

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan ancaman global dalam dunia kesehatan, resistensi terjadi ketika bakteri atau mikroorganisme menjadi tahan terhadap efek antibiotik yang menyebabkan adanya penurunan atau hilangnya efektivitas dimana bakteri tidak merespon obat untuk membunuh bakteri tersebut. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional mampu meningkatkan mortalitas dan morbiditas pada pasien infeksi sehingga mengakibatkan peningkatan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik (Amaha *et al.*, 2020).

Penggunaan antibiotik di Indonesia masih cukup tinggi, menurut Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba, tingkat resistensi bakteri di Indonesia dalam beberapa dekade terakhir telah terjadi peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi bakteri terhadap antibiotik di Indonesia meningkat dari tahun 2013 yakni 40%, 2016 sebanyak 60% dan di tahun 2019 mencapai 60,4%. Peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik menimbulkan beberapa masalah seperti meningkatnya angka kesakitan, meningkatnya biaya, dan lama perawatan, meningkatnya efek samping dari penggunaan obat ganda dan dosis tinggi bahkan meningkatkan risiko kematian (Kurnia *et al.*, 2023).

Bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* (CoNS) merupakan flora normal kulit yang umumnya bersifat non-patogenik. Akan tetapi, pada beberapa kasus, bakteri CoNS dapat menimbulkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan risiko tertentu, misalnya bayi dengan berat badan lahir sangat rendah dan memiliki gangguan sistem imun (Argemi *et al.*, 2019). Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa laporan seperti bakteremia, sepsis, endophthalmitis, dan endokarditis yang disebabkan oleh infeksi CoNS telah meningkat dengan cepat. Prevalensi sepsis di berkisar antara 15 hingga 37,2% dengan angka kematian 37-80% disebabkan oleh syok septik. Di Indonesia khususnya di rumah sakit umum

daerah di Bali bakteri penyebab septikemia yang paling umum adalah CoNS seperti *S. haemolyticus*, *S. hominis*, dan *S. Epidermidis* (Meriyani *et al.*, 2021).

Masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik ini sudah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia, untuk itu perlu dilakukan monitoring dan evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar serta penggunaan antibiotik secara rasional. Penelitian terkait pola konsumsi dan resistensi antibiotik telah dilakukan namun penelitian yang melihat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri CoNS terhadap antibiotik masih terbatas. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terkait hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik terhadap peningkatan resistensi bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* terhadap antibiotik di salah satu Rumah Sakit Umum di Denpasar.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik terhadap peningkatan resistensi bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* terhadap antibiotik di salah satu Rumah Sakit Umum di Denpasar.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik terhadap peningkatan resistensi bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* terhadap antibiotik di salah satu Rumah Sakit Umum di Denpasar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik terhadap peningkatan resistensi bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* terhadap antibiotik di Rumah Sakit Umum.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi tambahan informasi bagi para praktisi di rumah sakit terutama terkait hubungan peningkatan penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri CoNS terhadap antibiotik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bakteri *Coagulase Negative Staphylococci*

Staphylococcus merupakan bakteri gram positif yang memiliki ciri khas non motil, membentuk non spora anaerob fakultatif. *Staphylococcus* genus terbagi menjadi dua kelompok berdasarkan kemampuan mereka untuk menghasilkan enzim koagulase. Kelompok *Coagulase-Positive Staphylococcus* (CoPS), yang merupakan bakteri biasa dan patogen oportunistik pada manusia, terutama *Staphylococcus aureus* (MRSA), yang merupakan penyebab utama infeksi nosokomial, dan kelompok *Coagulase-Negative Staphylococcus* (CoNS). Sekelompok *Coagulase-Negative Staphylococci* (CoNS) adalah kelompok mikroorganisme heterogen yang tidak menyebabkan pembekuan darah karena mereka dianggap kurang patogen (Michels *et al.*, 2021).

