

Original Article

Evaluasi Pengaruh Kebijakan Restriksi Antibiotik Terhadap Penggunaan Antibiotik Karbapenem

Evaluation of the Effect of Antibiotic Restriction Policy on the Use of Carbapenem Antibiotics

Anggi Isnaasar*¹, Hesty Utami¹, Shirly Kumala¹

¹Program Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, Indonesia

(email penulis korespondensi: aisnaasar@gmail.com, 081298865199)

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kerasionalan penggunaan antibiotik karbapenem sebelum dan setelah adanya kebijakan restriksi antibiotik. Penelitian ini merupakan penelitian obseravsional dengan desain pre-post. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dan prospektif pada pasien rawat inap yang mendapatkan antibiotik golongan karbapenem di Rumah Sakit X. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit X pada semua ruang perawatan, yaitu ruang perawatan umum, ICU (Intensive Care Unit), dan HCU (High Care Unit). Populasi penelitian adalah semua pasien rawat inap di rumah sakit. Sampel penelitian adalah total sampling dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengumpulan data secara prospektif dilakukan selama periode Januari – Maret 2018 dan data restrospektif pada periode Juni – Agustus 2017. Data diperoleh dari rekam medik pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik golongan karbapenem yang paling banyak digunakan adalah meropenem, angka penggunaan meropenem sebagai terapi antibiotik definitif menjadi meningkat setelah adanya penerapan restriksi. Kesimpulan penelitian yaitu terjadi peningkatan kerasionalan penggunaan antibiotika karbapenem yaitu antibiotik meropenem banyak digunakan sebagai terapi definitif dari 60% sebelum restriksi menjadi 100% setelah restriksi. Penggunaan secara empiris sebelum restriksi sebesar 9,67%, dan setelah restriksi sebesar 57,57%.

Kata kunci : Antibiotik Karbapenem, Kebijakan Restriksi Antibiotik, Meropenem

ABSTRACT

This study aims to evaluate the rationale of the use of carbapenem antibiotics before and after the antibiotic restriction policy. This study is an observational study with a pre-post design. Data collection was carried out retrospectively and prospectively on inpatients who received carbapenem antibiotics in Hospital X. The study was conducted at Hospital X in all treatment rooms, namely general care rooms, intensive care units (ICU), and high care units (HCU).). The study population was all inpatients at the hospital. The study sample was a total sampling of patients who met the inclusion and exclusion criteria. Prospective data collection was carried out during the period January – March 2018 and retrospective data in the period June – August 2017. Data were obtained from patient medical records. The results showed that the most widely used carbapenem antibiotic was meropenem, the number of meropenem used as definitive antibiotic therapy increased after the application of restrictions. The conclusion of the study is that there is an increase in the rationale of the use of carbapenem antibiotics, namely meropenem antibiotics are widely used as definitive therapy from 60% before restriction to 100% after restriction. Empirical use before restriction is 9.67%, and after restriction is 57.57%.

Keywords : Carbapenem Antibiotics, Antibiotic Restriction Policy, Meropenem

<https://doi.org/10.33860/jik.v16i3.1482>



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menimbulkan berbagai masalah, diantaranya gagal terapi sehingga menimbulkan ancaman bagi pasien karena meluasnya resistensi antibiotik. Hal ini akan mengakibatkan lama rawat pasien semakin lama, kejadian bakteri resisten akan semakin meningkat dan risiko kematian menjadi naik. Beberapa penyebab penggunaan antibiotik yang tidak tepat disebabkan oleh penggunaan antibiotik dengan indikasi yang tidak sesuai, dosis dan lama penggunaan yang tidak tepat, sehingga perlu adanya *antibiotic stewardship* untuk menerapkan penggunaan antibiotik yang aman dan efektif dengan begitu dapat mengatasi permasalahan yang ada. Konsep penggunaan *antibiotic stewardship* sederhana yaitu dengan memilih antibiotik yang tepat, dengan dosis yang tepat, rute pemberian yang tepat, durasi yang tepat, dan pasien yang tepat¹.

