

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Antibiotik merupakan jenis obat yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Secara global, telah terjadi peningkatan penggunaan antibiotik sebesar 65% dari tahun 2000-2015 (Bassetti *et al.*, 2022). Di Indonesia, tingkat penggunaan antibiotik sudah tergolong tinggi yaitu sekitar 40-60% (Sofro *et al.*, 2022). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional, tidak hanya berdampak kepada individu tersebut, namun akan berdampak juga kepada komunitas bahkan negara (Sadli *et al.*, 2023). Salah satu dampak yang dapat ditimbulkan dari penggunaan antibiotik yang berlebihan yaitu terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan suatu keadaan antibiotik tidak mampu mengeradikasi bakteri yang menginfeksi. Menurut *World Health Organization* (WHO), saat ini resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi suatu ancaman dan permasalahan dalam kesehatan global (Aljeldah, 2022; Walsh *et al.*, 2023). Hal ini disebabkan karena mekanisme pertahanan bakteri semakin berkembang dan sulitnya penemuan antibiotik baru (Aljeldah, 2022). Terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat memberikan dampak buruk seperti, memperpanjang perawatan di rumah sakit, meningkatkan biaya pengobatan, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Lakoh *et al.*, 2023). Berdasarkan analisis yang diterbitkan *The Lancet* tahun 2019, kematian yang disebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu sebanyak 4,95 juta di seluruh dunia (Murray *et al.*, 2022).

World Health Organization (WHO) telah mengeluarkan daftar bakteri yang memerlukan antibiotik baru yang lebih adekuat untuk mengeradikasi bakteri tersebut. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri yang termasuk kedalam kelompok bakteri prioritas tinggi (Asokan *et al.*, 2019). Pada tahun 2019, *Staphylococcus aureus* disebut sebagai bakteri utama penyebab kematian di 135

negara di dunia dan mengakibatkan 1 juta lebih kematian (Ikuta *et al.*, 2022). *Staphylococcus aureus* sering ditemukan menginfeksi pasien rawat inap (Self *et al.*, 2016). Studi yang dilakukan di Indonesia juga menunjukkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* paling sering terdapat pada kasur pasien dan benda lainnya di ruang rawat inap (Zusandy *et al.*, 2021). Infeksi yang disebabkan seperti infeksi kulit, sinusitis, pneumonia nosokomial, serta infeksi saluran kemih (ISK) (Alshomrani *et al.*, 2023; Biondo, 2023; Zheng *et al.*, 2021)

Resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik telah terjadi di beberapa negara. *Staphylococcus aureus* telah mengalami *multi drug resistant* (MDR), *methicillin-resistant* (MRSA) dan *vancomycin-resistant* (VRSA) (Mulani *et al.*, 2019). Hasil penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* telah intermediet dan resisten terhadap antibiotik amoksisilin dan eritromisin (Yunita Hapsari *et al.*, 2019). Terdapat pula penelitian yang menyebutkan bahwa *Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap vankomisin (Gardete & Tomasz, 2014). Namun, menurut penelitian yang dilakukan di Korea memperoleh hasil bahwa *Staphylococcus aureus* masih sensitif terhadap antibiotik golongan glikopeptida (vankomisin, teikoplanin) (Hong *et al.*, 2018).

Tingkat penggunaan antibiotik sangat penting untuk dievaluasi, hal tersebut merupakan langkah dalam pengendalian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Tingkat penggunaan antibiotik dapat dievaluasi secara kuantitatif dan kualitatif. *Prescribed Daily Dose* (PDD) dan *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) merupakan metode yang sering digunakan dalam evaluasi penggunaan obat secara kuantitatif. *Prescribed Daily Dose* (PDD) merupakan rata-rata dosis obat yang diresepkan kepada pasien setiap harinya. *Defined Daily Dose* (DDD) merupakan perkiraan dosis harian rata-rata ketika obat digunakan oleh orang dewasa pada indikasi paling umum. Sistem klasifikasi obat berdasarkan kode ATC dan unit pengukuran DDD telah direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) sehingga dapat digunakan secara internasional. Metode ATC/DDD ini digunakan untuk mengetahui jenis dan jumlah penggunaan obat di suatu rumah sakit. Keuntungan dari metode ATC/DDD yaitu dapat memudahkan perbandingan kuantitas penggunaan obat antar rumah sakit bahkan antar negara lain

karena unit tidak terpengaruh oleh perubahan harga dan bentuk sediaan. Perhitungan penggunaan antibiotik dengan metode DDD dapat dilakukan dengan rumus DDD/100 hari rawat inap (Rizal *et al.*, 2023; WHO, 2023a).

