

RESISTENSI ANTI MIKROBA

Mekanisme, Deteksi, dan
Pengendalian

Fitra Adi Prayogo, M.Si
Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si., M.Biotech
Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.



**RESISTENSI ANTIMIKROBA:
MEKANISME, DETEKSI, DAN
PENGENDALIAN**

Fitra Adi Prayogo, M.Si

Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si., M.Biotech;

Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/ atau pidana denda paling Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empatmiliar rupiah).

**RESISTENSI ANTIMIKROBA:
MEKANISME, DETEKSI, DAN
PENGENDALIAN**

Fitra Adi Prayogo, M.Si

Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si., M.Biotech;

Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.



PT PENERBIT NAGA PUSTAKA

RESISTENSI ANTIMIKROBA: MEKANISME, DETEKSI, DAN PENGENDALIAN

Penulis :

Fitra Adi Prayogo, M.Si; Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si.,
M.Biotech; Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.

ISBN :

978-634-318-076-0

IKAPI :

No.515/JBA/2024

Editor :

Fitra Adi Prayogo, M.Si

Penyunting :

PT Penerbit Naga Pustaka

Desain Cover dan Layout :

PT Penerbit Naga Pustaka

Penerbit :

PT Penerbit Naga Pustaka

Redaksi :

Office Center: Bekasi Utara

Office Cabang: Yogyakarta

Office : 0889-8889-7779

Marketing : 0882-0196-00449

Instagram: @nagapustaka_penerbit

Website: <https://nagapustaka.store/>

E-mail: nagapustaka8@gmail.com

Cetakan Pertama **Juli** 2026

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang memperbanyak seluruh atau sebagian isi buku tanpa izin
tertulis dari Penerbit.

BUKU REFERENSI

RESISTENSI ANTIMIKROBA

Mekanisme, Deteksi, dan Pengendalian

Penulis:

Fitra Adi Prayogo, M.Si
Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si., M.Biotech
Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.

Universitas Diponegoro Press
Semarang • 2026

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku referensi berjudul *Resistensi Antimikroba: Mekanisme, Deteksi, dan Pengendalian* ini dapat diselesaikan. Buku ini disusun berdasarkan kebutuhan nyata yang penulis amati selama bertahun-tahun dalam proses pembelajaran dan penelitian di bidang mikrobiologi, biologi molekuler, dan biokimia. Kebutuhan tersebut adalah terbatasnya referensi berbahasa Indonesia yang membahas resistensi antimikroba (antimicrobial resistance, AMR) secara menyeluruh, dari sudut pandang ilmu dasar hingga implikasi klinisnya.

Resistensi antimikroba adalah salah satu ancaman kesehatan publik paling mendesak di abad ke-21. Data dari *Global Burden of Disease 2024* mencatat bahwa pada tahun 2021, lebih dari 4,71 juta kematian di seluruh dunia berkaitan dengan AMR bakteri. Di Indonesia, data surveilans nasional (SINAR 2023) dan tinjauan sistematis terbaru yang dipublikasikan di *The Lancet Regional Health – Southeast Asia* menunjukkan prevalensi AMR yang sangat tinggi pada patogen kritis: 70,7% *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem, 66% *Escherichia coli* resisten sefalosporin generasi ketiga, dan 34% *Staphylococcus aureus* berupa MRSA. Angka-angka ini menegaskan bahwa Indonesia berada dalam kondisi yang memerlukan perhatian ilmiah yang serius dan kebijakan yang segera.

Buku ini ditujukan bagi peneliti, tenaga kesehatan, akademisi, dan pengambil kebijakan yang memerlukan referensi ilmiah berbahasa Indonesia mengenai dasar-dasar molekuler AMR, metode deteksi, serta pendekatan pengendaliannya secara menyeluruh. Buku ini juga dapat dimanfaatkan oleh mahasiswa pascasarjana (S2 dan S3) di bidang biologi, mikrobiologi, biokimia, dan ilmu kesehatan sebagai sumber rujukan akademik.

Buku ini disusun dalam lima bab yang saling berkaitan. Bab 1 memberikan dasar konseptual meliputi definisi, sejarah penemuan antibiotik, data epidemiologi global dan nasional, serta klasifikasi agen antimikroba. Bab 2 membahas mekanisme resistensi pada tingkat molekuler — dari inaktivasi enzimatis beta-laktam, modifikasi target aksi, pompa efluks, hingga biofilm dan

transfer gen horizontal. Bab 3 mengulas metode deteksi dan uji sensitivitas, mulai dari uji difusi cakram Kirby-Bauer dan penentuan MIC, hingga pendekatan molekuler berbasis PCR, whole genome sequencing, dan MALDI-TOF MS. Bab 4 menyajikan profil patogen prioritas ESKAPE dalam konteks Indonesia — MRSA, ESBL, CRE, CRAB, MDR-Pseudomonas, dan MDR-TB. Bab 5 membahas strategi pengendalian AMR secara menyeluruh: program stewardship antibiotik (PPAB), pengendalian infeksi (IPC), pendekatan One Health, terapi fag, CRISPR-Cas, serta kebijakan nasional RAN-PRA 2020–2024.

Referensi yang digunakan bersumber dari jurnal internasional seperti *The Lancet*, *Nature Reviews Microbiology*, *Journal of Hospital Infection*, dan laporan resmi WHO, CDC, EUCAST, serta Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa bidang AMR berkembang dengan sangat cepat. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan masukan, koreksi, dan saran dari para pembaca untuk menyempurnakan edisi-edisi berikutnya. Akhir kata, penulis berharap buku ini dapat menjadi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan di Indonesia dan bagi upaya menghadapi ancaman resistensi antimikroba.

Semarang, 2026

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB 1 Pengantar Resistensi Antimikroba	1
1.1 Definisi: Antimikroba, Antibiotik, dan Resistensi....	
.....	1
1.2 Sejarah Penemuan Antibiotik dan Kemunculan	
Resistensi	3
1.3 Epidemiologi AMR: Data Global dan Indonesia....	6
1.4 Dampak Klinis dan Beban Ekonomi AMR	8
1.5 Klasifikasi Agen Antimikroba	10
Kesimpulan Bab 1.....	12
BAB 2 Mekanisme Resistensi pada Tingkat Molekuler	14
.....	14
2.1 Gambaran Umum Mekanisme Resistensi	14
2.2 Inaktivasi dan Modifikasi Enzimatis Antimikroba...	
.....	15
2.3 Perubahan dan Modifikasi Target Aksi Antibiotik...	
.....	18
2.4 Pompa Efluks dan Penurunan Permeabilitas	
Membran.....	20

2.5 Transfer Gen Resistensi: Plasmid, Transposon, dan Integron	23
2.6 Biofilm sebagai Mekanisme Toleransi Kolektif pada Mikroba	26
Kesimpulan Bab 2.....	29
BAB 3 Metode Deteksi dan Uji Sensitivitas Antimikroba	30
3.1 Pentingnya Uji Sensitivitas Antimikroba dalam Klinik dan Penelitian	30
3.2 Uji Difusi Cakram (Kirby-Bauer).....	31
3.3 Minimum Inhibitory Concentration (MIC): Dilusi Broth dan E-test	34
3.4 Standar Breakpoint: CLSI dan EUCAST	37
3.5 Deteksi Gen Resistensi Berbasis PCR	38
3.6 Whole Genome Sequencing (WGS) dalam Konteks AMR	41
3.7 MALDI-TOF MS: Identifikasi Cepat dan Deteksi Resistensi	43
Kesimpulan Bab 3.....	46
BAB 4 Patogen Prioritas dan Pola Resistensi di Indonesia	48
4.1 Kelompok ESKAPE dan Daftar Patogen Prioritas WHO 2024	48
4.2 Staphylococcus aureus (MRSA) dan Enterococcus (VRE).....	50

4.3 ESBL-Penghasil dan Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) di Indonesia.....	52
4.4 Acinetobacter baumannii dan Pseudomonas aeruginosa: Patogen ICU Kritis	55
4.5 Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di Indonesia	58
4.6 Perbandingan Pola AMR Indonesia dengan Negara-Negara ASEAN.....	61
Kesimpulan Bab 4.....	62
BAB 5 Pengendalian dan Pendekatan One Health	64
5.1 Kerangka Pengendalian AMR: Dari Klinik ke Kebijakan	64
5.2 Program Penatagunaan Antibiotik (PPAB) di Rumah Sakit.....	65
5.3 Pengendalian Infeksi dan Pencegahan Transmisi AMR Nosokomial.....	67
5.4 Pendekatan One Health: Keterkaitan Manusia, Hewan, dan Lingkungan	69
5.5 Pendekatan Alternatif: Vaksinasi, Fag Terapi, dan CRISPR-Cas	71
5.6 Kebijakan Nasional Indonesia: RAN-PRA 2020–2024 dan Agenda ke Depan	74
Kesimpulan Bab 5.....	77
GLOSARIUM.....	78
TENTANG PENULIS.....	83

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Klasifikasi tingkat resistensi (MDR, XDR, PDR).....	3
Tabel 1.2 Beban kematian akibat AMR global (2019–2050).....	6
Tabel 1.3 Prevalensi AMR patogen utama di RS dan komunitas Indonesia.....	8
Tabel 1.4 Dampak klinis dan ekonomi AMR	9
Tabel 1.5 Kategori klasifikasi WHO AWaRe beserta kriteria dan contoh antibiotik.....	12
Tabel 2.1 Klasifikasi beta-laktamase berdasarkan kelas molekuler Ambler	16
Tabel 2.2 Mekanisme modifikasi target aksi untuk berbagai kelas antibiotik	20
Tabel 2.3 Sistem pompa efluks dan mekanisme penurunan permeabilitas penting secara klinis	23
Tabel 3.1 Keunggulan dan keterbatasan uji difusi cakram Kirby-Bauer	34
Tabel 3.2 Perbandingan tiga metode AST fenotipik utama.....	36
Tabel 3.3 Perbandingan sistem breakpoint CLSI dan EUCAST	38
Tabel 3.4 Gen resistensi prioritas yang dideteksi dengan PCR dan signifikansinya	41
Tabel 3.5 Perbandingan komprehensif metode AST dan deteksi AMR.....	46
Tabel 4.1 Anggota kelompok ESKAPE dan kategorisasinya dalam WHO BPP 2024	49
Tabel 4.2 Pilihan terapi untuk infeksi MRSA berdasarkan lokasi infeksi	51
Tabel 4.3 Prevalensi carbapenem-resistant Enterobacterales di Indonesia	54
Tabel 4.4 Pilihan terapi CRE berdasarkan mekanisme carbapenemase	55

Tabel 4.5 Prevalensi dan mekanisme resistensi CRAB dan CRPA di Indonesia	58
Tabel 4.6 Klasifikasi resistensi M. tuberculosis dan prevalensi di Indonesia	59
Tabel 4.7 Perbandingan AMR Indonesia vs. negara ASEAN dan Uni Eropa.....	61
Tabel 5.1 Tujuh komponen inti Program Penatagunaan Antibiotik (PPAB).....	66
Tabel 5.2 Komponen utama IPC untuk pengendalian transmisi AMR di RS	68
Tabel 5.3 Perbandingan pendekatan alternatif pengendalian AMR	74
Tabel 5.4 Evaluasi capaian RAN-PRA 2020–2024 per area strategis	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Perbedaan mekanisme kerja antibiotik bakterisidal vs. bakteriostatik	2
Gambar 1.2 Garis waktu penemuan kelas antibiotik utama dan kemunculan resistensi pertama	5
Gambar 1.3 Peta dunia distribusi beban kematian akibat AMR per 100.000 penduduk (GBD 2021)	7
Gambar 1.4 Klasifikasi antimikroba berdasarkan target kerja seluler	11
Gambar 2.1 Empat mekanisme utama resistensi antimikroba dalam sel bakteri gram-negatif	15
Gambar 2.2 Mekanisme hidrolisis cincin beta-laktam oleh beta-laktamase Kelas A vs. Kelas B	17
Gambar 2.3 Sistem pompa efluks RND tiga komponen (AcrAB-TolC) pada <i>E. coli</i>	21
Gambar 2.4 Hierarki penyebaran gen resistensi melalui elemen genetik bergerak	25
Gambar 2.5 Siklus hidup biofilm (lima tahap) dan sel persister	27
Gambar 3.1 Alur kerja laboratorium AST dari pengambilan spesimen hingga pelaporan	31
Gambar 3.2 Contoh hasil uji Kirby-Bauer pada lempeng Mueller-Hinton Agar	33
Gambar 3.3 Skema 96-well plate untuk uji broth microdilution MIC	35
Gambar 3.4 Diagram alur multiplex PCR untuk deteksi gen resistensi	39
Gambar 3.5 Prinsip kerja MALDI-TOF MS untuk identifikasi bakteri dan deteksi resistensi	45
Gambar 4.1 Infografis hierarki WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024	49
Gambar 4.2 Peta distribusi prevalensi ESBL pada Enterobacterales di RS Indonesia	53
Gambar 4.3 Distribusi gen carbapenemase pada isolat CRAB Indonesia (studi 12 RS)	57

Gambar 5.1 Distribusi tingkat perkembangan PPAB di 516 RS Indonesia (2023)	70
---	-----------

BAB 1

Pengantar Resistensi Antimikroba

1.1 Definisi: Antimikroba, Antibiotik, dan Resistensi

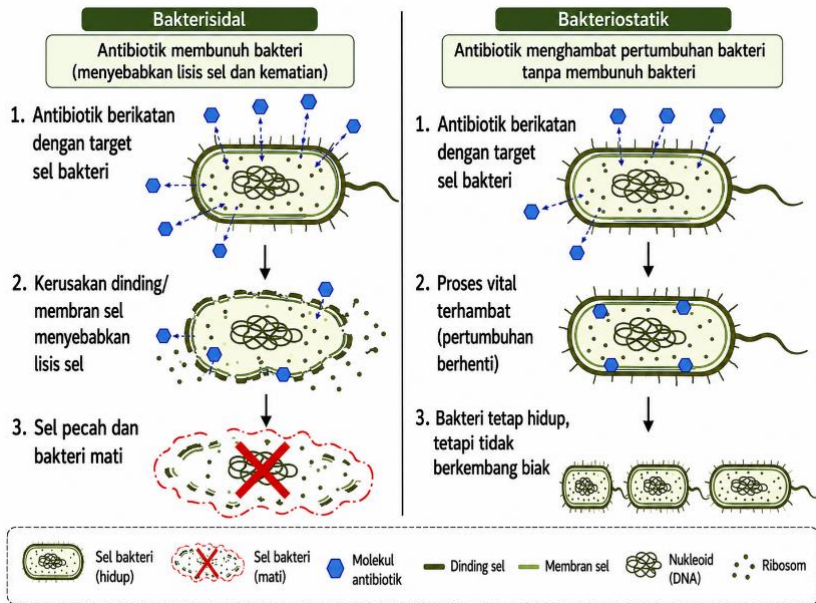
Dalam praktik klinik dan literatur sains, istilah antimikroba dan antibiotik sering digunakan secara bergantian, meskipun secara teknis keduanya memiliki cakupan yang berbeda. Perbedaan ini berpengaruh pada cara membaca laporan sensitivitas laboratorium dan menentukan terapi yang tepat.

1.1.1 Antimikroba

Antimikroba (antimicrobials) adalah istilah luas yang mencakup semua agen kimia — baik alami, semisintetik, maupun sintetik — yang mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit. Dengan demikian, antivirus, antijamur (antifungi), dan antiparasit semuanya termasuk dalam kelompok antimikroba.

Berdasarkan mekanisme efeknya terhadap sel target, antimikroba dibagi menjadi dua kategori fungsional utama:

1. **Bakterisidal:** agen yang secara aktif membunuh sel mikroba. Contoh: aminoglikosida, fluorokuinolon, beta-laktam.
2. **Bakteriostatik:** agen yang hanya menghambat pertumbuhan tanpa membunuh sel secara langsung. Contoh: tetrasiklin, kloramfenikol, sulfonamid.



Gambar 1.1. Ilustrasi skematis perbedaan mekanisme kerja antibiotik bakterisidal dan agen yang bersifat bakteriostatik. Panah merah menunjukkan kematian sel; panah kuning menunjukkan hambatan pertumbuhan.

1.1.2 Antibiotik

Antibiotik secara harfiah berarti 'melawan kehidupan' (anti = melawan; bios = kehidupan). Dalam pengertian sempit, antibiotik adalah senyawa yang diproduksi oleh satu mikroorganisme dan bersifat toksik bagi mikroorganisme lain. Penicillin G, misalnya, dihasilkan oleh jamur *Penicillium chrysogenum* dan bersifat mematikan bagi sejumlah bakteri gram positif.

Dalam penggunaan modern, antibiotik mencakup senyawa alami maupun turunan semisintetik dan sintetiknya yang ditujukan khusus untuk bakteri. Secara praktis, kata 'antibiotik' sering digunakan sebagai sinonim dari 'antibakteri', dan penggunaan ini sudah diterima luas dalam literatur klinis.

1.1.3 Resistensi Antimikroba (AMR)

Resistensi antimikroba (antimicrobial resistance, AMR) terjadi ketika suatu mikroorganisme memiliki kemampuan untuk

tumbuh, bereproduksi, dan menyebabkan infeksi meskipun terpapar oleh agen antimikroba pada konsentrasi yang seharusnya mampu menghambat atau membunuhnya. Hal ini berarti pengobatan standar menjadi tidak efektif, dan infeksi menjadi lebih sulit — bahkan tidak dapat — diobati dengan obat yang tersedia (World Health Organization [WHO], 2023).

Penting dibedakan tiga istilah turunan yang sering muncul dalam laporan klinis dan jurnal AMR:

Istilah	Singkatan	Definisi
Multidrug-Resistant	MDR	Resisten terhadap ≥ 1 agen dari ≥ 3 kelas antimikroba berbeda
Extensively Drug-Resistant	XDR	Resisten terhadap semua kelas kecuali 1–2 kelas antimikroba
Pandrug-Resistant	PDR	Resisten terhadap semua kelas antimikroba yang tersedia

Tabel 1.1. Klasifikasi tingkat resistensi berdasarkan jumlah kelas antimikroba yang tidak efektif (Magiorakos et al., 2012).

1.2 Sejarah Penemuan Antibiotik dan Kemunculan Resistensi

Sejarah penemuan antibiotik dan kemunculan resistensi menunjukkan satu pola yang konsisten: setiap kali antibiotik baru digunakan secara klinis, resistensi terhadapnya muncul dalam beberapa tahun.

1.2.1 Era Pra-Antibiotik

Sebelum tahun 1940-an, infeksi bakteri seperti pneumonia, sepsis, tuberkulosis, dan infeksi luka merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Tidak ada agen kimia yang andal untuk membunuh bakteri di dalam tubuh manusia tanpa menimbulkan kerusakan berat pada sel inang. Terapi saat itu terbatas pada antiseptik topikal, perak koloid, dan obat-obat sulfa generasi pertama dengan toksisitas tinggi.

1.2.2 Penemuan Penisilin (1928)

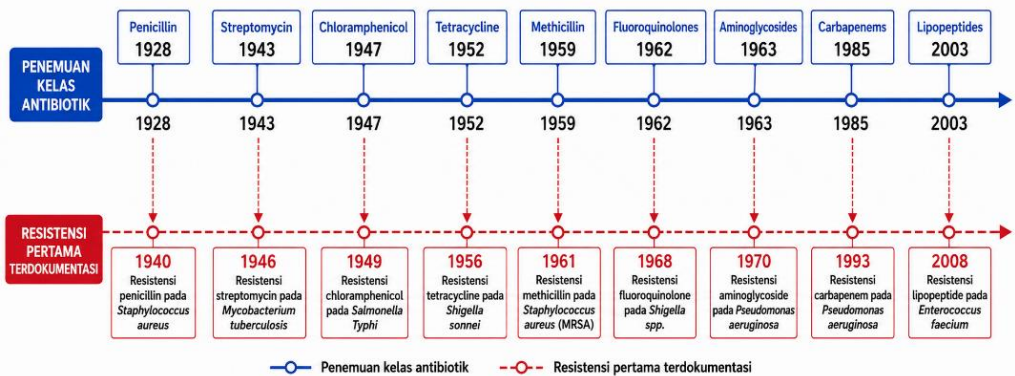
Pada tahun 1928, Alexander Fleming mengamati bahwa koloni jamur *Penicillium notatum* (kini dikenal sebagai *P. chrysogenum*) yang mencemari cawan agar berisi kultur *Staphylococcus* miliknya menghasilkan zona bening di sekitarnya — area di mana bakteri tidak dapat tumbuh. Fleming mengisolasi substansi aktif tersebut dan menamainya penisilin. Ia juga telah memperingatkan dalam ceramah Nobel-nya tahun 1945 bahwa penggunaan penisilin yang tidak tepat dapat memunculkan bakteri yang resisten (Fleming, 1945, dalam Butler & Capon, 2026).

Howard Florey dan Ernst Chain kemudian memurnikan penisilin untuk penggunaan klinis di Universitas Oxford pada 1940, dan pada akhir Perang Dunia II, produksi penisilin telah mencapai skala industri. Namun, bahkan sebelum penisilin dipasarkan secara luas, penicillinase — enzim yang mampu menghidrolisis cincin beta-laktam penisilin — telah ditemukan pada isolat *Staphylococcus* dari pasien rumah sakit di Inggris pada tahun 1944 (Journal of Ethics – AMA, 2024).

1.2.3 Era Emas Antibiotik (1940–1970-an)

Kurun 1940–1970-an dikenal sebagai 'era emas' penemuan antibiotik. Dalam periode ini, hampir seluruh kelas antibiotik yang kita gunakan saat ini ditemukan: streptomisin (1943), kloramfenikol (1947), tetrasiklin (1952), eritromisin (1952), vankomisin (1953), rifampisin (1957), dan metisilin (1959). Masing-masing kelas baru mengatasi tantangan resistensi terhadap kelas sebelumnya.

Sejak 1970-an, laju penemuan kelas antibiotik benar-benar baru melambat tajam. Kelas antibiotik yang benar-benar baru dan terakhir berhasil dipasarkan adalah daptomisin (lipopeptida siklik) pada tahun 2003. Terhentinya penemuan antibiotik baru menjadi salah satu penyebab utama krisis AMR saat ini (WHO, 2024).



Gambar 1.2. Garis waktu (timeline) penemuan kelas antibiotik utama (1928–2000) dan kemunculan resistensi pertama terhadap masing-masing kelas, menunjukkan pola jeda waktu yang semakin singkat.

1.2.4 Akselerasi Resistensi (1980-an–Sekarang)

Sejak 1980-an, laju kemunculan resistensi semakin cepat sementara penemuan antibiotik baru semakin lambat. Penyalahgunaan antibiotik di sektor manusia (konsumsi tanpa resep, tidak menyelesaikan rangkaian pengobatan), sektor peternakan (penggunaan sebagai growth promoter), dan buruknya sanitasi di banyak negara berpenghasilan rendah-menengah mempercepat seleksi dan penyebaran gen resistensi (de Kraker et al., 2016).

Fakta Kunci

Tahun 1942: Resistensi pertama penisilin ditemukan pada *Staphylococcus aureus* di rumah sakit Inggris.

Tahun 1961: MRSA (Methicillin-resistant *S. aureus*) pertama kali dilaporkan, hanya 2 tahun setelah metisilin diperkenalkan.

Tahun 1996: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pertama kali dilaporkan.