Bakteri CoNS pada tahun 2019 telah teridentifikasi sebanyak 50 spesies. Enam spesies CoNS yang sering menimbulkan infeksi secara klinis yaitu *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. hominis*, dan *S. lugdunensis*. Bakteri CoNS yang resisten terhadap methisilin (MRCoNS) merupakan penyebab utama infeksi yang didapat di rumah sakit dan komunitas karena meningkatnya jumlah penyakit ini dan meningkatnya angka kematian, kesakitan, dan biaya pengobatan, banyak infeksi CoNS berhubungan dengan benda asing (misalnya kateter) yang memfasilitasi pembentukan biofilm, yang berkontribusi terhadap patogenesis CoNS (Shariati *et al.*, 2020).

Selain itu, sifat CoNS yang penting adalah kemampuannya untuk mengkolonisasi permukaan perangkat medis melalui pembentukan matriks terstruktur tiga dimensi yang terdiri dari bakteri dan biopolimer-biofilm ekstraseluler. Banyak bukti menunjukkan bahwa biofilm dapat terbentuk pada permukaan abiotik peralatan medis atau pada permukaan biotik, seperti bahan asing atau jaringan inang yang dilapisi faktor inang. Infeksi terkait biofilm sangat sulit

diberantas karena di dalam biofilm, bakteri terlindungi dari sistem kekebalan pasien dan terapi antibiotik (Michalik *et al.*, 2020).

2.2 Penggolongan Antibiotik

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

Tabel 2.1 Penggolongan Antibiotik Menurut Sistem ATC WHO

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
J01D	Sefalosporin	I	J01DB04	Sefasolin
			J01DB05	Sefadroksil
		II	J01DC01	Sefoksitin
			J01DC02	Sefuroksim
		III	J01DD01	Sefotaksim
			J01DD02	Seftasidim
			J01DD04	Seftriakson
			J01DD08	Sefiksim
			J01DD12	Sefoperazon
		IV	J01DD62	Sefoperazon sulbaktam
			J01DE01	Sefepim
J01DF	Monobaktam		J01DE02	Sefpirom
			J01DF01	Astreonam
J01DH	Karbapenem		J01DF02	Karumonam
			J01DH02	Meropenem
J01EA	Trimetoprin		J01DH03	Ertapenem
			J01EA01	Trimetoprin
			J01EA02	Brodimoprin
J01F	Makrolida		J01EA03	Iklaprim
			J01FA01	Eritomisin
			J01FA02	Spiramisin
			J01FA10	Asitromisin

KODE	Golongan Antibiotik	KODE	Nama Antibiotik
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

2.3 Penggunaan Antibiotik Menggunakan Metode ATC/DDD

Menurut WHO untuk dapat mengkaji penggunaan antibiotika diperlukan suatu metode khusus yang terstandarisasi agar setiap antibiotika yang dikaji dapat dibandingkan satu sama lainnya. Hal ini karena penggunaan setiap antibiotika mempunyai dosis harian yang berbeda setiap pemberian ke pasien. WHO menetapkan metode spesifik dan terstandarisasi Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) untuk klasifikasi penggunaan dan untuk pengukuran penggunaan kuantitas antibiotika Defined Daily Dose (DDD)/100 hari rawat (Rukminingsih & Mangunwijaya, 2021).

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. Defined Daily Dose (DDD) adalah dosis pemeliharaan rata-rata per hari yang ditetapkan hanya untuk obat yang mempunyai kode ATC (Ridwan et al., 2019).

Keuntungan menggunakan metode ini adalah unit pengukurannya yang tetap yang tidak dipengaruhi perubahan harga dan bentuk sediaan (Trisia et al., 2020).

$$\text{DDD/100 Hari Rawat} = \frac{\text{Jumlah gram terjual dalam 1 tahun}}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{(\text{populasi} \times 365)} \dots\dots(2.1)$$

Keterangan:

Nilai population diperoleh dari jumlah tempat tidur dirumah sakit dikalikan dengan *Bed Occupancy Rate* (BOR).

Bed Occupancy Rate (BOR) ialah angka rata-rata tempat tidur dirumah sakit terisi dalam satu tahun yang diukur berdasarkan rata-rata jumlah tempat tidur yang terisi perjumlah tempat tidur yang tersedia dikalikan 100.