Berkembangnya resistensi antibiotik dapat terjadi karena adanya tekanan seleksi (*selection pressure*) akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional sehingga memberikan kesempatan bagi bakteri resisten untuk lebih berkembang biak dan dikenal dengan *Multidrug-Resistant Organisms* (MDROs)². MDRO adalah bakteri yang resisten terhadap lebih dari satu golongan antibiotik³. Data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyebutkan bahwa 13.300 pasien meninggal akibat infeksi bakteri yang resisten di US pada tahun 1992⁴.

Pada tahun 2010, WHO menyatakan bahwa perkembangan resistensi bakteri adalah salah satu dari tiga ancaman terbesar terhadap kesehatan manusia. Di banyak negara, termasuk Indonesia, kualitas penggunaan antibiotik masih jauh dari baik, sekitar 50% dari penggunaan antibiotik adalah tidak tepat⁵. Pada 2009, Indonesia menduduki peringkat ke 8 dari 27 negara dengan predikat resisten tertinggi di dunia⁶. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik^{7,8}.

Pada penelitian tentang kualitas penggunaan antibiotik diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi yang tepat⁷. Karbapenem adalah golongan antibiotik β -laktam yang memiliki spektrum luas dalam melawan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, termasuk *P.*

Aeruginosa. Resistensi terhadap golongan karbapenem, menurut CDC telah berpindah atau menyebar ke seluruh dunia. Tahun 2001, pertama kali infeksi KPC (*Klebsiella Pneumonia Carbapenemase*) yang resisten terhadap karbapenem, ditemukan hanya di Amerika Serikat, dan di tahun 2013 telah menyebar ke 37 tempat lain di dunia. Tipe *Carbapenem Resistant- Enterobacteriaceae* (CRE), yang pertama kali teridentifikasi di India dan Pakistan, sekarang telah ditemukan di Amerika Serikat, Kanada, Belanda, Inggris dan Australia^{9,10}.

Setiap tahun di Amerika, sekitar 600 kematian akibat infeksi yang disebabkan CRE¹¹. Resistensi antibiotik pada lini ke tiga seperti golongan karbapenem, berakibat pada semakin terbatasnya pemilihan antibiotik yang selanjutnya. Dari segi pembiayaan juga akan meningkat, yang awalnya hanya perlu antibiotik tunggal, kini harus dikombinasi atau lebih dari dua antibiotik, dimana harga antibiotik lini ketiga lebih mahal dibandingkan dengan harga antibiotik lini pertama.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kerasionalan penggunaan antibiotik karbapenem sebelum dan setelah adanya kebijakan restriksi antibiotik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain pre-post untuk mengevaluasi dampak penerapan restriksi penggunaan karbapenem pada kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik golongan karbapenem. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dan prospektif pada pasien rawat inap yang mendapatkan antibiotik golongan karbapenem di Rumah Sakit X. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit X pada semua ruang perawatan, yaitu ruang perawatan umum, ICU (*Intensive Care Unit*), dan HCU (*High Care Unit*).

Populasi penelitian adalah semua pasien rawat inap di rumah sakit. Sampel penelitian adalah total sampling dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi yaitu semua pasien rawat inap di Rumah Sakit X yang mendapat terapi antibiotik golongan karbapenem dengan data rekam medik yang lengkap. Kriteria Eksklusi Pasien rujukan dari fasilitas kesehatan lain. Adapun definisi operasional variabel penelitian ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

