perhitungan Penggunaan Antibiotik

Perhitungan penggunaan antibiotik sangat penting dilakukan agar meningkatkan rasionalitas penggunaannya. Terdapat 2 metode perhitungan penggunaan antibiotik, yaitu dilakukan dengan metode PDD dan DDD. *Prescribed Daily Dose* (PDD) adalah dosis rata-rata setiap harinya yang diresepkan kepada pasien. Metode PDD memiliki keunggulan yang dapat memberikan rata-rata jumlah

harian yang sebenarnya diresepkan dari suatu obat dan menggambarkan penggunaan obat secara aktual. Metode ini terdapat kelemahan dimana hanya dapat menggambarkan penggunaan obat yang diresepkan saja dan hasilnya dapat dipengaruhi oleh indikasi, keparahan, dosis yang sesuai peraturan, dosis maksimum, jenis kelamin, dan usia sehingga perlu dipertimbangkan jika membuat perbandingan internasional karena adanya kemungkinan perbedaan PDD antar satu negara dengan negara lainnya (Abrantes et al., 2021). Berikut rumus PDD untuk sediaan tablet dan injeksi:

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

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

(Zulfa & Yunitasari, 2017)

Defined Daily Dose (DDD) diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata pada orang dewasa untuk indikasi utama obat dan metode penilaian konsumsi obat yang telah diterima secara global yang digunakan secara bersama dengan kode ATC (Jeklin et al., 2016). ATC merupakan deskripsi alfabet dan juga numerik dari obat antibiotik. Setiap kode ATC dan rute pemberian hanya ditetapkan satu DDD. ATC/DDD diperlukan untuk memonitoring penggunaan obat antibiotik yang akan meningkatkan kualitas penggunaan obat secara rasional dan mencegah resisten (Pani et al., 2015).

Tingkat penggunaan antibiotik di rumah sakit dapat dihitung dengan menggunakan rumus DDD/100 hari rawat (Hanifah et al., 2022). Rumus untuk menghitung tingkat penggunaan antibiotik dengan metode DDD adalah sebagai berikut.

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

Keterangan:

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

(Rahmawati et al., 2019)

2.3 Resistensi Bakteri *Escherichia coli* Terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan bakteri untuk bertahan terhadap efek antibiotik yang dibuat untuk mengeradikasi bakteri dengan berbagai mekanisme kerja yang dimiliki antibiotik. Kemampuan bakteri untuk bertahan dengan cara mendapatkan gen resisten melalui mutasi atau perubahan/pertukaran plasmid (transfer gen) antar spesies bakteri yang sama (Sukertiasih et al., 2021). Fenotip dari bakteri adalah ciri fisik, biokimia, dan fisiologis yang dapat diamati. Kriteria fenotipik resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik, antara lain:

1. *Carbapenem-resistant Enterobacterales (CREall)* adalah klasifikasi bakteri *Escherichia coli*, *K pneumonia*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, atau *Enterobacter spp.* Bakteri tersebut sudah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).
2. *Carbapenem-resistant Escherichia coli (CREecoli)* merupakan bakteri *Escherichia coli* yang sudah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik golongan karbapenem (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).
3. *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Escherichia coli (ESCecoli)* yaitu bakteri *Escherichia coli* yang resistensi terhadap minimal satu antibiotik *extended-spectrum cephalospos* (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).
4. *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, 2022).

Berbagai mekanisme kerja yang menyebabkan resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik yaitu, transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, pembentukan biofilm, dan menurunkan permeabilitas membran.

