

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat secara global. Berdasarkan studi analisis yang diterbitkan dalam *The Lancet* pada tahun 2019, mengungkapkan bahwa dari 204 negara dan wilayah sebanyak 4,95 juta kematian disebabkan karena terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Murray *et al.*, 2022). Perkembangan resistensi yang lebih cepat, muncul akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat serta tingkat penggunaan antibiotik yang berlebihan. Akibatnya, resistensi bakteri terhadap antibiotik memberikan dampak besar terhadap morbiditas, mortalitas, dan peningkatan biaya kesehatan. Dalam banyak kasus infeksi yang resistensi terhadap antibiotik mengakibatkan panjangnya waktu rawat inap dan kunjungan tindak lanjut tambahan ke penyedia layanan kesehatan (CDC, 2019; Mijović *et al.*, 2020).

World Health Organization (WHO) menerbitkan daftar prioritas bakteri yang harus dipantau secara ketat karena ancamannya terhadap kesehatan pasien (Hurtado *et al.*, 2023). Daftar prioritas bakteri diuraikan menjadi tiga kategori patogen yaitu prioritas kritis, tinggi, dan menengah sesuai dengan urgensi kebutuhan antibiotik baru untuk mengeradikasi bakteri tersebut. *World Health Organization* (WHO) juga memasukkan patogen ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp*) ke dalam daftar 12 bakteri yang memerlukan antibiotik baru (Tacconelli *et al.*, 2018). *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp* termasuk dalam daftar prioritas kritis sedangkan *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* termasuk dalam prioritas tinggi (Meriyani, *et al.*, 2021; Mulani *et al.*, 2019).

Acinetobacter baumannii merupakan bakteri yang telah mengalami *Multidrug Resistance* (MDR) dan sering ditemukan menginfeksi pasien di rumah sakit. *Acinetobacter baumannii* termasuk dalam daftar patogen prioritas kritis yang menyebabkan infeksi pada saluran kemih akibat penggunaan kateter jangka panjang (Meriyani, *et al.*, 2021). Strain ini termasuk ke dalam golongan bakteri yang resisten terhadap antibiotik yang umum digunakan dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Strain *Acinetobacter baumannii* menyebabkan infeksi seperti *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), infeksi luka dan jaringan lunak, infeksi saluran kemih, meningitis, endocarditis, dan peritonitis (Önal *et al.*, 2023). Mekanisme pertahanan dan kemampuan *Acinetobacter baumannii* menjadi resisten terhadap antibiotik jauh lebih cepat dibandingkan dengan bakteri gram negatif lainnya. Prevalensi penggunaan antibiotik yang tinggi dikaitkan dengan tingginya tingkat resistensi (Mahdani *et al.*, 2020). Adanya peningkatan insiden infeksi *Acinetobacter baumannii* yang dikaitkan dengan peningkatan kejadian resistensi terhadap antibiotik, peningkatan mortalitas dan morbiditas memberikan tingkat kewaspadaan yang tinggi akan bahaya resistensi (Perez *et al.*, 2020).

Evaluasi penggunaan antibiotik yang rasional secara kuantitatif dapat dihitung dengan menggunakan beberapa metode seperti metode *Prescribed Daily Dose* (PDD), *Defined Daily Dose* (DDD) dan *Drug Utilization 90%* (DU 90%). Penelitian ini menggunakan metode DDD sebagai perhitungan penggunaan antibiotik yang dapat mengukur penggunaan obat di tingkat populasi. DDD merupakan satuan pengukuran obat yang berkaitan dengan kode ATC, yang mana DDD dapat memperkirakan rata-rata dosis harian suatu obat yang utamanya diindikasikan pada orang dewasa. *World Health Organization* (WHO) telah merekomendasikan metode ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dan DDD (*Defined Daily Dose*) sebagai satuan pengukuran internasional dalam studi penggunaan obat (Azyenela *et al.*, 2022). ATC adalah sistem klasifikasi yang mengelompokkan obat didasarkan kepada sistem anatomi atau sistem dimana aksi kimia, farmakologi dan sifat terapi obat bekerja. Penggunaan metode ATC/DDD dalam evaluasi penggunaan antibiotik secara internasional dapat memberikan data yang valid dan dapat digunakan dalam membandingkan tingkat penggunaan

antibiotik antar bangsal, rumah sakit, wilayah bahkan negara yang berbeda. ATC/DDD bertujuan untuk memonitoring penggunaan antibiotik sehingga dapat meningkatkan kualitas penggunaan obat yang rasional (*World Health Organization, 2022*)