Beberapa negara telah melakukan penelitian terkait evaluasi penggunaan antibiotik yang dikaitkan dengan resistensi bakteri. Penelitian yang dilakukan di China dan Malaysia menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* (Tan *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2019). Namun, menurut penelitian yang dilakukan di Peru tidak menunjukkan ada hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* (Pérez-Lazo *et al.*, 2021). Adanya perbedaan pola resistensi tersebut disebabkan oleh perbedaan tingkat penggunaan antibiotik, perbedaan lingkungan, faktor sosio-ekonomi yang meliputi kebersihan masyarakat, makanan, serta pengendalian infeksi yang berbeda di setiap rumah sakit (Biondo, 2023; Vikesland *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali hanya meneliti terkait hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri *Staphylococci* koagulase negatif saja (Meriyani *et al.*, 2021). Belum terdapat penelitian terkait hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri *Staphylococci* koagulase positif yaitu *Staphylococcus aureus* di Bali. Oleh karena itu perlu dilakukan studi terkait dengan tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah diuraikan maka rumusan masalah penelitian ini adalah, “Apakah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali selama tahun 2017-2020?”.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah penelitian yang telah diuraikan, adapun tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali selama tahun 2017-2020.

1.4 Manfaat Penelitian

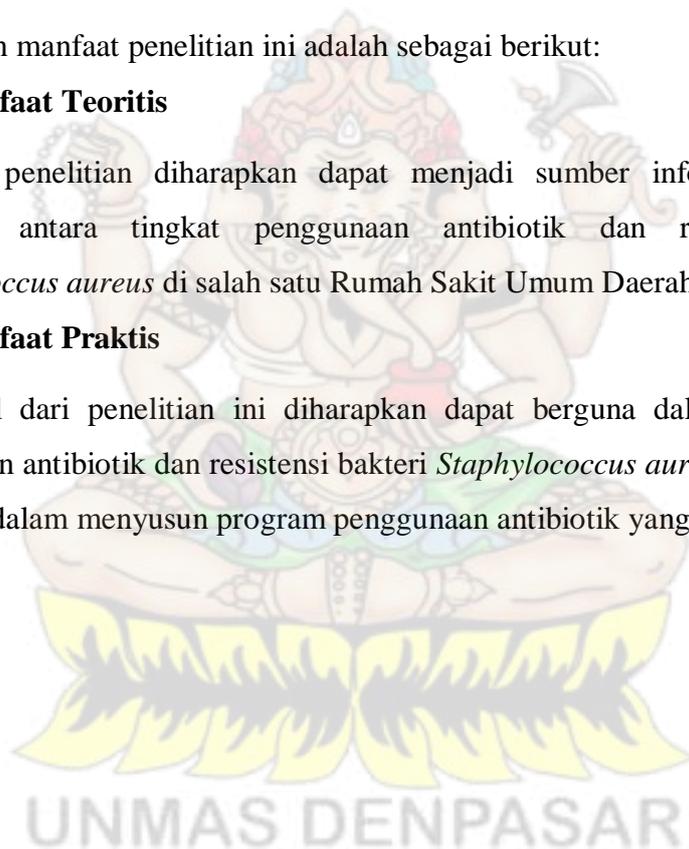
Adapun manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat berguna dalam pengendalian penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri *Staphylococcus aureus*, serta menjadi informasi dalam menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional.



BAB II

TINAJUAN PUSTAKA

2.1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)

World Health Organization (WHO) telah menetapkan standar dalam pengukuran penggunaan obat dengan menggunakan sistem klasifikasi ATC/DDD. *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) merupakan suatu sistem pengelompokan obat berdasarkan sifat terapeutik, farmakologi, dan kimianya (Rizal *et al.*, 2023; WHO, 2023a). Dalam sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), zat aktif obat diklasifikasikan kedalam lima tingkatan berbeda. Pada tingkat ke-1, obat dikelompokkan kedalam 14 kelompok anatomi yang terdiri dari satu kode huruf. Tingkat ke-2 merupakan kelompok utama farmakologis/terapi dengan kode dua digit angka. Tingkat ke-3 merupakan subkelompok farmakologi yang memiliki satu kode huruf, tingkat ke-4 merupakan subkelompok kimia yang memiliki satu kode huruf. Tingkat ke-5 merupakan zat kimia dengan kode dua digit angka.

Contoh : Kode ATC J01CA01 untuk Ampisilin

J	Antiinfeksi untuk penggunaan sistemik (Tingkat pertama: kelompok utama anatomi)
J01	Antibakteri untuk penggunaan sistemik (Tingkat kedua: kelompok terapi/farmakologi)
J01C	Antibakteri Beta-Laktam, Penisilin (Tingkat ketiga: subkelompok farmakologi)
J01C A	Penisilin spektrum luas (Tingkat keempat: subkelompok kimia)
J01C A01	Ampisilin (Tingkat kelima: zat kimia)

Berikut beberapa klasifikasi antibiotik berdasarkan ATC/DDD menurut WHO yaitu:

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	Antibakteri Beta-Laktam, Penisilin		
	Penisilin spektrum luas	J01CA01	Ampisilin
		J01CA04	Amoksisilin
		J01CA12	Piperasilin
	Beta-laktam sensitif penisilin	J01CE01	Benzilpenisilin
		J01CE03	Propisilin
		J01CE07	Klometosilin
	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	Sefaleksin
		J01DB04	Sefasolin
		J01DB05	Sefadroksil
	Sefalosporin Generasi II	J01DC01	Sefoksitin
		J01DC02	Sefuroksim
		J01DC04	Sefaklor
	Sefalosporin generasi III	J01DD01	Sefotaksim
		J01DD02	Seftasidim
		J01DD04	Seftriakson
	Sefalosporin generasi IV	J01DE01	Sefepim
		J01DE02	Sefpirom
		J01DE03	Sefosopran
	Monobaktam	J01DF01	Astreonam
		J01DF02	Karumonam

