

Analisis Perbandingan Antara Monoterapi dengan Dualterapi Antibiotik *Extended Empiric* pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia* di RSUP Fatmawati Jakarta

(Comparison analysis between extended empirical monotherapy with dual-therapy antibiotics on *Community-Acquired Pneumonia* at RSUP Fatmawati Jakarta)

Nurraya Lukitasari*¹, Maksum Radji¹, Alfina Rianti²

¹Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Kampus UI Depok, Kec. Beji, Kota Depok, Jawa Barat, Indonesia

²RSUP Fatmawati, Jl. TB Simatupang No.18, RT.4/RW.9, Jakarta Selatan, Indonesia

ABSTRACT: Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute inflammation of the pulmonary parenchyma caused by microorganisms and obtained from the community. This study aims to analyze the comparison of therapeutic outcomes, cost-effectiveness and the best choice of antibiotic therapy also the relationship between the accuracy and cost of monotherapy and dual-therapy extended empirical antibiotic in a prospective cohort. Samples were 39 monotherapy and 28 dual-therapy. Therapeutic outcomes assessed after the 5th day of extended empirical antibiotic use by measuring the fluctuations in leukocyte, respiratory rate, and patient's temperature. This study uses statistical analysis methods (*Chi-square*, simple linear regression and *Spearman* correlation), cost-effectiveness analysis and Gyssens method. Highest dual-therapy results for unconsciousness comorbid, P value=0,643 for therapeutic outcomes and ACER monotherapy was lower (Rp.256.896,36) than dual-therapy (Rp.609.505,56), the best antibiotics are ceftriaxone and ciprofloxacin-ceftriaxone. There is a relationship between the accuracy of use and cost of antibiotics ($r=0,282;P=0,005$). It can be concluded that between the use of monotherapy and dual-therapy didn't differ significantly in therapeutic outcomes, the cost-effectiveness of monotherapy is better than dual-therapy with the best choice of monotherapy is ceftriaxone and consideration ciprofloxacin-ceftriaxone for unconsciousness comorbid, there is a moderate relationship between the accuracy of use and extended empirical antibiotic's cost.

Keywords: CAP; cost-effectiveness; extended empiric antibiotic; Gyssens method; therapeutic outcome.

ABSTRAK: *Community-acquired pneumonia* (CAP) adalah suatu peradangan akut pada parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme dan didapat dari masyarakat. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbandingan luaran terapi, efektivitas biaya dan pilihan terapi antibiotik yang baik serta hubungan ketepatan penggunaan dengan biaya antibiotik *extended empiric* monoterapi dengan dualterapi. Desain penelitian ini adalah kohort prospektif. Jumlah sampel sebanyak 39 pasien dengan monoterapi dan 28 pasien dengan dualterapi. Luaran terapi dinilai setelah hari ke-5 penggunaan antibiotik *extended empiric* dengan mengukur fluktuasi nilai leukosit, laju napas dan suhu tubuh pasien. Penelitian ini menggunakan metode analisis statistik (*Chi-square*, regresi linier sederhana dan korelasi *Spearman*), analisis efektivitas biaya dan metode *Gyssens*. Diperoleh hasil dualterapi tertinggi diberikan pada komorbid gangguan kesadaran, nilai $P=0,643$ untuk luaran terapi dan ACER monoterapi lebih rendah (Rp.256.896,36) dibandingkan dualterapi (Rp.609.505,56) dengan antibiotik terbaik yaitu seftriakson serta kombinasi siprofloksasin-seftriakson. Terdapat hubungan antara ketepatan penggunaan dengan biaya antibiotik ($r=0,282;P=0,005$). Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa antara penggunaan antibiotik monoterapi dengan dualterapi tidak berbeda signifikan dalam luaran terapi, efektivitas biaya monoterapi lebih baik dibandingkan dualterapi dengan pilihan monoterapi terbaik adalah seftriakson dan dapat dipertimbangkan pemberian kombinasi siprofloksasin-seftriakson pada komorbid gangguan kesadaran serta terdapat kekuatan hubungan sedang antara ketepatan penggunaan dengan biaya antibiotik *extended empiric*.

Kata kunci: CAP; efektivitas biaya; antibiotik *extended-empiric*; metode *Gyssens*; luaran terapi.

Pendahuluan

Kegawatdaruratan merupakan suatu keadaan kritis mendadak atau tidak terduga yang dapat mengancam jiwa sehingga menuntut tindakan segera untuk meminimalkan konsekuensi buruknya [1]. Setiap rumah sakit wajib memiliki Instalasi Gawat Darurat (IGD) yang memiliki kemampuan

melakukan pemeriksaan awal kasus gawat darurat, melakukan resusitasi dan stabilisasi (*life saving*) [2]. *Centers for Disease Control and Prevention*, (2014) menyatakan bahwa kasus infeksi yang sering terjadi di IGD Amerika Serikat

Article history

Received: 09 Nov 2018
Accepted: 07 Agust 2019
Published: 20 Agust 2019

Access this article



*Corresponding Author: Nurraya Lukitasari

Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Kampus UI Depok,
Kec. Beji, Kota Depok, Jawa Barat 16424 | Email: nurraya.lukitasari@gmail.com

adalah infeksi saluran pernafasan akut (ISPA), infeksi kulit dan jaringan lunak dan infeksi saluran kemih (ISK) [3]. *Community-acquired pneumonia* (CAP) adalah suatu peradangan akut pada parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme dan didapat dari masyarakat [4,5]. Di Indonesia, pneumonia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit [5,6].