Saat ini: PDR (Pandrug-Resistant) sudah ditemukan pada beberapa isolat *Acinetobacter* dan *Klebsiella*.

1.3 Epidemiologi AMR: Data Global dan Indonesia

Bagian ini menyajikan data epidemiologi AMR yang bersumber dari studi sistematis berskala besar dan laporan surveilans resmi.

1.3.1 Beban AMR Global

Studi paling menyeluruh mengenai beban AMR global diterbitkan dalam *The Lancet* pada 2024, oleh Global Burden of Disease (GBD) AMR Collaborators. Studi ini menganalisis data dari 204 negara mencakup 22 patogen, 84 kombinasi patogen-obat, dan 11 sindrom infeksi, dengan rentang waktu 1990–2021 dan proyeksi hingga 2050.

Temuan utama studi tersebut menunjukkan bahwa pada tahun 2021, sebanyak 4,71 juta kematian secara global terkait dengan AMR bakteri, dan 1,14 juta di antaranya disebabkan langsung oleh AMR (Naghavi et al., 2024). Proyeksi menunjukkan angka ini akan meningkat menjadi 1,91 juta kematian akibat AMR pada tahun 2050.

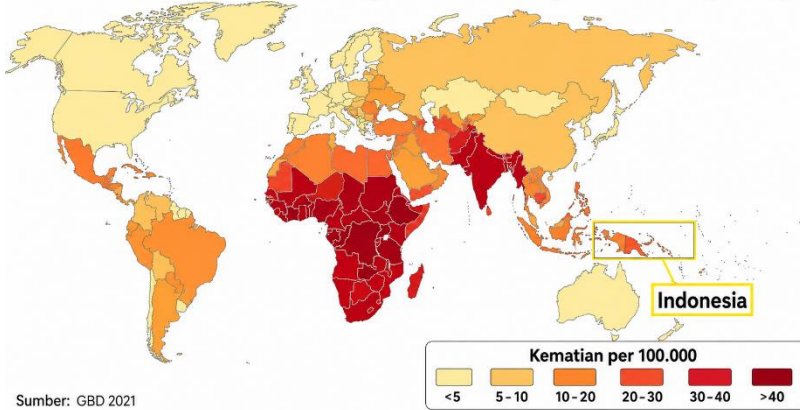
Indikator	Tahun 2019	Tahun 2021	Proyeksi 2050
Kematian langsung akibat AMR	1,27 juta	1,14 juta	1,91 juta
Kematian terkait AMR	4,95 juta	4,71 juta	8,22 juta
Satu dari berapa kematian anak < 5 tahun	1 dari 5	1 dari 5	Diproyeksi meningkat

Tabel 1.2. Data beban kematian akibat AMR global (Naghavi et al., 2024; WHO, 2023; CDC, 2024).

1.3.2 Distribusi Beban AMR per Wilayah

Beban AMR tidak merata di seluruh dunia. Negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (low and middle-income countries, LMICs) menanggung beban yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi. Sub-Sahara Afrika dan Asia Selatan mencatat angka kematian akibat AMR per 100.000 penduduk yang paling tinggi. Asia Tenggara, termasuk Indonesia, juga termasuk dalam kelompok dengan beban tinggi (Naghavi et al., 2024).

Kematian akibat AMR per 100.000 penduduk (2021)



Gambar 1.3. Peta dunia menunjukkan distribusi beban kematian akibat AMR per 100.000 penduduk berdasarkan data GBD 2021. Warna merah tua menunjukkan beban tertinggi (Sub-Sahara Afrika dan Asia Selatan). Indonesia ditandai dengan kotak kuning.

1.3.3 Situasi AMR di Indonesia

Indonesia teridentifikasi sebagai salah satu negara dengan prevalensi AMR tertinggi di dunia. Faktor-faktor yang berkontribusi antara lain: beban penyakit infeksi yang tinggi, regulasi penjualan antibiotik tanpa resep yang lemah di sektor manusia dan veteriner, serta keterbatasan infrastruktur surveilans AMR secara nasional (Gach et al., 2024).

Tinjauan sistematis terbaru yang diterbitkan di The Lancet Regional Health – Southeast Asia (Gach et al., 2024) menganalisis 102 penelitian dengan 19.517 isolat bakteri dari rumah sakit dan komunitas di Indonesia. Hasilnya menunjukkan angka resistensi yang tinggi pada bakteri gram-negatif kritis:

Patogen	Antibiotik	% Resistensi (RS)	% Resistensi (Komunitas)
Acinetobacter baumannii	Carbapenem	70,7%	Data terbatas
Pseudomonas aeruginosa	Carbapenem	35,8%	Data terbatas

Patogen	Antibiotik	% Resistensi (RS)	% Resistensi (Komunitas)
Klebsiella pneumoniae	Carbapenem	21,6%	28,3%
Escherichia coli	Carbapenem	18,3%	15,7%
Staphylococcus aureus	Methicillin (MRSA)	22,2%	11,1%
Streptococcus pneumoniae	Penicillin	29,9%	23,9%

Tabel 1.3. Prevalensi AMR pada patogen utama di rumah sakit (RS) dan komunitas di Indonesia (Gach et al., 2024). RS = Rumah Sakit.

Data dari Sistem Surveilans Resistensi Antimikroba Indonesia (SINAR) 2023 yang dipresentasikan pada Kongres Internasional Kemoterapeutika Antimikroba ke-33 di Istanbul, Turki, mengonfirmasi angka yang sejalan: resistensi *E. coli* terhadap sefalosporin generasi ketiga mencapai 66%, dan MRSA ditemukan pada 34% isolat *S. aureus* dari rumah sakit sentinel yang berpartisipasi (SINAR, 2024).

Catatan Konteks Indonesia

Data AMR Indonesia masih jauh lebih sedikit dibandingkan negara-negara tetangga seperti Thailand dan Vietnam.

Pengumpulan data surveilans AMR nasional yang sistematis baru mulai diperkuat melalui Rencana Aksi Nasional (RAN) AMR 2020–2024.

Ketersediaan data yang baik sangat diperlukan untuk mengidentifikasi intervensi yang paling tepat sasaran.

1.4 Dampak Klinis dan Beban Ekonomi AMR

1.4.1 Dampak Klinis

Dari perspektif klinis, AMR berdampak langsung pada tiga hal utama: perpanjangan durasi rawat inap, peningkatan angka kematian, dan keterbatasan pilihan terapi. Pasien yang terinfeksi bakteri resisten memerlukan waktu rawat yang lebih lama, terapi

empiris yang sering tidak tepat di awal, dan akhirnya membutuhkan antibiotik lini terakhir (reserve antibiotics) yang biasanya lebih mahal, lebih toksik, dan sering tidak tersedia di fasilitas kesehatan tingkat dasar.

AMR juga secara tidak langsung mengancam prosedur medis modern yang bergantung pada keberhasilan profilaksis antibiotik, seperti operasi bedah, kemoterapi kanker, transplantasi organ, dan pemasangan implan. Jika profilaksis antibiotik tidak efektif karena resistensi, risiko infeksi pasca-prosedur akan meningkat signifikan (WHO, 2023).

1.4.2 Beban Ekonomi

Selain beban klinis, AMR juga menimbulkan kerugian ekonomi yang besar. Biaya tambahan yang ditanggung sistem kesehatan meliputi lama rawat inap lebih panjang, penggunaan antibiotik lini kedua dan ketiga yang lebih mahal, serta biaya laboratorium diagnostik yang lebih intensif. Di Amerika Serikat saja, AMR diperkirakan menyebabkan lebih dari 35.000 kematian dan menghabiskan lebih dari 20 miliar dolar AS per tahun dalam biaya layanan kesehatan langsung (CDC, 2024).

Pada skala global, apabila tidak ada intervensi yang efektif, AMR diproyeksikan dapat mengurangi PDB global sebesar 3,5% pada tahun 2050 melalui penurunan produktivitas tenaga kerja, peningkatan biaya kesehatan, dan berkurangnya output ekonomi akibat kematian dini (de Kraker et al., 2016).

Kategori Dampak	Indikator	Estimasi Angka
Klinis – Global	Kematian langsung per tahun (2021)	1,14 juta jiwa
Klinis – AS	Infeksi resisten per tahun	> 2,8 juta kasus
Klinis – AS	Kematian langsung per tahun	> 35.000 jiwa
Ekonomi – Global	Potensi penurunan PDB pada 2050	–3,5% PDB global
Ekonomi – AS	Biaya langsung per tahun	> USD 20 miliar

Tabel 1.4. Ringkasan dampak klinis dan ekonomi AMR (WHO, 2023; CDC, 2024; de Kraker et al., 2016).

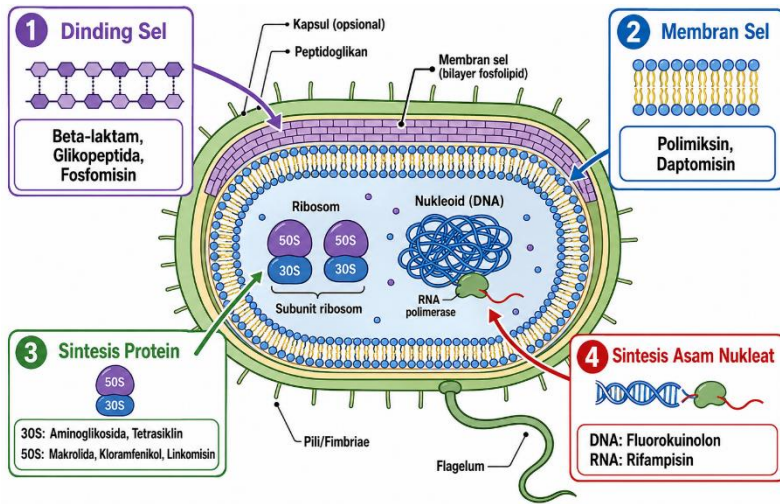
1.5 Klasifikasi Agen Antimikroba

Antimikroba dapat diklasifikasikan menggunakan beberapa pendekatan: berdasarkan target kerja seluler, spektrum aktivitas, struktur kimia, atau klasifikasi kebijakan WHO (AWaRe). Klasifikasi ini relevan untuk pemilihan terapi empiris dan analisis pola resistensi silang (cross-resistance).

1.5.1 Klasifikasi Berdasarkan Target Kerja

Pendekatan klasifikasi ini mengelompokkan antibiotik berdasarkan struktur sel bakteri yang menjadi sasaran kerjanya. Terdapat empat target utama yang saat ini dieksploitasi secara klinis:

- a. Sintesis dinding sel (peptidoglikan):** Beta-laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam) dan glikopeptida (vankomisin, teikoplanin) bekerja dengan menghambat pembentukan atau ikatan silang peptidoglikan, yang mengakibatkan lisis sel osmotik.
- b. Integritas membran sel:** Polimiksin (colistin) dan daptomisin berinteraksi langsung dengan fosfolipid membran plasma bakteri, menyebabkan kebocoran isi sel. Golongan ini bersifat bakterisidal secara cepat.
- c. Sintesis protein (ribosom):** Antibiotik yang menasar ribosom 30S (aminoglikosida, tetrasiklin) menghambat tahap awal translasi mRNA. Antibiotik yang menasar ribosom 50S (makrolida, kloramfenikol, linezolid) menghambat elongasi rantai peptida.
- d. Sintesis asam nukleat:** Fluorokuinolon menghambat DNA girase dan topoisomerase IV yang diperlukan untuk replikasi dan perbaikan DNA. Rifampisin menghambat RNA polimerase DNA-dependen sehingga transkripsi terhenti.



Gambar 1.4. Diagram klasifikasi antimikroba berdasarkan target kerja seluler. Empat cabang utama ditampilkan: dinding sel, membran sel, sintesis protein, dan sintesis asam nukleat. Setiap cabang mencantumkan contoh kelas antibiotik.

1.5.2 Klasifikasi Berdasarkan Spektrum Aktivitas

Spektrum aktivitas menggambarkan rentang spesies bakteri yang dapat diinhibisi oleh suatu antibiotik. Antibiotik berspektrum sempit (misalnya penisilin G) hanya efektif terhadap kelompok bakteri terbatas, sedangkan antibiotik berspektrum luas (misalnya karbapenem) aktif terhadap banyak spesies bakteri gram positif maupun gram negatif. Penggunaan antibiotik berspektrum luas yang tidak perlu merupakan salah satu pendorong utama AMR karena juga membunuh bakteri komensal normal dan memberikan tekanan seleksi pada bakteri resisten.

1.5.3 Klasifikasi WHO AWaRe

WHO mengembangkan sistem klasifikasi AWaRe (Access, Watch, Reserve) sebagai alat panduan stewardship antibiotik global. Klasifikasi ini pertama kali diperkenalkan pada 2017 dan terus diperbarui, dengan versi terbaru pada 2023 mencakup 41 antibiotik esensial untuk lebih dari 30 jenis infeksi klinis (Hsia et al., 2024).

Kategori AWARe	Kriteria	Contoh Antibiotik
Access	Spektrum sempit, efek samping rendah, biaya murah, cocok untuk terapi empiris lini pertama	Amoksisilin, Ampisilin, Trimetoprim-sulfametoksazol
Watch	Spektrum lebih luas, risiko AMR lebih tinggi, sebaiknya hanya digunakan di RS atau pada kasus tertentu	Fluorokuinolon, Karbapenem, Sefalosporin gen. 3–4
Reserve	Cadangan terakhir untuk MDR/XDR/PDR; penggunaan harus sangat dibatasi	Colistin, Linezolid, Tigesiklin, Seftazidim-avibaktam

Tabel 1.5. Kategori klasifikasi WHO AWARe beserta kriteria dan contoh antibiotik (Hsia et al., 2024; WHO, 2023).

Target WHO adalah agar setidaknya 60% konsumsi antibiotik total di setiap negara berasal dari kelompok Access. Studi dari berbagai negara menunjukkan banyak LMICs, termasuk Indonesia, masih belum mencapai target ini karena tingginya penggunaan antibiotik Watch di fasilitas rawat jalan (Sajjad et al., 2024).

Kesimpulan Bab 1

Berikut rangkuman dasar konseptual AMR dari bab ini.

1. Antimikroba adalah istilah luas yang mencakup semua agen antivirus, antijamur, antiparasit, dan antibakteri. Antibiotik secara spesifik mengacu pada agen untuk bakteri.
2. Resistensi antimikroba (AMR) didefinisikan sebagai kemampuan mikroba untuk bertahan terhadap konsentrasi antimikroba yang seharusnya mampu membunuh atau menghambatnya. Tingkat resistensi dibedakan menjadi MDR, XDR, dan PDR.
3. Secara historis, resistensi selalu muncul segera setelah antibiotik baru diperkenalkan. Era emas penemuan antibiotik (1940–1970-an) telah berakhir, dan sejak 2003 tidak ada kelas antibiotik baru yang berhasil dipasarkan.

4. Secara global, AMR menyebabkan 1,14 juta kematian langsung dan 4,71 juta kematian terkait pada tahun 2021, dan proyeksi 2050 menunjukkan angka ini akan terus meningkat.
5. Di Indonesia, prevalensi AMR tergolong tinggi: *A. baumannii* resisten karbapenem (CRAB) mencapai 70,7% di rumah sakit, MRSA 22,2%, dan *E. coli* resisten sefalosporin gen. 3 mencapai 66%.
6. Klasifikasi antimikroba dapat dilakukan berdasarkan target sel, spektrum, atau sistem AWaRe WHO (Access–Watch–Reserve) yang digunakan sebagai panduan stewardship antibiotik global.

BAB 2

Mekanisme Resistensi pada Tingkat Molekuler

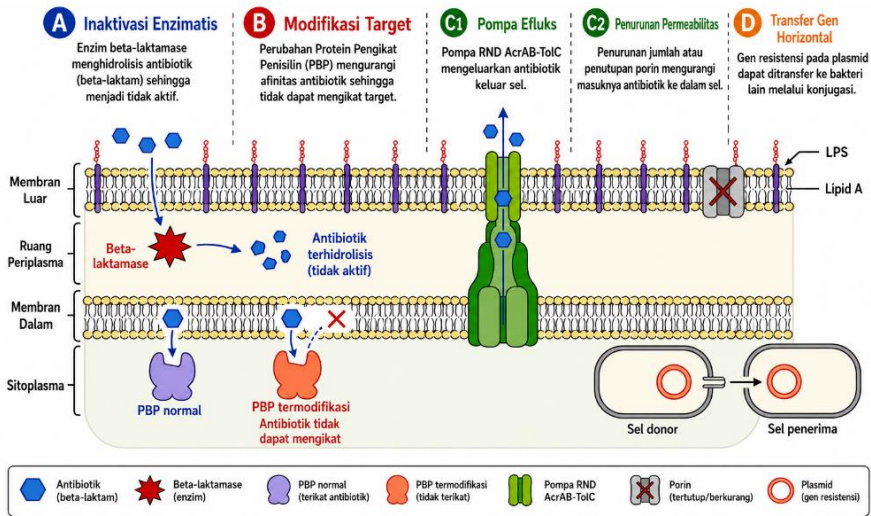
2.1 Gambaran Umum Mekanisme Resistensi

Resistensi antimikroba bukan fenomena tunggal. Bakteri menggunakan beragam strategi biokimiawi dan genetik untuk bertahan terhadap agen antimikroba. Pengetahuan tentang mekanisme ini diperlukan untuk memilih terapi yang tepat, mendesain obat baru, dan mengembangkan uji diagnostik yang akurat.

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba dikelompokkan menjadi empat kategori utama, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.1:

- a. Inaktivasi atau modifikasi enzimatis terhadap agen antimikroba.
- b. Perubahan target aksi antibiotik di dalam sel bakteri.
- c. Penurunan akumulasi antibiotik di dalam sel melalui pompa efluks dan penurunan permeabilitas membran.
- d. Transfer gen resistensi secara horizontal antar bakteri melalui elemen genetik bergerak.

Selain empat mekanisme tersebut, biofilm memberikan lapisan perlindungan tambahan yang memungkinkan populasi bakteri bertahan terhadap konsentrasi antibiotik jauh di atas MIC normal. Setiap mekanisme dibahas secara terpisah dalam subbab berikut, berikut contoh klinis dan implikasinya terhadap pemilihan terapi.



Gambar 2.1. Gambaran skematis empat mekanisme utama resistensi antimikroba dalam sel bakteri gram-negatif: (A) inaktivasi enzimatis, (B) modifikasi target, (C) pompa efluks dan penurunan permeabilitas, (D) transfer gen horizontal melalui plasmid.

2.2 Inaktivasi dan Modifikasi Enzimatis Antimikroba

Inaktivasi enzimatis adalah mekanisme resistensi yang paling banyak dipelajari dan secara klinis paling relevan, terutama untuk antibiotik golongan beta-laktam. Bakteri memproduksi enzim yang secara kimia mengubah struktur antibiotik sehingga senyawa tersebut kehilangan kemampuannya untuk mengikat target spesifik.

2.2.1 Beta-laktamase: Enzim Utama Resistensi Beta-laktam

Beta-laktamase adalah enzim yang menghidrolisis cincin beta-laktam — struktur empat atom yang menjadi inti aktivitas antibiotik golongan penisilin, sefalosporin, karbapenem, dan monobaktam. Ketika cincin ini diputus secara enzimatik, antibiotik tidak lagi dapat berikatan dengan Penicillin-Binding Protein (PBP) dan kehilangan aktivitas antibakterinya sepenuhnya (Papp-Wallace & Bonomo, 2024).

Saat ini terdapat lebih dari 1.300 jenis beta-laktamase alami yang telah diidentifikasi. Enzim-enzim ini diklasifikasikan

berdasarkan struktur molekuler dan mekanisme katalitiknya ke dalam empat kelas (Ambler Classes A–D):

Kelas Ambler	Mekanisme Katalitik	Enzim Utama	Substrat yang Dihidrolisis
Kelas A	Serin aktif	TEM-1, SHV-1, CTX-M, KPC	Penisilin, ESBL, Karbapenem (KPC)
Kelas B	Metalo (Zn^{2+})	NDM-1, VIM, IMP	Hampir semua beta-laktam termasuk karbapenem
Kelas C	Serin aktif	AmpC (CMY, FOX)	Sefalosporin, resisten inhibitor klavulanat
Kelas D	Serin aktif	OXA-48, OXA-23	Penisilin, beberapa karbapenem

Tabel 2.1. Klasifikasi beta-laktamase berdasarkan kelas molekuler Ambler (Papp-Wallace & Bonomo, 2024; Bush et al., 2010).

2.2.2 Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) adalah subkelompok beta-laktamase Kelas A yang mengalami mutasi titik sehingga spektrum hidrolisisnya diperluas mencakup sefalosporin generasi ketiga dan keempat (seperti seftriakson dan sefepim), serta aztreonam. ESBL yang paling umum ditemukan secara klinis adalah tipe CTX-M, terutama CTX-M-15, yang gen-nya sering dibawa oleh plasmid yang mudah berpindah antar spesies bakteri (Cantón & Coque, 2006).

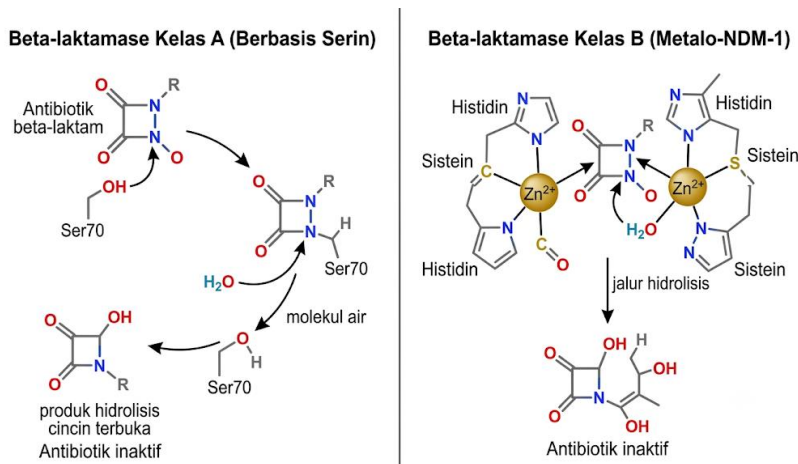
Organisme penghasil ESBL tidak dapat diterapi dengan antibiotik golongan sefalosporin generasi berapa pun, dan secara klinis harus dianggap resisten terhadap semua beta-laktam kecuali karbapenem dan kombinasi beta-laktam/inhibitor generasi terbaru. Di Indonesia, prevalensi ESBL pada *E. coli* dan *K. pneumoniae* sangat tinggi, mencapai 66% dan 52–79% di rumah sakit (Gach et al., 2024; SINAR, 2024).

2.2.3 Metallo-Beta-Lactamase (MBL) dan Resistensi Karbapenem

Karbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem) selama bertahun-tahun menjadi antibiotik cadangan untuk infeksi yang disebabkan oleh ESBL-penghasil dan bakteri gram-negatif MDR.

Namun, kemunculan Carbapenemase — beta-laktamase yang mampu menghidrolisis karbapenem — telah mengancam keefektifan antibiotik lini terakhir ini secara serius.

