

UPAYA PENGENDALIAN DAN PENCEGAHAN INFEKSI PATOGEN *MULTI-DRUG RESISTANT ORGANISM* (MDRO) *KLON METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) DENGAN INOVASI PRODUK HANDRUB BERBASIS ALKOHOL

AHMAD SUBHAN



**ILMU-ILMU FAAL DAN KHASIAT OBAT (IFO)
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR (IPB)
BOGOR
2021**

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Robbi....

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

Allah, tidak ada Tuhan (yang berhak disembah) melainkan Dia Yang Hidup kekal lagi terus menerus mengurus (makhluk-Nya); tidak mengantuk dan tidak tidur. Kepunyaan-Nya apa yang di langit dan di bumi. Tiada yang dapat memberi syafa'at di sisi Allah tanpa izin-Nya. Allah mengetahui apa-apa yang di hadapan mereka dan di belakang mereka, dan mereka tidak mengetahui apa-apa dari ilmu Allah melainkan apa yang dikehendaki-Nya. Kursi Allah meliputi langit dan bumi. Dan Allah tidak merasa berat memelihara keduanya, dan Allah Maha Tinggi lagi Maha Besar. (QS: Al-Baqarah : 255)



PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi yang berjudul Upaya Pengendalian dan Pencegahan Infeksi Patogen *Multi-Drug Resistant Organism* (MDRO) Klon *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) dengan Inovasi Produk Handrub Berbasis Alkohol adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Mei 2021

AHMAD SUBHAN
NIM : B161170021

RINGKASAN

AHMAD SUBHAN. Upaya Pengendalian dan Pencegahan Infeksi *Patogen Multi-Drug Resistant Organism* (MDRO) Klon *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) dengan Inovasi Produk *Hand Rub* Berbasis Alkohol. Dibimbing oleh WASMEN MANALU, MIN RAHMINI WATI, HUDA SALAHUDIN DARUSMAN.

Pada saat ini, pandemi yang sedang terjadi secara meluas, telah benar-benar mengancam kehidupan manusia di dunia. Infeksi Corona virus atau yang diperkenalkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dengan nama COVID-19 (*Coronavirus disease* 2019) telah menyebabkan kematian secara massif di seluruh dunia (WHO 2020; Kemenkes RI 2020). Kasus pandemi juga pernah terjadi pada Klon *S. aureus*. Patogen ini resistan terhadap penisilin pada fag tipe 80/81 yang merupakan klon paling banyak dan luar biasa menyebabkan epidemi selama tahun 1950-an. Klon ini dengan cepat muncul, menjadi dominan di Australia, Inggris, Amerika, dan Kanada yang menyebabkan infeksi kulit yang parah, sepsis, dan atau pneumonia. Pada awalnya, wabah ini hanya terbatas pada lingkungan rumah sakit, akan tetapi, secara bertahap infeksi menyebar ke zona luar rumah sakit. Pandemi MRSA ini berlangsung sekitar 10 tahun (Lakhundi dan Zhang 2018).

Pada kasus kejadian pandemi akibat Klon *S. Aureus*, setelah terjadi penurunan jenis fag 80/81, methicillin diperkenalkan ke pasar dari tahun 2000 hingga 2006 di Queensland, Australia Timur. Studi populasi mengenai profil resistansi antibiotik dari galur *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) di unit rawat inap menunjukkan terjadi peningkatan dari 71 hingga 315 kasus per juta untuk jenis non-MDR. Galur ini tahan terhadap setidaknya satu antibiotik non-laktam dan rentan terhadap ciprofloxacin. Selama periode yang sama, peningkatan paralel terlihat di unit rawat jalan, dari 52 menjadi 490 kasus per juta. Studi ini menyimpulkan terjadi penyebaran cepat galur MRSA non-MDR. Tingkat prevalensi MRSA yang sangat tinggi juga terdeteksi di Asia Timur. Pusat studi multinasional melakukan studi pengawasan yang dilakukan pada tahun 2011 dan menentukan tingkat prevalensi MRSA di berbagai negara Asia. Mereka menyimpulkan bahwa *Healthcare-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (HA-MRSA) ditemukan sebesar 86,5% di Sri Lanka, 74,1% di Vietnam, 77,6% di Korea Selatan, 65% di Taiwan, 57% di Thailand, dan 56,8% di Hong Kong. Nilai lebih rendah prevalensinya ditemukan di India dan Filipina, masing-masing 22,6% dan 38,1% (Lakhundi dan Zhang 2018).