Lanjutan

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
	Karbapenem	J01DH02	Meropenem
		J01DH03	Ertapenem
		J01DH04	Doripenem
	Sefalosporin dan penem 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 streptogamin		
	Makrolida	J01FA01	Eritromisin
		J01FA09	Klaritromisin
		J01FA10	Asitromisin
	Linkosamida	J01FF01	Klindamisin
		J01FF02	Linkomisin
	Streptogamin	J01FG01	Pristinamisin
		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

Lanjutan

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
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: (WHO, 2023a)

2.2 *Defined Daily Dose (DDD)*

Defined Daily Dose (DDD) didefinisikan sebagai perkiraan dosis harian rata-rata ketika obat digunakan oleh orang dewasa pada indikasi paling umum (Villanueva-Bueno *et al.*, 2022). DDD hanya dapat ditetapkan pada obat-obatan yang memiliki kode ATC dan DDD biasanya tidak ditetapkan untuk suatu zat sebelum suatu produk tersebut disetujui dan dipasarkan setidaknya di satu negara (WHO, 2023a). Unit *Defined Daily Dose (DDD)* telah memiliki standar dosis yang ditetapkan WHO. DDD belum tentu sesuai dengan dosis harian yang direkomendasikan atau diresepkan (PDD). Dosis yang diberikan kepada setiap pasien tergantung kondisi pasien tersebut (Rizal *et al.*, 2023).

Penggunaan sistem klasifikasi ATC/DDD memungkinkan perbandingan penggunaan obat antar wilayah, negara dan rangkaian layanan kesehatan lainnya. Sistem klasifikasi ATC/DDD juga dapat digunakan mengidentifikasi tren penggunaan obat dari waktu ke waktu. Sistem ATC/DDD ini bertujuan untuk memonitoring penggunaan obat yang rasional dan tidak rasional sebagai upaya dalam meningkatkan kualitas penggunaan obat (WHO, 2023a).

Tingkat penggunaan antibiotik pada suatu rumah sakit dapat dihitung dengan menggunakan rumus DDD/100 hari rawat. Rumus untuk menghitung tingkat penggunaan antibiotik dengan metode DDD/100 hari rawat adalah sebagai berikut (Meriyani, *et al.*, 2021).

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

Keterangan:

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

(Rahmawati *et al.*, 2019)

2.3 Resistensi Bakteri *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik

2.3.1 Bakteri *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif yang termasuk keluarga *Staphylococcaceae*. Bakteri ini berbentuk menyerupai buah anggur, memiliki ukuran sangat kecil yaitu 0,5-1,5 μm yang hanya dapat dilihat melalui mikroskop, dapat tumbuh dengan cepat pada suhu 37⁰C dan pH 7,4 (Guo *et al.*, 2020). *Staphylococcus aureus* sering menyebabkan infeksi nosokomial seperti infeksi kulit (infeksi bisul furunkel, dan selulitis), pneumonia nosokomial, endokarditis, infeksi saluran kemih dan infeksi aliran darah pada manusia (Gnanamani *et al.*, 2017).

2.3.2 Resistensi bakteri *Staphylococcus aureus*

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan keadaan suatu antibiotik yang tidak dapat mengeradikasi bakteri. Resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi ketika kemampuan dari mikroorganisme seperti bakteri semakin berkembang sehingga antibiotik tidak mampu mengeradikasi bakteri. Infeksi yang

resisten terhadap antibiotik terkadang sulit bahkan tidak mungkin untuk diobati (CDC, 2022b). Selama beberapa tahun terakhir, *Staphylococcus aureus* mengalami peningkatan resistensi antibiotik akibat evolusi bakteri dan penyalahgunaan antibiotik.

Resistensi dapat terjadi karena adanya perubahan genetik maupun tanpa adanya perubahan genetik yang disebut resistensi fenotipik. Berdasarkan fenotipiknya, resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik terbagi atas:

1. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* yaitu klasifikasi resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap minimal satu dari antibiotik metisilin, oksasilin, atau sefoksitin (CDC, 2022a).
2. *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA)* yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* yang intermediet terhadap vankomisin (Walters *et al.*, 2015).
3. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA)* yaitu klasifikasi resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap vankomisin (Walters *et al.*, 2015).

2.3.3 Mekanisme resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik

Resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik dapat terjadi melalui berbagai mekanisme seperti, transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, pembentukan *biofilm*, dan menurunkan permeabilitas membran.

1. Transfer gen

Transfer gen horizontal merupakan mekanisme penyebaran gen resistensi antibiotik yang terjadi karena adanya perpindahan informasi genetik dari bakteri satu ke bakteri lain. Mekanisme transfer gen horizontal terjadi melalui tahap transformasi, konjugasi dan transduksi. Pada tahap transformasi, bakteri mengambil DNA dari lingkungannya. Konjugasi merupakan proses transfer gen dari sel ke sel lainnya. Transduksi merupakan tahap pemindahan gen sel satu ke sel lainnya melalui bakteriofag (Burmeister, 2015).