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

2.4. Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan alamiah suatu bakteri untuk bertahan terhadap efek suatu antibiotik yang mampu menghambat dan mematikan pertumbuhan bakteri. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten (Farahim & Najib, 2021). Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat dilihat dari beberapa parameter yaitu:

A. Persentase sensitivitas

Persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik didefnisikan sebagai persentase jumlah isolat bakteri yang resisten dibandingkan jumlah semua isolat yang meliputi kultur urin, darah, pus, dan sputum. Interpretasi dari nilai persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yaitu apabila % susceptible suatu organisme terhadap satu jenis antibiotik dibagi menjadi 3 yaitu :

- 1) Apabila persentase sensitivitas $>60\%$, secara klinis penggunaan antibiotik tersebut sangat efektif dan direkomendasikan.

- 2) Apabila persentase sensitivitas 30-60%, secara klinis penggunaan antibiotik tersebut dapat dipertimbangkan
- 3) Apabila persentase sensitivitas <30% secara klinis penggunaan antibiotik tersebut tidak direkomendasikan

(Meriyani, *et al.*, 2021)

2.5 Desain Penelitian

Desain penelitian adalah suatu rancangan mengenai cara pengumpulan dan pengolahan data dalam penelitian. Penelitian ini menggunakan desain penelitian kuantitatif dengan rancangan *Cross Sectional*. *Cross Sectional* adalah studi observasional yang didapatkan dari pemaparan dan hasil yang ditentukan pada titik waktu yang sama untuk setiap subjek. Studi cross sectional ditandai dengan adanya pengukuran variabel bebas (faktor risiko) dan variabel tergantung (efek) (Meriyani *et al.*, 2023). Adapun beberapa kelebihan menggunakan desain Cross Sectional seperti hasilnya cepat diperoleh, dapat dipakai untuk meneliti banyak variabel sekaligus, jarang terancam *loss to follow-up (drop-out)*. Adapun kekurangannya seperti sulit untuk menentukan sebab dan akibat karena pengambilan data resiko dan data efek yang dilakukan bersamaan, membutuhkan jumlah subjek yang banyak, studi prevalensi hanya menjangkau subjek yang telah mengidap penyakit cukup lama (Abduh *et al.*, 2022).

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian korelasional. Penelitian korelasi atau korelasional adalah suatu penelitian untuk mengetahui hubungan dan pengaruh antara dua variabel atau lebih tanpa ada upaya untuk mempengaruhi variabel tersebut sehingga tidak terdapat manipulasi variabel. Metode dalam penelitian ini menggunakan metode *total sampling* yaitu semua subjek dalam populasi yang mempunyai kuantitas atau karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti diambil sebagai sampel. *Total sampling* memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan. Kelebihan dari *total sampling* dapat memberikan gambaran yang lebih lengkap serta memiliki tingkat kesalahan yang rendah, sedangkan kekurangannya

