

Evaluasi Kuantitatif Dan Total Biaya Penggunaan Antibiotik Pada Periode Sebelum Dan Selama Pandemi Covid-19 Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Ilman Silanas¹, Sofa Dewi Alfian^{2,3}, Ida Parwati⁴, Neily Zakiah^{2,3}, Dewi Kartika Turbawaty⁴,

Adhi Kristianto Sugianli⁴, Basti Andriyoko⁴, Leonardus Widyatmoko⁴, Uun Sumardi⁵

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Pusat Unggulan Iptek Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran

⁴Departemen Patologi Klinik, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

⁵Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Abstrak

Pandemi COVID-19 telah meningkatkan terapi antibiotik empirik. Terapi empirik dipilih untuk mengatasi koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19. Peningkatan kuantitas penggunaan antibiotik akan meningkatkan resistensi dan biaya jika tidak dilakukan upaya pengendalian. Salah satu upaya pengendalian penggunaan antibiotik adalah melakukan evaluasi kuantitas dan besaran biaya penggunaan antibiotik pada periode waktu tertentu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan kuantitas dan biaya penggunaan antibiotik intravena sebelum dan selama pandemi. Penelitian ini merupakan penelitian repeated cross sectional (RCS). Pengambilan data kuantitas dan biaya penggunaan antibiotik intravena dilakukan secara retrospektif pada periode sebelum COVID 19 (Maret 2018-Februari 2020) dan periode selama pandemi COVID-19 (Maret 2020-Februari 2022) pada pasien dewasa di bangsal rawat inap dan intensif RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Kuantitas penggunaan antibiotik intravena ditampilkan dalam bentuk defined daily doses per 100 hari rawat inap (DDD/100) dan drugs utilization 90% (DU90%). Hasil penelitian menunjukkan terdapat perubahan nilai DDD/100 pada periode sebelum dan selama pandemi COVID-19 di seluruh bangsal (28,79-42,23; p-value = 0,001), bangsal rawat inap (22,27-30,22 ; p-value = 0,001), dan bangsal rawat intensif (6,52-11,91 ; p-value = 0,001). Seftriakson, levofloksasin, seftazidime, meropenem dan metronidazol adalah antibiotik yang selalu masuk pada kategori DU90% di setiap periode dan di setiap bangsal. Biaya penggunaan antibiotik mengalami peningkatan selama masa pandemi (Rp. 6.058.750.700-9.117.439.600). Dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan penggunaan dan total biaya antibiotik saat pandemi COVID-19. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah antibiotik dengan spektrum luas.

Kata kunci: Antibiotik Spektrum Luas, COVID-19, Defined Daily Dose, Drug Utilization, Total Biaya

Quantitative Evaluation and Total Cost Of Antibiotic Usage Before and During Covid-19 Pandemic in RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstract

The COVID-19 pandemic has increased empirical antibiotic therapy. Empirical therapy is chosen to treat bacterial coinfection in COVID-19 patients. An increased quantity of antibiotic used will increase resistance and costs if not intently controlled. The control tools for antibiotic use are to evaluate the quantity and cost of antibiotic over a certain period of time. This study aims to determine changes in the quantity and cost of antibiotic use before and during the pandemic. This study is a repeated cross sectional (RCS) study. Quantity and cost of intravenous antibiotic usage collected retrospectively in the period before (March 2018-February 2020) and during (March 2020-February 2022) the COVID-19 pandemic for adult patient in an inpatient and intensive ward at RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Quantity of antibiotics presented as defined daily doses per 100 patient days (DDD/100) and 90% drug utilization (DU90%). According to the result there was an increase in DDD/100 value during the COVID-19 pandemic in all wards (28.79-42.23; p-value = 0.001), inpatient wards (22.27-30.22; p-value = 0.001), and intensive ward (6.52-11.91; p-value = 0.001). Ceftriaxone, levofloxacin, ceftazidime, meropenem and metronidazole are antibiotics that are always in DU 90% category in every period and ward. The total antibiotic cost has increased during the pandemic (IDR 6,058,750,700-9,117,439,600). It can be concluded that there was an increase in antibiotic use and total cost of antibiotics during the COVID-19 pandemic, and the most widely used antibiotics were broad-spectrum antibiotics.

Keywords: Broad Spectrum Antibiotic, COVID-19, Defined Daily Dose, Drug Utilization, Total Cost

Korespondensi: Ilman Silanas, Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, mail: ilmansilanas@gmail.com

