

**ANALISIS EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK  
*RESERVE* DENGAN METODE ATC/DDD DAN DU 90% TERHADAP  
PERSENTASE SENSITIVITAS BAKTERI ESKAPE BERDASARKAN  
ANTIBIOGRAM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI  
LAMPUNG**

**Skripsi**

**Oleh:**

**Salsabila Zaneta Aurelia**

**2118031006**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

**ANALISIS EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK  
*RESERVE* DENGAN METODE ATC/DDD DAN DU 90% TERHADAP  
PERSENTASE SENSITIVITAS BAKTERI ESKAPE BERDASARKAN  
ANTIBIOGRAM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI  
LAMPUNG**

**Oleh  
SALSABILA ZANETA AURELIA**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA FARMASI**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

Judul Skripsi

: **ANALISIS EVALUASI PENGGUNAAN  
ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE*  
DENGAN METODE ATC/DDD DAN DU 90%  
TERHADAP PERSENTASE SENSITIVITAS  
BAKTERI ESKAPE BERDASARKAN  
ANTIBIOGRAM DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Nama Mahasiswa

: **Salsabila Zaneta Aurelia**

No. Pokok Mahasiswa

: 2118031006

Program Studi

: Farmasi


Fakultas

: Kedokteran

**MENYETUJUI**

1. **Komisi Pembimbing**

  
**Apt. Mirza Junando, M. Farm.Klin.**  
NIP. 198206142008041003

  
**Apt. Muhammad Fitra W. S., S.Farm., M.Farm.**  
NIP. 198805192023211014

2. **Dekan Fakultas Kedokteran**

  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001





**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua**

**: Apt. Mirza Junando, M. Farm.Klin.**



**Sekretaris**

**: Apt. Muhammad Fitra W. S.,  
S.Farm., M.Farm.**



**Penguji**

**Bukan Pembimbing**

**: Apt. Dwi Aulia Ramdini, S.Farm.,  
M.Farm.**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.  
NIP. 197601202003122001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Januari 2025**

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsabila Zaneta Aurelia  
Nomor Pokok Mahasiswa : 2118031006  
Tempat Tanggal Lahir : Giriharjo, 1 September 2004  
Alamat : Jalan Panjang Suban, Giriharjo, Kec. Merbau  
Mataram, Lampung Selatan

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“ANALISIS EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE* DENGAN METODE ATC/DDD DAN DU 90% TERHADAP PERSENTASE SENSITIVITAS BAKTERI ESKAPE BERDASARKAN ANTIBIOGRAM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 11 Februari 2025



Pembuat Pernyataan,

Salsabila Zaneta Aurelia  
NPM. 2118031006

## **RIWAYAT HIDUP**

Salsabila Zaneta Aurelia, lahir di Giriharjo pada tanggal 1 September 2004, merupakan putri dari pasangan Bapak M. Rossannudin dan Ibu Mei Purwanti. Penulis adalah anak pertama dari dua bersaudara dan memiliki seorang adik laki-laki bernama Gentza Aldric Sabuha.

Penulis menempuh pendidikan di TK Tunas Harapan (2009), SDN 3 Merbau Mataram (2015), SMPN 4 Bandar Lampung (2018), dan SMAN 1 Bandar Lampung (2021). Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan (LK), termasuk Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung di Dinas Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) sebagai Staf Muda, Sekretaris, dan Staf Khusus. Selain itu, penulis juga tergabung dalam Himpunan Mahasiswa Farmasi (HIMAFARSI) sebagai Anggota Pengurus Departemen Eksternal dan Sosial (EKSOS) serta menjabat sebagai Bendahara Umum 1, masing-masing selama satu periode. Pada tahun 2023, penulis juga berkesempatan menjadi Asisten Praktikum Teknologi Formulasi di Program Studi Farmasi.

كُتِبَ عَلَيْكُمُ الْقِتَالُ وَهُوَ كُرْهُ لَكُمْ وَعَسَىٰ أَنْ تَكْرَهُوا شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ  
وَعَسَىٰ أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا وَهُوَ شَرٌّ لَّكُمْ وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ ﴿٢١٦﴾

Diwajibkan atasmu berperang, padahal itu kamu benci. Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal itu baik bagimu dan boleh jadi kamu menyukai sesuatu, padahal itu buruk bagimu. Allah mengetahui, sedangkan kamu tidak mengetahui.

[Q.S. Al-Baqarah: 216]

**Sebuah persembahan sederhana untuk  
Bapak, Ibu, Gentza,  
dan orang-orang yang aku sayangi.**



## SANWACANA

Puji syukur kehadirat Allah SWT, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul "**Analisis Evaluasi Penggunaan Antibiotik Kelompok *Reserve* dengan Metode ATC/DDD dan DU 90% terhadap Persentase Sensitivitas Bakteri ESKAPE berdasarkan Antibiogram di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung**". Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad Shalallahu 'Alaihi Wasallam, dengan harapan kita semua kelak mendapatkan syafaatnya di yaumul akhir.

Dengan penuh rasa hormat dan cinta, penulis menyampaikan terima kasih yang paling tulus kepada Bapak dan Ibu, yang telah membesarkan serta mendidik dengan kesabaran dan keikhlasan tanpa batas. Terima kasih atas setiap doa yang terlantun, setiap nasihat yang menuntun, dan setiap dukungan yang tak pernah surut di setiap langkah perjalanan hidup ini. Segala jerih payah, pengorbanan, dan kasih sayang yang diberikan untuk menyekolahkan serta memenuhi kebutuhan penulis adalah anugerah yang tak ternilai. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan dengan limpahan keberkahan dan kebahagiaan.

Penyusunan skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik tanpa bimbingan, dukungan, serta masukan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, atas ridho dan karunia-Nya yang telah memberikan kekuatan kepada penulis dalam menyelesaikan perkuliahan dan pengerjaan skripsi ini dengan baik;



2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Oktafany, M.Pd.Ked., selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kerja Sama;
5. dr. Roro Rukmi, M.Kes., Sp.A(K)., selaku Wakil Dekan II Bidang Umum dan Keuangan;
6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M.Farm., selaku Wakil dekan III Bidang Kemahasiswaan Dan Alumni;
7. dr. Rani Himayani., Sp. M., selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Apt. Mirza Junando, M.Farm.Klin., selaku Pembimbing I, yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga, dan pemikirannya dalam membimbing penulis selama penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas ilmu, saran, kritik, serta dukungan yang diberikan. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan dengan tulus memohon maaf atas segala keterbatasan yang ada;
9. Apt. Muhammad Fitra Wardhana Sayoeti, S.Farm., M.Farm., selaku Pembimbing II, yang telah berkenan membimbing, memberikan nasihat, serta berbagi ilmu dan pengalaman yang sangat berarti bagi penulis. Terima kasih atas segala perhatian dan arahan yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan yang mungkin ada selama bimbingan;
10. Apt. Dwi Aulia Ramdini, S.Farm., M.Farm., selaku Penguji, yang telah meluangkan waktu serta memberikan masukan, kritik, dan motivasi yang membangun bagi penulis. Terima kasih atas saran serta arahnya yang sangat berharga dalam penyempurnaan skripsi ini. Penulis juga memohon maaf jika terdapat kekurangan dalam pemaparan maupun pemahaman selama proses penyusunan skripsi;
11. Apt. Ervina Damayanti, M.Clin.Pharm., selaku Pembimbing Akademik, yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan bimbingan selama penulis

menjalani perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan yang ada;

12. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, arahan, dan pendampingan sepanjang masa perkuliahan, baik dalam kegiatan akademik di kelas maupun di luar lingkungan perkuliahan. Terima kasih atas wawasan, pengalaman, serta pembelajaran berharga yang telah diberikan kepada penulis;
13. Seluruh staf dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang dengan waktu dan tenaganya telah membantu penulis dalam menjalankan studi hingga proses penyelesaian skripsi;
14. Seluruh staf Instalasi Farmasi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, yang telah memberikan bantuan serta kemudahan dalam proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung;
15. Seluruh staf Instalasi Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, yang turut membantu dan mendukung penulis dalam proses pengumpulan data penelitian;
16. Seluruh staf bidang Pendidikan dan Latihan (DIKLAT) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, yang telah membantu dalam proses administratif dan perizinan selama pelaksanaan penelitian;
17. Adik tersayang, Gentza Aldric Sabuha, yang selalu menjadi sumber keceriaan, memberikan bantuan, serta menghibur penulis saat berada di rumah, menghadirkan semangat di setiap keadaan;
18. Seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, tetapi selalu memberikan doa, dukungan, serta motivasi tanpa henti kepada penulis, baik secara langsung maupun dari kejauhan. Terima kasih atas kasih sayang dan kehangatan yang telah diberikan;
19. Sahabat sejawatku, Allamanda Cathartica, yang selalu setia mendengarkan cerita, berbagi suka dan duka, serta membantu dalam berbagai aspek kehidupan perkuliahan. Terima kasih, sobat antibiotikku, atas segala masukan, arahan, dan dukungan yang diberikan selama proses penulisan skripsi ini;
20. Sahabat-sahabat Nataru, yakni Niki, Eja, Dila, Manda, Shela, Tiva, Meysha, dan Wurie yang selalu hadir di setiap momen, baik dalam kebahagiaan

maupun tantangan. Terima kasih atas kebersamaan, tawa, serta kenangan berharga yang telah menjadi bagian dari perjalanan perkuliahan penulis;

21. Dua sahabat tersayangku, Evi Epoy dan Dela Tuak, yang telah menemani sejak masa SMA. Terima kasih telah menjadi bagian penting dalam hidup penulis, selalu hadir dengan dukungan, motivasi, serta doa yang tak pernah putus. Terima kasih telah kebersamai dan membuat cerita kehidupan bersama penulis;
22. Sahabat-sahabat PSDM Kuyowo, yakni Talitha, Jania, Emyl, Adhim, Byan, Alip, dan Aris yang telah kebersamai dan memberikan dukungan selama di BEM FK Unila. Semoga di masa depan, penulis tetap berkumpul dan bercengkrama dengan kalian dokter-dokter hebat yang selalu memiliki cerita baru;
23. Sahabat STAN-ku yang paling keren, Sylvi, yang selalu menjadi tempat cerita dan berkeluh kesah tentang perkuliahan. Terima kasih telah kebersamai penulis selama 1 semester di Farmasi Unila;
24. Teman-teman seperbimbingan dengan penulis, yakni Manda, Citra, Ghina, Diana, Ratri, Shela, Farra, dan Zifa yang telah menjadi rekan diskusi, berbagi semangat, serta memberikan dukungan sepanjang proses penyusunan skripsi;
25. Teman-teman KKN Periode I Tahun 2024 Desa Sinar Gading, yakni Gabrel, Delya, Tasya, David, Irwan, dan Epan yang telah turut memberikan doa, dukungan, serta kebersamaan. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan ini, menambah warna dan cerita menyenangkan selama 40 hari penuh pengalaman berharga;
26. DPA F18RIL, keluarga pertama terbaik di FK Unila, yang selalu hadir memberikan informasi, solusi, serta dukungan dalam setiap tantangan yang dihadapi selama perkuliahan;
27. Teman-teman angkatan 2021 PI21MIDIN dan PU21N, yang telah menjadi bagian dari perjalanan penuh makna di FK Unila. Terima kasih atas kebersamaan, pengalaman, serta bantuan yang diberikan. Semoga kelak kita menjadi sejawat apoteker dan dokter yang tetap teguh dalam satu arah, pantang menyerah, dan mengukir sejarah;

28. Teman-teman BEM FK Unila dan HIMAFARSI Unila, yang telah memberikan begitu banyak pengalaman, kenangan, serta pembelajaran berharga dalam dunia organisasi;
29. Seluruh kakak tingkat dan adik tingkat di FK Unila yang telah memberikan dukungan, bantuan, serta motivasi selama perjalanan akademik penulis;
30. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan, doa, dukungan dalam menyelesaikan penusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang membangun sebagai bahan evaluasi dan perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap karya ini dapat memberikan manfaat, menambah wawasan bagi pembaca, serta menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya. Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyusunan skripsi ini.

Bandar Lampung, 11 Februari 2025

Penulis,

Salsabila Zaneta Aurelia



## ABSTRACT

### ANALYSIS OF ANTIBIOTIC UTILIZATION EVALUATION ON RESERVE GROUP USING ATC/DDD AND DU 90% METHODS IN RELATION TO THE SENSITIVITY PERCENTAGE OF ESKAPE BACTERIA BASED ON THE ANTILOGRAM AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE

By

SALSABILA ZANETA AURELIA

**Background:** ESKAPE bacteria (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp.) is among the leading causes of antibiotic resistance. Strategies to control antibiotic resistance can be implemented through a quantitative evaluation of antibiotic use, particularly for reserve group antibiotics, which serve as the last line of therapy. This study aims to evaluate the utilization of reserve group antibiotics and analyze their correlation with the sensitivity percentage of ESKAPE bacteria.

**Methods:** This type of research was descriptive-analytic. The research sample used the total sampling method, consisting of 151 patients infected with ESKAPE bacteria who received reserve group antibiotic therapy at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek during the period of July-December 2023. Antibiotic utilization was evaluated using the ATC/DDD method and DU 90%, then correlated with the sensitivity percentage of ESKAPE bacteria based on the 2023 Antibiogram using the Pearson test.

**Results:** Meropenem had the highest DDD/100 patient days value (11.95 DDD/100 patient days). Bivariate analysis between the DDD/100 patient days of the reserve group antibiotics and the percentage of ESKAPE bacteria sensitivity showed a *p*-value of 0.001 and a correlation value (*r*) of 0.498.

**Conclusion:** There was a relationship between DDD/100 patient days of reserve group antibiotics and the sensitivity percentage of ESKAPE bacteria, showing a moderate positive correlation.

**Keywords:** Antibiogram, ATC/DDD, ESKAPE Bacteria, Reserve Group Antibiotics

## ABSTRAK

### ANALISIS EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE* DENGAN METODE ATC/DDD DAN DU 90% TERHADAP PERSENTASE SENSITIVITAS BAKTERI ESKAPE BERDASARKAN ANTIBIOGRAM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

SALSABILA ZANETA AURELIA

**Latar Belakang:** Bakteri ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* spp.) merupakan salah satu penyebab utama resistensi antibiotik. Upaya pengendalian resistensi antibiotik dapat dilakukan melalui evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif, khususnya antibiotik kelompok *reserve* yang berperan sebagai lini terakhir dalam terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dan menganalisis korelasinya terhadap persentase sensitivitas bakteri ESKAPE.

**Metode:** Jenis penelitian adalah deskriptif dan analitik. Sampel penelitian yang diperoleh menggunakan metode *total sampling*, terdiri dari 151 pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE dan menerima terapi antibiotik kelompok *reserve* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada periode Juli-Desember 2023. Evaluasi penggunaan antibiotik dilakukan dengan metode ATC/DDD dan DU 90% yang kemudian dikorelasikan dengan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan Antibiogram tahun 2023 menggunakan uji *Pearson*.

**Hasil:** Meropenem memiliki nilai DDD/100 hari rawat inap tertinggi (11,95 DDD/100 hari rawat inap). Analisis bivariat antara DDD/100 hari rawat inap antibiotik kelompok *reserve* dengan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE menunjukkan nilai-*p* sebesar 0,001 dan nilai korelasi (*r*) sebesar 0,498.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara DDD/100 hari rawat inap antibiotik kelompok *reserve* dengan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE, serta menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan sedang.