Berdasarkan laporan tahunan *surveillance* infeksi (KPPI 2020), kejadian infeksi *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) selama periode tahun 2019 di RSUP Fatmawati sebanyak 54 kasus. Sebanyak 30% (15 kasus) temuan dari kultur darah, 38% (19 kasus) dari swab luka, sebanyak 20% (19 kasus) dari kultur urin, 20% (10 kasus) dari swab sputum dan tenggorokan, dan sebanyak 10% (5 kasus) dari sumber lainnya. Dari 30% kasus temuan MRSA pada kultur darah, sebanyak 45% menyebabkan kematian pasien dan sebanyak 55% mengalami perpanjangan masa rawat. Kematian umumnya disebabkan karena kejadian sepsis akibat MRSA (87%) dan sebanyak 13% karena *comorbid* dan faktor risiko lainnya (KPPI 2020).

Menurut WHO (2009), transmisi (penularan) patogen pada perawatan kesehatan dapat terjadi melalui kontak langsung dan tidak langsung, *droplet*, dan udara yang terkontaminasi. Transmisi melalui tangan yang terkontaminasi adalah pola yang paling umum di sebagian besar pelayanan kesehatan. Untuk itu WHO (2009) mencanangkan 5

(lima) keadaan yang mewajibkan petugas kesehatan untuk mencuci tangan, yaitu: (1) setelah melakukan kontak dengan pasien: karena organisme yang ada di kulit pasien dapat berpindah ke tangan petugas pada saat terjadi kontak; (2) setelah terkena cairan tubuh: organisme patogen pada cairan tubuh dapat mengkontaminasi tangan petugas sehingga dapat bertransmisi pada pasien atau sebaliknya; (3) setelah kontak dengan lingkungan perawatan pasien: hal ini dilakukan karena lingkungan pasien kemungkinan telah terjadi cemaran yang berasal dari droplet atau cairan tubuh pasien; (4) sebelum kontak dengan pasien: untuk mencegah transmisi patogen dari tangan petugas kepada pasien; (5) sebelum melakukan tindakan steril: organisme patogen mampu bertahan setidaknya selama beberapa menit di tangan petugas sehingga sebelum melakukan tindakan steril harus melakukan *hand rub*.

Produk *hand rub/hand sanitizer* dinyatakan baik jika mempunyai stabilitas formulasi, tidak menimbulkan iritasi pada saat digunakan, dan mampu membunuh patogen >90%. Penelitian ini secara umum ditujukan untuk melakukan inovasi pembuatan sediaan *alcohol-base hand rub* standar WHO yang bermutu sebagai bahan desinfektan MRSA. Secara khusus, penelitian ini ditujukan untuk mengevaluasi stabilitas formulasi sediaan, menganalisis kemampuan daya bunuh bakteri pada MRSA, menganalisis mekanisme kerja *hand rub* dengan pengamatan *scanning electron Microscope* (SEM), pengujian LC_{50} , dan pengamatan risiko iritasi pada subjek, serta perhitungan nilai efisiensi.