Pendahuluan

Penggunaan antibiotik pada pasien Corona Virus Disease 19 (COVID-19) bertujuan untuk mengatasi koinfeksi bakteri. Koinfeksi adalah kejadian infeksi simultan pada inang yang disebabkan oleh banyak mikroorganisme patogen. Studi melaporkan 62 dari 806 (8%) pasien COVID-19 mengalami infeksi bakteri.¹ Laporan di Amerika Serikat menyebutkan koinfeksi pada pasien COVID-19 berjumlah 19 dari 338 pasien (6%),² pada laporan ini tidak diketahui proporsi pasien yang di rawat di ruangan biasa atau ruang intensif, juga tidak dijelaskan apakah termasuk infeksi nosokomial atau komunitas. Kejadian koinfeksi bakteri di Cina menunjukkan angka 28 dari 191 (15%) pada pasien COVID-19 yang masuk ke rumah sakit.³ Organisme patogen berdasarkan beberapa laporan adalah *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* dan *Enterobacter cloacae*.^{4,5} Gejala klinis pasien COVID-19 memiliki kesamaan dengan pneumonia yang diakibatkan bakteri.³ Hal tersebut mempersulit diagnosis COVID-19 dengan hospital acquired pneumonia (HAP) dan ventilator acquired pneumonia (VAP) pada pasien rawat inap.⁵ Pasien mengalami demam, batuk kering, dan adanya perubahan paru pada foto rontgen.³ Adanya kemiripan gejala menyebabkan panduan penanganan COVID-19 di beberapa negara dan laporan kasus menganjurkan penggunaan antibiotik empirik spektrum luas.⁶ Antibiotik yang umum dipergunakan secara empirik pada kondisi infeksi saluran nafas adalah golongan aminoglikosida, fluorokuinolon, aminopenisilin, sefalosporin, glisilsiklin dan vankomisin.⁷

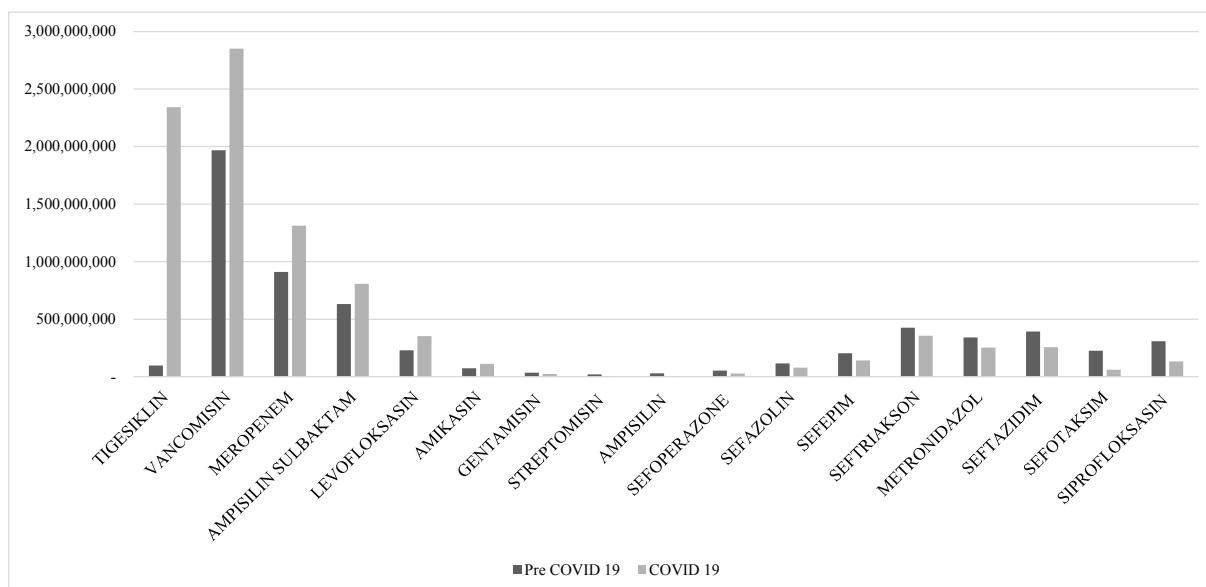
Walaupun laporan kejadian koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 terbilang rendah, tetapi antibiotik yang dipergunakan cukup

tinggi. Salah satu laporan menunjukkan bahwa 101 dari 102 (99%) pasien menerima antibiotik pada perawatan kritikal dan non kritikal di Cina.⁸ Laporan tersebut menunjukkan 87 dari 102 (85%) pasien menerima terapi antibiotika golongan kuinolon, 34 dari 101 (33%) pasien menerima antibiotika golongan sefalosporin, dan 25 dari 102 (25%) pasien menerima terapi antibiotika golongan karbapenem.⁸ Penelitian lain di Belanda menunjukkan hal yang serupa, 12 dari 925 pasien (1,2%) mengalami koinfeksi bakteri akan tetapi 556 pasien (60,1%) menerima terapi antibiotik dengan rata-rata durasi dua hari.⁹ Sebuah studi metaanalisis menyebutkan bahwa 74,6% pasien COVID-19 mendapatkan antibiotik sedangkan kejadian koinfeksi bakteri yang terjadi hanya 8,6%.¹⁰ Konsekuensi penggunaan antibiotik secara berlebihan adalah munculnya Multi-Drugs Resistant Organism (MDRO).¹¹ Peningkatan resistensi antibiotik pada pasien COVID-19 secara otomatis akan meningkatkan lama dan waktu perawatan yang tentu akan berdampak pada semakin tingginya biaya.¹²

Terapi antibiotik perlu diiringi dengan pelaksanaan Program Penatalayanan Antibiotik (PPA) yang akan membantu mengoptimalkan terapi. PPA menetapkan strategi pemantauan penggunaan antibiotik intravena dan perubahan rute pemberian antibiotik dari intravena ke oral jika kondisi pasien memungkinkan.¹³ Hal ini dikarenakan penggunaan antibiotik akan meningkatkan risiko flebitis pada akses intravena¹⁴, biaya yang lebih mahal karena penggunaan bahan medis tambahan, dan ketidaknyamanan pada pasien.¹⁵ Program ini penting untuk mencegah terjadinya toksisitas, diare yang berhubungan dengan penggunaan antibiotik, dan peningkatan resistensi antimikroba.¹⁶ Evaluasi penggunaan antibiotik yang merupakan bagian dari PPA mengadopsi metode Defined Daily Dose (DDD) yang ditetapkan World Health Organization