**Kata Kunci:** Antibiogram, Antibiotik Kelompok *Reserve*, ATC/DDD, Bakteri ESKAPE

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti .....	5
1.4.2. Manfaat Bagi Institusi Kesehatan.....	5
1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Pendidikan .....	5
1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1. Antibiotik.....	6
2.1.1. Definisi Antibiotik.....	6
2.1.2. Jenis Penggunaan Antibiotik .....	6
2.1.3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Pengendaliannya .....	7
2.1.4. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya .....	11
2.1.5. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerjanya .....	12
2.1.6. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Aktivitasnya .....	17
2.1.7. Prinsip Penggunaan Antibiotik.....	18
2.1.8. Penatagunaan Antibiotik .....	19
2.2. Bakteri ESKAPE .....	20
2.2.1. Definisi dan Karakteristik Bakteri ESKAPE.....	20
2.2.2. Resistensi Antibiotik pada Bakteri ESKAPE.....	25
2.2.3. Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Bakteri ESKAPE .....	29
2.3. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kuantitatif .....	33
2.3.1. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC) .....	33
2.3.2. <i>Defined Daily Dose</i> (DDD).....	35
2.3.3. <i>Drug Utilization</i> (DU) 90% .....	36
2.4. Antibiogram.....	36

2.4.1.	Definisi Antibiogram.....	36
2.4.2.	Kategori Tingkat Sensitivitas Pada Antibiogram.....	37
2.4.3.	Penggunaan Antibiogram.....	38
2.4.4.	Batasan Antibiogram.....	38
2.5.	Kerangka Teori.....	39
2.6.	Kerangka Konsep.....	40
2.7.	Hipotesis Penelitian.....	40
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>41</b>
3.1.	Desain Penelitian.....	41
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
3.2.1.	Tempat Penelitian.....	41
3.2.2.	Waktu Penelitian.....	41
3.3.	Subjek Penelitian.....	41
3.3.1.	Populasi.....	41
3.3.2.	Sampel.....	42
3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42
3.4.1.	Kriteria Inklusi.....	42
3.4.2.	Kriteria Eksklusi.....	42
3.5.	Variabel Penelitian.....	43
3.5.1.	Variabel Bebas.....	43
3.5.2.	Variabel Terikat.....	43
3.6.	Definisi Operasional.....	44
3.7.	Jenis dan Teknik Pengambilan Data.....	47
3.8.	Instrumen Penelitian.....	47
3.9.	Alur Penelitian.....	48
3.10.	Pengolahan dan Analisis Data.....	48
3.10.1.	Pengolahan Data.....	48
3.10.2.	Analisis Data.....	49
3.11.	Etika Penelitian.....	52
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>53</b>
4.1.	Hasil.....	53
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	53
4.1.2.	Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> .....	55
4.1.3.	Distribusi Jumlah Bakteri ESKAPE dan <i>Antimicroba Resistant Bacteria</i> (ARB).....	57
4.1.4.	Evaluasi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> Menggunakan Metode ATC/DDD dan DU 90%.....	58
4.1.5.	Antibiogram Bakteri ESKAPE Tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	60
4.1.6.	Analisis Bivariat.....	61
4.2.	Pembahasan.....	62
4.2.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	62
4.2.2.	Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> .....	63



4.2.3.	Distribusi Jumlah Bakteri ESKAPE dan <i>Antimicroba Resistant Bacteria</i> (ARB) .....	67
4.2.4.	Antibiogram Bakteri ESKAPE Tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	71
4.2.5.	Evaluasi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> Menggunakan Metode ATC/DDD dan DU 90% .....	73
4.2.6.	Analisis Bivariat .....	81
4.3.	Keterbatasan Penelitian .....	84
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>85</b>
5.1.	Kesimpulan.....	85
5.2.	Saran .....	86
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>88</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Pengelompokan Antibiotik AWaRe.....	10
2. ATC Tingkat 1 .....	34
3. Contoh ATC Meropenem.....	34
4. Definisi Operasional.....	44
5. Interpretasi Hasil Uji Korelatif.....	52
6. Karakteristik Subjek Penelitian.....	54
7. Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> .....	55
8. Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> Berdasarkan Ruang Perawatan .....	56
9. Distribusi Jumlah Bakteri ESKAPE dan <i>Antimicroba Resistant Bacteria</i> (ARB) .	57
10. Evaluasi Kuantitatif Menggunakan Metode ATC/DDD.....	59
11. Evaluasi Kuantitatif Menggunakan Metode DU 90% .....	59
12. Antibiogram Bakteri ESKAPE Tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek ....	60
13. Hasil Analisis Bivariat .....	61

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya .....	11
2. Mekanisme Resistensi Antibiotik Pada Bakteri ESKAPE.....	30
3. Kerangka Teori.....	39
4. Kerangka Konsep .....	40
5. Alur Penelitian .....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Dokumentasi Pengambilan Data Penelitian .....	104
2. Surat Izin Pra Survei RSUD Dr. H. Abdul Moeloek .....	105
3. Surat Keterangan Layak Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek .....	106
4. Data Pasien yang Terinfeksi Bakteri ESKAPE dan Mendapatkan Terapi Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> .....	107
5. Analisis Univariat Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin .....	123
6. Analisis Univariat Karakteristik Pasien Berdasarkan Rentang Usia.....	123
7. Analisis Univariat Karakteristik Pasien Berdasarkan Ruang Perawatan .....	123
8. Analisis Univariat Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> .....	124
9. Analisis Univariat Distribusi Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> Berdasarkan Ruang Perawatan.....	124
10. Distribusi Jumlah Bakteri ESKAPE .....	125
11. Distribusi Jumlah <i>Antimicroba Resistant Bacteria</i> (ARB) .....	125
12. Distribusi <i>Antimicroba Resistant Bacteria</i> (ARB) Berdasarkan Ruang Perawatan .....	125
13. Distribusi Bakteri ESKAPE Berdasarkan Ruang Perawatan .....	126
14. Uji Normalitas <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Data DDD/100 Hari Rawat Inap .....	126
15. Uji Normalitas <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Data Persentase Sensitivitas Bakteri ESKAPE.....	126
16. Uji Linearitas <i>Deviation from Linearity</i> .....	127
17. Uji Bivariat <i>Pearson</i> .....	127



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Halaman
1. AMR : <i>Antimicrobial Resistance</i> .....	1
2. ESKAPE : <i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, dan Enterobacter spp</i> .....	1
3. ICU : <i>Intensive Care Unit</i> .....	1
4. IDSA : <i>Infectious Diseases Society of America</i> .....	1
5. MDR : <i>Multi Drug Resistant</i> .....	1
6. ATC : <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> .....	2
7. AwaRe : <i>Access, Watch, dan Reserve</i> .....	2
8. DDD : <i>Defined Daily Dose</i> .....	2
9. DU : <i>Drug Utilization</i> .....	2
10. MDROs : <i>Multidrug Resistant Organisms</i> .....	2
11. IDO : <i>Infeksi Daerah Operasi</i> .....	7
12. KPRA : <i>Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba</i> .....	8
13. PGA : <i>Penatagunaan Antibiotik</i> .....	9
14. FORNAS : <i>Formularium Nasional</i> .....	10
15. MRSA : <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> .....	14
16. KHM : <i>Kadar Hambat Minimal</i> .....	17
17. KBM : <i>Kadar Bakterisidal Minimum</i> .....	18
18. PDR : <i>Pan Drug Resistant</i> .....	23
19. XDR : <i>Extensively Drug Resistant</i> .....	23
20. SSI : <i>Surgical Site Infections</i> .....	24
21. VAP : <i>Ventilator Associated Pneumonia</i> .....	24
22. VRE : <i>Vancomycin Resistant Enterococcus</i> .....	25
23. VREfm : <i>Vancomycin Resistant Enterococcus faecium</i> .....	25
24. ESBL : <i>Extended Spectrum <math>\beta</math>-Lactamase</i> .....	26
25. KPC : <i>Klebsiella pneumoniae Carbapenemases</i> .....	28
26. AMEs : <i>Aminoglycoside Modifying Enzymes</i> .....	31
27. PBP : <i>Penicillin Binding Protein</i> .....	31
28. MLSB : <i>Macrolide Lincosamide Streptogramin B</i> .....	31
29. LoS : <i>Length of Stay</i> .....	35
30. CLSI : <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> .....	37
31. EUCAST : <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> .....	37
32. MIC : <i>Minimum Inhibitory Concentration</i> .....	38

33. SIMRS	: Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit.....	43
34. SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> .....	47
35. ICU PBH	: <i>Intensive Care Unit Puri Betik Hati</i> .....	54
36. PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i> .....	54
37. ICCU	: <i>Intensive Cardiac Care Unit</i> .....	54
38. VIP	: <i>Very Important Person</i> .....	54
39. BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan .....	63
40. CAUTI	: <i>Catheter Associated Urinary Tract Infections</i> .....	65
41. HAIs	: <i>Healthcare Associated Infections</i> .....	65
42. HAP	: <i>Hospital Acquired Pneumonia</i> .....	65
43. ASP	: <i>Antimicrobial Stewardship Program</i> .....	67
44. CRKp	: <i>Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae</i> .....	72
45. WHO	: <i>World Health Organization</i> .....	73
46. PPRA	: Program Pengendalian Resistensi Antimikroba .....	78

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

*Antimicrobial Resistance* (AMR) atau resistensi antimikroba kini dianggap sebagai isu kesehatan global yang berbahaya, dengan perkiraan 10 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2050 (Tang *et al.*, 2023). Kemunculan *Multi Drug Resistant* (MDR) yang dikenal sebagai *Superbacteria* telah menjadi salah satu masalah besar karena peluang pengobatan yang sangat terbatas dan tingginya angka kematian yang diakibatkannya (Park *et al.*, 2021). Karena peningkatan MDR, *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) mengidentifikasi bakteri yang paling terkenal dengan resistensi antibiotik, yaitu *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* spp., keenam bakteri tersebut dikenal dengan akronim ESKAPE (Masoud *et al.*, 2022).

Penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan tingginya prevalensi bakteri ESKAPE, yang sering diidentifikasi dalam penelitian terkait pola bakteri dan resistensi. Pada periode Januari-Maret 2018, *Enterobacter* sp. merupakan bakteri yang paling banyak teridentifikasi dengan prevalensi 33% dan persentase resistensi tertinggi terhadap penisilin sebesar 99% (Sahara *et al.*, 2023). Penelitian lainnya di Instalasi Perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, bakteri penyebab infeksi nosokomial yang terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa* dengan prevalensi sebesar 30,4% (Hidayat, 2016). Pada periode Januari-Maret 2023, di Instalasi *Intensive Care Unit* (ICU)

RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, ditemukan *Multidrug Resistant Organisms* (MDROs) yaitu *Acinetobacter baumannii* dengan prevalensi tertinggi sebesar 23,9% (Kurniawan *et al.*, 2024). Perbedaan signifikan juga terlihat dibandingkan dengan periode sebelumnya, di mana pada Juli-Desember 2019, *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri terbanyak di Instalasi ICU dengan prevalensi 18% (Hidayat *et al.*, 2021).

Mengatasi bakteri ESKAPE yang sering kali resisten terhadap antibiotik, memerlukan pengelolaan penggunaannya yang dapat dilakukan dengan mengelompokkan antibiotik ke dalam kategori AWaRe, yaitu *Access*, *Watch*, dan *Reserve* (Kemenkes RI, 2021). Antibiotik kelompok *reserve* merupakan antibiotik lini terakhir yang digunakan untuk menangani infeksi serius yang disebabkan oleh patogen yang resisten terhadap berbagai obat, seperti bakteri ESKAPE. Oleh karena itu, antibiotik ini harus terus dipantau dan dievaluasi penggunaannya sebagai target program pengelolaan untuk mempertahankan efektivitasnya (Mthombeni *et al.*, 2022).

Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/ Defined Daily Dose (DDD)* dan *Drug Utilization (DU)* 90% (WHO, 2024d). Nilai DDD akan menunjukkan seberapa efisien dan tepat penggunaan antibiotik. Semakin kecil nilai DDD, maka pemilihan antibiotik lebih selektif, artinya antibiotik digunakan secara bijak dan sesuai dengan prinsip pengobatan yang rasional (Meriyani *et al.*, 2021). Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek telah dilakukan di *Intensive Care Unit (ICU)* pada periode Desember 2022-Februari 2023 menggunakan satuan DDD/100 hari rawat inap. Total DDD/100 hari rawat inap selama periode tersebut adalah 113,78 dengan seftriakson sebagai antibiotik yang memiliki nilai DDD/100 hari rawat inap tertinggi, yaitu 63,11 (Suri *et al.*, 2024).

Upaya untuk mengurangi resistensi antibiotik pada kelompok *reserve* dapat dilakukan dengan menggunakan antibiogram, yang membantu memastikan pemilihan antibiotik paling efektif (Health, 2015). Hal ini juga mengurangi risiko perkembangan resistensi lebih lanjut, terutama pada bakteri ESKAPE yang dikenal sulit dikendalikan (Soebandrio *et al.*, 2020).

Tingginya penggunaan antibiotik menjadi salah satu alasan utama berkembangnya resistensi antibiotik. Data dari kuantitas penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam satuan DDD/100 hari rawat inap dapat dihubungkan dengan persentase sensitivitas bakteri dari antibiogram. Pada penelitian Popović *et al.* (2020) ditemukan hubungan antara penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri yang menunjukkan bahwa penggunaan berbagai antibiotik dapat mempengaruhi resistensi bakteri Gram-negatif. Penelitian oleh Meriyani *et al.* (2021) juga menemukan bahwa semakin banyak penggunaan antibiotik, akan semakin rendah persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik tersebut.

Seiring dengan banyaknya data penelitian mengenai resistensi antibiotik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, pemahaman tentang penggunaan antibiotik dan sensitivitas bakteri perlu terus diperbarui. Namun, hingga saat ini, penelitian yang secara khusus mengkaji mengenai kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meneliti topik tersebut. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penting dalam pengembangan dan penerapan program pengelolaan antibiotik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek guna mengatasi masalah resistensi antibiotik.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023?
2. Bagaimana distribusi jumlah bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023?
3. Bagaimana kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan menggunakan metode ATC/DDD dan DU 90% pada pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023?
4. Apakah terdapat hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* periode Juli 2023-Desember 2023 terhadap persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan data profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.
2. Mendapatkan data distribusi jumlah bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.
3. Mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan menggunakan metode ATC/DDD dan DU 90% pada pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.



4. Mengetahui hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* periode Juli 2023-Desember 2023 terhadap persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini bermanfaat bagi penulis untuk mendapatkan pemahaman mengenai evaluasi kuantitatif antibiotik dengan metode ATC/DDD dan DU 90%, serta mengetahui persentase sensitivitas bakteri ESKAPE terhadap antibiotik kelompok *reserve* berdasarkan antibiogram.

### **1.4.2. Manfaat Bagi Institusi Kesehatan**

1. Memberikan informasi untuk meningkatkan kebijakan penggunaan antibiotik, terutama antibiotik kelompok *reserve*.
2. Meningkatkan kebijakan pengendalian infeksi, memperbaiki pedoman penggunaan antibiotik, dan mengoptimalkan pengadaan serta penggunaan antibiotik di rumah sakit.

### **1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Pendidikan**

Penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai referensi penelitian dalam memperluas literatur kesehatan, sehingga dapat digunakan sebagai referensi yang lebih banyak untuk penelitian lanjutan di masa depan.

### **1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat**

Meningkatkan kesadaran masyarakat untuk lebih memahami pentingnya kebijakan penggunaan antibiotik yang bijak guna mengurangi resistensi antibiotik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Antibiotik**

##### **2.1.1. Definisi Antibiotik**

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotik dapat bekerja dengan cara membunuh bakteri (bakterisid) atau menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) (Kemenkes RI, 2021).

Antibiotik merupakan kelompok senyawa, baik alami maupun sintetis, yang dihasilkan oleh mikroorganisme seperti bakteri dan jamur, serta mampu menghambat pertumbuhan bakteri atau bahkan membunuhnya dengan toksisitas yang relatif rendah (Krisdianto & Walid, 2023).

##### **2.1.2. Jenis Penggunaan Antibiotik**

Penggunaan antibiotik dapat dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu:

###### **1. Antibiotik Terapi Empiris**

Antibiotik terapi empiris merupakan pemberian antibiotik untuk mengobati infeksi bakteri ketika penyebab infeksi tersebut belum teridentifikasi secara pasti (Kemenkes RI, 2021). Dalam menentukan terapi empiris, penting untuk mempertimbangkan lokasi infeksi dan kemungkinan organisme yang terdapat di sana. Selain itu, pola resistensi bakteri lokal atau antibiogram yang tersedia di sebagian besar rumah sakit juga harus menjadi pertimbangan (Katarnida *et al.*, 2016).

## 2. Antibiotik Terapi Definitif

Antibiotik terapi definitif adalah pemberian antibiotik yang didasarkan pada hasil uji mikrobiologi (Kemenkes RI, 2021). Pemilihan antibiotik ini sebaiknya berdasarkan hasil uji kultur bakteri dan uji sensitivitas terhadap antibiotik, serta diarahkan pada antibiotik dengan spektrum sempit (Sugiyono & Padmasari, 2019).

## 3. Antibiotik Profilaksis

Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan sebelum, selama, dan setelah operasi untuk mencegah infeksi atau komplikasi Infeksi Daerah Operasi (IDO). Antibiotik profilaksis diberikan paling lama 24 jam setelah operasi pertama. Antibiotik ini berfungsi untuk mencegah kolonisasi atau perkembangan bakteri yang masuk ke jaringan target selama operasi (Kemenkes RI, 2021).

### **2.1.3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Pengendaliannya**

Penggolongan antibiotik berdasarkan pengendaliannya bertujuan untuk mempermudah manajemen penggunaan antibiotik di tingkat lokal, nasional, dan global; meningkatkan efektivitas pengobatan; mengurangi risiko munculnya bakteri resisten; serta menjaga keberlanjutan manfaat antibiotik dalam jangka panjang. Pengelompokan ini mendukung rencana aksi global WHO untuk mengendalikan resistensi antibiotik (Kemenkes RI, 2021).

Pengendalian penggunaan antibiotik dilakukan dengan mengelompokkan antibiotik ke dalam kategori AWaRe, yaitu *Access*, *Watch*, dan *Reserve*:

1. Antibiotik Kelompok *Access*

Berikut adalah beberapa pedoman dan ketentuan mengenai penggunaan antibiotik kelompok *access*:

- a. Tersedia di seluruh fasilitas layanan kesehatan.
- b. Digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang sering terjadi.
- c. Diresepkan oleh dokter, dokter gigi, dokter spesialis, dan ditinjau oleh apoteker.
- d. Digunakan sesuai dengan pedoman praktik klinis dan panduan penggunaan antibiotik yang berlaku (Kemenkes RI, 2021).

2. Antibiotik Kelompok *Watch*

Berikut adalah beberapa pedoman dan ketentuan mengenai penggunaan antibiotik kelompok *watch*:

- a. Tersedia di fasilitas layanan kesehatan tingkat lanjut.
- b. Digunakan untuk indikasi khusus atau saat antibiotik kategori *access* tidak efektif.
- c. Kelompok ini memiliki kemampuan lebih besar dan berpotensi menyebabkan resistensi, sehingga menjadi prioritas dalam program pengawasan dan pemantauan.
- d. Diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, ditinjau oleh apoteker, dan mendapat persetujuan dari dokter konsultan infeksi; jika tidak ada, persetujuan dapat diberikan oleh dokter yang merupakan anggota Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) yang ditunjuk oleh pimpinan rumah sakit.
- e. Digunakan sesuai dengan pedoman praktik klinis dan panduan penggunaan antibiotik yang berlaku (Kemenkes RI, 2021).

