

19377-64425-1-PB_JFKI_2.pdf

by

Submission date: 22-Sep-2019 10:37PM (UTC+0700)

Submission ID: 1177434497

File name: 19377-64425-1-PB_JFKI_2.pdf (974.72K)

Word count: 7820

Character count: 47936

Implementasi *Antimicrobial Stewardship Program* di Kawasan Asia: Sebuah Kajian Sistematis

Eko Setiawan^{1,2,3}, Yosi Wibowo^{1,2}, Adji P. Setiadi^{1,2}, Yul'aini Nurpatia³, Hernycane Sosilya³,
Dian K. Wardhani³, Menino O. Costa^{5,6}, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz⁵, Jason Roberts⁵⁻⁹

¹Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia, ⁴RSU Dr. Moh. Soewandhie, Surabaya, Indonesia, ⁵Burns, Trauma, and Critical Care Research Centre, University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia, ⁶School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia, ⁷Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Womens' Hospital, Butterfield Street, Herston, Brisbane, Queensland, Australia, ⁸Centre for Translational Anti-infective Pharmacodynamics, School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia, ⁹Pharmacy Department, Royal Brisbane and Womens' Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

Abstrak

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) merupakan salah satu program yang direkomendasikan untuk meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik, khususnya pada *setting* rumah sakit. Keberhasilan implementasi program tersebut ditentukan oleh banyak faktor, antara lain komunikasi antartagenaga kesehatan dan ketersediaan sumber daya manusia maupun sarana-prasarana. Sampai saat ini, bukti penelitian terkait implementasi ASP di Asia, khususnya di negara *low-* dan *lower-middle-income economies*, masih terbatas. Tujuan kajian sistematis ini adalah mengidentifikasi jenis strategi ASP yang diimplementasikan di berbagai negara Asia dengan berbagai *income status*, dan memberikan gambaran dampak dari implementasi ASP terhadap luaran klinis, mikrobiologis, dan finansial. Proses penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data PUBMED dan kata kunci "*antimicrobial stewardship*" dan "*Asia*" yang dikombinasikan dengan *Boolean operator* yaitu "*AND*". Total terdapat 28 penelitian dari sembilan negara diikutsertakan dalam kajian akhir. Belum ditemukan bukti penelitian terpublikasi terkait ASP di Indonesia. Hanya terdapat satu penelitian berasal dari negara *lower-middle-income economies* dan penelitian tersebut dilakukan pada institusi kesehatan tersier. Sebagian besar penelitian, yakni 22, berasal dari negara *high-middle-income economies*, dan 18 dari antaranya dilakukan di rumah sakit tersier atau rumah sakit yang berafiliasi pada institusi pendidikan tinggi. Jenis intervensi ASP yang paling banyak diimplementasikan adalah audit persepsi antibiotik secara prospektif dan disertai dengan pemberian umpan balik, dan penerapannya terbukti dapat menghasilkan luaran yang positif baik secara klinis, mikrobiologis, maupun finansial. Dengan mempertimbangkan dampak positif tersebut, sangat diharapkan agar ASP dapat diimplementasikan pada institusi kesehatan di Indonesia dengan memperhatikan ketersediaan sumber daya dan konteks budaya lokal.

Kata kunci: Antibiotik, ketepatan penggunaan, program pengendalian resistensi, resistensi antibiotik

The Implementation of Antimicrobial Stewardship Program in Asian Region: A Systematic Review

Abstract

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) is one of the recommended programs to optimize the prudent use of antimicrobials, particularly in the hospital settings. The successful ASP implementation is determined by numerous factors, including communication among healthcare workers, and the availability of human resources and facilities. There is limited evidence available regarding the ASP implementation in Asia, particularly in the low- and lower-middle income countries. This systematic review aimed to identify the type of ASP interventions implemented in Asian countries according to the income status and to describe the impact of ASP implementation on the clinical, microbiological, and financial outcomes. The search strategy was undertaken using PUBMED, and the search terms were "*antimicrobial stewardship*" and "*Asia*" which were combined with the use of a Boolean operator "*AND*". In total, 28 articles from nine countries were included in the final review. No article from Indonesia could be found in this systematic review. There was only an article from a lower-middle income country that was conducted in a tertiary health institution. Most of the articles (22 articles) were from high-middle income countries and 18 of them were conducted either in the tertiary care or university affiliated hospitals. Prospective audit with intervention and feedback was the most frequent ASP used in which positive outcomes on the clinical, microbiological, and financial outcomes have been evidenced. The positive impact of ASP implementation should suggest the needs to initiate the program in the healthcare facilities in Indonesia while taking into account the available resources and the local cultures.

Keywords: Antibiotic resistance, antibiotics, prudent use, stewardship program

Korespondensi: Eko Setiawan, M.Sc., Apt., Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, email: ekosetiawan.apt@gmail.com
Naskah diterima: 21 November 2018, Diterima untuk diterbitkan: 25 Mei 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Ketepatan penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan terapi antibiotik.¹⁻⁵ Hasil dari sebuah meta-analisis menunjukkan fakta bahwa tingkat kematian pada pasien dengan infeksi parah yang mendapatkan terapi antibiotik secara tidak tepat (*inappropriate antibiotics treatment*), dapat berupa ketidaktepatan pemilihan jenis antibiotik, dosis, rute pemberian, atau waktu pemberian, lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan pasien dengan terapi antibiotik yang tepat.¹ Penelitian lain dengan desain kohort membuktikan bahwa ketidaktepatan pemberian antibiotik ialah faktor independen dari keterulangan mengalami bakteremia (*recurrent bacteremia*) dengan nilai *hazard ratio* (HR) sebesar 1,25 (95% CI=1,03–1,5).³

Selain memengaruhi *outcome* klinis, ketidaktepatan penggunaan antibiotik juga menjadi faktor dominan penyebab terjadinya resistensi antibiotik. Holmes dkk. (2016) memaparkan terdapat sembilan faktor utama pendorong berkembangnya kasus resistensi; salah satu faktor yang paling dominan adalah penggunaan antibiotik yang tidak bertanggung jawab pada manusia, baik berupa praktik *misuse* maupun *overuse* antibiotik.⁶ Beberapa penelitian menunjukkan bukti banyaknya kasus *misuse* maupun *overuse* pada *setting* rumah sakit di berbagai negara, termasuk di Indonesia.⁷⁻¹³ Dengan demikian, strategi intervensi yang tepat perlu diupayakan untuk mengoptimalkan ketepatan penggunaan antibiotik di rumah sakit tanpa mengurangi kualitas layanan dan tanpa membahayakan keselamatan pasien.