Tabel 1 Perubahan Penggunaan Antibiotik Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

Antibiotik	Seluruh Bangsal				Bangsal Rawat Inap				Bangsal Rawat Intensif			
	DDD/100		selisih	% pening- katan	DDD/100		selisih	% pening- katan	DDD/100		selisih	% pening- katan
	Pre COVID	COVID			Pre COVID	COVID			Pre COVID	COVID		
Amikasin	0,51	1,26	0,75	146,94	0,26	0,56	0,30	115,73	0,25	0,70	0,45	179,04
Ampisilin	0,08	0,02	-0,06	-69,62	0,07	0,02	-0,05	-73,49	0,01	0,01	-0,01	-47,86
Ampisilin Sulbaktam	0,43	0,89	0,46	107,51	0,31	0,68	0,37	117,35	0,12	0,21	0,10	81,46
Gentamisin	0,51	0,59	0,08	15,68	0,45	0,45	0,00	0,20	0,06	0,14	0,08	136,50
Levofloksasin	4,09	10,24	6,14	150,07	2,44	6,41	3,97	162,86	1,66	3,83	2,17	131,24
Meropenem	1,60	3,43	1,84	115,14	0,70	1,53	0,83	118,44	0,89	1,90	1,01	112,54
Metronidazol	2,85	3,46	0,61	21,29	2,42	2,89	0,47	19,47	0,43	0,57	0,14	31,47
Sefazolin	0,90	1,00	0,10	11,30	0,86	0,95	0,09	9,95	0,04	0,05	0,02	41,58
Sefepim	0,47	0,53	0,06	13,10	0,33	0,35	0,02	5,52	0,14	0,18	0,04	31,39
Sefoperazone	0,25	0,21	-0,04	-16,89	0,24	0,20	-0,04	-17,62	0,01	0,01	0,00	3,95
Sefotaksim	1,28	0,57	-0,71	-55,78	0,96	0,37	-0,58	-60,95	0,32	0,19	-0,13	-40,46
Seftazidim	2,19	2,33	0,14	6,25	1,44	1,49	0,05	3,49	0,75	0,84	0,09	11,53
Seftriakson	11,30	15,36	4,07	36,01	9,93	12,98	3,04	30,64	1,36	2,38	1,02	75,23
Siprofloksasin	1,56	1,08	-0,47	-30,41	1,22	0,86	-0,37	-29,89	0,33	0,23	-0,11	-32,29
Streptomisin	0,51	0,18	-0,33	-64,48	0,49	0,17	-0,32	-66,20	0,02	0,02	0,00	-20,11
Tigesiklin Inj	0,01	0,37	0,36	3855,47	0,00	0,08	0,08	4816,49	0,01	0,28	0,28	3644,51
Vancomisin	0,26	0,61	0,35	136,22	0,14	0,24	0,10	69,75	0,11	0,36	0,25	219,21
Total	28,79	42,13	13,34	46,34	22,27	30,22	7,95	35,70	6,52	11,91	5,39	82,67



Gambar 1 Biaya Antibiotik Seluruh Bangsal Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

(WHO).¹⁷

Pandemi COVID-19 telah meningkatkan penggunaan antibiotik di beberapa negara yang berisiko meningkatkan biaya pengobatan dan kejadian resistensi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat dampak pandemi pada penggunaan antibiotik, penelitian di Carolina Selatan dilakukan dengan membandingkan data penggunaan antibiotik pada Maret-Juni 2020 dan 2019.¹⁸ Penelitian ini hanya melihat perubahan kuantitas penggunaan antibiotik pada empat bulan awal terjadinya pandemi dibandingkan dengan bulan yang sama di tahun sebelum pandemi. Penelitian di Brazil mengambil data penggunaan antibiotik dari 7.953 pasien intensive care unit (ICU) pada rentang Januari 2019-Desember 2020,¹⁹ berbeda dengan penelitian di Carolina Selatan, penelitian ini mengambil rentang waktu lebih panjang dan berfokus pada pasien ICU. Persamaan kedua penelitian tersebut adalah tidak membandingkan biaya penggunaan antibiotik pada periode sebelum dan selama pandemi.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan

kuantitas dan biaya penggunaan antibiotik pada rentang yang lebih luas yaitu dua tahun sebelum dan selama pandemi COVID-19 di seluruh ruang inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penelitian ini pun memperlihatkan segmen penggunaan antibiotik terbanyak pada kedua periode tersebut.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian repeated cross-sectional (RCS). Metode RCS dikenal pula sebagai penelitian pseudo longitudinal yang merupakan penelitian cross sectional yang mengambil data pada rentang waktu yang panjang.²⁰ Pada penelitian ini data diambil secara retrospektif pada rentang waktu dua tahun sebelum dan dua tahun selama pandemi COVID-19. Pengambilan data penelitian tidak melihat apakah diambil pada individu yang sama atau tidak pada tiap periodenya. Penelitian RCS menggambarkan prevalensi yang dapat menjadi langkah awal untuk menganalisis hubungan antar variabel. Penelitian jenis ini biasa dipergunakan untuk

