



Kajian Literatur: Efektivitas Antiseptik Yang Mengandung *Chlorhexidine Gluconate* Terhadap Bakteri MRSA

Farinda Amalya Hakiman¹, Netti Suharti², Elizabeth Bahar³

¹ Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

² Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

³ Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

ABSTRACT

Latar Belakang: *Chlorhexidine gluconate* merupakan antiseptik yang sering digunakan untuk mencegah penyebaran infeksi karena luasnya cakupan antiseptik tersebut dalam membunuh bakteri. Antiseptik ini juga sering digunakan untuk mencegah penyebaran infeksi beberapa bakteri MDRO, salah satunya bakteri MRSA. Akan tetapi, seringnya penggunaan antiseptik tersebut dikhawatirkan dapat meningkatkan resistensi bakteri MRSA terhadap *chlorhexidine gluconate*.

Objektif: Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antiseptik dengan kandungan *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri strain MRSA.

Metode: Kajian literatur ini menggunakan artikel hasil pencarian Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci "Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*", "MRSA", "Anti-Infective Agents, Local", dan "Chlorhexidine gluconate" yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2010-2020), dan menggunakan Bahasa Inggris. Artikel yang tidak bisa didapatkan secara lengkap dan literature review diekskusi. Artikel kemudian dinilai menggunakan critical appraisal checklist untuk dikaji.

Hasil: Hasil pencarian menampilkan 355 artikel, dimana 345 artikel dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga didapatkan 8 artikel. Delapan artikel yang ditinjau terdiri dari empat studi terkontrol acak, dua studi laboratorium, satu uji hewan, dan satu studi observasional.

Kesimpulan: Penelitian ini mendapatkan 8 literatur untuk dikaji. Lima literatur melaporkan bahwa *chlorhexidine gluconate* menurunkan prevalensi infeksi bakteri MRSA, walaupun dua literatur menyatakan bahwa penurunan tersebut tidak signifikan. Tiga literatur lain melaporkan adanya penurunan sensitivitas bakteri MRSA terhadap *chlorhexidine gluconate*, terutama pada isolat yang diidentifikasi memiliki gen *qacA/B* atau gen *smr*.

Kata Kunci: Kajian literatur, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA, *Chlorhexidine gluconate*

Background: *Chlorhexidine gluconate* is an antiseptic that can prevent infection because of its broad-spectrum antimicrobial activity. It can prevent MDRO infection, including MRSA. However, frequent use of *chlorhexidine gluconate* may result in the emergence of MRSA with reduced susceptibility or even resistance against it.

Objective: This study aims to determine the effectiveness of an antiseptic containing *chlorhexidine gluconate* against MRSA.

Methods: A literature search of PubMed and Google Scholar was performed with keywords such as "Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*", "MRSA", "Anti-Infective Agents, Local", and "Chlorhexidine gluconate". Articles published from the last 10 years in English were included. Articles that were not available in full text as well as literature reviews were excluded. These articles were appraised using critical appraisal checklist for review.

Results: We identified 355 articles, of which 345 were eliminated based on the inclusion and exclusion criteria, leaving 8 articles. These eight articles consisted of four randomized controlled studies, two laboratory studies, one animal study, and one observational study.

Conclusion: Five studies reported that *chlorhexidine gluconate* reduces rate of MRSA infection, although two studies stated that the rates are not significant. Three studies reported reduced susceptibility against *chlorhexidine gluconate* in MRSA isolates with *qacA/B* or *smr* genes.

Keyword: Literature review, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA, *Chlorhexidine gluconate*

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Chlorhexidine gluconate merupakan antiseptik yang sering digunakan untuk mencegah penyebaran infeksi, terutama yang disebabkan oleh bakteri MRSA

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Adanya peningkatan resistensi bakteri MRSA terhadap antiseptik dengan kandungan *chlorhexidine gluconate*

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282213972087

E-mail: farinda.amalya@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: July 11th, 2021

Accepted: May 16th, 2022

Available online: May 18th, 2022

Pendahuluan

Antiseptik dan desinfektan dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang berlebihan sehingga sering digunakan untuk mencegah terjadinya penyebaran infeksi. *Chlorhexidine gluconate* merupakan salah satu pilihan antiseptik yang terbaik karena memiliki kemampuan terikat pada kulit, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri.¹⁻⁵

Meskipun ada kasus reaksi hipersensitivitas terhadap *chlorhexidine gluconate* seperti dermatitis kontak, urtikaria, dan konjungtivitis, kasus yang dilaporkan masih sangat sedikit. Oleh karena itu, antiseptik ini masih menjadi salah satu pilihan utama antiseptik di produk domestik dan fasilitas kesehatan karena efektivitasnya membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri.⁶⁻¹¹

Penelitian yang dilakukan terhadap 6 bakteri patogen menunjukkan bahwa penggunaan *chlorhexidine gluconate* dalam konsentrasi rendah (0,001%) akan menghambat pertumbuhan bakteri, sementara penggunaan dengan konsentrasi yang lebih tinggi (0,01%) menimbulkan efek membunuh bakteri.¹² Beberapa penelitian mengenai *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) *chlorhexidine gluconate* terhadap beberapa jenis bakteri menemukan bahwa semakin tinggi MIC yang diperlukan, maka semakin rendah efektivitas *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri tersebut. Bakteri *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Klebsiella* spp., dan *Enterococcus* spp. dengan nilai median MIC 48 mg/L, 25 mg/L,