### 3. Antibiotik Kelompok *Reserve*

Berikut adalah beberapa pedoman dan ketentuan mengenai penggunaan antibiotik kelompok *reserve*:

- a. Tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
- b. Antibiotik kelompok ini disediakan untuk mengobati infeksi bakteri yang disebabkan oleh *multidrug resistant organisms* dan digunakan sebagai opsi terakhir dalam penanganan infeksi berat yang mengancam nyawa.
- c. Program pengendalian resistensi antimikroba nasional dan internasional memprioritaskan dan memantau penggunaan antibiotik ini.
- d. Diresepkan oleh dokter spesialis dan dokter gigi spesialis, dievaluasi oleh apoteker, dan penggunaannya disetujui oleh tim Penatagunaan Antibiotik (PGA) yang merupakan bagian dari Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) di rumah sakit.
- e. Penggunaan antibiotik ini disesuaikan dengan panduan praktik klinis, panduan penggunaan antibiotik yang berlaku, dan hasil pemeriksaan mikrobiologi panjang (Kemenkes RI, 2021).

Berikut daftar pengelompokan antibiotik dalam kategori *access*, *watch*, dan *reserve* berdasarkan Panduan Penggunaan Antibiotik yang berlaku di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

**Tabel 1.** Pengelompokan Antibiotik AWaRe

<b>Kategori Access</b>		<b>Kategori Watch</b>	<b>Kategori Reserve</b>
Amoksisilin (oral)	Pirimetamin	Azitromisin	Aztreonam
Amoksisilin-asam klavulanat (oral)*	Prokain penisilin	Fosfomisin	Meropenem
Amoksisilin-asam klavulanat injeksi	Sefadroksil	Klaritromisin	Ertapenem*
Ampisilin	Sefaleksin	Levofloksasin	Imipenem*
Ampisilin- sulbaktam	Sefazolin**	Ofloksasin	Doripenem*
Benzatin benzil penisilin	Sefpodoksim	Siprofloksasin (inj)	Piperasilin-Tazobaktam*
Prokain Penisilin	Benzil Spiramisin	Sefuroksim	Linezolid*
Fenoksimetil penisilin	Streptomisin	Sefiksिम	Tigesiklin*
Doksisiklin	Sulfadiazin	Seftriakson	Vankomisin
Oksitetrasiklin (inj)	Sulfasalazin	Sefotaksim	Sefepim
Tetrasiklin	Kotrimoksazol (oral)	Sefoperazon	Sefpirom
Gentamisin	Siprofloksasin (oral)	Sefpodoksim	Seftazidim
Eritromisin	Asam pipemidat	Netilmisin*	Sefoperazon-Sulbaktam
Klaritromisin	Klindamisin (oral)		Moksifloksasin
Isoniazid	Eritromisin		Amikasin
Rifampisin	Klaritromisin		
Etambutol	Kloramfenikol		
Pirazinamid	Thiamfenikol*		
Metronidazol			

(Tim Pelaksana PPRA, 2022)

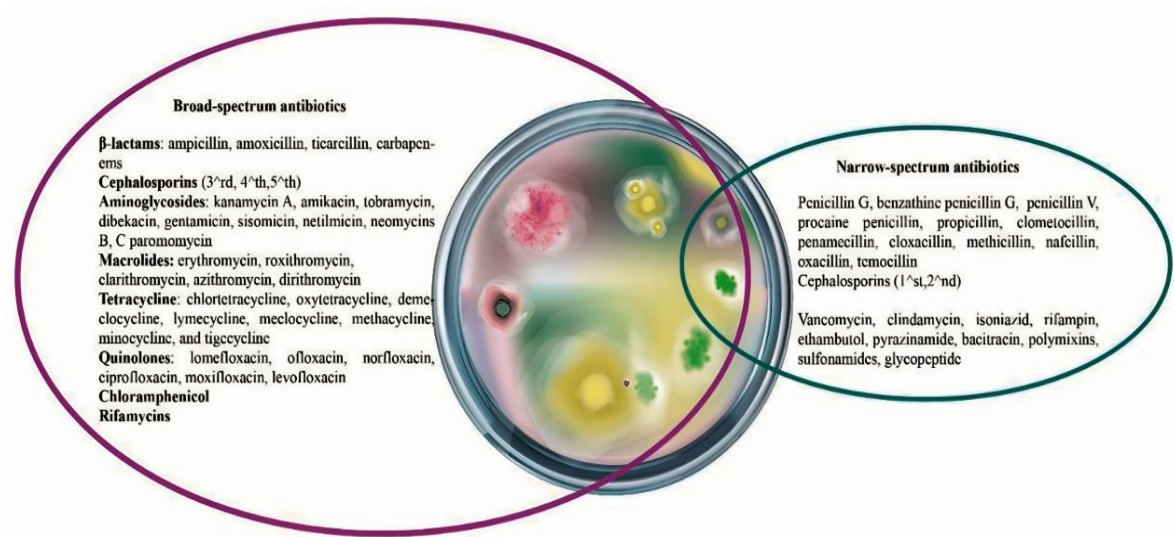
Keterangan simbol pada tabel 1:

\*) Antibiotik di luar Formularium Nasional (FORNAS)

\*\*\*) Khusus untuk profilaksis bedah

#### 2.1.4. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya

Spektrum antibiotik mengacu pada jangkauan efektivitasnya terhadap berbagai jenis bakteri (Mardiyantoro, 2017). Antibiotik dapat dibagi menjadi dua golongan berdasarkan spektrumnya, yaitu antibiotik spektrum luas dan antibiotik spektrum sempit (Muntasir *et al.*, 2022). Dibawah ini tertera gambar 1 mengenai contoh bakteri dari pengelompokan antibiotik berdasarkan spektrumnya, beserta pengertian dari antibiotik spektrum sempit dan antibiotik spektrum luas:



**Gambar 1.** Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya

(Pancu *et al.*, 2021)

##### 1. Antibiotik Spektrum Luas (*Broad Spectrum Antibiotic*)

Antibiotik spektrum luas adalah antibiotik yang dapat menghambat atau membunuh bakteri dari kelompok Gram-positif maupun Gram-negatif (Muntasir *et al.*, 2022).

## 2. Antibiotik Spektrum Sempit (*Narrow Spectrum Antibiotic*)

Antibiotik spektrum sempit adalah antibiotik dengan aksi yang terbatas pada jenis bakteri tertentu. Antibiotik ini hanya efektif terhadap satu kelompok bakteri (Muntasir *et al.*, 2022).

### 2.1.5. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerjanya

Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya menurut Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik dari Permenkes tahun 2011 adalah sebagai berikut:

#### 1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

Antibiotik yang bekerja dengan menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri meliputi:

##### a. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam meliputi berbagai golongan obat yang memiliki struktur cincin beta-laktam. Obat-obatan ini umumnya bersifat bakterisid dan efektif terhadap berbagai organisme Gram-positif dan Gram-negatif. Antibiotik beta-laktam berfungsi dengan mengganggu proses sintesis dinding sel bakteri, khususnya dengan menghambat tahap akhir dalam pembentukan peptidoglikan, yang merupakan heteropolimer yang memberikan kekuatan mekanik pada dinding sel bakteri (Kemenkes RI, 2011).

##### 1) Penisilin

Dikategorikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya, meliputi penisilin G dan penisilin V, aminopenisilin, penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase/penisilinase, ureidopenisilin, serta karboksipenisilin.



2) Sefalosporin

Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme yang mirip dengan penisilin. Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya. Beberapa contoh antibiotik sefalosporin adalah sefradin, sefadroksil, sefiksim, sefoperazon, sefepim, dan sefpirom.

3) Monobaktam (Beta-Laktam Monosiklik)

Memiliki efektivitas terhadap beta-laktamase yang diproduksi oleh bakteri Gram-negatif dan terutama aktif terhadap bakteri Gram-negatif. Salah satu contoh monobaktam adalah aztreonam.

4) Karbapenem

Antibiotik lini ketiga dengan spektrum aktivitas yang lebih luas dibandingkan banyak antibiotik beta-laktam lainnya. Karbapenem meliputi imipenem, meropenem, dan doripenem.

5) Inhibitor Beta-Laktamase

Melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Golongan ini termasuk asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam (Kemenkes RI, 2011).

b. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok antibiotik polipeptida, dengan basitrasin A sebagai contohnya. Antibiotik ini efektif terhadap berbagai kokus dan basil Gram-positif, termasuk *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, dan *Treponema pallidum*. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep untuk mata dan kulit, serta bubuk untuk penggunaan topikal. Biasanya, basitrasin dikombinasikan dengan neomisin dan/atau polimiksin dalam

beberapa sediaan. Jika masuk ke sirkulasi sistemik, basitrasin dapat bersifat nefrotoksik (Kemenkes RI, 2011).

c. Vankomisin

Vankomisin adalah antibiotik lini ketiga yang terutama efektif terhadap bakteri Gram-positif. Penggunaannya terbatas pada infeksi yang disebabkan oleh *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Vankomisin tidak efektif terhadap basil Gram-negatif dan mikobakteria, yang bersifat resisten terhadapnya (Kemenkes RI, 2011).

2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Antibiotik yang bekerja dengan memodifikasi atau menghambat sintesis protein meliputi:

a. Aminoglikosid

Aminoglikosid menghambat pertumbuhan bakteri Gram-negatif. Obat-obatan aminoglikosid memiliki indeks terapi yang sempit dan dapat menyebabkan toksisitas serius pada ginjal serta gangguan pendengaran, terutama pada anak-anak dan lansia. Contoh antibiotik aminoglikosid termasuk streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, dan netilmisin (Kemenkes RI, 2011).

b. Tetrasiklin

Antibiotik golongan tetrasiklin memiliki spektrum yang luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, dan beberapa spesies mikobakteria. Antibiotik dalam golongan ini mencakup tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin (Kemenkes RI, 2011).

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik dengan spektrum luas yang menghambat bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, baik aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme seperti *Chlamydia*, *Rickettsia*, dan *Mycoplasma*. Kloramfenikol bekerja dengan mencegah sintesis protein melalui pengikatan pada subunit ribosom 50S (Kemenkes RI, 2011).

d. Makrolida

Makrolida efektif melawan bakteri Gram-positif dan juga dapat menghambat beberapa bakteri *Enterococcus* serta basil Gram-positif. Contoh antibiotik dari golongan makrolida adalah eritromisin, azitromisin, klaritromisin, dan roksitromisin (Kemenkes RI, 2011).

e. Klindamisin

Klindamisin efektif melawan sebagian besar kokus Gram-positif dan banyak bakteri anaerob, tetapi tidak berfungsi melawan bakteri Gram-negatif (Kemenkes RI, 2011).

f. Mupirosin

Mupirosin adalah obat topikal yang menargetkan bakteri Gram-positif serta beberapa bakteri Gram-negatif, dan tersedia dalam bentuk krim atau salep dengan konsentrasi 2% untuk aplikasi pada kulit (Kemenkes RI, 2011).

g. Spektinomisin

Spektinomisin diberikan secara intramuskular dan dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengobati infeksi gonore jika antibiotik lini pertama tidak dapat digunakan. Namun, obat ini tidak efektif untuk infeksi gonore pada tenggorokan (Kemenkes RI, 2011).

3. Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-Enzim Esensial dalam Metabolisme Folat

Antibiotik yang bekerja dengan menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat meliputi sulfonamid dan trimetoprim. Sulfonamid memiliki sifat bakteriostatik. Ketika dikombinasikan dengan trimetoprim, sulfametoksazol dapat menghambat sebagian besar patogen yang menyebabkan infeksi saluran kemih, kecuali *Pseudomonas aeruginosa* dan *Neisseria* sp. (Kemenkes RI, 2011).

4. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

Antibiotik yang bekerja dengan mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat meliputi:

a. Kuinolon

Asam nalidiksik efektif menghambat sebagian besar bakteri dari kelompok *Enterobacteriaceae*. Sedangkan fluorokuinolon, digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Gonococcus*, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, serta *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, dan levofloksasin (Kemenkes RI, 2011).

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin terdiri dari nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Obat-obatan ini dapat menghambat bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk *E. coli*, *Staphylococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterococcus* sp., *Neisseria* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., dan *Proteus* sp. (Kemenkes RI, 2011).

### 2.1.6. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Aktivasnya

Obat yang digunakan untuk membunuh mikroba penyebab infeksi pada manusia harus memiliki tingkat toksisitas selektif yang tinggi. Berdasarkan sifat toksisitas selektif ini, aktivitas antibiotik dibagi menjadi dua kategori, yaitu aktivitas bakteriostatik dan bakterisid (Kurniata *et al.*, 2023).

#### 1. Bakteriostatik

Bakteriostatik berarti antibiotik memiliki aktivitas menghambat atau menghentikan pertumbuhan bakteri, sehingga jumlah bakteri tetap stabil dan tidak berkembang biak lebih lanjut. Namun, antibiotik ini tidak membunuh bakteri secara langsung, serta penghapusan bakteri bergantung pada kekuatan sistem kekebalan tubuh. Contoh antibiotik bakteriostatik adalah sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, linkomisin, klindamisin, dan nitrofurantoin (pada lingkungan basa atau konsentrasi rendah) (Muntasir *et al.*, 2022). Beberapa antibiotik dapat berubah dari aktivitas bakteriostatik menjadi bakterisid jika konsentrasinya melebihi Kadar Hambat Minimal (KHM). KHM adalah konsentrasi antibiotik minimum yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba (Kurniata *et al.*, 2023).

#### 2. Bakterisid

Antibiotik bakterisid adalah antibiotik yang membunuh bakteri secara langsung, mengurangi atau menghilangkan jumlah bakteri tanpa ada perkembangbiakan lebih lanjut. Contoh antibiotik bakterisid termasuk sefalosporin, penisilin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, kotrimoksazol, eritromisin (pada konsentrasi tinggi), isoniazid, vankomisin, basitrasin, dan nitrofurantoin (pada lingkungan asam atau konsentrasi tinggi)

(Muntasir *et al.*, 2022). Kadar minimal antibiotik diperlukan untuk membunuh mikroba disebut dengan Kadar Bakterisidal Minimum (KBM) (Kurniata *et al.*, 2023).

### **2.1.7. Prinsip Penggunaan Antibiotik**

Dalam pengelolaan kasus infeksi, keputusan untuk meresepkan antibiotik harus mengikuti prinsip-prinsip berikut:

1. Tepat Diagnosis

Pastikan diagnosis infeksi bakteri melalui pemeriksaan klinis, laboratorium, dan metode penunjang lainnya. Pemberian terapi definitif harus berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi.

2. Tepat Pasien

Pertimbangkan faktor risiko, kondisi kesehatan yang mendasari, dan kondisi lain seperti kehamilan, menyusui, usia lanjut, anak-anak, bayi, dan neonatus. Evaluasi tingkat keparahan fungsi organ, seperti pada penyakit ginjal akut, dan periksa riwayat alergi, khususnya terhadap antibiotik.

3. Tepat Jenis Antibiotik

Pilih antibiotik berdasarkan kemampuan mencapai lokasi infeksi, keamanan, risiko resistensi, hasil pemeriksaan mikrobiologi, panduan penggunaan, tercantum dalam formularium, dan analisis *cost-effectiveness*.

4. Tepat Regimen Dosis

Tentukan dosis, rute pemberian, interval, dan durasi pemberian antibiotik dengan tepat (Kemenkes RI, 2021).

### 2.1.8. Penatagunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang bijaksana berarti menggunakan antibiotik dengan cara yang rasional, dengan memperhitungkan risiko munculnya dan penyebaran bakteri resisten. Konsep ini dikenal sebagai penatagunaan antibiotik (*antibiotics stewardship*) (Kemenkes RI, 2021). *Antibiotics stewardship* merujuk pada intervensi yang terkoordinasi untuk memastikan penggunaan antibiotik yang optimal, mencakup keputusan penggunaan, pemilihan obat, dosis, rute pemberian, dan durasi administrasi (WHO, 2021).

Berikut beberapa intervensi *antibiotics stewardship* yang umum digunakan untuk penggunaan antibiotik yang optimal di fasilitas kesehatan:

1. Intervensi Sebelum atau pada Saat Peresepan
  - a. Pendidikan untuk tenaga kesehatan
  - b. Pendidikan untuk pasien dan masyarakat umum
  - c. Pedoman khusus institusi untuk pengelolaan infeksi umum
  - d. Antibiogram kumulatif
  - e. Otorisasi sebelumnya untuk antimikroba yang dibatasi
  - f. Penghapusan label alergi antibiotik yang tidak benar (WHO, 2021).
2. Intervensi Setelah Peresepan
  - a. Audit prospektif dan umpan balik
  - b. Penilaian kembali penggunaan antibiotik yang telah diresepkan setelah periode tertentu
  - c. Optimasi dosis
  - d. Optimasi durasi (WHO, 2021).

