

REVIEW ARTIKEL: MANFAAT IMPLEMENTASI *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM* (ASP) BERDASARKAN PERHITUNGAN *DEFINE DAILY DOSE* (DDD) DALAM PENGGUNAAN ANTIBIOTIK

Saarah Yurva Salsabila Lasabuda, Dolih Gozali

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
saarah16001@mail.unpad.ac.id
diserahkan 29/07/2021, diterima 11/10/2021

ABSTRAK

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) didefinisikan sebagai proses seleksi optimal, dosis dan durasi dari terapi antimikroba yang menghasilkan hasil klinis yang baik untuk terapi atau pencegahan dari infeksi dengan toksisitas minimal pada pasien dan efek resistensi setelahnya. Pembuatan *review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai manfaat implementasi ASP berdasarkan perhitungan *Define Daily Dose* (DDD) dalam penggunaan antibiotik. Metode yang digunakan adalah penelusuran jurnal penelitian dan artikel ilmiah yang dilakukan melalui database elektronik dari beberapa penerbit jurnal-jurnal internasional seperti Pubmed, Elsevier dan lain-lain dengan kriteria inklusi jurnal yang diterbitkan 5 tahun terakhir dan *open access*. Berdasarkan perhitungan DDD dapat memperlihatkan bahwa pengimplementasian ASP dapat mengurangi penggunaan atau konsumsi antibiotik, penggunaan biaya pengeluaran rumah sakit berkaitan dengan antibiotik dan mengurangi resisten antibiotik terkhusus pada *P.aeruginosa*.

Kata Kunci: ASP, DDD, Konsumsi, Biaya, Resistensi

ABSTRACT

The Antimicrobial Stewardship Program (ASP) is defined as the process of selecting the optimal, dose and duration of antimicrobial therapy that results in favorable clinical outcomes for the treatment or prevention of infection with minimal patient toxicity and subsequent resistance effects. The purpose of this review article is to provide information about the benefits of implementing ASP based on the calculation of Define Daily Dose (DDD) in the use of antibiotics. The method used is a search for research journals and scientific articles conducted through electronic databases from several international journal publishers such as Pubmed, Elsevier and others with inclusion criteria of journals published in the last 5 years and open access. Based on DDD calculations, it can be shown that the implementation of ASP can reduce the use or consumption of antibiotics, use hospital expenses related to antibiotics and reduce antibiotic resistance, especially in P. aeruginosa.

Keywords: ASP, DDD, Consumption, Cost, Resistance

PENDAHULUAN

Dalam 10 tahun kebelakang mikroba pada beberapa bakteri sudah meningkat tingkat resistensinya terhadap bermacam-macam antimikroba. Pada *World Health Assembly* didapatkan dukungan terhadap rencana aksi global pada resistensi antimikroba pada Mei 2015. Selain itu, dukungan ini juga didapat pada

Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on AMR pada September 2017. Pada dua pertemuan tersebut dukungan menunjukkan bahwa adanya persetujuan terkait resistensi antibiotik sebagai ancaman untuk kesehatan masyarakat (WHO, 2019).

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) didefinisikan sebagai proses seleksi optimal,

dosis dan durasi dari terapi antimikroba yang menghasilkan hasil klinis yang baik untuk terapi atau pencegahan dari infeksi dengan toksisitas minimal pada pasien dan efek resistensi setelahnya. ASP ini memiliki tujuan diantaranya adalah untuk membantu pasien mendapatkan terapi antibiotik yang tepat dosis serta durasi melalui kerja sama dengan praktisi tenaga kesehatan. Tujuan lainnya program ASP ini adalah untuk mencegah penggunaan berlebihan, penggunaan yang salah dan penyalahgunaan dari antimikroba. Selain itu, program ASP ini juga bertujuan untuk meminimalisasi perkembangan dari resistensi (Doron dan Davidson, 2011).

Kebutuhan utama dalam implementasi ASP adalah terdapatnya tim multiprofesi kesehatan yang berisikan dokter, apoteker, mikrobiologi klinis dan praktisi pencegahan dan pengendalian infeksi. Keberadaan tim yang beranggotakan profesi kesehatan secara lengkap ini tidak diwajibkan karena dapat disesuaikan dengan ketersediaan tenaga kerja di fasilitas kesehatan tersebut (Setiawan, et.al., 2019).