200 mg/L, >500 mg/L, 45 mg/L, dan 64 mg/L, secara berurutan, memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengalami resistensi terhadap *chlorhexidine gluconate*. Terutama pada bakteri *Klebsiella* spp. yang multi-resisten terhadap obat-obatan, seperti *Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae* (nilai median MIC 140 mg/L), seringkali ditemukan resistensi terhadap *chlorhexidine gluconate*. Sementara pada bakteri *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* atau *Staphylococcus* koagulase negatif dengan nilai median MIC 2,5 mg/L, 16 mg/L, dan 2 mg/L, secara berurutan, sangat jarang ditemukan resisten terhadap *chlorhexidine gluconate*. Begitu juga pada bakteri strain MRSA, nilai median MIC yang ditemukan adalah 2 mg/L, yang menunjukkan bahwa *chlorhexidine gluconate* masih bekerja efektif terhadap bakteri tersebut.¹³ MIC untuk membunuh 90% bakteri strain MRSA (MIC₉₀) berkisar antara 2,5 mcg/mL – 5 mcg/mL, dengan tingkat resistensi terhadap *chlorhexidine gluconate* yang relatif rendah.¹⁴ Selain itu, paparan *chlorhexidine gluconate* selama 1 menit mengurangi >5-log koloni bakteri penyebab *Hospital Acquired Infections* (HAIs) pada permukaan perangkat medis implan.¹⁵

Beberapa *Hospital Acquired Infections* (HAIs), seperti pneumonia dan infeksi pasca operasi, dapat disebabkan oleh bakteri strain MRSA.¹⁶ MRSA juga sering menyebabkan infeksi pada kulit, bakteremia, dan endokarditis.^{17,18} Penelitian yang dilakukan di Pennsylvania menunjukkan bakteri strain MRSA menyebabkan pneumonia (51,2%), bakteremia (22%), infeksi luka (17%), dan Infeksi Saluran Kemih (ISK) (9,8%), yang kemudian meningkatkan risiko mortalitas.^{19,20}

Menurut *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), lebih dari 25% infeksi *Staphylococcus aureus* pada 13 negara di Eropa merupakan infeksi MRSA.²¹ Pada tahun 2004, penelitian yang dilakukan di 11 Instalasi Gawat Darurat (IGD) di Amerika Serikat menunjukkan 78% dari infeksi *Staphylococcus aureus* merupakan infeksi MRSA.²² Selain itu, studi yang dilakukan di 3 rumah sakit pendidikan di Indonesia menyatakan bahwa 4,3% pasien yang dirawat terinfeksi bakteri strain MRSA.²³

Pasien yang berisiko terinfeksi bakteri strain MRSA adalah pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU), karena kondisi penyakit pasien yang berat dan penggunaan alat invasif seperti *Central Venous Catheter* (CVC) dan kateter urin

yang kemungkinan terkontaminasi bakteri strain MRSA.²⁴

Selain peralatan medis, tenaga kesehatan juga dapat berperan sebagai sumber penularan infeksi. Dari penelitian yang dilakukan di Arab, ditemukan koloni MRSA pada *swab* hidung 73% tenaga kesehatan. Bakteri strain MRSA tersebut kemungkinan besar ditransmisikan melalui kontak dari tangan ke hidung.²⁵ Studi lain mengatakan bahwa ditemukan bakteri strain MRSA pada 5% jari tenaga kesehatan setelah kontak dengan pasien ataupun lingkungan sekitar pasien. Studi tersebut juga menunjukkan adanya bakteri MRSA pada tenaga kesehatan bahkan setelah melakukan prosedur *hand hygiene*.²⁶

Kajian literatur ini menilai tentang efektivitas antiseptik *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri strain MRSA.

Metode

Penelitian ini merupakan kajian literatur naratif yang mengkaji literatur primer dari *database Google Scholar* dan PubMed. Artikel yang dimasukkan adalah artikel yang meneliti efektivitas antiseptik *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri MRSA, diterbitkan pada tahun 2010-2020, dan menggunakan Bahasa Inggris. Artikel yang tidak bisa didapatkan secara lengkap dan artikel yang berupa *literature review* dieksklusi.

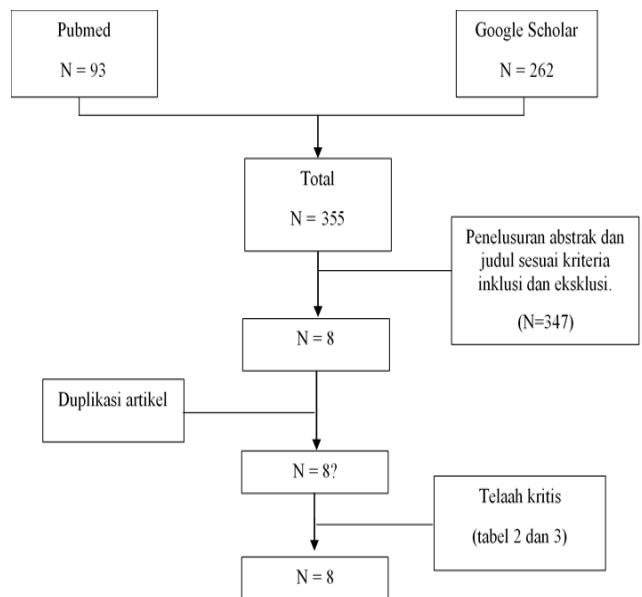
Pencarian dilakukan dengan kata kunci "Methicillin Resistant Staphylococcus aureus", "MRSA", "Anti-Infective Agents, Local", dan "Chlorhexidine gluconate" menggunakan *Boolean operators* ("AND", "OR", "NOT").

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan duplikasi, kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang sesuai dengan kriteria tersebut akan dinilai menggunakan *Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist*,²⁷ *Microbiology Investigation Criteria for Reporting Objectively (MICRO) checklist*,²⁸ *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) checklist*,²⁹ dan *Joanna Briggs Institute (JBI) checklist*,³⁰ kemudian dicatat dalam bentuk tabel untuk dikaji.