## 2.2. Bakteri ESKAPE

### 2.2.1. Definisi dan Karakteristik Bakteri ESKAPE

ESKAPE adalah akronim dari sekelompok bakteri yang mencakup spesies Gram-positif dan Gram-negatif, yaitu *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* spp. Berdasarkan laporan terbaru yang menggunakan data dari studi pengawasan berbasis rumah sakit dan dari *Infectious Diseases Society of America*, kelompok patogen nosokomial ini mulai dikenal dengan akronim ESKAPE (Santajit & Indrawattana, 2016). Bakteri ESKAPE seringkali menjadi penyebab utama pada *health care associated infections*, seperti pneumonia, infeksi di area operasi, infeksi saluran kemih, dan infeksi aliran darah (Michiels *et al.*, 2016).

Pada tahun 2024, WHO mengidentifikasi patogen prioritas, dengan bakteri ESKAPE termasuk dalam daftar tersebut. Bakteri *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa* masuk dalam kategori *high group*, yang menandakan bahwa mereka merupakan bakteri resisten terhadap antibiotik, pengobatannya sulit, menyebabkan beban morbiditas, menunjukkan peningkatan resistensi, sulit dikendalikan, memiliki tingkat penularan yang tinggi, dan memiliki pilihan terapi yang terbatas dengan sedikit kandidat obat baru. Sementara itu, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterobacter* spp. masuk dalam kategori *critical group*, yang berarti mereka adalah bakteri resisten terhadap antibiotik yang menimbulkan ancaman terbesar terhadap kesehatan masyarakat karena terbatasnya pilihan pengobatan, tingginya morbiditas, dan sedikit atau tidak ada kandidat pengobatan yang menjanjikan (WHO, 2024e).



### 1. *Enterococcus faecium*

Spesies *Enterococcus* (*Enterococcaceae* family) umumnya merupakan bakteri komensal gastrointestinal yang tidak berbahaya, tetapi dalam kondisi tertentu dapat menyebabkan infeksi (Macedo *et al.*, 2021). Bakteri Gram-positif ini sering ditemukan dalam bentuk rantai atau pasangan dan hidup di usus hewan dan manusia. *Enterococcus* memiliki lebih dari 20 spesies, di mana *Enterococcus faecium* dan *Enterococcus faecalis* adalah spesies yang sering diisolasi dari rumah sakit. *Enterococcus* dapat menyebabkan kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. Infeksi *Enterococcus* biasanya terjadi secara internal, namun infeksi silang dapat terjadi melalui benda mati seperti termometer pemeriksaan telinga, tempat tidur, tirai rumah sakit, dan papan ketik di ruang perawat (Idris & Nadzir, 2023).

*Enterococcus faecium* adalah anggota perwakilan dari genus *Enterococcus* dalam kelompok ESKAPE (Macedo *et al.*, 2021). *Enterococcus faecium* memiliki tingkat resistensi yang tinggi terhadap berbagai antibiotik dan menyebabkan angka kematian akibat bakteremia yang lebih tinggi dibandingkan dengan *Enterococcus faecalis* (Namikawa *et al.*, 2017).

### 2. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri kokus Gram-positif yang membentuk kelompok sel yang mirip dengan buah anggur (Idris & Nadzir, 2023). *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang secara normal hidup di tubuh manusia, tetapi juga dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi, dari yang ringan seperti infeksi kulit atau infeksi serius seperti endokarditis, pneumonia,

dan sepsis. Sekitar 30% dari orang sehat mengandung *Staphylococcus aureus* di bagian depan lubang hidung mereka. (Luo *et al.*, 2024).

*Staphylococcus aureus* sering diisolasi dari luka kulit dan memiliki banyak strain yang menunjukkan gabungan gen virulensi dan resistensi yang kompleks. Bakteri ini sering kali menyebabkan tingkat keseriusan dan kematian yang tinggi, serta infeksi yang berulang. *Staphylococcus aureus* juga terkait dengan kemungkinan perkembangan diabetes kaki menjadi osteomielitis (Macedo *et al.*, 2021).

### 3. *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* adalah anggota keluarga *Enterobacteriaceae*, yaitu bakteri Gram-negatif berbentuk batang yang tidak membutuhkan persyaratan khusus untuk tumbuh dan memiliki kapsul. Infeksi yang disebabkan *Klebsiella pneumoniae* dapat terjadi melalui kontak dengan inang yang terinfeksi atau dapat bersifat endogen. Kapsul tebal yang berfungsi sebagai agen antifagositosis dan adhesin fimbrial membuat *Klebsiella pneumoniae* secara genetik sangat infeksius dan mampu menyebabkan infeksi yang serius (Idris & Nadzir, 2023).

*Klebsiella pneumoniae* pada manusia banyak ditemukan di saluran pencernaan dan sebagian kecil di nasofaring, dapat masuk ke peredaran darah atau jaringan lain dan menyebabkan infeksi. Sebelum era antibiotik, *Klebsiella pneumoniae* merupakan patogen utama pneumonia yang didapat dari komunitas, terutama pada penderita diabetes dan alkoholik. Namun, di era antibiotik, bakteri ini menjadi penyebab utama *healthcare-associated infections* dan

merupakan faktor risiko infeksi parah yang didapat dari komunitas (Wang *et al.*, 2020). Beberapa infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* adalah infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan, dan infeksi aliran darah. Infeksi tersebut terjadi pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah atau sedang dirawat di rumah sakit (Denissen *et al.*, 2022).

#### 4. *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* adalah *Coccobacillus* Gram-negatif yang merupakan patogen nosokomial yang sering menyebabkan berbagai jenis infeksi di lingkungan rumah sakit, seperti pneumonia terkait ventilator, bakteremia (dengan tingkat kematian 35–52%), serta infeksi kulit, infeksi endokarditis, infeksi saluran kemih, dan infeksi meningitis. *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap karbapenem telah dianggap sebagai patogen yang paling mengkhawatirkan bagi kesehatan masyarakat, menduduki peringkat tertinggi dalam daftar prioritas global bakteri yang resisten terhadap antibiotik yang dikeluarkan oleh *World Health Organization*. Strain *Acinetobacter baumannii* dapat mengembangkan resistensi terhadap semua jenis antibiotik yang tersedia. Terjadi wabah infeksi yang disebabkan oleh strain *Multidrug Resistant* (MDR), *Extensively Drug Resistant* (XDR), dan bahkan *Pan Drug Resistant* (PDR) yang dilaporkan di berbagai belahan dunia (Levy-Blitchtein *et al.*, 2018).

#### 5. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri Gram-negatif berbentuk batang yang dapat hidup dalam kondisi anaerob fakultatif dan terdapat dalam saluran pencernaan manusia. Ini adalah jenis

bakteri oportunistis yang sering terjadi di lingkungan nosokomial, dapat menyebabkan infeksi serius yang berpotensi fatal (Idris & Nadzir, 2023).

*Pseudomonas aeruginosa* adalah patogen yang sering ditemukan dan dapat menyebabkan infeksi di rumah sakit atau *Healthcare-Associated Infections* (HAIs) seperti *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), *Catheter Associated Urinary Tract Infections* (CAUTI), *Surgical Site Infections* (SSI), dan jenis infeksi lainnya (Ibrahim *et al.*, 2020).

#### 6. *Enterobacter* spp.

Infeksi yang disebabkan oleh *Enterobacter* spp. dapat mengakibatkan penyakit seperti meningitis, pneumonia, abses otak, infeksi luka, sepsis, infeksi saluran kemih, serta infeksi dalam rongga usus atau perut (Denissen *et al.*, 2022). *Enterobacter* spp. menempati peringkat kelima dalam tingkat isolasi bakteri Gram-negatif, mencakup 3–5% dari semua isolat bakteri di China (data *China Antimicrobial Resistance Surveillance System*) (Luo *et al.*, 2024).

*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, dan *Enterobacter hormaechei* adalah spesies yang sering ditemukan dalam kasus infeksi klinis, terutama pada pasien yang kekebalan tubuhnya lemah atau dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Mereka mampu beradaptasi dengan antibiotik dan berperilaku sebagai patogen oportunistis (Davin-Regli *et al.*, 2019).

### 2.2.2. Resistensi Antibiotik pada Bakteri ESKAPE

#### 1. *Enterococcus faecium*

Resistensi antibiotik *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin atau *Vancomycin Resistant Enterococcus* (VRE), sangat memprihatinkan, khususnya yang terkait dengan *Enterococcus faecium* (Santajit & Indrawattana, 2016). *Enterococcus faecium* sering menyebabkan infeksi yang berkaitan dengan perawatan kesehatan, dan strain yang berkembang di rumah sakit semakin menunjukkan resistensi terhadap vankomisin. Penyebaran *Enterococcus* di Amerika Serikat terjadi dalam dua fase yang berbeda. Fase pertama dimulai pada tahun 1980-an dan berkaitan dengan penggunaan sefalosporin generasi ketiga, yang mendorong munculnya *Enterococcus faecalis* yang resisten terhadap vankomisin dan ampicilin. Fase kedua, yang didominasi oleh *Enterococcus faecium* resisten vankomisin atau *Vancomycin Resistant Enterococcus faecium* (VREfm), diduga telah menyebar dari Amerika Serikat ke bagian lain dunia (Oliveira *et al.*, 2020).

Dibandingkan dengan durasi wabah patogen ESKAPE lainnya, wabah VREfm berlangsung lebih lama, rata-rata sekitar 11 bulan. Pengobatan alternatif untuk *Vancomycin Resistant Enterococcus faecium* (VREfm) adalah linezolid, daptomisin, quinupristin/dalfopristin (Wieczorkiewicz & Sincak, 2016).

#### 2. *Staphylococcus aureus*

Prevalensi global *Staphylococcus aureus* pada populasi manusia telah meningkat, karena disebabkan oleh munculnya strain yang resisten terhadap antibiotik, terutama *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA tidak bisa diatasi dengan

beberapa jenis antibiotik, seperti metisilin, diksloksasilin, oksasilin, kloksasilin, nafsillin, dan obat-obatan sefalosporin. Penggunaan antibiotik dengan dosis tinggi untuk mengatasi infeksi yang kurang serius, dapat menjadi salah satu penyebab meningkatnya kasus MRSA (Navidinia, 2016).

Infeksi yang disebabkan oleh spesies *Staphylococcus aureus* telah merespon baik terhadap pengobatan dengan penisilin. Namun, penggunaan antibiotik yang berlebihan sejak 1948 menyebabkan munculnya isolat *Staphylococcus aureus* yang memproduksi  $\beta$ -laktamase, dengan 65-85% isolat klinis *Staphylococcus aureus* kini juga resisten terhadap penisilin G (Santajit & Indrawattana, 2016). Untuk mengobati infeksi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), sering kali digunakan antibiotik alternatif, yaitu vankomisin, oksazolidinon, daptomisin, quinupristin/dalfopristin, seftarolin, lipoglikopeptida (Wieczorkiewicz & Sincak, 2016).

### 3. *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotik dari kelas sefalosporin dan karbapenem telah menjadi pilihan utama untuk mengobati infeksi serius yang disebabkan oleh *Enterobacterales*, seperti *Klebsiella pneumoniae*. Namun, efektivitasnya telah terpengaruh oleh penyebaran gen-gen pengkode enzim seperti *Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase* (ESBL) dan *carbapenemase*, yang mengakibatkan resistensi terhadap obat-obatan penting ini. Pilihan antibiotik yang efektif sering kali tidak tersedia, sehingga pengobatan sering kali bergantung pada obat dengan risiko toksisitas tinggi (seperti aminoglikosida dan polimiksin) atau masalah keamanan lainnya (seperti tigesiklin) (Oliveira *et al.*, 2020).

Tingkat infeksi dan angka kematian yang tinggi mendorong dokter untuk lebih sering menggunakan terapi kombinasi dalam penanganan infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini (Navidinia, 2016). Pilihan pengobatan yang sering digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* mencakup  $\beta$ -laktam (penisilin dan karbapenem), inhibitor  $\beta$ -laktamase (piperasilin-tazobaktam), polimiksin (kolistin atau polimiksin B), dan sefalosporin (sefepim) (Denissen *et al.*, 2022).

#### 4. *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap banyak obat menunjukkan ketahanan terhadap 3 atau lebih kelas antibiotik, seperti beta-laktam, aminoglikosida, fluorokuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga. *Pandrug Resistance* (PDR) pada *Acinetobacter baumannii* terjadi ketika bakteri tersebut resisten terhadap semua antibiotik yang diuji, kecuali kolistin dan tigesiklin (Navidinia, 2016).

Meskipun tingkat infeksi *Acinetobacter baumannii* lebih rendah dibandingkan dengan patogen ESKAPE lainnya, sekitar 45% dari isolat *Acinetobacter baumannii* di seluruh dunia termasuk dalam kategori *Multi Drug Resistant* (MDR), dengan tingkat resistensi yang melebihi 60% di Amerika Serikat, Amerika Latin, dan Timur Tengah. Tingkat MDR pada *Acinetobacter baumannii* lebih dari empat kali lipat dibandingkan dengan *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Salah satu kemampuan dari *Acinetobacter baumannii* adalah kemampuannya untuk cepat mengembangkan resistensi (Oliveira *et al.*, 2020). Ampisilin-sulbaktam dosis tinggi berperan dalam alternatif pengobatan MDR *Acinetobacter baumannii* (Wieczorkiewicz & Sincak, 2016).

##### 5. *Pseudomonas aeruginosa*

Resistensi imipenem pada *Pseudomonas aeruginosa* melibatkan kombinasi produksi AmpC kromosom dan perubahan pada porin. Produksi enzim AmpC berlebihan bersama dengan penurunan permeabilitas porin membran luar dan/atau overekspresi pompa *efflux* berkontribusi pada resistensi karbapenem tingkat tinggi pada patogen ini. Selain itu, *Pseudomonas aeruginosa* juga memproduksi *Extended Spectrum B-Lactamase* (ESBL) dan dapat mengandung enzim resistensi antibiotik lain seperti *Klebsiella pneumoniae Carbapenemases* (KPC). Kombinasi enzim-enzim ini menyebabkan tingkat resistensi karbapenem yang tinggi pada isolat *Pseudomonas aeruginosa* dan juga munculnya strain yang resisten terhadap fluorokuinolon, karena mekanisme resistensi yang sama dapat dibawa oleh plasmid yang sama. Peningkatan berkelanjutan dari isolat *Multi Drug Resistant* (MDR) membuat terapi antimikroba menjadi semakin kompleks. Meskipun demikian, kolistin tetap efektif dalam sebagian besar kasus. (Santajit & Indrawattana, 2016).

##### 6. *Enterobacter* spp.

Infeksi nosokomial yang umumnya disebabkan oleh *Enterobacter* spp. menunjukkan resistensi luas terhadap kuinolon, penisilin, dan sefalosporin generasi ketiga karena seringnya penggunaan antibiotik ini dalam pengobatan pasien terinfeksi. Namun, antibiotik tertentu seperti karbapenem (meropenem, ertapenem, doripenem) dan sefalosporin generasi keempat (sefepim, sefpirom) tetap efektif dan menjadi pilihan utama untuk mengobati infeksi *Enterobacter* spp. Selain itu, aminoglikosida seperti amikasin telah menunjukkan aktivitas yang menjanjikan dalam mengatasi lebih

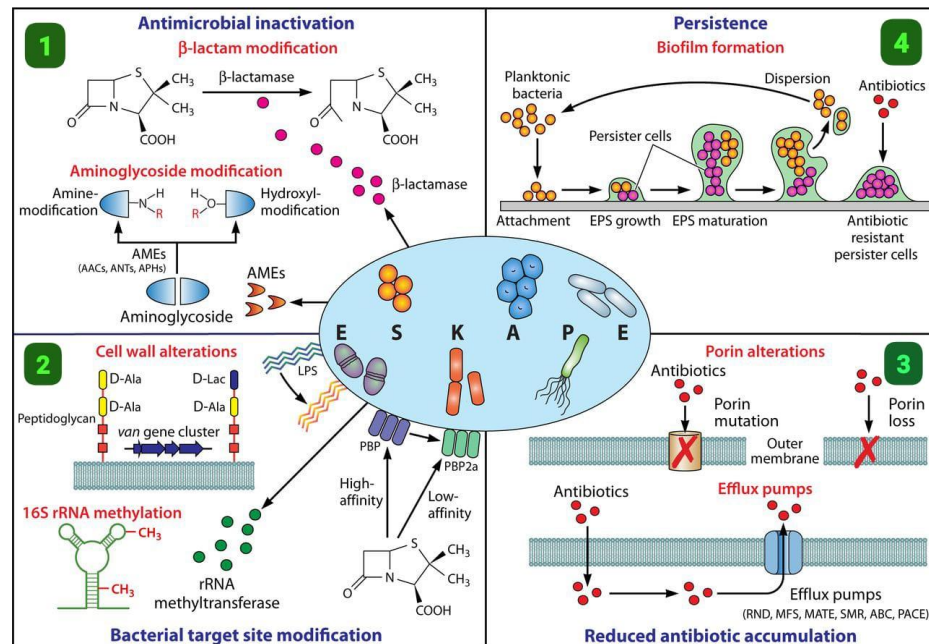


dari 95% infeksi *Enterobacter* spp. Meskipun demikian, adanya ekspresi enzim-enzim seperti *carbapenemase* dan *Extended Spectrum B-Lactamase* (ESBL) menunjukkan bahwa *Enterobacter* spp. secara intrinsik resisten terhadap amoksisilin, ampisilin, sefoksitin, dan sefalosporin generasi pertama (Denissen *et al.*, 2022).