| No | Variabel | Definisi Operasional | Alat ukur | Kategori | Nilai |
|----|----------------------------------|--|------------------------------|--|---------|
| 1 | Usia | Usia pasien didapatkan di rekam medis yang tertera ketika pasien masuk rumah sakit, dilembar administrasi pasien (WHO) | Rekam medic | 1. Bayi : 0-1 tahun 2. Anak : 2-10 tahun 3. Remaja : 11-19 tahun 4. Dewasa : 20-60 tahun 5. Lanjut usia >60 tahun | Skala |
| 2 | Jenis kelamin | Jenis kelamin pasien didapatkan di rekam medis yang tertera ketika pasien masuk rumah sakit, dilembar administrasi pasien | Rekam medic | 1. Laki-laki 2. Perempuan | Nominal |
| 3 | Lama hari perawatan | Lama hari perawatan, dilihat direkam medis, ketika pasien masuk rumah sakit, sampai pasien keluar/pulang dari rumah sakit | Rekam medic | 1. <7 hari 2. 8-14 hari 3. >14 hari | Skala |
| 4 | Lama Pemakaian Antibiotik | Lama pemakaian antibiotik dihitung sejak pertama kali pasien mendapatkan terapi antibiotik karbapenem hingga di hentikan penggunaannya | Rekam medic | 1. <7 hari 2. 8-14 hari 3. >14 hari | Skala |
| 5 | Antibiotik empiris | Penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya | | 1. Doripenem 2. Imipenem – cilastatin 3. Meropenem | Nominal |
| 6 | Antibiotik definitif | Penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya | | 1. Doripenem 2. Imipenem – cilastatin 3. Meropenem | Nominal |
| 7 | Kualitas penggunaan antibiotik | Hasil evaluasi kualitas penggunaan antibiotik yang di evaluasi menggunakan alur gyssens | Rekam medik dan alur gyssens | 0 = Penggunaan antibiotik tepat (kategori 0) 1 = Waktu pemberian tidak tepat (kategori 1) 2 = Dosis, interval dan rute tidak tepat (kategori 2a,2b,2c) 3 = Lama pemberian tidak tepat (kategori 3a,3b) 4=Pemilihan antibiotik tidak tepat (kategori 4a,4b,4c,4d) 5=Indikasi tidak tepat (kategori 5) 6=Data tidak lengkap (kategori 6) | Nominal |
| 6 | Kuantitas penggunaan antibiotika | Hasil evaluasi kuanitas penggunaan antbiotika menggunakan metode DDD | Rekam medik dan Standar DDD | Nilai total penggunaan penggunaan masing- masing antibiotik (dalam gram) | Nominal |
| 7 | Pola penggunaan antibiotik | Pola penggunaan antibiotik, gambaran penggunaan antibiotik golongan karbapenem,yang dilihat dari berdasarkan jenis diagnosa dan berdasarkan empiris atau defenitif | Rekam medik | Berdasarkan diagnosa terhadap penggunaan antibiotik 1. Empiris 2. Defenitif | Nominal |

Pengumpulan data secara prospektif dilakukan selama periode Januari – Maret 2018 dan data restrospektif pada periode Juni – Agustus 2017. Data diperoleh dari rekam medik pasien.

Analisis Statistik Deskriptif Data

demografi dianalisis secara deskriptif. Analisis kerasionalan antibiotik sebelum dan setelah penetapan kebijakan restriksi dilakukan dengan algoritma gyssens dan hasil yang diperoleh merupakan kategori berdasarkan algoritma gyssens. Analisis Antibiotik dengan Metode

ATC/DDD Analisis antibiotik sebelum dan setelah penetapan kebijakan restriksi dilakukan dengan kuantitatif metode ATC/DDD dan hasil yang diperoleh berdasarkan hasil dari ATC/DDD. Analisis Statistik Inferensial Analisis Statistik dengan SPSS 25.0 digunakan untuk menganalisis perbedaan kuantitatif dan kualitatif penggunaan karbapenem sebelum dan setelah adanya kebijakan restriksi, dengan menggunakan Uji Z untuk melihat secara kualitatif dan Uji Mann-Whitney untuk melihat secara kuantitatif.

Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan nomor KET-899/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL

Tabel 2 menunjukkan bahwa usia pasien yang dirawat dan memperoleh antibiotik karbapenem sebelum adanya kebijakan restriksi didominasi pasien usia 20 – 60 tahun yaitu sebanyak 35 pasien (48,6%) dari 72 pasien, sedangkan setelah kebijakan restriksi adalah pasien usia diatas 60 tahun sebanyak 21 pasien (38,2%). Karakteristik jenis kelamin pasien laki – laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan yang menggunakan karbapenem pada periode penelitian, baik sebelum maupun sesudah diberlakukan restriksi antibiotik yaitu sebanyak 44 (61,1%) dari 72 pasien dan 28(50,9%) dari 55 pasien.