Metallo-beta-lactamase (MBL) kelas B, termasuk NDM-1 (New Delhi Metallo-beta-lactamase-1), VIM, dan IMP, menggunakan ion seng (Zn^{2+}) sebagai kofaktor katalitik. Tidak ada inhibitor MBL yang telah disetujui secara klinis hingga saat ini, sehingga MBL-penghasil sangat sulit diobati. Gen blaNDM-1 umumnya dibawa oleh plasmid multiresisten yang juga membawa gen resistensi terhadap aminoglikosida, kuinolon, dan trimetoprim (Cantón & Coque, 2006).



Gambar 2.2. Mekanisme hidrolisis cincin beta-laktam oleh beta-laktamase Kelas A (berbasis serin) vs. Kelas B (metalo). Panel kiri: ikatan kovalen serin dengan cincin beta-laktam yang kemudian dihidrolisis. Panel kanan: koordinasi Zn^{2+} dengan substrat pada situs aktif MBL.

2.2.4 Enzim Modifikasi Aminoglikosida

Selain beta-laktamase, bakteri juga dapat menginaktivasi antibiotik lain melalui enzim modifikasi kimia. Aminoglikosida (gentamisin, amikasin, tobramisin) adalah contohnya. Tiga jenis enzim bekerja dengan cara berbeda: Acetyltransferase (AAC) menambahkan gugus asetil, Nucleotidyltransferase (ANT)

menambahkan gugus nukleotidil, dan Phosphotransferase (APH) menambahkan gugus fosfat pada gugus hidroksil atau amino spesifik dari molekul aminoglikosida. Modifikasi kimia ini mencegah pengikatan aminoglikosida ke ribosom 30S sehingga aktivitas antibakteri hilang (Ramirez & Tolmasky, 2010).

Poin Kunci: Implikasi Klinis Enzim Resistensi

Setiap beta-laktamase memiliki profil substrat yang berbeda — penting untuk mengetahui kelas enzim yang ada, bukan hanya melihat hasil 'resisten' di laporan laboratorium.

KPC (Kelas A) dihambat oleh avibaktam dan relebaktam, tetapi TIDAK oleh klavulanat atau tazobaktam.

MBL (Kelas B) tidak dihambat oleh inhibitor beta-laktamase yang saat ini tersedia secara klinis di Indonesia.

OXA-48 (Kelas D) sulit dideteksi oleh tes fenotipik rutin karena aktivitas karbapenemase yang relatif lemah.

2.3 Perubahan dan Modifikasi Target Aksi Antibiotik

Antibiotik bekerja dengan cara mengikat target spesifik di dalam sel bakteri — misalnya protein, enzim, atau asam nukleat. Apabila target ini mengalami perubahan struktural melalui mutasi atau modifikasi enzimatik, antibiotik tidak lagi dapat berikatan secara efektif, sehingga efek antibakterinya hilang.

2.3.1 Modifikasi Penicillin-Binding Protein (PBP)

Penicillin-Binding Protein (PBP) adalah transpeptidase yang mengkatalisis pembentukan ikatan silang peptidoglikan — tahap akhir dan esensial dalam sintesis dinding sel bakteri. Beta-laktam bekerja dengan cara mengikat secara kovalen pada situs aktif PBP, sehingga enzim ini tidak dapat berfungsi dan sintesis dinding sel terhenti.

Mekanisme resistensi yang paling penting secara klinis adalah ekspresi PBP2a yang dikode oleh gen *mecA* pada *Staphylococcus aureus*. PBP2a memiliki afinitas yang sangat rendah terhadap semua antibiotik beta-laktam, sehingga *S. aureus* yang membawa *mecA* (dikenal sebagai MRSA, Methicillin-

resistant *S. aureus*) resisten terhadap semua penisilin, sefalosporin, dan karbapenem secara klinis (Liu et al., 2025).

Pada *Streptococcus pneumoniae* yang resisten penisilin, PBP2b dan PBP2x mengalami mutasi pada gen yang mengkode protein tersebut, sehingga afinitas terhadap penisilin dan amoksisilin menurun. Resistensi ini bersifat graduatif: semakin banyak gen PBP yang termutasi, semakin tinggi tingkat resistensinya.

2.3.2 Modifikasi Ribosom: Resistensi terhadap Makrolida dan Aminoglikosida

Ribosom bakteri terdiri dari subunit 30S dan 50S. Banyak kelas antibiotik menargetkan satu atau kedua subunit ini untuk menghambat sintesis protein. Resistensi dapat muncul melalui mutasi pada RNA ribosom (rRNA) atau melalui modifikasi enzimatis terhadap rRNA.

Salah satu mekanisme terpenting adalah metilasi ribosom yang dikode oleh gen *erm* (erythromycin ribosome methylase). Enzim Erm memetilasi adenin spesifik pada 23S rRNA subunit 50S, sehingga makrolida, linkomisin, dan streptogramin B tidak dapat berikatan. Mekanisme ini disebut sebagai MLSB resistance (Macrolide–Lincosamide–Streptogramin B). Gen *erm* tersebar luas di antara patogen klinis dan sering dibawa pada plasmid atau transposon.

2.3.3 Modifikasi Target DNA: Resistensi Fluorokuinolon

Fluorokuinolon (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) bekerja dengan menghambat dua enzim yang bertanggung jawab atas relaksasi superkoil DNA bakteri: DNA girase (pada gram-negatif) dan topoisomerase IV (pada gram-positif dan gram-negatif). Kedua enzim ini diperlukan untuk replikasi DNA, transkripsi, dan perbaikan DNA.

Resistensi terhadap fluorokuinolon terjadi terutama melalui mutasi pada Quinolone Resistance Determining Region (QRDR) — urutan asam amino spesifik pada subunit GyrA/GyrB (girase) dan ParC/ParE (topoisomerase IV). Mutasi pada GyrA posisi Ser83 dan Asp87 adalah yang paling umum ditemukan secara klinis dan dapat meningkatkan MIC siprofloksasin lebih dari 64 kali lipat. Selain mutasi kromosom, resistensi kuinolon yang dapat ditransfer secara horizontal (plasmid-mediated quinolone resistance, PMQR)

melalui gen *qnr* juga telah ditemukan secara global (Liu et al., 2025).

Kelas Antibiotik	Target Aksi Normal	Mekanisme Modifikasi Target	Gen atau Mekanisme Kunci
Beta-laktam	PBP (transpeptidase)	Produksi PBP2a berafinitas rendah	<i>mecA</i> (MRSA), mutasi PBP2b/2x (<i>S. pneumoniae</i>)
Makrolida/Linkomisin	23S rRNA subunit 50S	Metilasi adenin pada 23S rRNA	gen <i>erm</i> (A, B, C)
Aminoglikosida	16S rRNA subunit 30S	Metilasi 16S rRNA	gen <i>rmt</i> (A, B, C, D)
Fluorokuinolon	DNA girase & Topoisomerase IV	Mutasi QRDR di GyrA, GyrB, ParC	Mutasi Ser83, Asp87 (GyrA); gen <i>qnr</i> (PMQR)
Glikopeptida (Vankomisin)	Prekursor D-Ala-D-Ala peptidoglikan	Substitusi D-Ala-D-Lac atau D-Ala-D-Ser	gen <i>van</i> (A, B, C, D, E, G)
Rifampisin	RNA polimerase (RpoB)	Mutasi pada domain cluster I gen <i>rpoB</i>	Mutasi Ser531, His526 (RpoB)

Tabel 2.2. Rangkuman mekanisme modifikasi target aksi untuk berbagai kelas antibiotik (Liu et al., 2025; Ramirez & Tolmasky, 2010).

2.4 Pompa Efluks dan Penurunan Permeabilitas Membran

Bahkan jika antibiotik berhasil menembus membran bakteri dan mencapai targetnya, bakteri memiliki mekanisme aktif untuk mengeluarkan kembali senyawa tersebut keluar dari sel sebelum mencapai konsentrasi yang efektif. Sistem ini disebut pompa efluks (efflux pumps).

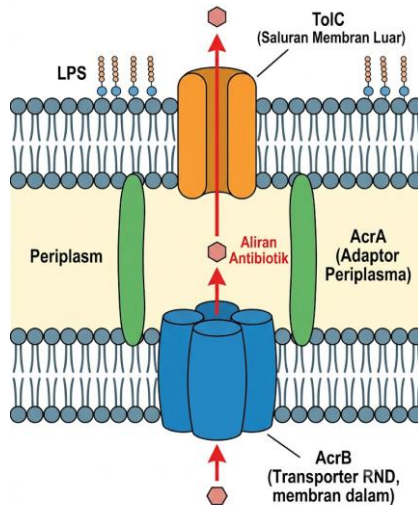
2.4.1 Klasifikasi Sistem Pompa Efluks

Berdasarkan struktur dan mekanisme kerja, sistem pompa efluks bakteri dibagi menjadi lima famili utama: MFS (Major Facilitator Superfamily), RND (Resistance-Nodulation-Division),

ABC (ATP-Binding Cassette), SMR (Small Multidrug Resistance), dan MATE (Multidrug and Toxin Extrusion). Di antara kelima famili tersebut, famili RND adalah yang paling signifikan secara klinis karena bersifat multikomponen, ditemukan eksklusif pada bakteri gram-negatif, dan memiliki spektrum substrat yang sangat luas (Srinivasan et al., 2023).

2.4.2 Sistem RND: Pompa Tiga Komponen

Pompa RND bekerja sebagai sistem tiga komponen yang merentang dari membran dalam (inner membrane) hingga ke luar membran luar (outer membrane). Komponen penyusunnya adalah: (1) protein transporter RND yang tertanam di membran dalam sebagai penggerak utama, (2) protein adaptor periplasma yang menghubungkan transporter ke komponen luar, dan (3) protein saluran (channel protein) di membran luar yang langsung mengeluarkan substrat ke ruang ekstraseluler (Chiang & Dekker, 2024).



Gambar 2.3. Diagram sistem pompa efluks RND tiga komponen (AcrAB-TolC) pada *E. coli*. Menunjukkan protein AcrB di membran dalam, AcrA sebagai adaptor di periplasma, dan TolC sebagai saluran di membran luar. Panah menunjukkan arah aliran substrat (antibiotik) dari sitoplasma ke ekstraseluler.

Contoh paling penting secara klinis adalah sistem AcrAB-TolC pada *E. coli* dan *Salmonella* spp., serta MexAB-OprM pada *Pseudomonas aeruginosa*. Sistem AcrAB-TolC terbukti memberikan resistensi terhadap hampir seluruh kelas antibiotik — fluorokuinolon, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida, novobiosin — kecuali aminoglikosida. Ekspresi berlebih (overekspresi) sistem ini yang dipicu oleh induksi regulator lokal (AcrR) atau regulator global (MarA, RamA, SoxS) dapat mengubah strain yang sensitif menjadi fenotipe MDR tanpa memperoleh gen resistensi baru (Chiang & Dekker, 2024).

2.4.3 Penurunan Permeabilitas: Hilangnya Porin

Pada bakteri Gram-negatif, antibiotik yang bersifat hidrofilik (seperti beta-laktam dan karbapenem) masuk ke dalam sel melalui saluran protein yang disebut porin, terutama OmpC, OmpF (pada *E. coli* dan *Enterobacterales*), dan OprD (pada *P. aeruginosa*). Penurunan atau hilangnya ekspresi porin ini secara langsung mengurangi fluks masuk antibiotik ke periplasma.

Pada *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem, hilangnya OprD merupakan salah satu mekanisme utama yang sering dikombinasikan dengan overekspresi MexAB-OprM. Kombinasi dua mekanisme ini — penurunan masuk dan peningkatan keluar — menciptakan tingkat resistensi yang jauh lebih tinggi daripada masing-masing mekanisme secara terpisah (Chiang & Dekker, 2024).

Pompa / Mekanisme	Organisme	Substrat Utama	Signifikansi Klinis
AcrAB-TolC (RND)	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.	Fluorokuinolon, kloramfenikol, tetrasiklin, beta-laktam	Fenotip MDR pada infeksi <i>Enterobacterales</i>
MexAB-OprM (RND)	<i>P. aeruginosa</i>	Beta-laktam, fluorokuinolon, makrolida, kloramfenikol	MDR pada infeksi <i>P. aeruginosa</i> di ICU
MexXY-OprM (RND)	<i>P. aeruginosa</i>	Aminoglikosida, fluorokuinolon	Resistensi amikasin dan gentamisin
AdeABC (RND)	<i>A. baumannii</i>	Karbapenem, aminoglikosida, fluorokuinolon	XDR pada CRAB

Pompa / Mekanisme	Organisme	Substrat Utama	Signifikansi Klinis
NorA (MFS)	<i>S. aureus</i>	Fluorokuinolon, disinfektan kationic	Resistensi kuinolon pada gram-positif
Hilangnya OprD	<i>P. aeruginosa</i>	Karbapenem (imipenem > meropenem)	Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>

Tabel 2.3. Sistem pompa efluks dan mekanisme penurunan permeabilitas yang penting secara klinis (Chiang & Dekker, 2024; Srinivasan et al., 2023).

2.5 Transfer Gen Resistensi: Plasmid, Transposon, dan Integron

Mekanisme yang dibahas pada subbab 2.2 hingga 2.4 menggambarkan cara bakteri mengekspresikan atau mengembangkan resistensi. Hal yang sama pentingnya untuk dipahami adalah cara gen-gen resistensi ini menyebar dari satu bakteri ke bakteri lain, bahkan antarspesies. Penyebaran ini terjadi melalui transfer gen horizontal (horizontal gene transfer, HGT) yang dimediasi oleh elemen genetik yang bergerak (mobile genetic elements, MGEs).

2.5.1 Plasmid: Mediator Utama Penyebaran Gen Resistensi

Plasmid adalah molekul DNA sirkular ekstrasomosomal yang mampu bereplikasi secara mandiri di dalam sel bakteri. Plasmid konjugatif dapat mentransfer dirinya sendiri dari donor ke resipien melalui kontak fisik langsung antarsel (konjugasi). Proses ini tidak memerlukan fusi sel dan dapat terjadi bahkan antara spesies bakteri dari genus yang berbeda.

Analisis genomik terhadap 2.420 plasmid lengkap menunjukkan bahwa 87% gen resistensi antibiotik (antibiotic resistance genes, ARGs) yang ada pada plasmid berpotensi berpindah antarplasmid yang berbeda. Lebih dari 88% transfer ARGs antarplasmid terjadi antara plasmid yang kompatibel dalam sel bakteri yang sama, dengan IS26 (insertion sequence 26) memfasilitasi 63,1% kejadian transfer ini (Li et al., 2024).

2.5.2 Transposon: Elemen yang Dapat Berpindah dalam Genom

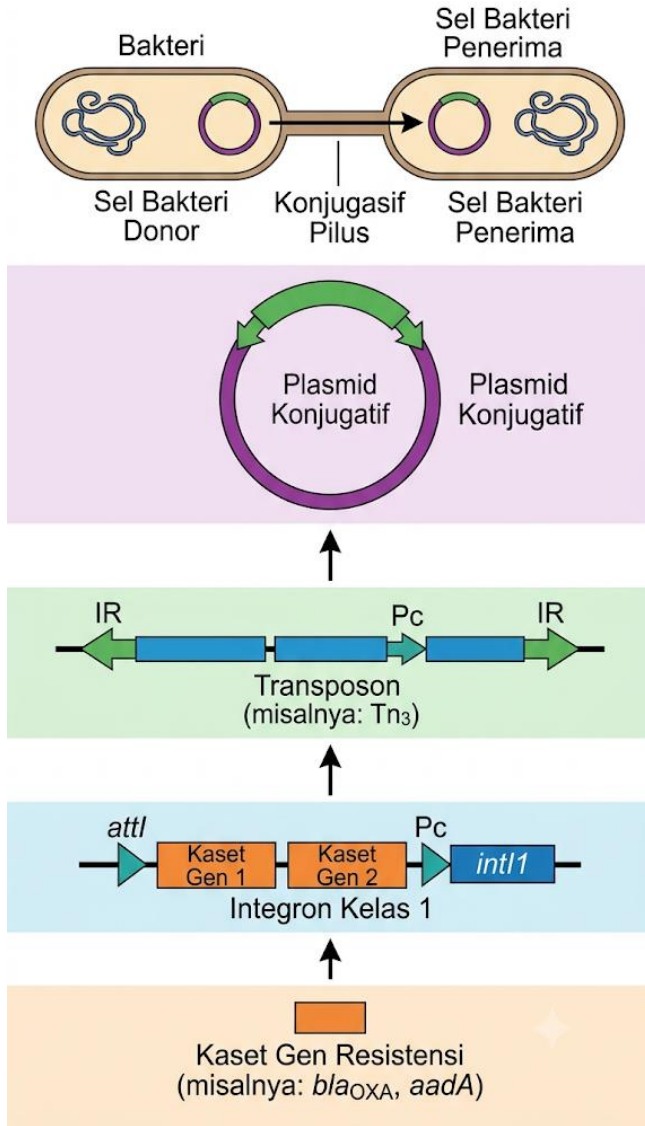
Transposon adalah urutan DNA yang dapat berpindah posisi di dalam genom — dari kromosom ke plasmid, dari plasmid ke plasmid lain, atau dari plasmid ke kromosom. Proses ini disebut transposisi dan dikatalisis oleh enzim transposase yang dikodekan oleh transposon itu sendiri.

Transposon komposit (composite transposon) dibentuk ketika dua insertion sequence (IS) mengapit satu atau lebih gen resistensi, sehingga seluruh unit — termasuk gen resistensi — dapat berpindah secara en bloc. Transposon Tn3, misalnya, membawa gen blaTEM dan telah berkontribusi besar terhadap penyebaran resistensi ampicilin secara global sejak tahun 1970-an. Tn10 menunjukkan resistensi terhadap tetrasiklin dan secara luas ditemukan pada berbagai genus Enterobacterales (Bhat et al., 2023).

2.5.3 Integron: Pengumpul dan Penyimpan Kaset Gen Resistensi

Berbeda dari transposon yang membawa gen resistensi tertentu, integron berperan khusus dalam menangkap, menyimpan, dan mengekspresikan kaset gen (gene cassettes) melalui rekombinasi spesifik-lokus. Integron berfungsi sebagai platform yang dapat mengakumulasi banyak gen resistensi berbeda secara berurutan dalam satu struktur.

Integron kelas 1 adalah yang paling umum ditemukan pada isolat klinis multidrug-resistant. Strukturnya terdiri dari gen integrase *intI1*, attachment site primer (*attI*), satu atau lebih kaset gen resistensi, dan promoter *Pc* yang mengekspresikan kaset gen tersebut. Integron kelas 1 sering terintegrasi ke dalam transposon atau plasmid konjugatif, sehingga dapat menyebar secara horizontal dengan efisiensi tinggi (Bhat et al., 2023).



Gambar 2.4. Diagram hierarki penyebaran gen resistensi melalui elemen genetik bergerak. Menunjukkan kaset gen resistensi → integron kelas 1 → transposon → plasmid konjugatif → transfer antar bakteri melalui konjugasi. Setiap tingkat dilabel dengan nama elemen dan mekanisme perpindahannya.

Poin Kunci: Kecepatan Penyebaran AMR

Plasmid konjugatif dapat mentransfer gen resistensi antibakteri dari spesies berbeda dalam hitungan menit.

Satu plasmid multiresistensi dapat membawa gen resistensi terhadap 10–15 kelas antibiotik sekaligus.

IS26 adalah insertion sequence yang bertanggung jawab atas 63% transfer ARG antar-plasmid pada Enterobacterales klinis (Li et al., 2024).

Integron kelas 1 dapat mengakumulasi 5–10 kaset gen resistensi — hal ini menjelaskan mengapa bakteri MDR dapat menjadi XDR dengan cepat.

2.6 Biofilm sebagai Mekanisme Toleransi Kolektif pada Mikroba

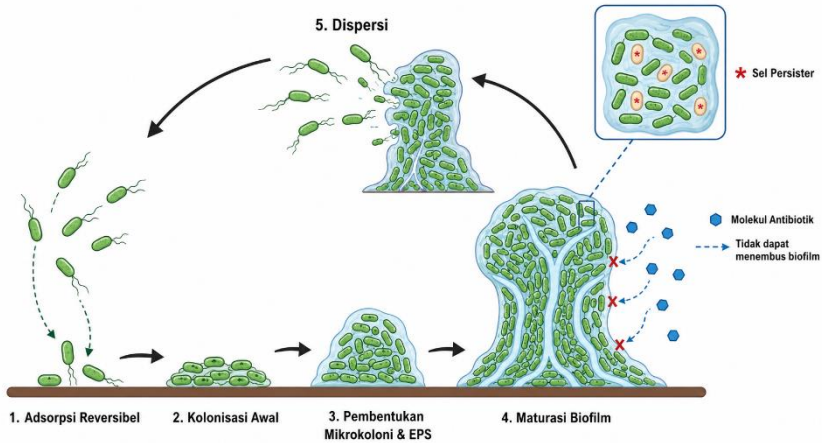
Mekanisme-mekanisme yang telah dibahas pada subbab sebelumnya beroperasi pada tingkat sel individu. Namun, di alam — termasuk di dalam tubuh manusia yang terinfeksi — sebagian besar bakteri tidak hidup sebagai sel tunggal yang mengambang bebas (planktonik), melainkan membentuk komunitas terstruktur yang melekat pada permukaan dan dibungkus oleh matriks ekstraseluler. Struktur ini disebut biofilm.

2.6.1 Siklus Hidup dan Komponen Biofilm

Pembentukan biofilm berlangsung dalam serangkaian tahap yang teratur: (1) adsorpsi reversibel sel planktonik ke permukaan, (2) adsorpsi ireversibel dan kolonisasi awal, (3) pembentukan mikrokoloni dan produksi matriks EPS (extracellular polymeric substance), (4) maturasi biofilm menjadi struktur tiga dimensi yang kompleks, dan (5) dispersi sel-sel biofilm ke lingkungan untuk memulai infeksi baru (Liu et al., 2024).

Matriks EPS biofilm terdiri dari polisakarida ekstraseluler, protein, asam nukleat ekstraseluler (eDNA), dan lipid. Matriks ini bukan hanya berfungsi sebagai penghalang fisik terhadap penetrasi antibiotik, tetapi juga menciptakan gradien kimia dan oksigen yang menghasilkan heterogenitas fisiologis dalam populasi biofilm.

2.6.2 Mekanisme Toleransi Biofilm terhadap Antibiotik



Gambar 2.5. Siklus hidup biofilm (lima tahap) ditampilkan sebagai diagram alir melingkar: (1) adsorpsi reversibel, (2) adsorpsi ireversibel dan kolonisasi, (3) mikrokoloni dan produksi EPS, (4) maturasi dan pembentukan struktur tiga dimensi, (5) dispersi. Panel inset kecil menunjukkan sel persisten yang bertahan dalam matriks EPS.

Biofilm mampu bertahan terhadap konsentrasi antibiotik 10 hingga 1.000 kali lebih tinggi dibandingkan dengan nilai MIC yang diukur pada sel planktonik dari strain yang sama. Toleransi ini bukan disebabkan oleh satu mekanisme saja, melainkan oleh kombinasi beberapa faktor yang bekerja secara sinergis (Yang et al., 2023):

- Penetrasi antibiotik terbatas: matriks EPS, khususnya alginat pada *P. aeruginosa*, secara fisik menghambat difusi antibiotik ke lapisan dalam biofilm. Beberapa komponen matriks juga dapat mengikat dan menginaktivkan antibiotik secara langsung.
- Sel persisten (persister cells): subpopulasi sel dalam biofilm yang masuk ke keadaan metabolik yang sangat lambat atau dormant. Sel-sel ini sangat toleran terhadap antibiotik karena sebagian besar antibiotik bergantung pada aktivitas metabolik sel untuk bekerja secara efektif. Ketika antibiotik dihentikan, sel persisten dapat kembali aktif dan menginisiasi rekurensi infeksi.