Hasil

Pencarian menghasilkan 355 artikel dimana 335 di antaranya dikeluarkan karena tidak menilai efektivitas antiseptik *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri MRSA atau memiliki intervensi lain, 6 artikel dikeluarkan karena tidak

bisa didapatkan secara lengkap, dan 6 artikel lainnya dikeluarkan karena merupakan *literature review*. Dari hasil proses pemilihan literatur ini, didapatkan 8 artikel yang memenuhi kriteria untuk ditinjau (Tabel 1).



Gambar 1. Alur Pemilihan Artikel untuk Review

Delapan artikel yang terpilih kemudian dinilai menggunakan *checklist* CASP, MICRO, ARRIVE, dan JBI, kemudian dicatat dalam bentuk tabel.

Diskusi

Sejak ditemukan pada tahun 1960-an, bakteri MRSA menjadi salah satu bakteri penyebab HAIs. Sekitar 40-60% dari infeksi *Staphylococcus aureus* yang terjadi merlalui HAIs disebabkan oleh bakteri MRSA.²¹ Untuk mengontrol penularan bakteri MRSA di rumah sakit, seringkali dilakukan *screening* dan isolasi pasien yang terinfeksi bakteri MRSA. Selain langkah tersebut, agen antiseptik telah banyak digunakan dengan pedoman dekolonisasi MRSA, termasuk mandi seluruh tubuh dengan antiseptik.³²

Antiseptik dengan cakupan yang luas seperti *chlorhexidine gluconate* seringkali digunakan sebagai antiseptik untuk mencegah HAIs.³³ *Chlorhexidine gluconate* merupakan senyawa biguanid yang memiliki muatan positif dan bereaksi terhadap dinding sel bakteri yang bermuatan negatif. Reaksi tersebut menyebabkan kerusakan dinding sel bakteri dan mengakibatkan kematian sel.³⁴ Diketahui bahwa batas konsentrasi *chlorhexidine gluconate* yang aman digunakan untuk kosmetik adalah 0,02%, sementara untuk

antiseptik dan disinfektan adalah 2%-4%. Penggunaan diatas batas konsentrasi tersebut dalam jangka waktu yang lama dilaporkan memiliki kemungkinan kecil untuk mengalami iritasi pada kulit.³⁵

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

Database	Metode penelusuran	Jumlah artikel yang didapatkan	Artikel yang relevan
Pubmed	("Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/growth and development"[Mesh] OR "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/isolation and purification"[Mesh] OR "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/microbiology"[Mesh]) AND "Anti-Infective Agents, Local" [Pharmacological Action]	34	16
	("Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/growth and development"[Mesh] OR "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/isolation and purification"[Mesh] OR "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/microbiology"[Mesh]) AND "Anti-Infective Agents, Local" [Pharmacological Action]	59	25
Google Scholar	'Methicillin Resistant Staphylococcus aureus,' AND 'MRSA,' AND 'Anti-Infective Agents,' AND 'Local,' AND 'Chlorhexidine gluconate'	262	7

Beberapa penelitian mengatakan walaupun *chlorhexidine gluconate* memiliki kemungkinan kecil menyebabkan iritasi kulit, mandi menggunakan *chlorhexidine gluconate* secara rutin setiap hari dilaporkan membantu mengurangi risiko infeksi aliran darah dan terinfeksi MDRO, terutama bakteri MRSA.³⁶ Studi lain mengatakan bahwa mandi dengan *chlorhexidine gluconate* membantu mengurangi kolonisasi bakteri MRSA

dan juga insidensi MRSA *ventilator-associated pneumonia*.^{37,38}

Pernyataan tersebut didukung oleh hasil kajian literatur dari empat studi terkontrol acak dan satu studi hewan yang menguji efektivitas *chlorhexidine gluconate* terhadap prevalensi dan infeksi MRSA. Hasil penelitian menunjukkan penurunan prevalensi dan risiko infeksi, namun hanya tiga studi yang menunjukkan hasil yang signifikan.³⁹⁻⁴¹

Penelitian yang dilakukan Petlin et al. membandingkan angka pasien yang terinfeksi bakteri MRSA sebelum (Juli 2008 – Desember 2009) dan sesudah (Januari 2010 – April 2011) dilakukan intervensi berupa mandi dengan *chlorhexidine gluconate* secara rutin. Pasien dipastikan terinfeksi *Hospital Acquired-MRSA* (HA-MRSA) dengan cara melakukan *swab* hidung pada saat masuk rumah sakit dan 48 jam setelah masuk rumah sakit. Pasien yang terinfeksi bakteri MRSA dalam rentang waktu 48 jam akan dianggap masuk dalam kriteria infeksi HA-MRSA dan akan dimandikan menggunakan *chlorhexidine gluconate* secara rutin.³⁹

Dari hasil penelitian, ditemukan bahwa jumlah infeksi sebelum intervensi adalah 3.84 per 1000 hari perawatan, sementara sesudah intervensi adalah 2.63 per 1000 hari. Pasien yang mandi tanpa menggunakan *chlorhexidine gluconate* memiliki risiko 1.5 kali lebih besar terinfeksi bakteri MRSA.³⁹

Lowe et al. melakukan penelitian prospektif *crossover* di rumah sakit menggunakan kain dengan kandungan *chlorhexidine gluconate* sebagai tindakan intervensi dan sabun non medis sebagai kontrol. Dari hasil penelitian didapatkan hasil bahwa jumlah isolat bakteri MRSA dan rata-rata kasus per 10.000 hari rawat inap lebih tinggi pada kelompok kontrol, dan dikatakan bahwa mandi menggunakan kain dengan kandungan *chlorhexidine gluconate* mengurangi infeksi bakteri MRSA sebesar 55%.⁴⁰