1. Transfer gen

Bakteri mampu menyebarkan mutasi yang resisten terhadap antibiotik dengan cepat. Bakteri memperoleh materi genetik yang membuat resistensi

melalu jalur: transformasi, transposisi, dan konjugasi (semuanya disebut transfer gen horizontal-HGT); ditambah lagi, bakteri mengalami mutasi pada DNA kromosomnya sendiri (C Reygaert, 2018). Mekanisme transformasi merupakan proses dimana bakteri akan menggabungkan DNA. DNA murni memiliki kemampuan untuk berpindah dari sel bakteri donor ke sel bakteri penerima, sehingga adanya perubahan sifat pada bakteri tersebut. Proses transduksi terjadi pengiriman informasi genetik antara dua bakteri dengan bantuan bakteriofag. Pada proses konjugasi, plasmid yang merupakan DNA sirkular memiliki peran yang penting untuk transmisi antara dua sel bakteri dengan bantuan pilus

2. Produksi enzim

Resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi melalui produksi enzim. Pada bakteri *Escherichia coli* menghasilkan *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBLs), *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) adalah enzim dengan kemampuan merusak struktur antibiotik golongan sefalosporin generasi satu, dua, dan tiga, serta golongan aztreonam tetapi tidak pada golongan karbapenem dan dihambat oleh penghambat *beta-lactamase* seperti klavulanat, sulbatam dan tazobaktam (Syah Putra et al., 2020).

3. Mengubah target kerja

Bakteri dapat mengubah target kerja antibiotik sehingga adanya resisten, dimana bakteri mengubah target antibiotik sehingga obat tidak lagi dapat bekerja dan berfungsi dengan baik. Pada bakteri *Escherichia coli* dengan gen *mcr-1* dapat menambahkan suatu senyawa pada bagian luar dinding sel sehingga obat tidak dapat menempel pada bakteri (CDC, 2022).

4. *Efflux pumps*

Efflux pump menunjukkan peran penting dalam resistensi antibiotik. Tujuan utama dari mekanisme ini adalah untuk membatasi akumulasi komponen beracun di dalam sel. Pompa *efflux* dapat berupa *drug-specific* yang biasanya diekspresikan di kromosom. Jika pompa diproduksi berlebihan, maka dapat memberikan resistensi silang yang dapat berpengaruh ke beberapa kelas obat. Baru-baru ini pompa *efflux* pada fluorokuinolon yang dimediasi oleh

plasmid yaitu QepA ditemukan pada *Escherichia coli* yang menunjukkan peningkatan resistensi yang signifikan terhadap *norfloxacin*, *ciprofloxacin*, dan *enrofloxacin* (Nurjanah et al., 2020).

5. Pembentukan biofilm

Peran biofilm dalam resistensi bakteri terhadap antibiotik, dimana biofilm meningkatkan resistensi terhadap pengobatan sehingga pengobatan menjadi sangat sulit. *Escherichia coli* dapat membentuk biofilm, dengan memproduksi matriks yang menstabilkan biofilm yang berfungsi sebagai pelindung terhadap efek agen antibiotik (Ballén et al., 2022).

6. Menurunkan permeabilitas membran

Bakteri telah mengembangkan mekanisme untuk mencegah antibiotik mencapai target intraseluler atau periplasma dengan mengurangi penyerapan molekul antimikroba. Bakteri *Escherichia coli* dapat menurunkan permeabilitas dengan memodifikasi membran luar atau dinding sel bakteri sehingga terjadi resistensi. Hal tersebut terjadi karena rendahnya permeabilitas sehingga mengurangi penyerapan ke dalam sel dan antibiotik sulit untuk menembus masuk ke dalam sel bakteri (Lowe, 2016).

2.4 Peta Kuman

Peta kuman didefinisikan sebagai laporan pola mikroba pada suatu ruang perawatan yang dinyatakan dengan ranking sehingga membantu dalam memberikan terapi awal sebelum ada hasil kultur bakteri oleh klinisi. Salah satu indikator dalam penggunaan antibiotik di rumah sakit, yaitu pergeseran pola kepekaan hal tersebut juga merupakan salah satu indikator kinerja kunci (*key performance indicator*) pelaksanaan kegiatan pengendalian resistensi antibiotik di rumah sakit tersebut. Perburukan profil peta kuman dapat terjadi jika penggunaan antibiotik yang terlalu banyak atau penggunaan secara tidak tepat dan sebaliknya, perbaikan profil peta kuman di rumah sakit dapat tercapai apabila pengurangan penggunaan antibiotik dan penggunaan yang tepat dapat digunakan sebagai salah satu bentuk pengawasan penggunaan antibiotik (Sukertiasih et al., 2021).

