

Kajian Literatur: *Study Design* Dalam Farmakoepidemiologi Untuk Mengetahui Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya*, Rr Asih Juanita dan Nyoman Budiarta Siada

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No.11A, Denpasar, Indonesia, 80233.

*email korespondensi: arymbhi@unmas.ac.id

Diterima 02 Juni 2022, Disetujui 09 Februari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan berbagai *study design*. *Study design* merupakan salah satu titik kritis dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran kelebihan dan kekurangan dari *study design* yang digunakan dalam penelitian farmakoepidemiologi tentang resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pencarian literatur dilakukan secara elektronik untuk artikel yang dipublikasikan tahun 2011 hingga 30 Juni 2021 pada basis data EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kriteria inklusi meliputi *original article* dengan desain *cohort (prospective dan retrospective)*, *case control*, *cross-sectional* dan *ecological study*; memiliki *Digital Object Identifier (DOI)*; dipublikasi 10 tahun terakhir; serta menggunakan Bahasa Inggris. Artikel dalam bentuk review, tidak merupakan *full text*, dan artikel dengan jumlah sampel penelitian yang tidak jelas tidak disertakan dalam kajian ini. Artikel yang terkumpul dari 6 database sejumlah 209 artikel (EBSCO 45 artikel, Plos One 42 artikel, ProQuest 32 artikel, PubMed 68 artikel, ScienceDirect 19 artikel dan Google Scholar 3 artikel). Duplikasi artikel dieksklusi (29 artikel). Artikel tidak memenuhi kriteria inklusi (86 artikel), 64 artikel tidak relevan dengan tujuan penelitian, sehingga diperoleh 30 artikel dalam studi ini. Rancangan penelitian pada penelitian ini yaitu *case-control* (2 artikel), *cohort-prospective* (14 artikel), *cohort-retrospective* (5 artikel), *cross-sectional* (8 artikel) dan *ecological study* (1 artikel). Masing-masing rancangan memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Pemilihan desain studi dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian, jenis paparan yang diamati, jenis *outcome* serta tipe penelitian (*comparative, correlative study*) serta ketersediaan sumber daya dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Kata kunci: Desain studi; farmakoepidemiologi; resistensi bakteri terhadap antibiotik

Abstract. Literature review: Study design in pharmacoepidemiology for antibiotic resistance study. Research related to antibiotic resistance is conduct with various study designs. The study design is critical point in antibiotic resistance research. The aim of this study was to provide an overview of the advantages and disadvantages of the study design used in pharmacoepidemiological research on antibiotic resistance. Searches were conducted electronically from January 2011 until June 30, 2021, on several databases such as EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. Inclusion criteria were original articles with cohort designs (prospective and retrospective), case-control, cross-sectional and ecological studies; have a Digital Object Identifier (DOI); published in the last 10 years; and articles in English. The article that was not included in the study were: article review, no full text available, and articles with unclear sample size. Articles collected from 6 databases were 209 articles (EBSCO 45 articles, Plos One 42 articles, ProQuest 32 articles, PubMed 68 articles, ScienceDirect 19 articles, and Google Scholar 3 articles). Twenty-nine duplicates were

removed. Eighty-six articles did not meet the inclusion criteria, 64 articles were not relevant to the research objectives, and thus 30 articles were included in this study. Several study designs used in the study of antibiotic resistance are case-control (2 articles), cohort prospective (14 articles), cohort retrospective (5 articles), cross-sectional (8 articles) and ecological studies (1 articles). Each design has its own advantages and disadvantages. The choice of study design in antibiotic resistance study depended on the purpose of the study, the type of exposure observed, the type of outcome, and the type of research (comparative, correlative study) as well as the availability of resources in conducted research on antibiotic resistance.

Keywords: Study design; pharmacoepidemiology; antibiotic resistance

1. Pendahuluan

Antibiotik memiliki peran yang sangat penting dalam penatalaksanaan dan prognosis pasien yang mengalami infeksi bakteri. Selama beberapa dekade terakhir, antibiotik mampu menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien infeksi (Friedman *et al.*, 2016). Namun penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan peningkatan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik. Beberapa studi menunjukkan peningkatan penggunaan antibiotik dapat menimbulkan perubahan resistensi bakteri terhadap antibiotik (Farida *et al.*, 2020; Ziółkowski *et al.*, 2018).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan salah satu ancaman global yang menimbulkan berbagai permasalahan dalam dunia kesehatan. Badan kesehatan dunia mendeskripsikan resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan sebutan “*nightmare bacteria*,” yang mengancam jiwa seluruh masyarakat di setiap belahan dunia. *Centers for Disease Control and Prevention* melaporkan, pada tahun 2017, sebanyak 2,8 juta kasus infeksi terjadi akibat bakteri multi resisten di Amerika Serikat dan lebih dari 35.000 kematian terjadi akibat infeksi tersebut. Peningkatan infeksi dan kematian yang disebabkan oleh resistensi bakteri merupakan tantangan yang harus diselesaikan (CDC, 2019; Fatmah *et al.*, 2019; Sanjaya *et al.*, 2022).

Laporan *Global Review* pada 2016 yang menggambarkan model simulasi penduduk dunia, ditemukan prediksi bahwa kejadian resistensi bakteri akan menjadi pembunuh nomor satu di dunia pada tahun 2050, yang menyebabkan kematian pada setidaknya 10 juta jiwa per tahun dengan angka kejadian tertinggi terjadi di Asia (Aslam *et al.*, 2018). Berbagai masalah timbul akibat terjadinya resistensi bakteri, antara lain dapat terjadinya infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten terhadap berbagai antibiotik (*multidrug-resistance*) (Gupta *et al.*, 2017).

Penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik telah banyak dilakukan. Terdapat beberapa desain studi yang dapat digunakan untuk mengevaluasi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Masing-masing desain studi memiliki kekurangan dan kelebihan. Pemilihan desain studi dalam suatu penelitian farmakoepidemiologi merupakan salah satu titik kritis dalam keberhasilan dan keabsahan dari rangkaian penelitian tersebut (Trevisan *et al.*, 2021). Antara desain satu dengan lainnya memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Pemilihan

desain studi pada penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan berdasarkan tujuan serta outcome yang diharapkan. Pemilihan desain studi yang tidak sesuai berdampak pada penarikan kesimpulan yang tidak tepat (Schweitzer *et al.*, 2020). Schechner *et al.*, (2013) menyebutkan terdapat beberapa jenis studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik yang meliputi *case-control studies*, *cohort studies*, *ecological studies*, *non-randomized intervention (quasi experimental or before-after) studies*, dan *randomized controlled trials*. Pemilihan jenis desain studi tersebut, ditentukan dari tujuan, parameter yang ingin diamati untuk melihat resistensi bakteri terhadap antibiotik, pengendalian terhadap variabel pengganggu serta pengukuran *outcome* yang ingin dicapai dalam suatu penelitian. Akan tetapi, setiap jenis desain studi juga memiliki kekurangan dan kelebihan yang dapat berdampak pada proses penyimpulan hasil dari penelitian. Maka dari itu, kajian literatur untuk memahami kekurangan dan kelebihan dari setiap desain studi guna mengetahui gambaran resistensi suatu bakteri menjadi sangat penting (Schechner *et al.*, 2013). Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai kelebihan dan kekurangan dari beberapa desain studi terkait dengan penelitian mengenai resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan pendekatan farmakoepidemiologi. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar pertimbangan dalam pemilihan desain studi untuk penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik.