Antibiotik adalah obat yang paling penting dalam pengobatan CAP. Namun, terapi antibiotik empiris yang optimal merupakan masalah yang sering diperdebatkan sehingga penatalaksanaan CAP masih merupakan tantangan yang besar bagi para klinisi. Durasi pengobatan empiris pada pasien CAP adalah 5–10 hari [5,7]. Durasi pengobatan terapi antibiotik yang dilakukan selama 72 jam pertama perawatan sebelum mendapatkan hasil kultur disebut dengan terapi antibiotik empiris. *Extended empiric* merupakan terapi empiris luas sebelum ditentukan terapi antibiotik definitif berdasarkan hasil kultur dan merupakan kelanjutan dari terapi antibiotik empiris [8,9]. Beberapa penelitian menyatakan bahwa dibandingkan dengan monoterapi beta laktam, dualterapi beta laktam plus makrolida dapat mengurangi risiko kematian pada pasien CAP [10–13]. Sedangkan penelitian lainnya menyatakan bahwa strategi pengobatan empiris dengan monoterapi beta laktam tidak lebih buruk daripada strategi dengan dualterapi beta laktam plus makrolida berkaitan dengan mortalitas selama 90 hari [12,14–16].

Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa pemberian terapi antibiotik golongan kuinolon untuk indikasi ISPA di IGD meningkat signifikan dari 83/1000 pada kurun waktu tahun 2001 – 2002 menjadi 105/1000 pada tahun 2009 – 2010. Hal tersebut menyebabkan ketidaktepatan persepsian antibiotik pada pasien ISPA di IGD dari segi tidak tepat indikasi [17]. Penelitian Purba, (2015) menyatakan bahwa biaya total perawatan 200 pasien pneumonia di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013 mencapai Rp. 2.051.035.788,0 dengan rerata Rp. 10.255.178,94 per pasien dan seftazidim merupakan pilihan antibiotik empiris terbaik dengan tingkat kesembuhan tertinggi, sensitivitas terhadap kuman penyebab yang masih tinggi serta biaya yang rendah berdasarkan analisis nilai *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) [16]. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menimbulkan beberapa masalah diantaranya biaya pengobatan menjadi lebih tinggi, terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki termasuk resistensi dan efek samping serta timbulnya kejadian superinfeksi yang sulit ditangani [18]. Berdasarkan hal tersebut maka perlu diketahui perbandingan luaran terapi, efektivitas biaya serta hubungan antara ketepatan penggunaan antibiotik *extended empiric* dengan biaya antibiotik *extended empiric*. Penelitian sebelumnya telah membandingkan luaran terapi dan efektivitas biaya antibiotik pada pasien rawat inap

CAP namun tanpa menganalisis kualitas penggunaannya [16]. Penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan metode penulisan penggunaan antibiotik *extended empiric* monoterapi maupun dualterapi pada pasien rawat inap CAP dari segi efek farmakologis maupun biaya.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah kohort dengan pendekatan prospektif.

Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan data penelitian dilakukan di ruang *Boarding* IGD RSUP Fatmawati Jakarta hingga ke ruang perawatan selanjutnya di Gedung Rawat Inap Teratai serta data biaya langsung medis diperoleh melalui depo farmasi dan bagian keuangan RSUP Fatmawati Jakarta. Waktu penelitian dan evaluasi data dilakukan selama periode Juni–September 2018.

Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah pasien dewasa dengan diagnosis CAP yang mendapatkan terapi antibiotik *extended empiric* monoterapi atau dualterapi di ruang *Boarding* IGD RSUP Fatmawati Jakarta. Pengambilan sampel dari penelitian ini dilakukan secara *purposive sampling* dengan menggunakan rumus untuk disain kohort beda proporsi dua populasi yaitu nilai P1 adalah proporsi pasien rawat inap CAP dengan pemberian terapi empiris antibiotik monoterapi beta laktam dari penelitian sebelumnya (61%) sedangkan nilai P2 adalah pemberian dualterapi antibiotik empiris beta laktam-fluorokuinolon dari penelitian sebelumnya (25%). Diperoleh jumlah sampel minimum adalah 28 pasien untuk masing-masing kelompok dengan power of test 80% dan *level of significance* 5%.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) dengan nomor 644 /UN2.F1 /ETIK /VI /2018.

Analisis data

Analisis bivariat *Spearman* digunakan karena data berdistribusi tidak normal, uji *Chi-square* (*Fisher's Exact* dan *Continuity Correction*) digunakan untuk mengetahui perbedaan antara dua variabel uji dan uji regresi logistik sederhana digunakan untuk mengetahui bentuk hubungan

antara dua kelompok uji dalam model matematis.

Hasil dan Diskusi

Pasien CAP dewasa yang dirawat inap melalui ruang *Boarding* IGD RSUP Fatmawati Jakarta dan mendapatkan antibiotik *extended empiric* monoterapi atau dualterapi CAP sejak Juni-September 2018 adalah 102 pasien. Pasien tersebut dieksklusi sesuai kriteria: 1) sebanyak 10 data pasien tidak lengkap, 2) sebanyak 10 pasien menggunakan antibiotik *extended empiric* selain untuk diagnosis CAP, 3) sebanyak 5 pasien pindah rawat ke Gedung Eksekutif Anggrek, 4) sebanyak 8 pasien meninggal sebelum hari ke-5 perawatan dan 5) sebanyak 2 pasien pulang sebelum hari ke-5 perawatan. Jumlah sampel pasien CAP dewasa yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini adalah

sebanyak 67 pasien dengan rincian sebanyak 39 pasien dengan monoterapi dan 28 pasien dengan dualterapi antibiotik *extended empiric*.