2.5 Dampak dan Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Beberapa mekanisme aktivitas agen antibiotik yaitu agen yang menghambat sintesis dinding sel, menghambat sintesis protein, menghambat sintesis asam nuklei, dan menghambat jalur metabolisme pada bakteri. Mekanisme agen antibiotik tersebut, akan memiliki kendali yang lebih baik terhadap organisme. Penyebab masalah resistensi yang dihadapi saat ini karena pengelolaan agen antibiotik yang tidak tepat, meningkatnya konsumsi obat antibiotik, dan tidak tepat dalam persepan terapi antibiotik biasanya terjadi karena pilihan obat didasarkan pada kombinasi biaya rendah dan toksisitas rendah (C Reygaert, 2018).

World Health Organization (WHO) secara resmi memperkenalkan program *Combating Antibiotic Resistance* kepada seluruh negara dan organisasi kesehatan di dunia. WHO menyatakan bahwa setiap negara bertanggung jawab untuk mengendalikan resistensi antibiotik yang terjadi di negaranya. WHO sendiri menyarankan agar setiap negara membentuk suatu peraturan perundang-undangan yang dapat mengikat seluruh warga negara dalam rangka menyelesaikan permasalahan resistensi antibiotik ini (Ocktaviana Saputri et al., 2022). Strategi yang dikembangkan dari upaya untuk mengatasi masalah resistensi secara sistematis yaitu: kebijakan antibiotik, edukasi, pemanfaatan *technology support system*, dan intervensi lain.

1. Kebijakan antibiotik dilaksanakan untuk meminimalkan efek yang tidak diinginkan dari penggunaan antibiotik terhadap toksisitas dan juga resistensi. Tahapan yang dilaksanakan dalam program ini yaitu (Fauzia, 2017):
 - a. *Antimicrobial Stewardship Programme* (ASP) meliputi ketepatan penggunaan antibiotik dengan memperhatikan pemilihan, dosis, cara pemberian, dan lama pemberian.
 - b. Penerapan formularium antibiotik memerlukan standar meliputi: pemilihan antibiotik harus berdasarkan bukti efikasi, dipilih berdasarkan acuan pola kepekaan kuman setempat, antibiotik disusun dimulai dari penggunaan antibiotik yang dapat digunakan secara luas hingga untuk

indikasi tertentu, diperlukan revisi secara berkala pada formularium dilihat dari pola kepekaannya, dan perlunya audit mengenai kepatuhan terhadap penerapan formularium.

- c. Restriksi antibiotik merupakan pembatasan jenis antibiotik atau kelas antibiotik dalam formularium rumah sakit, diharapkan dapat menurunkan pemakaian berlebihan antibiotik spektrum luas secara empiris.
 - d. Penggunaan antibiotik diperlukan *guidelines* untuk mencegah pemberian antibiotik yang tidak perlu dan meningkatkan efektivitas antibiotik yang diresepkan, serta resistensi terhadap antibiotik dapat dihentikan.
2. Edukasi atau program pendidikan dari tenaga kesehatan yang bertujuan untuk meningkatkan pemahaman mengenai resistensi dan ketepatan dalam penggunaan antimikroba. Edukasi diperlukan agar tercapainya optimasi penggunaan antibiotik di banyak rumah sakit dengan tujuan mengubah pola persepsian antibiotik, sekaligus memberikan dasar keilmuan yang akan meningkatkan penerimaan tenaga kesehatan terhadap strategi *stewardship program*.
 3. Pemanfaatan teknologi diperlukan terhadap pencegahan resistensi dan tercapainya ketepatan pelayanan, dengan cara membatasi lama penggunaan antibiotik yang diresepkan sehingga penggunaannya tidak berkepanjangan. Dalam mengendalikan resistensi, dengan metode ini dokter dapat meresepkan antibiotik secara tepat dengan melihat indikasi antibiotik dan dilengkapi informasi pola resistensi lokal.
 4. Intervensi lain metode yang dilakukan dengan cara efisiensi terapi dimana, mengacu pada sensitivitas kuman dan hasil kultur pasien. Pemberian terapi oral merupakan cara efisiensi terapi antibiotik, terapi oral mempunyai keunggulan yaitu, relatif lebih murah dan insiden akibat pemberian obat intravena lebih rendah.