2. Bahan dan Metode

Kajian literatur ini merupakan suatu *narrative review* yang dilakukan dengan menggunakan artikel berupa hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam jurnal internasional yang memiliki *Digital Object Identifier (DOI)* dan dipublikasikan tahun 2011-2021. Pencarian terhadap informasi dilakukan secara elektronik hingga pada 30 Juni 2021. Basis data yang digunakan untuk mencari pustaka adalah EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar.

Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang kemudian disusun dengan menggunakan *Boolean Logic* menjadi sebuah protokol pencarian. Protokol pencarian yang digunakan untuk melakukan pencarian pada semua *database* yaitu “Antibiotik Resistance” AND “studi (Cohort OR Crossectional OR Ecological OR “Case Control”) AND Pharmacoepidemiology NOT “Review of literature or literature review or meta-analysis or systematic review”.

Artikel yang ditemukan pada basis data kemudian diskruining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi desain studi yang digunakan berupa *cohort (prospective dan retrospective) study*, *case control study*, *cross-sectional* dan *ecological study*; artikel memiliki *Digital Object Identifier (DOI)*; artikel yang dipublikasi paling lama 10 tahun terakhir,

serta menggunakan Bahasa Inggris Artikel dalam bentuk review, artikel tidak merupakan *full text*, dan artikel dengan jumlah sampel penelitian yang tidak jelas tidak disertakan dalam kajian ini. Data berupa literatur-literatur yang diperoleh kemudian dianalisis dengan teknik deskriptif kualitatif secara deduktif.

3. Hasil dan Pembahasan

Artikel yang terkumpul dari pencarian pada 6 database sejumlah 209 artikel yang diperoleh dari EBSCO sebanyak 45 artikel, Plos One sebanyak 42 artikel, ProQuest sebanyak 32 artikel, PubMed sebanyak 68 artikel, ScienceDirect sebanyak 19 artikel dan Google Scholar 3 artikel. Setelah itu, skrining dilakukan berdasarkan duplikasi serta kriteria inklusi dan eksklusi. Dua puluh sembilan artikel dieksklusi karena duplikasi. Sebanyak 86 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga tersisa 94 artikel. Hasil skrining *full text* diketahui sebanyak 64 artikel tidak relevan dengan tujuan penelitian, sehingga diperoleh 30 artikel yang digunakan dalam studi literatur ini dengan karakteristik yang dapat dilihat pada Tabel 1. Alur pencarian artikel disusun sesuai panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) yang tertera pada Gambar 1.

Hasil pencarian dengan beberapa kombinasi kata kunci, ditemukan beberapa macam desain studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik. Desain studi yang dapat digunakan tersebut diantaranya studi *case control* (2 artikel), *cohort prospective* (14 artikel), *cohort retrospective* (5 artikel), *cross-sectional* (8 artikel) dan *ecological study* (1 artikel). Menurut sudut pandang farmakoepidemiologi, dalam melakukan studi resistensi bakteri terhadap antibiotik, terdapat beberapa faktor yang menentukan rancangan desain studi, antara lain: variasi dalam *outcome* yang ingin dicapai, variasi dalam tujuan penelitian, penentuan populasi dan metode *sampling*, jenis infeksi dan bakteri penginfeksi yang diamati, serta durasi pengamatan. Secara ringkas, kelebihan dan kekurangan masing-masing desain studi dapat dilihat pada Tabel 2.

3.1. Desain studi *case-control*

Desain studi *case-control* merupakan salah satu desain studi epidemiologi yang digunakan untuk membandingkan pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang resisten dengan pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang sensitif. Rancangan ini juga digunakan untuk menganalisis hubungan antara paparan antibiotik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pemilihan sumber populasi, pemilihan kelompok kontrol, dan pengukuran penggunaan antibiotik yang beragam (misalnya menggunakan *prescribed daily dose* (PDD) atau *defined daily dose* (DDD) merupakan tantangan dalam menggunakan rancangan desain studi *case-control* untuk melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Adanya variasi

tersebut sangat berdampak pada interpretasi hasil serta penarikan kesimpulan (Abbara *et al.*, 2022).

Pemilihan kelompok terpapar dan kelompok kontrol dalam desain studi *case-control* menggunakan sampel yang telah dipilih menggunakan metode *sampling* tertentu, sehingga desain studi ini tidak dapat digunakan untuk mengamati dan menghitung angka kejadian pada tingkat populasi. Pemilihan kelompok terpapar dan kelompok kontrol dalam desain studi *case-control* rentan terhadap bias seleksi, sehingga memerlukan metode *sampling* tertentu (Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a). Selain itu, dalam desain studi *case-control* rawan terjadi *recall bias* yang disebabkan kelompok terpapar dan kelompok kontrol sulit mengingat kembali riwayat paparan yang dialami terutama jika paparan sudah dilewati selama bertahun-tahun (Schechner *et al.*, 2013).

Penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik yang menggunakan desain studi *case-control*, pemilihan kelompok kontrol yang spesifik sesuai dengan tujuan penelitian menjadi komponen yang paling krusial (Abbara *et al.*, 2022; Alnajjar *et al.*, 2019; Chaname Pinedo *et al.*, 2020). Kelompok kontrol harus dipilih dari populasi yang sama dari kelompok kasus. Apabila pemilihan kelompok kontrol tidak mewakili populasi, maka akan terjadi bias dalam penentuan hasil dan penarikan kesimpulan. Pemilihan kelompok kontrol pada penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik yang menggunakan desain studi *case-control* dapat dilakukan dengan cara, yaitu melakukan pemilihan pasien yang memiliki hasil kultur bakteri yang sensitif terhadap antibiotik, atau melakukan pengambilan sampel dari pasien yang dirawat inap atau pasien rawat jalan yang beresiko tertular infeksi (Schechner *et al.*, 2013).