Penelitian yang dilakukan salah satu rumah sakit di Malaysia dan Bosnia menunjukkan bahwa resistensi *Acinetobacter baumannii* berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Granov *et al.*, 2016; Tan *et al.*, 2022). Namun, penelitian yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah Bali, diketahui bahwa dari beberapa strain bakteri yang diuji, hanya resistensi *E. coli* yang berhubungan signifikan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Meriyani, *et al.*, 2021). Hal tersebut mengindikasikan bahwa pola resistensi bakteri terhadap antibiotik di setiap wilayah dapat berbeda yang disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi di rumah sakit yang berbeda di Bali untuk mengetahui terkait dengan hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum X Daerah Bali dengan menggunakan metode ATC/DDD.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu “Apakah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum X Daerah Bali periode tahun 2018-2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum X Daerah Bali periode tahun 2018-2020.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum X Daerah Bali periode tahun 2018-2020.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini berguna untuk membantu pengendalian penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii*, serta menjadi tambahan informasi dalam menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose World Health Organization (ATC/DDD WHO)*

World Health Organization atau WHO merekomendasikan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dan *Defined Daily Dose (DDD)* sebagai satuan pengukuran yang akan digunakan dalam penelitian penggunaan obat. Sistem klasifikasi ATC mengklasifikasikan obat ke dalam beberapa kelas dengan lima tingkatan yang berbeda. Antibiotik penggunaan sistemik pada klasifikasi tingkat pertama memiliki kode abjad J yaitu kelompok anti infeksi untuk penggunaan sistemik dan tingkat kedua dengan kode angka yaitu 01 sehingga menjadi J01 yang merupakan bagian antibiotik untuk penggunaan sistemik. Untuk tingkat 3 dan 4 memiliki kode dengan abjad sedangkan klasifikasi tingkat 5 menggunakan kode angka.

Contoh:

J	Anti-infeksi untuk penggunaan sistemik (Tingkat pertama: kelompok 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: substansi kimiawi obat)
J01C A01	Ampisilin (Tingkat kelima: zat kimiawi obat)

Klasifikasi berdasarkan ATC/DDD WHO akan dijabarkan akan dijabarkan pada tabel berikut.

Tabel 2.1 Penggolongan Antibiotik Berdasarkan 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	Sefazolin
		J01DB05	Sefadroksil
	Sefalosporin Generasi II	J01DC01	Sefoksitin
		J01DC02	Sefuroksim
		J01DC04	Sefaklor
	Sefalosporin generasi III	J01DD01	Sefotaksim
		J01DD02	Seftazidim
		J01DD04	Seftriakson
	Sefalosporin generasi IV	J01DE01	Sefepim
		J01DE02	Sefpirom
		J01DE03	Sefosopran
	Monobaktam	J01DF01	Astreonam
		J01DF02	Karumonam
	Karbapenem	J01DH02	Meropenem

Lanjutan

Kode	Golongan Antibiotik	Kode ATC	Nama Antibiotik
		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	Brodimoprim
		J01EA03	Iklaprim
	Sulfonamida kerja pendek	J01EB01	Sulfaisodimidin
		J01EB03	Sulfadimidin
		J01EB07	Sulfatiasol
	Sulfonamida kerja menengah	J01EC01	Sulfametoksasol
		J01EC02	Sulfadiasin
		J01EC03	Sulfamoksol
	Sulfonamida kerja panjang	J01ED01	Sulfadimetoksin
		J01ED03	Sulfametomidin
J01ED06		Sulfaperin	
Kombinasi Sulfonamida dan trimetoprim	J01EE01	Sulfametoksasol dan trimetoprim	
	J01EE06	Sulfadiasin & trimetoprim	
J01F	Makrolida, linkosamid, dan streptogramin		
	Makrolida	J01FA01	Eritromisin
		J01FA09	Klaritromisin
		J01FA10	Asitromisin
	Linkosamida	J01FF01	Klindamisin
		J01FF02	Linkomisin
	Streptogamin	J01FG01	Pristinamisin
		J01FG02	Kuinupristin/dalfopristin
J01G	Aminoglikosida		
	Stetrestptomisin	J01GA01	Streptomisin
		J01GA02	Streptoduoksin
	Aminoglikosida lainnya	J01GB03	Gentamisin
		J01GB05	Neomisin
		J01GB06	Amikasin
J01M	Kuinolon		
	Fluorokuinolon	J01MA02	Siprofloksasin
		J01MA12	Levofloksasin
	Fluorokuinolon 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. World Health Organization, 2022

2.2 Perhitungan Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode *Defined daily Dose (DDD)*

Defined daily Dose (DDD) adalah perkiraan rata-rata dosis harian suatu obat yang utamanya diindikasikan pada orang dewasa dan merupakan metode pengukuran konsumsi obat yang telah diterima secara global. Jika informasi dosis harian yang ditentukan tidak tersedia, DDD dapat digunakan untuk memperkirakan intensitas pengobatan pada masing-masing pasien selama periode tertentu (Saukkosalmi *et al.*, 2023). Penggunaan metode DDD memungkinkan untuk membandingkan tingkat penggunaan antibiotik berdasarkan standardisasi,

bahkan di negara, wilayah, atau rumah sakit yang berbeda (Mimura & Shinjo, 2023).