Efektivitas *chlorhexidine gluconate* terhadap bakteri MRSA juga dibuktikan melalui penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Mana et al. pada model luka insisi babi. Penelitian tersebut meneliti kontaminasi bakteri MRSA pada luka yang dibalut perban dengan kandungan *chlorhexidine gluconate*. Dari 8 luka yang dirawat dengan perban *chlorhexidine gluconate*, tidak ditemukan bakteri MRSA yang masih hidup, dengan jumlah koloni 1,7 log₁₀ cfu/g. Sementara

luka yang dirawat dengan perban plasebo dan perban biasa memiliki jumlah koloni 4,2 log₁₀ cfu/g dan 3,2 log₁₀ cfu/g.⁴¹

Dua penelitian lain yang dilakukan oleh David et al. dan Musuuza et al. juga melaporkan penurunan prevalensi dan infeksi bakteri MRSA walaupun tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena adanya batasan dalam penelitian tersebut.^{42,43}

Studi terkontrol acak yang dilakukan oleh David et al. di penjara di Dallas, Texas, Amerika Serikat melaporkan bahwa penggunaan *chlorhexidine gluconate* untuk membersihkan kulit tiga kali seminggu menurunkan prevalensi *S. aureus* secara signifikan dibandingkan penggunaan kain yang dicelup air. *Chlorhexidine gluconate* menurunkan risiko infeksi sebesar 10,4%, sementara kain yang direndam air menurunkan risiko sebesar 8,3%. Namun, penelitian ini memiliki beberapa batasan, yaitu jumlah sampel yang tidak mencapai target, tidak memungkinkannya dilakukan pengawasan pada tahanan saat menggunakan kain lap *chlorhexidine gluconate*, dan adanya penggabungan beberapa sel tahanan pada periode penelitian.⁴²

Studi lain yang dilakukan oleh Musuuza et al. di Rumah Sakit Wisconsin melaporkan bahwa prevalensi infeksi bakteri MRSA, VRE, dan *fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli* (FQRGNB) menurun segera setelah intervensi mandi *chlorhexidine gluconate* setiap hari, dan menetap pada level tersebut selama periode setelah intervensi. Namun, penelitian ini memiliki kelemahan karena tidak memiliki kelompok kontrol dan tidak ada pengawasan rutin pada perawat yang melakukan intervensi.⁴³

Banyaknya penelitian yang membuktikan efektivitas *chlorhexidine gluconate* membuat antiseptik tersebut sering digunakan sebagai tindakan preventif. Akan tetapi, penggunaan antiseptik yang berlebihan dapat menyebabkan munculnya bakteri MRSA dengan sensitivitas yang menurun atau bahkan resisten terhadap antiseptik.⁴⁴ Beberapa studi mengatakan bahwa gen *qacA*, *qacB* dan *qacC/D* atau *staphylococcal multidrug resistance (smr)* adalah gen yang menyebabkan berkurangnya sensitivitas bakteri MRSA terhadap antiseptik tertentu.⁴⁴⁻⁴⁶ Gen *qacA* dan *qacB* berkaitan sangat erat sehingga hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) seringkali berupa positif atau negatif *qacA/B*.⁴⁵ Diketahui bahwa gen *smr* berkaitan dengan

penurunan sensitivitas terhadap *Quaternary Ammonium Cation* (QAC) sementara *qacA/B* berkaitan dengan penurunan sensitivitas terhadap *biguanide*.^{45,46}

Penelitian mengenai resistensi bakteri MRSA yang memiliki gen *qacA/B* dan *smr* melaporkan hasil yang bervariasi. Tiga literatur yang dikaji meneliti pengaruh keberadaan gen *qacA/B* sementara satu literatur meneliti pengaruh keberadaan gen *smr* terhadap sensitivitas bakteri MRSA. Walaupun dengan nilai yang bervariasi, empat literatur tersebut menyatakan bahwa identifikasi gen tersebut pada bakteri MRSA dikaitkan dengan peningkatan MIC dan MBC, sehingga menurunkan sensitivitas bakteri MRSA terhadap antiseptik *chlorhexidine gluconate*.^{40,47-49} Htun et al. melakukan penelitian terhadap 878 isolat bakteri MRSA dan memaparkan 106 isolat bakteri MRSA tersebut terhadap *chlorhexidine gluconate*. Hasil penelitian menemukan lebih banyak isolat dengan gen *qacA/B* pada isolat yang terekspos *chlorhexidine gluconate* dengan persentase 70.6%. Tetapi, gen *qacC* lebih sering ditemukan pada isolat yang tidak terpapar *chlorhexidine gluconate* dengan perbandingan antara yang terpapar dan tidak terpapar sebesar 4.9% dan 14.7%.⁴⁷

Pada studi lain, ditemukan satu isolat bakteri MRSA dengan gen *qacA/B* dan satu isolat bakteri *Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) dengan gen *smr* yang berasal dari kelompok intervensi yang terpapar *chlorhexidine gluconate* dengan MIC >2 µg/mL. Pada studi tersebut juga ditemukan satu isolat bakteri MRSA dengan MIC >8 µg/mL setelah terekspos *chlorhexidine gluconate*.⁴⁰ Isolat dianggap sensitif terhadap *chlorhexidine gluconate* apabila memiliki MIC ≤1.0 mg/L, dan sensitivitas menurun apabila memiliki MIC antara 1.5-4.0 mg/L.^{50,51}