Selain itu, dalam pelaksanaan ASP terdapat 3 komponen yang harus dipenuhi yaitu diantaranya adalah prasyarat sistem yaitu struktur berupa yang harus dipenuhi sebelum implementasi seperti terdapat pedoman, tim ASP, diagnostik yang memadai dan sumber daya manusia, informasi dan teknologi (IT). Selanjutnya, tujuan tim ASP untuk melakukan perbaikan yaitu proses yang perlu ditangani harus didefinisikan dengan jelas seperti rekomendasi penggunaan antibiotik yang tepat di tingkat pasien meliputi durasi pengobatan dan kesesuaian dengan pedoman. Lalu, cara tim ASP dalam mencapai tujuan harus direncanakan seperti strategi perbaikan yang akan dipilih dan disesuaikan berdasarkan determinan dan masalah yang diidentifikasi dan dilakukan oleh tim di tingkat profesional atau institusional

(Mendelson, et.al., 2020).

Pembuatan *review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai manfaat implementasi *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) berdasarkan perhitungan *Define Daily Dose* (DDD) dalam penggunaan antibiotik (AB) yaitu:

Jmlah Konsumsi AB (dalam DDD)

$$\frac{\text{Jumlah konsumsi antibiotik dalam gram}}{\text{DDD antibiotik dalam gram}}$$

$$\text{DDD}/100 \text{ patient days} = \frac{\text{total DDD}}{\text{total jumlah hari - pasien}} \times 100$$

(Kemenkes, 2015)

METODE

Proses *review* artikel ini menggunakan penelusuran jurnal penelitian dan artikel ilmiah yang dilakukan melalui database elektronik dari beberapa penerbit jurnal-jurnal internasional seperti Pubmed, Elsevier, dan lain-lain. Penelusuran dilakukan dengan melakukan pencarian menggunakan kata kunci, “*Implementation Antimicrobial Stewardship Program*” dan “*Antimicrobial Stewardship Program DDD*”. Dari jurnal-jurnal yang didapatkan kemudian diseleksi dengan kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan selama 5 tahun terakhir dan *open access*.

HASIL

Hasil merupakan tabel yang berisi data penggunaan antibiotik pada jurnal periode sebelum dan sesudah implementasi ASP. Jumlah penggunaan antibiotik ini dihitung menggunakan DDD/100 Pasien-Hari. Hasil pada tabel menunjukkan pengaruh penerapan ASP yang dapat penurunan konsumsi antibiotik dan penurunan biaya antibiotik. Data menunjukkan bahwa ASP efektif menurunkan mayoritas penggunaan antibiotik dan terjadi peningkatan di antibiotik golongan karbapenem.

Tabel 1. Data penggunaan antibiotik pada jurnal periode sebelum dan sesudah implementasi ASP

No	Periode Pengambilan Data		Jenis Antibiotik	Jumlah Penggunaan Antibiotik (DDD/100 Pasien-Hari)		Hasil	Referensi
	Sebelum implementasi	Setelah Implementasi		Sebelum implementasi	Setelah implementasi		
1	Januari 2015-Desember 2015	Januari 2016-Juni 2019	Linezolid	66	20	Terjadi penurunan konsumsi antibiotik pada setelah implementasi AMS, terjadi penurunan HAIs pada rumah sakit tersebut dan terjadi penurunan pengeluaran biaya untuk antibiotik	(Al-Omari, et.al., 2020)
			Teikoplanin	68	30		
			Siprofloksasin	85	85		
			Moksifloksasin	17	0		
2	Februari 2015-Januari 2016	Februari 2016-Januari 2017	Poliniksin	34.03	28.16	Terjadi penurunan konsumsi dan penurunan pengeluaran biaya antibiotik	(Singh, et.al., 2018)
			Karbapenem	15.86	73.51		
			Ekinokandin	1.84	1.64		
3	Oktober 2014-September 2015	Oktober 2015-September 2017	Piperasilin/Tazobaktam	45.35	32.67	Terjadi penurunan dalam penggunaan antibiotik, terjadi penurunan resistensi antibiotik pada pasien Multi Drug Resistant (MDR) P. Aeruginosa	(Sid Ahmed, et.al., 2020)
			Meropenem	47.32	31.9		
			Siprofloksasin	9.71	5.63		
4	November 2015 – Desember 2016	Januari 2017 – Juni 2018	Florokuinolon	63.48	8.6	Terjadi penurunan dalam penggunaan antibiotik, penurunan resistensi pada antibiotik bakteri gram negatif yaitu Methicillin Resistant S.aureus, Clostridiodes difficile dan extended-spectrum B-lactamase yang menghasilkan bakteri gram negatif	(Onorato, et.al., 2020)
			Karbapenem	34.7	24.4		
			Sefalosporin Generasi 3 dan 4	27.3	4		
			Tigesiklin	16.3	0.3		
			Teikoplanin	5.1	0.3		
			Vankomisin	2.3	4.2		
5	April 2013-Maret 2015	April 2015 – Maret 2017	Ampisilin/Sulbaktam	119.5	123.3	Secara keseluruhan terjadi penurunan penggunaan antibiotik	(Díaz -Madriz, et.al., 2020)
			Sefalotin	26.4	18.9		
			Sefazolin	1.1	49.4		
			Seftazidim	27.0	25.2		
			Seftriakson	223.3	190.6		
			Sefuroksim	26.0	131.6		
			Siprofloksasain	218.8	215.6		
			Ertapenem	151.3	174.9		
			Levofloksasin	325.6	149.9		
			Linezolid	69.0	79.8		
			Meropenem	108.4	86.8		