Pada penelitian ini, metode pembuatan *Hand rub* dilakukan dengan memodifikasi kadar formula WHO dengan prosedur steril, untuk sediaan akhir 500 ml/botol dengan komposisi: Etanol 96%; H_2O_2 3%; Gliserol 98%; dan Aqua Steril ad.500 ml. Metode pengamatan pada mutu formulasi produk dilakukan dengan menilai adanya bau tengik, kejernihan, perubahan warna, dan kadar akhir alkohol. Untuk menilai kemampuan daya bunuh bakteri dilakukan dengan Uji *percentage kill* menggunakan bakteri: *Methicillin-Resistant staphylococcus aureus* (MRSA) dari swab luka pasien. Pada metode SEM menggunakan JSM-IT200. Pada uji LC_{50} menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BLST). Pada pengujian iritasi subjek menggunakan metode perlakuan dan tantangan (*challenge*). Untuk perhitungan efisiensi menggunakan metode *Cost Effectiveness Analysis* (CEA) dan *Cost Effectiveness Ratio* (CER).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hasil pengujian organoleptis, dari 4 (empat) varian modifikasi kadar, diketahui MD.4 mempunyai stabilitas yang lebih baik dibanding varian lainnya. Berdasarkan hasil uji *percentage kill* pada MRSA, diketahui pada menit kontak ke-1, 2, dan 5, nilai *percentage kill* adalah 99,90%. Hal ini sama dengan yang ditunjukkan oleh Softaman sebagai kontrol terpilih dengan nilai *percentage kill* pada menit kontak ke-1, 2, dan 5, nilai *percentage kill* adalah 99,90%. Hasil Uji *percentage kill* dinyatakan baik jika diperoleh nilai untuk tiap waktu kontak adalah $\geq 90\%$. Pada pengamatan SEM menunjukkan efek *hand rub* MD.4 berupa lisis sel MRSA. Pada pengujian LC_{50} diketahui *hand rub* MD.4 nilainya sebesar 620 ppm, sedangkan Softaman (kontrol) sebesar 114 ppm. Dari risiko iritasi pengguna, diketahui dari 23 (dua puluh tiga) subjek terpilih, umumnya tidak menimbulkan iritasi secara bermakna. Berdasarkan perhitungan CEA dan CER diketahui nilai *hand rub* MD.4 lebih kecil dibanding Softaman, yang menunjukkan bahwa MD.4 lebih efisien dibanding Softaman.

Kata Kunci: *hand rub, hand sanitizer, ahmad Subhan, percentage kill, WHO*

SUMMARY

AHMAD SUBHAN. *Efforts to Control and Prevent Pathogenic Infection of Multi-Drug Resistant Organism (MDRO) of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Clone Using Alcohol-Base Hand Rub. Supervised by WASMEN MANALU, MIN RAHMINI WATI, HUDA SALAHUDIN DARUSMAN.*

At present, a pandemic that is happening widely, has really threatened human life in the world. Corona virus infection or which was introduced by the World Health Organization (WHO) under the name COVID-19 (Coronavirus disease 2019) has caused massive deaths worldwide (WHO 2020; Indonesian Ministry of Health 2020). In the case of a pandemic, there has also been a *S. aureus* clone. This pathogen is resistant to penicillin in phage type 80/81 which was the most numerous and remarkable clone causing epidemics during the 1950s. This clone quickly emerged, becoming dominant in Australia, England, America, and Canada causing severe skin infections, sepsis, and/or pneumonia. Initially, the outbreak was confined to hospital environment, however, gradually the infection spread to the outer hospital zone. The MRSA pandemic lasted for about 10 years (Lakhundi and Zhang 2018).

In the case of a pandemic incident due to *S. aureus* clone, after an observed decline in phage 80/81, methicillin was introduced to the market from 2000 to 2006 in Queensland and East Australia, and population studies of the antibiotic resistant profile of inpatient Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) strains showed an increase from 71 to 315 cases per million for nonmulti-drugs Resistant (MDR). This strain is resistant to at least one non-lactam antibiotic and is susceptible to ciprofloxacin. Over the same period, parallel increases were seen in outpatient units, from 52 to 490 cases per million. This study concluded that there was a rapid spread of the MRSA non-MDR strains. A very high MRSA prevalence rates have also been detected in East Asia. The multinational study center conducted a surveillance study that was carried out in 2011 and determined MRSA prevalence rates in various Asian countries. They concluded that Healthcare-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (HA-MRSA) was found in 86.5% in Sri Lanka, 74.1% in Vietnam, 77.6% in South Korea, 65% in Taiwan, 57% in Thailand, and 56.8% in Hong Kong. Lower prevalence values were found in India and the Philippines, i.e., 22.6% and 38.1%, respectively (Lakhundi and Zhang 2018).

Based on the annual infection surveillance report (KPPI 2020), the incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) infection during the 2019 period at Fatmawati General Hospital was 54 cases. About 30% (15 cases) were found in blood culture, 38% (19 cases) in wound swabs, 20% (19 cases) in urine culture, 20% (10 cases) in sputum and throat swabs, as many as 10% (5 cases) in others. Of the 30% cases of MRSA found in blood cultures, 45% resulted in patient death, and 55% experienced prolonged hospitalization. Death was generally caused by sepsis due to MRSA (87%), and as much as 13% due to comorbidities and other risk factors (KPPI 2020).