Tabel 2 Data Demografi Pasien dan Hasil Pemeriksaan Kultur

| No. | Variabel | Sebelum retriksi (n = 72) | | Sesudah retriksi (n = 55) | | |
|-----|-------------------|---------------------------|----|---------------------------|----|------|
| | | | % | | % | |
| 1 | Usia (tahun) | 0-1 | 3 | 4,2 | 8 | 14,5 |
| | | 2 – 10 | 0 | 0 | 4 | 7,3 |
| | | 11-19 | 4 | 5,6 | 4 | 7,3 |
| | | 20-60 | 35 | 48,6 | 18 | 32,7 |
| | | > 60 | 30 | 41,7 | 21 | 38,2 |
| 2 | Jenis kelamin | Laki- laki | 44 | 61,1 | 28 | 50,9 |
| | | Perempuan | 28 | 38,9 | 27 | 49,1 |
| 3 | Lama rawat | ≤ 7 hari | 29 | 40,3 | 14 | 25,5 |
| | | 8 – 14 hari | 30 | 41,7 | 19 | 34,5 |
| | | > 14 hari | 13 | 18,1 | 22 | 40 |
| 4 | Ruangan Perawatan | Ruangan Umum | 54 | 75 | 23 | 41,8 |
| | | ICU | 18 | 25 | 32 | 58,2 |
| 5 | Ada hasil kultur | Positif bakteri/ jamur | 28 | 38,8 | 37 | 67,3 |
| | | Negatif bakteri/ kultur | 17 | 23,6 | 8 | 14,5 |
| | | Tidak ada hasil kultur | 27 | 37,6 | 10 | 18,2 |

Tabel 3 menunjukkan bahwa antibiotik golongan karbapenem yang paling banyak digunakan adalah meropenem. Sebelum restriksi diterapkan, penggunaan meropenem sebagai terapi antibiotik empiris mencapai angka 86,11%, angka tersebut turun ketika restriksi diterapkan, yaitu menjadi 41,81%.

Sebaliknya, angka penggunaan meropenem sebagai terapi antibiotik definitif menjadi meningkat setelah adanya penerapan restriksi, dari 13,89% menjadi 58,19%. Hal ini sesuai dengan panduan kebijakan Rumah Sakit X dimana sudah seharusnya penggunaan karbapenem digunakan sebagai terapi definitif.

Tabel 4 Data Penggunaan Karbapenem

| Variabel | Sebelum retriksi (n =72) | | Sesudah retriksi (n = 55) | |
|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | Empiris (n,%) | Definitif (n,%) | Empiris (n,%) | Definitif (n,%) |
| Doripenem | 3 | 0 | 3 | 1 |
| Imipenem – Cilastatin | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Meropenem | 55 | 10 | 19 | 31 |
| Jumlah | 62(86,11) | 10(13,89) | 23(41,81) | 32(58,19) |

Tabel 4 menunjukkan bahwa sebelum restriksi angka kesesuaian antibiotik secara

definitif adalah 60% dan setelah restriksi perbaikan menjadi 100%.

Tabel 5 Hasil analisa kualitatif

| Variabel | Sebelum restriksi (n = 72) | | Sesudah restriksi (n = 55) | | |
|--------------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|--------------------|-----------|
| | Empiris | Definitif | Empiris (n = 33) | Definitif (n = 22) | |
| Kategori Gyssen | VI | 0 | 0 | 0 | |
| | V | 2 (3.22%) | 0 | 0 | |
| | IV A | 39 (62.90%) | 0 | 8 (24.24%) | |
| | IV B | 9 (14.51%) | 2 (20%) | 0 | |
| | IV C | 0 | 0 | 0 | |
| | IV D | 0 | 0 | 0 | |
| | III A | 0 | 1 (10%) | 2 (6.06%) | |
| | III B | 0 | 1 (10%) | 0 | |
| | II A | 6 (9.67%) | 0 | 4 (12.12%) | |
| | II B | 0 | 0 | 0 | |
| | II C | 0 | 0 | 0 | |
| | I | 0 | 0 | 0 | |
| | 0 | 6 (9.67%) | 6 (60%) | 19 (57.57%) | 22 (100%) |
| | Total N | N = 62 | N = 10 | N = 33 | N = 22 |

Evaluasi kuantitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menggunakan metode ATC/DDD, dimana DDD diartikan sebagai dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik. Kuantitas penggunaan antibiotik dinyatakan dalam 100 pasien –hari

(Tabel 5). Evaluasi kuantitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menggunakan metode ATC/DDD, dimana DDD diartikan sebagai dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik. Kuantitas penggunaan antibiotik dinyatakan dalam 100 pasien –hari.