2. Produksi enzim

Salah satu mekanisme pertahanan yang dimiliki oleh bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu dengan memproduksi enzim β -laktamase. Adanya enzim ini dapat menghilangkan aktivitas antibiotik pada golongan penicilin. Terjadinya produksi enzim β -laktamase oleh bakteri menyebabkan kerusakan pada cincin β -laktam antibiotik sehingga menurunkan afinitas antibiotik. Hal ini berperan dalam terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik, karena sistem pertahanan bakteri yang semakin kuat. Salah satu contohnya yaitu terjadinya *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Pratiwi, 2017).

3. Mengubah target

Resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat terjadi melalui mutasi yang merubah target kerja obat. Perubahan target umumnya disebabkan oleh proses mutasi pada gen bakteri. Perubahan struktural misalnya perkembangan gen *mecA* pada *Staphylococcus aureus* akan mengurangi atau mencegah pengikatan obat sepenuhnya. Perubahan ikatan spesifik antara *Penicillin Binding Protein* (PBP) akan mengurangi afinitas antibiotik β -laktam sehingga antibiotik tidak dapat membunuh bakteri (Foster, 2017b; Mahtab *et al.*, 2021).

4. Efflux pump

Mekanisme resistensi secara *efflux pump* umum terjadi pada bakteri. Berkembangnya *efflux pump* pada bakteri menyebabkan molekul antibiotik dapat keluar lebih cepat dari sitoplasma dibandingkan kecepatan obat tersebut berdifusi masuk. Hal tersebut menyebabkan molekul antibiotik tidak dapat menembus membran sel bakteri sehingga sehingga tidak mampu untuk membunuh bakteri. NorA merupakan sistem *efflux* yang terdapat pada bakteri *Staphylococcus aureus*. Oleh karena itu NorA sering digunakan sebagai model untuk menyelidiki resistensi yang dimediasi oleh *efflux* (misalnya, resistensi terhadap fluorokuinolon oleh *efflux pump* NorA) (Costa *et al.*, 2019; Dashtbani-Roozbehani & Brown, 2021).

5. Pembentukan biofilm

Pembentukan biofilm merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang dapat dilakukan bakteri *Staphylococcus aureus*. Pembentukan biofilm ini

menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi antibiotik. Struktur biofilm pada *Staphylococcus aureus* terdiri dari polisakarida, protein, dan DNA eksternal. Sel-sel bakteri dalam biofilm terdiri dari sel-sel persisten yang resisten dan menunjukkan resistensi terhadap berbagai obat. Bakteri dalam biofilm mengubah beberapa spesifikasi fenotipnya seperti ekspresi gen, produksi protein, dan kerentanan terhadap agen antibiotik (Parastan *et al.*, 2020).

6. Menurunkan permeabilitas membran

Permeabilitas yang rendah pada dinding sel luar bakteri menjadi penghalang antibiotik masuk untuk membunuh bakteri. Rendahnya permeabilitas membran sel menyebabkan metabolisme energi bakteri terpengaruh, sehingga penyerapan obat berkurang dan akhirnya terjadi resistensi obat. Contohnya resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap aminoglikosida disebabkan oleh penurunan permeabilitas membran dan akhirnya mengakibatkan penurunan aktivitas obat (Ghai, 2018; Guo *et al.*, 2020).

2.3.4 Mekanisme resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* berdasarkan fenotipik

1. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus merupakan bakteri yang mempunyai kemampuan dalam menghasilkan *Penicillin Binding Protein* (PBP2). Terjadinya *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* karena mendapatkan sisipan elemen DNA yang disebut SCCmec. SCCmec mengandung gen *mecA* yang dapat menyandi PBP2 menjadi PBP2a. Afinitas *Penicillin Binding Protein* (PBP2a) terhadap antibiotik golongan β -laktam cenderung rendah. Hal tersebut menyebabkan PBP2a tidak dapat berikatan dengan antibiotik golongan β -laktam, akibatnya biosintesis peptidoglikan tetap berjalan (Guo *et al.*, 2020; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022).

2. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* (VRSA)

Mekanisme resistensi VRSA dimediasi oleh operon VanA yang dibawa pada elemen genetik seluler Tn 1546 yang diperoleh dari *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin. Resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap

vankomisin terjadi melalui perubahan tempat pengikatan. Resistensi antibiotik berbasis Tn 1546 menghasilkan perubahan residu dipeptida dari *D-ala-D-ala* menjadi *D-alanyl-D-laktat* (*D-ala-D-lac*). *D-ala-D-lac* merupakan dipeptida dengan afinitas yang jauh lebih rendah terhadap antibiotik vankomisin (Gardete & Tomasz, 2014; Li *et al.*, 2023).

2.4 Peta Kuman

Peta kuman merupakan laporan mengenai pola mikroba yang disusun dalam bentuk ranking. Adanya peta kuman pada suatu rumah sakit mempermudah tenaga kesehatan untuk mengidentifikasi jenis bakteri yang paling banyak menginfeksi pasien rawat inap di suatu rumah sakit selama periode tertentu, serta membantu tenaga kesehatan untuk mengetahui tingkat resistensi bakteri terhadap obat yang akan diberikan. Selain itu peta kuman berguna sebagai salah satu panduan dalam pemilihan antibiotik empirik. Peta kuman rumah sakit merupakan salah satu bentuk pengawasan dari penggunaan antibiotik dalam meminimalkan terjadinya resistensi antibiotik yang semakin meningkat. Penggunaan antibiotik akan berpengaruh kepada profil peta kuman rumah sakit tersebut. Tingginya penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan memperburuk profil peta kuman, begitu pula sebaliknya (Fauzi *et al.*, 2019; Sukertiasih *et al.*, 2021).