Penggunaan *Defined daily Dose* (DDD) hanya ditunjukkan untuk obat-obatan dengan kode ATC, dimana hanya ditetapkan satu DDD untuk setiap kode ATC serta rute pemberian. Nilai DDD dapat mudah diakses oleh semua orang sehingga hal tersebut memungkinkan peneliti dari tempat yang berbeda untuk melakukan perbandingan hasil yang valid, memungkinkan untuk menilai tren penggunaan obat, dan menggunakan seluruh data penggunaan obat baik yang diresepkan maupun yang tidak. Namun, informasi tentang penggunaan obat yang disajikan dengan metode DDD hanya dapat memberikan perkiraan kasar konsumsi dan tidak memberikan gambaran yang pasti tentang penggunaan obat sebenarnya (*World Health Organization*, 2022).

Perhitungan tingkat penggunaan antibiotik di rumah sakit dilakukan untuk masing-masing kode ATC dengan menggunakan rumus DDD/100 hari rawat inap. Rumus perhitungan yang digunakan menurut metode DDD adalah sebagai berikut.

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

Keterangan:

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

(Meriyani, *et al.*, 2021)

2.3 Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

2.3.1 Definisi Resistensi

Resistensi bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan suatu bakteri untuk bertahan terhadap efek suatu antibiotik yang mampu menghambat atau mematikan pertumbuhan bakteri dengan berbagai mekanisme kerja (Sukertiasih *et al.*, 2021). *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC) membuat standar internasional terminologi resistensi bakteri yaitu:

- a. *Multidrug-resistant* (MDR), didefinisikan sebagai resistensi dari setidaknya satu agen (bakteri) terhadap tiga atau lebih kategori antibiotik.

- b. *Extensively drug-resistant* (XDR), didefinisikan sebagai resistensi dari setidaknya satu agen bakteri terhadap semua antibiotik kecuali dua atau lebih kategori antibiotik.
- c. *Pandrug Resistant* (PDR) , didefinisikan sebagai resistensi terhadap hampir semua jenis antimikroba yang tersedia secara komersial.

(Pattnaik *et al.*, 2019)

2.3.2 Resistensi Bakteri *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii merupakan salah satu bakteri gram-negatif yang dapat menyebabkan infeksi nosokomial pada manusia. Bakteri ini merupakan patogen yang bertanggungjawab pada infeksi oportunistik kulit, aliran darah, infeksi saluran kemih dan jaringan lunak. *Acinetobacter baumannii* seringkali ditemukan pada pasien yang memerlukan perawatan intubasi dan yang memerlukan banyak intervensi intensif pada pembuluh darah atau perlengkapan monitoring, alat pembedahan dan penggunaan kateter (Ibrahim *et al.*, 2021). Strain *Acinetobacter baumannii* menunjukkan kemampuan yang luar biasa dalam resistensi antimikroba. Sejumlah besar antibiotik yang diisolasi dari pasien seringkali resisten terhadap berbagai antibiotik yang efektif secara klinis.

Berdasarkan fenotipiknya, resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik dibagi menjadi 2 yaitu:

1. *Carbapenem-resistance Acinetobacter baumannii* (CRAB) yaitu bakteri *Acinetobacter baumannii* yang intermediet atau resisten pada minimal satu dari antibiotik doripenem, imipenem atau meropenem (CDC, 2021).
2. *Multi-drugs resistance Acinetobacter spp.* (MDR_Acine) yaitu bakteri *Acinetobacter spp.* yang intermediet atau resisten pada tiga atau lebih dari 6 kategori dengan minimal satu antibiotik dari setiap kategori yaitu, *extended-spectrum cephalosporin*, fluorokuinolon, aminoglikosida, karbapenem, piperasilin/tazobaktam, dan ampisilin/sulbaktam (Ayenew *et al.*, 2021).

2.3.3 Mekanisme Resistensi Bakteri *Acinetobacter baumannii*

Resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik dapat terjadi melalui berbagai mekanisme seperti transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, dan menurunkan permeabilitas membran (C. Lee et al., 2017).

a. Transfer Gen Horizontal

Mekanisme resistensi antibiotik dapat terjadi dengan cara transfer gen horizontal. Gen tersebut dapat di transfer dari satu bakteri ke bakteri yang lainnya dengan cara konjugasi, transduksi, dan transformasi. Dalam konjugasi, bakteri dimediasi oleh plasmid. Plasmid akan berpindah dari sel bakteri donor ke sel bakteri penerima melalui pembentukan jembatan pada saat terjadi perlekatan antara bakteri donor dan bakteri penerima yang biasanya disebut pilus. Pada transduksi, gen resisten dapat ditransfer dengan bantuan bakteriofag yang melekat ke dinding bakteri penerima dan memasukan DNA yang dibawanya. Dengan cara transformasi, bakteri akan mengambil fragmen DNA yang dilepaskan oleh bakteri yang lisis dan memasukan gen tersebut ke dalam gen mereka sendiri. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan sifat pada bakteri (Jeon *et al.*, 2023).