Dualterapi paling banyak diberikan pada pasien dengan komorbid gangguan kesadaran yaitu sebesar 60,0% (Tabel 1). Hasil dari sebuah penelitian menyatakan bahwa 1 dari 4 pasien geriatri yang dirawat inap dengan CAP mengalami delirium dan sebanyak 85,1% diberikan terapi kombinasi antibiotik [19]. Hal tersebut dapat dikarenakan pasien geriatri yang dirawat inap di rumah sakit umumnya dipengaruhi oleh kondisi kronis neurologis seperti disfungsi kognitif sehingga mengganggu respon klinis terhadap agen infeksi. Gangguan kesadaran seperti delirium dapat menjadi manifestasi klinis atipikal dari proses infeksi [20].

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Total (%) n=67	Jumlah (%)		p ^a
		Monoterapi n=39 (58)	Dualterapi n=28 (42)	
Kategori usia				
19 –59 tahun	38 (56,7)	23 (60,5)	15 (39,5)	0,849
≥ 60 tahun	29 (43,3)	16 (55,2)	13 (44,8)	0,849
Jenis kelamin:				
Perempuan	36 (53,7)	20 (55,6)	16 (44,4)	0,821
Laki-laki	31 (46,3)	19 (61,3)	12 (38,7)	0,821
Ruang perawatan:				
Regular	44 (65,7)	28 (63,6)	16 (36,4)	0,325
High care	23 (34,3)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,325
Komorbid:				
Keganasan	10 (14,9)	7 (70,0)	3 (30,0)	0,502 ^b
Diabetes melitus	11 (16,4)	8 (72,7)	3 (27,3)	0,337 ^b
Gangguan kesadaran	5 (7,46)	2 (40,0)	3 (60,0)	0,642 ^b
Gangguan hati	1 (1,5)	0 (0)	1 (100)	0,418 ^b
Gangguan ginjal	25 (37,3)	14 (56,0)	11 (44,0)	0,979
Gangguan kardiovaskular	8 (11,9)	4 (50,0)	4 (50,0)	0,711 ^b
Tidak ada komorbid	7 (10,45)	4 (57,1)	3 (42,9)	1,000 ^b

^a Uji yang digunakan adalah *Continuity Correction*

^b Uji yang digunakan adalah *Fisher's Exact*

Secara keseluruhan terjadi perbaikan secara klinis setelah hari ke-5 pemberian terapi yang ditandai dengan perbaikan suhu, laju napas dan leukosit darah menuju nilai normal (nilai normal=suhu tubuh $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$, frekuensi napas < 24 kali/menit, leukosit= 5,0–10,0 ribu/uL) [5]. Tingkat perbaikan klinis monoterapi (69,2%) lebih tinggi dibandingkan dualterapi (60,7%) namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,643$) (Tabel 2). Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Sari et al, (2017) terhadap penggunaan antibiotik sefalosporin tunggal (88,2% adalah seftriakson) pada pasien CAP rawat inap di RS B yang memberikan tingkat perbaikan klinis tinggi (76,5%) setelah pemberian antibiotik empiris selama 5 hari namun tidak signifikan secara statistik [21].

Perbaikan rerata frekuensi napas merupakan salah satu penilaian perbaikan klinis setelah 5 hari penggunaan antibiotik *extended empiric*. Hasil perbaikan rerata laju napas pasien (monoterapi= $22,05 \pm 5,05$ kali/menit menjadi $21,23 \pm 3,37$ kali/menit; dualterapi= $23,04 \pm 4,41$ kali/menit menjadi $20,98 \pm 5,15$ x/menit) CAP berada dibawah nilai kritis namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,101$). Rerata suhu tubuh pasien (monoterapi= $36,21 \pm 0,37^{\circ}\text{C}$ menjadi $36,33 \pm 0,54^{\circ}\text{C}$; dualterapi= $36,28 \pm 0,57^{\circ}\text{C}$ menjadi $36,22 \pm 0,60^{\circ}\text{C}$) CAP mengalami perbaikan dengan nilai dibawah batas kritis namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,680$). Rerata jumlah leukosit darah pasien CAP (monoterapi= $16,30 \pm 9,03$ ribu/uL menjadi $12,85 \pm 12,29$ ribu/uL; dualterapi= $17,72 \pm 14,89$ ribu/uL menjadi $11,30 \pm 11,57$ ribu/uL) mengalami penurunan walaupun berada di atas nilai normal dan penurunan leukosit tersebut bermakna secara statistik ($p=0,000$) (Gambar 1). Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya terhadap pasien rawat inap CAP dewasa dengan keluaran perbaikan klinis

setelah hari ke-5 penggunaan antibiotik *extended empiric* berupa penurunan nilai rerata frekuensi napas, suhu dan leukosit mendekati nilai normal namun penurunan ketiga nilai tersebut tidak signifikan secara statistik [16]. Hasil penelitian lainnya menyatakan bahwa leukosit merupakan salah satu penanda respon tubuh terhadap infeksi [22,23].

Hasil analisis *cost effectiveness* dengan melakukan perhitungan *average cost effectiveness ratio* (ACER) maka diperoleh nilai ACER monoterapi lebih rendah dibandingkan dualterapi (Tabel 3). Hal tersebut dapat dikarenakan rerata biaya antibiotik *extended empiric* dualterapi yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi dengan efektivitas lebih tinggi adalah monoterapi. Kemudian dilanjutkan dengan analisis ACER dan ICER terhadap monoterapi dan diperoleh hasil seftriakson merupakan antibiotik terbaik dengan efektivitas tinggi dan harga yang rendah (Tabel 4, Tabel 5, Tabel 6). Dilakukan analisis ACER dan ICER terhadap antibiotik *extended empiric* dualterapi dan diperoleh hasil kombinasi siprofloksasin dan seftriakson adalah yang terbaik dengan efektivitas dan harga baik (Tabel 7, Tabel 8, Tabel 9).