2.5 Dampak dan Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Angka kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik semakin meningkat di seluruh dunia. Hal ini tentu menjadi tantangan yang besar dibidang kesehatan dan sangat berdampak pada pengelolaan penyakit (Nadgir & Biswas, 2023). Bakteri yang telah resisten terhadap antibiotik dapat mengakibatkan terjadinya infeksi dua kali lipat lebih buruk dibandingkan dengan bakteri yang masih sensitif terhadap antibiotik. Dampak negatif yang ditimbulkan dari resistensi antibiotik yaitu kegagalan pengobatan, memperlambat kesembuhan yang menyebabkan

pemanjangan perawatan di rumah sakit, peningkatan biaya pengobatan, serta meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas (Friedman *et al.*, 2016).

Banyaknya dampak buruk yang ditimbulkan dari resistensi bakteri terhadap antibiotik tentu harus segera diatasi. Langkah yang dapat dilakukan untuk menekan angka kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu dengan pengendalian resistensi antibiotik. Pengendalian resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan kegiatan yang bertujuan untuk mencegah dan menurunkan kejadian bakteri resisten (Kemenkes, 2015).

World Health Organization (WHO), *Food and Agriculture Organization (FAO)* dan *Organisation for Animal Health (OIE)* telah mengeluarkan '*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*' (GAP AMR). Tujuan dari GAP AMR yaitu untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan melakukan komunikasi, mengadakan penelitian dan surveilans untuk meningkatkan pengetahuan berbasis bukti, meningkatkan sanitasi, higiene, dan pencegahan untuk mengurangi tingkat kejadian infeksi, mengoptimalkan penggunaan antibiotik yang rasional, serta cara pengobatan dan vaksin untuk menurunkan penggunaan antibiotik (Kemenko, 2021).

World Health Organization (WHO) juga telah menerbitkan strategi pengendalian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Adapun strategi tersebut adalah *antibiotic policy*, *antibiotic cycling*, *antibiotic stewardship*, dan surveilans terhadap resistensi bakteri.

1. Kebijakan antibiotik (*antibiotic policy*)

Kebijakan antibiotik merupakan rangkaian strategi yang dilakukan untuk mengatur penggunaan antibiotik guna meningkatkan kesehatan dan keselamatan pasien (Cisneros *et al.*, 2014).

2. Rotasi antibiotik (*antibiotic cycling*)

Rotasi antibiotik merupakan pergantian penggunaan antibiotik dengan antibiotik lain dari kelas yang berbeda namun memiliki spektrum aktivitas yang sama dalam jangka waktu yang ditentukan. Terdapat 2 bentuk rotasi antibiotik yaitu *proactive switching* dan *reactive switching*. *Proactive switching* merupakan pergantian antibiotik yang dilakukan sebelum bakteri

resistensi terhadap antibiotik. Sebaliknya, *reactive switching* merupakan pergantian antibiotik yang dilakukan saat bakteri telah resistensi terhadap antibiotik (Fauzia, 2015).

3. *Antibiotic stewardship*

Antibiotic stewardship adalah suatu program dalam mengoptimalkan penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap. Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam *antibiotic stewardship* yaitu pemilihan dosis, cara pemberian, serta lama pemberian (Fauzia, 2015).

4. Pengawasan terhadap resistensi bakteri (*Surveillance*)

Pengawasan terhadap penggunaan antibiotik menjadi salah satu strategi dalam pengendalian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Surveilans merupakan kegiatan untuk memantau naik turunnya angka bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Surveilans berguna untuk menghasilkan data tentang penggunaan antibiotik dan data resistensi antibiotik yang penting dalam memperbarui *essential drug list* (EDL) nasional dan merumuskan kebijakan pengendalian infeksi. Hal ini dapat membantu dalam pengembangan terapi empiris atau pedoman pengobatan standar (Dahesihdewi *et al.*, 2019; Uchil *et al.*, 2014).

Pencegahan merupakan cara terbaik dalam mengurangi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Diperlukan pula kesadaran masyarakat dalam penggunaan obat antibiotik secara rasional. Pengembangan senyawa baru yang efektif serta teknologi diagnostik baru juga diperlukan agar resistensi bakteri terhadap antibiotik tidak semakin meningkat. Kerjasama antara pasien, pemberi resep, individu hingga regulator internasional dan pembuat kebijakan sangat diperlukan untuk melawan penyebaran resistensi antibiotik secara global (Uchil *et al.*, 2014).

2.6 Metode Penelitian

2.6.1 Desain Penelitian Ekologikal

Desain penelitian merupakan suatu rancangan mengenai prosedur pengumpulan, pengolahan serta analisis data secara sistematis dalam penelitian. Terdapat beberapa jenis desain penelitian yang dapat digunakan dalam penelitian

farmakoepidemiologi contohnya yaitu *case-control*, *cohort study*, *cross-sectional*, *randomized control trial* (RCT), dan ekologi. Masing-masing jenis desain penelitian tersebut memiliki kelebihan dan kekurangannya (Meriyani *et al.*, 2023).