b. Produksi Enzim

Bakteri dapat secara intrinsik resisten terhadap antibiotik akibat adanya aktivitas enzim yang menginaktivasi antibiotik. Strain *Acinetobacter baumannii* dapat menghasilkan enzim pengubah aminoglikosida (*Aminoglycoside-modifying enzymes/AMEs*), *Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBLs), enzim beta-laktamase, enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), dan enzim *oxacillinase* (OXA) (Ibrahim *et al.*, 2021; Xia *et al.*, 2016). Enzim pengubah aminoglikosida (AMEs) dapat menginaktivasi antibiotik golongan aminoglikosida dengan cara menempelkan radikal fosfat, adenil, atau asetil ke molekul antibiotik yang menyebabkan afinitas pengikatan pada target kerja antibiotik yang telah dimodifikasi menurun. Bakteri juga menghasilkan enzim beta-laktamase dan ESBLs dengan

kemampuan menghidrolisis sejumlah besar antibiotik yang mempunyai cincin β -laktam sehingga efektivitas antibiotik tersebut sebagai antibakteri menjadi berkurang. Aktivitas dari enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), dan enzim *oxacillinase* (OXA) umumnya dapat menyebabkan resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapanem dan beta-laktam. Mekanisme resistensinya hampir sama dengan enzim beta-laktamase lainnya yaitu dengan memutuskan ikatan cincin beta-laktam sehingga antibiotik tersebut tidak dapat menghambat pertumbuhan bakteri (Kyriakidis et al., 2021; Xia et al., 2016).

c. Modifikasi Lokasi Target

Mekanisme resistensi yang ditunjukkan oleh *Acinetobacter baumannii* juga dapat terjadi dengan cara memodifikasi lokasi target. Perubahan lokasi target umumnya disebabkan oleh proses mutasi pada genom bakteri, mutasi ini terjadi secara spontan pada gen yang mengkode lokasi target dan sering terjadi karena fenomena tekanan selektif dengan adanya antimikroba. Mekanisme ini menyebabkan penurunan ikatan antibiotik pada sisi target dan antibiotik tidak dapat berikatan dengan target obat yang sebenarnya (Martínez-Trejo et al., 2022)

d. *Efflux pump*

Acinetobacter baumannii juga memiliki mekanisme *efflux pump* yang mengeliminasi antibiotik apabila menembus membran sel. Ekspresi *multidrug efflux pump* yang berlebihan merupakan mekanisme utama yang bertanggung jawab atas resistensi obat pada *Acinetobacter baumannii*. *Efflux pump* akan mengeluarkan antibiotik keluar sel dengan kecepatan yang sama seperti saat antibiotik masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi obat atau bahkan antibiotik tidak sempat mencapai target (Abdi et al., 2020; Sun et al., 2023).

e. Menurunkan permeabilitas membran

Untuk mencegah antibiotik memasuki sel, bakteri dapat menyebabkan penurunan permeabilitas membrannya. Porin yang merupakan molekul selektif ikut berperan terhadap perjalanan molekul dari luar ke dalam sel

yakni membatasi masuknya antibiotik tertentu. Bakteri gram negatif memiliki saluran kecil atau pori-pori pada dinding selnya yang berfungsi sebagai jalur masuk bagi antibiotik. Namun, muatan listrik atau struktur fisik pori-pori yang terdapat pada dinding bakteri dapat dirubah dengan adanya mutasi gen sehingga akan mempersulit antibiotik untuk menembus kedalam sel. Walaupun antibiotik masih aktif secara fungsional, tetapi kemampuannya untuk mencapai situs targetnya dapat terhambat (Martínez-Trejo *et al.*, 2022).

2.4 Peta Kuman

Peta kuman merupakan laporan mengenai pola mikroba dalam suatu ruang perawatan yang disusun dalam bentuk ranking. Penggunaan peta kuman bertujuan untuk mengawasi penggunaan antibiotik dan membantu tenaga medis dalam menyediakan terapi awal sebelum ada hasil kultur bakteri. Peta kuman dapat berbeda di setiap rumah sakit dan daerah. Informasi yang tertera dalam peta kuman dapat dijadikan sebagai salah satu panduan yang digunakan dalam pengendalian resistensi bakteri terhadap antibiotik di rumah sakit. Pergeseran pola kepekaan dapat mempengaruhi karakteristik peta kuman dalam suatu rumah sakit. Tingginya penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan memperburuk profil peta kuman, begitu pula sebaliknya. Profil peta kuman di rumah sakit bisa dijadikan sebagai salah satu bentuk pengawasan penggunaan antibiotik apabila penggunaan antibiotik dikurangi atau digunakan secara rasional (Irawan *et al.*, 2022; Sukertiasih *et al.*, 2021).