### **2.2.3. Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Bakteri ESKAPE**

Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri tidak lagi merespon obat yang seharusnya membunuh mereka, sehingga kondisi ini menyebabkan antibiotik menjadi kurang efektif dalam mengobati infeksi dan penyakit (Lia Yunita *et al.*, 2021) Frekuensi bakteri ESKAPE menyebabkan infeksi di lingkungan klinis sangatlah banyak, tidak mengherankan jika berbagai mekanisme resistensi antibiotik terlihat pada patogen-patogen ini (Oliveira *et al.*, 2020).

Mekanisme resistensi pada bakteri ESKAPE dapat dikategorikan secara umum menjadi empat kelompok, pada gambar 3 di samping tertera mengenai mekanisme resistensi beserta penjelasannya.



**Gambar 2.** Mekanisme Resistensi Antibiotik Pada Bakteri ESKAPE

(Oliveira *et al.*, 2020)

### 1. Inaktivasi Antimikroba

Inaktivasi antimikroba yang dimediasi oleh enzim dapat terjadi melalui dua mekanisme utama:

#### a. $\beta$ -laktamase

$\beta$ -laktamase menghancurkan situs aktif antibiotik secara permanen, misalnya pemecahan cincin  $\beta$ -laktam oleh  $\beta$ -laktamase.  $\beta$ -laktamase merupakan mekanisme resistensi utama di antara patogen Gram-negatif ESKAPE, di mana enzim ini berkumpul di periplasma, sehingga menghidrolisis agen  $\beta$ -laktam sebelum dapat mencapai target protein pengikat penisilin di dinding sel (Oliveira *et al.*, 2020).

#### b. Aminoglikosida

Aminoglikosida memodifikasi secara kovalen elemen struktural penting dari obat, sehingga menghambat interaksi dengan situs target bakteri. Mekanisme resistensi

aminoglikosida yang paling umum pada patogen ESKAPE melibatkan produksi *Aminoglycoside Modifying Enzymes* (AMEs). Enzim-enzim ini mengkatalisis modifikasi grup hidroksil atau amino dari molekul aminoglikosida secara kovalen selama proses transportasi obat melintasi membran sitoplasma, sehingga mengurangi efektivitas antibakteri dengan menurunnya ikatan dengan subunit ribosom bakteri (Oliveira *et al.*, 2020).

## 2. Modifikasi Situs Target Bakteri

Secara khusus, mekanisme resisten modifikasi situs target bakteri mencakup:

### a. Modifikasi Enzim Target

Antibiotik  $\beta$ -laktam menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengikat enzim *Penicillin Binding Protein* (PBP) yang berada di dinding sel. Pada MRSA, resistensi terhadap metisilin dan antibiotik  $\beta$ -laktam lain disebabkan oleh adanya ekspresi gen *mecA* asing. Sekitar 90% strain *Enterococcus faecium* yang terkait dengan rumah sakit menunjukkan resistensi ampisilin yang tinggi, akibat dari overproduksi atau perubahan dalam PBP5 yang mengurangi kemampuan agen  $\beta$ -laktam untuk berikatan. Perubahan pada PBP *Acinetobacter baumannii*, meskipun jarang dilaporkan, juga dapat berkontribusi pada resistensi karbapenem (Oliveira *et al.*, 2020).

### b. Perubahan pada Situs Target Ribosom

Salah satu mekanisme utama resistensi terhadap antibiotik *Macrolide Lincosamide Streptogramin B* (MLS<sub>B</sub>) pada *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus* spp. adalah melalui enzim metiltransferase rRNA yang dikodekan oleh gen *erm*. Enzim ini mengganggu ikatan dengan target MLS<sub>B</sub>. Resistensi

pada organisme ESKAPE terhadap linezolid dan aminoglikosida juga terjadi di tingkat ribosom (Oliveira *et al.*, 2020).

c. Perubahan pada Prekursor Dinding Sel

Pada bakteri ESKAPE Gram-positif yang rentan, biosintesis dinding sel bakteri dihambat oleh glikopeptida yang menargetkan residu prekursor peptidoglikan d-Ala-d-Ala di bagian luar dinding sel. Resistensi terhadap glikopeptida pada *Enterococcus* melibatkan akuisisi kluster gen van yang berperan (Oliveira *et al.*, 2020).

3. Penurunan Penetrasi dan Akumulasi Antibiotik

a. Porin

Mutasi yang menyebabkan penurunan regulasi, keseimbangan, fungsi, atau bahkan kehilangan saluran protein membran luar (porin) juga berperan penting dalam resistensi antimikroba pada patogen Gram-negatif ESKAPE. Agen hidrofilik, seperti  $\beta$ -laktam (termasuk karbapenem) dan beberapa fluorokuinolon yang memerlukan porin untuk melewati penghalang membran luar, sangat terpengaruh. *Klebsiella pneumoniae* dan beberapa *Enterobacter* spp. dapat mengubah keseimbangan porin (Oliveira *et al.*, 2020).

b. Pompa *Efflux*

Eksresi pompa *efflux* bakteri, yang secara aktif mengeluarkan obat dari sel, juga memainkan peran besar dalam resistensi antibiotik (Oliveira *et al.*, 2020).

4. Pembentukan Biofilm Bakteri

Biofilm merupakan komunitas mikroba yang terstruktur dan melekat pada permukaan, dilindungi oleh matriks ekstraseluler,

yang menunjukkan toleransi jauh lebih tinggi terhadap agen antimikroba dibandingkan sel planktonik yang tidak menempel. Biofilm memainkan peran penting dalam infeksi kronis, seperti infeksi saluran pernapasan oleh *Pseudomonas aeruginosa* (Oliveira *et al.*, 2020).

## **2.3. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kuantitatif**

### **2.3.1. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)**

Dalam sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), zat aktif dibagi ke dalam berbagai kelompok berdasarkan organ atau sistem yang mereka targetkan serta sifat terapeutik, farmakologis, dan kimianya. Dalam sistem klasifikasi ATC, zat aktif diklasifikasikan dalam lima tingkat yang berbeda (WHO, 2024a).

Berikut 5 tingkatan pada sistem klasifikasi ATC:

1. ATC tingkat 1: Sistem ini memiliki empat belas kelompok utama anatomi atau farmakologis.
2. ATC tingkat 2: Subkelompok farmakologis atau terapeutik.
3. ATC tingkat 3 dan 4: Subkelompok kimia, farmakologis, atau terapeutik.
4. ATC tingkat 5: Zat kimia (WHO, 2024a).

**Tabel 2.** ATC Tingkat 1

A	<i>Alimentary tract and metabolism</i> (saluran pencernaan dan metabolisme)
B	<i>Blood and blood forming organs</i> (darah dan organ pembentuk darah)
C	<i>Cardiovascular system</i> (sistem kardiovaskular)
D	<i>Dermatologicals</i> (dermatologis)
G	<i>Genito urinary system and sex hormones</i> (sistem genitourinarius dan hormon seks)
H	<i>Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins</i> (persiapan hormon sistemik, kecuali hormon seks dan insulin)
J	<i>Antiinfectives for systemic use</i> (antiinfeksi untuk penggunaan sistemik)
L	<i>Antineoplastic and immunomodulating agents</i> (agen antineoplastik dan imunomodulator)
M	<i>Musculo-skeletal system</i> (sistem muskuloskeletal)
N	<i>Nervous system</i> (sistem saraf)
P	<i>Antiparasitic products, insecticides and repellents</i> (produk antiparasit, insektisida, dan repelan)
R	<i>Respiratory system</i> (sistem pernapasan)
S	<i>Sensory organs</i> (organ sensorik)
V	<i>Various</i> (lainnya)

(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2023).

Contoh ATC adalah J01DH02, yang merupakan kode untuk meropenem. Adapun maknanya sebagai berikut:

**Tabel 3.** Contoh ATC Meropenem

J	Antiinfeksi untuk sistemik (Tingkat 1, kelompok utama anatomi)
J01	Antibakteri untuk penggunaan sistemik (Tingkat 2, kelompok utama farmakologi)
J01D	Antibakteri beta-laktam lainnya (Tingkat 3, kelompok farmakologi yang lebih spesifik)
J01DH	Karbapenem (Tingkat 4, kelompok kimia)
J01DH02	Meropenem (Tingkat 5, kelompok zat kimia)

(WHO, 2024a)

### 2.3.2. *Defined Daily Dose (DDD)*

*Defined Daily Dose (DDD)* adalah dosis rata-rata harian yang diperkirakan untuk pemeliharaan obat dalam indikasi utamanya pada orang dewasa. DDD pada pasien anak digunakan berdasarkan dosis harian dan indikasinya, serta rekomendasi dosis akan bervariasi sesuai dengan usia dan berat badan, namun jika sulit diidentifikasi, dapat digunakan nilai DDD secara umum untuk perbandingan keseluruhan dengan batasan terkait penggunaan DDD berbasis orang dewasa. Pengukuran konsumsi obat dapat dilakukan melalui biaya, jumlah unit, jumlah resep, atau jumlah fisik obat. Namun, variabel-variabel ini dapat berbeda-beda antara berbagai wilayah dan negara seiring waktu. Hal ini membuat perbandingan konsumsi obat di tingkat internasional menjadi sulit. Untuk mengatasi masalah tersebut, dibuatlah unit pengukuran teknis bernama *Defined Daily Dose (DDD)*. Satu DDD hanya ditetapkan per kode ATC dan rute administrasi (misalnya, formulasi oral). DDD hanya diberikan kepada obat-obatan yang telah diberikan kode ATC. (WHO, 2024b).

DDD/100 hari rawat inap adalah pengukuran DDD/100 hari rawat inap yang digunakan untuk menilai penggunaan obat oleh pasien rawat inap (WHO, 2024b). Data lama hari rawat inap atau *Length of Stay (LoS)* diperlukan untuk menghitung penggunaan antibiotik dalam satuan DDD/100 hari rawat inap. Nilai DDD/100 hari rawat inap yang lebih tinggi menunjukkan kuantitas penggunaan antibiotik yang lebih tinggi selama periode 100 hari rawat inap (Sari & Safitri, 2016).

Berikut adalah fungsi penerapan DDD:

1. Memeriksa perubahan dalam pemanfaatan obat dari waktu ke waktu
2. Membuat perbandingan internasional.

3. Mengevaluasi dampak suatu intervensi terhadap penggunaan obat.
4. Mencatat intensitas terapi relatif dengan berbagai kelompok obat.
5. Mengikuti perubahan dalam penggunaan kelas obat tertentu.
6. Mengevaluasi efek regulasi dan efek intervensi terhadap pola resep (WHO, 2024b).

### **2.3.3. Drug Utilization (DU) 90%**

Pemanfaatan obat atau *Drug Utilization*, didefinisikan oleh WHO pada tahun 1977 sebagai proses pemasaran, distribusi, resep, dan penggunaan obat dalam masyarakat, dengan penekanan pada konsekuensi medis, sosial, dan ekonomi yang timbul (WHO, 2003). Indikator *Drug Utilization* (DU) 90% dirancang untuk fokus pada obat-obatan yang paling sering digunakan. Indikator ini mengukur jumlah obat yang menyumbang 90% dari total pemanfaatan berdasarkan *Defined Daily Doses* (DDD) (WHO, 2024c). Penilaian terhadap obat-obatan yang tergolong dalam segmen 90% digunakan untuk menyoroti segmen obat tersebut dalam evaluasi, pengendalian pemakaian, dan perencanaan pengadaan obat (Mahmudah *et al.*, 2016).

## **2.4. Antibiotogram**

### **2.4.1. Definisi Antibiotogram**

Antibiogram adalah laporan yang mencakup profil lengkap dari hasil uji kepekaan mikroorganisme tertentu terhadap berbagai antimikroba. Antibiotogram disusun berdasarkan analisis hasil isolat dari fasilitas layanan kesehatan tertentu dalam periode waktu tertentu. Laporan ini menunjukkan persentase isolat pertama per spesies yang menunjukkan kepekaan terhadap masing-masing agen antimikroba yang diuji secara rutin (Soebandrio *et al.*, 2020).



#### 2.4.2. Kategori Tingkat Sensitivitas Pada Antibiotogram

Pada antibiotogram terdapat beberapa kategori profil sensitivitas yang digunakan oleh *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dan *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), yaitu sebagai berikut:

1. *Susceptible* (S) atau sensitif adalah kategori dimana isolat dengan MIC pada atau di bawah *breakpoint*, atau diameter zona hambatan di atas *breakpoint* tersebut, akan terhambat oleh konsentrasi antimikroba yang biasanya dapat dicapai dengan penggunaan dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan infeksi, sehingga kemungkinan besar akan memberikan hasil klinis yang efektif.
2. *Intermediate* (I) atau intermediat adalah kategori dimana isolat dengan MIC atau diameter zona hambatan yang berada dalam rentang menengah. Kategori intermediat menunjukkan efektivitas klinis di bagian tubuh di mana obat terkonsentrasi secara alami.
3. *Resistant* (R) atau resisten adalah kategori dimana isolat dengan MIC pada atau di atas *breakpoint* resisten, atau diameter zona hambatan pada atau di bawah *breakpoint* resisten, tidak terhambat oleh konsentrasi agen yang biasanya dapat dicapai dengan dosis normal. MIC atau diameter zona hambatan isolat ini berada dalam rentang yang memungkinkan adanya mekanisme resistensi mikroba spesifik (Kahlmeter *et al.*, 2019).

Interpretasi persentase dari tingkat sensitivitas pada antibiotogram yang berlaku di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung adalah sebagai berikut:

- a. <50%: Resisten (tidak direkomendasikan untuk digunakan)
- b. 50-75%: Intermediat (dapat digunakan sebagai alternatif kedua)

- c. 76-100%: Sensitif (direkomendasikan untuk digunakan) (Herliyana, 2024).

### 2.4.3. Penggunaan Antibiogram

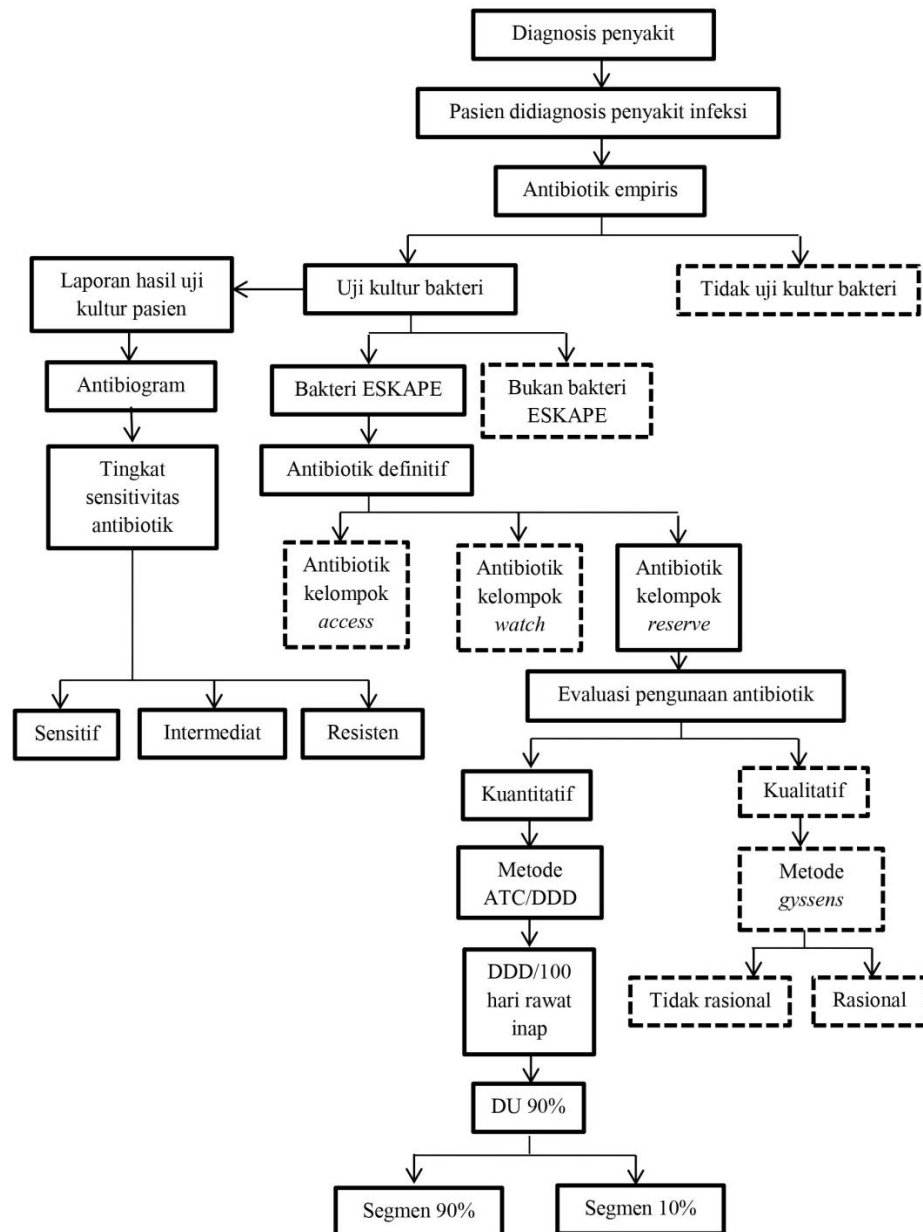
Antibiogram adalah alat yang sangat bermanfaat bagi penyedia layanan kesehatan dalam menentukan pilihan antibiotik empiris dan dapat meningkatkan hasil perawatan pasien serta mempercepat waktu untuk mendapatkan cakupan antimikroba yang tepat. Penggunaannya direkomendasikan oleh *Infectious Disease Society of America, Centers for Disease Control and Prevention*, serta pendukung keputusan klinis untuk mendukung *antibiotics stewardship* dan perawatan pasien (Poudel *et al.*, 2023).