Tabel 2 Drug Utilization Seluruh Bangsa Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

Sebelum Pandemi COVID 19					Selama Pandemi COVID 19				
Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment	Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment
Seftriakson	11,30	39,23	39,23	DU 90%	Seftriakson	15,36	36,46	36,46	DU 90%
Levofloksasin	4,09	14,22	53,46		Levofloksasin	10,24	24,30	60,77	
Metronidazol	2,85	9,90	63,36		Metronidazol	3,46	8,21	68,97	
Seftazidim	2,19	7,62	70,97		Meropenem	3,43	8,15	77,12	
Meropenem	1,60	5,54	76,52		Seftazidim	2,33	5,53	82,65	
Siprofloksasin	1,56	5,41	81,93		Amikasin	1,26	2,99	85,64	
Sefotaksim	1,28	4,45	86,37		Siprofloksasin	1,08	2,57	88,22	
Sefazolin	0,90	3,12	89,49		Sefazolin	1,00	2,37	90,59	
Amikasin	0,51	1,77	91,27		Ampisilin Sulbaktam	0,89	2,11	92,70	DU 10%
Streptomisin	0,51	1,76	93,03		Vancomisin	0,61	1,44	94,14	
Gentamisin	0,51	1,76	94,79	DU 10%	Gentamisin	0,59	1,39	95,54	
Sefepim	0,47	1,64	96,43		Sefotaksim	0,57	1,34	96,88	
Ampisilin Sulbaktam	0,43	1,49	97,92		Sefepim	0,53	1,27	98,15	
Vancomisin	0,26	0,89	98,81		Tigesiklin Inj	0,37	0,87	99,02	
Sefoperazone	0,25	0,87	99,69		Sefoperazone	0,21	0,50	99,51	
Ampisilin	0,08	0,28	99,97		Streptomisin	0,18	0,43	99,94	
Tigesiklin Inj	0,01	0,03	100,00		Ampisilin	0,02	0,06	100,00	
Grand Total	28,79	100,00			Grand Total	42,13	100,00		

Tabel 3 Drug Utilization Bangsal Rawat Inap Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

Sebelum Pandemi COVID 19						Selama Pandemi COVID 19			
Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment	Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment
Seftriakson	9,93	44,61	44,61	DU 90%	Seftriakson	12,98	42,95	42,95	DU 90%
Levofloksasin	2,44	10,95	55,56		Levofloksasin	6,41	21,20	64,15	
Metronidazol	2,42	10,85	66,41		Metronidazol	2,89	9,55	73,70	
Seftazidim	1,44	6,47	72,88		Meropenem	1,53	5,08	78,78	
Siprofloksasin	1,22	5,49	78,36		Seftazidim	1,49	4,93	83,71	
Sefotaksim	0,96	4,30	82,66		Sefazolin	0,95	3,13	86,84	
Sefazolin	0,86	3,87	86,53		Siprofloksasin	0,86	2,84	89,68	
Meropenem	0,70	3,15	89,68		Ampisilin Sulbaktam	0,68	2,24	91,92	DU 10 %
Streptomisin	0,49	2,19	91,87	DU 10 %	Amikasin	0,56	1,85	93,77	
Gentamisin	0,45	2,02	93,89		Gentamisin	0,45	1,49	95,26	
Sefepim	0,33	1,50	95,39		Sefotaksim	0,37	1,24	96,49	
Ampisilin Sulbaktam	0,31	1,40	96,79		Sefepim	0,35	1,17	97,66	
Amikasin	0,26	1,16	97,95		Vancomisin	0,24	0,80	98,46	
Sefoperazone	0,24	1,09	99,04		Sefoperazone	0,20	0,66	99,12	
Vancomisin	0,14	0,64	99,68		Streptomisin	0,17	0,55	99,67	
Ampisilin	0,07	0,31	99,99		Tigesiklin Inj	0,08	0,27	99,94	
Tigesiklin Inj	0,00	0,01	100,00		Ampisilin	0,02	0,06	100,00	
	22,27					30,22			

melakukan evaluasi program, kebijakan dan regulasi.²¹

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang merupakan rumah sakit vertikal di Provinsi Jawa Barat. Penelitian telah dinyatakan laik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor LB.02.01/X.6.5/117/2021. Data yang diambil adalah penggunaan antibiotik intravena pada periode sebelum pandemi COVID-19 (Maret 2018-Februari 2020) dan selama pandemi COVID-19 (Maret 2020-Februari 2022). Data kuantitas dan biaya antibiotik diekstrak dari data dispensing obat yang terekam dalam sistem informasi instalasi farmasi. Data Length of Stay (LOS) pasien diambil dari data seluruh pasien rawat inap berusia lebih dari sama dengan 18 tahun yang didapat dari instalasi rekam medis.

Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah antibiotik yang digunakan oleh pasien rawat inap berusia lebih dari sama dengan 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi adalah antibiotik yang digunakan pasien psikiatrik. Data yang diperoleh kemudian dikelompokkan menjadi data seluruh bangsal, bangsal rawat inap biasa, dan bangsal perawatan intensif pada periode yang telah ditetapkan. Kuantitas penggunaan antibiotik akan dinyatakan dalam defined daily doses per 100 hari rawat inap (DDD/100). Segmen penggunaan antibiotik terbanyak ditetapkan menggunakan drug utilization 90% (DU 90%).