- c. Regulasi quorum sensing: sistem komunikasi antarsel berbasis sinyal kimia (autoinducer) yang mengoordinasi pembentukan, maturasi, dan pertahanan biofilm secara kolektif.
- d. Transfer gen resistensi yang dipercepat: kepadatan sel yang tinggi dalam biofilm memfasilitasi konjugasi dan transfer plasmid resistensi dengan frekuensi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan sel planktonik.

2.6.3 Relevansi Klinis Infeksi Terkait Biofilm

Infeksi yang melibatkan komponen biofilm umumnya bersifat kronis, sulit diobati, dan sering mengalami rekurensi meskipun diberi terapi antibiotik yang sesuai berdasarkan uji sensitivitas. Kondisi ini terjadi karena uji sensitivitas konvensional (dilusi broth atau difusi cakram) dilakukan pada sel planktonik, sehingga tidak mencerminkan resistensi fenotipik yang sesungguhnya ada dalam biofilm *in vivo*.

Contoh infeksi terkait biofilm yang penting secara klinis meliputi: infeksi kateter vena sentral (CLABSI), infeksi saluran kemih berulang dengan kateter, endokarditis infektif, osteomielitis kronis, dan infeksi paru kronis pada pasien cystic fibrosis yang disebabkan oleh *P. aeruginosa*. Selain itu, implan medis (prostetik sendi, katup jantung mekanik, implan koklea) merupakan substrat yang sangat rentan terhadap pembentukan biofilm (Yang et al., 2023).

Poin Kunci: Biofilm dan Kegagalan Terapi

Terapi antibiotik yang 'berhasil' di laboratorium (berdasarkan MIC) dapat gagal total di klinik jika infeksi melibatkan biofilm.

Sel persisten dalam biofilm merupakan penyebab utama relaps infeksi kronis, seperti infeksi saluran kemih berulang dan osteomielitis.

Tidak ada antibiotik tunggal yang saat ini disetujui secara khusus untuk eradikasi biofilm — terapi kombinasi dan pendekatan mekanis (debridement, penggantian implan) tetap diperlukan.

Konsentrasi antibiotik yang diperlukan untuk membunuh biofilm (Minimum Biofilm Eradication Concentration, MBEC) bisa 100–1.000 kali lebih tinggi dari MIC planktonic.

Kesimpulan Bab 2

Bab ini membahas lima mekanisme resistensi bakteri pada tingkat molekuler.

1. Inaktivasi enzimatis: beta-laktamase (Kelas A–D) menghidrolisis cincin beta-laktam, sementara enzim AAC, ANT, dan APH memodifikasi aminoglikosida secara kimia. NDM-1 dan KPC adalah dua carbapenemase klinis yang paling penting secara global.
2. Modifikasi target: PBP2a (dikodekan oleh *mecA*) pada MRSA, metilasi rRNA 23S (gen *erm*) pada resistensi MLSB, dan mutasi QRDR pada fluorokuinolon adalah contoh bagaimana bakteri mengubah target sehingga antibiotik tidak dapat berikatan.
3. Pompa efluks dan penurunan permeabilitas: sistem RND tiga komponen (AcrAB-TolC, MexAB-OprM, AdeABC) merupakan penentu utama fenotipe MDR pada bakteri Gram-negatif. Hilangnya porin OprD pada *P. aeruginosa* meningkatkan resistensi karbapenem secara sinergistik.
4. Transfer gen horizontal: plasmid konjugatif, transposon, dan integron kelas 1 merupakan tiga MGE utama yang mempercepat penyebaran ARGs antarspesies. IS26 memfasilitasi 63% transfer ARG antarplasmid pada Enterobacterales.
5. Biofilm: memberikan toleransi terhadap antibiotik melalui penetrasi terbatas, sel persister, quorum sensing, dan percepatan transfer gen. MBEC biofilm bisa 100–1.000 kali lebih tinggi dari MIC planktonic.

BAB 3

Metode Deteksi dan Uji Sensitivitas Antimikroba

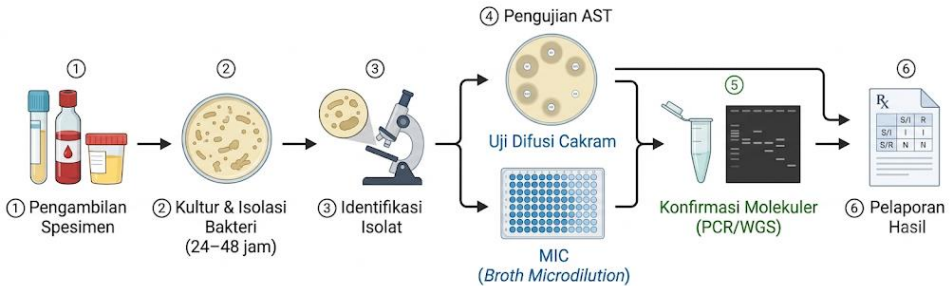
3.1 Pentingnya Uji Sensitivitas Antimikroba dalam Klinik dan Penelitian

Uji sensitivitas antimikroba (antimicrobial susceptibility testing, AST) adalah serangkaian prosedur laboratorium yang menentukan apakah suatu isolat bakteri dari pasien peka atau resisten terhadap satu atau lebih agen antimikroba. Hasil uji ini menjadi landasan pemilihan antibiotik yang tepat dalam terapi klinis dan merupakan sumber data utama untuk surveilans AMR nasional maupun global.

Dalam konteks klinik, AST memiliki tiga fungsi utama:

- a. Panduan terapi definitif: setelah terapi empiris dimulai, hasil AST digunakan untuk memilih terapi yang paling efektif, paling sempit spektrumnya, dan paling ekonomis.
- b. Deteksi resistensi: mengidentifikasi mekanisme resistensi spesifik (misalnya ESBL, MRSA, CRE) yang memerlukan penanganan khusus dan pengendalian infeksi.
- c. Surveilans epidemiologi: data agregat AST dari banyak pasien dan fasilitas kesehatan membangun peta pola resistensi nasional yang digunakan untuk memformulasikan pedoman terapi empiris.

Metode AST terbagi menjadi dua pendekatan besar: (1) metode fenotipik, yang mengamati pertumbuhan bakteri dalam kehadiran antibiotik, dan (2) metode genotipik, yang mendeteksi gen atau mutasi resistensi pada tingkat molekuler. Masing-masing metode memiliki kekuatan, keterbatasan, dan indikasi penggunaan yang berbeda.



Gambar 3.1. Alur kerja laboratorium AST dari pengambilan spesimen hingga pelaporan hasil. Menunjukkan tahap kultur, identifikasi isolat, uji fenotipik (difusi cakram dan MIC), konfirmasi molekuler (PCR/WGS), dan pelaporan hasil S/I/R.

3.2 Uji Difusi Cakram (Kirby-Bauer)

Uji difusi cakram — yang paling sering disebut sebagai uji Kirby-Bauer sesuai nama peneliti yang menstandarisasinya pada 1966 — adalah metode AST fenotipik yang paling luas digunakan di laboratorium klinik seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Metode ini dipilih karena biaya rendah, tidak memerlukan peralatan khusus, dan dapat dilaksanakan di hampir semua laboratorium mikrobiologi tanpa fasilitas canggih (CLSI, 2024).

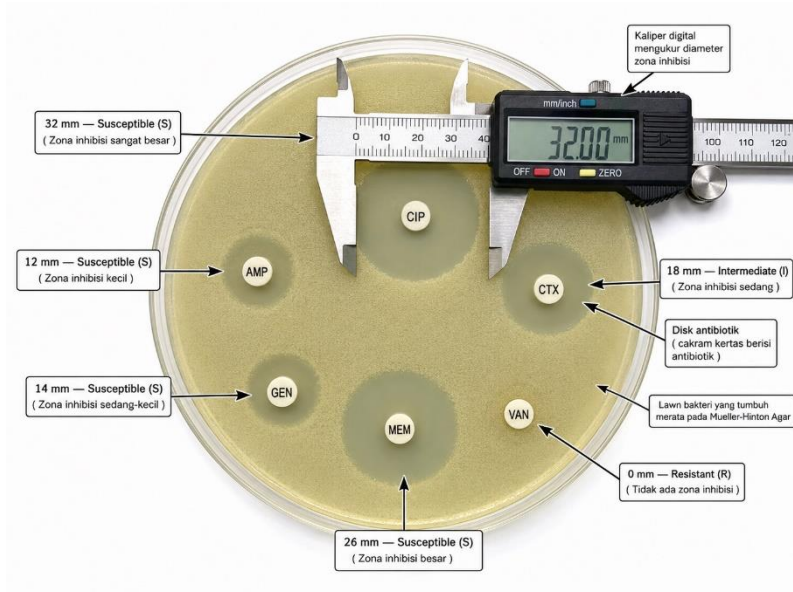
3.2.1 Prinsip Dasar

Prinsip kerja uji ini didasarkan pada difusi pasif antibiotik dari cakram kertas (disk) ke dalam medium agar Mueller-Hinton. Antibiotik berdifusi radial ke luar dari cakram, membentuk gradien konsentrasi — paling tinggi di dekat cakram dan semakin menurun secara logaritmik semakin jauh dari cakram. Di zona di mana konsentrasi antibiotik melebihi MIC isolat yang diuji, pertumbuhan bakteri dihambat sehingga terbentuk area bening yang disebut zona hambat (zone of inhibition, ZoI). Diameter ZoI diukur dalam milimeter dan dibandingkan dengan tabel breakpoint yang diterbitkan oleh CLSI atau EUCAST (Contract Laboratory, 2026).

3.2.2 Prosedur Standar

Prosedur berikut mengacu pada dokumen CLSI M02 edisi ke-13 (2024):

1. Langkah 1 — Persiapan inokulum: ambil 3–5 koloni bakteri yang serupa dari lempeng kultur berumur 18–24 jam, suspensikan ke dalam 5 mL NaCl 0,85% steril, sesuaikan kekeruhan hingga setara standar McFarland 0,5 ($\approx 1-2 \times 10^8$ CFU/mL) dengan menggunakan densitometer atau perbandingan visual.
2. Langkah 2 — Inokulasi medium: celupkan swab kapas steril ke dalam suspensi bakteri, peras kelebihan cairan pada dinding tabung, kemudian usapkan secara merata pada seluruh permukaan lempeng Mueller-Hinton Agar (MHA) dalam tiga arah dengan memutar lempeng 60° setiap kali.
3. Langkah 3 — Penempatan cakram: dalam waktu maksimal 15 menit setelah inokulasi, letakkan cakram antibiotik di permukaan agar menggunakan dispenser atau pinset steril. Tekan lembut untuk memastikan kontak yang rata. Maksimum 6 cakram per lempeng berdiameter 150 mm (atau 4 cakram untuk 100 mm).
4. Langkah 4 — Inkubasi: inkubasi lempeng pada posisi terbalik (agar di atas) pada suhu 35–37°C selama 16–18 jam (bakteri non-fastidious). Jangan buka lempeng sebelum waktu inkubasi selesai.
5. Langkah 5 — Pembacaan dan interpretasi: ukur diameter ZoI menggunakan kaliper digital atau penggaris di bawah cahaya yang cukup. Catat dalam milimeter dan interpretasikan sebagai Susceptible (S), Intermediate (I), atau Resistant (R) menggunakan tabel CLSI M100 atau EUCAST terbaru.



Gambar 3.2. Contoh hasil uji Kirby-Bauer pada lempeng Mueller-Hinton Agar. Menunjukkan cakram antibiotik, zona hambat (clear zone) berbagai diameter, dan cara pengukuran diameter menggunakan kaliper. Satu cakram menunjukkan tidak ada zona hambat (resistensi penuh).

3.2.3 Keunggulan dan Keterbatasan Uji Difusi Cakram

Aspek	Keunggulan	Keterbatasan
Biaya	Sangat rendah, terjangkau oleh RS tipe B dan C	—
Peralatan	Tidak memerlukan instrumen khusus	—
Fleksibilitas	Bebas memilih kombinasi antibiotik sesuai kebutuhan	—
Kuantifikasi	—	Tidak memberikan nilai MIC; hanya kategori S/I/R
Organisme	—	Tidak valid untuk bakteri anaerob obligat, atau yang tumbuh lambat
Reprodusibilitas	—	Rentan terhadap variasi teknis (ketebalan agar, kepadatan inokulum)

Aspek	Keunggulan	Keterbatasan
Kecepatan	—	Hasil baru tersedia setelah 18–24 jam inkubasi

Tabel 3.1. Keunggulan dan keterbatasan uji difusi cakram Kirby-Bauer (CLSI, 2024; ScienceDirect Topics, 2024).

3.3 Minimum Inhibitory Concentration (MIC): Dilusi Broth dan E-test

3.3.1 Definisi MIC

Minimum Inhibitory Concentration (MIC) didefinisikan sebagai konsentrasi terendah suatu agen antimikroba (dalam mg/L atau $\mu\text{g/mL}$) yang, dalam kondisi *in vitro* yang terstandarisasi, mencegah munculnya pertumbuhan bakteri yang tampak setelah inkubasi selama periode yang ditentukan. MIC adalah nilai kuantitatif yang berbeda dari hasil kualitatif (S/I/R) pada uji difusi cakram dan merupakan metode referensi untuk AST (Kaderabkova et al., 2024).

MIC memiliki relevansi farmakologis langsung: MIC menjadi acuan untuk menghitung Parameter Farmakokinetik/Farmakodinamik (PK/PD) seperti rasio $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ (untuk aminoglikosida dan fluorokuinolon) dan rasio $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ (untuk vankomisin dan beta-laktam). Nilai-nilai ini menentukan dosis antibiotik yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapeutik di lokasi infeksi.

3.3.2 Metode Broth Microdilution

Broth microdilution adalah metode referensi emas (gold standard) untuk penentuan MIC yang direkomendasikan oleh CLSI (dokumen M07) dan EUCAST. Metode ini dilakukan dalam microplate 96-sumur (96-well plate), dengan larutan antibiotik diencerkan secara seri berganda (serial twofold dilution) di setiap baris sumur.

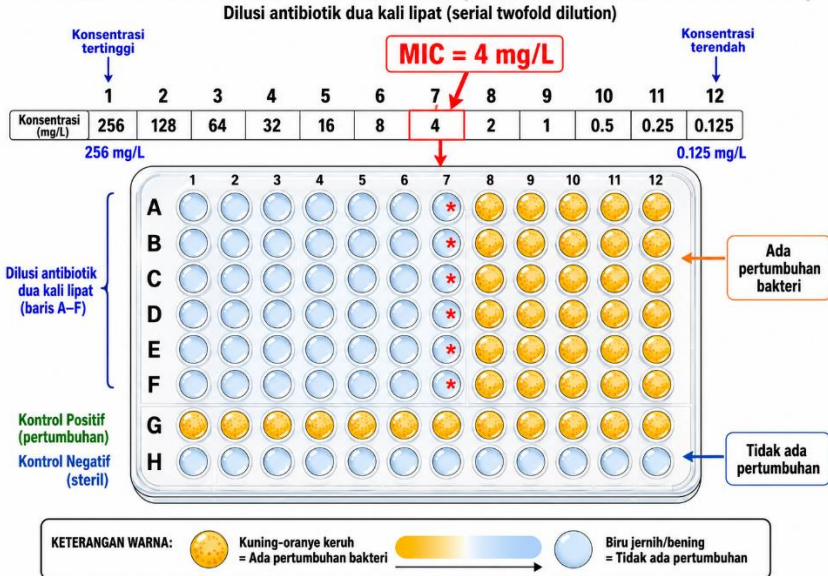
Prosedur standarnya adalah sebagai berikut:

1. Persiapan antibiotik: siapkan larutan stok antibiotik dalam pelarut yang tepat. Buat seri pengenceran dua kali lipat dalam Mueller-Hinton Broth (MHB) yang telah

disesuaikan kation (CAMHB), dengan konsentrasi tertinggi di baris A dan semakin rendah ke baris F. Baris G dan H berfungsi sebagai kontrol positif pertumbuhan (tanpa antibiotik) dan kontrol negatif pertumbuhan (steril).

2. Persiapan inokulum: suspensi bakteri disiapkan setara McFarland 0,5, kemudian diencerkan 1:100 dalam CAMHB untuk mendapatkan inokulum akhir $\approx 5 \times 10^5$ CFU/mL.
3. Inokulasi: tambahkan 5–10 μ L suspensi bakteri ke setiap sumur yang mengandung larutan antibiotik. Total volume per sumur umumnya 100–200 μ L.
4. Inkubasi: inkubasi plate pada 35°C selama 16–20 jam.
5. Pembacaan: amati pertumbuhan bakteri secara visual (kekeruhan) atau dengan bantuan spektrofotometer (OD_{600}). MIC adalah konsentrasi terendah di sumur yang tidak menampilkan pertumbuhan bakteri (sumur terlihat jernih).

UJI MIC DENGAN METODE DILUSI CAIR (MICROTITER PLATE 96 SUMUR)



Gambar 3.3. Skema 96-well plate untuk uji broth microdilution MIC. Baris A–F menunjukkan seri pengenceran antibiotik dari konsentrasi tinggi ke rendah. Baris G adalah kontrol positif (pertumbuhan bakteri

tanpa antibiotik, keruh). Baris H adalah kontrol negatif (tidak ada bakteri, jernih). Sumur MIC ditandai dengan tanda bintang.

3.3.3 E-test (Epsilometer Test)

E-test adalah strip plastik tipis yang mengandung gradien konsentrasi antibiotik yang bersifat kontinu dan telah terkalibrasi — berbeda dari broth microdilution yang menggunakan pengenceran bertahap (twofold). Strip diletakkan di atas lempeng agar yang telah diinokulasi bakteri, dan antibiotik berdifusi ke dalam agar membentuk gradien elips.

Setelah inkubasi, terbentuk zona hambat berbentuk elips di sekitar strip. Titik di mana tepi elips memotong strip mencerminkan nilai MIC, yang dapat dibaca langsung dari skala angka yang tercetak di strip. E-test menghasilkan nilai MIC yang lebih tepat (resolusi lebih baik daripada dua kali lipat) dan lebih mudah dilaksanakan dibandingkan broth microdilution, meskipun biaya per tes jauh lebih tinggi (Kaderabkova et al., 2024).

Parameter	Broth Microdilution	E-test	Difusi Cakram
Tipe nilai yang dihasilkan	MIC kuantitatif (mg/L)	MIC kuantitatif (mg/L)	Kategori kualitatif (S/I/R)
Status referensi	Gold standard (CLSI M07 & EUCAST)	Berguna tapi bukan referensi	Standar klinis rutin
Resolusi pengenceran	2× lipat (1, 2, 4, 8, 16...)	Kontinu (~0,016–1.024 mg/L)	Tidak berlaku
Biaya per tes	Sedang (panel komersial)	Tinggi (per strip)	Rendah
Kemudahan teknis	Memerlukan pelatihan khusus	Mudah, mirip difusi cakram	Mudah, standar luas
Penerapan surveilans	Sangat baik (data MIC langsung)	Baik	Terbatas (hanya S/I/R)

Tabel 3.2. Perbandingan tiga metode AST fenotipik utama (Kaderabkova et al., 2024; CLSI, 2024).

3.4 Standar Breakpoint: CLSI dan EUCAST

Nilai MIC raw tidak memiliki makna klinis tanpa membandingkannya dengan breakpoint — nilai ambang batas yang ditentukan oleh komite ahli dan digunakan untuk mengkategorikan isolat sebagai Susceptible (S), Intermediate (I), atau Resistant (R). Dua sistem breakpoint utama yang digunakan secara global adalah CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) dan EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

3.4.1 CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)

CLSI berbasis di Amerika Serikat dan menerbitkan standar AST dalam serangkaian dokumen yang diperbarui secara berkala: M02 (difusi cakram), M07 (dilusi broth), dan M100 (tabel interpretasi MIC dan zona hambat). CLSI menggunakan kategori Susceptible (S), Intermediate (I), Susceptible-Dose Dependent (SDD), dan Resistant (R). Dokumen M100 edisi terbaru (Ed34, 2024) menjadi acuan utama di sebagian besar laboratorium klinis di Indonesia saat ini (CLSI, 2024).

3.4.2 EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

EUCAST didirikan pada 1997 dan kini digunakan oleh seluruh negara Eropa serta banyak negara di luar Eropa. Satu perubahan penting EUCAST adalah penggantian definisi kategori 'I' dari 'Intermediate' menjadi 'Susceptible at Increased Exposure' (SIE) — yang lebih menekankan bahwa isolat dalam kategori ini masih dapat diobati jika dosis antibiotik ditingkatkan atau dioptimalkan secara PK/PD. Perubahan ini dinilai lebih informatif secara klinis dibandingkan kategori 'Intermediate' CLSI yang cenderung ambigu (EUCAST, 2024; Gaur et al., 2023).

Perbedaan Utama CLSI vs. EUCAST yang Relevan bagi Laboratorium Indonesia

Indonesia secara historis menggunakan CLSI sebagai standar referensi utama. Beberapa RS akademik besar mulai mengadopsi EUCAST atau menggunakannya secara paralel.

Breakpoint EUCAST umumnya lebih ketat (lebih rendah)

untuk beberapa antibiotik — artinya isolat yang dilaporkan 'Susceptible' oleh CLSI bisa menjadi 'Resistant' dengan breakpoint EUCAST.

Studi di Enterobacterales menunjukkan concordance rate CLSI-EUCAST berkisar 78–100% tergantung antibiotiknya. Diskrepansi terbesar terjadi pada siprofloksasin, sefepim, dan fosfomisin (Gaur et al., 2023).

Untuk surveilans AMR di Indonesia melalui SINAR dan pelaporan ke WHO GLASS, disarankan melaporkan nilai MIC aktual — bukan hanya kategori S/I/R — agar dapat diinterpretasikan ulang menggunakan breakpoint mana pun.

Aspek	CLSI (2024)	EUCAST (2024)
Basis geografis	Amerika Serikat, banyak negara Asia & Afrika	Europa, adopsi global meningkat
Kategori interpretasi	S, SDD, I, R	S, SIE (dulu I), R
Makna kategori I/SIE	Intermediate: zona gray, terapi mungkin efektif	Susceptible Increased Exposure: efektif jika dosis dioptimalkan PK/PD
Breakpoint umumnya	Sedikit lebih tinggi (lebih permisif)	Lebih ketat (lebih konservatif)
Dokumen acuan	M100 Ed34 (2024)	EUCAST Tables v14.0 (2024)
Penggunaan di Indonesia	Mayoritas laboratorium klinik	Sebagian RS akademik

Tabel 3.3. Perbandingan sistem breakpoint CLSI dan EUCAST (CLSI, 2024; EUCAST, 2024; Gaur et al., 2023).