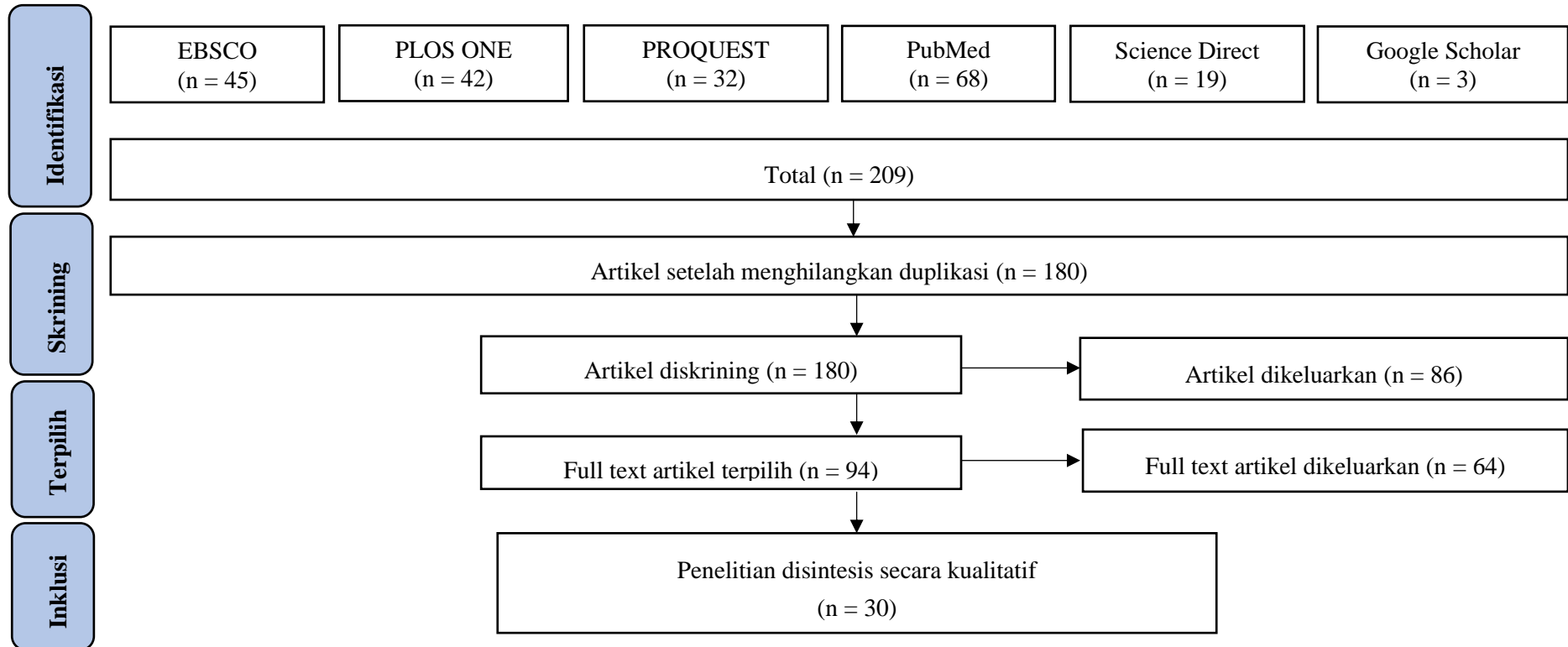
Faktor pengganggu yang dapat mempengaruhi penarikan kesimpulan pada penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan menggunakan desain studi *case-control*, antara lain: adanya penyakit komorbid dan tingkat keparahan penyakit. Adanya penyakit komorbid atau meningkatnya keparahan penyakit dapat meningkatkan resiko pasien terinfeksi bakteri yang resisten. Selain itu, penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang panjang juga dapat terjadi pada pasien dengan penyakit komorbid. Faktor pengganggu tersebut dapat dikontrol untuk meminimalkan bias hasil dengan cara melakukan multivariat analisis untuk melihat pengaruh faktor pengganggu dan menggunakan sistem “*matching*” (Alnajjar *et al.*, 2019; Chaname Pinedo *et al.*, 2020; Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a).

Tabel 1. Karakteristik literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari enam database yang termasuk kriteria inklusi dan sesuai tujuan penelitian. Keterangan: MRGN = *Multidrug-resistant Gram-negative*, TMP = Trimetoprim, ARS = *Antimicrobial resistances*, CRE = Carbapenemases, *E. coli* K1 = *Escherichia coli* antigen K1, ESBL = *Extended-spectrum b-lactamase*, ESBL-E = *Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae*, ESBL-PE = *Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae*, CIP-RE = *Ciprofloxacin-resistant*, ICU = *Intensive Care Unit*, CIVHD = *Continuous IV high-dose vancomycin infusion*, PHI = *Prosthetic Hip Infections*, MR = *Methicillin-resistant*, MRSA = *Methicillin-Resisten Staphylococcus aureus*, SSI = *Surgical Site Infection*, TJA = *Total Joint Arthroplasty*, MDRO = *multidrug resistant organism*, VRE = *vancomycin-resistant Enterococcus*, OPAT = *Outpatient parenteral antimicrobial therapy*, VFs = *Virulence factors*, DM = *Diabetes Mellitus*, CoNS = *Coagulase-Negative Staphylococci*.

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat
1	(Alnajjar <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengeksplorasi dampak dari penggunaan antibiotik pada perawatan sebelumnya dengan tingkat kejadian multidrug-resistant Gram-negative (MRGN) yang terdeteksi di rumah sakit.	<i>Case control</i>	Irlandia	Isolat Rumah Sakit
2	(Chaname Pinedo <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menyelidiki apakah paparan antibiotik non-fluoroquinolone sebelumnya meningkatkan risiko resistensi fluoro kuinolon pada <i>Escherichia coli</i> .	<i>Case control</i>	Belgia	Isolat Rumah Sakit
3	(Rottier <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mengetahui kematian yang disebabkan oleh resistensi antibiotik pada infeksi Gram-negatif di Belanda	<i>Cohort retrospective</i>	Belanda	Isolat Rumah Sakit
4	(Bryce <i>et al.</i> , 2018)	Untuk menilai faktor risiko pembawa resistensi antibiotik pada <i>E. coli</i> patogen dan kontaminan urin anak pra-sekolah, menggunakan data yang sebelumnya dikumpulkan dari studi Diagnosis Infeksi Saluran Kemih pada Anak-anak	<i>Cohort prospective</i>	Inggris	Isolat Rumah Sakit
5	(Klingeberg <i>et al.</i> , 2018)	Untuk mempelajari sensitivitas <i>E. coli</i> terhadap trimetoprim (TMP) dan kotrimoksazol pada infeksi saluran kemih pada masyarakat dan membandingkan temuan tersebut dengan data resistensi dari Sistem Pengawasan Resistensi Antimikroba (ARS).	<i>Cohort prospective</i>	Jerman	Isolat Komunitas
6	(Lyu <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mempelajari prevalensi resistensi antibiotik sekunder <i>Helicobacter pylori</i> di Cina selatan dan faktor risikonya, terutama faktor geografis dan sosial ekonomi.	<i>Cohort prospective</i>	Cina	Isolat Rumah Sakit
7	(Knudsen <i>et al.</i> , 2017)	Untuk mengetahui apakah prevalensi <i>Enterobacteria</i> resisten antibiotik yang ditemukan pada feses anak dengan <i>cystic fibrosis</i> atau kanker lebih tinggi dibandingkan pada anak sehat dengan paparan antibiotik rendah di Norwegia.	<i>Cohort prospective</i>	Norwegia	Isolat Rumah Sakit
8	(Reuland <i>et al.</i> , 2016)	Untuk melihat tingkat dan faktor risiko akuisisi dari spektrum luas b-laktamase yang memproduksi <i>Enterobacteriaceae</i> (ESBL-E),	<i>Cohort prospective</i>	Belanda	Isolat Komunitas