Data disajikan dalam tabel yang menunjukkan perbandingan kuantitas (DDD/100), Segmen penggunaan antibiotik terbanyak (DU 90%) dan biaya penggunaan antibiotik tiap bangsal pada tiap periode. Perbedaan nilai tengah kuantitas dan biaya antibiotik antara dua periode dianalisis dengan uji Mann Whitney U. Tabulasi data menggunakan microsoft excel adapun analisis statistik menggunakan software IBM SPSS statistic 23.

Hasil

Pada penelitian ini jumlah pasien memenuhi kriteria inklusi pada masa sebelum pandemi adalah 21.577 pasien dengan total LOS 539.192 hari, adapun jumlah pasien pada masa selama pandemi adalah 12.115 pasien dengan total LOS 330.839 hari. Hasil perhitungan nilai DDD/100 (Tabel 1) menunjukkan terdapat peningkatan nilai DDD/100 di seluruh bangsal (28,7-42,13 ; p-value = 0,001), bangsal rawat inap (22,27-30,22; p-value = 0,001), dan bangsal perawatan intensif (6,52-11,91; p-value = 0,001). Antibiotik yang mengalami kenaikan penggunaan paling tinggi di seluruh bangsal (3.855,5%), bangsal rawat inap (4.816,5%) dan bangsal rawat intensif (3.644,5%) adalah tigesiklin. Adapun antibiotik yang mengalami penurunan paling besar berturut-turut tiap bangsal adalah ampicilin (-69,62% ; -73,49% ; -47,86%).

Terdapat lima antibiotik yang selalu masuk dalam segmen DU 90% di setiap bangsal pada periode sebelum dan selama pandemi COVID-19 (Tabel 2,3,4), antibiotik tersebut antara lain seftriakson, levofloksasin, seftazidime, meropenem dan metronidazol. Amikasin di seluruh bangsal dan vankomisin di bangsal rawat intensif merupakan antibiotik yang tidak terkategori DU 90% pada masa sebelum pandemi, akan tetapi masuk kedalam kategori DU 90% pada masa pandemi.

Terjadi peningkatan biaya penggunaan antibiotik pada pasien di seluruh bangsal sebesar Rp. 3.058.688.900 dengan perincian di bangsal rawat inap terjadi kenaikan sebesar Rp. 336.490.300 dan bangsal rawat intensif sebesar 2.722.198.000 (Tabel 5) (Gambar 1). Antibiotik yang mengalami peningkatan biaya penggunaan di seluruh bangsal antara lain tigesiklin, vankomisin, meropenem, ampicilin sulbaktam, levofloksasin dan amikasin. Adapun antibiotik yang mengalami penurunan penggunaan diseluruh bangsal antara

Tabel 4 Drug Utilization Bangsal Rawat Intensif Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

Sebelum Pandemi COVID 19						Selama Pandemi COVID 19			
Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment	Antibiotik	DDD/100	DU (%)	DU Kumulatif	Segment
Levofloksasin	1,66	25,41	25,41	DU 90%	Levofloksasin	3,83	32,16	32,16	DU 90%
Seftriakson	1,36	20,87	46,27		Seftriakson	2,38	20,02	52,18	
Meropenem	0,89	13,71	59,98		Meropenem	1,90	15,95	68,13	
Seftazidim	0,75	11,55	71,53		Seftazidim	0,84	7,05	75,18	
Metronidazol	0,43	6,65	78,19		Amikasin	0,70	5,89	81,07	
Siprofloksasin	0,33	5,13	83,32		Metronidazol	0,57	4,79	85,86	
Sefotaksim	0,32	4,95	88,27		Vancomisin	0,36	3,06	88,93	
Amikasin	0,25	3,86	92,13		Tigesiklin Inj	0,28	2,39	91,32	
Sefepim	0,14	2,12	94,25		Siprofloksasin	0,23	1,90	93,22	DU 10 %
Ampisilin Sulbaktam	0,12	1,80	96,05	DU 10 %	Ampisilin Sulbaktam	0,21	1,79	95,01	
Vancomisin	0,11	1,75	97,81		Sefotaksim	0,19	1,61	96,62	
Gentamisin	0,06	0,88	98,69		Sefepim	0,18	1,52	98,15	
Sefazolin	0,04	0,58	99,27		Gentamisin	0,14	1,14	99,29	
Streptomisin	0,02	0,29	99,56		Sefazolin	0,05	0,45	99,74	
Ampisilin	0,01	0,19	99,75		Streptomisin	0,02	0,13	99,87	
Sefopirazone	0,01	0,13	99,88		Sefopirazone	0,01	0,07	99,95	
Tigesiklin Inj	0,01	0,12	100,00		Ampisilin	0,01	0,05	100,00	
	6,52					11,91			