3.5 Deteksi Gen Resistensi Berbasis PCR

Metode fenotipik (difusi cakram, MIC) hanya mengamati hasil akhir — apakah bakteri tumbuh atau tidak dalam kehadiran antibiotik. Metode genotipik, sebaliknya, secara langsung mendeteksi gen resistensi atau mutasi spesifik yang menyebabkan resistensi pada tingkat DNA. Polymerase Chain Reaction (PCR)

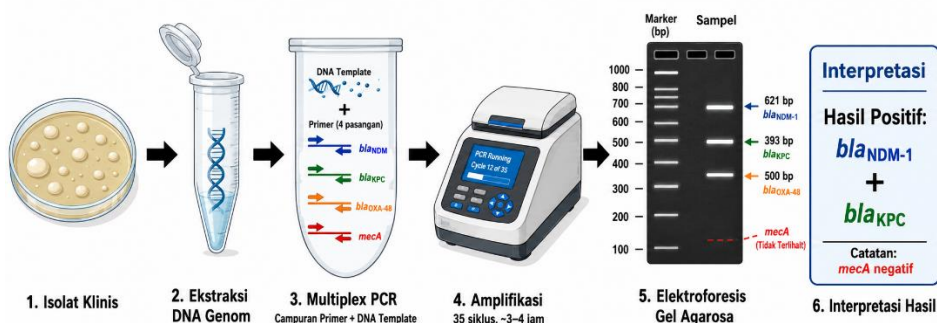
adalah teknik amplifikasi DNA yang paling luas digunakan untuk tujuan ini.

3.5.1 Prinsip PCR untuk Deteksi Gen Resistensi

PCR menggunakan primer oligonukleotida yang dirancang spesifik untuk menempel pada sekuens DNA target — dalam hal ini, gen resistensi seperti *bla*NDM-1, *mecA*, *bla*KPC, atau *bla*OXA-48. Amplifikasi berlangsung dalam siklus denaturasi (94–95°C), annealing (50–65°C), dan ekstensi (72°C) yang diulang 30–40 kali, menghasilkan jutaan salinan fragmen DNA target.

Hasil PCR konvensional divisualisasikan melalui elektroforesis gel agarosa: kehadiran pita (band) DNA dengan ukuran yang sesuai mengindikasikan keberadaan gen resistensi. Hasil PCR dapat diperoleh dalam 3–6 jam, jauh lebih cepat dibandingkan kultur yang membutuhkan 24–72 jam.

3.5.2 Multiplex PCR dan Real-Time PCR (qPCR)



Gambar 3.4. Diagram alur multiplex PCR untuk deteksi gen resistensi. Menunjukkan tahap ekstraksi DNA, persiapan campuran reaksi dengan beberapa pasang primer (*bla*NDM, *bla*KPC, *bla*OXA-48, *mecA*), proses amplifikasi thermal cycler, dan hasil elektroforesis gel dengan pita DNA berlabel.

Multiplex PCR memungkinkan amplifikasi beberapa gen resistensi secara simultan dalam satu reaksi menggunakan beberapa pasang primer. Metode ini sangat berguna untuk mendeteksi kombinasi gen yang sering co-exist, misalnya

blaNDM, blaKPC, blaOXA-48, dan blaVIM dalam satu reaksi untuk isolat Enterobacterales yang diduga carbapenem-resistant.

Real-Time PCR (qPCR) menggunakan pewarna fluoresen atau probe untuk mengukur amplifikasi secara real-time. qPCR tidak hanya mendeteksi ada/tidaknya gen, tetapi juga dapat mengkuantifikasi beban gen secara relatif. Selain itu, qPCR bersifat tertutup (closed-tube system) sehingga risiko kontaminasi silang jauh lebih rendah dibandingkan PCR konvensional.

3.5.3 Gen Resistensi Prioritas yang Dideteksi dengan PCR

Gen Target	Resistensi yang Dikodekan	Organisme Utama	Signifikansi Klinis
mecA / mecC	MRSA (resistensi semua beta-laktam)	S. aureus, S. epidermidis	Panduan terapi vankomisin/linezolid; kontrol infeksi ketat
blaNDM-1, -5, -7	Resistensi karbapenem (MBL Kelas B)	Enterobacterales, A. baumannii	Tidak ada inhibitor tersedia; terapi colistin atau kombinasi
blaKPC-2, -3	Resistensi karbapenem (SBL Kelas A)	K. pneumoniae, E. coli	Dapat dihambat avibaktam; penting untuk pemilihan terapi
blaOXA-48, -23	Resistensi karbapenem (SBL Kelas D)	Enterobacterales, A. baumannii	OXA-23 dominan pada CRAB di Indonesia
blaVIM, blaIMP	Resistensi karbapenem (MBL Kelas B)	P. aeruginosa, Enterobacterales	Perlu terapi kombinasi; tidak ada inhibitor klinis tersedia
blaCTX-M-15	ESBL (resistensi sefalosporin gen 3-4)	E. coli, K. pneumoniae	Paling umum di Indonesia; terapi karbapenem lini pertama
vanA, vanB	Resistensi vankomisin (VRE)	Enterococcus faecium, E. faecalis	Sangat terbatas pilihan terapi; kontrol infeksi kritis
mcr-1, mcr-2	Resistensi colistin (PMQR)	E. coli, K. pneumoniae	PDR jika dikombinasikan dengan resistensi lain; ancaman terapi

Tabel 3.4. Gen resistensi prioritas yang dideteksi dengan PCR dan signifikansinya secara klinis.

3.5.4 Keterbatasan Metode PCR

Meskipun PCR sangat sensitif dan spesifik untuk gen target yang diketahui, metode ini memiliki beberapa keterbatasan:

1. Hanya mendeteksi gen yang sudah diketahui: PCR tidak dapat mendeteksi mekanisme resistensi baru yang belum diidentifikasi gen-nya. Sebuah isolat dapat resisten secara fenotipik tetapi negatif pada PCR jika mekanismenya berbeda dari target primer.
2. Tidak selalu berkorelasi dengan fenotip: kehadiran gen resistensi tidak selalu berarti bakteri mengekspresikan resistensi — ekspresi gen bergantung pada faktor regulasi. Sebaliknya, beberapa mekanisme resistensi (seperti mutasi pada gen kromosom) sulit dideteksi dengan PCR rutin.
3. Tidak memberikan informasi MIC: PCR tidak menghasilkan nilai MIC sehingga tidak dapat langsung memandu dosis terapi.

3.6 Whole Genome Sequencing (WGS) dalam Konteks AMR

Whole Genome Sequencing (WGS) adalah teknologi yang menghasilkan urutan nukleotida lengkap dari seluruh genom bakteri dalam satu eksperimen. WGS kini semakin terjangkau dan cepat, menjadikannya alat surveilans AMR yang paling lengkap yang tersedia saat ini.

3.6.1 Prinsip dan Teknologi Sequencing

Dua platform WGS yang paling umum digunakan dalam konteks AMR adalah:

1. Illumina (short-read sequencing): menghasilkan jutaan fragmen DNA pendek (150–300 bp) dengan akurasi sangat tinggi (>99,9%). Platform ini menjadi standar *de facto* untuk surveilans AMR karena throughput tinggi, biaya per basa rendah, dan ekosistem bioinformatik yang matang.

Illumina adalah platform yang digunakan oleh sebagian besar laboratorium dalam jaringan WHO GLASS dan EU-RL AMR.

2. Oxford Nanopore Technology (ONT, long-read sequencing): menghasilkan pembacaan jauh lebih panjang (rata-rata >10 kb, bahkan >1 Mb), memungkinkan perakitan genom lengkap tanpa celah (gap-free). Keunggulan utama ONT adalah kecepatan — hasil sequencing dapat tersedia dalam 20–72 jam. Studi validasi terbaru menunjukkan ONT rapid protocol sebanding atau lebih baik dari platform lebih lambat dalam deteksi gen AMR (Haukland et al., 2025).

3.6.2 Aplikasi WGS dalam Deteksi dan Surveilans AMR

WGS memungkinkan analisis yang jauh lebih menyeluruh dibandingkan PCR atau fenotipik AST:

1. Deteksi simultan seluruh ARG: dalam satu eksperimen, WGS dapat mendeteksi semua gen resistensi yang dikenal menggunakan database seperti CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database), ResFinder, atau ARG-ANNOT.
2. Prediksi sensitivitas (WGS-ASP): EUCAST membentuk subkomite khusus pada 2024 untuk mengevaluasi akurasi prediksi sensitivitas berbasis WGS (WGS Antimicrobial Susceptibility Prediction). Meskipun akurasi tinggi untuk beberapa patogen-antibiotik kombinasi, WGS-ASP belum cukup andal untuk sepenuhnya menggantikan AST fenotipik sebagai panduan keputusan klinis (EUCAST, 2025).
3. Surveilans wabah nosokomial: WGS memungkinkan tipifikasi molekuler resolusi tinggi untuk menentukan apakah beberapa isolat berasal dari sumber yang sama (klonal) — informasi yang esensial untuk investigasi kluster infeksi di rumah sakit.
4. Analisis plasmid dan MGE: WGS dapat merekonstruksi sekuens plasmid dan mengidentifikasi elemen transposon dan integron yang membawa ARG, memberikan pemahaman mendalam tentang mekanisme penyebaran resistensi.

Status WGS untuk Surveilans AMR di Indonesia

Penggunaan WGS untuk surveilans AMR di Indonesia masih terbatas pada beberapa RS akademik dan pusat penelitian (RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, dan beberapa universitas).

Rencana Aksi Nasional AMR 2020–2024 mencantumkan penguatan kapasitas WGS sebagai salah satu prioritas, meskipun implementasinya masih dalam tahap awal.

Kolaborasi dengan Global Health Security Agenda (GHSA) dan Wellcome Trust sedang mendorong ekspansi WGS untuk AMR di Indonesia.

Hambatan utama: biaya instrumen awal tinggi, kebutuhan keahlian bioinformatik, dan keterbatasan infrastruktur komputasi di fasilitas kesehatan daerah.

3.7 MALDI-TOF MS: Identifikasi Cepat dan Deteksi Resistensi

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) adalah teknologi yang telah menggantikan sebagian besar uji biokimiawi konvensional dalam identifikasi mikroorganisme di laboratorium klinis. Sejak pertengahan 2000-an, MALDI-TOF MS telah menggantikan serangkaian uji biokimiawi manual yang sebelumnya memerlukan 24–48 jam dengan analisis yang diselesaikan dalam 5–10 menit per isolat.

3.7.1 Prinsip Kerja MALDI-TOF MS

Prinsip dasar MALDI-TOF MS adalah ionisasi protein bakteri dan pemisahan ion berdasarkan rasio massa-terhadap-muatan (m/z). Prosesnya berlangsung sebagai berikut:

1. Persiapan target: koloni bakteri dioleskan langsung pada target plate MALDI (direct smear method). Matriks asam organik (misalnya asam alfa-siano-4-hidroksisaminat, CHCA) ditambahkan di atas koloni. Matriks ini akan mengkristalisasi bersama protein bakteri.

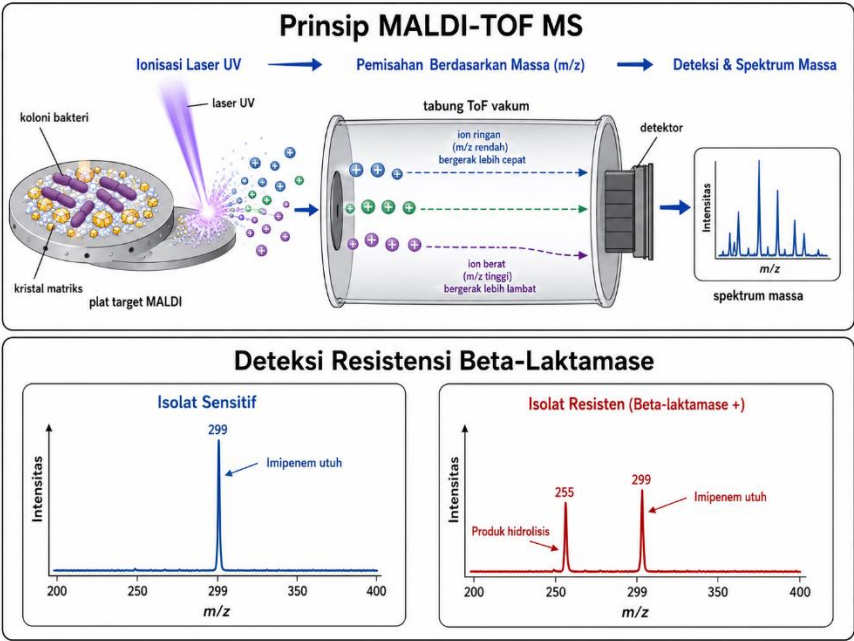
2. Ionisasi: laser ultraviolet ditembakkan pada sampel, menyebabkan matriks menyerap energi foton dan melepaskannya ke molekul protein bakteri. Protein-protein ini terionisasi menjadi ion bermuatan satu.
3. Pemisahan berdasarkan massa: ion yang dihasilkan diakselerasi melalui medan listrik dan memasuki tabung Time-of-Flight (ToF). Ion yang lebih ringan bergerak lebih cepat dan mencapai detektor lebih awal; ion yang lebih berat mencapai detektor lebih lambat.
4. Spektrum massa: detektor merekam waktu terbang setiap ion dan menghasilkan spektrum massa — grafik intensitas puncak (peak) vs. nilai m/z . Spektrum ini adalah sidik jari protein unik untuk setiap spesies bakteri.
5. Identifikasi: spektrum yang dihasilkan dibandingkan secara otomatis dengan database referensi yang berisi ribuan spektrum spesies bakteri yang sudah diketahui. Sistem melaporkan identifikasi spesies dengan skor kepercayaan.

3.7.2 Aplikasi MALDI-TOF MS dalam Deteksi AMR

Selain identifikasi spesies, MALDI-TOF MS dapat digunakan untuk mendeteksi resistensi antimikroba melalui beberapa pendekatan:

1. Deteksi aktivitas beta-laktamase: inkubasi isolat dengan antibiotik beta-laktam (misalnya imipenem) diikuti dengan MALDI-TOF MS. Jika isolat memproduksi beta-laktamase, spektrum massa akan menunjukkan puncak yang sesuai dengan produk hidrolisis antibiotik — di samping puncak antibiotik utuh. Metode ini memungkinkan deteksi beta-laktamase secara langsung dalam 2–4 jam.
2. Rapid AST dengan miniaturisasi: inkubasi bakteri dalam medium dengan atau tanpa antibiotik pada target MALDI selama 3–4 jam, diikuti ekstraksi protein langsung di target (DOT-MGA assay). Perubahan spektrum protein mengindikasikan apakah bakteri masih berkembang biak (resisten) atau terhambat (sensitif).
3. Prediksi resistensi berbasis machine learning: penelitian terbaru menggabungkan MALDI-TOF MS dengan algoritma machine learning (Support Vector Machine, Random Forest, CatBoost) untuk memprediksi resistensi

langsung dari spektrum massa, tanpa uji fenotipik tambahan. Studi dengan ~27.000 isolat dari Universitas Münster (2023–2024) menunjukkan AUROC 0,91 untuk prediksi resistensi *E. coli* (Nürnberg et al., 2025).



Gambar 3.5. Prinsip kerja MALDI-TOF MS untuk identifikasi bakteri dan deteksi resistensi. Panel atas: alur ionisasi dan pemisahan ion dalam tabung ToF. Panel bawah: perbandingan spektrum massa isolat sensitif vs. resisten, menunjukkan puncak hidrolisis beta-laktam sebagai marker resistensi.

Metode	Waktu Hasil	Biaya Relatif	Deteksi AMR	Status di Indonesia
Difusi Cakram (Kirby-Bauer)	18–24 jam	Sangat rendah	S/I/R fenotipik (kualitatif)	Tersedia luas di RS tipe B/C
Broth Microdilution (MIC)	16–20 jam	Sedang	MIC kuantitatif (gold standard)	Tersedia di RS tipe A & B

Metode	Waktu Hasil	Biaya Relatif	Deteksi AMR	Status di Indonesia
E-test	16–20 jam	Tinggi	MIC kuantitatif (akurasi baik)	Tersedia terbatas, terutama RS Pendidikan
PCR Multiplex	3–6 jam	Sedang-Tinggi	Gen spesifik (blaNDM, mecA, dll.)	Tersedia di RS Pendidikan & Laboratorium Nasional
Real-Time PCR (qPCR)	2–4 jam	Tinggi	Gen spesifik + kuantifikasi	Terbatas, umumnya untuk penelitian
WGS (Illumina)	24–48 jam + analisis	Sangat tinggi	Semua ARG + prediksi S/I/R	Sangat terbatas, RS akademik & penelitian
WGS (Nanopore/ONT)	4–20 jam + analisis	Tinggi	Semua ARG + analisis plasmid	Sangat terbatas, penelitian
MALDI-TOF MS (identifikasi)	5–10 menit	Tinggi (instrumen)	Identifikasi spesies (tidak langsung AMR)	Beberapa RS tipe A (RSCM, RSUP Hasan Sadikin)
MALDI-TOF MS (resistensi)	2–4 jam tambahan	Tinggi (instrumen)	Beta-laktamase, Rapid AST	Terbatas, kapasitas penelitian

Tabel 3.5. Perbandingan komprehensif metode AST dan deteksi AMR berdasarkan waktu, biaya, kemampuan deteksi, dan ketersediaan di Indonesia (CLSI, 2024; Kaderabkova et al., 2024; Nürnberg et al., 2025; Haukland et al., 2025).

Kesimpulan Bab 3

Bab ini mengulas spektrum metode deteksi dan pengukuran resistensi antimikroba, dari yang konvensional hingga mutakhir.

1. Uji difusi cakram Kirby-Bauer adalah metode fenotipik paling luas tersedia, menghasilkan kategori S/I/R berdasarkan diameter zona hambat yang dibandingkan dengan tabel breakpoint CLSI M100 atau EUCAST.

2. MIC adalah nilai kuantitatif yang diperoleh melalui broth microdilution (gold standard) atau E-test. MIC secara langsung menghubungkan uji laboratorium dengan farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) antibiotik.
3. Breakpoint CLSI dan EUCAST berbeda dalam beberapa kombinasi patogen-antibiotik. EUCAST mengadopsi kategori 'I' sebagai 'Susceptible Increased Exposure' (SIE). Indonesia saat ini mayoritas menggunakan CLSI.
4. PCR dan multiplex PCR mendeteksi gen resistensi spesifik (blaNDM, mecA, blaKPC, blaOXA-48) dalam 3–6 jam, jauh lebih cepat dari kultur. PCR sangat berguna untuk konfirmasi mekanisme resistensi pada isolat kritis.
5. WGS (Illumina dan Nanopore) memungkinkan deteksi simultan semua ARG yang dikenal dan surveilans wabah resolusi tinggi. WGS-ASP belum sepenuhnya menggantikan AST fenotipik untuk panduan terapi klinis (EUCAST, 2025).
6. MALDI-TOF MS telah menggantikan sebagian besar uji biokimiawi manual dalam identifikasi bakteri (5–10 menit). Aplikasinya untuk deteksi AMR — melalui analisis hidrolisis beta-laktam dan rapid AST — sedang berkembang pesat didukung oleh machine learning.

BAB 4

Patogen Prioritas dan Pola Resistensi di Indonesia

4.1 Kelompok ESKAPE dan Daftar Patogen Prioritas WHO 2024

Tidak semua bakteri resisten memiliki dampak klinis yang setara. Untuk memfokuskan upaya riset, pengembangan antibiotik baru, dan kebijakan pengendalian AMR, WHO menerbitkan Daftar Patogen Prioritas Bakteri (WHO Bacterial Priority Pathogens List, BPP). Versi terbaru diterbitkan pada 2024 dan mencakup 24 patogen yang dikategorikan berdasarkan urgensi kebutuhan antibiotik baru (Sati et al., 2025).

4.1.1 Akronim ESKAPE

ESKAPE adalah akronim yang merujuk pada enam bakteri penyebab infeksi nosokomial yang paling sering ditemukan dengan profil resistensi yang mengkhawatirkan:

Huruf	Organisme	Resistensi Utama	Prioritas WHO 2024
E	Enterococcus faecium	Vankomisin (VRE)	Tinggi
S	Staphylococcus aureus	Metisilin (MRSA), Vankomisin (VISA/VRSA)	Tinggi
K	Klebsiella pneumoniae	Karbapenem (KPC, NDM), ESBL	Kritis
A	Acinetobacter baumannii	Karbapenem (OXA-23, NDM)	Kritis
P	Pseudomonas aeruginosa	Karbapenem, aminoglikosida, fluorokuinolon	Kritis

Huruf	Organisme	Resistensi Utama	Prioritas WHO 2024
		(MDR/XDR)	
E	Enterobacter spp.	Karbapenem, ESBL, AmpC	Kritis

Tabel 4.1. Anggota kelompok ESKAPE dan kategorisasinya dalam WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024 (Miller & Arias, 2024; Sati et al., 2025).

Nama ESKAPE juga memiliki makna literal: patogen-patogen ini secara efektif 'meloloskan diri' (escape) dari efek antibiotik yang tersedia, menjadikannya penyebab utama infeksi yang sulit diobati di rumah sakit, khususnya di unit perawatan intensif (ICU). Dalam konteks Indonesia, data SINAR 2023 dan tinjauan sistematis Gach et al. (2024) mengonfirmasi bahwa patogen ESKAPE mendominasi isolat klinik dari pasien rawat inap.

4.1.2 WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024



Gambar 4.1. Infografis hierarki WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024 yang menunjukkan tiga tingkat prioritas (Kritis, Tinggi, Sedang)

dengan nama patogen dan jenis resistensi yang relevan. Patogen ESKAPE disoroti dengan warna berbeda.

WHO BPP 2024 membagi 24 patogen ke dalam tiga tingkat prioritas berdasarkan: beban infeksi, tren resistensi, keterbatasan terapi yang tersedia, dan dampak potensial antibiotik baru. Empat patogen ESKAPE gram-negatif — *A. baumannii* CR, *P. aeruginosa* CR, Enterobacterales CR (termasuk *K. pneumoniae* dan *Enterobacter* spp.) — menduduki posisi Kritis (Critical). *E. faecium* VR dan *S. aureus* MRSA berada di tingkat Prioritas Tinggi (High) (Sati et al., 2025).

4.2 Staphylococcus aureus (MRSA) dan Enterococcus (VRE)

4.2.1 MRSA: Epidemiologi dan Profil Klinis

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah salah satu patogen nosokomial tersering dan paling dipelajari secara global. Resistensi MRSA terhadap semua antibiotik beta-laktam dikode oleh gen *mecA* yang menghasilkan PBP2a — protein pengikat penisilin dengan afinitas rendah terhadap semua beta-laktam (lihat Bab 2).

MRSA dibedakan menjadi dua kelompok epidemiologi berdasarkan lokasi didapatkan:

1. Healthcare-Associated MRSA (HA-MRSA): diperoleh selama perawatan di fasilitas kesehatan. HA-MRSA umumnya bersifat MDR — resisten terhadap banyak kelas antibiotik di luar beta-laktam. Klonal tipe dominan HA-MRSA global adalah ST239 dan ST5.
2. Community-Associated MRSA (CA-MRSA): diperoleh dari komunitas tanpa riwayat paparan fasilitas kesehatan sebelumnya. CA-MRSA umumnya lebih sensitif terhadap antibiotik non-beta-laktam, tetapi sering membawa gen *panton-valentine leukocidin* (PVL) yang meningkatkan virulensinya. Klonal tipe CA-MRSA dominan di Asia adalah ST59 dan ST30.