### 2.4.4. Batasan Antibiogram

Antibiogram memiliki berbagai kegunaan, namun sebaiknya tidak digunakan sebagai satu-satunya panduan dalam pengobatan. Berikut batasan yang terdapat pada antibiogram:

1. *Minimum Inhibitory Concentrations* (MIC) tidak dilaporkan, sehingga tren halus di bawah ambang resistensi (dikenal sebagai *MIC creep*) tidak terdeteksi.
2. Data tidak mempertimbangkan faktor-faktor pasien seperti riwayat infeksi atau penggunaan antimikroba sebelumnya. Pola resistensi terhadap obat tertentu dapat bervariasi secara signifikan berdasarkan usia, dan kondisi medis pasien dapat mempengaruhi efektivitas antimikroba.
3. Data mungkin tidak dapat diaplikasikan secara umum ke populasi pasien tertentu atau lokasi spesifik dalam fasilitas kesehatan jika antibiogram dibuat berdasarkan data dari seluruh rumah sakit atau sistem kesehatan (Health, 2015).

## 2.5. Kerangka Teori



**Gambar 3.** Kerangka Teori

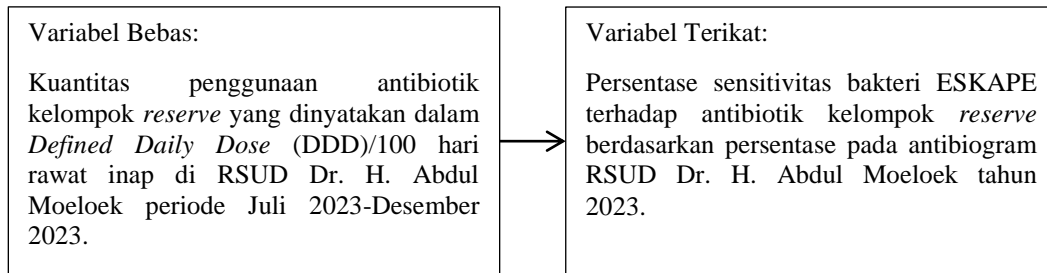
(Kahlmeter *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2021; Soebandrio *et al.*, 2020; WHO, 2024)

Keterangan gambar 3:

: Variabel yang akan diteliti

: Variabel yang tidak diteliti

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis Penelitian

$H_0$ : Tidak terdapat hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* terhadap persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Juli 2023-Desember 2023.

$H_1$ : Terdapat hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* terhadap persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Juli 2023-Desember 2023.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif dan analitik secara retrospektif observasional. Desain penelitian *cross-sectional* digunakan peneliti dengan mengamati atau mengukur variabel hanya sekali tanpa tindak lanjut dan di satu titik waktu (Adiputra *et al.*, 2021).

### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bagian Instalasi Farmasi dan Instalasi Laboratorium Mikrobiologi Klinik.

#### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Waktu penelitian dimulai dari bulan Oktober 2024 hingga Januari 2025.

### **3.3. Subjek Penelitian**

#### **3.3.1. Populasi**

Populasi dalam konteks penelitian ini merujuk pada kelompok individu atau objek yang memiliki kualitas dan karakteristik tertentu yang telah ditetapkan oleh peneliti untuk dianalisis (Syapitri *et al.*, 2021). Dalam penelitian ini, populasi mencakup seluruh pasien yang terinfeksi bakteri

ESKAPE dan mendapatkan terapi antibiotik kelompok *reserve* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode Juli 2023-Desember 2023.

### **3.3.2. Sampel**

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih melalui teknik *sampling* dan harus mencerminkan populasi secara akurat. Dalam penelitian ini, teknik yang digunakan adalah *total sampling*, di mana semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan dijadikan sampel, sedangkan subjek yang memenuhi kriteria eksklusi tidak akan dimasukkan ke dalam sampel (Hardani, 2020).

## **3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### **3.4.1. Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung selama periode Juli 2023-Desember 2023.
2. Pasien yang menerima terapi antibiotik kelompok *reserve*.
3. Pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp.*) yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan kultur.

### **3.4.2. Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien yang tidak memiliki data pada formulir permintaan antimikroba pengendalian khusus (*reserve*) atau memiliki data yang tidak terbaca dengan jelas atau tidak lengkap.

2. Pasien yang tidak memiliki data yang tercatat pada Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS).
3. Pasien yang tidak menjalani uji kultur atau memiliki laporan hasil kultur yang tidak terbaca dengan jelas atau tidak lengkap.

### **3.5. Variabel Penelitian**

#### **3.5.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* yang dinyatakan dalam *Defined Daily Dose* (DDD)/100 hari rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.

#### **3.5.2. Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah persentase sensitivitas bakteri ESKAPE terhadap antibiotik kelompok *reserve* berdasarkan persentase pada antibiogram RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.

### 3.6. Definisi Operasional

**Tabel 4.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Antibiogram	Antibiogram adalah laporan yang mencakup profil lengkap dari hasil uji kepekaan mikroorganisme tertentu terhadap berbagai antimikroba (Soebandrio <i>et al.</i> , 2020).	Melihat persentase dan tingkat sensitivitas pada antibiogram RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.	Antibiogram	1. Sensitif (76-100%) 2. Intermediat (50-75%) 3. Resisten (0-50%)	Interval
Bakteri ESKAPE	ESKAPE adalah singkatan dari sekelompok bakteri yang mencakup spesies Gram-positif dan Gram-negatif, yaitu <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan <i>Enterobacter</i> spp. (Santajit & Indrawattana, 2016).	Pengujian laboratorium dari spesimen pasien.	Hasil kultur laboratorium pasien	Bakteri yang terkonfirmasi adalah bakteri ESKAPE ( <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan <i>Enterobacter</i> spp.)	Nominal
Jenis Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	Jenis antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan pada pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.	Pencatatan antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang didapat pasien.	Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS)	Jenis antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan untuk terapi	Nominal
Jumlah Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	Jumlah penggunaan antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan pada pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.	Pencatatan antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang didapat pasien.	Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS)	Jumlah penggunaan antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan untuk terapi	Rasio



**Tabel 4.** Definisi Operasional (lanjutan)

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Dosis Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	Dosis antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023.	Pencatatan antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang didapat pasien.	Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS)	Dosis antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan untuk terapi	Rasio
<i>Length of Stay</i> (LoS)	Lama hari rawat inap pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli 2023-Desember 2023 yang dihitung mulai dari masuk sampai keluar rumah sakit.	LoS = (hari keluar rumah sakit – hari masuk rumah sakit) + 1	Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS)	Jumlah hari pasien di rawat inap	Rasio
<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC)	ATC adalah kode yang mengelompokkan obat berdasarkan organ atau sistem yang ditargetkan serta sifat terapeutik, farmakologis, dan kimianya (WHO, 2024a).	Kode ATC dapat diketahui melalui situs web resmi WHO berikut <a href="https://atcdd.d.fhi.no/atcddd_index/">https://atcdd.d.fhi.no/atcddd_index/</a> .	Melihat kode ATC pada situs web resmi WHO berikut <a href="https://atcdd.d.fhi.no/atcddd_index/">https://atcdd.d.fhi.no/atcddd_index/</a> .	Kode ATC antibiotik kelompok <i>reserve</i>	Nominal
<i>Defined Daily Dose</i> (DDD)	<i>Defined Daily Dose</i> (DDD) adalah dosis rata-rata harian yang diperkirakan untuk pemeliharaan obat dalam indikasi utamanya pada orang dewasa (WHO, 2024b).	Membagi total dosis antibiotik (gram) dengan nilai DDD WHO (gram).	Perhitungan nilai DDD antibiotik	Nilai DDD antibiotik kelompok <i>reserve</i>	Rasio

**Tabel 4.** Definisi Operasional (lanjutan)

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<i>Drug Utilization</i> (DU) 90%	Profil penggunaan obat yang masuk dalam segmen 90% (WHO, 2024c).	Membagi nilai DDD/100 hari rawat inap dari suatu antibiotik dengan total DDD/100 hari rawat inap semua antibiotik kelompok <i>reserve</i> yang digunakan pasien kemudian dikali 100%.	Perhitungan DU 90%	Segmen 90% dan segmen 10%	Rasio
Jenis Kelamin Pasien	Jenis kelamin meliputi perempuan dan laki-laki	Pencatatan jenis kelamin pasien dari data formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Jenis kelamin pasien	Nominal
Usia Pasien	Usia pasien yang dapat dikategorikan berikut: < 0 tahun: bayi 1-5 tahun: balita 6-10 tahun: anak 11-19: remaja 20-44: dewasa > 45 tahun: lanjut usia (Menkes RI, 2016).	Pencatatan usia pasien dari data formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Usia pasien	Rasio
Ruang Perawatan Pasien	Ruang perawatan pasien saat menjalani perawatan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	Pencatatan ruang perawatan pasien dari data formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Formulir permintaan antimikroba khusus ( <i>reserve</i> )	Ruang perawatan	Nominal

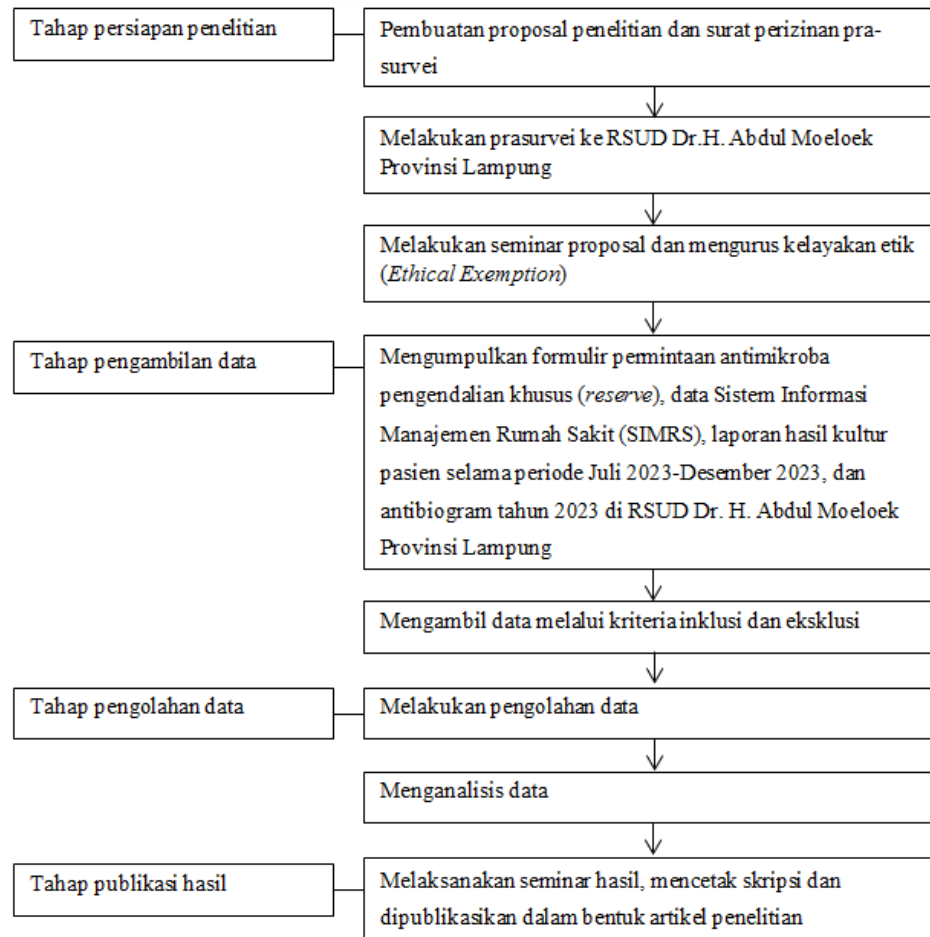
### 3.7. Jenis dan Teknik Pengambilan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh dari formulir permintaan antimikroba pengendalian khusus (*reserve*), data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS), laporan hasil kultur pasien selama periode Juli 2023-Desember 2023, dan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah seleksi, data dikumpulkan dan dianalisis.

### 3.8. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi formulir permintaan antimikroba pengendalian khusus (*reserve*), data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS), laporan hasil kultur pasien selama periode Juli 2023-Desember 2023, dan antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Formulir permintaan antimikroba pengendalian khusus (*reserve*) dan data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS) digunakan untuk mengakses data informasi pasien yang penggunaan antibiotiknya akan dievaluasi menggunakan metode ATC/DDD dan DU 90%, serta karakteristik pasien yang akan dianalisis univariat menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26. Laporan hasil kultur pasien digunakan untuk melihat jenis bakteri yang menginfeksi pasien, sedangkan antibiogram tahun 2023 digunakan untuk melihat tingkat dan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE terhadap antibiotik kelompok *reserve*. Data-data yang didapatkan dari data sekunder juga akan digunakan untuk menganalisis hubungan antar variabel bebas dan terikat menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26.

### 3.9. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

### 3.10. Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.10.1. Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan setelah data dikumpulkan. Proses pengolahan data melibatkan langkah-langkah berikut:

1. Pemeriksaan Data (*Editing*):

Data yang telah dikumpulkan diperiksa kembali kelengkapannya untuk memastikan kesesuaiannya dengan tujuan dan variabel penelitian.

2. Pengolahan Data (*Coding*):

Data yang telah diperiksa diberi kode sesuai dengan variabel penelitian untuk memudahkan proses analisis dan pemasukan data ke komputer.

3. Pemasukan Data (*Entry*):

Kode yang telah diberikan dimasukkan ke dalam program komputer untuk dianalisis.

4. Pemeriksaan Ulang (*Cleaning*):

Data diperiksa ulang untuk meminimalkan kesalahan.

5. Tabulasi (*Tabulating*):

Data disusun dalam bentuk tabel untuk memudahkan proses analisis.

### 3.10.2. Analisis Data

Tahapan dalam menganalisis data yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk memberikan penjelasan dan deskripsi terperinci mengenai karakteristik data dalam penelitian ini. Analisis ini menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari masing-masing data, yang membantu dalam memahami bagaimana data tersebar dan proporsi masing-masing kategori (Priantoro, 2017). Pada penelitian ini, analisis univariat dilakukan menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26 dan digunakan untuk melihat karakteristik berikut:

- a. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, rentang usia, dan ruang perawatan pasien
- b. Profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve*

- c. Distribusi jumlah bakteri ESKAPE dan *Antimicroba Resistant Bacteria* (ARB)
2. Analisis Evaluasi Penggunaan Antibiotik Kelompok *Reserve* dengan Metode ATC/DDD dan DU 90%

Data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)/ *Defined Daily Dose* (DDD), dan *Drug Utilization* (DU) 90%. Data antibiotik dimasukkan ke dalam program *Microsoft Excel* untuk perhitungan nilai. Berikut adalah analisis data menggunakan metode ATC/DDD:

- a. Identifikasi jenis antibiotik kelompok *reserve* yang digunakan pasien.
- b. Klasifikasi kode *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) pada pedoman yang ditetapkan oleh WHO *Collaborating Centre* atau dapat melihat pada situs resmi WHO [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/).
- c. Menghitung jumlah dosis antibiotik yang digunakan pasien menggunakan rumus berikut:

$$\text{Jumlah dosis antibiotik} = \text{Kuantitas penggunaan antibiotik} \times \text{Dosis antibiotik}$$

- d. Memperoleh nilai DDD dari [www.whocc.no](http://www.whocc.no) sesuai dengan kode ATC, dan kemudian dihitung total DDD obat menggunakan rumus berikut:

$$\text{Total DDD} = \frac{\text{Jumlah dosis antibiotik (gram)}}{\text{Nilai DDD WHO (gram)}}$$

- e. Menghitung nilai DDD/100 hari rawat inap menggunakan rumus berikut:

$$\text{DDD/100 hari rawat inap} = \text{Total DDD (gram)} \times \frac{100}{\text{Total LoS}}$$

- f. Data hasil dari perhitungan DDD/100 hari rawat inap antibiotik kelompok *reserve* kemudian dikelompokkan ke segmen 90% dan segmen 10% penggunaan menggunakan metode DU 90% dengan rumus berikut:

$$\text{DU 90\%} = \frac{\text{DDD/100 hari rawat inap}}{\text{Total DDD/100 hari rawat inap}} \times 100\%$$

(Azyenela *et al.*, 2022).

### 3. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui pengaruh dua variabel yaitu hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat (Arifin *et al.*, 2022). Analisis bivariat pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* yang dinyatakan dalam *Defined Daily Dose* (DDD)/100 hari rawat inap periode Juli 2023-Desember 2023 dengan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE berdasarkan pada antibiogram tahun 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Penelitian ini merupakan penelitian korelatif dengan variabel numerik-numerik, oleh karena itu dilakukan uji *Pearson* dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26. Uji *Pearson* digunakan jika paling tidak salah satu variabel normal dan syarat linearitas terpenuhi. Untuk mengetahui apakah data yang dimiliki sudah terdistribusi normal, dapat dilakukan pengecekan dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Sedangkan untuk asumsi linearitas dicek dengan cara *Deviation from Linearity*. (Dahlan, 2020).