lain streptomisin, ampicilin, sefoperazon, sefazolin, sefepim, metronidazol, seftazidim, sefotaksim dan siprofloksasin. Seftriakson merupakan antibiotik yang mengalami penurunan biaya penggunaan di bangsal rawat inap dan mengalami kenaikan biaya penggunaan di bangsal rawat intensif.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukan bahwa terdapat peningkatan secara akumulatif nilai DDD/100, yang menunjukan adanya peningkatan penggunaan antibiotik selama pandemi COVID-19 bila dibandingkan dengan periode sebelum pandemi (28,7-42,13 ; p-value = 0,001) (Tabel 1). Biaya penggunaan antibiotik pun mengalami peningkatan selama masa pandemi (Rp. 6.058.750.700-9.117.439.600) (Tabel 5) berbanding lurus dengan nilai DDD/100 yang juga mengalami kenaikan. Peningkatan penggunaan antibiotik selama masa pandemi disebabkan adanya gejala seperti demam, penurunan saturasi, dan perubahan gambaran paru pada foto rontgen yang membuat gejala COVID-19 mirip dengan pneumonia bakteri.³ Tes laboratorium untuk deteksi virus COVID-19 masih sangat terbatas, sehingga penegakan diagnosis menjadi terhambat, kondisi ini yang mendorong terjadinya penggunaan antibiotik sebagai bentukantisipasi adanya infeksi bakteri.

Hasil penelitian menunjukan bahwa seftriakson, levofloksasin, metronidazol, seftazidim dan meropenem selalu masuk dalam kategori DU 90% di seluruh kategori ruangan di setiap periode. Pada bangsal perawatan intensif di masa pandemi vankomisin menjadi antibiotik yang masuk dalam kategori DU 90% yang di periode sebelum nya tidak masuk dalam kategori ini. Lima antibiotik yang masuk pada kategori DU 90% pada dua periode pengambilan data merupakan antibiotik dengan spektrum

luas.^{22,23} Pemilihan antibiotik yang didominasi oleh antibiotik spektrum luas menunjukkan terapi antibiotik yang dilakukan didominasi oleh terapi empirik. Terapi empirik harus dievaluasi setiap 48 atau 72 jam untuk dapat diubah menjadi terapi definitif untuk meminimalisir risiko resistensi.²⁴

Sebuah riset di Brazil yang melibatkan 7.953 pasien ICU menunjukkan terjadi peningkatan penggunaan antibiotik kategori reserve pada rentang Februari hingga April 2020. Azitromisin merupakan antibiotik yang mengalami peningkatan signifikan dari Januari sampai April 2020.¹⁹ Penelitian di Carolina Selatan yang melibatkan 17 rumah sakit menunjukan adanya peningkatan sebesar 6,6 % day of therapy (DOT)/1000 hari rawat di tujuh rumah sakit, antibiotik yang meningkat adalah antibiotik spektrum luas, penelitian ini membandingkan kuantitas penggunaan antibiotik pada Maret-Juni 2019 dan 2020.¹⁸ Peningkatan penggunaan antibiotik terjadi di Bellvitge University Hospital di Spanyol, perbandingan data pada Maret-April 2019 dan 2020 menunjukkan adanya peningkatan signifikan penggunaan antibiotik khususnya amoksisilin/klavulanat yang digunakan sebagai antibiotik empirik pada terapi COVID 19.²⁵

Peningkatan penggunaan tigesiklin dan vankomisin menuntut adanya proses evaluasi pada penggunaan dua antibiotik ini. Kedua antibiotik ini adalah antibiotik yang terkategori reserve yang digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh MDRO dimana penggunaanya perlu mendapat persetujuan tim Program Pencegahan Resistensi Antimikroba (PPRA). Hal tersebut dilakukan untuk mencegah penggunaan berlebih sehingga menyebabkan resistensi. Selain itu harga kedua antibiotik tersebut relatif cukup mahal.¹³

Hasil penelitian ini konsisten dengan riset yang menunjukkan bahwa lebih dari 70% pasien COVID-19 mendapatkan antibiotik

Tabel 5 Biaya Antibiotik Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19

Antibiotik	Ruangan	Periode			p-value
		Pre COVID 19 (Rp)	COVID 19 (Rp)	Selisih (Rp)	
Tigesiklin	Rawat Inap	17.366.400	523.886.400	506.520.000	0,0001
	Rawat Intensif	79.113.600	1.817.683.200	1.738.569.600	
	Seluruh Bangsal	96.480.000	2.341.569.600	2.245.089.600	
Vankomisin	Rawat Inap	1.092.429.200	1.137.843.600	45.414.400	
	Rawat Intensif	874.936.800	1.713.684.000	838.747.200	
	Seluruh Bangsal	1.967.366.000	2.851.527.600	884.161.600	
Meropenem	Rawat Inap	402.568.200	605.169.000	202.600.800	
	Rawat Intensif	506.980.800	706.401.000	199.420.200	
	Seluruh Bangsal	909.549.000	1.311.570.000	402.021.000	
Ampisilin Sulbaktam	Rawat Inap	459.284.600	616.693.600	157.409.000	
	Rawat Intensif	172.549.000	191.593.800	19.044.800	
	Seluruh Bangsal	631.833.600	808.287.400	176.453.800	
Levofloksasin	Rawat Inap	136.687.200	220.459.200	83.772.000	
	Rawat Intensif	92.913.600	131.830.400	38.916.800	
	Seluruh Bangsal	229.600.800	352.289.600	122.688.800	
Amikasin	Rawat Inap	37.386.000	49.486.200	12.100.200	
	Rawat Intensif	36.354.200	62.243.000	25.888.800	
	Seluruh Bangsal	73.740.200	111.729.200	37.989.000	
Gentamisin	Rawat Inap	30.521.400	18.765.600	-11.755.800	
	Rawat Intensif	3.910.200	5.674.200	1.764.000	
	Seluruh Bangsal	34.431.600	24.439.800	-9.991.800	
Streptomisin	Rawat Inap	18.431.000	3.822.000	-14.609.000	
	Rawat Intensif	714	350	-364	
	Seluruh Bangsal	19.145.000	4.172.000	-14.973.000	
Ampisilin	Rawat Inap	24.105.600	3.920.400	-20.185.200	
	Rawat Intensif	4.287.600	1.371.600	-2.916.000	
	Seluruh Bangsal	28.393.200	5.292.000	-23.101.200	
Sefoperazone	Rawat Inap	51.866.100	26.215.200	-25.650.900	
	Rawat Intensif	1.831.500	1.168.200	-663.3	
	Seluruh Bangsal	53.697.600	27.383.400	-26.314.200	
Sefazolin	Rawat Inap	111.392.000	75.152.000	-36.240.000	
	Rawat Intensif	4.936.000	4.288.000	-648	
	Seluruh Bangsal	116.328.000	79.440.000	-36.888.000	
Sefepim	Rawat Inap	143.980.000	93.220.000	-50.760.000	
	Rawat Intensif	59.640.000	48.080.000	-11.560.000	
	Seluruh Bangsal	203.620.000	141.300.000	-62.320.000	
Seftriakson	Rawat Inap	374.972.500	300.562.500	-74.410.000	
	Rawat Intensif	51.362.500	55.223.000	3.860.500	
	Seluruh Bangsal	426.335.000	355.785.500	-70.549.500	