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain penelitian studi ekologi. Studi ekologi atau yang disebut korelasional merupakan sebuah studi observasi untuk mengamati hubungan antara paparan luaran dan hasil pada tingkat populasi atau kelompok (Aggarwal & Ranganathan, 2019; Meriyani *et al.*, 2023). Dalam penelitian ini, studi ekologi menguji hubungan antara paparan antibiotik dan resistensi bakteri pada tingkat kelompok menggunakan koefisien korelasi berdasarkan data agregat sebagai ukuran hubungan (Schechner *et al.*, 2013).

Desain penelitian ekologi memiliki beberapa keunggulan dan kelemahan. Adapun beberapa keunggulannya yaitu:

- a) Studi ini mudah dan cepat dilakukan karena data yang dikumpulkan berasal dari tingkat kelompok/populasi, lebih hemat biaya, dan cenderung *reproducible*.
- b) Jika dilakukan pada tingkat geografi tertentu dapat mencerminkan variasi besar dalam jumlah dan jenis antibiotik yang digunakan sehingga hasilnya dapat digeneralisasikan.

Namun, disisi lain desain penelitian ini mempunyai kelemahan yaitu tidak dapat mengidentifikasi hubungan sebab akibat pada tingkat individu (Aggarwal & Ranganathan, 2019; Meriyani *et al.*, 2023).

2.6.2 Teknik Sampling

Sampel merupakan bagian dari populasi yang akan digunakan sebagai sumber data dalam suatu penelitian. Dalam melakukan suatu penelitian, pemilihan sampel merupakan hal yang penting. Pemilihan sampel dari populasi dapat dilakukan dengan teknik sampling. Pemilihan teknik sampling yang digunakan dapat menentukan data yang akan diperoleh. Kesalahan dalam pemilihan teknik sampling akan menyebabkan informasi atau data yang diperoleh kurang baik sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Secara umum, teknik pengambilan sampel dapat

dibagi menjadi dua jenis yaitu *Probability sampling* (random sampel) dan *Non-probability sampling* (non-random sampel) (Firmansyah & Dede, 2022).

1. *Probability sampling* (random sampel) merupakan teknik pemilihan sampel yang dilakukan secara random atau acak. *Probability sampling* memberikan peluang yang sama bagi seluruh anggota populasi untuk terpilih menjadi sampel. Terdapat beberapa jenis cara pengambilan sampel yang termasuk *Probability sampling* diantaranya sebagai berikut:

a) Pengambilan Sampel Acak Sederhana (*Simple Random Sampling*)

Simple Random Sampling merupakan teknik pengambilan sampel secara acak tanpa memperhatikan strata pada populasi. Pengambilan sampel dengan teknik ini biasanya dilakukan dengan pengundian. Teknik *Simple Random Sampling* mudah digunakan pada populasi yang relatif kecil. Namun kekurangannya cenderung sulit dalam mengakses daftar populasi, terutama pada populasi yang besar (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

b) Pengambilan Sampel Acak Sistematis (*Systematic Random Sampling*)

Systematic random sampling adalah metode pengambilan sampel berdasarkan urutan nilai interval atau dengan jarak tertentu. Metode ini cenderung lebih cepat, dan lebih mudah pelaksanaannya dibanding metode lain. Namun kekurangannya, metode ini dapat mengurangi keterwakilan populasi, karakteristik yang relatif sama sehingga sampel cenderung seragam (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

c) Pengambilan Sampel Acak Berstrata (*Stratified Random Sampling*)

Stratified Random Sampling merupakan pengambilan sampel dengan cara populasi dibagi kedalam berbagai kelompok, kemudian sampel diambil dari perwakilan tiap kelompok. Kelebihan teknik ini adalah efisien untuk dilakukan, dan sampel yang terpilih dapat menggambarkan populasi (representatif). Namun kekurangannya, waktu yang dibutuhkan dalam mengumpulkan sampel cukup lama (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

d) Pengambilan Sampel Acak Berdasar Area atau Wilayah (*Cluster Random Sampling*)

Pada teknik *cluster sampling*, populasi dibagi menjadi beberapa kelompok tertentu, kemudian beberapa kelompok akan dipilih sebagai sampel. Teknik ini mudah dilakukan serta tidak memerlukan kerangka sampel yang berisi daftar semua anggota populasi. Namun kekurangannya, terjadinya bias dalam pengambilan sampel dan kesalahan dalam pengambilan sampel dapat menyebabkan informasi yang diperoleh tidak cukup representatif (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

2. *Non-probability sampling* (non-random sampel) merupakan teknik pengambilan sampel yang tidak dilakukan secara acak. Teknik ini tidak memberi kesempatan yang sama pada setiap anggota populasi untuk menjadi sampel terpilih. Terdapat beberapa jenis pengambilan sampel secara *non-probability sampling* yaitu:

a) *Purposive Sampling*

Purposive sampling merupakan teknik pengambilan sampel yang didasarkan pada pertimbangan khusus yang dianggap cocok atau sesuai dengan karakteristik sampel yang diinginkan oleh peneliti. Kelebihan teknik ini adalah sampel yang terpilih sesuai dengan tujuan penelitian dan mudah dilakukan. Adapun kekurangannya yaitu tidak menjamin dapat mewakili populasi dan tidak dapat digeneralisasikan (Firmansyah & Dede, 2022; Lenaini, 2021).