Interpretasi hasil uji korelatif adalah sebagai berikut:

**Tabel 5.** Interpretasi Hasil Uji Korelatif

Parameter	Nilai	Interpretasi
Kekuatan korelasi secara statistik	0,0 – <0,2	Sangat lemah
	0,2 - <0,4	Lemah
	0,4 - <0,6	Sedang
	0,6 - <0,8	Kuat
	0,8 – 1,00	Sangat Kuat
Nilai- <i>p</i>	$p < 0,05$	Terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel yang diuji.
	$p > 0,05$	Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel yang diuji.
Arah korelasi	Positif	Searah, semakin besar nilai satu variabel semakin besar pula nilai variabel lainnya.
	Negatif	Berlawanan arah, semakin besar nilai satu variabel, semakin kecil nilai variabel lainnya.

(Dahlan, 2020)

### 3.11. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik (*Ethical Exemption*) dari Komite Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dalam surat keputusan yang bernomor: No. 378/KEPK-RSUDAM/XI/2024.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 151 pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE dan mendapatkan terapi antibiotik kelompok *reserve* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek selama periode Juli 2023-Desember 2023, dapat disimpulkan bahwa:

1. Profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli-Desember 2023 menunjukkan total 240 regimen. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah meropenem sebanyak 88 regimen (36,66%), sedangkan yang paling sedikit digunakan adalah moksifloksasin sebanyak 9 regimen (3,75%).
2. Jumlah bakteri ESKAPE di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juli-Desember 2023 mencapai 177 isolat, dengan prevalensi tertinggi hingga terendah adalah *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 86 isolat (48,60%), diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* sebanyak 31 isolat (17,51%), *Acinetobacter baumannii* sebanyak 27 isolat (15,25%), *Staphylococcus aureus* sebanyak 13 isolat (7,34%), *Enterococcus faecium* sebanyak 12 isolat (6,77%), serta *Enterobacter* spp., yang meliputi *Enterobacter cloacae* sebanyak 6 isolat (3,40%) dan *Enterobacter aerogenes* sebanyak 2 isolat (1,13%). Selain itu, teridentifikasi 42 isolat *Antimicrobial Resistant Bacteria* (ARB), yang terdiri dari 35 isolat (83,33%) *Extended*

*Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producing Klebsiella pneumoniae*, dan 7 isolat (16,67%) *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*.

3. Kuantitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien yang terinfeksi bakteri ESKAPE berdasarkan metode ATC/DDD mencapai total DDD sebesar 871,58 gram, dengan DDD/100 hari rawat inap sebesar 31,337. Meropenem memiliki penggunaan tertinggi sebesar 11,95 DDD/100 hari rawat inap, sedangkan moksifloksasin memiliki penggunaan terendah sebesar 1,582 DDD/100 hari rawat inap. Berdasarkan metode DU 90%, antibiotik yang termasuk dalam segmen 90% adalah meropenem, amikasin, vankomisin, seftazidim, dan sefepim, sementara sefoperazon-sulbaktam dan moksifloksasin termasuk dalam segmen DU 10%.
4. Terdapat hubungan antara DDD/100 hari rawat inap antibiotik kelompok *reserve* dengan persentase sensitivitas bakteri ESKAPE. Hubungan tersebut menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan sedang, dengan nilai-*p* sebesar 0,001 dan nilai korelasi (*r*) sebesar 0,498.

## 5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran kepada beberapa pihak terkait hasil penelitian ini, sebagai berikut:

### 1. Bagi Tenaga Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk tenaga kesehatan sebagai masukan atau acuan terkait penggunaan antibiotik kelompok *reserve*. Tenaga kesehatan disarankan agar selalu mengikuti pedoman penggunaan antibiotik *reserve* dan meminimalkan penggunaannya untuk mencegah peningkatan resistensi.

### 2. Bagi Instansi Kesehatan

Berkaitan dengan hasil penelitian, penggunaan antibiotik kelompok *reserve* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek sudah dilakukan dengan cukup

baik, terutama dengan mempertimbangkan hasil antibiogram yang dapat membantu menurunkan kejadian resistensi. Oleh karena itu, diharapkan rumah sakit dapat memperkuat kebijakan penggunaan antibiotik rasional melalui implementasi program *antimicrobial stewardship* dan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik secara berkala.

### 3. Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti berikutnya, diharapkan untuk melakukan penelitian lanjutan yang mengevaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dan kuantitatif, serta pada antibiotik kelompok *access* dan *watch*. Penelitian dengan periode yang lebih lama diperlukan agar dapat mengidentifikasi pola penggunaan serta tren resistensi antibiotik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiputra, I. M. S., Trisnadewi, N. W., Oktaviani, N. P. W., Munthe, S. A., Hulu, V. T., Budiastutik, I., Faridi, A., Ramdany, R., Fitriani, R. J., Tania, P. O. A., Rahmiati, B. F., Lusiana, S. A., Susilawaty, A., Sianturi, E., & Suryana. 2021. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Denpasar: Yayasan Kita Menulis.
- Agustianingsih, P. D., Sunarti, & Suandika, M. 2023. Analisis Penggunaan Antibiotik pada Pasien Dispepsia di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dengan Metode ATC/DDD dan DU 90%. *Journal of Nursing and Health (JNH)*. 8(1): 1–8.
- Altaf, U., Furqan, M. A., Ahmad, B., Yasir, H. M., Godman, B., Hashmi, F. K., & Saeed, H. 2023. Impact of Culture Sensitivity Reports on the Pattern of Antibiotics Use and Cost of Therapy: A Prospective Observational study. *Research Square*. 1–24.
- Altaf, U., Saleem, Z., Akhtar, M. F., Altowayan, W. M., Alqasoumi, A. A., Alshammari, M. S., Haseeb, A., Raees, F., Imam, M. T., Batool, N., Akhtar, M. M., & Godman, B. 2023. Using Culture Sensitivity Reports to Optimize Antimicrobial Therapy: Findings and Implications of Antimicrobial Stewardship Activity in a Hospital in Pakistan. *Medicina*. 59(7): 1-18.
- Andarsari, M. R., Norachuriya, Z., Nabila, S. M., Aryani, T., & Rosyid, A. N. 2022. Assessment of Antibiotic Use in ICU Patients with Pneumonia Using ATC/DDD as a Quantitative Analysis Method. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 9(2): 138–145.
- Anggraini, D., Yulindra, U. G., Savira, M., Djojogugito, F. A., & Hidayat, N. 2018. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antimikrob Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad. *Majalah Kedokteran Bandung*. 50(1): 6–12.
- Antonoplis, A., Zang, X., Wegner, T., Wender, P. A., & Cegelski, L. 2019. Vancomycin-Arginine Conjugate Inhibits Growth of Carbapenem-Resistant *E. coli* and Targets Cell-Wall Synthesis. *ACS Chemical Biology*. 14(9): 2065–2070.

- Ardiyanti, Y., Ilmi, T., & Wulan, A. 2021. Evaluasi Pemakaian Antibiotik di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Baptis Kediri Periode April-Juni 2021. *Indonesian Journal Of Professional Nursing*. 2(2): 138–146.
- Arifin, R., Fahdhienie, F., & Ariscasari, P. 2022. Analisis Minat Belajar dan Aktivitas Belajar di Masa Pandemi Covid-19 terhadap Kualitas Belajar Daring Siswa SMP N 2 Trumon Timur Kabupaten Aceh Selatan Tahun 2021. *Journal Pusat Studi Pendidikan Rakyat*. 2(3): 75-84.
- Azyenela, L., Tobat, S. R., & Selvia, L. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik di Instalasi Rawat Inap Bedah RSUD M. Natsir Kota Solok Tahun 2020. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 8(1): 1–10.
- Azyenela, L., Tobat, S.R., & Selvia, L. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik di Instalasi Rawat Inap Bedah RSUD M. Natsir Kota Solok Tahun 2020. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 8(1): 1-10.
- Bassetti, M., Peghin, M., Vena, A., & Giacobbe, D. R. 2019. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. 6(April): 1–10.
- Basuki, A. R., & Mayasari, G. 2024. Analisis Kuantitatif Antibiotika Pada Pasien Rawat Inap dengan Metode ATC/ DDD dan DU 90% di RSUD Kota Yogyakarta. *Jurnal Sehat Indonesia (JUSINDO)*. 6(2): 788–799.
- BPOM. 2023. Analisis Kebijakan Pengawasan Antibiotik Kelompok Reserve Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan/Kefarmasian Tahun 2023. [Online]. Diakses pada 1 Desember 2024. Tersedia dari: <https://pusakom.pom.go.id/riset-kajian/detail/analisis-kebijakan-pengawasan-antibiotik-kelompok-reserve-di-fasilitas-pelayanan-kesehatankefarmasian-tahun-2023>.
- Chong, K. C., Thang, L. Y., Quirino, J. P., & See, H. H. 2017. Monitoring of Vancomycin in Human Plasma Via Portable Microchip Electrophoresis with Contactless Conductivity Detector and Multi-Stacking Strategy. *Journal of Chromatography A*. 1485: 142–146.
- Choudhary, S., Yadav, A., Sharma, S., Pichholiya, M., & Sharma, P. 2015. Effect of Blood Culture Reports on Antibiotics Use by Physicians in Septic Patients of Intensive Care Unit. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 3(9). 2425–2428.
- Dahlan, M. S. 2020. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

- Davin-regli, A., & Pagès, J. 2015. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae* ; Versatile Bacterial Pathogens Confronting Antibiotic Treatment. *Front. Microbiol.* 6(May): 1–10.
- Davin-Regli, A., Lavigne, J.P., & Pagès, J.M. 2019. *Enterobacter* spp.: Update On Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* 32(4): 1-32.
- Denissen, J., Reyneke, B., Waso-Reyneke, M., Havenga, B., Barnard, T., Khan, S., & Khan, W. 2022. Prevalence of ESKAPE Pathogens in the Environment: Antibiotic Resistance Status, Community-Acquired Infection and Risk to Human Health. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 244(2022): 114006.
- Dewi, T. P., & Dhirisma, F. 2021. Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Dewasa Pneumonia dengan Metode DDD ( Defined Daily Dose ) di Rawat Inap RSU PKU Muhammadiyah Bantul Periode Tahun 2019. *AKFARINDO.* 6(1): 8–13.
- Dharmayanti, I. G. A. M. P., & Sukrama, D. M. 2021. Karakteristik Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa* dan Pola Kepekaannya terhadap Antibiotik di Intensive Care Unit (ICU) RSUP Sanglah pada Bulan November 2014-Januari 2015. *E-Jurnal Medika.* 8(4): 1–9.
- Djasfar, S. P., & Pradika, Y. 2023. Identifikasi Bakteri Penyebab Infeksi Nosokomial (*Pseudomonas Aeruginosa*) pada Lantai Intensive Care Unit (ICU). *Jurnal Medical Laboratory.* 2(1): 9–19.
- Erhadestria, S., Umiana S, T., Merry, I. S., Apriliana, E., & Utami, N. 2019. Uji Kepekaan Bakteri yang Diisolasi dari Pengguna Kateter Pasien. *Medula.* 8(2): 33–39.
- Firmansyah, J., Wahyuni, A., Ratna, M. G., & Carolia, N. 2022. Hubungan Sensitivitas Antibiotik Terhadap Luaran Pasien Sepsis di Ruang Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2018-2021. *Medula.* 12(2): 231-237.
- Gagetti, P., Bonofiglio, L., García Gabarrot, G., Kaufman, S., Mollerach, M., Vigliarolo, L., von Specht, M., Toresani, I., & Lopardo, H. A. 2019. Resistance to  $\beta$ -lactams in *Enterococci*. *Revista Argentina de Microbiologia.* 51(2): 179–183.

- Hamza, E., Rezk, S., Eshra, H., & Selim, H. 2023. Successful Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Meningitis with Combination Therapy of Meropenem and Amikacin. 12(2): 1–5.
- Hanifah, S., Melyani, I., & Madalena, L. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dengan Metode ATC/DDD DAN DU90% pada Pasien Rawat Inap Kelompok Staff Medik Penyakit Dalam di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Kota Bandung. Farmaka. 20(1): 21–26. .
- Hardani. 2020. Buku Metode Penelitian Kualitatif. Jurnal Sains dan Seni ITS. Yogyakarta: Pustaka Ilmu.
- Hashary, A. R., Manggau, M. A., & Kasim, H. 2018. Analisis Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Majalah Farmasi Dan Farmakologi. 22(2): 52–55.
- Health, M.D. 2015. About Antibiograms. Infectious Disease Epidemiology, Prevention, and Control Division. 1(2015): 5414.
- Hegstad, K., Pöntinen, A. K., Bjørnholt, J. V., Quist-Paulsen, E., & Sundsfjord, A. 2024. The First Tigecycline Resistant *Enterococcus faecium* in Norway was Related to Tigecycline Exposure. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 36(2024): 112–115.
- Hendiyani, R., Arozal, W., & Ramadaniati, H. U. 2021. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis Neonatus di Rumah Sakit X Purwakarta. Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia. 8(3): 217–226.
- Herliyana, L. 2024. Pola Kuman Patogen dan Antibiogram di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 1 Januari-31 Desember 2023. Bandar Lampung: Instalasi Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- Hidayat, & Pratama, A. 2023. Community-Acquired Pneumonia (CAP) : Pola Kuman Penyebab dan Kepekaannya Terhadap Antibiotika di RSUD Dr. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Bandar Lampung. Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan. 20(6): 364–376.

- Hidayat, Izzuddin, A., Santibudi, S., & Novpriani, S. 2021. Perbandingan Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotik di Ruang ICU dan Ruang Rawat Inap Non ICU di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moelok Bandar Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 8(1): 56-66.
- Hidayat. 2016. Analisis Pola Kuman dan Pola Resistensi Antibiotik di Ruang ICU dan Ruang Perinatologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moelok Provinsi Lampung Tahun 2013. *Jurnal Medika Malahayati*. 3(1): 1-14.
- Hutami, M., Christiandari, H., & Hernawan, J. Y. 2024. Pola Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Dewasa Rawat Inap RSUD Muhammadiyah Bantul Periode Tahun 2022. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*. 2(1): 1–10.
- Ibrahim, D., Jabbour, J.F., & Kanj, S.S. 2020. Current Choices of Antibiotic Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 33(6): 464-473.
- Idris, F.N. & Nadzir, M.M. 2023. Multi-Drug Resistant ESKAPE Pathogens and the Uses of Plants as Their Antimicrobial agents. *Archives of Microbiology*. 205(4): 1-15.
- Isnaasar, A., Utami, H., & Kumala, S. 2022. Evaluasi Pengaruh Kebijakan Restriksi Antibiotik Terhadap Penggunaan Antibiotik Karbapenem. *Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan*. 16(3): 368–375.
- Jazmin, U. N., Agustina, D., & Prasetyo, R. 2018. Efektivitas Kombinasi Vankomisin dan Vitamin C terhadap Pertumbuhan MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*). *Pustaka Kesehatan*. 6(1): 107–112.
- Kahlmeter, G., Giske, C. G., Kirn, T. J., & Sharp, S. E. 2019. Point-Counterpoint: Differences Between the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute Recommendations for Reporting Antimicrobial Susceptibility Results. *Journal of Clinical Microbiology*. 57(9): 1-6.
- Katarnida, S.S., Murniati, D., & Katar, Y. 2016. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, Jakarta. *Sari Pediatri*. 15(6): 369-376.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 2406 Tahun 2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.



- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Pedoman Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/2197/2023 Tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Konoralma, K. 2019. Identifikasi Bakteri Penyebab Infeksi Nosokomial di Rumah Sakit Umum Gmim Pancaran Kasih Manado. *Jurnal KESMAS*. 8(1): 23–35.
- Krisdianto, N. & Walid, M. 2023. Gambaran Tingkat Pengetahuan Obat Antibiotik Secara Rasional Pasien di Apotek Kimia Farma Pernalang. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin* 2(3): 1207-1220.
- Ku, Y. H., & Yu, W. L. 2021. Cefoperazone/Sulbactam: New Composites Against Multiresistant Gram Negative Bacteria?. *Infection, Genetics and Evolution*. 88(2021): 1–9.
- Kuntaman, K., Hadi, U., Setiawan, F., Koendori, E. B., Rusli, M., Santosaningsih, D., Severin, J., & Verbrugh, H. A. 2016. Prevalence of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus from Nose and Throat of Patients on Admission to Medical Wards Of Dr Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *SoutheaSt ASian J Trop Med Public Health Animals*. 47(1): 1–6.
- Kurniasari, S., Humaidi, F., & Sofiyati, I. 2020. Penggunaan Antibiotik Oleh Penderita Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap (IRNA) 2 RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan Tahun 2018. *Jurnal Ilmiah Farmasi Attamru*. 1(1): 15–27.
- Kurniata, P. D. M., Sari, S. W., Yanti, S. I., Alfianna, W., & Solihah, R. 2023. Pengantar Farmakologi (Konsep dan Teori). Sonmedia Publishing Indonesia.
- Kurniawan, A. R., Hidayat, Rimawati, V. E., & Putri, D. F. 2024. Identifikasi Multi Drug Resistant Organisms (MDROs) dan Pola Sensitivitas Antibiotik di Ruang Intensive Care RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari sampai Maret Tahun 2023. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 11(5): 852-861.
- Lasabuda, S. Y., & Gozali, D. 2021. Review Artikel: Manfaat Implementasi Antimicrobial Stewardship Program (ASP) Berdasarkan Perhitungan Define Daily Dose (DDD) Dalam Penggunaan Antibiotik. *Farmaka*. 19(3): 1–7.