According to WHO (2009), transmission of pathogens in health care can occur through direct and indirect contact, droplets, and contaminated air. Transmission by contaminated hands is the most common pattern in most health services. For this reason, WHO (2009) declared 5 (five) conditions that oblige health workers to wash their hands, namely: (1) after making contact with patients: because the organisms present in the patient's skin can move to the hands of officers when contact occurs; (2) after exposure to body fluids: pathogenic organisms in body fluids can contaminate the hands of officers,

so that they can transmit to the patient or vice versa; (3) after contact with the patient's care environment: this is done because the patient's environment may have contaminated from the patient's droplets or body fluids; (4) before patient contact: to prevent the transmission of pathogens from the hand of the staff to the patient; (5) before performing the sterile action: pathogenic organisms are able to survive for at least a few minutes in the hands of the officer, so that before carrying out the sterile action, a hand rub should be performed.

Hand rub/hand sanitizer products are declared good if they have formulation stability, do not cause irritation when it is used and are able to kill more than 90% pathogens. This research, in general, is aimed to innovate the manufacture of alcohol-base hand rub with WHO standard quality as MRSA disinfectants. In particular, this is implemented to evaluate the stability of the preparation formulation, analyze the ability to kill bacteria in MRSA, analyze the mechanism of action of the hand rub by scanning electron microscope (SEM) observation, LC_{50} testing and observing the risk of irritation in the subject, as well as the calculation of the value of efficiency.

In this study, hand rub was made by modifying the levels of the WHO formula with a sterile procedure, for the final preparation of 500 ml/bottle with the composition: 96% ethanol; 3% H_2O_2 ; 98% Glycerol; Aqua Steril ad. 500 ml. The method of observing the quality of the product formulation was carried out by assessing the presence of rancid odor, clarity, discoloration, and final alcohol content. To assess the ability to kill bacteria, a percentage kill test was performed using the bacteria: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from the patient's wound swab. JSM-IT200 was used as the SEM method. LC_{50} test was conducted as the Brine Shrimp Lethality Test (BLST) method. The treatment and challenge method were used as the irritation test. Efficiency calculations were conducted by using the Cost Effectiveness Analysis (CEA) and Cost Effectiveness Ratio (CER) methods.

The results showed that MD.4 had a good stability compared to 4 (four) variants of content modification with formulation stability. Based on the results of the percentage kill test on MRSA, it is known that at the 1st, 2nd, and 5th minutes of contact, the percentage kill value was 99.90%. This is the same as it was shown by the selected manufacturer's products with a percentage kill value on the 1st, 2nd, and 5th minutes of contact. The result of the percentage kill test is declared good if the value for each contact time is more than 90%. The SEM observations showed the effect of MD.4 hand rub was in the form of MRSA cell lysis. In the LC_{50} test, it is known that the value for MD.4 hand rub is 620 ppm while Softaman (control) is 114 ppm. From the users' risk of irritation, it is known that 23 (twenty-three) subjects were selected, generally they did not experience significant irritation. Based on the calculation of CEA and CER, it is known that the hand rub value of MD.4 is smaller than that of Softaman, this indicates that MD.4 is more efficient than Softaman.

Keywords: hand rub, hand sanitizer, Ahmad Subhan, percentage kill, WHO

@Hak cipta milik IPB University

© Hak Cipta Milik IPB, Tahun 2021
Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

**UPAYA PENGENDALIAN DAN PENCEGAHAN INFEKSI
PATOGEN *MULTIDRUG-RESISTANT ORGANISM* (MDRO) KOLON
METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)
DENGAN INOVASI PRODUK HANDRUB BERBASIS ALKOHOL**

AHMAD SUBHAN

Disertasi
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor Pada
Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO)

**ILMU-ILMU FAAL DAN KHASIAT OBAT (IFO)
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR (IPB)
BOGOR
2021**

@Hak_cipta milik IPBUniversity

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.