2.5 Dampak dan Strategi Pengendalian Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat memberikan dampak yang sangat merugikan bagi setiap orang dan menjadi salah satu ancaman kesehatan secara global. Dampak yang terjadi akibat kejadian resistensi meliputi peningkatan angka kematian, penurunan tingkat kesembuhan pasien, serta tingginya biaya pengobatan yang akan digunakan. Tingginya tingkat resistensi

bakteri terhadap antibiotik memerlukan strategi pencegahan dan pengendalian untuk menekan angka resistensi antibiotik (Adeputra & Ahmad, 2020; Kemenko, 2022; WHO et al., 2019). *World Health Organization* (WHO) telah merumuskan beberapa strategi untuk mengendalikan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Strategi tersebut antara lain: *antibiotic policy*, *antibiotic cycling*, *antibiotic stewardship*, dan *surveilans* (Fauzia, 2017).

a. Kebijakan Penggunaan Antibiotik (*antibiotic policy*)

Kebijakan penggunaan antibiotik dilakukan untuk mendorong penggunaan obat yang rasional dengan tujuan untuk mengendalikan resistensi bakteri terhadap antibiotik secara efisien (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Pemilihan antibiotik dilakukan dengan memperhatikan hasil uji mikrobiologi atau berdasarkan pola mikroba serta pola kepekaan kuman, kemudian untuk mengurangi tekanan seleksi dilakukan pemilihan antibiotik berspektrum sempit sebagai terapi empirik dalam pengobatan infeksi. Kebijakan terkait penggunaan antibiotik juga harus disesuaikan dengan penyebab infeksi dari bakteri (Rosdiana et al., 2018; Sadli et al., 2023) .

b. Rotasi Antibiotik (*Antibiotic cycling*)

Strategi rotasi antibiotik (*Antibiotic cycling*) dilakukan dengan melibatkan penggunaan antibiotik spesifik sebagai terapi lini pertama untuk semua pasien dalam jangka waktu tertentu dan mengganti antibiotik tersebut dengan antibiotik lain dari kelas yang berbeda tetapi dengan spektrum aktivitas dan durasi pengobatan yang sama. Pengendalian resistensi dengan menghentikan penggunaan antibiotik dan menggantinya dengan antibiotik lain bertujuan untuk mengurangi tekanan selektif terhadap resistensi sehingga obat tersebut akan tetap efektif (Li et al., 2020).

c. *Antibiotic stewardship*

Antibiotic stewardship adalah suatu program pemilihan dosis dan waktu pengobatan antibiotik yang optimal sehingga menghasilkan hasil klinik yang terbaik dalam setiap terapi baik selama masa pengobatan atau pencegahan infeksi. Pengelolaan antibiotik merupakan suatu upaya untuk mengukur dan meningkatkan optimalisasi penggunaan antibiotik yang diresepkan oleh

dokter kepada pasien. Optimalisasi persepan dan penggunaan antibiotik sangat penting untuk mengobati infeksi secara efektif, melindungi pasien dari bahaya yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan mencegah terjadinya resistensi bakteri (*Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection*, 2013).

d. Pengawasan terhadap resistensi bakteri (Surveilans)

Pengawasan terhadap resistensi bakteri (surveilans) adalah suatu kegiatan analisis yang dilakukan untuk memantau naik-turunnya angka bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Tujuan dilakukannya pengawasan adalah untuk memperoleh data tentang penggunaan antibiotik dan data resistensi bakteri yang digunakan sebagai sumber informasi dalam melakukan tindakan penanggulangan yang efektif dan efisien. Surveilans membantu dalam melakukan pemantauan situasi berubah-ubah dan dapat melakukan tindakan apabila diperlukan pembatasan antibiotik. Data yang disajikan dari laporan surveilans juga dapat bermanfaat sebagai bahan evaluasi dalam Program Pengendalian Resistensi Antimikroba serta monitoring dan evaluasinya (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

2.6 Metode Penelitian

2.6.1 Desain Penelitian Ekologikal

Desain penelitian merupakan suatu rancangan mengenai cara pengumpulan, pengolahan dan analisis data secara sistematis dan terarah dalam sebuah penelitian. Terdapat beberapa jenis desain penelitian yang dapat digunakan dalam farmakoepidemiologi tentang kejadian resistensi terhadap antibiotik contohnya: desain penelitian *randomized control trial* (RCT), *cohort*, *case control*, *cross sectional*, dan ekologikal. Setiap jenis desain penelitian mempunyai kelebihan dan kekurangannya masing-masing sehingga dalam pemilihan desain penelitian harus disesuaikan dengan jenis penelitian, karakteristik penelitian serta tujuan penelitian (Mellis, 2020; Meriyani et al., 2023).

Studi ekologi merupakan studi yang memeriksa hubungan antara paparan luaran dan hasil di tingkat kelompok dengan menggunakan korelasi koefisien berdasarkan data agregat sebagai ukuran asosiasi, dan berbagai jenis grup atau populasi dapat digunakan sebagai unit dari analisis. Studi ekologi hanya menggunakan data pada tingkat populasi dan bukan pada tingkat individu (Aggarwal & Ranganathan, 2019). Ada beberapa keunggulan dari studi ekologi, yaitu:

- a. Adanya kumpulan data yang relatif mudah diperoleh dan dihubungkan pada tingkat agregat, sehingga analisis ini biasanya tidak memerlukan biaya yang mahal, mudah dilakukan, dan dapat diproduksi kembali.
- b. Mencakup wilayah geografis atau kerangka waktu yang luas, mencerminkan adanya variasi besar dalam jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Oleh karena itu, hasil dapat dengan mudah digeneralisasikan (Meriyani *et al.*, 2023).