Pada hasil penelitian ini diperoleh pilihan antibiotik *extended empiric* terbaik pada kelompok monoterapi adalah seftriakson sedangkan pada dualterapi diperoleh pilihan antibiotik kombinasi terbaik adalah siprofloksasin dan seftriakson dengan efektivitas dan harga antibiotik yang baik berdasarkan perhitungan ACER dan ICER. Hasil tersebut memiliki keterbatasan proses kultur spesimen yaitu waktu pengambilan spesimen pada penelitian ini minimal dilakukan pada hari kedua setelah penggunaan antibiotik *extended empiric* dan hanya terdapat sebanyak 5 hasil kultur yang memiliki sensitivitas terbanyak sehingga gambaran pola kuman yang diperoleh kurang memadai [24].

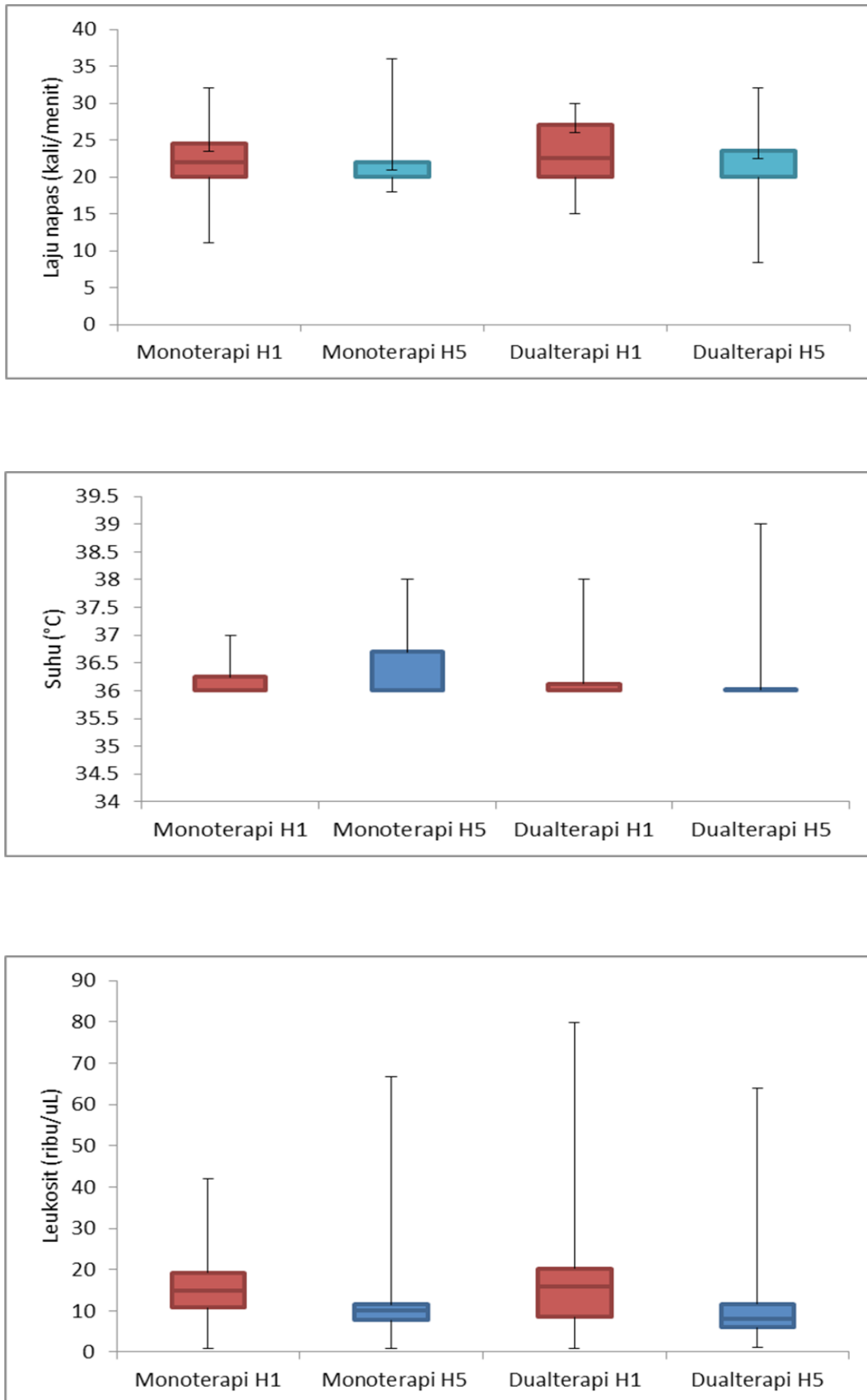
Tabel 2. Luaran Terapi Setelah Pemberian Antibiotik *Extended Empiric* Selama 5 hari

Karakteristik	Total (%) n=67	Jumlah (%)		P ^a
		Monoterapi n=39 (58)	Dualterapi n=28 (42)	
Perbaikan klinis H-5 Membaik n(%)	44 (65,7)	27 (69,2)	17 (60,7)	0,643

^a Diuji dengan *Continuity Correction*

Tabel 3. Analisis ACER Monoterapi dan Dualterapi

Jenis antibiotik	n	Perbaikan klinis setelah hari ke-5		ACER (Rp /% perbaikan)
		Perbaikan (%)	Rerata biaya antibiotik <i>extended empiric</i> (Rp)	
Monoterapi	39	27 (69,23)	177.258,49	256.896,36
Dualterapi	28	17 (60,71)	371.798,39	609.505,56