IPBUniversity

@Hak cipta milik IPB University

IPB University

Penguji Luar Komisi pada Ujian Tertutup Disertasi :

1. Prof. Dr. drh. I Wayan Teguh Wibawan, MS
2. apt. Hesty Utami Ramadaniati, M.Clin., PhD

Penguji Luar Komisi pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi :

1. Prof. Dr. drh. I Wayan Teguh Wibawan, MS
2. apt. Hesty Utami Ramadaniati, M.Clin., PhD

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Judul Disertasi

**:Upaya Pengendalian dan Pencegahan Infeksi Patogen
Multidrug-Resistant Organism (MDRO) Klon Methicillin-
Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) dengan Inovasi
Produk Handrub Berbasis Alkohol**

**Nama
NIM**

**: Ahmad Subhan
: B161170021**

Disetujui Oleh

Pembimbing 1 :

Prof. Ir. Wasmen Manalu, Ph.D., AIF



Pembimbing 2 :

drh. Min Rahminiwati, MS., Ph.D



Pembimbing 3 :

drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si., Ph.D

**Diketahui Oleh:**

**Ketua Program Studi: Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO)
Prof. Ir. Wasmen Manalu, Ph.D., AIF
NIP.195712201983121001**



**Dekan Sekolah Pascasarjana
Prof. Dr. Ir. Anas Miftah Fauzi, M.Eng
NIP. 196004191985031002**



Tanggal Ujian:

10 Juni, 2021

Tanggal Lulus:

5 Juli 2021

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala Rahmat dan Hidayah-Nya kepada kita semua. Sholawat dan salam senantiasa untuk Nabi Besar Muhammad SWA sebagai utusan dan menjadi Rahmat buat seluruh alam semesta. Alhamdulillah atas perkenan-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan disertasi ini yang merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor (S-3) pada Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO) Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor (IPB).

Ungkapan rasa terima kasih penulis sampaikan kepada segenap pribadi yang telah membantu dan mendukung hingga rampungnya proses pendidikan dan penyusunan Disertasi ini, antara lain:

1. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
2. Rektor Institut Pertanian Bogor (IPB) Bogor.
3. Dekan Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor (IPB) Bogor.
4. Ketua Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO), Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor (IPB) Bogor.
5. Direktur Utama dan Para Direksi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Fatmawati, Jakarta.
6. Kepala Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Fatmawati, Jakarta.
7. Kepala Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Serpong, yang memberikan izin penelitian dengan metode *Scanning Electron Microscope* (SEM).
8. Kepala Laboratorium Mikrobiologi Universitas Indonesia (UI) Jakarta.
9. Kepala Laboratorium Pengujian Departemen Teknologi Hasil Perairan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, IPB.
10. Prof. Ir. Wasmen Manalu, Ph.D., AIF., selaku pembimbing dalam penulisan disertasi ini. Terima kasih atas kepercayaan dan dukungan yang telah diberikan.
11. drh. Min Rahminiwati, MS., Ph.D., selaku pembimbing dalam penulisan disertasi ini. Terima kasih atas kesempatan dan kepercayaan yang diberikan.
12. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si., Ph.D., selaku pembimbing dalam penulisan disertasi ini. Terima kasih atas saran dan masukan yang diberikan.
13. Segenap dosen, Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO), terima kasih atas semua bimbingan dan pembelajaran yang diberikan. Semoga Allah SWT membalas dengan kebaikan berlipat.
14. Segenap staf Pengelola Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat (IFO), terima kasih atas semua bantuan yang diberikan. Semoga Allah SWT membalas dengan kebaikan berlipat.
15. Segenap Staf Instalasi Farmasi RSUP Fatmawati yang turut mendukung proses kelancaran penelitian dan penulisan disertasi ini.
16. dr. Novi Fatni Muhafizah, Sp.N. istri dan pendamping hidup peneliti, terima kasih yang tidak terhingga atas semua dukungan dan perhatian dalam penyelesaian studi doktoral ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan keberkahan dan kebahagiaan buat kita semua.
17. Aisyah Sybella Ahmad, terima kasih anakku, engka telah menjadi mata hati dan semangat dalam kehidupan ini. Semoga kelak engkau menjadi orang sholehah dan berbakti buat keluarga, agama, bangsa, dan negara. Aamien.
18. Syafiya Kinan Ahmad, engkau hadir sebagai pelengkap hidup kami. Semoga kelak engkau menjadi orang sholehah dan berbakti buat keluarga, agama, bangsa, dan negara. Aamien.