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat
9	(Stewardson <i>et al.</i> , 2018)	<i>Enterobacteriaceae</i> yang resisten terhadap <i>ciprofloxacin</i> (CIPR-E) atau karbapenem (CR-E) pada saat <i>travel</i> ke daerah sub-tropis (Asia). Untuk mengukur pengaruh antibiotik yang diresepkan dalam perawatan primer ISK pada kolonisasi usus oleh <i>ciprofloxacin-resistant</i> (CIP-RE) dan <i>extended-spectrum b-lactamase</i> -memproduksi <i>Enterobacteriaceae</i> (ESBL-PE).	<i>Cohort prospective</i>	Belgia, Polandia, Swiss	Isolat Sakit Rumah
10	(Bouihat <i>et al.</i> , 2017)	Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi prevalensi resistensi bakteri <i>H. Pylori</i> terhadap laritromisin, metronidazol, amoksisilin, levofloxacin, tetrasiklin, dan rifamycin.	<i>Cohort prospective</i>	Morocco	Isolat Sakit Rumah
11	(Munck <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menentukan bagaimana pemberian antibiotik jangka pendek mempengaruhi fenotipe dan genotipe resistensi antibiotik pada bakteri usus yang berkoloni di ICU.	<i>Cohort prospective</i>	Newyork	Isolat Sakit Rumah
12	(Kung <i>et al.</i> , 2015)	Untuk mengetahui epidemiologi dan faktor risiko <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil ESBL, yang diuji dengan metode fenotipik dan dengan metode genotipik pada infeksi saluran kemih di Taiwan utara.	<i>Cohort prospective</i>	Taiwan	Isolat Komunitas
13	(Chirouze <i>et al.</i> , 2013)	Untuk menganalisis karakteristik dan faktor prognostik IE <i>enterococcal</i> di International Kolaborasi pada Endokarditis	<i>Cohort prospective</i>	28 Negara di Amerika Selatan	Isolat Komunitas
14	(Dubée <i>et al.</i> , 2013)	Untuk mengevaluasi keamanan dan kelayakan vankomisin dosis tinggi pada terapi kombinasi infus CIVHD dalam mengobati infeksi PHI akibat resistensi bakteri MR <i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Cohort prospective</i>	Prancis	Isolat Sakit Rumah
15	(Vanderhelst <i>et al.</i> , 2013)	Untuk menentukan apakah mungkin untuk memberantas MRSA dari saluran nafas pasien <i>cystic fibrosis</i> menggunakan terapi kombinasi antibiotik oral dan tindakan dekolonisasi topikal.	<i>Cohort prospective</i>	Belgia	Isolat Sakit Rumah
16	(Rao <i>et al.</i> , 2011)	Untuk mengevaluasi efek skrining pra operasi untuk <i>S aureus</i> diikuti dengan dekolonisasi selektif dengan mupirocin dan klorheksidin pada SSI setelah TJA	<i>Cohort prospective</i>	Pennsylvania	Isolat Sakit Rumah
17	(Schoevaerds <i>et al.</i> , 2012)	Untuk menentukan prevalensi dan faktor risiko potensial yang terkait dengan kolonisasi asimtomatik oleh tiga MDRO penting, yaitu: ESBL, MRSA dan VRE.	<i>Cohort prospective</i>	Belgia	Isolat Sakit Rumah
18	(Liu <i>et al.</i> , 2018)	Untuk mengevaluasi tingkat pengendalian infeksi akibat bakteri <i>P. aeruginosa</i> , yang menyebabkan resistensi obat secara ekstensif (XDR) dan MDR	<i>Cohort retrospective</i>	Cina	Isolat Sakit Rumah
19	(Pulcini <i>et al.</i> , 2019)	Untuk menilai apakah tinggal di panti jompo, dibandingkan dengan tempat tinggal di komunitas, mempengaruhi kejadian resistensi	<i>Cohort retrospective</i>	Prancis	Isolat Sakit Rumah

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat
		antibiotik dari <i>Enterobacteriaceae</i> utama yang menyebabkan infeksi saluran kemih pada pasien lansia Prancis.			
20	(Naylor <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengetahui resistensi antibiotik terhadap bakteri <i>E. coli</i> terkait dalam perawatan sekunder.	<i>Cohort retrospective</i>	Inggris	Isolat Rumah Sakit
21	(Salles <i>et al.</i> , 2020)	Mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan masuk rumah sakit dan kematian dalam 30 hari pertama setelah pendaftaran dalam program terapi antimikroba parenteral rawat jalan (OPAT)	<i>Cohort retrospective</i>	Brazil	Isolat Rumah Sakit
22	(Macías-García <i>et al.</i> , 2017)	Untuk untuk menentukan tingkat resistensi primer strain <i>H. pylori</i> di Barat Laut Spanyol.	<i>Cross-sectional</i>	Spanyol	Isolat Rumah Sakit
23	(Khazaei <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menyelidiki prevalensi dan risiko terkait faktor kolonisasi rektovaginal <i>E. coli</i> K1 pada ibu hamil serta VF dan resistensi antimikroba sifat-sifat strain.	<i>Cross-sectional</i>	Iran	Isolat Rumah Sakit
24	(Mascaro <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengukur prevalensi <i>methicillin-resisten Staphylococcus aureus</i> (MRSA) kolonisasi, dengan fokus khusus pada hidup-stok berasosiasi (LA) -MRSA pada peternak yang bekerja bersentuhan dengan ternak (domba) dalam satu Wilayah Italia.	<i>Cross-sectional</i>	Italia Selatan	Isolat Komunitas
25	(Norafika <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mengevaluasi prevalensi infeksi saluran kemih dan resisten terhadap antibiotik bakteri yang ditemukan dalam kultur urin dari pasien DM di Surabaya, Indonesia.	<i>Cross-sectional</i>	Indonesia	Isolat Rumah Sakit
26	(Solomon <i>et al.</i> , 2017)	Untuk menilai isolat bakteri di udara yang resisten terhadap antibiotik.	<i>Cross-sectional</i>	Etiopia Selatan	Isolat Rumah Sakit
27	(Mannan <i>et al.</i> , 2014)	Untuk menyelidiki dan membandingkan resistensi <i>Salmonella typhi</i> di Bangladesh.	<i>Cross-sectional</i>	Banglades	Isolat Rumah Sakit
28	(Yang <i>et al.</i> , 2020)	Untuk membahas hubungan antara nilai resistansi bakteri gram negatif terhadap fluoroquinolones dan intensitas konsumsi antibiotik dari 145 rumah sakit di Cina pada tahun 2014.	<i>Cross-sectional</i>	Cina	Isolat Rumah Sakit
29	(Huynh <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menentukan prevalensi, resistensi antimikroba, genomic, dan potensi virulensi <i>Klebsiella pneumonia</i> pada wanita hamil dari tiga <i>Low-Income Countries</i> .	<i>Cross-sectional</i>	Madagas-kar, Kamboja dan Senegal	Isolat Komunitas
30	(Meriyani <i>et al.</i> , 2021)	Untuk melihat hubungan antara penggunaan antibiotik dengan resistensi 3 spesies CoNS selama 3 tahun.	<i>Ecological study</i>	Indonesia	Isolat Rumah Sakit



Gambar 1. Alur pencarian artikel sesuai panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

Tabel 2. Kelebihan dan kekurangan desain studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik.