Gambar 1. Perubahan klinis rerata laju napas, suhu dan leukosit

Tabel 4. Analisis ACER Monoterapi

Jenis antibiotik	n	Perbaikan klinis setelah hari ke-5		ACER (Rp /% perbaikan)
		Perbaikan (%)	Rerata biaya antibiotik <i>extended empiric</i> (Rp)	
Seftriakson	22	16 (72,73)	99.632,55	136.482,94
Sefoperazon	14	10 (71,43)	309.622,50	436.088,03
Sefotaksim	3	1 (33,33)	145.152,00	439.854,55

Tabel 5. Analisis Tabel Efektivitas Biaya Monoterapi

Efektivitas biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektivitas lebih rendah	A Sefotaksim<sefoperazon	B	C Sefoperazon<seftriakson Sefotaksim<seftriakson
Efektivitas sama	D	E	F
Efektivitas lebih tinggi	G Seftriakson >sefoperazon Seftriakson>sefotaksim	H	I Sefoperazon>sefotaksim

Keterangan :

Posisi **B, C** dan **F**:didominasi; posisi **A, E** dan **I** :perlu perhitungan ICER; posisi **D, G** dan **H** : dominan

Tabel 6. Analisis ICER Monoterapi

Antibiotik	Komponen ICER				ICER ((Rp A – Rp B)/ (% perbaikan A–% perbaikan B))
	Perbaikan A (%)	Perbaikan B (%)	Rerata biaya antibiotik A (Rp)	Rerata biaya antibiotik B (Rp)	
Sefoperazon (A) >sefotaksim (B)	71,43	33,33	309.622,50	145.152,00	432.817,11

Analisis penggunaan antibiotik *extended empiric* pasien CAP pada penelitian ini menunjukkan bahwa persentase ketepatan penggunaan antibiotik *extended empiric* pada monoterapi (51,28%) lebih tinggi dibandingkan dualterapi (50,00%) (Tabel 10). Kategori ketidaktepatan waktu pemberian obat yaitu sebesar 2,56% pada monoterapi sedangkan pada dualterapi 0%. Kategori ketidaktepatan dosis lebih tinggi pada dualterapi (23,21%) dibandingkan monoterapi (5,13%) sedangkan kategori ketidaktepatan lama pemberian obat lebih tinggi pada monoterapi (41,03%) dibandingkan dualterapi (26,79%). Baik monoterapi maupun dualterapi keduanya tepat pemilihan antibiotik, tepat data penunjang dan indikasi penggunaan antibiotik (100%).

Pada analisis penggunaan antibiotik *extended empiric* monoterapi diperoleh hasil bahwa ketepatan penggunaan antibiotik seftriakson (54,55%) lebih baik dibandingkan sefoperazon (50,00%) dan sefotaksim (33,33%) (Tabel 11). Kategori III pada *Gyssens* berkaitan dengan penggunaan terlalu lama berdasarkan panduan [7], yaitu terapi antibiotik *extended empiric* pada pasien rawat inap CAP

untuk seftriakson dan sefoperazon berdurasi maksimal 7 hari dan sefotaksim berdurasi maksimal 10 hari sedangkan pada monoterapi rerata durasi terapi kategori III *Gyssens* adalah 8 hari. Kategori II pada *Gyssens* berkaitan dengan kesesuaian dosis berdasarkan panduan [7,25] yaitu seftriakson untuk diagnosa CAP diberikan dengan dosis 2000 mg/12 jam secara intravena dimana dosis maksimal harian adalah 2000 mg/24 jam secara intravena. Kategori I pada *Gyssens* berkaitan dengan ketepatan waktu memulai pemberian antibiotik empiris sesuai panduan [5] yaitu pada pasien CAP yang dirawat inap melalui IGD pemberian antibiotik segera diberikan dalam kurun waktu 8 jam sejak masuk rumah sakit sedangkan 33,33% sefotaksim diberikan dalam kurun waktu >8 jam sejak masuk rumah sakit. Terdapat satu pasien monoterapi dengan kategori *Gyssens* lebih dari satu yaitu pasien dengan penggunaan antibiotik *extended empiric* seftriakson selama 8 hari sehingga melebihi durasi maksimal pemberian seftriakson (kategori III *Gyssens*) dan dosis yang diberikan sebesar 2000 mg/12 jam secara intravena sehingga melebihi dosis maksimal pemberian dalam 1 hari (kategori II *Gyssens*) [7,25].

Tabel 7. Analisis ACER Dualterapi

Jenis antibiotik	n	Perbaikan klinis setelah hari ke-5		ACER (Rp /% perbaikan)
		Perbaikan (%)	Rerata biaya antibiotik <i>extended empiric</i> (Rp)	
Levofloksasin & seftriakson	21	13 (61,90)	368.642,81	594.585,18
Levofloksasin & sefoperazon	2	1 (50,00)	467.915,50	935.831,00
Levofloksasin & sefotaksim	1	0 (0)	373.224,00	-
Siprofloksasin & seftriakson	3	2 (66,67)	307.950,33	459.627,36
Siprofloksasin & sefoperazon	1	1 (100,00)	435.950,00	435.950,00

Tabel 8. Analisis Tabel Efektivitas Biaya Dualterapi

Efektivitas biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
	A		C
Efektivitas lebih rendah	1 < 5; 3 < 2 3 < 5; 4 < 5	B	1 < 4; 2 < 1 2 < 4; 2 < 5 3 < 1; 3 < 4
Efektivitas sama	D	E	F
	G		I
Efektivitas lebih tinggi	1 > 2; 1 > 3 4 > 1; 4 > 2; 4 > 3; 5 > 2	H	2 > 3; 5 > 1 5 > 3; 5 > 4

Keterangan :

posisi **B, C** dan **F**: didominasi; posisi **A, E** dan **I**: perlu perhitungan ICER; posisi **D, G** dan **H**: dominan; **1**: levofloksasin & seftriakson; **2**: levofloksasin & sefoperazon; **3**: levofloksasin & sefotaksim; **4**: siprofloksasin & seftriakson; **5**: siprofloksasin & sefoperazon.