Namun desain penelitian ini mempunyai kelemahan yaitu tidak dapat melihat paparan pada tingkat individu sehingga tidak dapat melihat adanya perbedaan atau hubungan sebab akibat di tingkat individu dalam penggunaan antibiotik (Meriyani *et al.*, 2023).

2.6.2 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel adalah sekelompok bagian dari populasi yang dipilih untuk menjadi sumber data yang utama dalam sebuah penelitian dengan harapan dapat mewakili seluruh populasi. Dalam sebuah penelitian, pemahaman yang baik diperlukan dalam penentuan sampel karena kesalahan menentukan sampel dalam suatu populasi akan menyebabkan data yang dikumpulkan tidak tepat sehingga penelitian memiliki kualitas yang tidak baik, tidak representatif dan sulit digeneralisasikan dengan baik (Amin *et al.*, 2023; Firmansyah & Dede, 2022). Terdapat berbagai jenis teknik pengambilan sampel yang terbagi kedalam 2 kelompok yaitu *Probability sampling* dan *Non-Probability sampling* (Firmansyah & Dede, 2022).

1. *Probability sampling*

Probability sampling adalah metode pengambilan sampel dimana seluruh anggota dari populasi memiliki peluang atau kesempatan yang sama untuk dipilih menjadi anggota sampel. *Probability sampling* terbagi kedalam beberapa jenis yaitu *simple random sampling*, *stratified sampling*, *cluster sampling*, *systematic random sampling*, , dan *multi stage sampling*

a. *Simple random sampling* (sampel acak sederhana)

Simple random sampling merupakan metode untuk memilih anggota sampel dari suatu populasi yang dilakukan secara acak tanpa mempertimbangkan strata yang mungkin ada dalam populasi. Pengambilan sampel dengan menggunakan metode ini memiliki kelebihan seperti mudah dalam pengumpulannya, mudah dipahami, dan hasil dapat diproyeksikan. Namun, teknik pengambilan sampel ini juga memiliki kelemahan seperti harus memiliki daftar lengkap dari semua anggota yang terlibat dalam populasi, sulit untuk membangun kerangka sampling, presisi rendah dan tidak ada jaminan keterwakilan.

b. *Stratified sampling*

Teknik pengambilan sampel jenis ini melibatkan pembagian setiap anggota populasi berdasarkan stratanya kemudian sampel yang mewakili setiap strata dipilih. Penggunaan metode ini dikatakan paling efisien karena dapat mewakili semua anggota populasi. Namun, kelemahan dari metode ini yaitu waktu yang diperlukan dalam pengumpulannya cukup lama, diperlukan kerangka populasi untuk tiap kelompok/strata.,

c. *Cluster sampling*

Dalam *Cluster sampling* seluruh anggota populasi akan dibagi menjadi beberapa cluster atau kelompok untuk selanjutnya diambil beberapa kelompok sebagai sampel. Kelebihan dari penggunaan metode *cluster sampling* yaitu tidak memerlukan biaya yang besar serta waktu yang diperlukan dalam pengumpulannya cepat. Sedangkan, kekurangannya yaitu dapat terjadi kesalahan dan bias dalam pengambilan sampelnya, dan sulit untuk menghitung hasil interpretasi.

d. *Systematic random sampling* (sampling sistematis)

Systematic random sampling adalah metode pengambilan sampel yang didasarkan pada urutan dari anggota populasi yang diberi nomor urut, kemudian dipilih urutan tertentu untuk digunakan sebagai sampel. Kelebihan teknik pengambilan sampel dengan metode ini yaitu dapat meningkatkan keterwakilan, lebih mudah diterapkan, tidak selalu memerlukan kerangka pengambilan sampel. Namun, kekurangannya yaitu keterwakilan sampel dapat terganggu dan teknik pengambilan sampel tidak lagi acak apabila disesuaikan dengan periodisitas sifat.

e. *Multi stage sampling*

Perpindahan dari sampel yang besar ke sampel yang lebih kecil dikenal sebagai pengambilan sampel *multi stage sampling* atau multi tahap. Memilih sampel yang terkonsentrasi di berbagai tempat adalah tujuan utama dari pengambilan sampel dengan menggunakan metode ini karena dapat menghemat waktu dan biaya.

2. *Non-Probability sampling*.