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) merupakan suatu program yang ditujukan untuk mengoptimalkan ketepatan penggunaan antibiotik pada berbagai institusi pemberi layanan kesehatan. Salah satu kebutuhan utama dalam mengimplementasikan ASP yaitu keberadaan tim multiprofesi kesehatan

(yakni dokter, apoteker, mikrobiologi klinis, dan praktisi pencegahan dan pengendalian infeksi).¹⁴⁻¹⁶ Keberadaan sebuah tim yang beranggotakan multiprofesi terbukti dapat mengoptimalkan upaya ketepatan penggunaan antibiotik di rumah sakit. Sebuah penelitian acak terkontrol telah menunjukkan bahwa pelaksanaan ASP yang dilakukan oleh tim multiprofesi kesehatan dapat memperpendek jarak waktu yang digunakan untuk memberikan terapi antibiotik yang tepat bagi pasien rawat inap di rumah sakit.¹⁷ Namun demikian, tim ASP tidak harus selalu beranggotakan seluruh profesi kesehatan secara lengkap sebagaimana yang direkomendasikan. Pemilihan anggota tim ASP dapat disesuaikan dengan ketersediaan tenaga kerja di *setting* setempat.

Komunikasi antartena kesehatan yang terjalin harmonis dan ketercukupan tenaga kesehatan, baik dari segi jumlah maupun kualitas, merupakan beberapa faktor penting penentu keberhasilan implementasi ASP.¹⁸ Perlu dipahami bahwa menjalin komunikasi antartena kesehatan dengan profesi yang berbeda, khususnya pada negara di kawasan Asia, tidak mudah dilakukan karena beberapa tantangan, antara lain adanya ketidaksamaan kedudukan dalam melakukan komunikasi (*inequalities in power relations*) dan tingkat kepercayaan antartena kesehatan yang relatif rendah.^{19,20} Ketidaksamaan kedudukan dalam melakukan komunikasi yang dimaksud adalah persepsi tenaga kesehatan tertentu yang merasa tidak memiliki kekuatan untuk mengomunikasikan dan menegosiasikan rekomendasi pengobatan, termasuk dalam hal ini adalah antibiotik, kepada tenaga kesehatan lain yang dipersepsikan memiliki kedudukan yang lebih tinggi. Beberapa bukti penelitian mengindikasikan adanya ketidaksamaan kedudukan antartena kesehatan di kawasan Asia.²¹⁻²⁴ Selain itu, dilaporkan pula bahwa jaminan akan ketercukupan sumber daya dalam bidang kesehatan seringkali menjadi permasalahan di berbagai institusi penyedia

layanan kesehatan pada negara-negara *low- dan middle-income economies*, termasuk di kawasan Asia.²⁵

Dengan mempertimbangkan tingginya tantangan komunikasi antartanaga kesehatan dan keterbatasan sumber daya di kawasan Asia, terdapat kekhawatiran bahwa ASP tidak dapat diimplementasikan secara optimal di kawasan Asia, khususnya di negara dengan *low- dan middle-income economies*. Sampai saat ini, belum banyak kajian yang ditujukan untuk menjawab kekhawatiran ini. Terdapat sebuah kajian sistematis dan meta-analisis dari beberapa penelitian terkait ASP pada *setting* rawat inap rumah sakit di kawasan Asia-Pasifik yang dipublikasikan sampai dengan Maret 2016.²⁶ Namun, kajian sistematis terkait implementasi ASP di Asia masih dirasa perlu untuk dilakukan dengan mempertimbangkan beberapa hal. Pertama, tidak terdapat *update review* terpublikasi mengenai implementasi ASP di regional tersebut dalam periode waktu antara tahun 2016 dan 2018. Sepanjang periode waktu tersebut, diperkirakan terdapat artikel terpublikasi yang dapat memperkaya pemahaman implementasi ASP khususnya di regional Asia. Kedua, sebanyak lebih kurang 20% artikel dalam kajian sistematis tersebut berasal dari Australia yang merupakan salah satu negara pelopor implementasi ASP, dengan demikian dapat dikatakan bahwa hasil dari kajian tersebut tidak murni mencerminkan implementasi ASP di Asia. Ketiga, informasi terkait apakah ASP dapat diimplementasikan di negara *low- dan middle-income economies* di kawasan Asia masih belum dapat terjawab dalam artikel tersebut. Tujuan dari kajian sistematis ini adalah untuk memberikan gambaran umum implementasi ASP pada *setting* rumah sakit di Asia yang dibedakan lebih lanjut berdasarkan *income* status suatu negara. Secara lebih spesifik, kajian sistematis ini bertujuan untuk: 1) mendeskripsikan jenis intervensi ASP yang digunakan di berbagai negara Asia berdasarkan *income status*, 2)

dampak dari implementasi dari ASP yang ditinjau dari luaran klinis, mikrobiologis, dan finansial.

Metode

Penelusuran pustaka terpublikasi dilakukan oleh salah satu peneliti (ES) menggunakan basis data *online* PUBMED tanpa dilakukan pembatasan tipe penelitian maupun tahun publikasi. Kata kunci yang digunakan dalam penelitian ini yaitu "*antimicrobial stewardship*" dan "Asia" yang dikombinasikan dengan sebuah *Boolean operator* "AND". Seluruh artikel terpublikasi sampai dengan tanggal 28 Maret 2018 berpotensi untuk dilibatkan dalam kajian sistematis ini. Kriteria inklusi artikel penelitian adalah artikel yang: 1) institusi tempat pelaksanaan ASP berasal dari salah satu negara di Asia, 2) memberikan penjelasan terkait metode ASP yang diterapkan, dan 3) memaparkan dampak dari implementasi ASP terhadap minimal satu aspek luaran berikut: profil penggunaan antibiotik, biaya penggunaan atau pengadaan antibiotik, aspek klinis pasien, maupun profil resistensi bakteri terhadap antibiotik tertentu. Penelitian dalam bentuk kajian artikel (*review*) atau meta-analisis serta implementasi ASP pada *setting* di luar rumah sakit tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi lain terkait ASP dilakukan dalam kajian sistematis ini sebagai upaya untuk memperoleh tambahan artikel literatur. Jika ditemukan lebih dari satu artikel penelitian yang dilakukan di sebuah institusi kesehatan yang sama, seluruh artikel penelitian akan diikutsertakan dalam kajian apabila terdapat modifikasi pelaksanaan intervensi ASP. Hanya penelitian yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris yang diikuti dalam kajian akhir. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi, walaupun terbit lebih dari 10 tahun sejak dilakukannya kajian sistematis ini, tetap

digunakan dalam analisis demi mendapatkan gambaran yang komprehensif.