Tabel 9. Analisis ICER Dualterapi

Antibiotik	Komponen ICER				ICER ((Rp A – Rp B) / (% perbaikan A – % perbaikan B))
	Perbaikan A (%)	Perbaikan B (%)	Rerata biaya antibiotik A (Rp)	Rerata biaya antibiotik B (Rp)	
Levofloksasin & sefoperazon (A) >levofloksasin & sefotaksim (B)	50,00	0	467.915,00	373.224,00	189.838,00
Siprofloksasin & sefoperazon (A) >levofloksasin & seftriakson (B)	100,00	62,00	435.950,00	368.642,81	177.124,19
Siprofloksasin & sefoperazon (A) >levofloksasin & sefotaksim (B)	100,00	0	435.950,00	373.224,00	62.726,00
Siprofloksasin & sefoperazon (A) >siprofloksasin & seftriakson (B)	100,00	66,67	435.950,00	307.950,33	387.877,78

Analisis penggunaan antibiotik dualterapi memberikan hasil kombinasi siprofloksasin & sefoperazon dan levofloksasin & sefotaksim (100,00%) dengan ketepatan antibiotik paling baik kemudian disusul oleh siprofloksasin & seftriakson (83,33%), levofloksasin & seftriakson

(45,24%) dan levofloksasin & sefoperazon (0,00%) ([Tabel 12](#)). Kategori III pada *Gyssens* berkaitan dengan pemberian terlalu lama berdasarkan panduan, yaitu durasi pemberian antibiotik *extended empiric* adalah maksimal 7 hari untuk seftriakson dan sefoperazon serta 10 hari untuk

sefotaksim, levofloksasin dan siprofloksasin sedangkan pada kombinasi levofloksasin & seftriakson, levofloksasin & sefoperazon dan siprofloksasin & seftriakson durasi terapi diberikan dengan rerata 8 hari [7]. Kategori II pada *Gyssens* berkaitan dengan dosis pemberian antibiotik *extended empiric* berdasarkan panduan yaitu pada golongan fluorokuinolon diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan komorbid gangguan ginjal berdasarkan nilai klirens kreatininnya. Sebanyak Sebanyak 85% dari kategori II *Gyssens* pemberian antibiotik dualterapi melebihi dosis literatur dimana 64% adalah levofloksasin yang tidak dilakukan penyesuaian dosis terhadap pasien dengan komorbid gangguan ginjal sedangkan pada seftriakson 36% diberikan dosis lebih dari 2000 mg/24 jam secara intravena [7,25,26]. Sebanyak 15% dari kategori II *Gyssens* pemberian antibiotik dualterapi kurang dari dosis literatur yaitu 50% sefoperazon diberikan dosis kurang dari dosis optimal harian 2000 mg/24 jam secara intravena, 50% levofloksasin diberikan dengan dosis kurang dari 750 mg/24 jam secara intravena.

Terdapat dua pasien dualterapi dengan kategori *Gyssens* lebih dari satu, yaitu pasien dengan penggunaan kombinasi levofloksasin dan seftriakson. Durasi terapi levofloksasin pada kedua pasien tersebut terlalu lama (masing-masing 13 dan 16 hari) dan tanpa dilakukan uji kultur spesimen sehingga tergolong kategori III *Gyssens* [7]. Levofloksasin yang digunakan oleh kedua pasien tersebut pun perlu dilakukan penyesuaian dosis (dari 750 mg/48 jam intravena menjadi 500 mg/48 jam intravena) berdasarkan nilai klirens kreatininnya yang rendah (masing-masing 6,29 dan 7,35 mL/min) sehingga tergolong pula dalam kategori II *Gyssens* yaitu dosis aktual terlalu tinggi [25,26].

Penelitian multisenter yang dilakukan di empat rumah sakit pendidikan di Kota Basque Spanyol terhadap pasien rawat inap CAP menyatakan bahwa bahwa rekomendasi IDSA/ATS [27] untuk durasi (5 – 10 hari) yang lebih singkat dari pengobatan antibiotik berdasarkan kriteria stabilitas klinis dapat diimplementasikan dengan aman pada pasien CAP rawat inap yang kemudian berpengaruh positif terhadap readmisi dalam 30 hari

Tabel 10. Analisis Metode *Gyssens* Penggunaan Antibiotik *extended empiric* Monoterapi dan Dualterapi

Kategori <i>Gyssens</i>	Monoterapi (%)	Dualterapi (%)
0	51,28	50,00
I	2,56	0,00
II	5,13	23,21
III	41,03	26,79
IV	0,00	0,00
V	0,00	0,00
VI	0,00	0,00

Tabel 11. Analisis Metode *Gyssens* Penggunaan Antibiotik *Extended Empiric* Kelompok Monoterapi