Di Indonesia, prevalensi MRSA di rumah sakit mencapai 22,2% dari seluruh isolat *S. aureus* dalam tinjauan sistematis Gach

et al. (2024), dan 34% berdasarkan laporan SINAR 2023. Data dari komunitas menunjukkan prevalensi 11,1%, jauh lebih rendah dari setting nosokomial.

4.2.2 Pilihan Terapi MRSA

Vankomisin adalah terapi standar utama untuk infeksi MRSA berat selama beberapa dekade. Namun, kegagalan klinis vankomisin semakin sering dilaporkan terutama pada infeksi dengan MIC vankomisin yang meningkat bertahap (creep phenomenon) dan infeksi dengan biofilm. Pilihan terapi lain yang tersedia dan relevan secara klinis mencakup:

Antibiotik	Mekanisme	Indikasi Utama	Catatan Penting
Vankomisin	Inhibisi sintesis dinding sel (D-Ala-D-Ala)	Infeksi MRSA berat, bakteriemia, endokarditis	Monitor MIC; target AUC/MIC 400–600 (ASHP/IDSA 2020)
Linezolid	Inhibisi sintesis protein (subunit 50S)	Pneumonia MRSA, infeksi jaringan lunak	Tidak untuk bakteriemia; risiko mielosupresi pada terapi >2 minggu
Daptomisin	Depolarisasi membran sel	Bakteriemia MRSA, endokarditis kanan	Tidak untuk pneumonia (inaktivasi oleh surfaktan paru)
Tedizolid	Inhibisi sintesis protein (subunit 50S)	Infeksi kulit dan jaringan lunak akut (ABSSSI)	Lebih aman dari linezolid untuk terapi jangka pendek
TMP-SMX	Inhibisi sintesis folat	CA-MRSA: infeksi kulit ringan-sedang	Tidak untuk infeksi berat; periksa sensitivitas

Tabel 4.2. Pilihan terapi untuk infeksi MRSA berdasarkan lokasi infeksi (IDSA, 2011; Miller & Arias, 2024).

4.2.3 Enterococcus dan VRE

Enterococcus faecium dan E. faecalis adalah komensal normal saluran cerna manusia yang dapat menyebabkan infeksi oportunistik serius pada pasien immunosupresi, terutama infeksi saluran kemih, bakteriemia, dan endokarditis. Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) menjadi perhatian klinis karena keterbatasan pilihan terapi yang tersedia.

Di Indonesia, surveilans SINAR 2023 menemukan 5% isolat *E. faecalis* dari urin bersifat vancomycin-resistant. Prevalensi ini lebih rendah dibandingkan AS (>30%) atau negara-negara Eropa, namun tren peningkatan perlu dipantau mengingat VRE mudah menyebar secara horizontal melalui plasmid yang membawa gen *vanA* atau *vanB*.

Poin Kunci: MRSA di ICU Indonesia

MRSA menyebabkan mortalitas 2–3 kali lebih tinggi dibandingkan infeksi *S. aureus* sensitif metisilin (MSSA) pada setting ICU.

Penularan HA-MRSA terjadi terutama melalui tangan petugas kesehatan — mencuci tangan dengan sabun dan alkohol-rub adalah intervensi pencegahan terpenting.

Dekolonisasi MRSA dengan mupirosin nasal + chlorhexidine bath terbukti mengurangi transmisi di ICU secara signifikan.

Di Indonesia, tes PCR untuk deteksi *mecA* tersedia di beberapa RS Pendidikan sebagai konfirmasi MRSA.

4.3 ESBL-Penghasil dan Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) di Indonesia

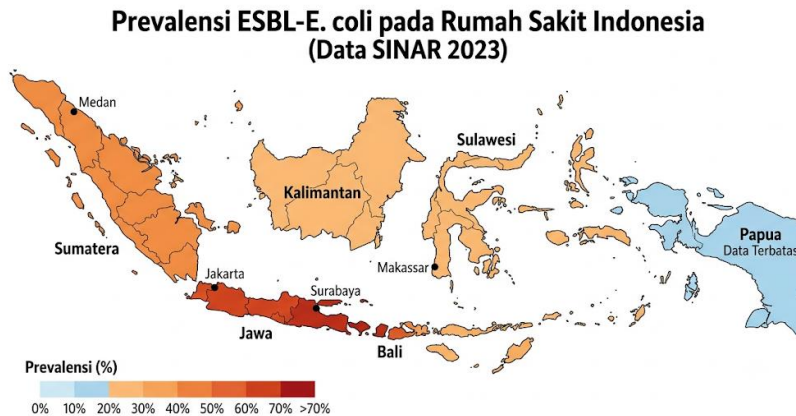
4.3.1 ESBL di Indonesia: Data Surveilans

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) pada Enterobacterales — terutama *E. coli* dan *K. pneumoniae* — merupakan mekanisme resistensi yang paling sering ditemukan di Indonesia. Data dari berbagai sumber nasional menunjukkan prevalensi yang sangat tinggi:

1. Data Kemenkes RI 2023: dari 20 rumah sakit sentinel, prevalensi ESBL pada *E. coli* dan *K. pneumoniae* mencapai 70,75% — meningkat dari 68% pada 2022 (Kemenkes RI, 2024).
2. Tinjauan sistematis Gach et al. (2024): dari 102 penelitian dengan 19.517 isolat, 66% isolat *E. coli* dan 52% *K. pneumoniae* dari rumah sakit resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga (penanda utama ESBL).

3. Studi RS Adhyatma, Semarang (2022–2024) menganalisis 449 isolat *E. coli* dari spesimen klinik dan menemukan prevalensi ESBL yang tinggi pada setting rumah sakit tersebut (Puspitasari et al., 2025).

Tipe ESBL yang paling dominan secara global maupun di Indonesia adalah CTX-M, khususnya CTX-M-15 dan CTX-M-27. Gen blaCTX-M dibawa terutama oleh plasmid IncF yang sangat efisien dalam penyebaran horizontal dan dapat berpindah antar isolat *E. coli* klonal tipe ST131 — klon yang bertanggung jawab atas pandemi *E. coli* ESBL global.



Gambar 4.2. Peta distribusi prevalensi ESBL pada *Enterobacterales* di rumah sakit Indonesia berdasarkan data SINAR dan tinjauan sistematis Gach et al. (2024). Warna lebih gelap menunjukkan prevalensi lebih tinggi. Wilayah Jawa dan Bali menampilkan data paling lengkap.

4.3.2 Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* (CRE)

CRE (Carbapenem-Resistant *Enterobacterales*) adalah subset *Enterobacterales* yang telah mengembangkan resistensi terhadap antibiotik karbapenem — yang selama bertahun-tahun dianggap sebagai pilihan terapi terakhir untuk infeksi ESBL. Kemunculan CRE menandai situasi di mana pilihan terapi semakin sedikit.

Di Indonesia, prevalensi CRE dalam setting rumah sakit berdasarkan tinjauan sistematis Gach et al. (2024) adalah sebagai berikut:

Patogen	% Resistensi Karbapenem (RS)	% Resistensi Karbapenem (Komunitas)	Mekanisme Utama
K. pneumoniae	21,6%	28,3%	KPC, NDM-1, OXA-48
E. coli	18,3%	15,7%	NDM-1, OXA-48, OXA-181
Enterobacter spp.	Data terbatas	Data terbatas	AmpC + OXA/NDM kombinasi

Tabel 4.3. Prevalensi carbapenem-resistant Enterobacterales di Indonesia berdasarkan setting klinis (Gach et al., 2024).

Perlu dicatat bahwa angka resistensi karbapenem di komunitas Indonesia (28,3% untuk K. pneumoniae) lebih tinggi dari setting rumah sakit — sebuah temuan yang tidak biasa dan mengindikasikan kemungkinan adanya transmisi komunitas yang tidak terdeteksi, atau adanya bias seleksi pada isolat yang dikumpulkan dalam studi. Interpretasi angka ini memerlukan kehati-hatian mengingat keterbatasan data surveilans komunitas di Indonesia.

4.3.3 Pilihan Terapi CRE yang Tersedia

Infeksi CRE sangat sulit diobati karena resistensi yang luas. Pilihan terapi bergantung pada mekanisme carbapenemase yang ada:

Jenis Carbapenemase	Terapi Pilihan	Terapi Alternatif	Ketersediaan di Indonesia
KPC (Kelas A)	Ceftazidim-avibaktam (CAZ-AVI)	Meropenem-vaborbactam, Imipenem-relebactam	Terbatas; perlu akses khusus
NDM (Kelas B, MBL)	Aztreonam-avibaktam (belum ada kombinasi)	Colistin + kombinasi	Belum tersedia rutin di Indonesia

Jenis Carbapenemase	Terapi Pilihan	Terapi Alternatif	Ketersediaan di Indonesia
	resmi), Cefiderocol		
OXA-48 (Kelas D)	CAZ-AVI (efektif untuk OXA-48)	Cefiderocol, Kombinasi colistin	Terbatas
Non-carbapenemase (porin + pompa)	Cefiderocol, Colistin + karbapenem dosis tinggi	Aminoglikosida (jika sensitif)	Colistin tersedia; cefiderocol terbatas

Tabel 4.4. Pilihan terapi CRE berdasarkan mekanisme carbapenemase (Kadariswantiningsih et al., 2025; IDSA, 2024).

Poin Kritis: Situasi CRE di Indonesia

Antibiotik pilihan utama untuk KPC (ceftazidim-avibaktam) belum masuk dalam formularium nasional Indonesia secara reguler.

Colistin masih menjadi andalan utama terapi CRE di Indonesia meskipun toksisitasnya tinggi (nefrotoksisitas) dan efikasinya suboptimal sebagai monoterapi.

Sistem surveilans CRE nasional melalui SINAR masih dalam tahap pengembangan — data yang tersedia belum cukup representatif untuk seluruh wilayah Indonesia.

Protokol CRE Kemenkes RI 2023 mewajibkan tes konfirmasi carbapenemase sebelum pelaporan resistensi karbapenem.

4.4 Acinetobacter baumannii dan Pseudomonas aeruginosa: Patogen ICU Kritis

4.4.1 Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) di Indonesia

Acinetobacter baumannii adalah bakteri gram-negatif non-fermentasi yang bersifat oportunistik — jarang menyebabkan penyakit pada individu sehat, tetapi menjadi patogen berbahaya bagi pasien dengan kondisi kritis, imunokompromis, atau

menggunakan ventilator mekanik. CRAB (*Carbapenem-resistant A. baumannii*) adalah varian yang paling serius karena sering bersifat XDR bahkan PDR.

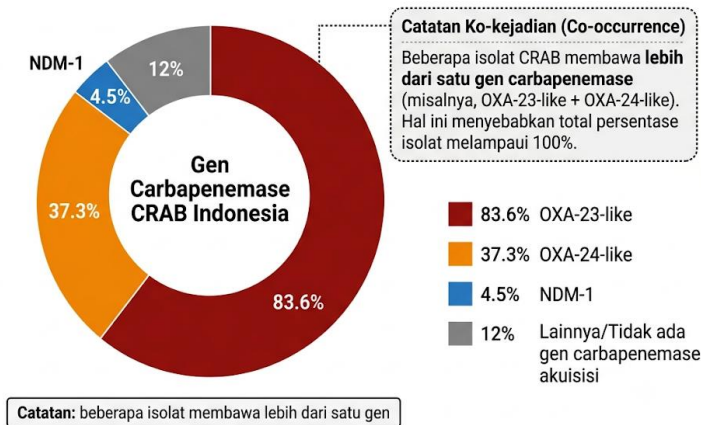
Di Indonesia, CRAB adalah patogen dengan tingkat resistensi tertinggi di antara seluruh kelompok ESKAPE. Tinjauan sistematis Gach et al. (2024) menemukan 70,7% isolat *A. baumannii* dari rumah sakit bersifat resisten karbapenem. Data SINAR 2023 mencatat 59% resistensi karbapenem pada *A. baumannii* (SINAR, 2024).

Mekanisme resistensi karbapenem yang paling dominan pada isolat CRAB Indonesia adalah OXA-type carbapenemase. Studi multisenter pada 12 rumah sakit di seluruh Indonesia yang menganalisis 123 isolat CRAB dari pasien bakteriemia menemukan:

1. 83,6% isolat membawa gen blaOXA-23-like — gen OXA yang paling dominan di Indonesia dan di Asia pada umumnya.
2. 37,3% membawa blaOXA-24-like yang berkorelasi dengan resistensi lebih luas termasuk terhadap tigesiklin dan amikasin.
3. 4,5% membawa blaNDM-1 — metallo-beta-laktamase Kelas B.
4. Tidak ada isolat yang membawa blaOXA-48 dalam studi ini. Perlu dicatat bahwa total persentase melebihi 100% karena beberapa isolat membawa lebih dari satu gen carbapenemase secara bersamaan (ko-produksi) (Kuntaman et al., 2022).

A. baumannii juga memiliki kemampuan bertahan di lingkungan luar tubuh yang sangat tinggi — mampu hidup di permukaan kering (meja, alat kesehatan, ventilator) selama berminggu-minggu. Kemampuan ini menjadikan CRAB mudah menyebar dalam lingkungan ICU dan berpotensi menimbulkan wabah nosokomial yang sulit dieradikasi.

Distribusi Gen Carbapenemase pada Isolat CRAB di Indonesia (Studi 12 Rumah Sakit)



Sumber: Kuntamaan et al., 2022 (n=123 isolat dari 12 RS Indonesia)

Gambar 4.3. Diagram batang menunjukkan prevalensi gen carbapenemase pada isolat CRAB Indonesia dari studi 12 rumah sakit: OXA-23-like (83,6%), OXA-24-like (37,3%), NDM-1 (4,5%). Total melebihi 100% karena ko-produksi lebih dari satu gen pada sebagian isolat.

4.4.2 MDR *Pseudomonas aeruginosa* di Indonesia

Pseudomonas aeruginosa adalah patogen gram-negatif non-fermentasi yang sangat adaptif, memiliki genom besar (>6 Mb), dan intrinsik resisten terhadap banyak kelas antibiotik melalui kombinasi: rendahnya permeabilitas membran luar, ekspresi pompa efluks MexAB-OprM secara konstitutif, dan AmpC beta-laktamase kromosom yang terinduksi.

Di Indonesia, berdasarkan data dari tinjauan sistematis Gach et al. (2024), 35,8% isolat *P. aeruginosa* dari rumah sakit bersifat resisten terhadap karbapenem. Data SINAR 2023 melaporkan 25% resistensi terhadap karbapenem pada *P. aeruginosa*. Infeksi MDR *P. aeruginosa* sering terjadi pada pasien dengan ventilator-associated pneumonia (VAP), infeksi luka bakar, dan infeksi saluran kemih kompleks (SINAR, 2024).

Patogen	% CR di RS (Gach, 2024)	% CR di RS (SINAR, 2023)	Mekanisme Utama	Terapi Pilihan
A. baumannii (CRAB)	70,7%	59%	OXA-23 (83,6%), OXA-24	Sulbaktam-durlubaktam*, Colistin kombinasi
P. aeruginosa (CRPA)	35,8%	25%	OprD loss + MexAB-OprM, MBL (VIM, IMP)	Ceftazidim-avibaktam (non-MBL), Cefiderocol

Tabel 4.5. Prevalensi dan mekanisme resistensi CRAB dan CRPA di Indonesia. * Sulbaktam-durlubaktam (Xacduro) disetujui FDA 2023 untuk CRAB; ketersediaan di Indonesia sangat terbatas (Gach et al., 2024; SINAR, 2024; CLSI, 2024).

4.5 Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di Indonesia

Meskipun Mycobacterium tuberculosis tidak termasuk dalam kelompok ESKAPE, MDR-TB merupakan salah satu masalah AMR terbesar di Indonesia mengingat beban TB nasional yang sangat tinggi. Indonesia menempati posisi ke-2 dunia dalam jumlah kasus TB baru, dengan insidensi 387 kasus per 100.000 penduduk dan 130.927 kematian pada 2023 (WHO, 2024).

4.5.1 Definisi dan Klasifikasi Resistensi TB

Resistensi pada M. tuberculosis diklasifikasikan berdasarkan pola resistensi terhadap obat antituberkulosis lini pertama dan kedua:

Klasifikasi	Definisi	Prevalensi Global (2023)	Prevalensi Indonesia
Drug-Susceptible TB (DS-TB)	Sensitif terhadap rifampisin dan isoniazid	~96,8% kasus baru	~95,2% kasus baru
Rifampicin-Resistant TB (RR-TB)	Resisten rifampisin ($\pm$ isoniazid), dideteksi Xpert	~3,2% kasus baru global	~2,4% kasus baru Indonesia

Klasifikasi	Definisi	Prevalensi Global (2023)	Prevalensi Indonesia
	MTB/RIF		
MDR-TB	Resisten rifampisin DAN isoniazid sekaligus	Subset dari RR-TB	Mayoritas dari RR-TB Indonesia
Pre-XDR-TB	MDR-TB + resisten terhadap ≥ 1 fluorokuinolon	Meningkat secara global	Data terbatas
XDR-TB	MDR-TB + resisten fluorokuinolon + ≥ 1 obat lini kedua injeksi (bedakuilin, linezolid)	Jarang, <5% MDR-TB global	Data sangat terbatas

Tabel 4.6. Klasifikasi resistensi *Mycobacterium tuberculosis* dan prevalensi di Indonesia (WHO, 2024; Kemenkes RI, 2024; Pratiwi et al., 2025).

4.5.2 Situasi MDR-TB di Indonesia

Indonesia termasuk dalam 10 negara dengan beban MDR/RR-TB tertinggi dunia menurut WHO Global Tuberculosis Report 2024. Angka resistensi rifampisin pada kasus baru diestimasi 2,4% dan pada kasus yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan TB mencapai 17,8% — menunjukkan bahwa resistensi berkembang pesat pada kasus yang gagal atau putus pengobatan (Pratiwi et al., 2025).

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap tingginya MDR-TB di Indonesia meliputi:

1. Putus obat (loss to follow-up): durasi terapi yang panjang — 6 bulan untuk TB sensitif dan 18–20 bulan untuk MDR-TB — mendorong ketidakpatuhan pasien dalam menyelesaikan pengobatan, dan hal ini menjadi faktor utama berkembangnya resistensi.
2. Transmisi primer: di beberapa wilayah dengan beban TB tinggi (misalnya Jawa Barat, DKI Jakarta, Papua), sudah

terjadi transmisi langsung strain MDR-TB dari pasien ke individu yang belum pernah mendapat pengobatan TB.

3. Keterlambatan diagnosis: sebelum era GeneXpert MTB/RIF yang lebih luas, diagnosis resistensi rifampisin memerlukan kultur dan uji sensitivitas fenotipik yang membutuhkan 6–8 minggu, memperpanjang periode penularan.

4.5.3 Diagnosis dan Terapi MDR-TB

WHO merekomendasikan GeneXpert MTB/RIF (Xpert) sebagai tes diagnostik lini pertama untuk semua kasus TB yang dicurigai, termasuk skrining resistensi rifampisin. Xpert memberikan hasil dalam 2 jam dan secara bersamaan mendeteksi *M. tuberculosis* dan mutasi gen *rpoB* yang mengindikasikan resistensi rifampisin dengan sensitivitas >95% pada spesimen sputum.

Terapi MDR-TB saat ini menggunakan regimen BPaL (Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid) selama 6 bulan berdasarkan hasil uji klinis ZeNix dan TB-PRACTECAL. Regimen ini lebih pendek dan efektif dibandingkan regimen MDR-TB konvensional 18–20 bulan, dengan tingkat keberhasilan terapi lebih dari 89%. Indonesia telah mulai mengadopsi regimen BPaL dalam program nasional penanggulangan MDR-TB (WHO, 2024).

Data Kunci MDR-TB Indonesia

2,4%: prevalensi RR-TB pada kasus TB baru Indonesia (WHO, 2024).

17,8%: prevalensi RR-TB pada kasus TB yang sebelumnya diobati — angka yang sangat tinggi dan memprihatinkan.

387/100.000: insidensi TB Indonesia 2023, tertinggi ke-2 dunia.

GeneXpert MTB/RIF: alat diagnostik TB dan skrining resistensi rifampisin yang kini tersedia di lebih dari 1.800 fasilitas kesehatan di Indonesia.

Regimen BPaL (Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid, 6 bulan) mulai diadopsi Indonesia sebagai terapi MDR-TB yang lebih pendek dan efektif.

4.6 Perbandingan Pola AMR Indonesia dengan Negara-Negara ASEAN

Memahami posisi Indonesia dalam situasi AMR regional memberikan konteks penting untuk menilai tingkat keparahan situasi dan merancang kebijakan yang tepat. Data perbandingan berikut bersumber dari WHO GLASS, tinjauan sistematis Gach et al. (2024), dan laporan surveilans nasional masing-masing negara.

Patogen-Antibiotik	Indonesia	Thailand	Vietnam	Malaysia	Filipina	EU (referensi)
E. coli - CR Karbapenem (RS)	18,3%	1,6%	11%	15%	9%	0,2%
K. pneumoniae - CR Karbapenem (RS)	21,6%	9%	1%*	15%	—	Bervariasi
A. baumannii - CR Karbapenem (RS)	70,7%	Tidak tersedia	—	—	—	Bervariasi
S. aureus - MRSA (RS)	22,2%	Tidak tersedia	—	38-40%*	—	10-30%
E. coli - Res. 3GC (RS)	66%	42%	66%	70%	66%	14%

Tabel 4.7. Perbandingan prevalensi AMR pada patogen kritis antara Indonesia dan negara-negara ASEAN serta Uni Eropa sebagai referensi.
* Data bertanda asterisk bersumber dari WHO GLASS 2021/2022; data tanpa asterisk bersumber dari Gach et al., 2024. CR = Carbapenem-Resistant; 3GC = Third-Generation Cephalosporin.

Dari data perbandingan tersebut, terlihat beberapa pola penting:

1. Resistensi E. coli terhadap karbapenem di Indonesia (18,3%) jauh melebihi rata-rata Eropa (0,2%) dan bahkan lebih tinggi

dari Vietnam (11%). Hal ini mengindikasikan penyebaran carbapenemase, khususnya NDM-1, yang lebih luas dari yang seharusnya.

2. Resistensi *E. coli* terhadap sefalosporin generasi ketiga (66%) sejajar dengan Vietnam (66%) dan Filipina (66%), namun jauh di atas Thailand (42%) dan EU (14%). Pola ini mencerminkan tingginya prevalensi ESBL di seluruh kawasan Asia Tenggara.
3. Resistensi CRAB di Indonesia (70,7%) adalah yang paling tinggi di Asia Tenggara dan mendekati angka kritis (>65%) yang berkorelasi dengan hampir tidak adanya pilihan terapi yang efektif.
4. Perlu dicatat bahwa perbandingan ini dibatasi oleh heterogenitas metodologi surveilans — Indonesia masih dalam proses membangun sistem surveilans nasional yang standar melalui SINAR.