Data yang diekstraksi dari setiap artikel penelitian meliputi: 1) identitas artikel (nama jurnal, nama peneliti, dan tahun penelitian), 2) *setting* tempat pelaksanaan penelitian (negara dan jenis institusi kesehatan), 3) jenis intervensi ASP yang diberlakukan, 4) dampak dari implementasi ASP (profil penggunaan antibiotik, biaya antibiotik, aspek klinis, dan profil resistensi). Jenis institusi kesehatan yang dimaksud dalam penelitian ini adalah institusi kesehatan sekunder dan tersier serta status afiliasi institusi, contohnya rumah sakit yang berafiliasi dengan institusi pendidikan tinggi (*university affiliated hospitals*). Identitas TI (tidak terdapat informasi) ditulis jika kategori institusi kesehatan tidak dinyatakan secara jelas di dalam artikel tersebut. Aspek klinis pasien yang dicatat meliputi lama tinggal di rumah sakit atau bangsal tertentu (misalnya *intensive care unit/ICU*), mortalitas, angka kejadian (dapat berupa insiden maupun prevalensi) keterulangan infeksi dan masuk rumah sakit kembali. Dalam kajian sistematis ini, klasifikasi yang dikeluarkan oleh *World Bank* digunakan untuk membedakan *income status* negara tempat penelitian dilakukan.²⁷

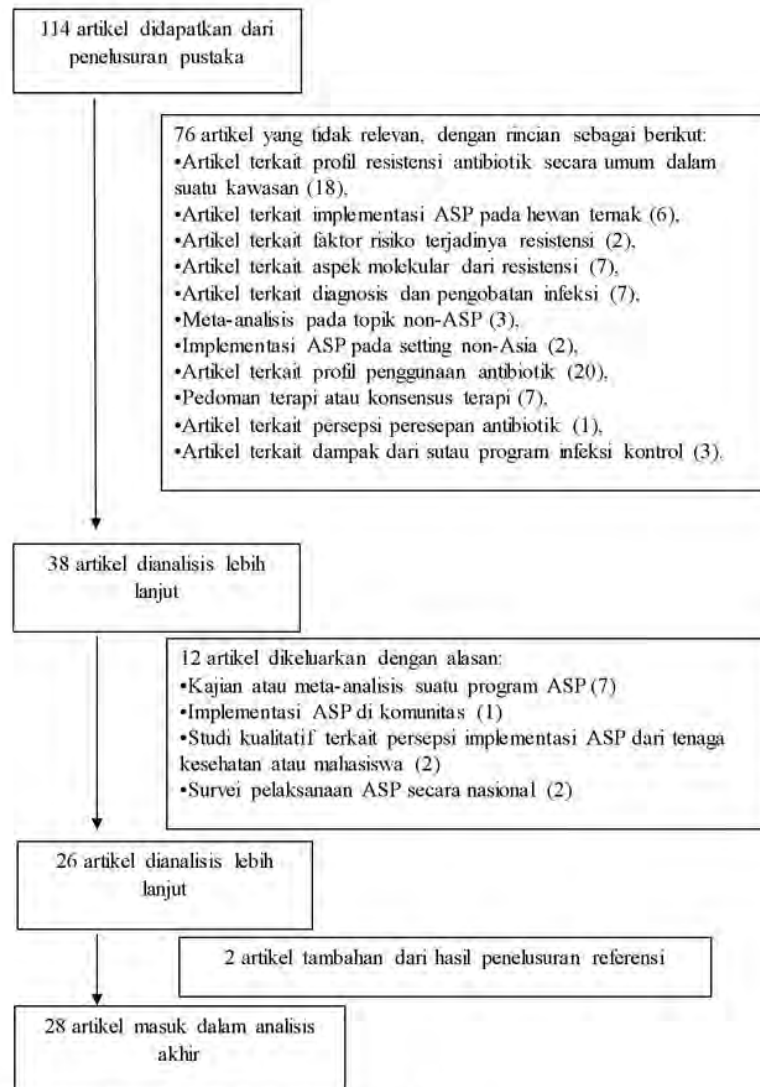
Analisis di dalam kajian sistematis ini dilakukan secara deskriptif naratif. Diskusi antara tiga orang peneliti (ES, YIW, AP) dilakukan sebagai upaya untuk memaparkan temuan secara sistematis dan komprehensif. Peneliti lain (YN, DK, HS, MOS, MAA, JR) memberikan ulasan terkait relevansi hasil yang ditemukan dari kajian sistematis ini terhadap konteks rumah sakit di Indonesia.

Hasil

Jumlah artikel yang teridentifikasi pada saat proses penelusuran pustaka adalah 114 artikel, dan hanya sejumlah 28²⁸⁻⁵⁵ dari antaranya yang digunakan dalam kajian akhir (Gambar 1). Artikel yang masuk dalam kajian akhir

berasal dari sembilan negara yang berbeda. Data terkait asal negara tempat dilakukannya penelitian ASP berdasarkan *income status* dapat dilihat pada Tabel 1. Sebagian besar penelitian (n=21) dilakukan tidak pada bangsal perawatan khusus dan tujuh penelitian terkait implementasi ASP pada bangsal perawatan khusus, dengan rincian: empat dilakukan di ruang perawatan intensif (ICU),^{29,30,54,55} satu penelitian di bangsal hematologi-onkologi⁴¹ dan dua penelitian di bangsal rawat inap anak.^{45,50} Dari total 28 artikel penelitian, hanya terdapat satu penelitian yang secara khusus melihat implementasi dari ASP pada penggunaan obat golongan antifungal.⁵²

Pada kajian sistematis ini, belum ditemukan adanya bukti penelitian terpublikasi terkait implementasi ASP di Indonesia. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat menjadi penyebab tidak ditemukannya penelitian terkait ASP di Indonesia. Pertama, tuntutan implementasi ASP yang relatif belum lama diberlakukan di Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menerbitkan peraturan terkait implementasi Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) di rumah sakit lebih kurang tiga tahun yang lalu.⁵⁶ Selain itu, terhitung sejak tanggal 1 Januari 2018, Komite Akreditasi Rumah Sakit menetapkan PPRA sebagai salah satu program wajib yang dilibatkan dalam komponen penilaian.⁵⁷ Kedua, harus diakui penggunaan basis data PUBMED dalam proses penelusuran pustaka pada kajian ini juga dapat berkontribusi terhadap tidak ditemukannya artikel terkait ASP yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia dan/atau yang diterbitkan pada jurnal dengan bahasa Indonesia. Namun demikian, tidak dapat diartikan bahwa proses penelusuran pustaka dalam kajian sistematis ini tidak komprehensif sebab PUBMED adalah salah satu basis data terbaik yang memuat artikel penelitian kesehatan yang berkualitas dari berbagai negara, termasuk Indonesia.