No	Periode Pengambilan Data		Jenis Antibiotik	Jumlah Penggunaan Antibiotik (DDD/100 Pasien-Hari)		Hasil	Referensi
	Sebelum implementasi	Setelah Implementasi		Sebelum implementasi	Setelah implementasi		
5	April 2013-Maret 2015	April 2015 – Maret 2017	Moksifloksasin	84.1	80.8	Secara keseluruhan terjadi penurunan penggunaan antibiotik	(Díaz -Madriz, et.al., 2020)
			Vankomisin	74.7	56.1		
6	April 2007 -Juni 2010	April 2011 – Juni 2017	Penisilin	64.09	57.22	Terjadi penurunan dalam penggunaan antibiotik dan penurunan biaya dalam pembelian agen antimikroba	(Álvarez-Lerma, et.al., 2017)
			Piperasilin/Tazobaktam	17.06	12.57		
			Sefalosporin	24.86	15.95		
			Aminoglikosida	8.00	2.47		
			Glisilsiklin	5.61	3.13		
			Makrolida, Linkosamida	10.65	11.23		
			Glikopeptida	10.83	2.43		
			Daptomisin	5.76	7.38		
			Ekinokandin	5.96	5.16		
			Florokuinolon	27.56	16.88		
			Kolistin	12.65	7.72		
			Karbapenem	34.64	32.93		
7	Mei 2019-Oktober 2019	November 2019-April 2020	Sefuroksim	202	144	Terjadi penurunan konsumsi antibiotik	(Arulappen, et.al., 2021)
			Linezolid	16.9	23.1		
8	April 2016-April 2017	Mei 2017-Mei 2018	Kolistin	45.1	29.2	Terjadi penurunan konsumsi antibiotik dengan biaya tinggi, kecuali untuk linezolid dan terjadi penurunan biaya pengeluaran rumah sakit	(Mahmoudi, et.al., 2020)
			Linezolid	16.9	23.1		
			Meropenem	22.1	13.1		
			Imipenem	1.9	1.7		
			Vankomisin	5.6	4.3		

PEMBAHASAN

Pada penelitian Al-Omari, et al. (2020) terdapat asosiasi antara implementasi ASP pada penurunan keseluruhan penggunaan antibiotik dan penurunan pengeluaran biaya untuk antibiotik. Berdasarkan penelitian tersebut variasi konsumsi antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti karakteristik demografis, campuran pasien dan tingkat keparahan penyakit, kesadaran dan pendidikan penyedia layanan kesehatan jika mematuhi pedoman ASP. Dalam implementasi ASP, perbedaan-perbedaan ini harus diperhitungkan untuk penerapan ASP yang ditargetkan dalam mengurangi konsumsi antibiotik.

Penurunan biaya bulanan rata-rata konsumsi pada penelitian Sing, et al. (2018) terjadi paling signifikan pada tren penurunan DDD kolistin yang merupakan golongan karbapenem. Penurunan tren konsumsi antibiotik ini dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah intervensi tim ASP, perubahan formularium rumah sakit dan kebiasaan resep dokter. Sedangkan tren berlawanan yaitu peningkatan DDD terjadi pada antibiotik karbapenem. Hal ini dikarenakan dokter ahli bedah pada fasilitas yang diamati menggunakan beberapa kelas antibiotik spektrum luas secara empiris. ASP mendorong para ahli bedah untuk menggunakan meropenem berdasarkan data antibiogram institusional.