Tabel 2. *Critical Appraisal* Uji Klinis Acak Terkontrol

Studi	Metode	Subyek	Intervensi	Luaran dan hasil	Randomisasi	Ketersamaran	Level of evidence
Musuza dkk (2017)	Uji klinis terkontrol acak N= 619	Seluruh pasien di unit perawatan kritis	Mandi CHG setiap hari menggunakan waslap tanpa bilas yang mengandung klorheksidin 2%	Luaran: • Insidensi bulanan MDRO • Prevalensi kolonisasi MDRO Hasil: • Insidensi MDRO tetap rendah dan konstan dari waktu ke waktu, sedangkan prevalensinya menurun segera setelah intervensi. • Prevalensi MRSA berkisar 1.6%-10.3%	Ya	Tidak	1b
Petlin dkk (2014)	Uji klinis terkontrol	Pasien di tiga unit perawatan kritis	Botol 4 ons sabun klorheksidin glukonat 4% dalam baskom mandi berisi air hangat	Luaran: • Akuisisi MRSA • Perbedaan biaya Hasil: • Perbedaan <i>rate ratio</i> akuisisi MRSA sebelum dan sesudah intervensi adalah 1,46 (P = 0,003) • Metode sabun dan bak mandi klorheksidin membutuhkan biaya \$3,18 dibandingkan dengan \$5,52 kain lap klorheksidin (74% lebih tinggi)	Ya	Tidak	1b
David dkk (2014)	Uji klinis acak tersamar ganda. N= 4,196	Tahanan di Penjara Dallas County, Amerika Serikat	Lap mandi sekali pakai yang direndam CHG	Luaran: • Prevalensi karier MRSA • Prevalensi karier <i>S. aureus</i> Hasil: • Prevalensi MRSA adalah 10,0% pada kelompok non-intervensi, 10,4% pada kelompok lap mandi dengan air, dan 8,7% di kelompok CHG (P = .859) • Prevalensi karier <i>S. aureus</i> adalah 51,1% di antara subjek non-intervensi, 42,8% di kelompok lap mandi dan air, dan 40,7% di kelompok CHG (P = .091) • CHG mengurangi risiko absolut yang signifikan sebesar 10,4% (P = 0,047)	Ya	Ya	1b
Lowe dkk (2016)	Studi prospektif silang	Pasien rawat inap	mandi CHG setiap hari menggunakan waslap tanpa bilas yang mengandung klorheksidin 2%	Luaran: • Prevalensi <i>Hospital-Associated</i> MRSA dan VRE Hasil: • <i>Hospital-Associated</i> MRSA dan VRE menurun 55% (P = 0,04) dan 36% (P = 0,03).	Tidak	Tidak	1b

Tabel 3. *Critical Appraisal* Uji Laboratorium

Shamsudin dkk n = 60		Mcgann dkk n = 494
Jenis Spesimen	Isolat MRSA	Isolat MRSA
Setting	Laboratorium klinis rumah sakit tersier di Kuala Lumpur	Tujuh rumah sakit di Maryland, Virginia
Pemrosesan Spesimen	DNA genom total dari isolat MRSA diekstraksi menggunakan Kit Ekstraksi DNA Bakteri GF-1 (Vivantis Technologies, Malaysia), seperti yang dijelaskan oleh pabrikan.	Isolat dikultur semalaman di agar darah pada suhu 37°C, dan koloni tunggal disuspensikan dalam 200 mL larutan saline buffer fosfat (PBS). Aliquot 10 mL diolah dengan 20 mL pereaksi PCR <i>Lyse-and-Go</i> dalam pelat 96-lubang sesuai petunjuk pabrik untuk isolasi DNA genom (Thermo Fisher); Aliquot 2-mL dari lisat yang dihasilkan digunakan secara langsung sebagai templat DNA untuk PCR waktu-nyata dan konvensional.
Pengujian sensitivitas antimikroba	MIC antiseptik ditentukan dengan metode mikrodilusi kaldu menurut Clinical and Laboratory Standards Institute.	Konsentrasi hambat minimum (MIC) dan konsentrasi bakterisidal minimum (MBC) ditentukan dengan menggunakan <i>Hibiclens (Mölnlycke Healthcare)</i> , sediaan komersial 4% w / v chlorhexidine gluconate (CHG).
Tes tambahan untuk identifikasi mekanisme resistensi	Semua isolat dikonfirmasi sebagai MRSA melalui deteksi gen <i>mecA</i> dengan PCR. Isolat diskriminasi untuk mengetahui keberadaan gen <i>mecA</i> , <i>qacA/B</i> dan <i>smr</i> .	<i>Real-time</i> PCR primer yang menargetkan <i>femA</i> , <i>mecA</i> , dan <i>qacA/B</i> dirancang dan divalidasi menggunakan pedoman MIQE (<i>Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments</i>).
Definisi resistensi antimikroba	Isolat dianggap sensitif terhadap BAC dan BZT dengan MIC ≤ 3 mg/L ₆ dan dianggap sensitif terhadap CHG dengan MIC ≤ 1.0 mg/L, dan dianggap kurang sensitif dengan MIC antara 1,5 dan 3,0 mg/L.	N/A
Luaran	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalensi gen resistensi antiseptik <i>qacA/B</i> dan <i>smr</i> • Efektivitas tiga agen antiseptik (CHG, BZT dan BAC), terhadap MRSA Malaysia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Membedakan antara gen <i>qacA</i> dan <i>qacB</i> menggunakan RT-PCR • Fitur klinis, mikrobiologis, dan molekuler dari <i>strain</i> MRSA yang mengandung <i>qacA/B</i>
Hasil	<ul style="list-style-type: none"> • Gen <i>mecA</i> terdeteksi di semua 60 isolat (100%). • Semua isolat terinhibisi oleh BZT pada konsentrasi 1 mg/L. Sepuluh (16,6%) isolat MRSA sensitif terhadap BAC dan CHG (MIC: 0,5 mg / L), sedangkan 50 (83,3%) kurang sensitif terhadap BAC dan CHG (MIC: 2 mg / L). • Tak satu pun dari isolat tersebut menunjukkan resistensi terhadap antiseptik yang diuji. 	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR dapat membedakan gen <i>qacA</i> dan <i>qacB</i> • Terdapat perbedaan MIC yang signifikan antara isolat yang hanya mengandung gen <i>qacA</i> dibandingkan dengan <i>strain qac</i>-negatif tahun 2003 (P=.015) • Perbedaan ini tidak diamati pada perbandingan isolat <i>qacA-positif</i> dengan isolat <i>qac-negatif</i> tahun 2010 (P = 0,798). • Perbedaan yang sangat signifikan dalam MBC (P<.01) diamati antara <i>strain qacA-positif</i> dan semua isolat <i>qacA-negatif</i>.
Limitasi	Bias seleksi karena sampelnya (isolat), sehingga tidak diketahui apakah merupakan <i>Community-Acquired</i> atau <i>Hospital-Acquired</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini terbatas pada wilayah Atlantik tengah Amerika Serikat meskipun dua rumah sakit rujukan menerima pasien dari seluruh dunia. • Tidak ada analisis koleksi <i>strain</i> 2004-2009.