Kesimpulan Bab 4

Patogen-patogen utama yang menjadi perhatian klinis di Indonesia, berdasarkan profil resistensi dan beban penyakit:

1. Kelompok ESKAPE mencakup enam patogen yang paling sering resisten di setting nosokomial. WHO BPP 2024 menempatkan empat patogen gram-negatif ESKAPE (CRAB, CRPA, CRE-Klebsiella, CRE-Enterobacter) sebagai prioritas Kritis.
2. MRSA ditemukan pada 22–34% isolat *S. aureus* di rumah sakit Indonesia. Terapi utama adalah vankomisin, linezolid, atau daptomisin tergantung lokasi infeksi. VRE masih relatif rendah (5%) tetapi perlu pemantauan berkelanjutan.
3. ESBL pada *E. coli* dan *K. pneumoniae* mencapai 66–70% di Indonesia — salah satu tertinggi di Asia. Gen CTX-M pada plasmid IncF/ST131 menjadi pendorong utama penyebaran. CRE berkisar 18–21% di rumah sakit, dengan NDM-1 dan KPC sebagai mekanisme dominan.
4. CRAB adalah patogen dengan resistensi tertinggi (70,7% resistensi karbapenem), dengan blaOXA-23-like sebagai gen dominan (83,6%) berdasarkan studi multisenter Indonesia.

Pilihan terapi sangat terbatas dan sebagian belum tersedia rutin.

5. MDR-TB menjadi permasalahan tambahan bagi Indonesia sebagai negara dengan beban TB ke-2 tertinggi. Prevalensi RR-TB 2,4% pada kasus baru dan 17,8% pada kasus yang pernah diobati. Regimen BPaL selama 6 bulan mulai diadopsi.
6. Dibandingkan negara ASEAN, Indonesia memiliki beban AMR yang sangat tinggi, terutama untuk resistensi karbapenem pada gram-negatif. Penguatan surveilans nasional melalui SINAR merupakan kebutuhan mendesak.

BAB 5

Pengendalian dan Pendekatan One Health

5.1 Kerangka Pengendalian AMR: Dari Klinik ke Kebijakan

Pengendalian AMR tidak dapat diselesaikan hanya dari satu sisi. Mengembangkan antibiotik baru tanpa mengendalikan penggunaannya hanya akan mempercepat kemunculan resistensi terhadap obat baru tersebut. Sebaliknya, membatasi penggunaan antibiotik tanpa menyediakan terapi alternatif dan memperkuat diagnostik akan membahayakan pasien. Strategi yang efektif memerlukan pendekatan multisektoral yang beroperasi secara bersamaan pada empat tingkatan:

1. Tingkat pasien dan klinisi: penggunaan antibiotik yang tepat sasaran berdasarkan hasil kultur dan panduan terapi.
2. Tingkat fasilitas kesehatan: program stewardship antibiotik (PPAB) dan pengendalian infeksi (IPC) untuk membatasi transmisi AMR nosokomial.
3. Tingkat komunitas dan lingkungan: pengurangan penggunaan antibiotik non-terapeutik di peternakan dan akuakultur, serta pengendalian limbah antibiotik.
4. Tingkat kebijakan nasional dan global: surveilans AMR terstandarisasi, regulasi distribusi antibiotik, investasi riset antibiotik baru, dan komitmen internasional.

Bab ini membahas masing-masing tingkatan tersebut dengan fokus khusus pada konteks Indonesia, termasuk program nasional yang sedang berjalan dan tantangan implementasinya.

5.2 Program Penatagunaan Antibiotik (PPAB) di Rumah Sakit

Antibiotic Stewardship Program (ASP) — di Indonesia dikenal sebagai Program Penatagunaan Antimikroba (PPAB) atau Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) — adalah serangkaian intervensi terkoordinasi yang dirancang untuk meningkatkan dan mengukur ketepatan penggunaan antimikroba di fasilitas kesehatan. Tujuan utamanya adalah memastikan pasien mendapatkan antibiotik yang tepat, dengan dosis dan durasi yang benar, melalui rute pemberian yang sesuai, pada waktu yang tepat.

5.2.1 Komponen Inti PPAB

Berdasarkan panduan IDSA/SHEA dan WHO, PPAB yang efektif memiliki tujuh komponen inti:

Komponen	Deskripsi	Intervensi Utama
Kepemimpinan	Komitmen tertulis dari manajemen RS; tim multidisiplin (ID physician, apoteker klinis, mikrobiolog)	SK Tim PPAB, anggaran operasional, laporan rutin ke direksi
Akuntabilitas	Penetapan apoteker klinis atau dokter spesialis penyakit infeksi sebagai penanggung jawab	Rotasi klinis, audit penggunaan, data DDD per bangsal
Pengetahuan & Pendidikan	Pelatihan dokter peresep tentang AMR, panduan terapi, dan interpretasi hasil kultur	Continuing Medical Education (CME) berkala, clinical pharmacist rounding, panduan saku antibiotik
Tindakan Inti: Restriksi & Otorisasi	Pembatasan antibiotik Watch/Reserve; sistem pre-otorisasi sebelum peresepan	Formularium RS berlapis, approval via apoteker/DPJP ID untuk antibiotik Reserve
Tindakan Inti: Prospective Audit & Feedback	Tinjauan aktif peresepan antibiotik dan umpan balik langsung ke dokter peresep	Pharmacist/ID physician review harian untuk antibiotik IV broad-spectrum
Pelaporan	Laporan data AMR,	Dashboard real-time, laporan

Komponen	Deskripsi	Intervensi Utama
	konsumsi antibiotik (DDD/100 patient-days), dan cost-effectiveness	bulanan ke Komite PPI dan Farmasi
Kebijakan & Panduan Lokal	Panduan terapi empiris berbasis pola kuman lokal; update berkala	Antibiogram lokal, panduan terapi empiris per sindrom infeksi klinis

Tabel 5.1. Tujuh komponen inti Program Penatagunaan Antibiotik (PPAB) berdasarkan pedoman IDSA/SHEA (Dellit et al., 2007; WHO, 2019).

5.2.2 Status Implementasi PPAB di Indonesia (2023)

Studi nasional pertama yang mengevaluasi implementasi PPAB di Indonesia secara menyeluruh diterbitkan pada *Journal of Hospital Infection* (Sinto et al., 2024). Studi metode campuran ini dilakukan di 575 rumah sakit yang tersebar di seluruh 34 provinsi Indonesia (Maret–Desember 2023), mencakup 19% dari total 3.026 rumah sakit di Indonesia:

1. 89,7% (516 dari 575) rumah sakit yang disurvei memiliki PPAB formal — angka yang lebih tinggi dari yang diperkirakan sebelumnya.
2. Median lama berdirinya PPAB adalah 4 tahun (IQR 1–5), menunjukkan program yang masih relatif muda.
3. Namun, hanya sekitar 46% rumah sakit yang mencapai tingkat perkembangan fungsional yang memadai untuk menjalankan stewardship yang efektif (skor $\geq 51\%$).
4. Distribusi tingkat perkembangan: 8% tidak memadai (0–25%), 46% dasar (26–50%), 35% menengah (51–75%), dan hanya 11% pada tingkat lanjut ($>75\%$).

Hambatan utama yang teridentifikasi dalam focus group discussions (FGD) meliputi: kurangnya tenaga apoteker klinis terlatih, keterbatasan akses data mikrobiologi real-time, tidak adanya sistem informasi terintegrasi antara laboratorium dan klinisi, serta kurangnya dukungan manajemen senior di beberapa rumah sakit tipe C dan D (Sinto et al., 2024).

5.2.3 Intervensi PPAB yang Terbukti Efektif

Intervensi PPAB dengan bukti paling kuat berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis global meliputi:

1. De-eskalasi terapi: penggantian antibiotik broad-spectrum empiris ke antibiotik lebih sempit spektrumnya setelah hasil kultur dan sensitivitas tersedia. Terbukti tidak meningkatkan mortalitas tetapi signifikan mengurangi tekanan seleksi AMR.
2. Pembatasan durasi terapi: memperpendek durasi terapi untuk sebagian besar infeksi (misalnya VAP dari 14–21 hari menjadi 8 hari untuk isolat non-MDR) terbukti aman dan mengurangi paparan antibiotik.
3. Konversi IV ke oral (intravenous-to-oral switch): pasien yang sudah stabil secara klinis dialihkan ke antibiotik oral bioavailabilitas tinggi, mempersingkat rawat inap dan mengurangi komplikasi jalur infus.
4. Tinjauan prospektif dengan umpan balik (prospective audit and feedback): kunjungan aktif pharmacist atau dokter penyakit infeksi ke bangsal dengan memberikan rekomendasi tertulis terbukti paling efektif di antara semua intervensi PPAB.

5.3 Pengendalian Infeksi dan Pencegahan Transmisi AMR Nosokomial

Program Pengendalian dan Pencegahan Infeksi (PPI) atau Infection Prevention and Control (IPC) adalah pelengkap yang tidak terpisahkan dari PPAB. Sementara PPAB bertujuan mengoptimalkan penggunaan antibiotik untuk mengurangi tekanan seleksi, IPC bertujuan mencegah penyebaran bakteri resisten dari satu pasien ke pasien lain.

5.3.1 Komponen IPC yang Relevan untuk AMR

WHO menerbitkan kerangka evaluasi IPC (IPC Assessment Framework, IPCAF) yang digunakan untuk mengukur kematangan implementasi IPC di fasilitas kesehatan. Studi nasional Indonesia menggunakan IPCAF pada 355 rumah sakit (2021) menemukan skor median IPCAF 632,5 dari 800, dengan 56,9% rumah sakit

pada tingkat 'advanced' — lebih baik dari negara-negara LMICs lainnya di kawasan. Komponen IPC dengan skor tertinggi adalah ketersediaan panduan tertulis (Supriadi et al., 2023).

Komponen IPC	Intervensi Spesifik	Target AMR
Kebersihan Tangan	Cuci tangan sabun 20 detik; hand rub alkohol 70% sebelum dan sesudah kontak pasien (5 momen WHO)	Semua MDR (MRSA, CRAB, CRE)
Kewaspadaan Kontak	APD lengkap (sarung tangan + gaun) saat merawat pasien MDR; kamar isolasi atau kohort	MRSA, VRE, CRE, CRAB, CRPA
Kewaspadaan Droplet/Airborne	Masker N95 untuk prosedur aerosol; ruang tekanan negatif	MDR-TB, infeksi respirasi MDR
Dekontaminasi Lingkungan	Pembersihan rutin dengan disinfektan klorin 0,1% atau produk berbasis asam perasetat; terminal cleaning setelah pasien MDR dipindahkan	CRAB (tahan di permukaan >3 minggu), MRSA
Pengelolaan Alkes	Sterilisasi CSSD terstandarisasi; single-use device tidak dipakai ulang	Semua HAI dan MDR
Bundle VAP & CLABSI	Bundle pencegahan: elevasi kepala 30°, oral hygiene chlorhexidine, daily sedation vacation, Spontaneous Breathing Trial (SBT); teknik aseptik pemasangan CVC	CRAB-VAP, MRSA-CLABSI, CRE-CLABSI
Skrining AMR	Skrining aktif pasien berisiko tinggi (transfer dari RS lain, pasien ICU, riwayat MRS 12 bulan terakhir) untuk MRSA, CRE, CRAB	Deteksi dini karier MDR sebelum menyebar

Tabel 5.2. Komponen utama IPC untuk pengendalian transmisi AMR di rumah sakit (WHO, 2019; Supriadi et al., 2023).

Fakta: Dampak Kebersihan Tangan terhadap AMR

Peningkatan kepatuhan hand hygiene dari 40% menjadi 80% di ICU berkorelasi dengan penurunan insiden MRSA hingga 40% berdasarkan studi multisenter di Eropa.

WHO 'Save Lives: Clean Your Hands' campaign menargetkan konsumsi hand rub alkohol minimum 20 liter per 1.000 patient-days.

Di Indonesia, studi IPCAF 2021 menemukan bahwa kebersihan tangan merupakan komponen IPC dengan implementasi paling konsisten di semua tipe RS.

Namun, kepatuhan hand hygiene petugas kesehatan di Indonesia masih bervariasi luas: 30–80% tergantung pada fasilitas dan bangsa.

5.4 Pendekatan One Health: Keterkaitan Manusia, Hewan, dan Lingkungan

Pendekatan One Health mengakui bahwa kesehatan manusia, kesehatan hewan, dan kesehatan ekosistem saling terkait secara fundamental. Dalam konteks AMR, ini berarti resistensi yang berkembang pada bakteri di peternakan atau lingkungan dapat berpindah ke manusia melalui rantai makanan, kontak langsung, atau melalui air dan tanah — dan sebaliknya.

5.4.1 Kontribusi Sektor Peternakan terhadap AMR di Indonesia

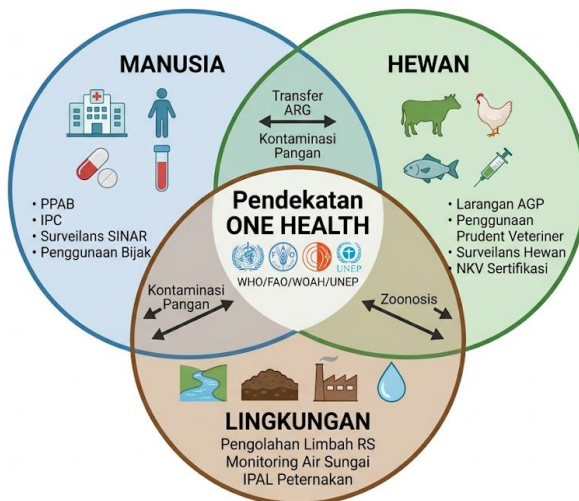
Indonesia adalah produsen akuakultur terbesar di Asia Tenggara, menyumbang 61,5% output akuakultur regional. Sektor peternakan dan akuakultur juga merupakan konsumen antimikroba terbesar di Indonesia — diperkirakan 73% dari total penggunaan antibiotik terjadi di sektor hewan (Dharmayanti et al., 2025).

Penggunaan antibiotik sebagai growth promoter (pemacu pertumbuhan) di peternakan (Antibiotic Growth Promoters, AGP) adalah praktik yang memilih dan memperbanyak bakteri resisten. Meskipun Peraturan Menteri Pertanian Nomor 14/2017 dan 22/2017 telah melarang penggunaan AGP di peternakan Indonesia, implementasi dan pengawasan masih lemah terutama di peternakan

skala kecil yang mendominasi sektor perunggasan dan perikanan nasional (Permentan No. 14/2017; Permentan No. 22/2017).

Data resistensi dari sektor hewan Indonesia menunjukkan tingkat yang memprihatinkan. Studi 2023 pada ayam broiler di Jawa Timur menemukan *Salmonella* spp. dengan resistensi terhadap tetrasiklin (87,5%), kloramfenikol (75%), amoksisilin (62,5%), dan streptomisin (50%) (Wibawati et al., 2023). Resistensi pada bakteri zoonotik ini dapat ditransfer ke manusia melalui konsumsi daging yang tidak dimasak sempurna.

5.4.2 Jalur Transmisi AMR dalam Konteks One Health



Gambar 5.1. Diagram One Health yang menunjukkan tiga lingkaran yang saling berpotongan (manusia, hewan, lingkungan) dengan jalur transmisi AMR di antaranya. Panah dua arah menghubungkan ketiga sektor. Contoh intervensi di setiap sektor dicantumkan.

Transmisi gen resistensi dan bakteri resisten terjadi melalui beberapa jalur dalam kerangka One Health:

1. Rantai makanan: bakteri MDR pada hewan ternak (sapi, ayam, babi, ikan) dapat mencemari daging dan produk hewani. Konsumsi produk hewani mentah atau tidak matang

- sempurna memindahkan bakteri resisten ke saluran cerna manusia.
2. Lingkungan perairan: limbah ternak yang mengandung antibiotik dan bakteri resisten mencemari sungai, danau, dan air tanah. Bakteri resisten dapat bertahan di sedimen dan menyebar melalui irigasi pertanian.
 3. Kontak langsung zoonosis: pekerja peternakan, dokter hewan, dan masyarakat yang kontak dengan hewan ternak atau peliharaan berisiko mendapatkan kolonisasi bakteri MDR dari hewan.
 4. Lingkungan rumah sakit dan komunitas: limbah rumah sakit yang mengandung antibiotik dan bakteri resisten, jika tidak diolah dengan benar, mencemari lingkungan dan memperburuk masalah AMR di komunitas.

5.4.3 Peran Quadripartite WHO-FAO-WOAH-UNEP

Dalam merespons krisis AMR secara global, empat organisasi internasional — WHO (kesehatan manusia), FAO (pangan dan pertanian), WOAH (kesehatan hewan), dan UNEP (lingkungan) — membentuk Quadripartite untuk mengoordinasikan respons global berbasis One Health terhadap AMR. Di Indonesia, kolaborasi ini diimplementasikan melalui proyek AMR Multi-Partner Trust Fund (AMR MPTF) yang berlangsung 2021–2023.

Hasil konkret proyek AMR MPTF di Indonesia meliputi: tersedianya baseline data IPC-WASH (Water, Hygiene and Sanitation) di puskesmas, rumah sakit, dan peternakan; peningkatan keterlibatan 20 perusahaan farmasi dalam inspeksi rantai distribusi antimikroba; dan sertifikasi Nomor Kontrol Veteriner (NKV) pada sejumlah peternakan sebagai jaminan keamanan pangan (WHO Indonesia, 2023).

5.5 Pendekatan Alternatif: Vaksinasi, Fag Terapi, dan CRISPR-Cas

Di tengah minimnya antibiotik baru yang berhasil dipasarkan dalam dua dekade terakhir, penelitian aktif sedang dilakukan untuk mengembangkan pendekatan alternatif pengendalian infeksi bakteri resisten. Tiga pendekatan yang paling menjanjikan dan memiliki dasar ilmiah kuat dibahas di bawah ini.

5.5.1 Vaksinasi sebagai Pencegahan Infeksi Bakteri

Vaksinasi adalah intervensi pencegahan yang paling hemat biaya untuk mengurangi beban infeksi bakteri, dan dengan demikian turut mengurangi tekanan seleksi terhadap antibiotik. Vaksin yang melindungi terhadap infeksi bakteri sekaligus mengurangi kebutuhan antibiotik dan memperlambat kemunculan resistensi.

Contoh paling kuat adalah vaksin pneumokok (PCV13 dan PCV20): vaksinasi PCV secara nasional terbukti mengurangi insiden infeksi *S. pneumoniae* resisten penisilin secara signifikan di negara-negara yang telah mengimplementasikannya. Vaksin Hib (*Haemophilus influenzae* tipe b) juga telah mengeliminasi praktis infeksi Hib invasif dari negara-negara dengan cakupan vaksinasi tinggi. Vaksin MDR-TB (dalam uji klinis) dan vaksin *S. aureus* (masih dalam penelitian fase II/III) sedang dikembangkan untuk patogen ESKAPE kritis.

5.5.2 Fag Terapi (Bacteriophage Therapy)

Bakteriofag (phage) adalah virus yang menginfeksi dan membunuh bakteri tertentu secara spesifik. Penggunaan terapeutik bakteriofag untuk mengobati infeksi bakteri — yang dikenal sebagai fag terapi — telah dikembangkan sejak 1920-an, kemudian ditinggalkan di dunia Barat setelah penemuan antibiotik, dan kini dikembangkan kembali karena krisis AMR.

Antara 2020 dan 2024, sebanyak 32 uji klinis fag terapi terdaftar di ClinicalTrials.gov. FDA Amerika Serikat menyetujui penggunaan compassionate use fag terapi pertama pada 2016 untuk pasien Tom Patterson yang terinfeksi *A. baumannii* XDR. Uji klinis ELIMINATE (fase 2, Lancet Infectious Diseases, 2024) menggunakan fag yang direkayasa dengan sistem CRISPR-Cas3 (LBP-EC01) untuk infeksi saluran kemih *E. coli*, menunjukkan profil keamanan dan tolerabilitas yang baik (Kim et al., 2024).

Keunggulan utama fag terapi dibandingkan antibiotik adalah: (1) spesifisitas sangat tinggi — hanya membunuh bakteri target tanpa mengganggu mikrobioma normal, (2) kapasitas ko-evolusi — fag dapat berevolusi bersama bakteri untuk mengatasi resistensi fag, dan (3) potensi efektivitas terhadap biofilm. Keterbatasan utamanya meliputi spektrum host yang sempit, perlunya kesesuaian/kecocokan fag-bakteri yang akurat, regulasi yang

belum terstandarisasi, dan skalabilitas produksi yang masih menantang (Wang & Yu, 2025).

5.5.3 Teknologi CRISPR-Cas dalam Pengendalian AMR

CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR-Associated Protein) adalah sistem pemotongan DNA yang sangat presisi yang berasal dari sistem imun bakteri terhadap fag. Dalam konteks AMR, CRISPR-Cas diaplikasikan untuk:

1. Eradikasi plasmid resistensi: sistem CRISPR-Cas yang diprogram untuk memotong plasmid yang membawa gen resistensi dapat mengeliminasi ARG dari populasi bakteri. Studi telah menunjukkan efisiensi 94% dalam mengeliminasi plasmid yang membawa *vanA*, *mcr-1*, dan *blaNDM* (Mangas et al., 2025).
2. Re-sensitisasi bakteri: CRISPR digunakan untuk memotong atau memodifikasi gen resistensi pada bakteri yang telah menjadi resisten, memulihkan kepekaan mereka terhadap antibiotik.
3. Diagnostik berbasis CRISPR (SHERLOCK, DETECTR): deteksi gen AMR dengan sensitivitas dan spesifisitas sangat tinggi dalam waktu <1 jam, berpotensi menggantikan PCR konvensional di fasilitas dengan sumber daya terbatas.
4. Pengiriman via bakteriofag: fag yang direkayasa secara genetik digunakan sebagai vektor pengiriman sistem CRISPR-Cas langsung ke bakteri target dalam tubuh pasien.

Pendekatan	Mekanisme	Status Klinis	Keunggulan Utama	Tantangan
Vaksinasi	Imunitas aktif mencegah infeksi bakteri target	Terbukti klinis (PCV, Hib, BCG, dll.)	Pencegahan massal, cost-effective	Cakupan tidak merata; belum ada vaksin untuk CRAB/CRE
Fag Terapi	Lisis spesifik bakteri target oleh bakteriofag	Fase I-II (compassionate use FDA sejak 2016)	Spesifik, tidak mengganggu mikrobioma	Spektrum sempit; regulasi belum standar; skalabilitas
CRISPR-	Pemotongan	Uji klinis awal	Eradikasi	Delivery in

Pendekatan	Mekanisme	Status Klinis	Keunggulan Utama	Tantangan
Cas	presisi gen resistensi atau bakteri target	(ELIMINATE trial, 2024)	ARG; diagnostik cepat	vivo; imunogenisitas; off-target effect
Antibodi Monoklonal	Netralisasi toksin atau adhesi bakteri	Bezlotoxumab (FDA 2016 untuk C. difficile)	Targeted; tidak ganggu flora usus	Biaya sangat tinggi; satu target per antibodi
Probiotik & Sinbiotik	Kompetisi kolonisasi; restorasi mikrobioma	Bukti terbatas untuk AMR; klinis untuk C. difficile	Aman, murah, kombinasi dengan antibiotik	Efikasi AMR belum terbukti kuat secara klinis

Tabel 5.3. Perbandingan pendekatan alternatif pengendalian AMR (Kim et al., 2024; Mangas et al., 2025; Wang & Yu, 2025).