Berdasarkan penelitian Sid Ahmed, et al. (2020) ASP tidak hanya menurunkan konsumsi antibiotik tapi dapat menekan munculnya resistensi bakteri setelah adanya implementasi penghentian otomatis 48 jam untuk antibiotik terbatas dan sebagai hasilnya, tidak dikeluarkan oleh apotek jika tidak disetujui oleh ID dokter atau tim pelayanan. Penurunan resistensi ini terjadi pada meropenem, piperasilin/tazobaktam dan siprofloksasin diantara isolat *P. aeruginosa* yang

dikuti dengan penurunan konsumsi antibiotik tersebut. Total konsumsi antibiotik berkurang secara signifikan sebesar 23,9%. Pengurangan konsumsi antimikroba terjadi khususnya untuk antibiotik spektrum luas dan tingkat infeksi MDR (*Multi Drug Resistant*) *P.aeruginosa*.

ASP juga terlihat dapat menurunkan konsumsi antibiotik secara signifikan pada penelitian Onorato, et al. (2020). Penurunan terjadi pada konsumsi florokuinolon serta penurunan kejadian infeksi pada aliran darah spektrum luas beta laktamase dan bakteri gram negatif yang memproduksi karbapenemase. Dari hal ini dapat dilihat bahwa penurunan penggunaan florokuinolon mempengaruhi penurunan resistensi terhadap golongan tersebut dikarenakan penggunaan berlebihan antibiotik dapat mengindikasikan resistensi tidak hanya pada golongan florokuinolon melainkan juga pada golongan lain termasuk karbapenem. Sehingga dalam penelitian ini ASP optimal dalam pengurangan konsumsi antibiotik terutama florokuinolon dan juga penurunan kejadian organisme MDR gram negatif.

ASP juga dapat mendeteksi masalah utama pada penggunaan antibiotik. Berdasarkan penelitian Díaz-Madriz, et al. (2020) ASP mendeteksi bahwa masalah utama pada penggunaan antibiotik pada penelitian tersebut adalah penggunaan antibiotik yang tidak tepat dari seftriakson dan levofloksasin sebagai profilaksis pada pembedahan. Tim ASP membuat aktivitas edukasi untuk mempromosikan penggunaan dari sefalosporin generasi pertama seperti sefazolin sebagai pilihan untuk antibiotik profilaksis pembedahan yang diindikasikan berdasarkan pedoman klinis yang diimplementasikan pada waktu tersebut. Hal ini yang menyebabkan terjadi penurunan pada penggunaan sefazolin dan penurunan pada penggunaan seftriakson dan

levofloksasisin. Untuk peningkatan konsumsi linezolid dikarenakan linezolid merupakan antibiotik yang spesifik untuk mengatasi *Methicillin-Resistant S. aureus* dengan nefrotoksik yang lebih kecil. Secara keseluruhan pada penilitan tersebut perhitungan DDD sebagai pengimplementasian ASP menurunkan konsumsi antibiotik.

Penerapan ASP juga menunjukkan penurunan pada persentase total yang diobati dengan antibiotik dan DDD keseluruhan. Pada penelitian Álvarez-Lerma, et al. (2017) pengurangan konsumsi antibiotik terjadi pada golongan sefalosporin, kuinolon, aminoglikosida, glikopeptida dan amfoterisin B. Namun, terjadi peningkatan pada karbapenem dan penisilin pada penggunaan yang tinggi dari amoksisiklav dan piperasilin-tazobaktam. Selain itu, terdapat penurunan *Multi Drug Resistant Organism* (MDRO) yaitu terkhusus pada *P. aeruginosa* dan tidak munculnya multiresisten pada *A. baumannii* atau bakteri gram negatif penghasil karbapenemase. Pengimplementasian ASP juga memberikan pengurangan signifikan dalam biaya pengeluaran untuk antibiotik. Pada penelitian tersebut pengurangan konsumsi antibiotik dapat menyebabkan penghematan biaya mendekati 1 juta euro.

Pada penelitian Arulappen, et al. (2021) ASP menurunkan konsumsi antibiotik profilaksis sebelum operasi terkhusus pada antibiotik injeksi sefuroksim. Setelah adanya implementasi ASP penurunan DDD cefuroxime dari 202 DDD menjadi 144 DDD. Selain itu, ASP membantu dalam memeriksa kesesuaian durasi pemakaian antibiotik profilaksis sebelum operasi dari angka 5,6% menjadi 69,7%. Selain itu, terjadi juga pengurangan biaya untuk penggunaan antibiotik dengan persentase 14%.