19. Bapak Muhanan dan Ibu Khunainah orang tua kandung penulis. Terima kasih atas semuanya. Semoga Allah SWT mengabulkan atas segala doa untuk kebaikan kami.
20. Semua teman seperjuangan di Prodi IFO-IPB. Terima kasih atas semua bantuan dan dukungannya. Semoga masa depan kita adalah hari terbaik yang membahagiakan dan menggembirakan. Aamien.

Jakarta, Mei 2021

Ahmad Subhan

@Hak cipta milik IPBUniversity

IPBUniversity

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPBUniversity.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPBUniversity.

Perpustakaan IPB University
Perpustakaan IPBUniversity

DAFTAR ISI

	Hal.
Cover Judul	i
Ringkasan	v
Lembar Persetujuan	xii
Daftar Isi	xv
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Tabel.....	xix
PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.6. Ruang Lingkup Penelitian.....	5
1.7. Kebaruan.....	6
II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Antiseptik Tangan.....	6
2.1.1. Formulasi <i>hand rub</i> berbasis alkohol standar WHO.....	6
2.1.2. Etanol.....	6
2.1.3. Hidrogen peroksida (H ₂ O ₂).....	9
2.1.4. Gliserol.....	11
2.2. Flora Normal pada Tangan.....	12
2.3. <i>Multi-Drug Resistant Organism (MDROs)</i>	13
2.3.1. Mekanisme intrinsik bakteri resisten (<i>efflux pump</i>).....	14
2.3.2. Hambatan terhadap organ target.....	14
2.3.3. Inaktivasi oleh <i>enzyme</i>	14
2.4. <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)</i>	15
2.5. <i>Healthcare-Associated Infection (HAIs)</i> dan <i>Hand Hygiene</i>	16
2.5.1. <i>Healthcare-associated infection (HAIs)</i>	16
2.5.2. <i>Hand hygiene</i> dan pencegahan transmisi patogen.....	17
III METODE	
3.1. Kerangka Pemikiran Penelitian.....	18
3.2. Tata Laksana Penelitian	18
3.2.1. Teknik pengumpulan data.....	18
3.2.2. Definisi operasional penelitian.....	19
3.2.3. Teknik analisis data.....	20
3.3. Pelaksanaan Penelitian.....	21
3.3.1. Diagram alir penelitian.....	21

3.3.2. Tahapan penelitian.....	22
--------------------------------	----

IV INOVASI PRODUK DAN STANDARDISASI FORMULA *HAND RUB (HAND ANTISEPTIC) BERBASIS ALKOHOL* PADA PENELITIAN

4.1. Pendahuluan.....	23
4.2. Alat dan Bahan Pembuatan <i>Hand Rub</i> Penelitian.....	24
4.2.1 Alat pembuatan <i>hand rub</i>	24
4.2.2 Sumber bahan baku penelitian.....	24
4.2.3 Jenis bahan baku penelitian.....	24
4.3. Metode Pembuatan <i>Hand Rub</i> Penelitian.....	25
4.3.1 Tahapan pembuatan <i>hand rub</i> penelitian.....	25
4.4. Prosedur Pengujian Organoleptis <i>Hand Rub</i> Penelitian.....	27
4.5. Hasil dan Pembahasan Uji Organoleptis <i>Hand Rub</i> Penelitian.....	29
4.6. Hasil Uji Pendahuluan Efektivitas <i>Percentage Kill Bacteria</i> pada Patogen non-MDRO.....	30
4.7. Kesimpulan.....	32

V UJI EFEKTIVITAS *PERCENTAGE KILL BACTERIA HAND RUB* MD.4 VERSUS SOFTAMAN PADA *PATHOGEN* *METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)*

5.1. Pendahuluan.....	32
5.2. Metode Pengujian.....	33
5.2.1 Uji <i>percentage kill bacteria</i>	33
5.2.2 Komposisi softaman.....	37
5.3. Hasil dan Pembahasan Uji <i>Percentage Kill Bacteria</i>	37
5.4. Kesimpulan.....	39