- Levy-Blitchtein, S., Roca, I., Plasencia-Rebata, S., Vicente-Taboada, W., Velásquez-Pomar, J., Muñoz, L., Moreno-Morales, J., Pons, M. J., Del Valle-Mendoza, J., & Vila, J. 2018. Emergence and Spread of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* International Clones II and III In Lima. Peru Article Emerging Microbes and Infections. 7(119): 1-9.
- Lia Yunita, S., Novia Atmadani, R. & Titani, M. 2021. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pengetahuan dan Perilaku Penggunaan Antibiotika pada Mahasiswa Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang. Pharmaceutical Journal of Indonesia. 63(2): 119-123.
- Luo, Q., Lu, P., Chen, Y., Shen, P., Zheng, B., Ji, J., Ying, C., Liu, Z., & Xiao, Y. 2024. ESKAPE in China: Epidemiology and Characteristics of Antibiotic Resistance. Emerging Microbes and Infections. 13(1): 1-21.
- Luo, Q., Lu, P., Chen, Y., Shen, P., Zheng, B., Ji, J., Ying, C., Liu, Z., & Xiao, Y. 2021. Interplay Between ESKAPE Pathogens and Immunity in Skin Infections: An Overview of the Major Determinants of Virulence and Antibiotic Resistance. Pathogens. 10(2): 1-34.
- Macedo, G. H. R. V. De, Costa, G. D. E., Oliveira, E. R., Damasceno, G. V., Mendonça, J. S. P., Silva, L. D. S., Chagas, V. L., Bazán, J. M. N., Aliança, A. S. D. S., de Miranda, R. de C. M., Zagmignan, A., Monteiro, A. de S., & da Silva, L. C. N. 2021. Interplay Between ESKAPE Pathogens and Immunity in Skin Infections: An Overview of the Major Determinants of Virulence and Antibiotic Resistance. Pathogens. 10(2): 1-34.
- Mahmudah, F., Sumiwi, S. A., & Hartini, S. 2016. Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan ATC/DDD dan DU 90% di Bagian Bedah Digestif di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy. 5(4): 293–298.
- Mardiyantoro, F. 2017. Penyebaran Infeksi Odontogen dan Tatalaksana: Dasar Pemahaman tentang Infeksi pada Rongga Mulut dan Sekitarnya. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Marturano, J. E., & Lowery, T. J. 2019. ESKAPE Pathogens in Bloodstream Infections Are Associated With Higher Cost and Mortality but Can Be Predicted Using Diagnoses Upon Admission. Open Forum Infectious Diseases Society of America. 6(12): 1–8.

- Masoud, S. S., Kovacevich, A., Gangji, R., Nyawale, H., Nyange, M., & Ntukula, A. 2022. Extent and Resistance Patterns of ESKAPE Pathogens Isolated in Pus Swabs from Hospitalized Patients. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2022(1): 1-7.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 tahun 2016 Tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Sutariani, N. W., Juanita, R. A., & Siada, N. B. 2021. Penggunaan dan Resistensi Antibiotik di Instalasi Rawat Intensif Rumah Sakit Umum Daerah di Bali: Studi Ekologikal selama 3 Tahun Herleeyana. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 10(3): 180-189.
- Metriani, N. W., Ariyani, N. W., & Erawati, N. L. P. S. 2021. Gambaran Kejadian Infeksi Bayi Baru Lahir di Ruang Perinatologi Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya Kota Denpasar Tahun 2020. *Jurnal Ilmiah Kebidanan*. 9(2): 162–168.
- Michiels, J. E., Van Den Bergh, B., Verstraeten, N., Fauvart, M., & Michiels, J. 2016. In Vitro Emergence of High Persistence Upon Periodic Aminoglycoside Challenge in the ESKAPE Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 60(8): 4630-4637.
- Mthombeni, T. C., Burger, J. R., Lubbe, M. S., & Julyan, M. 2022. Antibiotic Consumption by Access, Watch and Reserve Index in Public Sector of Limpopo Province, South Africa: 2014–2018. *Southern African Journal of Infectious Diseases*. 37(1): 1-9.
- Muntasir, Abdulkadir, W. S., Harun, A. I., Tenda, P. E., & Makkasau. 2022. Antibiotik dan Resistensi Antibiotik. Kupang: Rizmedia Pustaka Indonesia.
- Namikawa, H., Yamada, K., Shibata, W., Fujimoto, H., Takizawa, E., Niki, M., Nakaie, K., Nakamura, Y., Oinuma, K. I., Niki, M., Takemoto, Y., Kaneko, Y., Shuto, T., & Kakeya, H. 2017. Clinical Characteristics and Low Susceptibility to Daptomycin in *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 243(3): 211-218.
- Nandhini, P., Kumar, P., Mickymaray, S., Alothaim, A. S., Somasundaram, J., & Rajan, M. 2022. Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Treatment: A Review. *Antibiotics*. 11(5): 1-21.

- Navidinia, M. 2016. The Clinical Importance of Emerging ESKAPE Pathogens in Nosocomial Infections. *Archives of Advances in Biosciences*. 7(3): 43-57.
- Oliveira, D. M. P. De, Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. 2020. Antimicrobial Resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 33(3): 1-49.
- Pancu, D. F., Scurtu, A., Macasoi, I. G., Marti, D., Mioc, M., Soica, C., Coricovac, D., Horhat, D., Poenaru, M., & Dehelean, C. 2021. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity A Pharmacotoxicological Screening. *Antibiotics*. 10(401): 1-35.
- Park, S. Y., You, J. S., Moon, S. Y., Oh, J. S., Choi, H. I., & Jung, G. W. 2021. A Literature Review of Infection with ESKAPE Pathogens in Oral and Maxillofacial Region. *Journal of Oral Medicine and Pain*. 46(3): 75-83.
- Popović, R., Tomić, Z., Tomas, A., Anđelić, N., Vicković, S., Jovanović, G., Bukumirić, D., Horvat, O., & Sabo, A. 2020. Five-Year Surveillance and Correlation of Antibiotic Consumption and Resistance of Gram-Negative Bacteria at an Intensive Care Unit in Serbia. *Journal of Chemotherapy*. 32(6): 294-303.
- Poudel, A. N., Zhu, S., Cooper, N., Little, P., Tarrant, C., Hickman, M., & Yao, G. 2023. The Economic Burden of Antibiotic Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 18(5): 1-31.
- Prahasanti, K. 2019. Gambaran Kejadian Infeksi Pada Usia Lanjut. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 3(1). 81–91.
- Prasetya, A. A. N. P. R., Wijaya, I. G. E. J. S., & Kurnianta, P. D. M. 2023. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dengan Metode ATC/DDD dan DU90% pada Pasien Pneumonia di RSD X Tahun 2022. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 9(2): 408–418.
- Priantoro, H. 2017. Hubungan Beban Kerja dan Lingkungan Kerja dengan Kejadian Burnout Perawat dalam Menangani Pasien BPJS. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 16(3): 9-16.

- Putra, M. F. R., Bahar, E., Gustia, R., Linosefa, Russilawati, & Julizar. 2024. Pola Bakteri dan Sensitivitas Antibiotik pada Hasil Kultur Pasien di Ruang Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020. SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah. 3(10): 4737–4748.
- Putri, E. D., Hasina, R., Andanalusia, M., Deccati, R. F., & Made, N. 2024. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap dengan Metode DDD (Defined Daily Dose)/100 Pasien-Hari Rawat di Rumah Sakit Universitas Mataram Tahun 2021. Jurnal Farmasi Higea. 16(2): 131–139.
- Putri, E. D., Hasina, R., Made, N., & Dewi, A. R. 2021. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap dengan Metode DDD ( Defined Daily Dose ) di Rumah Sakit Unram Tahun 2021. Sasambo Journal of Pharmacy. 2(1): 1–11.
- Putri, H. A., Akrom, A., & Risdiana, I. 2021. Analisis Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Community-Acquired Pneumonia ( Cap ) di RS PKU Muhammadiyah Gamping. Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis. 7(1): 25–33.
- Rachmawati, S., Masito, D. K., & Rachmawati, E. 2020. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Rawat Inap di RSD Dr. Soebandi Jember. Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal). 6(2): 212–220.
- Rahma, P. C., Widyantara, A. B., & Nailufar, Y. 2024. *Klebsiella pneumoniae* Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase di ICU Rumah Sakit PKU Muhammadiyah. Jurnal Kesehatan Tambusai. 5(3): 7829–7836.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. 2017. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. Molecules. 22(12): 1–23.
- Rengaraj, R., Mariappan, S., Sekar, U., & Kamalanadhan, A. 2016. Detection of Vancomycin Resistance among *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 10(2): 4–6.
- Ridwan, A., Narulita, L., Widyadi, E. D., & Suharjono, S. 2019. Analisis Penggunaan Antibiotika pada Pasien Penyakit Dalam di RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan dengan Metode ATC/DDD. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 6(3): 237–242.

- Rodrigues, D., Soska, G., Douglas, B., Aline, M., Alexandre, S., & Rigatto, M. H. 2021. Amikacin for the Treatment of Carbapenem - Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections : Clinical Efficacy and Toxicity. *Brazilian Journal of Microbiology*. 52: 1913–1919.
- Rouchmana, S., Wahyono, D., & Rahmawati, F. 2021. Evaluasi Regimen Dosis Amikasin dan Kejadian Efek Nefrotoksik Pada Penggunaan Antibiotik Amikasin di Rumah Sakit Yogyakarta. *Majalah Farmaseutik*. 17(3): 355–364.
- Sahara, N., Hidayat, Mauladi, G., & Sjahriani, T. 2023. Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Antibiotic Resistance Pattern. *Jurnal Kebidanan Malahayati*. 9(1): 1-14.
- Salmon-Rousseau, A., Martins, C., Blot, M., Buisson, M., Mahy, S., Chavanet, P., & Piroth, L. 2020. Comparative Review of Imipenem/Clastatin versus Meropenem. 50: 316–322.
- Santajit, S. & Indrawattana, N. 2016. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*. 2016(1): 1-8.
- Santoso, I., & Rostinawati, T. 2022. Perkembangan Resistensi Antibiotik Meropenem terhadap *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*, serta *Klebsiella pneumoniae* di Indonesia. *Farmaka*. 20(3): 123–134.
- Sari, A. & Safitri, I. 2016. Studi Penggunaan Antibiotika Pasien Pneumonia Anak di RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan Metode Defined Daily Dose (DDD). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 1(2). 151-162.
- Sari, P. A. K., & Tola, S. M. 2020. Kajian Penggunaan Antibiotik Spektrum Luas Pada Pasien Intensive Care Unit (ICU) RS. Islam Jakarta Cempaka Putih Selama Periode. 1(2): 37–49.
- Saxena, S., Priyadarshi, M., Saxena, A., & Singh, R. 2019. Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Pattern in Patients Admitted in I.C.U at a Tertiary Care Center. *Journal of Infection and Public Health*. 12(5): 695–699.
- Sholih, M. G., Sudarjat, H., & Saula, L. S. 2019. Gambaran Penggunaan Antibiotik Berdasarkan metode ATC/DDD dan DU 90 % di Salah Satu Puskesmas Karawang. *Health Science Growth*. 4(1): 31–37.

- Sidabalok, R., & Widayati, A. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Dengan Metode Defined Daily Dose (DDD) pada Pasien Ulkus Diabetikum di Rawat Inap RSUD Sleman Periode Januari-Desember 2020. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan Indonesia*. 2(2): 26–36.
- Sjahril, R., & Agus, R. 2018. Deteksi Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pada Pasien Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dengan Metode Kultur. *Prosiding Seminar Nasional Megabiodiversitas Indonesia*. April: 15–21.
- Soebandrio, A., Saptawati, L., Prasetyo, D. S., Rahmiati, Puspendari, N., & PAMKI. 2020. *Pedoman Nasional Penyusunan Antibiogram*, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Sugiyono, S. & Padmasari, P. 2019. Hubungan Kesesuaian Antibiotik Definitif dengan Clinical Outcome pada Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 9(1): 56-63.
- Sun, M., & Fan, J. 2021. Moxifloxacin Safe and Effective Candidate Agent for Tuberculosis Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Palliative Medicine*. 10(2): 2027–2035.
- Suri, N., Junando, M., & Afriyana, R. 2024. A Prospective Observational Study Antibiotics Rationality Among Hospitalized Patients at Intensive Care Unit (ICU) : Mix Method Study. [In Press] *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*.
- Suryanditha, P. A., Widhidewi, N. W., Paramasatiari, A. A. A. L., & Wedari, N. L. P. H. 2024. Karakteristik Bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan Kepekaannya terhadap Antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum Tabanan tahun 2018 – 2020. *Intisari Sains Medis*. 15(1): 314–318.
- Syapitri, H., Amila, & Aritonang, J. 2021. *Buku Ajar Metodologi Penelitian Kesehatan*. Malang: Ahlimedia Press.
- Tang, H., & Lai, C. 2020. Correspondence Doripenem for Treating Nosocomial. *Correspondence*. 20(January): 20–21.
- Tang, K.W.K., Millar, B.C., & Moore, J.E. 2023. Antimicrobial Resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*. 80(11387): 1-11.

- Tarina, N. T. I., & Kusuma, S. A. F. 2017. Deteksi Bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Farmaka, 15(2): 119–126. .
- Taslim, E., & Maskoen, T. T. 2016. Pola Kuman Terbanyak Sebagai Agen Penyebab Infeksi di Intensive Care Unit pada Beberapa Rumah Sakit di Indonesia. Anesthesia & Critical Care. 34(1): 33–39.
- Tim Pelaksana PPRA. 2022. Panduan Penggunaan Antibiotik. Bandar Lampung: Tim Pelaksana PPRA RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- Upa, N. F. P., Widiaty, & Prasetyadi, F. O. H. 2020. Profil Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Rujukan Berdasarkan Sistem Defined Daily Dose (DDD). MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana). 3(1): 44–51.
- Utami, E. D., Puspitasari, I., Asdie, R. H., Lukitaningsih, E., & Dahesihdewi, A. 2021. Amikasin: Profil Penggunaan pada Pasien Dewasa Rawat Inap di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta berdasarkan Fungsi Ginjal. Jurnal Farmasi Indonesia. 13(1): 1–12.
- Veličković - Radovanović, R. M., Stefanović, N., Damnjanović, I., Kocić, B., Antić, S., Dinić, M., Petrović, J., Mitić, R., & Catić - Djordjević, A. 2015. Monitoring of Antibiotic Consumption and Development of Resistance by Enterobacteria in a Tertiary Care Hospital. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 40(4): 426–430.
- Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., & Wang, H. 2020. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. International Journal of Environmental Research And Public Health. 17(17): 1-17.
- Wieczorkiewicz, S.M. & Sincak, C.A. 2016. The Pharmacist's Guide to Antimicrobial Therapy and Stewardship, The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. U.S.: American Society of Health-System Pharmacists.
- World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2023. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2024. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- World Health Organization. 2003. Introduction to Drug Utilization Research. Pennsylvania Medicine. Norway: World Health Organization.



- World Health Organization. 2020. GLASS Guide for National Surveillance Systems for Monitoring Antimicrobial Consumption in Hospitals. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2021. Antimicrobial Stewardship Interventions: A Practical Guide. Denmark: World Health Organization.
- World Health Organization. 2024a. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. [Online]. Diakses pada 25 Juli 2024. Tersedia dari: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>.
- World Health Organization. 2024b. Defined Daily Dose (DDD). [Online]. Diakses pada 25 Juli 2024. Tersedia dari: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
- World Health Organization. 2024c. Introduction to DDD Indicators. [Online]. Diakses pada 2 Agustus 2024. Tersedia dari: [https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators#:~:text=The Drug Utilization 90%25 \(DU90,of use is the DU90%25](https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators#:~:text=The Drug Utilization 90%25 (DU90,of use is the DU90%25).
- World Health Organization. 2024d. The ATC/DDD Methodology. [Online]. Diakses pada 25 Juli 2024. Tersedia dari: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>.
- World Health Organization. 2024e. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024, Bacterial Pathogens of Public Health Importance to Guide Research, Development and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. Switzerland: World Health Organization.
- Yapson, G. Y. A., Sukrama, I. D. M., Budayanti, N. N. S., & Hendrayana, M. A. 2023. Pola Kepekaan Bakteri *Acinetobacter Baumannii* Terhadap Beberapa Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar Tahun 2021. E-Jurnal Medika Udayana. 12(7): 37–44.
- Yerlina, & Syafitri, D. M. 2024. Analisis Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap Bedah di RSUD Raja Ahmad Tabib. Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia. 13(1): 65–72.
- Yobee, F. E. A., Rares, F. E. S., & Homenta, H. (2017). Isolasi dan Identifikasi Bakteri Aerob yang Berpotensi Menyebabkan Infeksi Nosokomial di Irina F Ruang Intermediate Care (IMC). Jurnal E-Biomedik (EBm). 5(1): 1–6.

- Yuniar, D., Devianti, R., & Putri, D. P. 2024. Pencegahan Penyakit Menular pada Nelayan Lansia dan Keluarga Melalui Media Booklet di Desa Ulu Sawa Kecamatan Sawa Kab.Konawe Utara. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*. 7(6). 2677–2686.
- Zahra, N. L., Yuniarti, E., Ainni, A. N., & Fitri, D. 2023. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pneumonia Dengan Metode ATC/DD dan DU 90% di Rawat Inap Rumah Sakit Umum Purbowangi Periode Tahun 2020-2022. *Usadha: Journal of Pharmacy*. 2(4): 535–542.