Tabel 6 analisis kuantitas penggunaan karbapenem

| No. | Variabel | DDD Sebelum restriksi | DDD/100 hari pasien Sebelum restriksi | DDD Sesudah restriksi | DDD/100 hari pasien Sesudah restriksi |
|-------|---------------------|-----------------------------|---|--------------------------|---|
| 1 | Doripenem | 19 | 2.62 | 17.67 | 2.12 |
| 2 | Imipenem-cilastatin | 12 | 1.65 | 5 | 0.6 |
| 3 | Meropenem | 265.82 | 36.71 | 247.85 | 29.82 |
| Total | | 296.82 | 40.98 | 270.52 | 32.54 |

Tabel 7 analisa statistik Mann Whitney

| No. | Variabel | Nilai |
|-----|-----------------------|----------|
| 1 | Man whitney U | 1788.500 |
| 2 | Asymp.Sig. (2-tailed) | 0,349 |

Tabel 7 menunjukkan hasil analisa statistik dengan uji Mann Whitney diperoleh hasil nilai Asymp. Sig (2-tailed) 0,349 yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna jumlah penggunaan antibiotik karbapenem sebelum restriksi dan sesudah restriksi.

PEMBAHASAN

Antibiotik golongan karbapenem yang paling banyak digunakan adalah meropenem. Sebelum restriksi diterapkan, penggunaan meropenem sebagai terapi antibiotik empiris mencapai angka 86,11%, angka tersebut turun ketika restriksi diterapkan, yaitu menjadi

41,81%. Sebaliknya, angka penggunaan meropenem sebagai terapi antibiotik definitif menjadi meningkat setelah adanya penerapan restriksi, dari 13,89% menjadi 58,19% (Tabel 2). Penelitian yang dilakukan di Surabaya, diperoleh data untuk penggunaan karbapenem berada dikisaran lama hari 4 sampai 16 hari¹². Berdasarkan hasil penelitian ini, lama penggunaan antibiotik karbapenem adalah kurang dari sama dengan 7 hari dan ini sudah sesuai dengan pedoman penggunaan antibiotik di RS tempat penelitian.

Pasien yang dirawat di ruang perawatan umum sebelum ada kebijakan restriksi banyak menggunakan antibiotik karbapenem untuk terapi infeksi pasien baik empiris maupun definitif yaitu 54 pasien (75%) dibandingkan dengan pasien yang dirawat diruang *intensive care unit* (ICU) yaitu 18 pasien (25%), setelah

dilakukan kebijakan restriksi terjadi penurunan penggunaan antibiotik di ruang perawatan umum dibandingkan dengan ruang ICU dengan jumlah pasien yang menggunakan antibiotik karbapenem di ruang perawatan umum sebanyak 23 pasien (41,8%).

Terjadinya pengurangan angka penggunaan karbapenem di ruangan umum karena sudah diterapkan aturan restriksi, dimana penggunaan karbapenem harus dengan persetujuan oleh tim ppra rumah sakit, artinya ruang perawatan umum tidak bisa lagi menggunakannya tanpa indikasi yang jelas. Pada penelitian di Afrika dijelaskan bahwa sebaiknya penggunaan karbapenem digunakan dalam ruang perawatan khusus atau *intensive care unit*¹³, karena karbapenem merupakan antibiotik *broad spectrum* dimana perlu pengawasan dan monitoring dalam penggunaannya.

Kultur merupakan “*gold standard*” dalam mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri serta memiliki peran yang besar untuk penatalaksanaan pasien. Jika hasil suatu kultur positif, baik itu darah, pus, sputum, ataupun urin, menandakan adanya infeksi pada pasien serta dapat dilakukan pengujian sensitifitas antimikroba. Identifikasi bakteri patogen dapat menjadi langkah penting dalam memastikan terapi yang tepat dan optimalisasi terapi antibiotik¹⁴, seperti pada penelitian di Slovenia, golongan karbapenem digunakan untuk sepsis dengan bakteri penyebab ESBL positif¹⁵.