5.6 Kebijakan Nasional Indonesia: RAN-PRA 2020–2024 dan Agenda ke Depan

5.6.1 Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistensi Antimikroba (RAN-PRA) 2020–2024

Indonesia menetapkan RAN-PRA 2020–2024 melalui Peraturan Kemenko PMK Nomor 7 Tahun 2021. RAN-PRA mengadopsi pendekatan One Health dan mencakup enam strategi utama: (1) peningkatan kesadaran dan pemahaman AMR melalui komunikasi, edukasi, dan pelatihan; (2) penguatan pengetahuan dan bukti ilmiah melalui surveilans dan riset; (3) pengurangan infeksi melalui sanitasi dan higiene; (4) optimalisasi penggunaan antimikroba di sektor manusia, hewan, dan pertanian; (5) pengembangan kerangka regulasi dan tata kelola; dan (6) penguatan investasi dan pendanaan riset AMR (Kemenko PMK, 2021).

5.6.2 Evaluasi RAN-PRA 2020–2024 (September 2024)

Monitoring dan evaluasi (M&E) RAN-PRA 2020–2024 dilakukan pada September 2024 melalui kerja sama Kemenko PMK, FAO, dan Uni Eropa. Hasil evaluasi menunjukkan capaian yang beragam:

Area	Capaian	Tantangan
Kesadaran & Pendidikan	Pelatihan AMR telah dijalankan di tingkat RS, puskesmas, dan peternakan; keterlibatan 20 perusahaan farmasi dalam inspeksi rantai distribusi	Kesadaran masyarakat umum dan penggunaan antibiotik tanpa resep masih tinggi
Surveilans	Jaringan SINAR diperluas ke lebih banyak RS; data ESBL dilaporkan dari 56 RS sentinel (target akhir 2024)	Standardisasi data antar RS belum optimal; WGS masih sangat terbatas
IPC di Fasilitas Kesehatan	Skor IPCAF median 632,5/800 di RS survei (tingkat advanced 56,9%)	Implementasi tidak merata antara RS kota besar vs. daerah; keterbatasan CSSD di RS kecil
Penggunaan Antimikroba	89,7% RS memiliki PPAB formal; panduan terapi empiris diperbarui	Hanya ~46% RS dengan PPAB fungsional (skor $\geq 51\%$); penurunan ESBL belum mencapai target
Sektor Hewan	Peraturan larangan AGP dipertegas; sertifikasi NKV pada peternakan meningkat	Penegakan hukum di peternakan skala kecil masih lemah; 73% antibiotik masih digunakan di sektor hewan
Lingkungan	Baseline data IPC-WASH tersedia untuk puskesmas dan RS	Monitoring pencemaran antibiotik di air sungai belum sistematis; kapasitas IPAL peternakan terbatas

Tabel 5.4. Evaluasi capaian RAN-PRA 2020–2024 per area strategis (Kemenko PMK & FAO, 2024; Sinto et al., 2024; Supriadi et al., 2023).

Pemerintah Indonesia melalui Kemenko PMK menyatakan komitmen untuk meneruskan upaya pengendalian AMR dalam Strategi Nasional AMR sektor kesehatan manusia yang baru, yang akan menjadi basis bagi RAN-PRA lintas sektoral periode berikutnya. Target spesifik yang belum tercapai — termasuk penurunan prevalensi ESBL dan peningkatan rasionalitas penggunaan antibiotik — menjadi agenda prioritas (Kemenko PMK & FAO, 2024).

5.6.3 Agenda Prioritas AMR Indonesia ke Depan

Berdasarkan analisis kesenjangan dari evaluasi RAN-PRA 2020–2024 dan rekomendasi para ahli, beberapa agenda prioritas yang perlu menjadi fokus kebijakan nasional AMR Indonesia ke depan adalah:

1. Surveilans AMR nasional yang terstandarisasi: memperluas SINAR ke seluruh rumah sakit tipe A dan B, mengintegrasikan pelaporan elektronik real-time, dan membangun kapasitas WGS setidaknya di lima laboratorium rujukan nasional.
2. Regulasi distribusi antibiotik yang lebih ketat: implementasi penuh sistem e-prescription untuk antibiotik dan pengawasan penjualan antibiotik di apotek dan toko obat tanpa resep dokter.
3. Penguatan pendidikan AMR: integrasi materi AMR dalam kurikulum pendidikan kedokteran, keperawatan, farmasi, dan kedokteran hewan; dan program edukasi publik yang berkelanjutan.
4. Akselerasi penelitian AMR lokal: mendanai penelitian untuk memahami mekanisme dan epidemiologi AMR spesifik Indonesia, termasuk studi multisenter WGS dan pengembangan panel PCR lokal yang disesuaikan dengan profil gen resistensi Indonesia.

Penutup: AMR sebagai Tanggung Jawab Bersama

AMR bukan hanya masalah klinisi dan laboratorium — ini adalah masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan partisipasi semua pihak: dokter, apoteker, perawat, peternak, petani, pemangku kebijakan, dan masyarakat umum.

Setiap resep antibiotik yang tidak diperlukan, setiap sisa antibiotik yang dibuang sembarangan, dan setiap pemberian antibiotik tanpa resep berkontribusi pada krisis AMR.

Peneliti di bidang biologi, mikrobiologi, dan biokimia memiliki peran strategis dalam meneliti mekanisme resistensi, mengembangkan diagnostik baru, mengevaluasi pendekatan terapi alternatif, dan memperluas pengetahuan ilmiah tentang AMR.

Pengetahuan yang disajikan dalam buku ini diharapkan dapat mendukung upaya mempertahankan efektivitas antibiotik bagi generasi mendatang.

Kesimpulan Bab 5

Rangkuman strategi dan kebijakan pengendalian AMR, dari tingkat klinik hingga nasional.

1. PPAB (Program Penatagunaan Antibiotik) memiliki tujuh komponen inti. Intervensi yang paling terbukti efektif adalah prospective audit with feedback, de-eskalasi terapi, dan pembatasan durasi. Studi nasional Indonesia 2023 (Sinto et al., 2024) menemukan 89,7% RS memiliki PPAB formal, tetapi hanya 46% mencapai tingkat fungsional yang memadai.
2. IPC (Pengendalian dan Pencegahan Infeksi) melengkapi PPAB dengan mencegah transmisi bakteri MDR. Komponen kritis meliputi kebersihan tangan (5 momen WHO), kewaspadaan kontak untuk pasien MDR, bundle VAP/CLABSI, dan terminal cleaning yang ketat terutama untuk CRAB.
3. Pendekatan One Health mengintegrasikan pengendalian AMR di sektor manusia, hewan, dan lingkungan. Indonesia berkontribusi 61,5% akuakultur ASEAN; 73% antibiotik Indonesia digunakan di sektor hewan. Larangan AGP (Permentan No. 14/2017 & 22/2017) masih memerlukan penegakan yang lebih kuat.
4. Fag terapi dan teknologi CRISPR-Cas adalah pendekatan yang paling menjanjikan untuk pengendalian AMR di masa depan. Fag terapi telah mencapai uji klinis fase II (ELIMINATE trial, 2024). CRISPR-Cas telah menunjukkan efisiensi 94% dalam mengeliminasi plasmid AMR secara in vitro.
5. RAN-PRA 2020–2024 menunjukkan kemajuan di beberapa area (IPC, kesadaran, surveilans), tetapi target penurunan ESBL dan peningkatan rasionalitas penggunaan antibiotik belum tercapai. Agenda prioritas ke depan mencakup penguatan SINAR, regulasi distribusi antibiotik, dan pendidikan AMR lintas sektor.

GLOSARIUM

Istilah	Definisi
Aminoglikosida	Kelas antibiotik yang menghambat sintesis protein pada subunit ribosom 30S. Contoh: gentamisin, amikasin, tobramisin. Rentan terhadap inaktivasi oleh enzim AAC, ANT, dan APH.
Antibiogram	Laporan yang merangkum pola sensitivitas isolat bakteri terhadap berbagai antibiotik, biasanya disusun per unit atau fasilitas kesehatan sebagai panduan terapi empiris.
Antimikroba	Istilah luas untuk semua agen kimia — antibakteri, antivirus, antijamur, antiparasit — yang mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme.
ASP / PPAB	Antibiotic Stewardship Program / Program Penatagunaan Antimikroba. Program terkoordinasi untuk meningkatkan ketepatan penggunaan antimikroba di fasilitas kesehatan.
AWaRe	Sistem klasifikasi WHO yang membagi antibiotik ke tiga kategori: Access (lini pertama, sempit), Watch (risiko AMR lebih tinggi), dan Reserve (cadangan terakhir untuk MDR/XDR).
Bakterisidal	Sifat agen antimikroba yang secara aktif membunuh sel bakteri. Kontras dengan bakteriostatik yang hanya menghambat pertumbuhan tanpa membunuh sel secara langsung.
Bakteriostatik	Sifat agen antimikroba yang menghambat pertumbuhan bakteri tanpa membunuhnya langsung. Sistem imun inang diperlukan untuk eradikasi total.
Beta-laktam	Kelas antibiotik terbesar, mencakup penisilin, sefalosporin, karbapenem, dan monobaktam. Semua mengandung cincin beta-laktam empat atom yang menjadi target beta-laktamase.
Beta-laktamase	Enzim yang menghidrolisis cincin beta-laktam antibiotik. Diklasifikasikan ke Kelas A–D (Ambler) berdasarkan struktur molekuler dan mekanisme katalitik.
Biofilm	Komunitas bakteri terstruktur yang melekat pada permukaan, terbungkus matriks EPS. Memberikan toleransi terhadap antibiotik 10–1.000 kali lebih tinggi dari sel planktonic.

Breakpoint	Nilai ambang MIC atau diameter zona hambat yang ditetapkan (CLSI, EUCAST) untuk mengkategorikan isolat sebagai Susceptible (S), Intermediate (I), atau Resistant (R).
Carbapenemase	Beta-laktamase yang menghidrolisis karbapenem. Dibagi: Kelas A (KPC), Kelas B metallo-beta-laktamase (NDM, VIM, IMP), dan Kelas D oxacillinase (OXA-23, OXA-48).
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute. Organisasi berbasis AS penerbit standar uji sensitivitas antimikroba (dokumen M02, M07, M100), mayoritas digunakan di Indonesia.
CRAB	Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . Patogen nosokomial kritis dengan resistensi karbapenem 70,7% di RS Indonesia; gen dominan blaOXA-23-like (83,6%).
CRE	Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Mencakup <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. yang resisten karbapenem melalui carbapenemase atau mekanisme non-enzimatik.
CRISPR-Cas	Sistem pemotongan DNA presisi yang diadaptasi dari imunitas bakteri terhadap fag. Aplikasi AMR: eliminasi plasmid resistensi, re-sensitisasi bakteri, diagnostik cepat.
CTX-M	Subtipe ESBL paling umum secara global dan di Indonesia. Gen blaCTX-M sering dibawa plasmid IncF pada klon <i>E. coli</i> ST131; mendorong pandemi ESBL global.
De-eskalasi	Intervensi stewardship: penggantian antibiotik broad-spectrum empiris dengan antibiotik lebih sempit setelah hasil kultur dan sensitivitas tersedia.
DDD	Defined Daily Dose. Unit WHO untuk mengukur dan membandingkan konsumsi antibiotik; dihitung per 100 patient-days.
E-test	Strip plastik dengan gradien konsentrasi antibiotik kontinu untuk penentuan MIC. Lebih mudah dari broth microdilution tetapi biaya per tes lebih tinggi.
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase. Beta-laktamase Kelas A yang telah bermutasi sehingga menghidrolisis sefalosporin generasi 3–4 dan aztreonam. Prevalensi 66–70% di RS Indonesia.
ESKAPE	Akronim untuk enam patogen nosokomial MDR prioritas: <i>Enterococcus faecium</i> (VRE), <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Klebsiella</i>

	pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, dan Enterobacter spp.
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Kategori "Intermediate" diganti menjadi "Susceptible at Increased Exposure" (SIE). Adopsi global meningkat.
Fag Terapi	Penggunaan terapeutik bakteriofag untuk mengobati infeksi bakteri, terutama MDR/XDR. Sedang dalam uji klinis fase I–II; ELIMINATE trial (2024) untuk E. coli UTI.
Fluorokuinolon	Kelas antibiotik sintetik yang menghambat DNA girase dan topoisomerase IV. Resistensi melalui mutasi QRDR gen gyrA/gyrB/parC. Contoh: siprofloksasin, levofloksasin.
GeneXpert MTB/RIF	Sistem PCR kartrid otomatis mendeteksi M. tuberculosis dan mutasi gen rpoB (resistensi rifampisin) dalam 2 jam. Alat diagnostik TB lini pertama WHO.
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System. Sistem surveilans AMR global WHO yang mengumpulkan data terstandarisasi dari negara-negara anggota.
HGT	Horizontal Gene Transfer. Transfer materi genetik (termasuk ARG) antar bakteri melalui konjugasi (plasmid), transformasi (DNA bebas), atau transduksi (fag).
IPC	Infection Prevention and Control / PPI. Mencakup kebersihan tangan, kewaspadaan kontak, isolasi, dekontaminasi. Skor IPCAF median RS Indonesia 632,5/800 (Supriadi et al., 2023).
Integron	Elemen genetik yang menangkap dan mengekspresikan kaset gen resistensi. Integron kelas 1 paling umum pada isolat MDR; dapat mengakumulasi 5–10 gen resistensi sekaligus.
Karbapenem	Kelas beta-laktam berspektrum paling luas, tahan terhadap sebagian besar beta-laktamase. Contoh: meropenem, imipenem, ertapenem. Terapi utama infeksi ESBL dan MDR gram-negatif.
Kirby-Bauer	Metode uji sensitivitas difusi cakram yang distandarisasi 1966. Menghasilkan kategori S/I/R berdasarkan diameter zona hambat dibandingkan tabel breakpoint CLSI/EUCAST.
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. Identifikasi spesies bakteri

	dalam 5–10 menit berdasarkan sidik jari spektrum massa protein.
MDR	Multidrug-Resistant. Bakteri yang resisten terhadap ≥ 1 agen dari ≥ 3 kelas antimikroba berbeda (Magiorakos et al., 2012).
mecA	Gen yang mengkode PBP2a — penanda molekuler utama MRSA. PBP2a memiliki afinitas sangat rendah terhadap semua beta-laktam sehingga seluruh kelas ini tidak efektif.
MIC	Minimum Inhibitory Concentration. Konsentrasi terendah antimikroba (mg/L) yang mencegah pertumbuhan bakteri dalam kondisi in vitro terstandarisasi. Gold standard AST.
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> . Membawa gen <i>mecA</i> , resisten terhadap semua beta-laktam. Prevalensi 22–34% isolat <i>S. aureus</i> di RS Indonesia (SINAR 2023, Gach et al. 2024).
NDM-1	New Delhi Metallo-beta-lactamase-1. MBL Kelas B yang menghidrolisis hampir semua beta-laktam termasuk karbapenem. Tidak ada inhibitor klinis yang tersedia saat ini.
OXA-23	Oxacillinase Kelas D paling dominan pada CRAB Indonesia — ditemukan pada 83,6% isolat CRAB dari studi 12 RS nasional (Kuntaman et al., 2022).
PDR	Pandrug-Resistant. Bakteri yang resisten terhadap semua kelas antimikroba yang tersedia secara klinis. Tidak ada terapi antibiotik standar yang efektif.
Persister Cell	Subpopulasi sel bakteri dalam biofilm yang dormant/metabolisme sangat lambat. Sangat toleran terhadap antibiotik; bertanggung jawab atas relaps infeksi kronis.
PBP	Penicillin-Binding Protein. Transpeptidase esensial dalam sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri; target kerja utama antibiotik beta-laktam.
Plasmid	DNA sirkular ekstra-kromosom yang bereplikasi mandiri. Plasmid konjugatif dapat mentransfer ARG antar bakteri berbeda spesies. 87% ARG berpotensi berpindah antar plasmid (Li et al., 2024).
PMQR	Plasmid-Mediated Quinolone Resistance. Resistensi fluorokuinolon yang dibawa gen <i>qnr</i> pada plasmid; dapat ditransfer secara horizontal.
Pompa Efluks	Sistem transporter membran yang aktif mengeluarkan antibiotik dari dalam sel sebelum mencapai konsentrasi efektif. Famili RND (<i>AcrAB-TolC</i> , <i>MexAB-OprM</i> ,

	AdeABC) paling klinis relevan.
Porin	Saluran protein di membran luar bakteri gram-negatif untuk masuknya antibiotik hidrofilik. Hilangnya OprD pada <i>P. aeruginosa</i> meningkatkan resistensi karbapenem secara sinergistik.
Quadripartite	Aliansi WHO, FAO, WOA, dan UNEP yang mengoordinasikan respons global terhadap AMR menggunakan pendekatan One Health.
QRDR	Quinolone Resistance Determining Region. Urutan asam amino spesifik pada DNA girase (GyrA, GyrB) dan topoisomerase IV (ParC, ParE) yang mengalami mutasi penyebab resistensi fluorokuinolon.
RAN-PRA	Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistensi Antimikroba. Kebijakan nasional Indonesia berbasis One Health melalui Peraturan Kemenko PMK No. 7/2021 untuk periode 2020–2024.
RND	Resistance-Nodulation-Division. Famili pompa efluks tiga komponen (paling klinis relevan pada gram-negatif). Substrat luas mencakup hampir semua kelas antibiotik.
SINAR	Surveillance of Indonesia Network on Antimicrobial Resistance. Jaringan surveilans AMR nasional Indonesia yang mengumpulkan data resistensi dari RS sentinel.
Transposon	Urutan DNA yang dapat berpindah di dalam genom atau antar replikon. Sering membawa dan menyebarkan gen resistensi; contoh: Tn3 (blaTEM), Tn10 (resistensi tetrasiklin).
VRE	Vancomycin-Resistant Enterococcus. Resistensi vankomisin melalui gen vanA atau vanB. Prevalensi ~5% pada isolat <i>E. faecalis</i> dari urin di Indonesia (SINAR 2023).
WGS	Whole Genome Sequencing. Menghasilkan sekuens lengkap seluruh genom bakteri. Memungkinkan deteksi simultan semua ARG dan surveilans wabah resolusi tinggi.
XDR	Extensively Drug-Resistant. Bakteri yang resisten terhadap semua kelas antimikroba kecuali 1–2 kelas yang masih tersisa (Magiorakos et al., 2012).
Zona Hambat	Area bening sekitar cakram antibiotik pada uji Kirby-Bauer. Diameter zona hambat (mm) diinterpretasikan menggunakan tabel breakpoint CLSI atau EUCAST.

TENTANG PENULIS



Fitra Adi Prayogo, M.Si

Dosen Ilmu Biomedis-Universitas Karya Husada Semarang

Fitra Adi Prayogo adalah dosen dan peneliti di bidang biologi molekuler, biokimia, dan mikrobiologi. Saat ini, penelitiannya berfokus pada mekanisme resistensi antimikroba pada bakteri Gram-negatif patogen. Beliau meraih gelar Magister Sains (M.Si) dari program studi Biologi Universitas Diponegoro.



Dr.rer.nat. Anto Budiharjo, S.Si., M.Biotech

Dosen Bioteknologi-Universitas Diponegoro Semarang

Dr. Anto menyelesaikan pendidikan S1 Biologi di Universitas Diponegoro, dan melanjutkan S2 Master of Biotechnology di Flinders University of South Australia serta menyelesaikan S3 pada bidang rekayasa genetika di Humboldt University Berlin, Germany. Beliau kemudian menjadi dosen pada Departemen Biologi dan Program Studi Bioteknologi – UNDIP.



Dyah Wulandari, S.Si., Ph.D.

*Dosen Teknologi Pangan-Universitas Katolik
Soegijapranata Semarang*

Dr. Dyah adalah dosen Program Studi S1 Teknologi Pangan, Soegijapranata Catholic University (SCU-Semarang). Beliau menyelesaikan pendidikan S1 Biologi di Universitas Diponegoro, dan melanjutkan S2 dan S3 di Program Bioteknologi, Suranaree University of Technology, Thailand.

Resistensi antimikroba merupakan salah satu tantangan kesehatan global terbesar pada abad ke-21. Perkembangan resistensi menyebabkan berbagai mikroorganisme, khususnya bakteri, mampu bertahan terhadap obat antimikroba yang sebelumnya efektif digunakan untuk mengatasi infeksi. Kondisi ini tidak hanya meningkatkan kesulitan dalam pengobatan pasien, tetapi juga berdampak terhadap peningkatan angka kematian, lama perawatan, serta biaya pelayanan kesehatan. Buku Resistensi Antimikroba: Mekanisme, Deteksi, dan Pengendalian hadir sebagai referensi ilmiah berbahasa Indonesia yang membahas permasalahan AMR dari perspektif ilmu dasar hingga penerapan klinis.

Buku ini mengawali pembahasan dengan memberikan pemahaman mengenai konsep dasar antimikroba, antibiotik, dan resistensi antimikroba. Pembaca diajak memahami sejarah perkembangan antibiotik, mulai dari era sebelum antibiotik, penemuan penisilin, masa keemasan penemuan antibiotik, hingga munculnya berbagai masalah resistensi akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Selain itu, buku ini juga menyajikan gambaran epidemiologi AMR secara global dan nasional, termasuk faktor penyebab meningkatnya kasus resistensi serta dampaknya terhadap kesehatan masyarakat.

Bagian utama buku ini membahas mekanisme resistensi antimikroba pada tingkat molekuler. Berbagai mekanisme dijelaskan secara mendalam, seperti inaktivasi antibiotik oleh enzim, perubahan target kerja obat, peningkatan aktivitas pompa efluks, perubahan permeabilitas membran, penyebaran gen resistensi melalui plasmid, transposon, integron, serta peran biofilm dalam meningkatkan kemampuan mikroorganisme bertahan hidup terhadap terapi antimikroba. Pemahaman terhadap mekanisme ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi diagnosis dan pengendalian AMR.

Selanjutnya, buku ini mengulas berbagai metode deteksi dan pengujian sensitivitas antimikroba yang digunakan dalam laboratorium modern. Pembahasan mencakup metode konvensional seperti uji difusi cakram Kirby-Bauer dan penentuan Minimum Inhibitory Concentration (MIC), hingga teknologi molekuler seperti PCR, Whole Genome Sequencing (WGS), dan MALDI-TOF MS untuk identifikasi mikroorganisme serta deteksi gen resistensi.

Buku ini juga memberikan perhatian khusus terhadap patogen prioritas seperti kelompok ESKAPE, termasuk MRSA, ESBL, Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* multiresisten, dan tuberkulosis resisten obat. Pada bagian akhir, buku membahas strategi pengendalian AMR melalui program penatagunaan antibiotik, pengendalian infeksi, pendekatan One Health yang menghubungkan aspek manusia, hewan, dan lingkungan, serta inovasi masa depan seperti terapi fag dan teknologi CRISPR-Cas.

Secara keseluruhan, buku ini menjadi sumber rujukan penting bagi mahasiswa, peneliti, tenaga kesehatan, akademisi, dan pembuat kebijakan yang ingin memahami tantangan resistensi antimikroba secara menyeluruh. Dengan pendekatan yang menggabungkan aspek mikrobiologi, biologi molekuler, klinis, dan kebijakan kesehatan, buku ini diharapkan dapat mendukung upaya global dalam menghadapi ancaman AMR dan menjaga efektivitas terapi antimikroba di masa depan.



Jembatan Literasi Masa Depan

Office : 0889-8889-7779
Marketing : 0882-0196-00449
Instagram : nagapustaka_penerbit
Website : <https://nagapustaka.store/>
E-mail : nagapustaka8@gmail.com

ISBN 978-634-318-076-0 (PDF)



9 786343 180760