Non-Probability sampling adalah metode pengambilan sampel dimana tidak semua anggota populasi memiliki peluang atau kesempatan yang sama untuk dipilih menjadi sampel. *Non-Probability sampling* terbagi kedalam beberapa jenis yaitu *quota sampling*, *snowball sampling*, *purposive sampling*, dan *total sampling*.

a. *Quota sampling*

Quota sampling adalah teknik menentukan sampel dari suatu populasi dengan cara menetapkan sejumlah populasi tertentu sebagai target atau kuota yang harus dipenuhi yang mempunyai karakteristik tertentu. Kelebihan dalam penggunaan metode ini yaitu sampel dapat dikontrol untuk karakteristik tertentu. Sementara kelemahannya yaitu memungkinkan terjadinya bias, kesalahan sampling dan sulitnya menentukan kuota yang representatif dari setiap kelompok.

b. *Snowball sampling*

Snowball sampling adalah teknik pengambilan sampel yang diperoleh dengan cara bergulir dari satu responden ke responden lain sehingga sampel awal yang jumlahnya kecil secara bertahap menjadi lebih besar. Kelebihan dari penentuan sampel dengan teknik ini yaitu mudah dilaksanakan dan dapat memperkirakan karakteristik langka, sedangkan kelemahan dari teknik ini yaitu memerlukan waktu yang relatif lama.

c. *Purposive sampling*

Purposive sampling teknik pengambilan sampel dari suatu populasi berdasarkan pertimbangan bahwa sampel tersebut mempunyai karakteristik, ciri, kriteria atau sifat tertentu sehingga memenuhi syarat untuk menjadi sampel. Kelebihan dari metode ini yaitu tidak memerlukan biaya yang tinggi, tidak memerlukan waktu yang lama, dan ideal untuk eksplorasi

d. *Total sampling*

Total sampling atau sampel jenuh adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel yang diambil sama dengan jumlah populasinya. Dalam sebuah penelitian, apabila jumlah populasi yang diteliti kurang dari 100 maka seluruh populasi dapat diambil sebagai sampel dengan menggunakan teknik pengambilan sampel *total sampling*. Kelebihan dari penggunaan metode total sampling yaitu dapat mewakili populasi secara keseluruhan dan hasil yang diperoleh memiliki akurasi yang tinggi, sedangkan kelemahan dari metode ini yaitu memakan waktu yang lama dalam proses pengumpulan dan memproses datanya serta memerlukan biaya yang cukup besar.

(Amin et al., 2023; Firmansyah & Dede, 2022)

2.7 Analisis Statistik untuk Uji Hubungan

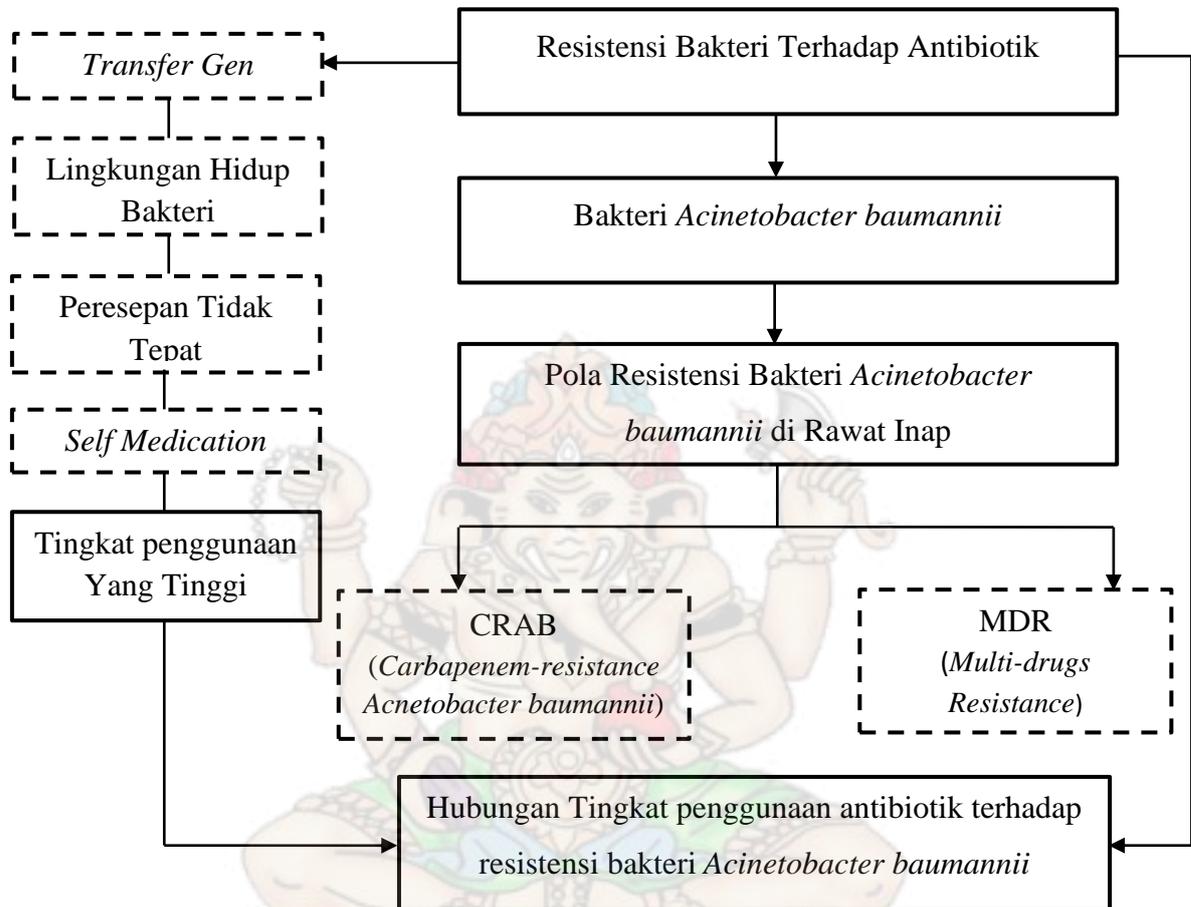
Analisis statistik yang untuk uji hubungan antar variabel adalah uji *pearson/spearman*, uji regresi linear dan uji regresi logistik.