Secara farmakodinamik, doripenem memiliki aktivitas yang mirip dengan meropenem dan sedikit lebih baik dibandingkan Imipenem¹⁶. Secara *efficacy* dan *safety* penggunaan doripenem tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan meropenem¹⁷, yang menjadi perbedaan signifikan adalah sisi harga. Faktor harga diduga menjadi alasan mengapa meropenem jauh lebih sering digunakan dibandingkan doripenem, yaitu meropenem jauh lebih murah dibandingkan doripenem.

Selain doripenem, imipenem, dan juga meropenem sebenarnya masih ada golongan karbapenem lainnya yaitu ertapenem. Tetapi ertapenem tidak digunakan pada sampel kali ini. Hal ini dapat disebabkan karena memiliki resistensi bawaan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* dibanding dengan karbapenem yang lainnya. Kedua bakteri tersebut merupakan bakteri Gram negatif yang paling sering menjadi

sumber infeksi¹⁸

Berdasarkan hasil analisa di atas, sebelum restriksi dilakukan pada kategori V (tidak ada indikasi pemberian antibiotik) ditemukan penggunaan secara empiris 2 kasus artinya ada 2 pasien yang mendapat antibiotik golongan karbapenem tanpa adanya indikasi. Sementara setelah adanya perlakuan restriksi, kategori V sudah tidak ditemukan lagi. Pada kategori Gyssens yang IV A (ada antibiotik yang lebih efektif) sebelum restriksi didapatkan penggunaan secara empiris sebanyak 39 kasus dan setelah restriksi angka kasusnya menurun menjadi 8 kasus. Salah satu contoh kasusnya adalah pasien dengan diagnosa GEA tetapi diberikan meropenem 3x1 g, sementara menurut PPK di rumah sakit tersebut untuk diagnosa GEA antibiotik yang digunakan adalah antibiotik kotrimoksazol.

Pada kategori Gyssens IV B (ada antibiotik lain yang kurang toksik), penggunaan secara empiris ditemukan ada 9 kasus dan setelah restriksi tidak ditemukan lagi. Sementara untuk penggunaan secara definitif, sebelum restriksi ditemukan ada 2 kasus Contohnya ada pada pasien dengan diagnosa sepsis dan pneumonia diberikan xerxes (Imipenem-Cilastatin, 3x1 g) sementara menurut panduan dari *Uptodate* jika sepsis dan pneumonia diberikan meropenem. Kemudian kasus kedua adalah pasien dengan diagnosa stroke dan pneumonia diberikan meropenem 3x1 g, sementara berdasarkan panduan PPK diberikan golongan quinolon/levofloxacin 1x750 mg. Setelah restriksi tidak ditemukan kasusnya.

Kategori Gyssens III A (penggunaan antibiotik terlalu lama), sebelum restriksi ditemukan ada 1 kasus untuk penggunaan secara definitif, contohnya pada pasien dengan diagnosa pneumonia diberikan meropenem 3x1 g selama 16 hari, sementara menurut panduan diberikan selama 14 hari. Untuk penggunaan secara empiris, setelah restriksi ditemukan ada 2 kasus. Contoh pertama pada pasien dengan diagnosa efusi pleura diberikan meropenem dengan durasi 24 hari, menurut panduan hanya 14 hari. Kasus kedua pada pasien dengan diagnosa luka bakar 70%, diberikan meropenem selama 11 hari, sedangkan menurut panduan 7 hari. Setelah restriksi tidak ditemukan lagi kategori Gyssens III A.

Kategori Gyssens III B (penggunaan antibiotik terlalu singkat), terjadi pada pasien dengan hasil kultur yang menunjukkan untuk

pemberian meropenem dengan dosis 3x1 g selama 2 hari, hal ini karena pasien pulang APS (atas permintaan sendiri), sehingga pemberian antibiotik hanya 2 hari saja. Setelah restriksi kasus dengan kategori *Gyssens* III B tidak ditemukan lagi. Kategori *Gyssens* II A (penggunaan antibiotik tidak tepat dosis), sebelum restriksi ditemukan ada 6 kasus, salah satu contohnya pada pasien dengan diagnosa sepsis diberikan meropenem 2x150 mg, jika sesuai dengan BB pasien maka dosis yang seharusnya diterima pasien adalah 3x64 mg, dan untuk penggunaan antibiotik setelah restriksi ditemukan sebanyak 4 kasus. Salah satu contohnya pada pasien dengan diagnosa AF dan CKD diberikan meropenem 2x1 g, sebaiknya dengan kondisi pasien yang CrCl nya 11.3 mL/menit dosis yang diberikan setelah *adjust dose* menurut *uptodate* adalah 500 mg setiap 12 jam.

