

EVALUATION OF ANTIBIOTICS IN COVID-19 INTENSIVELY HOSPITALIZED PATIENTS WITH PNEUMONIA AT THE H.S SAMSOERI MERTOJOSO HOSPITAL

KAJIAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DI RUANG PERAWATAN INTENSIF RUMAH SAKIT H.S SAMSOERI MERTOJOSO

Okni Nugraha Putra^{1)*}, Mida Purwiningtyas²⁾, Anisatul Widad¹⁾

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

²Rumah Sakit H.S Samsleri Mertojoso, Surabaya, Indonesia.

e-mail author: oki.nugraha@hangtuah.ac.id

ABSTRACT

COVID-19 pneumonia is one of the complications in COVID-19 patients with a high mortality rate. COVID-19 patients with pneumonia require intensive care if a respiratory failure or oxygen saturation (SpO₂) <93%. One of the modalities in COVID-19 patients with pneumonia is antibiotics. Evaluation of antibiotics is needed to realize the rational use of antibiotics. This study aims to examine the suitability of antibiotics in COVID-19 patients with pneumonia in the intensive care room at Bhayangkara H.S. Samsleri Mertojoso Hospital Surabaya, including the suitability of the route of administration, type, dose, frequency of administration, duration of administration, and outcome of therapy. This study is a retrospective study using medical records of COVID-19 patients with pneumonia who were treated in January – July 2021. There were 58 COVID-19 patients with pneumonia who met the inclusion criteria. Levofloxacin, meropenem, and cefoperazone-sulbactam were the most commonly administered antibiotics, with 33%, 24%, and 19%, respectively. All antibiotics have the correct route of administration given intravenously. Based on the suitability of the antibiotic and the dose of administration, eight antibiotics were appropriate and two antibiotics were not based on the frequency of administration. In general, the duration of antibiotic administration was in accordance with the guidelines. It was found that more patients died during treatment compared to those who recovered. This study concludes that antibiotics are given to COVID-19 patients with pneumonia who underwent intensive care with the right type of antibiotic, the correct route of administration, the right dose, and the right time of administration. Continuous efforts are needed among all health workers in hospitals to realize the rational use of antibiotics.

Keywords: COVID-19; Pneumonia; Intensive; Antibiotic

ABSTRAK

COVID-19 pneumonia merupakan salah satu komplikasi pada pasien COVID-19 dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Pasien COVID-19 dengan pneumonia memerlukan perawatan intensif apabila terjadi kondisi gagal napas atau saturasi oksigen (SpO₂) <93%. Salah satu modalitas pada pasien COVID-19 dengan pneumonia ialah antibiotik. Evaluasi antibiotik diperlukan untuk terwujudnya penggunaan antibiotik yang rasional.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kesesuaian penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia di ruang perawatan intensif Rumah Sakit Bhayangkara H.S Samsoeri Mertojoso Surabaya meliputi kesesuaian rute pemberian, jenis, dosis, frekuensi pemberian, lama pemberian, dan *outcome therapy*. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif menggunakan rekam medik pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat pada bulan Januari – Juli tahun 2021. Didapatkan 58 pasien COVID-19 dengan pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi. Levofloksasin, meropenem, dan sefoperason-sulbaktam merupakan antibiotik yang paling banyak diberikan dengan persentase masing-masing 33%, 24%, dan 19%, secara berturut-turut. Keseluruhan antibiotik sudah tepat rute pemberian yang diberikan secara intravena. Berdasarkan kesesuaian jenis antibiotik dan dosis pemberian, diperoleh delapan antibiotik sudah sesuai dan dua antibiotik tidak sesuai berdasarkan frekuensi pemberian. Lama pemberian antibiotik secara umum sudah sesuai dengan pedoman. Ditemukan status pasien yang meninggal dunia lebih banyak selama perawatan dibandingkan dengan yang sembuh. Kesimpulan pada penelitian ini adalah antibiotik yang diberikan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang menjalani perawatan intensif tepat jenis antibiotik, tepat rute pemberian, tepat dosis, dan tepat lama pemberian. Diperlukan upaya yang berkesinambungan antara seluruh tenaga Kesehatan di rumah sakit untuk mewujudkan penggunaan antibiotik yang rasional.

Kata kunci: COVID-19; Pneumonia; Intensif; Antibiotik

PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2 (SARS-CoV-2) merupakan coronavirus jenis baru yang menyebabkan penyakit *corona virus disease 2019* (COVID-19) dengan cara menginfeksi sel-sel saluran pernapasan bagian bawah yang melapisi alveoli (Kumar *et al.*, 2021). Gejala umum yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 yaitu gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas. Pasien COVID-19 dapat mengalami gejala ringan, sedang hingga berat. Pasien COVID-19 dengan gejala ringan ditemukan gejala seperti demam sebesar 78%, batuk (76%), kelelahan, nyeri otot (44%), dan dyspnea (55%) (Grace.,2020) sedangkan pada kondisi sedang ditandai adanya bukti infeksi saluran pernapasan bawah dengan saturasi oksigen (SpO₂) >94%, dan pada kondisi berat ditemukan salah satu dari gejala berikut yaitu (1) frekuensi pernapasan >30x/menit; (2) distres pernapasan berat; atau (3) saturasi oksigen (SpO₂) ≤93% tanpa bantuan oksigen (Surendra *et al.*, 2021).