Gambar 1 Alur Penelusuran dan Pemilihan Pustaka

Jenis intervensi ASP di berbagai negara Asia berdasarkan *income status*

Pada dasarnya, terdapat dua jenis intervensi ASP yang direkomendasikan oleh *the Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dan *the Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) sebagai intervensi ASP utama (*core strategies*), yaitu: 1) proses

audit persepsian antibiotik yang dilakukan secara prospektif dan disertai dengan pemberian umpan balik (*prospective audit with intervention and feedback*), 2) restriksi jenis antibiotik yang dapat masuk dalam formularium rumah sakit dan kebutuhan adanya otorisasi penggunaan antibiotik jenis atau golongan tertentu sebelum meresepkan antibiotik (*formulary restriction and pre-*

Tabel 1 Asal Negara Penelitian ASP di Asia

<i>Low-income Economies</i>	<i>Lower-middle-income Economies (n)</i>	<i>Upper-middle-income Economies (n)</i>	<i>High-income Economies (n)</i>
NA	India (n=1) ²⁸	Cina (n=3) ^{29,30,55} Thailand (n=2) ^{31,32}	Taiwan (n=7) ^{33,39} Singapura (n=6) ⁴⁰⁻⁴⁵ Jepang (n=5) ^{46,50} Hong Kong (n=2) ^{52,53} Korea (n=1) ⁵⁴ Saudi Arabia (n=1) ⁵¹

Keterangan: NA=not-available

authorization).⁵⁸ Istilah dalam bahasa Inggris akan digunakan lebih lanjut dalam penulisan kajian sistematis ini. Kedua jenis intervensi tersebut direkomendasikan atas dasar bukti penelitian yang kuat terkait efektivitasnya dalam mencapai luaran klinis, mikrobiologis, dan finansial.⁵⁸ Selain kedua jenis intervensi utama tersebut, terdapat jenis-jenis intervensi pendukung (*supplementary strategies*) yang dapat diimplementasikan bersama strategi utama untuk mengoptimalkan pencapaian luaran, antara lain: 1) pemberian edukasi, 2) pembuatan pedoman terapi dan *clinical pathways* rumah sakit, 3) program rotasi penggunaan jenis atau golongan antibiotik, 4) pembuatan formulir permintaan antibiotik, 5) penggunaan antibiotik kombinasi, 6) praktik de-eskalasi, 7) optimasi dosis dari antibiotik dengan berdasar pada profil farmakokinetik-farmakodinamikanya, serta 8) konversi penggunaan antibiotik dari rute pemberian parenteral ke oral.⁵⁸ Sangat mungkin untuk mengimplementasikan lebih dari satu jenis intervensi utama bersama dengan lebih dari satu jenis intervensi pendukung dalam sebuah institusi kesehatan.

Implementasi ASP di negara *lower-middle-income economies*

Tidak banyak ditemukan informasi terkait implementasi ASP di negara *lower-middle-income economies* di kawasan Asia. Sebuah artikel memaparkan implementasi ASP di sebuah pusat layanan kesehatan tersier di India.²⁸ Jenis ASP yang diimplementasikan

adalah *prospective audit with intervention and feedback*. Salah satu proses yang dilakukan sebelum implementasi intervensi tersebut adalah proses pengembangan sistem elektronik untuk mendokumentasikan dan menganalisis data.²⁸

Implementasi ASP di negara *upper-middle-income economies*

Sebanyak lima artikel pada negara *upper-middle-income economies* dilakukan pada pusat pemberian layanan kesehatan tersier. *Formulary restriction and pre-authorization* digunakan sebagai strategi utama dalam tiga artikel;^{29,30,32} sedangkan *prospective audit with intervention and feedback* yang dikombinasikan dengan pemberian edukasi terkait persepsian antibiotik diimplementasikan pada dua penelitian.^{31,55}

Implementasi di negara *high-income economies* Artikel terkait implementasi ASP terbanyak dijumpai pada negara *high-income economies* (n=22). Sebagian besar penelitian tersebut, yakni sebanyak 18 artikel (81,82%), dilakukan pada *setting* pusat layanan kesehatan tersier atau institusi kesehatan yang juga berafiliasi pada institusi pendidikan tinggi (*university affiliated hospitals*). Penggunaan *prospective audit with intervention and feedback* sebagai intervensi utama ASP dijumpai pada sebanyak 17 artikel (73,91%).^{34-49,52} Terdapat satu artikel yang memaparkan kombinasi dua intervensi utama yang secara bergantian diimplementasikan pada dua periode penelitian yang berbeda.⁵⁰

Pada kajian sistematis ini, jenis intervensi *prospective audit with intervention and feedback* diimplementasikan pada 20 dari total 28 artikel terkait ASP di kawasan Asia. Terdapat beberapa kemungkinan penyebab implementasi *formulary restriction and pre-authorization* tidak sebanyak *prospective audit with intervention and feedback*. Pertama, dari sudut pandang dokter, proses restriksi dapat dipersepsikan sebagai penghambat kebiasaan praktik yang selama ini telah dilakukan.^{59,60} Selain itu, restriksi juga dapat dipersepsikan membatasi otonomi dokter dalam meresepkan antibiotik⁶¹ dan “merusak” hirarki konsultasi seperti yang selama ini dijalankan.⁶⁰ Kedua, dilihat dari perspektif tenaga kesehatan lain, khususnya apoteker, proses restriksi dapat menempatkan mereka pada posisi yang tidak nyaman karena mereka dapat dipersepsikan sebagai “pengawas persepsian antibiotik” dan berpotensi menyebabkan tidak harmonisnya hubungan dengan tenaga kesehatan lain, khususnya dokter.^{62,63} Selain itu, sangat besar kemungkinan dijumpai pada berbagai *setting* pemberian layanan kesehatan bahwa apoteker berada pada posisi yang “tidak kuat” dalam melakukan negosiasi penggunaan antibiotik dengan dokter.⁶⁴

Dengan mempertimbangkan kemungkinan adanya tantangan terkait ketidaksamaan kedudukan dalam berkomunikasi (*inequalities in power relations*) antartena kesehatan di Indonesia sebagaimana juga ditemukan di negara Asia lainnya, jenis strategi *prospective audit with intervention and feedback* secara *a priori* memiliki potensi untuk diterapkan di Indonesia. Namun demikian, beberapa hal perlu disiapkan terlebih dahulu sebelum mengimplementasikan *prospective audit with intervention and feedback* di Indonesia. Hal pertama adalah kebutuhan akan adanya ketercukupan dari segi jumlah dan keahlian atau spesialisasi sumber daya manusia untuk melakukan proses audit persepsian antibiotik. Proses audit, pada umumnya, dilakukan oleh

apoteker dan/atau dokter yang mempunyai spesialisasi terkait penyakit infeksi.^{34,35,39,40,42,46,49} Hal lain yang perlu diantisipasi ialah kebutuhan akan sarana dan prasarana pendukung untuk melakukan proses audit secara lebih efektif dan objektif. Sarana dan prasarana yang dimaksud antara lain ketersediaan sistem komputer untuk mengakses data pasien secara akurat dan cepat, dan ketersediaan laboratorium mikrobiologi untuk mengidentifikasi patogen penyebab infeksi secara pasti.⁶⁵ Namun demikian, kedua sarana dan prasarana tersebut nampaknya tidak selalu dimiliki oleh tiap-tiap institusi layanan kesehatan, termasuk di Indonesia. Walaupun pada beberapa institusi kesehatan tersedia fasilitas pemeriksaan, mahalnya harga pemeriksaan atau keterbatasan jumlah tenaga untuk melakukan pemeriksaan kultur dapat berkontribusi terhadap minimnya pemeriksaan kultur. Sebagai contoh, beberapa penelitian yang dilakukan di beberapa rumah sakit di kota Surabaya pada berbagai jenis bangsal rawat inap menunjukkan persentase pasien yang memiliki data kultur bakteri berkisar 2,36 sampai 16,47% dari total pasien atau rekam medis pasien yang diamati selama periode penelitian.¹¹⁻¹³ Oleh karena itu, perlu dipikirkan jalan keluar untuk mengatasi kesenjangan tersebut sebagai upaya untuk mengoptimalkan implementasi ASP pada semua jenjang institusi layanan kesehatan di Indonesia.