- 1) Uji *Pearson*, digunakan untuk melihat ada tidaknya hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas (*independent*) dan variabel terikat (*dependent*). Uji *Pearson* dapat dilakukan apabila data telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu data berdistribusi normal. Keunggulan dalam analisis statistik dengan menggunakan uji *pearson* adalah dapat melihat kekuatan korelasi atau hubungan secara statistik. Namun, analisis ini tidak dapat melihat seberapa besar pengaruh dari variabel bebas terhadap variabel terikat (M. Sopiudin Dahlan, 2014).
- 2) Uji *Spearman*, merupakan uji yang digunakan apabila sebaran data yang diperoleh tidak berdistribusi normal. Uji ini digunakan untuk melihat ada tidaknya hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat berskala ordinal. (M. Sopiudin Dahlan, 2014).
- 3) Regresi Linear, digunakan untuk mengamati hubungan antara satu atau lebih variabel bebas (*independent*) dengan satu variabel terikat (*dependent*). Uji regresi linear dapat dilakukan apabila data telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu data harus berdistribusi normal yang mana harus dilakukan uji *multivariate normality* terlebih dahulu. Variabel terikat yang dianalisis dengan regresi linear harus berskala numerik (M. Sopiudin Dahlan, 2018).
- 4) Regresi Logistik, adalah suatu metode analisa statistika yang digunakan untuk mengetahui korelasi atau hubungan antara satu atau beberapa variabel bebas dengan satu atau beberapa variabel terikat. Regresi logistik dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu regresi logistik biner dan regresi logistik multinomial. Regresi logistik biner digunakan saat variabel terikat hanya memiliki 2 kategori atau dikotom. Sementara itu, regresi logistik multinomial digunakan apabila variabel terikat bersifat polikotom atau lebih dari 2 kategori (Putri & Budyandra, 2020). Penggunaan analisis statistik dengan menggunakan regresi logistik memiliki beberapa asumsi yang harus dipenuhi antara lain:

1. Regresi logistik tidak memerlukan hubungan yang linear antara variabel bebas dan variabel terikat
2. Tidak membutuhkan asumsi *multivariate normality* atau uji normalitas pada variabel bebasnya
3. Metode regresi logistik tidak memerlukan asumsi homoskedastisitas
4. Variabel bebas pada metode regresi logistik tidak perlu diubah dalam bentuk metrik (skala interval atau rasio) dan tidak harus memiliki keragaman yang sama antar kelompok variabel.
5. Variabel dependen dalam analisis regresi logistik harus bersifat dikotomi (terdiri dari dua kategori, contoh: iya dan tidak) serta harus terpisah satu sama lainnya atau bersifat eksklusif (Sofiyat *et al.*, 2023).

Dalam regresi logistik, nilai kemaknaan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat secara statistik dapat diketahui dengan melihat nilai p . Jika nilai $p < 0.05$ maka terdapat hubungan yang bermakna antara variabel bebas dengan variabel terikat. Apabila nilai $p > 0.05$ maka tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel bebas dengan variabel terikat. Parameter kekuatan hubungan yang dapat diperoleh langsung dari regresi logistik adalah *odds ratio* (OR) atau yang biasa disebut *Exp(B)*. *Odds ratio* pada regresi logistik dapat diinterpretasikan dengan melihat nilai yang dihasilkan lebih besar atau lebih kecil dari 1. Jika nilai *odds ratio* lebih besar dari 1, maka diasumsikan terdapat hubungan yang positif antara variabel bebas dan variabel terikat. Sebaliknya, jika nilai *odds ratio* kurang dari 1, maka akan menunjukkan hubungan yang negatif antara variabel bebas dan variabel terikat. Apabila *odds ratio* yang dihasilkan mempunyai nilai = 1 maka menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel bebas dan variabel terikat (M Sopiudian Dahlan, 2019; Meriyani *et al.*, 2021).

2.8 Kerangka Konseptual



Keterangan:

- = Variabel Penelitian
 = Variabel yang tidak diteliti

Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

2.9 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum X Daerah Bali periode tahun 2018-2020.