VI ANALISIS PERBANDINGAN UJI *LETHAL CONCENTRATION (LC₅₀)* SEDIAAN *HAND RUB* MD.4 VERSUS SOFTAMAN

6.1. Pendahuluan.....	40
6.2. Metode Uji <i>Lethal concentration (LC₅₀)</i>	40
6.2.1 Uji <i>lethal concentration (LC₅₀)</i> sediaan <i>hand rub</i>	41
6.2.2 Komposisi softaman.....	43
6.3. Hasil dan Pembahasan Uji Toksisitas <i>LC₅₀</i>	43
6.3.1 Hasil uji toksisitas <i>LC₅₀</i> MD.4.....	43
6.3.2 Hasil uji toksisitas <i>LC₅₀</i> softaman.....	44
6.4. Kesimpulan.....	46

VII ANALISIS MEKANISME *HAND RUB* MD.4 PASCAPAPARAN PADA *METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) DENGAN METODE *SCANNING ELECTRON MICROSCOPE* (SEM)

7.1 Pendahuluan.....	46
7.2 Metode Uji <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i> Pascapaparan.....	47

7.3 Hasil Pengamatan SEM tipe ST200 pada MRSA Pascapaparan MD.4.	49
7.3.1 Hasil imaging SEM – MRSA kontrol tanpa perlakuan.....	49
7.3.2 Hasil imaging SEM – MRSA pascapaparan <i>hand rub</i> MD.4.....	51
7.4. Kesimpulan.....	53
VIII STUDI EVALUASI DAMPAK IRITAN <i>HAND RUB</i> MD.4 PADA SUBYEK PENGGUNA	
8.1. Pendahuluan.....	54
8.2. Metode Uji Iritasi pada Subjek Pengguna.....	55
8.2.1 Uji iritasi pada subjek pengguna	55
8.3. Hasil Uji Iritasi pada Subjek.....	57
8.3.1 Hasil demografi subjek	57
8.3.2 Jumlah (n) perlakuan pada subjek.....	58
8.3.4 Analisis statistik uji T.....	60
8.4. Kesimpulan.....	62
IX ANALISIS PERBANDINGAN DAMPAK EFISIENSI <i>HAND RUB</i> MD.4 VERSUS SOFTAMAN DI RUMAH SAKIT TEMPAT PENELITIAN DENGAN METODE <i>COST EFFECTIVENESS ANALYSIS</i> (CEA)	
9.1. Pendahuluan.....	62
9.2. Metode Perhitungan <i>Cost Effectiveness Analysis</i> (CEA).....	63
9.2.1 <i>Cost effectiveness analysis</i> (fase intervensi).....	63
9.3. Hasil Perhitungan <i>Cost Effectiveness Analysis</i> (CEA).....	64
9.3.1 Data penggunaan sediaan <i>hand rub</i> setiap tahun.....	64
9.3.2 Hasil perhitungan <i>cost effectiveness analysis</i> (CEA) dan <i>cost effectiveness ratio</i> (CER).....	66
9.4. Kesimpulan.....	67
X PEMBAHASAN UMUM	
10.1 <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus</i> (MRSA) dan Upaya Pengendalian Rantai Penularan	68
10.2 Tahap Pengujian dalam Upaya Membuat Produk <i>Hand Rub</i> Bermutu dan Terjangkau.....	70
10.2.1 Tahap I : Uji formulasi dan stabilitas produk.....	70
10.2.2 Tahap II : Uji Mutu dan Efektivitas Produk.....	72
10.2.3 Tahap III : Intervensi dan analisis pascaintervensi.....	79
XI KESIMPULAN DAN SARAN	
10.1. Kesimpulan.....	81
10.2. Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA.....	82