Tabel 5 Biaya Antibiotik Sebelum dan Selama Pandemi COVID-19 (tabel lanjutan)

Antibiotik	Ruangan	Periode			p-value
		Pre COVID 19 (Rp)	COVID 19 (Rp)	Selisih (Rp)	
Metronidazol	Rawat Inap	289.229.000	212.010.000	-77.219.000	
	Rawat Intensif	51.948.000	41.906.200	- 10.041.800	
	Seluruh Bangsal	341.177.000	253.916.200	-87.260.800	
Seftazidim	Rawat Inap	257.723.300	163.651.100	-94.072.200	
	Rawat Intensif	134.891.600	92.312.600	- 42.579.000	
	Seluruh Bangsal	392.614.900	255.963.700	-136.651.200	
Sefotaksim	Rawat Inap	168.376.000	40.136.000	-128.240.000	
	Rawat Intensif	57.136.000	20.728.000	-36.408.000	
	Seluruh Bangsal	225.512.000	60.864.000	-164.648.000	
Siprofloksasin	Rawat Inap	242.493.600	104.309.600	-138.184.000	
	Rawat Intensif	66.433.200	27.600.000	-38.833.200	
	Seluruh Bangsal	308.926.800	131.909.600	-177.017.200	
Total	Rawat Inap	3.858.812.100	4.195.302.400	336.490.300	
	Rawat Intensif	2.199.938.600	4.922.137.200	2.722.198.600	
	Seluruh Bangsal	6.058.750.700	9.117.439.600	3.058.688.900	

spektrum luas.²⁶ Hal ini terlepas dari kejadian koinfeksi bakteri terbilang rendah, mulai dari 5,9 % pada semua pasien rawat inap hingga 8,1 % pada pasien intensif.²⁷ Peningkatan penggunaan antibiotik spektrum luas cukup mengkhawatirkan, mengingat terdapat risiko terjadinya infeksi *Clostridioides difficile* jika penggunaan tidak dikendalikan.²⁸ Penyebaran bakteri gram negatif resisten karbapenem terjadi di ruang rawat biasa dan intensif beberapa rumah sakit di Italia dan Amerika.^{29 30}

PPRA telah mencantumkan beberapa strategi untuk mencegah resistensi dan mendorong penggunaan antibiotik secara rasional. Strategi utama adalah restriksi-preotorisasi dan audit prospektif-umpan balik-intervensi.³¹ Dua strategi utama telah terbukti dapat menurunkan tingkat penggunaan antibiotik yang berimplikasi pada menurunnya tingkat biaya.³² Strategi PPRA telah terbukti berhasil menurunkan kasus MDR, kejadian infeksi *Clostridioides difficile* dan konsumsi

antibiotik pada pasien kanker.³³

Penelitian ini memiliki kelebihan yaitu jumlah data yang mencakup seluruh populasi dan dengan rentang waktu yang cukup panjang yaitu dua tahun sebelum dan selama pandemi COVID-19. Hasil penelitian ini dapat menggambarkan seluruh penggunaan antibiotik intravena baik dari segi jenis, jumlah dan total biaya yang dikeluarkan. Perbedaan kuantitas dan biaya penggunaan antibiotik pada masa sebelum dan selama pandemi COVID-19 ditampilkan, dibandingkan pula perbedaan pada tiap jenis bangsal. Nilai DDD/100 dapat dijadikan dasar evaluasi program penatalayanan antibiotika dan menjadi dasar penyusunan strategi pencegahan resistensi.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Data penelitian ekologi adalah agregat di tingkat populasi sehingga data tiap individu tidak bisa diamati. Penelitian ekologi tidak bisa menganalisis hubungan sebab akibat karena tidak bisa tidak bisa menganalisis

secara detail kondisi suatu populasi dan individu, serta tidak dapat mengontrol faktor perancu.³⁴ Perubahan besaran biaya penggunaan antibiotik hanya menunjukkan perubahan beban biaya yang ditanggung pasien, keluarga atau lembaga penjamin, data tersebut tidak menunjukkan efektivitas, utilitas ataupun manfaat biaya.