Selain itu, berdasarkan penelitian Mahmoudi,

et al. (2020) dalam pengimplementasian ASP juga membantu dalam mengurangi persepan pada konsumsi dari antibiotik dengan biaya tinggi kecuali dalam linezolid. Pengurangan konsumsi antibiotik ini dibuktikan dengan data pasien DDD/1000 yang menurun dari 26,3% menjadi 15,8%. Peningkatan konsumsi linezolid disebabkan perluasan *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin yang menjadi isu resistensi utama pada tempat penelitian. Selain itu, ASP juga menyebabkan penurunan biaya pengeluaran rumah sakit berhubungan dengan antibiotik dari 41.3% menjadi 32%.

SIMPULAN

Manfaat implementasi ASP berdasarkan perhitungan DDD dalam penggunaan antibiotik dapat mengurangi penggunaan atau konsumsi antibiotik, penggunaan biaya pengeluaran rumah sakit berkaitan dengan antibiotik dan mengurangi resisten antibiotik terkhusus pada *P.aeruginosa*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing. Orang tua, keluarga dan kerabat penulis yang telah membantu dalam penulisan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Omari, A., Al Mutair, A., Alhumaid, S., Salih, S., Alanazi, A., Albarsan, H., Abourayan, M., & Al Subaie, M. 2020. The Impact of Antimicrobial Stewardship Program Implementation at Four Tertiary Private Hospitals: Results of a Five-Years Pre-Post Analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1).
- Álvarez-Lerma, F., Grau, S., Echeverría-Esnal, D., Martínez-Alonso, M., Gracia-Arnillas, M. P., Horcajada, J. P., & Masclans, J.

- R. 2018. A Before-And-After Study of The Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 62(4).
- Arulappen, A. L., Danial, M., Haron, N., Hau, L. C., & Khan, A. H. 2021. The Impact of Antimicrobial Stewardship Program on Injudicious Use of Cefuroxime. *Frontiers In Pharmacology*, 11.
- Díaz-Madriz, J. P., Cordero-García, E., Chaverri-Fernández, J. M., Zavaleta-Monestel, E., Murillo-Cubero, J., Piedra-Navarro, H., Hernández-Guillén, M., & Jiménez-Méndez, T. 2020. Impact of a Pharmacist-Driven Antimicrobial Stewardship Program in a Private Hospital in Costa Rica. *Revista Panamericana De Salud Pública*, 44, 1.
- Doron, S., & Davidson, L. E. 2011. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(11), 1113–1123.
- Kemenkes. 2015. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mahmoudi, L., Sepasian, A., Firouzabadi, D., & Akbari, A. 2020. The Impact of an Antibiotic Stewardship Program on The Consumption of Specific Antimicrobials and Their Cost Burden: A Hospital-Wide Intervention. *Risk Management and Healthcare Policy*, Volume 13, 1701–1709.
- Mendelson, M., Morris, A. M., Thursky, K., & Pulcini, C. 2020. How to Start an Antimicrobial Stewardship Programme in A Hospital. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(4), 447–453.
- Onorato, L., Macera, M., Calò, F., Monari, C., Russo, F., Iovene, M. R., Signoriello, G., Annibale, R., Pace, M. C., Aurilio, C., Gaeta, G. B., & Coppola, N. 2020. The Effect of an Antimicrobial Stewardship Programme in Two Intensive Care Units of a Teaching Hospital: An Interrupted Time Series Analysis. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(6).
- Setiawan, E., Wibowo, Y. I., Setiadi, A. P., Nurpatra, Y., Sosilya, H., Wardhani, D. K., Cotta, M. O., Abdul-Aziz, M.-H., & Roberts, J. 2019. Implementasi Antimicrobial Stewardship Program Di Kawasan Asia: Sebuah Kajian Sistematis. *Indonesian Journal Of Clinical Pharmacy*, 8(2), 141.
- Sid Ahmed, M. A., Abdel Hadi, H., Abu Jarir, S., Al Khal, A. L., Al-Maslamani, M. A., Jass, J., Ibrahim, E. B., & Ziglam, H. 2020. Impact Of an Antimicrobial Stewardship Programme on Antimicrobial Utilization and The Prevalence of MDR Pseudomonas Aeruginosa in An Acute Care Hospital in Qatar. *Jac-Antimicrobial Resistance*, 2(3).
- Singh, S., Menon, V. P., Mohamed, Z. U., Kumar, V. A., Nampoothiri, V., Sudhir, S., Moni, M., Dipu, T. S., Dutt, A., Edathadathil, F., Keerthivasan, G., Kaye, K. S., & Patel, P. K. 2018. Implementation and Impact of an Antimicrobial Stewardship Program at a Tertiary Care Center in South India. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(4).
- WHO. 2019. Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-Care Facilities in Low and Middle-Income Countries. A WHO *Practical Kit*.