Tabel 4. *Critical Appraisal* Uji Hewan

Studi	Metode	Subyek	Intervensi	Luaran dan hasil	Ketersamaran	Level of evidence
Mana dkk (2019)	Studi in vivo	Lima ekor babi betina, berumur 6-9 minggu dengan berat antara 14 dan 18 kg.	Perban CHG	<p>Luaran: Efektivitas perban CHG dalam mengurangi infeksi MRSA pada model luka insisi</p> <p>Hasil: Pemulihan rata-rata plasebo dan kain kasa secara statistik jauh lebih besar dari ambang batas deteksi minimum $1,7 \log_{10}$ cfu/g dibandingkan perban CHG ($P < 0,001$).</p>	Tidak	5

Tabel 5. *Critical Appraisal* Studi Observasional

Studi	Desain Studi	Subyek	Intervensi	Luaran dan hasil	Bias seleksi	Kriteria inklusi yang sesuai	Level of evidence
Htun dkk (2019)	Studi cross-sectional serial	Pasien rawat inap dengan masa rawat ≥ 48 jam	<ul style="list-style-type: none"> Site 1: Mandi setiap hari dengan CHG 4% dan octenidine intranasal selama 5 hari Site 2: Mandi setiap hari dengan octenidine Site 3: tidak ada 	<p>Luaran:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proporsi gen <i>qacA</i> / B dan <i>qacC</i> Sensitivitas isolat MRSA terhadap klorheksidin dan oktenidin <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proporsi gen <i>qacA/B</i> lebih tinggi pada isolat yang terpapar klorheksidin (70,6% terpapar vs. 43,4% tidak terpapar, $p < 0,001$) dan octenidine (65,1% terpapar vs. 43,5% tidak terpapar, $p < 0,01$). Proporsi gen <i>qacC</i> lebih sering terdeteksi pada isolat yang tidak terpapar klorheksidin (4,9% terpapar vs. 14,7% tidak terpapar, $p < 0,01$) dan octenidine (10,3% terpapar vs. 14,1% tidak terpapar, $p = 0,25$). Isolat yang terpapar klorheksidin memiliki proporsi yang lebih tinggi dengan penurunan sensitivitas terhadap klorheksidin dibandingkan yang tidak terpapar ($p < 0,01$) Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam proporsi dengan penurunan sensitivitas terhadap oktenidin antar kelompok ($p = 0,14$) 	Tidak	Ya	3b

Hasil penelitian McGann et al. melaporkan dari 5 isolat bakteri MRSA dengan positif *qacA*, didapatkan nilai MIC 16 mg/mL dan MBC 64 mg/mL. Dilaporkan juga bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada MIC antara isolat bakteri MRSA tahun 2003 yang positif *qacA* dengan bakteri MRSA negatif *qacA/B*. Selain perbedaan MIC, dilaporkan juga terdapat perbedaan nilai MBC yang jauh antara bakteri MRSA positif *qacA* dan negatif *qacA*. Pada percobaan perendaman isolat bakteri MRSA dalam *chlorhexidine gluconate* selama 10 menit, 5 isolat dengan gen *qacA* masih dapat berkembang menjadi koloni.⁴⁸

Shamsudin et al. mengumpulkan 60 isolat bakteri MRSA dari rumah sakit pemerintah di Kuala Lumpur, Malaysia dan melakukan penelitian resistensi bakteri MRSA terhadap *chlorhexidine gluconate*. Dari 60 isolat, ditemukan gen *qacA/B* pada 50 isolat dan gen *smr* pada 1 isolat. Isolat yang memiliki gen *qacA/B* ditemukan memiliki sensitivitas yang lebih rendah terhadap *chlorhexidine gluconate*. Hasil penelitian melaporkan bahwa 10 isolat sensitif terhadap *chlorhexidine gluconate* dengan MIC 0.5 mg/L sementara 50 isolat memiliki sensitivitas menurun dengan MIC 2 mg/L.⁴⁹

Hasil penelitian di atas membuktikan bahwa adanya peningkatan resistensi bakteri MRSA yang memiliki gen *qacA/B* ataupun gen *smr* terhadap antiseptik *chlorhexidine gluconate* walaupun terdapat beberapa isolat dengan rentang MIC dan MBC yang normal.^{40,47-49}