2.6 Desain Penelitian Ekologikal

Definisi dari studi ekologikal merupakan desain penelitian yang mengamati paparan dan luaran pada tingkat kelompok (*group level*). Tujuan dari studi ekologikal yaitu untuk memonitor kesehatan populasi sehingga dapat mengembangkan strategi kesehatan masyarakat, membuat perbandingan dalam skala yang lebih luas, dan dapat mempelajari hubungan antara pajanan dengan penyakit pada level populasi (Ayu, 2019).

Kelebihan dari desain studi ekologikal yaitu, dapat digunakan untuk penelitian dengan sampel yang besar dan bisa menggambarkan data penggunaan antibiotik pada tingkat populasi. Desain penelitian ini hanya menggambarkan data pada tingkat populasi, tetapi tidak dapat meninjau secara pasti mengenai data penggunaan antibiotik di tingkat individu (Meriyani et al., 2023).

2.7 Analisis Statistik untuk Uji Hubungan

Analisis statistik yang dapat digunakan untuk uji hubungan antar variabel yaitu, *Pearson/Spearman* dan regresi logistik. Uji *Pearson* digunakan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Pengujian ini dapat dilakukan apabila data memenuhi syarat, yaitu data berdistribusi normal. Apabila data tidak berdistribusi normal dapat digunakan uji alternatif yaitu uji *Spearman*.

Regresi logistik merupakan metode yang bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara variabel bebas atau variabel tergantung. Regresi logistik lebih mudah diimplementasikan, diinterpretasikan, dan efisien. Pada uji ini tidak memerlukan uji normalitas pada variabel bebasnya. Analisis dengan regresi logistik ini tidak memerlukan asumsi normalitas data pada variabel bebasnya dan mengabaikan heteroskedastisitas (Lisnawati & Syafril, 2021). Regresi Logistik dapat dibedakan menjadi 2, yaitu:

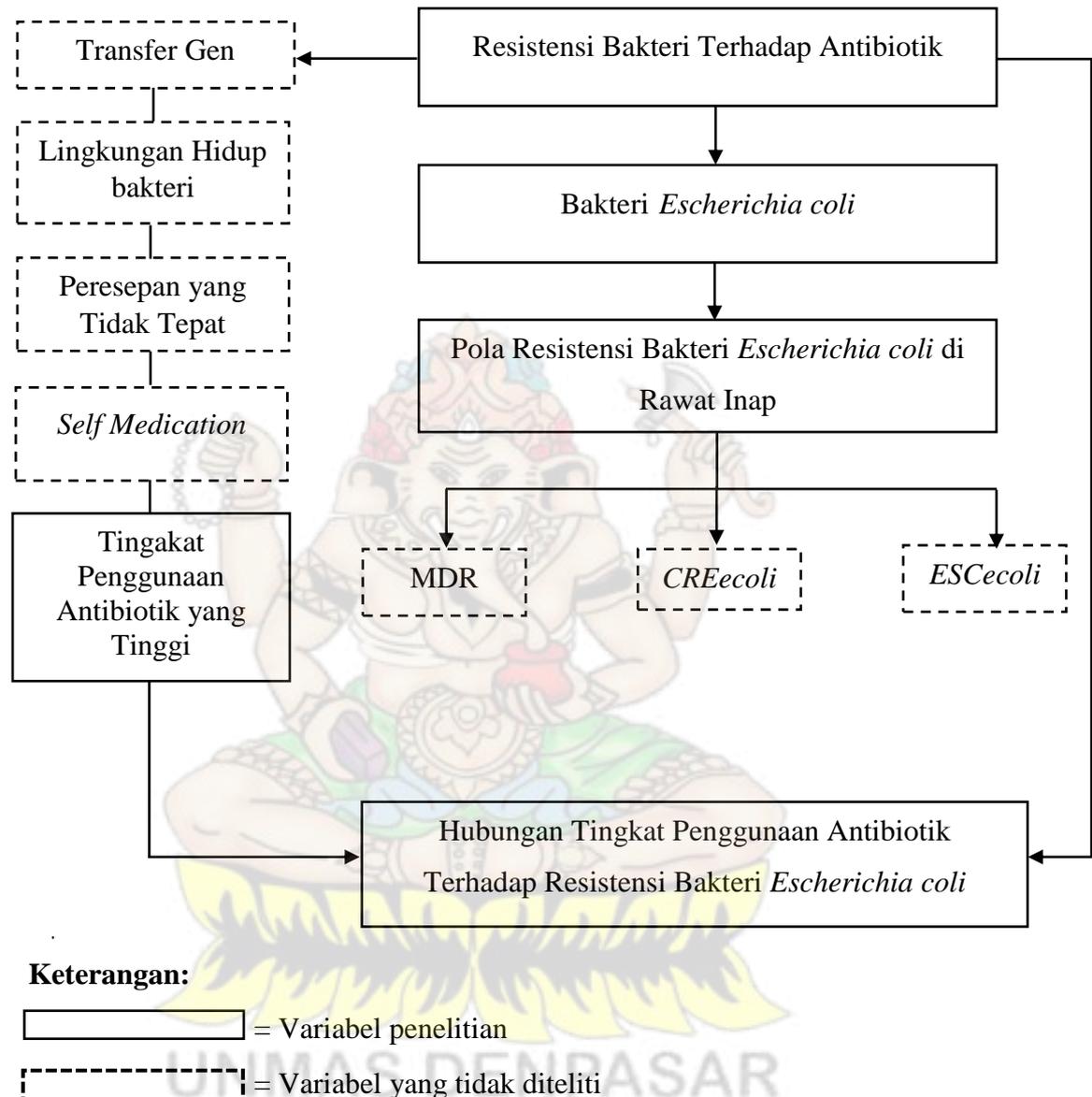
1. *Binary Logistic Regression* (Regresi Logistik Biner). Regresi Logistik biner digunakan ketika hanya ada 2 kemungkinan, misal ya dan tidak.