Desain Studi	Kelebihan	Kekurangan	Referensi
<i>Case-control</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waktu penelitian relatif singkat, dapat digunakan untuk mempelajari beberapa paparan dalam hasil yang sama, 2. Dapat digunakan untuk mempelajari hubungan faktor risiko dan hasil dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik seperti faktor demografi. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Memerlukan kumpulan dan rentang data yang besar dan luas jika ingin menyelidiki pengaruh paparan atau faktor risiko terkait masalah resistensi bakteri, 2. Tidak dapat digunakan untuk mempelajari eksposur yang jarang terjadi, 3. Tidak dapat memperkirakan insiden atau prevalensi ditingkat populasi karena alokasi kelompok control dan kelompok paparan ditetapkan berdasarkan sampel yang diperoleh. 	(Alnajjar <i>et al.</i> , 2019; Chaname Pinedo <i>et al.</i> , 2020)
<i>Cohort prospective</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapat digunakan untuk menjelaskan suatu insiden (resistensi bakteri) dan mampu menjelaskan hubungan temporal. 2. Dapat meminimalisir terjadinya bias dengan didukung perincian data yang lengkap. 3. Dapat mempelajari sejumlah efek/<i>outcome</i> secara serentak (<i>multiple outcome</i>) dalam sekali penumpulan data. 4. Karena waktu pengamatan relative panjang memungkinkan untuk pengamatan yang lebih akurat terutama pada pengamatan <i>outcome</i> dalam penelitian 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waktu yang diperlukan relatif lama. 2. Memerlukan biaya yang lebih besar 3. Status keterpaparan individu dapat berubah dari waktu ke waktu yang menyebabkan kesulitan dalam analisis dan interpretasi data. 4. Studi jangka panjang memerlukan komitmen yang besar dan memungkinkan adanya <i>lost of follow up</i>. 5. Memerlukan sampel yang besar terutama untuk <i>outcome</i> yang bersifat jarang 	(Bouihat <i>et al.</i> , 2017; Bryce <i>et al.</i> , 2018; Chirouze <i>et al.</i> , 2013; Dubée <i>et al.</i> , 2013; Klingeberg <i>et al.</i> , 2018; Knudsen <i>et al.</i> , 2017; Kung <i>et al.</i> , 2015; Lyu <i>et al.</i> , 2020; Munck <i>et al.</i> , 2020; Rao <i>et al.</i> , 2011; Reuland <i>et al.</i> , 2016; Schoevaerds <i>et al.</i> , 2012; Stewardson <i>et al.</i> , 2018; Vanderhelst <i>et al.</i> , 2013)
<i>Cohort retrospective</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Memerlukan waktu yang relatif singkat jika dibandingkan dengan <i>cohort prospective</i>. 2. Dapat digunakan sebagai penelitian mengenai masalah kesehatan yang jarang terjadi (prevalensi rendah) seperti 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak dapat digunakan untuk menentukan angka insidensi penyakit, data biasanya tidak lengkap jika ingin mengungkap faktor pendukung penyebab penyakit atau masalah utama yang diteliti karena data faktor risiko 	(Liu <i>et al.</i> , 2018; Naylor <i>et al.</i> , 2019; Pulcini <i>et al.</i> , 2019; Rottier <i>et al.</i> , 2020; Salles <i>et al.</i> , 2020)

Desain Studi	Kelebihan	Kekurangan	Referensi
	<p>pada resistensi bakteri dengan kejadian khusus dan penyakit penyerta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Dapat memberikan informasi lain berupa faktor- faktor yang berkaitan dengan risiko penyakit, dengan informasi yang diperoleh dari basis individu. 	<p>disimpulkan setelah penyakit terjadi dan memungkinkan terjadi penyimpangan.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Dapat berpotensi menghasilkan bias seleksi karena populasi berasal dari dua kelompok berbeda sehingga akan berdampak juga pada sulitnya memilih kelompok kontrol yang tepat. 	
<i>Cross-sectional</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangat baik untuk digunakan menggambarkan suatu prevalensi masalah tertentu (resistensi bakteri). 2. Data penelitian dapat dikumpulkan dengan mudah karena biasanya menggunakan batasan prevalensi pada suatu wilayah dan waktu tertentu. 3. Relatif cepat dan efisien. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hubungan temporal tidak dapat dibuat, karena data tentang keterpaparan dan hasil yang diperoleh pada saat yang sama, 2. Subjek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan diwaktu yang sama sehingga ketika penelitian diulang kembali kemungkinan hasilnya berbeda. 	(Huynh <i>et al.</i> , 2020; Khazaei <i>et al.</i> , 2020; Macías-García <i>et al.</i> , 2017; Mannan <i>et al.</i> , 2014; Mascaro <i>et al.</i> , 2019; Norafika <i>et al.</i> , 2020; Solomon <i>et al.</i> , 2017; Yang <i>et al.</i> , 2018)
Desain Ekologikal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Digunakan pada penelitian dengan sample sampel yang besar. 2. Dapat menggambarkan data penggunaan antibiotik pada tingkat populasi. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rancangan penelitian ini dapat menggambarkan data pada tingkat populasi, namun tidak dapat merefleksikan secara akurat data penggunaan antibiotik pada tingkat individu. 	(Meriyani <i>et al.</i> , 2021)

Desain studi *case-control* tidak memerlukan banyak waktu untuk menunggu dampak dari paparan. Pengumpulan data dimulai dengan *outcome* dan kemudian melihat ke belakang untuk mengamati paparan yang terjadi sebelumnya secara retrospektif. Dengan rancangan ini peneliti dapat mengamati beberapa paparan dan dapat dengan mudah mengamati paparan yang terjadi sebelumnya selama paparan terjadi sebelum *outcome*.

3.2. Cohort study

Desain studi *cohort* dapat digunakan untuk mengetahui insiden resistensi bakteri terhadap antibiotik pada setiap kelompok subjek yang terpapar antibiotik dan subjek yang tidak terpapar antibiotik. Dua jenis desain studi *cohort* yang paling umum digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu *cohort* prospektif dan *cohort* retrospektif. Pada *cohort* prospektif, penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data dan informasi secara prospektif sepanjang pelaksanaan penelitian. Namun, dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, penggunaan desain studi *cohort* prospektif membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk memperoleh hasil, sehingga desain penelitian *cohort* retrospektif dapat menjadi alternatif untuk mempersingkat waktu penelitian (Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a; Schechner *et al.*, 2013).

Desain studi *cohort* dapat memberikan gambaran yang lebih akurat terkait data dan hasil penelitian. Dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan menggunakan desain *cohort*, hasil yang dapat diamati dapat berupa persentase resistensi dan angka kejadian infeksi. Selain itu, kelebihan desain studi *cohort* jika digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu dapat menganalisis pola resistensi bakteri terhadap antibiotik. Artikel dengan desain studi *cohort* menggunakan data resistensi hanya dari satu fasilitas kesehatan mengakibatkan adanya kemungkinan bias seleksi, namun pengambilan data seperti ini dapat merepresentasikan dengan baik profil resistensi bakteri terhadap antibiotik pada praktek klinis yang sebenarnya (Chirouze *et al.*, 2013).

Kelompok subjek yang terpapar antibiotik merupakan kelompok kasus yang diamati dan kelompok subjek yang tidak terpapar antibiotik merupakan kelompok kontrol dalam penelitian resistensi bakteri dengan desain studi *cohort*. Kelompok kasus dan kelompok kontrol tidak dilakukan secara acak, sehingga karakteristik subjek menjadi tidak homogen. Dalam identifikasi dan pemilihan subjek pada kelompok kasus dan kelompok kontrol, faktor perancu seperti usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, dan tingkat keparahan penyakit menjadi salah satu hambatan. Model regresi dapat digunakan untuk mengontrol faktor perancu (Bouihat *et al.*, 2017; Bryce *et al.*, 2018; Chirouze *et al.*, 2013; Dubée *et al.*, 2013; Klingeberg *et al.*, 2018; Knudsen *et al.*, 2017; Kung *et al.*, 2015; Lyu *et al.*, 2020; Munck *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2011;

Reuland *et al.*, 2016; Schoevaerds *et al.*, 2012; Stewardson *et al.*, 2018; Vanderhelst *et al.*, 2013).