Simpulan

Chlorhexidine gluconate bermanfaat untuk menurunkan risiko kolonisasi dan infeksi MRSA, sehingga dapat diimplementasikan sebagai protokol pembersihan diri pada pasien ataupun komunitas yang memiliki risiko tinggi terinfeksi. Akan tetapi, perlu diperhatikan risiko terjadinya resistensi. Hal ini dapat dicegah dengan intervensi *chlorhexidine gluconate* kepada populasi spesifik yang memiliki kolonisasi MRSA, sehingga pemeriksaan kolonisasi MRSA sebelum dilakukan intervensi mungkin diperlukan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih peneliti sampaikan pada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Larson EL, Morton HE. Alcohols. In: Disinfection, Sterilization, and Preservation. 4th Editio. Philadelphia: Lea and Febiger; 1991. p. 191-203.
- Upton A, Lang S, Heffernan H, Upton A. Mupirocin and Staphylococcus aureus : A Recent Paradigm Of Emerging Antibiotic Resistance. 2003;(February):613-7.
- Johani K, Malone M, Jensen SO, Dickson HG, Gosbell IB, Hu H, et al. Evaluation of Short Exposure Times Of Antimicrobial Wound Solutions Against Microbial Biofilms : From In Vitro To In Vivo. 2018;(January):1-9.
- Osterlund A, Kahlmeter G, Hæggman S. Staphylococcus Aureus Resistant To Fusidic Acid Among Swedish Children : A Follow-Up Study. Scand J Infect Dis. 2006;38(5):332-4.
- Macias JH, Arreguin V, Munoz JM, Alvarez JA, Mosqueda JL, Macias AE. Chlorhexidine Is A Better Antiseptic Than Povidone Iodine And Sodium Hypochlorite Because Of Its Substantive Effect. Am J Infect Control [Internet]. 2013;41(7):634-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.10.002>
- Sato K, Kusaka Y, Suganuma N, Nagasawa S, Deguchi Y. Occupational Allergy in Medical Doctors. J Occup Health. 2004;46(2):165-70.
- Lauerma AI. Simultaneous Immediate and Delayed Hypersensitivity to Chlorhexidine Digluconate. Contact Dermatitis. 2001;44(1):52-3.
- Van Ketel WG, Melzer-van Riemsdijk FA. Conjunctivitis Due to Softlens Solutions. Contact Dermatitis. 1980;6(5):321-4.
- Goon ATJ, White IR, Rycroft RJG, Mcfadden JP. Allergic Contact Dermatitis From Chlorhexidine. Dermatitis. 2021;15(1):45-7.
- Silvestri DL, Mcenery-stonelake M. Chlorhexidine : Uses and Adverse Reactions. Dermatitis. 2013;24(3):112-8.
- Lachapelle J. A Comparison of The Irritant and Allergenic Properties of Antiseptics. Eur J Dermatology. 2017;24(1):3-9.
- Anderson MJ, Horn ME, Lin Y, Parks PJ. Efficacy Of Concurrent Application Of Chlorhexidine Gluconate And Povidone Iodine Against Six Nosocomial Pathogens. Am J Infect Control. 2010;38(10):826-31.
- Kampf G. Acquired Resistance To Chlorhexidine - Is It Time To Establish An "Antiseptic Stewardship" Initiative?. J Hosp Infect. 2016;94(3):213-227
- Edmiston CE, Okoli O, Graham MB, Sinski S, Seabrook GR. Evidence for Using Chlorhexidine to Reduce the Risk of Surgical Site Infection. AORN. 2010;92(5):509-18.
- Edmiston CE, Bruden B, Rucinski MC, Henen C, Beth M, Lewis BL. Reducing The Risk Of Surgical Site Infections : Does Chlorhexidine Gluconate Provide A Risk Reduction Bene Fit?. Am J Infect Control. 2013;41(5):S49-55.
- Nurkusuma DD. Faktor yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Pada Kasus Infeksi Luka Pasca Operasi di Ruang Perawatan Bedah Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang. Universitas Diponegoro; 2009.
- Clebak KT. Skin Infections. Prim Care Clin Off Pract. 2018;45(3):433-54.
- Siddiqui AH, Koirala J. Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). 2020;2-7.
- Harinstein L, Schafer J, Amico FD. Risk factors Associated With The Conversion of Methicillin-Resistant