b) *Snowball Sampling*

Snowball Sampling atau sampel bola salju merupakan teknik pengambilan sampel secara berantai, yang awalnya jumlahnya sedikit kemudian semakin bertambah. Hal tersebut karena sampel diperoleh secara berkelanjutan dari responden satu ke responden yang lain. Kelebihan teknik ini adalah memerlukan data awal yang sedikit karena akan bertambah seiring bertambahnya responden dan hasil akhir riset yang diperoleh lumayan akurat. Adapun kekurangannya yaitu waktu, biaya, serta tenaga yang dikeluarkan lumayan besar dan hasil penelitian yang diperoleh bisa saja

tidak akurat jika peneliti tidak memilah responden dengan baik (Firmansyah & Dede, 2022; Lenaini, 2021).

c) *Accidental Sampling/convenience sampling*

Accidental Sampling/convenience sampling merupakan pengambilan sampel secara tidak sengaja. Sampel dapat diperoleh dari siapa saja yang ditemui atau secara kebetulan berada di dekat peneliti. Kelebihan teknik ini yaitu mudah, cepat dan fleksibel untuk dilakukan serta hemat biaya. Namun kekurangannya yaitu sampel tidak representatif, hasil yang diperoleh kurang akurat, dan hasil penelitian cenderung berpihak (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

d) *Quota Sampling*

Quota sampling merupakan teknik penentuan sampel dari populasi yang memiliki karakteristik tertentu dan menetapkan jumlah target atau sampel yang harus dipenuhi. Kelebihan teknik ini yaitu mudah dilakukan, dapat menghemat waktu, dan hemat biaya. Adapun kekurangannya yaitu tidak memungkinkan pengambilan sampel secara acak dan terjadinya bias karena data yang diperoleh beragam (Firmansyah & Dede, 2022; Septiani *et al.*, 2020).

e) *Total Sampling*

Metode total sampling merupakan teknik pengambilan sampel di mana jumlah sampel yang digunakan akan sama dengan jumlah populasi. Teknik pengambilan sampel ini digunakan ketika jumlah populasi kurang dari 100. Semakin banyak sampel yang digunakan, semakin kecil kesalahan yang diperoleh. Total sampling memastikan bahwa data yang diperoleh mampu mewakili seluruh anggota populasi dan dapat memberikan hasil yang akurat. Namun waktu yang diperlukan dalam pengambilan sampel lumayan lama serta biaya yang diperlukan cukup besar (Mujayanah & Fadilah, 2019).

2.7 Analisis Statistik untuk Uji Hubungan

Uji hubungan atau korelasi dalam analisis statistik dapat dilakukan dengan uji *Pearson/Spearman* dan regresi linear/logistik.