3.3. *Cross-sectional*

Studi *cross-sectional* adalah studi observasional di mana paparan dan hasil ditentukan pada titik waktu yang sama untuk setiap subjek. Studi *cross-sectional* berupa observasi tingkat individu yang paling sederhana dan biasanya relatif murah dan mudah dilakukan dibandingkan dengan studi *case-control* atau *cohort*. Rancangan ini banyak digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik (Tadesse *et al.*, 2019). Studi *cross sectional* ditandai dengan adanya pengukuran variabel bebas (faktor risiko) dan variabel tergantung (efek) dilakukan secara simultan atau pada saat yang bersamaan. Variabel-variabel yang termasuk faktor risiko dan efek diobservasi sekaligus pada saat yang sama yaitu pada satu saat observasi dilakukan pada semua subjek untuk semua variabel, tetapi tiap subjek hanya diobservasi satu kali saja, dan faktor risiko dan efek diukur menurut keadaan atau status waktu diobservasi (Zangirolami-Raimundo *et al.*, 2018). Dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, rancangan *cross-sectional* merupakan rancangan studi yang sering digunakan untuk melihat pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik dan prevalensi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Rancangan ini dapat menggambarkan prevalensi dengan baik karena pengukuran dilakukan secara serentak (Macías-García *et al.*, 2017; Mascaro *et al.*, 2019; Norafika *et al.*, 2020; Solomon *et al.*, 2017). Rancangan ini juga kerap digunakan untuk melihat hubungan antara faktor-faktor yang berhubungan dengan resistensi (misalnya penggunaan antibiotik, jenis antibiotik, keparahan infeksi dll) dengan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik (misalnya persentase resistensi, *resistant rate* dll). Beberapa jenis analisis statistik yang digunakan untuk analisis hubungan tersebut pada rancangan *cross-sectional* diantaranya: *Pearson's Correlation*, *Spearman Correlation*, Regresi Logistik (untuk menetapkan OR), *Chisquare* dan *Fisher exact test* (Huynh *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2018; Zangirolami-Raimundo *et al.*, 2018)

Desain studi *cross-sectional* dapat digunakan untuk survei berbasis populasi. Adapun kelebihan dari desain studi *cross-sectional* dalam penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu sangat baik untuk digunakan menggambarkan suatu prevalensi misalnya prevalensi bakteri yang resisten terhadap suatu antibiotik maupun prevalensi bakteri dengan karakteristik khusus seperti penghasil ESBL dan bakteri yang resisten pada methisilin. Data penelitian dapat dikumpulkan dengan mudah karena biasanya menggunakan batasan prevalensi pada suatu wilayah dan waktu tertentu relatif cepat dan efisien (Steinke, 2019). Studi *cross-sectional* memiliki beberapa

keterbatasan seperti dalam menginterpretasikan faktor risiko perlu dilakukan dengan hati-hati karena rentan terhadap *recall bias* (Huynh *et al.*, 2020).

3.4. Ecological study

Ecological study merupakan rancangan penelitian yang digunakan untuk mengamati paparan dan luaran pada tingkat kelompok (*group level*). Penelitian ini memiliki beberapa kelebihan seperti lebih mudah dilakukan karena pengumpulan data dilakukan pada tingkat grup atau kelompok, biaya yang diperlukan lebih murah, apabila dilakukan ditingkat geografi tertentu dapat menggambarkan variasi dalam penggunaan antibiotik dan cenderung *reproducible*. Akan tetapi desain ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti tidak dapat melihat perbedaan atau hubungan sebab akibat pada level individu (Meriyani *et al.*, 2021). Selain itu ada analisis di tingkat kelompok, sebaiknya pengamatan terhadap hubungan temporal tidak dilakukan karena dapat menimbulkan “*temporal ambiguity*”. Misalnya pada pengamatan hubungan temporal antara penggunaan antibiotik dari waktu ke waktu dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik, dalam pengamatan ini dapat menimbulkan ambiguitas karena peningkatan penggunaan antibiotik dari waktu ke waktu mungkin saja merupakan dampak dari, atau bukan merupakan penyebab dari peningkatan insiden resistensi bakteri terhadap antibiotik. *Temporal ambiguity* dapat diatasi dengan pengukuran resistensi bakteri terhadap antibiotik berdasarkan seri waktu (Schechner *et al.*, 2013)

Jenis desain studi (*case control*, *cohort (prospective dan retrospective)*, *cross sectional dan ecological*), masing – masing memiliki keunggulan dan keterbatasannya masing – masing. Pemilihan jenis desain studi didasarkan pada tujuan penelitian dan *outcome* yang diinginkan oleh peneliti tersebut (Steinke, 2019). Dalam penelitian mengenai resistensi bakteri, jika peneliti bertujuan untuk mendapatkan *outcome* berupa gambaran atau hubungan antara suatu kelompok antibiotik tertentu terhadap kejadian resistensi dengan waktu penelitian yang relatif singkat dapat menggunakan desain studi *case control*. Namun, pada desain studi ini perlu diperhatikan ada bias yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Bila peneliti bertujuan untuk mengetahui hubungan paparan suatu penyakit dengan antibiotik yang mengintervensi dan kejadian resistensi yang ditimbulkan, dapat dipilih desain studi kohort. Desain studi ini mampu memberikan gambaran hubungan sebab akibat suatu penyakit dengan penyebabnya dan akibat yang ditimbulkan dari hubungan tersebut. Namun, karena penelitian ini bersifat observasional prospektif (temuan atau kejadian terjadi selama proses penelitian dan tidak menggunakan data dimasa lampau), maka penelitian dengan desain ini memerlukan waktu yang lama sehingga biaya penelitian juga meningkat. Selain itu, ada pula kohort retrospektif, untuk penelitian mengenai resistensi bakteri, desain studi ini dapat menggambarkan prevalensi dan faktor –

faktor terkait yang berkaitan dengan risiko penyakit. Penelitian restrospektif adalah penelitian yang mempelajari atau menguji kejadian atau temuan dimasa lampau. Pada penelitian resistensi bakteri, jenis desain studi ini dapat memberikan *outcome* penelitian berupa hubungan suatu kejadian dan intervensi yang diperoleh sehingga dari data tersebut dapat digunakan sebagai suatu evaluasi atas intervensi suatu pengobatan dan dapat digunakan untuk tujuan membuat pedoman tindakan preventif dari kejadian yang diteliti tersebut. Namun, karena penelitian ini menggunakan data dimasa lampau, maka desain penelitian ini berpotensi menimbulkan bias seleksi karena populasi berasal dari populasi berbeda sehingga berdampak terhadap pemilihan kelompok kontrol yang tepat. Kemudian desain studi yang terakhir dibahas dalam artikel ini yaitu, studi *cross sectional* sering digunakan dalam penelitian mengenai resistensi bakteri karena studi ini bersifat observasional dimana pengukuran variabel bebas dan variabel tergantung diukur pada satu waktu saja, sederhana dan biasanya relatif murah dan mudah untuk dilakukan. Studi ini dapat memperkirakan pravalensi suatu kejadian resistensi bakteri. Namun, penelitian ini tidak dapat menggambarkan hubungan temporal (sebab akibat) karena data atau variabel diukur pada satu waktu (Schechner *et al.*, 2013; Strom *et al.*, 2020b).