2. *Multinomial Logistic Regression* (Regresi Logistik Multinomial). Regresi Logistik Multinomial digunakan ketika terdapat lebih dari 2 kategorisasi.

Regresi logistik merupakan suatu pendekatan untuk membuat model prediksi seperti regresi linier atau yang sering disebut dengan *Ordinary Least Squares* (OLS) *regression*. Bedanya pada regresi logistik peneliti memprediksi suatu variabel terikat dengan skala dikotom dan polikotom (Sofiyat et al., 2023). Pada regresi logistik, nilai p dapat digunakan untuk menentukan nilai signifikansi hubungan antara variabel terikat dan variabel bebas secara statistik. Nilai $p < 0,05$ menyatakan adanya hubungan yang bermakna antara variabel bebas dan variabel terikat. Sebaliknya jika nilai $p > 0,05$ maka tidak adanya hubungan yang bermakna antara variabel bebas dan variabel terikat.

Odds Ratio (OR) yang merupakan parameter kekuatan pada analisis regresi logistik, dapat dilihat dari nilai yang tertera pada *output* SPSS "*ExpB*" pada tabel *variabel in the equation*. Nilai *odds ratio* dalam regresi logistik dapat diinterpretasikan sebagai nilai lebih besar dari 1, kurang dari 1, dan sama dengan 1. Jika nilai *odds ratio* lebih besar dari 1 maka diasumsikan terdapat hubungan positif antara variabel independen dengan variabel dependen. Hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkatnya penggunaan antibiotik akan menyebabkan tingginya angka bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Sebaliknya jika nilai *odds ratio* kurang dari 1 maka akan menunjukkan adanya hubungan negatif antara variabel independen dengan variabel dependen. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat penggunaan antibiotik maka semakin rendah angka resistensi bakteri terhadap antibiotik. Jika nilai *odds ratio* sama dengan 1 berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel independen dan variabel dependen. Hal ini menunjukkan tingkat penggunaan antibiotik tidak mempengaruhi persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik (Dahlan, 2019; Meriyani et al., 2021).

2.8 Kerangka Konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

2.9 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah diduga adanya hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Escherichia coli* terhadap antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Bali selama 4 tahun (2017-2020).