Terdapat beberapa bentuk pelaksanaan proses *prospective audit with intervention and feedback* yang dapat diterapkan untuk mengoptimalkan efektivitas dan efisiensi proses audit. Pertama, implementasi sistem audit berjenjang sebagaimana yang diterapkan pada beberapa institusi kesehatan yakni proses audit awal yang dilakukan oleh apoteker untuk semua resep antibiotik dan pada kasus pengobatan yang lebih kompleks atau pada saat audit awal mendapat penolakan, proses audit dapat diajukan pada dokter atau tim ASP.^{40,42} Proses audit berjenjang tersebut

diharapkan dapat menghemat waktu yang harus diinvestasikan oleh dokter untuk melakukan kajian resep antibiotik dan lebih mengoptimalkan waktu yang dimiliki dokter untuk melakukan diagnosis pasien. Beberapa hasil penelitian, baik pada *setting* Asia maupun non-Asia, menunjukkan bahwa keterlibatan apoteker dalam memberikan saran dan masukan terkait penggunaan antibiotik telah terbukti dapat meningkatkan persentase ketepatan penggunaan antibiotik di rumah sakit.^{31,66} Namun demikian, perlu dipastikan dahulu ketercukupan jumlah apoteker sebelum memutuskan untuk mengimplementasikan sistem audit berjenjang. Kedua, proses audit sebaiknya difokuskan pada area yang lebih spesifik dan ditetapkan kriteria atau target yang terukur. Pemilihan area yang akan diaudit dapat disesuaikan dengan permasalahan yang terjadi pada masing-masing *setting*, seperti misalnya, penggunaan golongan atau jenis antibiotik tertentu yang terlalu banyak, adanya temuan peningkatan resistensi pada patogen tertentu, atau jenis infeksi yang paling banyak dijumpai dan ditangani di rumah sakit tersebut. Kriteria pelaksanaan audit beserta target yang hendak dicapai perlu disepakati sejak awal dan dikomunikasikan pada seluruh *stakeholders* terkait. Kesepakatan pemilihan kriteria pelaksanaan audit akan membantu meminimalkan terjadinya konflik antartena kesehatan pada saat proses audit dilakukan. Salah satu contoh dari kriteria yang dapat digunakan adalah penurunan penggunaan antibiotik kombinasi yang memiliki aktivitas terhadap patogen yang serupa.

Jumlah artikel penelitian yang menggunakan *prospective audit with intervention and feedback* sebagai strategi utama implementasi ASP di kawasan Asia, termasuk di negara *lower-middle-income economies*, lebih banyak ($n=20$) dibandingkan strategi *formulary restriction and pre-authorization*. Namun demikian, hasil temuan tersebut tidak berarti bahwa jenis intervensi tersebut akan selalu berhasil

diimplementasikan di berbagai macam *setting* institusi layanan kesehatan. Perlu diperhatikan bahwa sebagian besar penelitian, termasuk satu-satunya penelitian di negara *lower-middle-income economies*, yang ditemukan pada kajian sistematis ini dilakukan pada *setting* institusi kesehatan tersier atau yang berafiliasi pada institusi pendidikan tinggi sehingga besar kemungkinan telah dilengkapi dengan sistem terkomputerisasi.²⁸ Keberadaan fasilitas tersebut akan membantu efisiensi pelaksanaan proses audit. Pada kenyataannya, fasilitas tersebut kemungkinan tidak dimiliki oleh setiap institusi kesehatan, baik primer, sekunder, maupun tersier, khususnya di negara *lower-middle-income economies*. Oleh karena itu, pemilihan jenis strategi ASP yang sebaiknya diimplementasikan pada suatu institusi kesehatan perlu disesuaikan dengan ketersediaan sumber daya setempat. Bahkan, tidak menutup kemungkinan di dalam sebuah institusi kesehatan yang sama dapat dilakukan pelaksanaan ASP yang berbeda untuk bangsal rawat inap yang berbeda.

Dampak dari implementasi dari ASP terhadap luaran klinis pasien, mikrobiologis, dan biaya antibiotik

Implementasi ASP terbukti tidak menyebabkan perburukan luaran klinis pasien. Salah satu faktor yang seringkali menjadi penyebab dokter meresepkan antibiotik yaitu ketakutan dokter akan terjadinya perburukan kondisi pasien apabila antibiotik tidak diberikan.⁶⁷ Implementasi ASP sangat dikhawatirkan dapat menghambat atau menghalangi keleluasaan dokter dalam meresepkan antibiotik yang pada akhirnya berdampak pada perburukan kondisi pasien. Hasil kajian sistematis ini membuktikan bahwa implementasi ASP tidak menyebabkan adanya perpanjangan lama tinggal pasien di rumah sakit,^{42-45,47} peningkatan angka kematian di rumah sakit,^{31,38,42-45,53,50,54} peningkatan angka masuk RS kembali,^{42,43} dan peningkatan kebutuhan perawatan di

ICU.⁵² Tidak berdampaknya implementasi ASP terhadap perburukan luaran klinis pasien dapat diamati bukan hanya pada pasien rawat inap dengan kondisi yang relatif lebih stabil tetapi juga pada pasien kritis di ICU.^{29,30,54} Informasi ini diharapkan dapat meningkatkan penerimaan dari tenaga kesehatan, khususnya dokter, terhadap dilakukannya implementasi ASP di lingkungan tempat kerja mereka.