Kategori <i>Gyssens</i>	Monoterapi		
	Seftriakson (%)	Sefoperazon (%)	Sefotaksim (%)
0	54,55	50,00	33,33
I	0,00	0,00	33,33
II	9,09	0,00	0,00
III	36,36	50,00	33,33
IV	0,00	0,00	0,00
V	0,00	0,00	0,00
VI	0,00	0,00	0,00

dimana pada kelompok kontrol (6,6%) diperoleh jumlah readmisi lebih banyak dibandingkan pada kelompok yang diintervensi (1,4%) [28]. Terapi antibiotik empiris yang lebih singkat sesuai panduan memiliki banyak keuntungan yaitu berkaitan dengan lebih rendahnya tingkat resistensi patogen pernapasan, penghematan biaya terapi, tingkat efek samping yang terjadi dapat lebih rendah serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien [28]. Penyesuaian dan optimasi dosis serta interval terapi antibiotik empiris yang adekuat sesuai dengan panduan yang berlaku sangat penting untuk tercapainya pengobatan infeksi yang aman, efektif dan efisien. Hal tersebut harus memperhatikan faktor risiko individual pasien termasuk tingkat keparahan, kuman penyebab infeksi, obat-obatan yang digunakan secara bersamaan serta sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik empiris yang akan dipilih [29]. Terkait dengan pentingnya dilakukan penyesuaian dosis pada antibiotik golongan fluorokuinolon terhadap pasien dengan komorbid gangguan ginjal adalah obat tersebut bersifat nefrotoksik yang dapat menyebabkan kristaluria

dan hal tersebut dapat dihindari dengan cara dilakukan penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal pasien [30]. *Vassalotti et al.*, 2016, dalam artikel *review*-nya menyatakan bahwa diperlukan pengurangan dosis antibiotik golongan fluorokuinolon sebesar 50% dari dosis normal untuk kondisi *glomerular filtration rate* (GFR) <15 mL/min/1,73 m² [31]. Namun dalam penelitian ini terhadap pasien gangguan ginjal yang tidak dilakukan penyesuaian dosis terapi fluorokuinolon tidak ditemukan reaksi obat yang tak diinginkan (ROTD). Hal tersebut dapat dikarenakan kemungkinan terjadi ROTD tersebut adalah kecil yaitu dibuktikan dari hasil penelitian *Farid et al.*, 2018, di Mayo Clinic Minnesota menyatakan bahwa dalam kurun waktu penelitian 23 tahun (Januari 1993 – Desember 2016) hanya ditemukan 24 pasien yang menunjukkan gejala ROTD tersebut [32]. Onset terjadinya ROTD tersebut bervariasi mulai dari 2 hari – 8 minggu setelah inisiasi terapi antibiotik fluorokuinolon serta dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko seperti tingkat keparahan infeksi dasar, usia yang lebih tua, dehidrasi dan penggunaan bersamaan dengan

Tabel 12. Analisis Metode *Gyssens* Penggunaan Antibiotik *Extended Empiric* Kelompok Dualterapi

Kategori Gyssens	A(%)		B(%)		C(%)		D(%)		E(%)	
	1	2	1	3	1	4	5	2	5	3
0	42,86	47,62	0,00	0,00	100,00	100,00	100,00	66,67	100,00	100,00
I	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
II	28,57	19,05	100,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
III	28,57	33,33	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00
IV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
V	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Keterangan : **A** : levofloksasin & seftriakson; **B** : levofloksasin & sefoperazon; **C** : levofloksasin & sefotaksim; **D** : siprofloksasin & seftriakson; **E** : siprofloksasin & sefoperazon; **1** :levofloksasin; **2** :seftriakson; **3** :sefoperazon; **4** :sefotaksim; **5** :siprofloksasin.

Tabel 13. Analisis Statistik Hubungan Ketepatan Penggunaan Antibiotik *Extended Empiric* dengan Biaya Antibiotik *Extended Empiric*

Karakteristik	r	R ²	Persamaan garis ^b	P ^a
Biaya antibiotik <i>extended empiric</i>	0,282	0,079	Biaya antibiotik <i>extended empiric</i> =147952,70+25.890,14*kategori Gyssens	0,005 ^c

^a Diuji dengan uji korelatif *Spearman*

^b Diuji dengan regresi linier sederhana

^c Signifikan pada *p value* <0,05

agen nefrotoksik lainnya [32]. ROTD tersebut bersifat reversibel yaitu pasien dapat pulih (fungsi ginjal awal) dalam tiga minggu setelah menghentikan agen terkait termasuk fluorokuinolon [32,33]. Meskipun demikian diperlukan pemberian regimen terapi yang tepat sesuai kondisi klinis pasien agar tercapai pengobatan yang aman, efektif dan efisien. Pemberian terapi antibiotik empiris pada pasien CAP yang dirawat inap melalui IGD dalam kurun waktu 4 – 8 jam pertama berkaitan dengan penurunan mortalitas jangka pendek [34,35].

Dilakukan analisis statistik terhadap luaran tunggal jenis antibiotik yaitu hubungan ketepatan penggunaan antibiotik *extended empiric* terhadap biaya antibiotik *extended empiric* pada pasien CAP dalam penelitian ini. Hasil analisis statistik menyatakan bahwa terdapat hubungan linier antara ketepatan penggunaan antibiotik *extended empiric* dengan biaya antibiotik *extended empiric* (p value=0,005). Kekuatan hubungan tersebut adalah sedang ($r=0,282$) dan dari persamaan garis yang diperoleh dapat menerangkan 7,9% variasi biaya antibiotik *extended empiric*. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada beberapa rumah sakit di Cina yang menggunakan kombinasi strategi profesional dan administratif untuk mempromosikan penggunaan antibiotik rasional yang kemudian berdampak positif terhadap prevalensi resistensi antibiotik serta penurunan biaya yang harus dibayar oleh pasien [36] (Tabel 13).