DAFTAR GAMBAR

1	Gambar 1: Target seluler senyawa etanol	7
2	Gambar 2: Target seluler senyawa hidrogen peroksida	10
3	Gambar 3. Tapak jalan perubahan gliserol menjadi gliseraldehida 3 P dan reuterin (<i>3-hydroxypropionaldehyde</i>)	12
4	Gambar 4 : Mekanisme <i>Mullti-Drugs Resistant Organisms</i> (MDROs)	14
5	Gambar 5 : Kerangka pikir penelitian	18
6	Gambar 6 : Diagram alir proses penelitian	21
7	Gambar 7: Diagram prosedur pengujian <i>percentage kill Bacteria</i> produk <i>hand rub</i>	35
8	Gambar 8: Diagram tahapan pengujian <i>percentage kill Bacteria</i> produk <i>hand rub</i> .	36
9	Gambar 9: Diagram tahapan prosedur pengujian LC ₅₀ artemisia saline produk <i>hand rub</i>	41
10	Gambar 10: Diagram tahapan prosedur pengujian LC ₅₀ artemisia saline produk <i>hand rub</i>	42
11	Gambar 11: Diagram tahapan prosedur pengelolaan sampel MRSA pascapaparan dengan SEM JSM IT200	48
12	Gambar 12: <i>Methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) control eksternal	49
13	Gambar 13: <i>Methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Kontrol penelitian, bersumber dari swab luka pasien dengan pembesaran 10.000X	49
14	Gambar 14: Profil sel <i>Methicillin resistant staphylococcus aureus</i> (MRSA) kontrol penelitian, bersumber dari swab luka pasien, pada pembesaran 20.000X	50
15	Gambar 15: Profil <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA), MRSA efek pascapaparan dengan MD.4 pada pembesaran 2.000X.	51
16	Gambar 16: Profil <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA), efek pascapaparan dengan MD.4 pada pembesaran 5000X	52
17	Gambar 17 : Profil <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRS), efek pascapaparan dengan MD.4 pada sel tunggal, dengan pembesaran 10.000X	52
18	Gambar 18 : Profil <i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRS), efek pascapaparan dengan MD.4 pada koloni sel, dengan pembesaran 10.000X	53
19	Gambar 19 : Grafik perbandingan penggunaan <i>hand rub</i> setiap tahun	64
20	Gambar 20. Grafik perbandingan biaya pengadaan <i>hand rub</i> setiap tahun	65

DAFTAR TABEL

1	Tabel 1 : Formula Standar <i>hand rub</i> WHO (dalam volume total 10 L)	6
2	Tabel 2 : Mekanisme aksi senyawa etanol	7
3	Tabel 3 : Mekanisme aksi senyawa hidrogen peroksida	9
4	Tabel 4 : Komposisi Formulasi <i>Hand rub</i>	24
5	Tabel 5 : Komposisi alkohol 96%	24
6	Tabel 6 : Komposisi perhidrol	25
7	Tabel 7 : Komposisi gliserin	25
8	Tabel 8 : Perbandingan kadar pada pengamatan secara organoleptis; dalam perbandingan volume 500 mL	26
9	Tabel 9. Prosedur uji secara organoleptis	28
10	Tabel 10. Hasil pengujian secara organoleptis, berdasarkan perbedaan konsentrasi	29
11	Tabel 11. Uji pendahuluan pada patogen non-MDRO	31
12	Tabel 12. Sumber <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) penelitian.	34
13	Tabel 13. Hasil uji <i>percentage of bacterial killing test</i> pada formula MD.4	38
14	Tabel 14. Hasil uji <i>percentage of bacterial killing test</i> pada Softaman	38
15	Tabel 15. Hasil uji toksisitas LC ₅₀ pada fomulasi sediaan MD.4	43
16	Tabel 16: Hasil uji toksisitas LC ₅₀ pada fomulasi sediaan Softaman	44
17	Tabel 17: Skoring FDA kejadian insiden iritasi <i>hand rub</i> pada kulit tangan	56
18	Tabel 18. Analisis data demografi subjek	57
19	Tabel 19. Tabel jumlah N sampel dan N perlakuan	58
20	Tabel 20: Monitoring <i>Time Series</i> paparan pada kelompok <i>Induksi-Followup</i>	59
21	Tabel 21: <i>Monitoring Time Series</i> paparan pada kelompok <i>Challenge – Tantangan</i>	60
22	Tabel 22. Data uji signifikansi risiko iritasi/alergi vs. jumlah paparan penggunaan <i>hand rub</i> MD.4	61
23	Tabel 23. Data tahunan perbandingan penggunaan <i>hand rub</i> RSUP Fatmawati	64
24	Tabel 24. Data penggunaan <i>hand rub</i> RSUP Fatmawati untuk CEA dan CRP	66