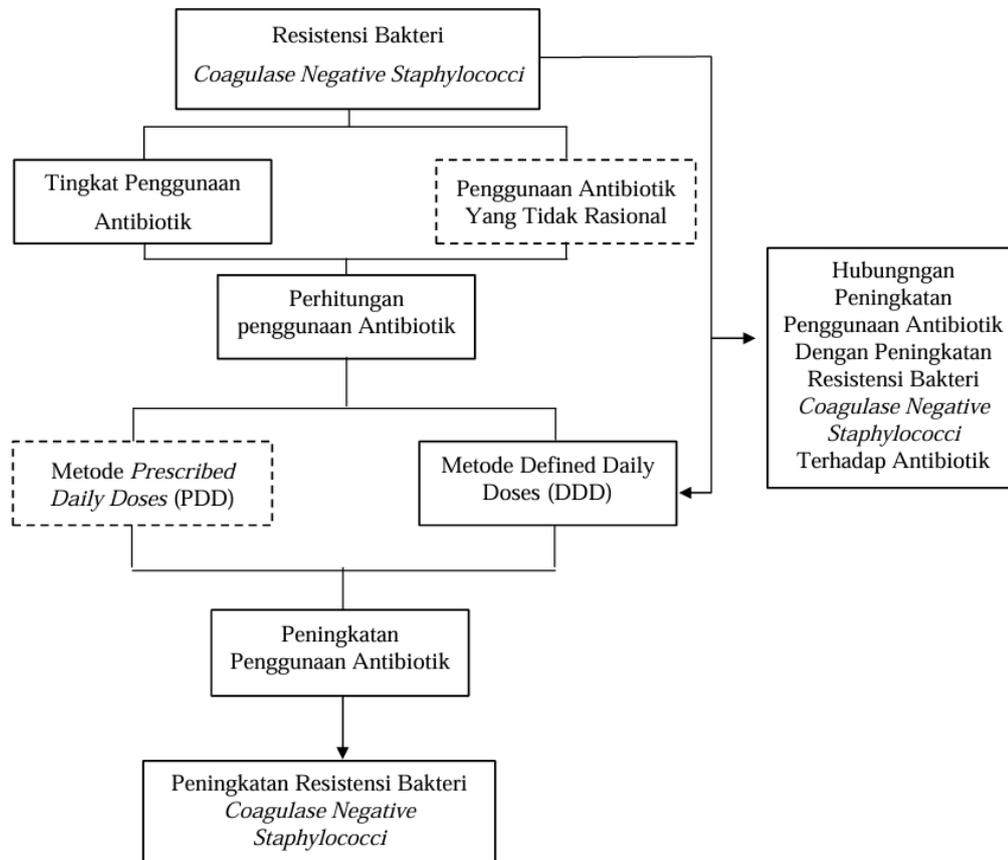
yaitu kesulitan dalam memastikan kelengkapan data karena menggunakan seluruh populasi (Akbar, 2021).

2.6 Analisis Statistik

Salah satu program statistik yang paling umum digunakan untuk pengolahan dan analisis data adalah SPSS (Statistical Product and Service Solution), yang memungkinkan analisis statistik dalam penelitian dengan data kuantitatif dan kualitatif (Bhirawa, 2020). Ilmu statistika adalah ilmu yang mempelajari tentang data, mulai dari pengumpulan, penyajian, analisis, interpretasi, hingga penarikan kesimpulan. Salah satu uji yang digunakan adalah Uji Chi-Square.

Uji Chi-Square adalah alat uji statistik yang digunakan untuk mengetahui apakah dua variabel memiliki hubungan secara signifikan. Jika uji Chi-Square tidak memenuhi syarat, maka akan dilanjutkan dengan uji Fisher Exact Test. Akan tetapi ada beberapa syarat uji Chi-Square yang harus dipenuhi yaitu sel yang mempunyai frekuensi harapan kurang dari 5 maksimal 20% dari jumlah seluruh sel. Apabila uji Chi-Square ditemukan sel yang mempunyai frekuensi harapan di bawah 5, maka digunakan uji alternatif menggunakan uji Fisher Exact Test. Uji Fisher Exact Test dilakukan dimana skala data kedua variabel adalah nominal (Aprivia & Yulianti, 2021).

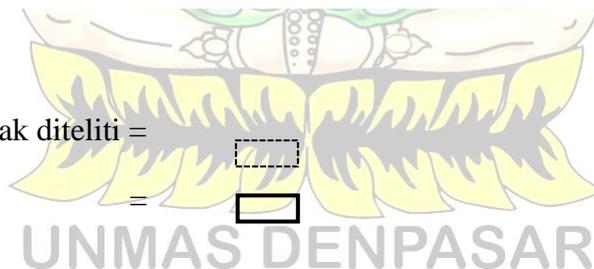
2.7 Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel yang tidak diteliti =

Variabel diteliti =



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah diduga terdapat hubungan antara peningkatan penggunaan antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri *Coagulase-Negative Staphylococci* terhadap antibiotik di salah satu Rumah Sakit Umum di Denpasar.