Kesimpulan

Perbaikan klinis laju napas, suhu tubuh dan jumlah leukosit setelah penggunaan antibiotik *extended empiric* selama 5 hari monoterapi dibandingkan dualterapi tidak terdapat perbedaan bermakna. Antibiotik *extended empiric* monoterapi lebih baik dibandingkan dualterapi berdasarkan analisis farmakoekonomi ACER dan ICER dengan tingkat perbaikan klinis baik dan biaya yang rendah. Antibiotik monoterapi seftriakson merupakan yang pilihan yang baik untuk pasien CAP dan dualterapi siprofloksasin dan seftriakson dapat menjadi pertimbangan untuk diberikan pada pasien CAP dengan komorbid gangguan kesadaran. Terdapat hubungan linier dengan kekuatan sedang antara ketepatan penggunaan antibiotik *extended empiric* CAP dengan total biaya antibiotik *extended empiric* CAP.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih kepada RSUP Fatmawati Jakarta atas izin dan kesediaannya sebagai tempat untuk melakukan penelitian.

Referensi

- [1] Reliefweb. ReliefWeb Glossary of Humanitarian Terms. 2008;4. Available from: <http://www.who.int/hac/about/reliefweb-aug2008.pdf?ua=1>
- [2] Kemenkes RI. KMK no. 856 ttg standar IGD di RS.pdf. 2009.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2014 Emergency Department Summary Tables. Natl Heal Stat Rep [Internet]. 2014;1–32. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2014_ed_web_tables.pdf%0Apapers3://publication/uid/6A1C3FCB-8584-478D-8B51-E40B3C19EC6D
- [4] Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014.
- [5] PDP. Pneumonia Komunitas : Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. II. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2014.
- [6] Kemenkes RI. Karakteristik Kasus Severe Acute Respiratory Infection (SARI) di Indonesia Tahun 2008-2009 Metode dari data potong lintang Surveilans Severe Acute Respiratory Infections di Indonesia Rumah Sakit Umum Pemerintah yang Di Indonesia terdapat kejadian severe. 2013;75–82.
- [7] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Formularium Nasional. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. 1–142 p.
- [8] Kemenkes RI. Pedoman umum penggunaan antibiotik. 2011;1–66.
- [9] Kemenkes RI. Prinsip Dasar Penggunaan Antibiotik Terapi Secara Bijak. In: Kemenkes RI, editor. Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- [10] Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(6):1441–6.
- [11] Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Respiriology. 2016;21(7):1193–200.
- [12] Moore RJ. Beta-Lactam Monotherapy in Community-Acquired Pneumonia : Is it Beta or Worse ? 2017;
- [13] Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN, Falagas ME. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Invest. 2017;47(12):1–16.
- [14] Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(14):1312–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406330>
- [15] Sajinadiyasa I, Rai I, LG S. Perbandingan Antara Pemberian Antibiotika Monoterapi Dengan Dualterapi Terhadap Outcome pada Pasien Community Acquired Pneumonia (CAP) di Rumah Sakit Sanglah Denpasar. J Penyakit Dalam. 2011;12(1).
- [16] Purba AK. Analisis Cost Effectiveness Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap di RSU Dr. Soetomo Surabaya. [Jakarta]: Universitas Indonesia; 2015.
- [17] Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1451–7.
- [18] Gyssens IC. Antibiotic policy. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2011;38(SUPPL.):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.002>
- [19] Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, Grazzini M, Paolacci G, Morettini A, et al. Delirium is a predictor of in-hospital mortality in elderly patients with community acquired pneumonia. Intern Emerg Med. 2014;9(2):195–200.
- [20] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752–62.

- [21] Sari IP, Nuryastuti T, Asdie RH, Pratama A, Estriningsih E. Perbandingan Pola Terapi Antibiotik pada Community- Acquired Pneumonia (CAP) di Rumah Sakit Tipe A dan B. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2017;7(4):168–74.
- [22] Ortega- M, Curbelo J, Bueno SL, Rajas O, Ferna G, Di A, et al. Inflammation Biomarkers in Blood as Mortality Predictors in Community-Acquired Pneumonia Admitted Patients : Importance of Comparison with Neutrophil Count Percentage or Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *PLoS One.* 2017;12(3):1–14.
- [23] Seligman R, Ramos-Lima L, Oliveira V, Sanvicente C, Pacheco E, Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics [Internet].* 2012;67(11):1321–5. Available from: <http://clinics.org.br/article.php?id=903>
- [24] Dairo MT, Kholis FN. Pola kuman berdasarkan spesimen dan sensitivitas terhadap antibiotik pada penderita Community Acquired Pneumonia (CAP) di RSUP Dokter Kariadi Semarang. Universitas Diponegoro; 2014.
- [25] Wolters Kluwer. Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 2018.
- [26] IBM Micromedex. IBM Micromedex Drug Reference. 2018.
- [27] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis [Internet].* 2007;44(Supplement 2):S27–72. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/511159>
- [28] Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(9):1257–65.
- [29] de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection.* 2016;44(3):395–439.
- [30] Sunny G, Anushree P, Shirali C, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis [Internet].* 2014;20147:457–68. Available from: <http://www.dovepress.com/permissions.php>
- [31] Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med [Internet].* 2016;129(2):153–162.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>
- [32] Farid S, Mahmood M, Abu Saleh OM, Hamadah A, Nasr SH, Garrigos ZE, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Fluoroquinolone-Related Acute Interstitial Nephritis. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2018;93(1):25–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.024>
- [33] Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blel Y, Brahmi N, Kheder R, et al. Nephrotoxicity of Ciprofloxacin: Five Cases and a Review of the Literature. *Drug Saf- Case Reports [Internet].* 2018;5(1):17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40800-018-0073-4>
- [34] Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Jama [Internet].* 2016;315(6):593. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0115>
- [35] Postma DF, Van Werkhoven CH, Oosterheert JJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: Rational decision making and interpretation of guidelines. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(3):204–10.
- [36] Bao L, Peng R, Wang Y, Ma R, Ren X, Meng W, et al. Significant reduction of antibiotic consumption and patients' costs after an action plan in China, 2010-2014. *PLoS One.* 2015;10(3):2010–4.



Copyright © 2019 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)