Kategori *Gyssens* 0 (penggunaan antibiotik tepat), terdapat 6 kasus sebelum restriksi baik untuk empiris maupun definitif, dengan persentasi berturut-turut 9.67% dan 60%. Kemudian setelah restriksi meningkat menjadi 19 kasus untuk empiris dan 22 kasus untuk definitif, dengan persentasi berturut-turut adalah 57.57% dan 100%. Penyebab penggunaan karbapenem setelah restriksi sebagai empiris masih cukup banyak dikarenakan pasien yang diduga kuat sepsis dapat langsung diberikan karbapenem, selain itu untuk pasien yang diruangan icu pun dapat langsung diberikan karbapenem. Peningkatan angka tersebut dapat dikatakan bahwa penerapan restriksi antibiotik dapat meningkatkan ketaatan dan rasionalitas penggunaan antibiotik, dengan begitu bisa menekan angka terjadinya resistensi antibiotik.

Nilai rasionalitas penggunaan antibiotik sebelum restriksi dan setelah restriksi dilakukan uji statistik dengan metode uji z, dimana didapatkan hasil bahwa ada perbedaan bermakna antara rata-rata rasionalitas penggunaan karbapenem sebelum dan sesudah diberlakukannya kebijakan restriksi.

Hasil penelitian ini menunjukkan total penggunaan antibiotik sebelum restriksi berdasarkan jumlah hari rawat inap adalah 40.98 DDD/100 hari rawat inap, artinya dalam 100 hari rawat inap terdapat 40-41 pasien yang mendapatkan terapi antibiotik. Sementara untuk penggunaan antibiotik setelah restriksi berdasarkan jumlah hari rawat inap adalah 32.54 artinya dalam 100 hari rawat inap

terdapat 32-33 pasien yang mendapatkan terapi antibiotik. Dari tabel diatas terlihat adanya penurunan angka DDD antara sebelum restriksi 40.98 DDD dan setelah restriksi menjadi 32.54 DDD. Semakin besar nilai total DDD/100 patient-days menunjukkan tingginya tingkat pemakaian antibiotik dalam 100 hari rawat, sehingga dapat menjadi indikasi penggunaan antibiotik yang irrasional¹⁹. Pada penelitian yang dilakukan di Denmark, restriksi antibiotik juga menunjukkan hasil yang signifikan terhadap penggunaan antibiotik. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa terjadi penurunan terhadap penggunaan Cephalosporin dan Flouoroquinolon, dan diikuti juga dengan penurunan tingkat resistensi *E.Coli* terhadap Cefuroxim dan juga Ciprofloxacin²⁰.

Adapun keterbatasan penelitian yaitu data sampel yang diperoleh kurang banyak, karena keterbatasannya waktu peneliti. Guideline, PPK, dan kebijakan dari instansi terkait tidak berkenan dipublikasi, sehingga tidak bisa ditampilkan dihadapan penguji. Data yang diperoleh secara system (Electronic Medical Record) tidak bisa diconvert sehingga hasil kultur bakteri yang ditemukan tidak bisa ditampilkan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan penelitian yaitu terjadi peningkatan rasionalitas penggunaan antibiotika karbapenem yaitu antibiotik meropenem banyak digunakan sebagai terapi definitif dari 60% sebelum restriksi menjadi 100% setelah restriksi. Penggunaan secara empiris sebelum restriksi sebesar 9,67%, dan setelah restriksi sebesar 57,57%.

Adapun saran penelitian yaitu untuk Rumah Sakit X, Perlu adanya kebijakan untuk melakukan kultur sebelum pemberian antibiotik sebagai panduan penggunaan antibiotik yang rasional. Penelitian lebih lanjut yaitu dengan menggunakan lebih banyak sampel terutama sampel pasien yang mendapatkan antibiotik broadspectrum lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Pancasila yang telah memfasilitasi untuk proses perijinan kepada Direktur Rumah Sakit tempat dilakukannya penelitian.