Pada penelitian ini besarnya biaya tidak menunjukkan terjadi pemborosan dan kecilnya biaya tidak menunjukkan penghematan. Sudut pandang besaran biaya berfokus kepada biaya selama pelayanan kesehatan bukan dilihat dari sudut pandang lembaga penjamin pembayaran. Penggunaan antibiotik tidak dibagi berdasarkan kelas perawatan pasien, hal ini dikarenakan standar pelayanan medis pada tiap kelas adalah sama.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengambil data kondisi klinis pasien dan hasil keluaran klinis untuk dapat melihat efek pemberian antibiotik pada pasien. Selain itu perlu juga dilakukan penelitian terkait resistensi antibiotik yang tentu hal ini dipengaruhi oleh tingkat penggunaan antibiotik. Analisis farmakoekonomi penggunaan antibiotik pada masa pandemi dapat dilakukan untuk melakukan evaluasi biaya yang dikeluarkan apakah memberikan keuntungan pada kondisi klinis ataupun kualitas hidup pasien.

Kesimpulan

Terjadi peningkatan nilai DDD/100 di seluruh bangsal rawat inap pada periode selama pandemi COVID-19 dibandingkan dengan periode sebelum pandemi. Antibiotik yang selalu berada pada kategori DU90% adalah antibiotik spektrum luas. Peningkatan total biaya penggunaan antibiotik terjadi selaras dengan peningkatan nilai DDD/100. Konsekuensi logis dari peningkatan penggunaan antibiotik adalah munculnya MDRO. Penguatan program pencegahan

infeksi dan penatalayanan antimikroba menjadi solusi untuk mengendalikan penyebaran mikroorganisme resisten dan mencegah terjadinya resistensi.

Pendanaan

Penelitian ini didanai oleh RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan, kepenulisan dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 2;ciaa530.
2. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
5. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With

- Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):769–77.
6. Zheng YX, Chen J, Kong DC, Pan H, Zhou YQ, Chen ML, et al. [Pathogenic characteristics of hospitalized severe acute respiratory infections in Shanghai, China, 2015-2017]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019 Aug 10;40(8):911–6.
 7. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics / [Internet]. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2018 [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://go.openathens.net/redirector/touro.edu?url=http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2189>
 8. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):748–55.
 9. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;53(2):102–10.
 10. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Apr;27(4):520–31.
 11. Chen YP, Tasi XW, Chang K, Cao XD, Chen JR, Liao CS. Multi-Drug Resistant Organisms Infection Impact on Patients Length of Stay in Respiratory Care Ward. *Antibiotics*. 2021 May 20;10(5):608.
 12. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021 Apr;57(4):106324.
 13. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 28 TAHUN 2021 TENTANG PEDOMAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK. 2021.
 14. Lv L, Zhang J. The incidence and risk of infusion phlebitis with peripheral intravenous catheters: A meta-analysis. *J Vasc Access*. 2020 May;21(3):342–9.
 15. Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT. *Health Technol Assess*. 2021 Nov;25(65):1–128.
 16. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):176–87.
 17. Haug JB, Reikvam A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Dec 1;68(12):2940–7.
 18. Winders HR, Bailey P, Kohn J, Faulkner-Fennell CM, Utley S, Lantz E, et al. Change in Antimicrobial Use During COVID-19 Pandemic in South Carolina Hospitals: A Multicenter Observational Cohort Study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021 Dec;58(6):106453.
 19. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a

- Brazilian Hospital. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 10;12:778386.
20. Pan X. Repeated Cross-Sectional Design. In: Gu D, Dupre ME, editors. *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2022 Oct 3]. p. 4246–50. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-22009-9_578
21. Sedgwick P. Ecological studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2014 May 2;348(may02 4):g2979–g2979.
22. Izadi M, Dadsetan B, Najafi Z, Jafari S, Mazaheri E, Dadras O, et al. Levofloxacin Versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. *PRI*. 2019 Jan 22;13(3):228–39.
23. Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Mar;18(3):285–95.
24. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*. 2020 Jun;66(6):100971.
25. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov;41(11):1371–2.
26. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Apr;27(4):520–31.
27. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Dec;26(12):1622–9.
28. Seddon MM, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Rac H, Haggard E, et al. Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of Clostridioides difficile Infection Following Enterobacteriaceae Bloodstream Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Jul 18;69(3):414–20.
29. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and Candida auris during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms*. 2021 Jan 3;9(1):95.
30. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 4;69(48):1827–31.
31. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 May 15;64(suppl_2):S119–26.
32. Huebner C, Flessa S, Huebner NO. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *Journal of Hospital Infection*. 2019 Aug;102(4):369–

- 76.
33. Mardani M, Abolghasemi S, Shabani S. Impact of an antimicrobial stewardship program in the antimicrobial-resistant and prevalence of *Clostridioides difficile* infection and amount of antimicrobial consumed in cancer patients. *BMC Res Notes*. 2020 Dec;13(1):246.
34. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Apr;26(2):289–307.