Dampak positif lain dari implementasi ASP adalah penurunan temuan patogen resisten. Beberapa artikel penelitian dalam kajian sistematis ini menunjukkan adanya penurunan temuan beberapa patogen resisten setelah diimplementasikannya ASP, antara lain seperti *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA),^{33,35,47,48} *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*^{34,35}, *extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli*,³⁵ *ESBL-producing Klebsiella pneumoniae*,³⁵ dan *multi-drug resistant (MDR)-Acinetobacter baumannii*.⁵¹ Namun demikian, dalam kajian sistematis ini juga ditemukan bahwa beberapa jenis patogen resisten justru mengalami peningkatan pada periode setelah implementasi ASP.^{33,34} Hal ini dapat dipahami dengan mempertimbangkan bahwa beberapa mekanisme resistensi dapat berkembang dan disebarkan antarjenis patogen yang berbeda melalui plasmid.^{68,69} Dengan kata lain, optimalisasi penggunaan antibiotik sebagai dampak dari implementasi ASP tidak serta merta menghilangkan patogen resisten yang telah ada sebelum program ASP diimplementasikan. *Infection control* melalui berbagai macam program, antara lain gerakan mencuci tangan, dekolonisasi kulit atau orofaring atau saluran cerna, merupakan sebuah intervensi yang tepat untuk mencegah perkembangan dan penyebaran resistensi termasuk yang dimediasi dengan plasmid.^{70,71} Oleh karena itu, untuk mendapatkan hasil pencegahan perkembangan dan penyebaran patogen resisten yang optimal, implementasi ASP harus disertai dengan program *infection*

control yang tepat.

Dampak positif terakhir dari implementasi ASP ialah adanya penurunan biaya pengadaan (analisis dilakukan menggunakan perspektif rumah sakit) atau biaya penggunaan antibiotik (analisis dilakukan menggunakan perspektif pasien).^{35,38,42,44,45,47-52} Penurunan biaya tersebut dapat disebabkan oleh keberhasilan tim ASP dalam memberikan rekomendasi kepada dokter mengenai penghentian penggunaan antibiotik pada kasus yang tidak terbukti infeksi bakteri,^{43,45} memperpendek waktu penggunaan antibiotik,^{40,42,49} dan menurunkan jumlah penggunaan antibiotik kombinasi.^{28,29} Meski demikian, perlu disampaikan bahwa rekomendasi perubahan atau penghentian terapi antibiotik tidak selalu diterima oleh dokter;⁴³ besar persentase penerimaan dokter terhadap rekomendasi yang diberikan berkisar antara 52% sampai 74,5%.^{41,43,45} Kondisi klinis pasien yang belum membaik atau justru telah membaik setelah menggunakan antibiotik dan keyakinan pribadi terkait dampak positif dari penggunaan antibiotik yang, ironisnya, tidak ditunjang oleh bukti penelitian merupakan beberapa alasan dokter menolak rekomendasi yang diberikan oleh tim ASP.⁴⁵ Kemungkinan adanya penolakan penting untuk diantisipasi oleh institusi pemberi layanan kesehatan, khususnya rumah sakit, yang hendak memulai mengimplementasikan ASP yakni dengan cara penetapan target atau indikator keberhasilan yang realistis. Apabila target atau indikator keberhasilan dicanangkan terlalu tinggi, besar kemungkinan akan terjadi konflik antartanaga kesehatan, khususnya pada awal implementasi ASP.

Hasil kajian sistematis ini menegaskan, terjadinya penurunan penggunaan antibiotik tidak berdampak pada perburukan kondisi klinis pasien dan terbukti dapat memberikan dampak yang positif terhadap pengendalian resistensi mikroba dan penurunan beban pembiayaan. Dengan mempertimbangkan beberapa manfaat tersebut, ASP seharusnya

sangat dapat diimplementasikan di Indonesia, secara khusus di era implementasi sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Perlu diingat kembali bahwa implementasi ASP membutuhkan investasi sumber daya manusia dan sarana prasarana, antara lain teknologi informasi, fasilitas untuk melakukan kultur bakteri, kebijakan rumah sakit (termasuk tugas dan wewenang tim ASP), dokumen penunjang ASP (termasuk pedoman terapi atau *clinical pathway* lokal rumah sakit), dan tenaga kesehatan dengan kepakaran khusus di bidang infeksi.^{28,30,33-36,40,42,45,49,51} Investasi tersebut dapat dipersepsikan sebagai sebuah investasi yang mahal bagi beberapa institusi kesehatan. Namun demikian, sebuah artikel penelitian menunjukkan jika penghematan biaya terkait pengadaan antibiotik setelah implementasi ASP dapat digunakan untuk membiayai kebutuhan implementasi ASP.⁵² Ketiadaan atau kekurangan komponen/hal yang diperlukan untuk menjalankan ASP diharapkan tidak menjadi penghalang untuk memulai implementasi ASP. Sebagai contoh, belum tersedianya dokter atau apoteker yang memiliki spesialisasi infeksi tidak menjadi penghambat keberhasilan implementasi ASP seperti yang telah dibuktikan pada beberapa artikel penelitian.^{66,72} Selain itu, kerjasama antarinstitusi dapat dilakukan untuk mengatasi keterbatasan dalam mengimplementasikan ASP, dan kerjasama tersebut tidak terbatas antarinstitusi kesehatan saja, tetapi juga dapat berupa kerjasama antara institusi kesehatan dan institusi pendidikan.⁷³ Proses identifikasi bentuk dan teknis kerjasama antarinstitusi perlu dilakukan agar implementasi ASP dapat memberikan manfaat bagi seluruh pihak yang terlibat dalam kerja sama.

Simpulan

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) sebagai sebuah program yang direkomendasikan dengan tujuan mengoptimalkan penggunaan

antibiotik yang bertanggung jawab dapat diimplementasikan secara efektif pada negara di kawasan Asia, termasuk negara *lower-middle-income economies*. *Prospective audit with intervention and feedback* merupakan jenis intervensi ASP yang paling banyak diimplementasikan pada institusi kesehatan di Asia, terutama di institusi kesehatan tersier atau institusi kesehatan yang berafiliasi pada institusi pendidikan. Implementasi ASP terbukti tidak menyebabkan perburukan luaran klinis pasien dan dapat menurunkan temuan patogen resisten serta menurunkan biaya pengadaan antibiotik dalam suatu institusi kesehatan. Identifikasi bentuk implementasi ASP yang tepat untuk diimplementasikan sesuai dengan kontekstual budaya dan ketersediaan sumber daya lokal, khususnya pada *setting* institusi kesehatan sekunder dan primer atau institusi yang tidak berafiliasi pada institusi pendidikan, perlu dilakukan agar dapat mengoptimalkan keberhasilan implementasi program.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan apapun pada penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:63. doi: 10.1186/s13054-015-0795-y.
2. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy

- for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851–63. doi: 10.1128/AAC.00627-10
3. Gradel KO, Jensen US, Schonheyder HC, Østergaard C, Knudsen JD, Sonja Wehberg S, et al. Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality in patients with bacteraemia: A population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):122. doi: 10.1186/s12879-017-2233-z.
 4. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199531. doi: 10.1371/journal.pone.0199531
 5. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JU. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1078–83. doi: 10.1111/1469-0691.2010.03394.x.
 6. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176–87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
 7. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: Improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(9):194–200.
 8. Thu TA, Rahman M, Coffin S, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J, Hung NV. Antibiotic use in Vietnamese hospitals: A multicenter point-prevalence study. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):840–4. doi: 10.1016/j.ajic.2011.10.020.
 9. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: A prevalence survey. *PLoS One*. 2010;5(11):e14011. doi: 10.1371/journal.pone.0014011.
 10. Baktygul K, Marat B, Ashirali Z, Harun-or-Rashid MD, Sakamoto J. An assessment of antibiotics prescribed at the secondary health-care level in the kyrgyz republic. *Nagoya J Med Sci*. 2011;73:157–68.
 11. Hidayat F, Setiadi AP, Setiawan E. Analysis of the utilization and cost of antibiotics at an intensive care unit in Surabaya. *Pharmaciana*. 2017;7(2):213–30. doi: 10.12928/pharmaciana.v7i2.6767
 12. Trisnowati KE, Irawati S, Setiawan E. Antibiotics utilization review among patients with acute diarrhoea in children inpatient ward. *J Manag Pharm Pract*. 2017;7(1):16–24. doi: 10.22146/jmpf.363
 13. Halim SV, Yulia R, Setiawan E. Drug Utilization review of carbapenem among adults inpatients in one private hospital in Surabaya. *Indones J Clin Pharm*. 2017;6(4):280–94. doi: 10.15416/ijcp.2017.6.4.267
 14. Avent ML, Hall L, Davis L, Allen M, Roberts JA, Unwin S, et al. Antimicrobial stewardship activities: A survey of Queensland hospitals. *Aust Health Rev*. 2014;38(5):557–63. doi: 10.1071/AH13127.
 15. Duguid M, Cruickshank M, editors. *Antimicrobial stewardship in Australian hospitals*. 2011. Canberra: Biotext; 2011.
 16. National Institute for Health and Care Excellence. *Antimicrobial stewardship: Systems and processes for effective antimicrobial medicine use*. London: NICE; 2015.
 17. Cairns KA, Doyle JS, Trevillyan JM, Horne K, Stuart RL, Bushett N, et al. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the

- timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3276–83. doi: 10.1093/jac/dkw285
18. Pakyz AL, Moczygamba LR, VanderWielen LM, Edmond MB, Stevens MP, Kuzel AJ. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: Results from a qualitative study. *Am J Infect Control.* 2014;42(10):S257–63. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.023.
 19. Houben V. Sociocultures of insular Southeast Asia: Between history, area and social studies. *Transcience.* 2014;5(1):28–35.
 20. Lestari E, Stalmeijer RE, Widyandana D, Scherpbier A. Understanding attitude of health care professional teachers toward interprofessional health care collaboration and education in a southeast Asian country. *J Multidiscip Healthc.* 2018; 11:557–71. doi: 10.2147/JMDH.S178566.
 21. Jayasuriya-Illesinghe V, Guruge S, Gamage B, Espin S. Interprofessional work in operating rooms: A qualitative study from Sri Lanka. *BMC Surg.* 2016; 16(1):61. doi: 10.1186/s12893-016-0177-7
 22. Setiadi AP, Wibowo Y, Herawati F, Irawati S, Setiawan E, Presley B, et al. Factors contributing to interprofessional collaboration in Indonesian health centres: A focus group study. *J Interprof Educ Pract.* 2017;8:69–74. doi: 10.1016/j.xjep.2017.06.002
 23. Irajpour A, Alavi M. Health professionals' experiences and perceptions of challenges of interprofessional collaboration: Socio-cultural influences of IPC. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015; 20(1):99–104.
 24. Zhou L, Nunes MB. Barriers to knowledge sharing in Chinese healthcare referral services: An emergent theoretical model. *Glob Health Action.* 2016;9:29964. doi: 10.3402/gha.v9.29964
 25. Mills A. Health care systems in low- and middle-income countries. *N Eng J Med.* 2014;370(6):522–7. doi: 10.1056/NEJMr a1110897.
 26. 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. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):S119–26. doi: 10.1093/cid/cix017.
 27. The World Bank. World Bank country and lending groups. 2018 [cited: 2018 July 26]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
 28. Shafiq N, Kumar MP, Gutam V, Negi H, Roat R, Malhotra S, et al. Antibiotic stewardship in a tertiary care hospital of a developing country: Establishment of a system and its application in a unit-GASP initiative. *Infection.* 2016;44(5):651–9. doi: 10.1007/s15010-016-0913-z. Epub
 29. Hou D, Wang Q, Jiang C, Tian C, Li H, Ji B. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in China. *PLoS One.* 2014;9(7):e101447. doi: 10.1371/journal.pone.0101447.
 30. Ma X, Xie J, Yang Y, Guo F, Gao Z, Shao H, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: A pre-post study from a single center. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):704. doi: 10.1186/s12879-016-2051-8
 31. Apisarnthanarak A, Lapcharoen P, Vanichkul P, Srisaeng-Ngoen T, Mundy LM. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *Am J Infect Control.* 2015;43(9):956–9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.05.011.

32. Apisarnthanarak A, Yatraser A, Mundy LM. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(7):722–7. doi: 10.1086/653616.
33. Chan YY, Lin TY, Huang CT, Deng ST, Wu TS, Leu HS, et al. Implementation and outcomes of a hospital-wide computerised antimicrobial stewardship programme in a large medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(6):486–92. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.011.
34. Chang YY, Cheng HP, Lin CW, Tang JJ, Hsu TY, Weng YC, et al. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(6):353–9. doi: 10.1016/j.jcma.2016.09.012.
35. Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(6):846–56. doi: 10.1016/j.jmii.2015.10.006.
36. Lai CC, Shi ZY, Chen YH, Wang FD. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(1):74–82. doi: 10.1016/j.jmii.2015.05.011.
37. Huang PY, Shie SS, Ye JJ, Lin SP, Liu TP, Wu TS, et al. Acquisition and clearance of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* on healthy young adults concurrently burned in a dust explosion in Taiwan: The implication for antimicrobial stewardship. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):598. doi: 10.1186/s12879-017-2682-4.
38. Lin YS, Lin IF, Yen YF, Lin PC, Shiu YC, Hu HY, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control*. 2013;41(11):1069–72. doi: 10.1016/j.ajic.2013.04.004. Epub
39. Cheng CY, Lee CY, Wu W, Chang CH, Huang WY, Chuang YF, et al. Prospective antimicrobial audit and feedback did not decrease case fatality: Experiences from a hospital in northern Taiwan. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(4):395–9. doi: 10.3855/jidc.6891.
40. Teng CB, Ng TM, Tan MW, Tan SH, Tay M, Lim SF, et al. Safety and effectiveness of improving carbapenem use via prospective review and feedback in a multidisciplinary antimicrobial stewardship programme. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44(1):19–25.
41. Yeo CL, Chan DSG, Earnest A, Wu TS, Yeoh SF, Lim R, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):583–90. doi: 10.1007/s10266-011-1351-6.
42. Cai Y, Shek PY, Teo I, Tang SS, Lee W, Liew YX, et al. A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(1):91–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.021.
43. Liew YX, Lee W, Loh JC, Cai Y, Tang SS, Lim CL, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore General Hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(1):55–60. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.03.004.
44. Teo J, Kwa AL, Loh J, Chlebicki MP, Lee W. The effect of a whole-system approach in an antimicrobial stewardship programme at the Singapore General

- Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):947–55. doi: 10.1007/s10096-011-1391-y
45. Seah XF, Ong YLR, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NW, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on the use of carbapenems in a tertiary Women's and Children's Hospital, Singapore. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):41–50. doi: 10.1002/phar.1490.
46. Tagashira Y, Horiuchi M, Tokuda Y, Heist BS, Higuchi M, Honda H. Antimicrobial stewardship for carbapenem use at a Japanese tertiary care center: An interrupted time series analysis on the impact of infectious disease consultation, prospective audit, and feedback. *Am J Infect Control*. 2016;44(6):708–10. doi: 10.1016/j.ajic.2015.12.016.
47. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds-before-after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract*. 2014;7(1):10. doi: 10.1186/2052-3211-7-10.
48. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract*. 2012;66(10):999–1008. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02999.x.
49. Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, Kurokawa N. The impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital. *Yakugaku Zasshi*. 2010;130(8):1105–11. doi: 10.1243/yakushi.130.1105
50. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K. Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2016;22(8):532–5. doi: 10.1016/j.jiac.2016.05.001.
51. Alawi MM, Darwesh BM. A stepwise introduction of a successful antimicrobial stewardship program. Experience from a tertiary care university hospital in Western, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016;37(12):1350–8. doi: 10.15537/smj.2016.12.15739.
52. Ng CK, Wu TC, Chan WMJ, Leung YSW, Li CKP, Tsang DNC, et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(5):387–92. doi: 10.1136/qshc.2007.023267.
53. You JHS, Lo LPY, Chung IYK, Marasinghe T, Lee N, Ip M. Effect of an antimicrobial stewardship programme on the use of carbapenems in a Hong Kong teaching hospital: A pilot study. *J Hosp Infect*. 2007;65(4):378–9. doi: 10.1016/j.jhin.2006.12.017
54. Cheon S, Kim MJ, Yun SJ, Moon JY, Kim YS. Controlling endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units using antimicrobial stewardship and infection control. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):367–74. doi: 10.3904/kjim.2015.178
55. Li Z, Cheng Z, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2017;45(9):983–9. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.021.
56. Ministry of Health Republic of Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit. Jakarta: Ministry of Health Republic of Indonesia; 2015.
57. Komite Akreditasi Rumah Sakit. Standar

- nasional akreditasi rumah sakit, first edition. Jakarta: Komite Akreditasi Rumah Sakit; 2017.
58. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51–e77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
 59. Broom A, Broom J, Kirby E. Cultures of resistance? A Bourdieusian analysis of doctors' antibiotic prescribing. *Soc Sci Med*. 2014;110:81–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.03.030.
 60. Broom J, Broom A, Kirby E, Gibson AF, Post JJ. How do hospital respiratory clinicians perceive antimicrobial stewardship (AMS)? A qualitative study highlighting barriers to AMS in respiratory medicine. *J Hosp Infect*. 2017;96(4):316–22. doi: 10.1016/j.jhin.2017.05.001.
 61. Cotta MO, Robertson MS, Marshall S, Thursky KA, Liew D, Buising KL. Implementing antimicrobial stewardship in the Australian private hospital system: A qualitative study. *Aust Health Rev*. 2015;39(3):315–22. doi: 10.1071/AH14111.
 62. Broom A, Plage S, Broom J, Kirby E, Adams J. A qualitative study of hospital pharmacists and antibiotic governance: Negotiating interprofessional responsibilities, expertise and resource constraints. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16: 43. doi: 10.1186/s12913-016-1290-0
 63. Pasay DK, Chow SJS, Bresee LC, Guirguis M, Slobodan J. Assessment of current antimicrobial stewardship policies and resources: A focus group project. *Healthc Infect*. 2015;20(1):7–15. doi: 10.1071/HI14025
 64. Broom A, Broom J, Kirby E, Scambler G. The path of least resistance? Jurisdictions, responsibility and professional asymmetries in pharmacists' accounts of antibiotic decisions in hospitals. *Soc Sci Med*. 2015; 146:95–103. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.10.037
 65. Kapadia SN, Abramson EL, Carter J, Loo AS, Kaushal R, Calfee DP, et al. The expanding role of antimicrobial stewardship programs in hospitals in the United States: Lessons learned from a multisite qualitative study. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2018;44(2):68–74. doi: 10.1016/j.jcjsaf.2017.07.007
 66. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, van den Bergh D. From guidelines to practice: A pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(4):1227–34. doi: 10.1093/jac/dkw523.
 67. Rodrigues AT, Roque F, Falcao A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: A systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):203–12. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003.
 68. Ramirez MS, Tragala GM, Lin DL, Tran T, Tolmasky ME. Plasmid-mediated antibiotic resistance and virulence in gram-negatives: The *Klebsiella pneumoniae* paradigm. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5):1–15. doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0016-2013
 69. Huang XZ, Frye JG, Chahine MA, Glenn LM, Ake JA, Su W, et al. Characteristics of plasmids in multi-drug-resistant Enterobacteriaceae isolated during prospective surveillance of a newly opened hospital in Iraq. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40360. doi: 10.1371/journal.pone.0040360
 70. Landelle C, Marimuthu K, Harbarth S. Infection control measures to decrease the burden of antimicrobial resistance in

- the critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):499–506. doi: 10.1097/CC.000000000000126.
71. Whitelaw AC. Role of infection control in combating antibiotic resistance. *S Afr Med J*. 2015;105(5):421. doi: 10.7196/saj.9650.
72. Mack MR, Rohde JM, Jacobsen D, et al. Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: Lessons from a multihospital collaborative. *J Hosp Med*. 2016;11(8):576–80. doi: 10.1002/jhm.2599
73. Stenehjem E, Hyun DY, Septimus E, Yu KC, Meyer M, Raj D, et al. Antibiotic stewardship in small hospitals: Barriers and potential solutions. *Clin Infect Dis*. 2017;65(4):691–6. doi: 10.1093/cid/cix407.

ORIGINALITY REPORT

11%	9%	7%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Valentijn A. Schweitzer, Inger van Heijl, Cornelis H. van Werkhoven, Jasmin Islam et al. "The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review", Clinical Microbiology and Infection, 2018 Publication	5%
2	www.safetyandquality.gov.au Internet Source	3%
3	www.cidrap.umn.edu Internet Source	3%

Exclude quotes Off
Exclude bibliography Off

Exclude matches < 3%