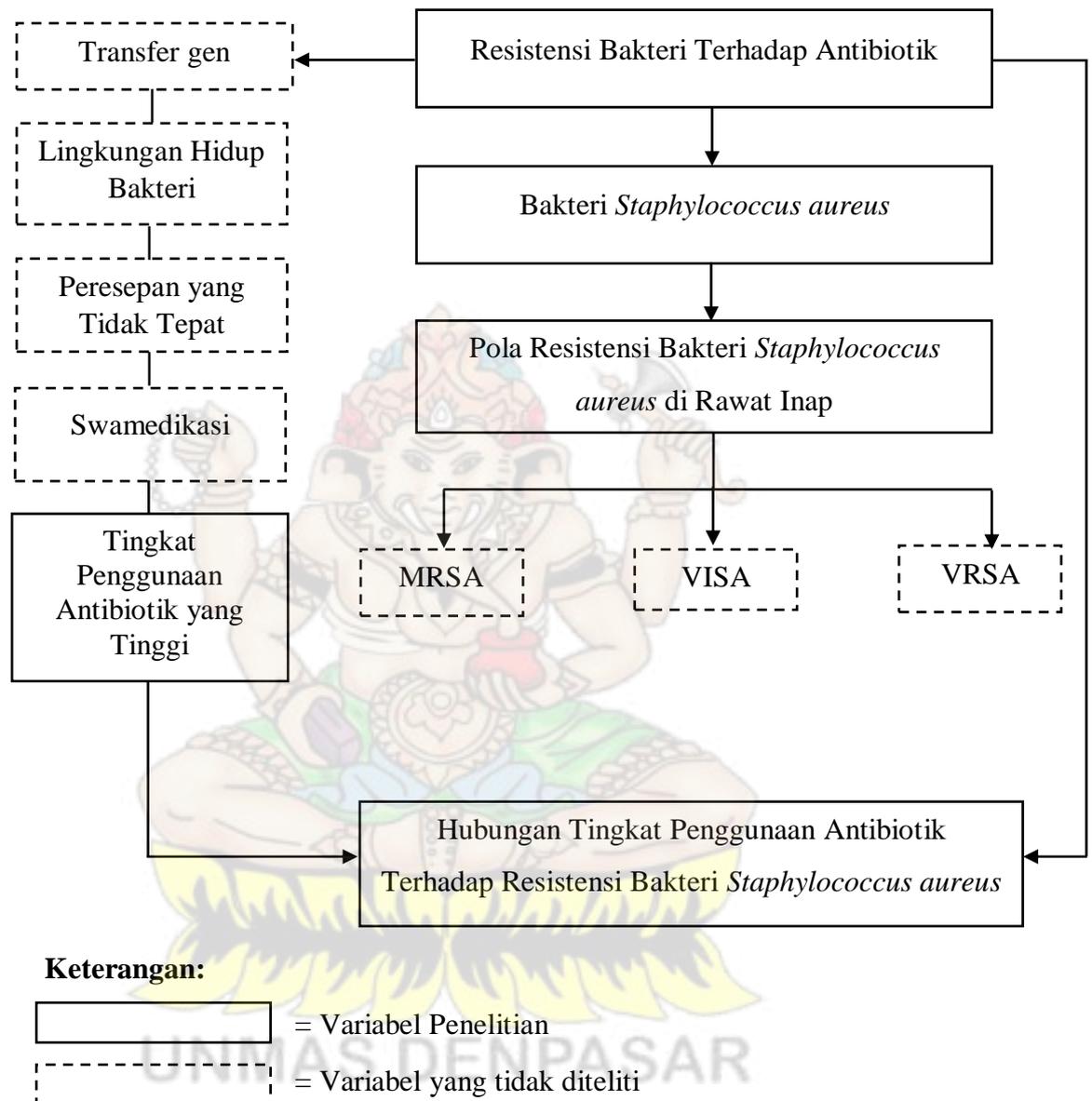
- 1) Uji *Pearson* merupakan uji yang digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara variabel bebas (*independent*) dengan variabel terikat (*dependent*) yang menggunakan data numerik. Data yang diuji dengan uji *pearson* harus berskala rasio atau interval. Uji *Pearson* dapat dilakukan jika memenuhi syarat yaitu data berdistribusi normal dan linear (Dahlan, 2014).
- 2) Uji *Spearman* merupakan uji yang digunakan untuk mengetahui hubungan atau korelasi antara dua variabel yakni variabel bebas dan variabel terikat. Uji *spearman* termasuk kategori statistik non parametrik. Uji *Spearman* dapat dilakukan jika data tidak berdistribusi normal. Skala data yang digunakan dalam uji ini yaitu skala ordinal (Dahlan, 2014).
- 3) Uji regresi linear merupakan uji statistik yang dapat digunakan untuk memperoleh model yang menggambarkan hubungan antara satu atau lebih variabel bebas (*independent*) dengan satu variabel terikat (*dependent*). Variabel terikat yang dianalisis dengan regresi linear harus berskala numerik. Regresi linear dapat dilakukan apabila data berdistribusi normal yang diperoleh dari uji normalitas dan menunjukkan hubungan yang linear antara variabel bebas dengan variabel terikat (Dahlan, 2018).
- 4) Regresi logistik adalah uji statistik yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Regresi logistik dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu regresi logistik biner dan regresi logistik multinomial. Regresi logistik biner digunakan ketika variabel terikat hanya memiliki 2 kategori atau dikotom, sedangkan regresi logistik multinomial digunakan ketika variabel terikat yang digunakan terdiri lebih dari dua kategori (Tampil *et al.*, 2017). Beberapa asumsi yang harus dipenuhi untuk melakukan regresi logistik yaitu:
 - a) Tidak memerlukan hubungan yang linear antara variabel bebas dan variabel terikat.
 - b) Variabel bebas tidak membutuhkan asumsi *multivariate normality* atau uji normalitas.
 - c) Metode regresi logistik tidak memerlukan asumsi homoskedastisitas.

- d) Variabel bebas pada metode regresi logistik tidak perlu diubah dalam bentuk metrik (skala interval atau rasio).
- e) Variabel terikat dalam analisis regresi logistik harus bersifat dikotomi (terdiri dari dua kategori, contoh: iya dan tidak) (Basuki, 2017).

Dalam regresi logistik, secara statistik nilai kemaknaan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dapat diketahui dengan melihat nilai p . Apabila nilai $p < 0,05$ maka dapat diinterpretasikan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara variabel bebas dengan variabel terikat. Apabila nilai $p > 0,05$ maka artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel bebas dengan variabel terikat. Parameter kekuatan hubungan pada regresi logistik dapat diperoleh dari nilai *Odds Ratio* (OR) yang dilihat pada kolom $Exp(B)$. *Odds Ratio* pada regresi logistik dapat diinterpretasikan lebih besar atau lebih kecil dari 1. Jika nilai *odds ratio* > 1 , diasumsikan terdapat hubungan yang positif atau searah antara variabel bebas dan variabel terikat. Sebaliknya, jika nilai *odds ratio* < 1 , maka artinya hubungan yang diperoleh antara variabel bebas dan variabel terikat tersebut negatif atau berbanding terbalik. Jika nilai *odds ratio* sama dengan 1 maka diartikan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas dengan variabel terikat (Dahlan, 2019; Meriyani *et al.*, 2021).



2.8 Kerangka Konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

2.9 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali selama tahun 2017-2020.