Konflik Kepentingan: Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

1. Djer MM, Indawati W, Hidayati EL, Sjakti HA, Soesanti F. Prosiding Simposium LXXIV A to Z about infections Pediatric antibiotic stewardship: How to prevent of antibiotic resistance? 2018;(April):1–203.
2. Hasan R, Acharjee M, Noor R. Prevalence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) in methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) strains isolated from burn wound infections. *Tzu Chi Medical Journal*. 2016;28(2):49–53.
3. Malang RSUDDrSA. Panduan Pengendalian Multidrug-Resistant Organism (MDRO). 2016;
4. Sengupta S, Chattopadhyay M. Antibiotic resistance of bacteria: A global challenge. *Resonance: Journal of Science Education*. 2012;17(2):179.
5. Sulistia Gan Gunawan dkk. Farmakologi Dan Terapi. Departemen Farmakologi dan Terapeutik. 6th ed. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. 594 p.
6. Infeksi I, Mdros M resistant O, Care I, Nicu U, Soeradji R, Klaten T. Pada Pasien Yang Dirawat Di Bangsal Neonatal Intensive Care Unit (Nicu) Rumah Sakit Identification of Multidrug-Resistant Organisms Infection in Neonatal. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi IDENTIFIKASI*. 2013;6:243–8.
7. Departemen Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2046/MENKE/PER/XII/201. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. 2011;
8. Kempf M, Cavallo J didier, Chomarat M, Dubreuil L, Maugein J, Muller-serieys C, et al. Comparative in vitro activity of Meropenem , Imipenem and Piperacillin / tazobactam against 1071 clinical isolates using 2 different methods : a French multicentre study. *BMC Infect Dis*. 2010;10(72):1–9.
9. Ilvcoooooo SM. Health, United States, 2015. US Department of Health and Human Services. 2015;(DHHS Publication No. 2016-1232).
10. Okoche D, Asimwe BB, Katabazi FA, Kato L, Najjuka CF. Prevalence and characterization of carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from Mulago National Referral Hospital, Uganda. *PLoS ONE*. 2015;10(8):1–11.
11. Frieden, Tom.Dr, MD M. Antibiotic Resistance Threats. CDC. 2013;22–50.
12. Halim S V., Yulia R, Setiawan E. Carbapenem Utilization among Adults Inpatients in One Private Hospital in Surabaya. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;6(4):267–81.
13. Johnston D, Khan R, Miot J, Moch S, van Deventer Y, Richards G. Usage of antibiotics in the intensive care units of an academic tertiary-level hospital. *Southern African Journal of Infectious Diseases*. 2018;33(4):106–13.
14. Media J, Kesehatan A. Issn : 2621-9557. 2019;10(2):152–62.
15. Nahtigal Klevišar M, Lusa L, Terzić S, Mueller-Premru M, Pirš M, Stupica D. Could we Spare Carbapenems for Empiric Therapy in ESBL-Enterobacteriaceae Colonized Elderly with Community-Onset Sepsis? *Journal of Geriatric Medicine and Gerontology*. 2019;5(1).
16. Kiratisin P, Keel RA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of doripenem, imipenem and meropenem against prevalent Gram-negative organisms in the Asia-Pacific region. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;41(1):47–51.
17. Lan SH, Chang SP, Lai CC, Lu LC, Chao CM. The efficacy and safety of omadacycline in treatment of acute bacterial infection: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*. 2019;98(51).
18. Cook PP, Gooch M, Rizzo S. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: A 10-year study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(12):5597–601.
19. Scholze K, Wenke M, Schierholz R, Groß U, Bader O, Zimmermann O, et al. The Reduction in Antibiotic Use in Hospitals. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2015;2011(December 2013).
20. Boel J, Andreassen V, Jarløv JO, Østergaard C, Gjørup I, Bøggild N, et al. Impact of antibiotic restriction on resistance levels of *Escherichia coli*: A controlled interrupted time series study of a hospital-wide antibiotic stewardship programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(7):2047–51.