4. Kesimpulan

Rancangan penelitian yang dapat digunakan pada studi resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu *case-control*, *cohort*, *cross-sectional* dan *ecological study*. Masing-masing rancangan memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Pemilihan desain studi dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian. Pemilihan desain studi juga dipengaruhi oleh jenis paparan yang diamati, jenis *outcome* serta tipe penelitian (*comparative*, *correlative study*) serta ketersediaan sumber daya dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Ucapan Terimakasih

-

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Abbara, S., Guillemot, D., Brun-Buisson, C., dan Watier, L. (2022). From Pathophysiological Hypotheses to Case–Control Study Design: Resistance from Antibiotic Exposure in Community-Onset Infections. *Antibiotics*, 11(2), 201.
- Alnajjar, M. S., Aldeyab, M. A., Scott, M. G., Kearney, M. P., Fleming, G., Glimore, F., Farren, D., dan McElnay, J. C. (2019). Influence Of Primary Care Antibiotic Prescribing On Incidence Rates Of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria In Hospitalised Patients. *Infection*, 47(5), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01305-6>
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., dan Baloch, Z. (2018).

- Antibiotic Resistance: A Rundown Of A Global Crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Bouihat, N., Burucoa, C., Benkirane, A., Seddik, H., Sentissi, S., Al Bouzidi, A., Elouennas, M., dan Benouda, A. (2017). *Helicobacter pylori* Primary Antibiotic Resistance in 2015 in Morocco: A Phenotypic and Genotypic Prospective and Multicenter Study. *Microbial Drug Resistance*, 23(6), 727–732. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0264>
- Bryce, A., Costelloe, C., Wootton, M., Butler, C. C., dan Hay, A. D. (2018). Comparison Of Risk Factors For, and Prevalence Of, Antibiotic Resistance In Contaminating and Pathogenic Urinary *Escherichia coli* In Children In Primary Care: Prospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1359–1367.
- CDC. (2019). *Antibiotic Resistance Threats in The United States*, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Chaname Pinedo, L. E., Bruyndonckx, R., Catry, B., Latour, K., Goossens, H., Abrams, S., dan Coenen, S. (2020). Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Isolates After Exposure to Non-Fluoroquinolone Antibiotics: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 1985–1992.
- Chirouze, C., Athan, E., Alla, F., Chu, V. H., Ralph Corey, G., Selton-Suty, C., Erpelding, M. L., Miro, J. M., Olaison, L., dan Hoen, B. (2013). Enterococcal Endocarditis In The Beginning Of The 21st Century: Analysis From The International Collaboration On Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(12), 1140–1147. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12166>
- Dubée, V., Zeller, V., Lhotellier, L., Kitzis, M. D., Ziza, J. M., Mamoudy, P., dan Desplaces, N. (2013). Continuous High-Dose Vancomycin Combination Therapy For *Methicillin*-Resistant *Staphylococcal* Prosthetic Hip Infection: A Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(2). <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12071>
- Farida, Y., Putri, V. W., Hanafi, M., dan Herdianti, N. S. (2020). Profil Pasien dan Penggunaan Antibiotik pada Kasus Community-Acquired Pneumonia Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik Wilayah Sukoharjo. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(2), 151–164.
- Fatmah, S., Aini, S. R., dan Pratama, I. S. (2019). Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tahun Pertama Bersama (TPB) tentang Penggunaan Antibiotik dalam Swamedikasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 200. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.200-205.2019>
- Friedman, N. D., Temkin, E., dan Carmeli, Y. (2016). The Negative Impact of Antibiotic Resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>
- Gupta, R., Malik, A., Rizvi, M., Ahmed, M., dan Singh, A. (2017). Epidemiology Of Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens Isolated From Ventilator-Associated Pneumonia In ICU Patients. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 9, 47–50.
- Huynh, B. T., Passet, V., Rakotondrasoa, A., Diallo, T., Kerleguer, A., Hennart, M., Lauzanne, A. De, Herindrainy, P., Seck, A., Bercion, R., Borand, L., Pardos de la Gandara, M., Delarocque-Astagneau, E., Guillemot, D., Vray, M., Garin, B., Collard, J. M., Rodrigues, C., dan Brisse, S. (2020). *Klebsiella pneumoniae* Carriage In Low-Income Countries: Antimicrobial Resistance, Genomic Diversity and Risk Factors. *Gut Microbes*, 11(5), 1287–1299. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1748257>
- Khazaei, Z., Ghorbani, P., Namaei, M. H., Rezaei, Y., dan Yousefi, M. (2020). Prevalence of *Escherichia coli* K1 Rectovaginal Colonization among Pregnant Women in Iran: Virulence Factors and Antibiotic Resistance Properties. *Microbial Drug Resistance*, 26(10), 1201–1207. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0006>
- Klingeberg, A., Noll, I., Willrich, N., Feig, M., Emrich, D., Zill, E., Krenz-Weinreich, A., Kalka-Moll, W., Oberdorfer, K., dan Schmiemann, G. (2018). Antibiotic-Resistant *E. coli* in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection: A Prospective Cohort

- Study from 2015/16 (the SARHA Study) Compared With Data From the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(29–30), 494.
- Knudsen, P. K., Brandtzaeg, P., Høiby, E. A., Bohlin, J., Samuelsen, Ø., Steinbakk, M., Abrahamsen, T. G., Müller, F., dan Gammelsrud, K. W. (2017). Impact of Extensive Antibiotic Treatment on Faecal Carriage of Antibiotic-Resistant Enterobacteria in Children in a Low Resistance Prevalence Setting. *PLoS ONE*, 12(11), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187618>
- Kung, C. H., Ku, W. W., Lee, C. H., Fung, C. P., Kuo, S. C., Chen, T. L., dan Lee, Y. T. (2015). Epidemiology and Risk Factors of Community-Onset Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Medical Center in Taiwan: A Prospective Cohort Study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(2), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.006>
- Liu, Z., Zhu, M., Chen, X., Yang, G., Yang, T., Yu, L., Hui, L., dan Wang, X. (2018). Expression and Antibacterial Activity Of Hybrid Antimicrobial Peptide CecropinA-thanatin in *Pichia pastoris*. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 2(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.flm.2018.04.001>
- Lyu, T., Cheung, K. S., Ni, L., Guo, J., Mu, P., Li, Y., Yang, Q., Yu, X., Lyu, Z., Wu, J., Guo, H., Leung, W. K., dan Seto, W. K. (2020). High Prevalence And Risk Factors Of Multiple Antibiotic Resistance In Patients Who Fail First-Line *Helicobacter pylori* Therapy In Southern China: A Municipality-Wide, Multicentre, Prospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11), 3391–3394. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa315>
- Macías-García, F., Llovo-Taboada, J., Díaz-López, M., Bastón-Rey, I., dan Domínguez-Muñoz, J. E. (2017). High Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* strains Isolated From Dyspeptic Patients: A Prevalence Cross-Sectional Study in Spain. *Helicobacter*, 22(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/hel.12440>
- Mannan, A., Shohel, M., Rajia, S., Mahmud, N. U., Kabir, S., dan Hasan, I. (2014). A Cross Sectional Study On Antibiotic Resistance Pattern Of *Salmonella typhi* Clinical Isolates From Bangladesh. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 4(4), 306–311. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C770>
- Mascaro, V., Squillace, L., Nobile, C. G. A., Papadopoli, R., Bosch, T., Schouls, L. M., Casalnuovo, F., Musarella, R., dan Pavia, M. (2019). Prevalence of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage and pattern of antibiotic resistance among sheep farmers from Southern Italy. *Infection and Drug Resistance*, 12, 2561–2571. <https://doi.org/10.2147/IDR.S211629>
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., dan Adrianta, K. A. (2021). Antibiotic Consumption and Resistance Pattern of 3 Coagulase-Negative Staphylococci Species: An Ecological Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 251–257.
- Munck, C., Sheth, R. U., Cuaresma, E., Weidler, J., Stump, S. L., Zachariah, P., Chong, D. H., Uhlemann, A. C., Abrams, J. A., Wang, H. H., dan Freedberg, D. E. (2020). The Effect Of Short-Course Antibiotics On The Resistance Profile Of Colonizing Gut Bacteria In The ICU: A Prospective Cohort Study. *Critical Care*, 24(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03061-8>
- Naylor, N. R., Pouwels, K. B., Hope, R., Green, N., Henderson, K. L., Knight, G. M., Atun, R., Robotham, J. V., dan Deeny, S. R. (2019). The Health And Cost Burden Of Antibiotic Resistant And Susceptible *Escherichia coli* Bacteraemia In The English Hospital Setting: A National Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 14(9), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221944>
- Norafika, Arbianti, N., Prihatiningsih, S., Indriani, D. W., dan Indriati, D. W. (2020). A Retrospective Cross-Sectional Study Of Urinary Tract Infections And Prevalence Of Antibiotic Resistant Pathogens In Patients With Diabetes Mellitus From A Public