- Staphylococcus aureus Colonisation to Healthcare-Associated Infection. *J Hosp Infect.* 2011;79(3):194-7.
20. Wang F, Chen Y, Chen T, Liu C. Risk Factors And Mortality In Patients With Nosocomial Staphylococcus Aureus Bacteremia. *Am J Infect Control.* 2008;36(2):118-22.
 21. Köck R, Becker K, Cookson B, Harbarth S, Kluytmans J, Mielke M, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Burden Of Disease And Control Challenges In Europe. *Euro Surveill.* 2010;15(41):1-9.
 22. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-Resistant S. aureus Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 2006;355:666-74.
 23. Santosaningsih D, Santoso S, Budayanti NS, Kuntaman K, Lestari ES, Farida H, et al. Epidemiology of Staphylococcus aureus Harboring the mecA or Panton-Valentine Leukocidin Genes in Hospitals in Java and Bali, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(4):728-34.
 24. Fukuta Y, Cunningham CA, Harris PL, Wagener MM, Muder RR, Fukuta Y, et al. Identifying the Risk Factors for Hospital-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Infection among Patients Colonized with MRSA on Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;33(12):1219-25.
 25. Iyer A, Kumosani T, Azhar E, Barbour E, Harakeh S. High Incidence Rate of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Among Healthcare Workers in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries.* 2013;8(3):372-8.
 26. Creamer E, Dorrian S, Dolan A, Sherlock O, Fitzgerald-hughes D, Thomas T, et al. When Are The Hands of Healthcare Workers Positive For Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus?. *J Hosp Infect.* 2010;75(2):107-11.
 27. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklists. 2019. Tersedia dari: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
 28. EQUATOR Network. Microbiology Investigation Criteria for Reporting Objectively (MICRO): A Framework For The Reporting And Interpretation Of Clinical Microbiology Data. 2020. Tersedia dari: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/microbiologyinvestigation-criteria-for-reporting-objectively-micro-a-framework-for-the-reporting-and-interpretation-of-clinical-microbiology-data/>
 29. National Centre for the Replacement Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs). ARRIVE Essential 10 Compliance Questionnaire. 2020. Tersedia dari: <https://arriveguidelines.org/resources/questionnaire>
 30. Joanna Briggs Institute. JBI Critical Appraisal Checklist. Tersedia dari: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
 31. University of Oxford. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine : Levels of Evidence (March 2009). Tersedia dari: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-forevidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
 32. Krishna BVS, Gibb AP. Use of Octenidine Dihydrochloride in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Decolonisation Regimens : A Literature Review. *J Hosp Infect.* 2010;74(3):199-203. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.08.022>
 33. Kawamura-sato K, Wachino J, Kondo T. Reduction of Disinfectant Bactericidal Activities In Clinically Isolated Acinetobacter Species In The Presence Of Organic Material. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(3):568-76.
 34. National Cancer Institute Thesaurus. Chlorhexidine (Code C364).
 35. National Center for Biotechnology Information. PubChem Annotation Record for chlorhexidine. 2021. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7196>
 36. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection. *N Engl J Med.* 2013;368(6):533-42.
 37. Gidengil CA, Gay C, Huang SS, Platt R, Yokoe D, Lee GM, et al. Infection Control & Hospital Epidemiology Cost-Effectiveness of Strategies to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Transmission and Infection in an Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(1):17-27.
 38. Evans HL, Dellit TH, Chan J, Nathens AB, Maier R V., Cuschieri J. Effect of Chlorhexidine Whole-Body Bathing on Hospital-Acquired Infections Among Trauma Patients. *Arch Surg.* 2010;145(3):240-6.
 39. Petlin A, Schallom M, Prentice D, Sonc S, McMullen K, Landholt C. Chlorhexidine Gluconate Bathing to Reduce Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Acquisition. *Am Assoc Crit Nurses.* 2014;34(5):17-24.
 40. Lowe CF, Lloyd-Smith E, Sidhu B, Ritchie G, Sharma A, Jang W, et al. Reduction In Hospital-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus And Vancomycin-Resistant Enterococcus With Daily Chlorhexidine Gluconate Bathing For Medical Inpatients. *Am J Infect Control [Internet].* 2016;45(3):255-9.
 41. Mana TSC, Donskey C, Carty N, Perry L, Leaper D, Jr CEE. Preliminary Analysis Of The Antimicrobial Activity Of A Postoperative Wound Dressing Containing Chlorhexidine Gluconate Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus In An In Vivo Porcine Incisional Wound Model. *Am J Infect Control.* 2019;47(9):1048-52.
 42. David MZ, Siegel JD, Henderson J, Leos G, Lo K, Iwuora J, et al. Infection Control & Hospital Epidemiology A Randomized, Controlled Trial of Chlorhexidine-Soaked Cloths to Reduce Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Carriage Prevalence in an Urban Jail. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(12):1466-73.
 43. Musuuzza JS, Sethi AK, Roberts TJ, Safdar N. Implementation of Daily Chlorhexidine Bathing to Reduce Colonization by Multidrug-Resistant-Organisms In A Critical Care Unit. *Am J Infect Control.* 2017;45(9):1014-7.
 44. Wang C, Cai P, Zhan Q, Mi Z, Huang Z, Chen G. Distribution of antiseptic-resistance genes qacA/B in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in China. *J Hosp Infect.* 2008;69(4):393-4.
 45. Opacic D, Lepsanovic Z, Sbutega-Milosevic G. Distribution Of Disinfectant Resistance Genes Qaca/B In Clinical Isolates Of Methicillin-Resistant And -Susceptible Staphylococcus Aureus In One Belgrade Hospital Oxacillin-Susceptible MRSA, The Emerging MRSA Clone In The UK?. *J Hosp Infect.* 2010;76(3):266-7.
 46. Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, Sasatsu M. Antimicrobial Agent of Susceptibilities and Antiseptic Resistance Gene Distribution among Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Impetigo and Staphylococcal

- Scalded Skin Syndrome. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):2119–25.
47. Htun HL, Hon PY, Holden MTG, Ang B, Chow A. Chlorhexidine And Octenidine Use, Carriage Of Qac Genes, And Reduced Antiseptic Susceptibility In Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Isolates From A Healthcare Network. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1154.e1-1154.e7.
48. Mcgann P, Kwak YI, Summers A, Ascp MT, James F, Waterman PE, et al. Detection of qacA/B in Clinical Isolates of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus from a Regional Healthcare Network in the Eastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;32(11):11169–1119.
49. Shamsudin MN, Alreshidi MA, Hamat RA, Alshrari AS, Atshan SS, Neela V. High prevalence of qacA/B Carriage Among Clinical Isolates Of Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus in Malaysia. *J Hosp Infect.* 2012;81(3):206–8.
50. Sidhu MS, Heir E, Leegaard T, Wiger K, Holck A, Oslo N. Frequency of Disinfectant Resistance Genes and Genetic Linkage with Beta-Lactamase Transposon Tn 552 among Clinical Staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):2797–803.
51. Morrissey I, Rinaldo M, Knight D, Curiao T, Coque T, Kalkanci A, et al. Evaluation of Epidemiological Cut-Off Values Indicates that Biocide Resistant Subpopulations Are Uncommon in Natural Isolates of Clinically-Relevant Microorganisms. *PLoS One.* 2014;9(1):e86669.