- Hospital In Surabaya, Indonesia. *Germs*, 10(3), 157–166. <https://doi.org/10.18683/germs.2020.1201>
- Pulcini, C., Clerc-Urmes, I., Attinsounon, C. A., Fougnot, S., dan Thilly, N. (2019). Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Elderly Patients Living in The Community and in The Nursing Home: A Retrospective Observational Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(3), 775–781. <https://doi.org/10.1093/jac/dky488>
- Rao, N., Cannella, B. A., Crossett, L. S., Yates, A. J., McGough, R. L., dan Hamilton, C. W. (2011). Preoperative Screening/Decolonization for *Staphylococcus aureus* to Prevent Orthopedic Surgical Site Infection. Prospective Cohort Study With 2-Year Follow-Up. *Journal of Arthroplasty*, 26(8), 1501–1507. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.03.014>
- Reuland, E. A., Sonder, G. J. B., Stolte, I., al Naiemi, N., Koek, A., Linde, G. B., van de Laar, T. J. W., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., dan van Dam, A. P. (2016). Travel To Asia And Traveller's Diarrhoea With Antibiotic Treatment Are Independent Risk Factors For Acquiring Ciprofloxacin-Resistant And Extended Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae—A Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(8), 731.e1-731.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.003>
- Rottier, W. C., Deelen, J. W. T., Caruana, G., Buiting, A. G. M., Dorigo-Zetsma, J. W., Kluytmans, J. A. J. W., Linden, P. D. van der, Thijsen, S. F. T., Vlaminckx, B. J. M., Weersink, A. J. L., Ammerlaan, H. S. M., dan Bonten, M. J. M. (2020). Attributable Mortality Of Antibiotic Resistance In Gram-Negative Infections In The Netherlands: A Parallel Matched Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(XXXX), 742–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.014>
- Salles, T. C. G., Cerrato, S. G., Santana, T. F., dan Medeiros, E. A. (2020). Factors Associated With Successful Completion of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy in an Area With A High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria: 30-Day Hospital Admission And Mortality Rates. *PLoS ONE*, 15(11), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241595>
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>
- Schechner, V., Temkin, E., Harbarth, S., Carmeli, Y., dan Schwaber, M. J. (2013). Epidemiological Interpretation Of Studies Examining The Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(2), 289–307. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-13>
- Schoevaerds, D., Verroken, A., Huang, T. D., Frennet, M., Berhin, C., Jamart, J., Bogaerts, P., Swine, C., dan Glupczynski, Y. (2012). Multidrug-Resistant Bacteria Colonization Amongst Patients Newly Admitted To A Geriatric Unit: A Prospective Cohort Study. *Journal of Infection*, 65(2), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.004>
- Schweitzer, V. A., van Werkhoven, C. H., Baño, J. R., Bielicki, J., Harbarth, S., Hulscher, M., Huttner, B., Islam, J., Little, P., dan Pulcini, C. (2020). Optimizing Design Of Research To Evaluate Antibiotic Stewardship Interventions: Consensus Recommendations Of A Multinational Working Group. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.017>
- Solomon, F. B., Wadilo, F. W., Arota, A. A., dan Abraham, Y. L. (2017). Antibiotic Resistant Airborne Bacteria and Their Multidrug Resistance Pattern at University Teaching Referral Hospital In South Ethiopia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0204-2>
- Steinke, D. T. (2019). Essentials of Pharmacoepidemiology. In *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00014-3>

- Stewardson, A. J., Vervoort, J., Adriaenssens, N., Coenen, S., Kowalczyk, A., Huttner, B. D., Lammens, C., Goossens, H., Harbarth, S., Study, W. P., Godycki-Cwirko, M., Kowalczyk, A., Huttner, B. D., Lammens, C., Malhotra-Kumar, S., Goossens, H., Harbarth, S., Brossier, C., Delémont, C., dan Żebrowska, L. (2018). Effect Of Outpatient Antibiotics For Urinary Tract Infections On Antimicrobial Resistance Among Commensal Enterobacteriaceae: A Multinational Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(9), 972–979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
- Strom, B. L., Kimmel, S. E., dan Hennessy, S. (2020a). *Pharmacoepidemiology sixth edition*. USA: Wiley.
- Strom, B. L., Kimmel, S. E., dan Hennessy, S. (2020b). *Textbook of Pharmacoepidemiology*. USA: Wiley.
- Trevisan, M., Fu, E. L., Xu, Y., Jager, K., Zoccali, C., Dekker, F. W., dan Carrero, J. J. (2021). Pharmacoepidemiology for Nephrologists (Part 1): Concept, Applications and Considerations For Study Design. *14(5)*, 1307–1316. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa244>
- Vanderhelst, E., De Wachter, E., Willekens, J., Piérard, D., Vincken, W., dan Malfroot, A. (2013). Eradication of Chronic Methicillin-Resistant *staphylococcus aureus* Infection In Cystic Fibrosis Patients. An Observational Prospective Cohort Study Of 11 Patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(6), 662–666. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.009>
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2018). Association Between Antibiotic Consumption And The Rate of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria From China Based on 153 Tertiary Hospitals Data In 2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–7.
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2020). Association Between The Rate of Fluoroquinolones-Resistant Gram-Negative Bacteria And Antibiotic Consumption From China Based on 145 Tertiary Hospitals Data In 2014. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04981-0>
- Zangirolami-Raimundo, J., Echeimberg, J. de O., dan Leone, C. (2018). Research Methodology Topics: Cross-sectional Studies. *Journal of Human Growth and Development*, 28(3), 356–360.
- Ziółkowski, G., Pawłowska, I., Krawczyk, L., dan Wojkowska-Mach, J. (2018). Antibiotic Consumption Versus The Prevalence Of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* And *Clostridium difficile* Infections at an ICU from 2014–2015. *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 626–630. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.02.003>