Studi oleh Susilo *et al.*, melaporkan bahwa ditemukan tingkat keparahan pasien COVID-19 yaitu sebesar 80% merupakan kasus ringan atau sedang, 14% dengan kondisi berat, dan 6% kondisi kritis. Selain itu, pasien dengan kondisi berat dan kritis memerlukan perawatan rumah sakit dengan bantuan oksigen dan 5% perlu dipindahkan ke unit

perawatan intensif (Susilo *et al.*, 2020). Salah satu penyebab pasien COVID-19 dipindahkan ke ruang perawatan intensif yaitu adanya komplikasi pneumonia yang berdampak terhadap penurunan saturasi oksigen kurang dari 93% hingga gagal napas sehingga memerlukan penggunaan ventilator (Mansab *et al.*, 2021). Penggunaan ventilator dalam waktu yang lama berisiko menyebabkan terjadinya infeksi nosokomial atau disebut dengan *healthcare-associated infection* (Tetaj *et al.*, 2022). Pasien dikatakan terinfeksi COVID-19 dengan pneumonia apabila hasil CT-scan atau foto toraks memperlihatkan adanya gambaran infiltrat paru atau konsolidasi (Rousan *et al.*, 2020). Studi oleh Rozaliyani dkk, melaporkan bahwa pada pasien COVID-19 yang meninggal dunia, ditemukan sebanyak 81,6% disertai dengan pneumonia dan secara signifikan merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas (OR 2,46; CI 95% 1,56-3,88) (Rozaliyani *et al.*, 2020). Selain itu, studi oleh Guan *et al.*, melaporkan bahwa ditemukan sekitar 91% pasien COVID-19 rawat inap disertai dengan pneumonia (Guan *et al.*, 2020)

Pneumonia pada pasien COVID-19 seringkali sulit dibedakan etiologinya, apakah disebabkan oleh virus atau bakteri. Kesulitannya terletak pada diagnosis koinfeksi bakteri yang dalam banyak kasus tidak ditemukan adanya bukti klinis atau radiologis untuk membedakan infeksi virus dengan koinfeksi bakteri. Selain itu, antibiotik banyak

diresepkan tanpa hasil mikrobiologis atau bahkan meskipun hasilnya negatif (Garg *et al.*, 2021). Penatalaksanaan COVID-19 dengan pneumonia ialah dengan pemberian terapi antibiotik. Terapi antibiotik yang dapat diberikan adalah antibiotik empiris apabila belum diketahui penyebab bakterinya atau antibiotik definitif apabila telah diketahui jenis bakteri penyebab berdasarkan hasil kultur. Penggunaan antibiotik empiris pada pasien COVID-19 bertujuan untuk eradikasi bakteri patogen yang diduga kuat menyebabkan infeksi pneumonia (Ng *et al.*, 2022). Meskipun demikian, penggunaan antibiotik yang tidak tepat berpotensi untuk menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik yang akan berdampak terhadap peningkatan biaya pengobatan, lama perawatan di rumah sakit, dan mortalitas (Kariyawasam *et al.*, 2022)

Penelitian terdahulu terkait evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dilaporkan oleh Chen *et al.*, yang menyatakan bahwa antibiotik yang sering digunakan ialah golongan sefalosporin, kuinolon, dan karbapenem dengan durasi penggunaan antibiotik sekitar 3-17 hari dengan median sebesar 5 hari. Selain itu penelitian tersebut juga melaporkan *outcome therapy* sebesar 31% sembuh dan 11% meninggal dunia (Chen *et al.*, 2020). Lebih lanjut, penelitian terkait frekuensi, indikasi, dan jenis penggunaan antibiotik oleh Chedid *et al.*, menyatakan bahwa antibiotik yang sering digunakan pada pasien COVID-19 ialah fluorokuinolon sebesar 56,8%, seftriakson sebesar 39,5% dan azitromisin sebesar 29,1%. Fluorokuinolon merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada penelitian tersebut meskipun diketahui fluorokuinolon memiliki peluang besar terhadap terjadinya resistensi (Chedid *et al.*, 2021).

Ketepatan penggunaan antibiotik harus dievaluasi lebih untuk meminimalkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat sehingga terwujudnya penggunaan antibiotik yang rasional. Selain itu, durasi rawat inap yang lama dengan perawatan intensif di rumah sakit dapat meningkatkan risiko bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotik (Calderón-Parra *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan kajian penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang bertujuan untuk meningkatkan efektifitas terapi serta menurunkan risiko terjadinya resistensi antibiotik. Berdasarkan latar belakang di atas,

maka dilakukan penelitian terkait kajian penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia di ruang perawatan intensif Rumah Sakit H.S Samsueroi Mertojoso Surabaya yang meliputi kesesuaian (rute pemberian, jenis antibiotik, dosis antibiotik, frekuensi pemberian, lama pemberian) dan *outcome therapy*.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif observasional deskriptif menggunakan data sekunder berupa rekam medik pasien COVID-19 dengan pneumonia yang menjalani perawatan intensif selama bulan Januari – Juli 2021 di Rumah Sakit Bhayangkara H.S. Samsueroi Mertojoso Surabaya. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik penelitian kesehatan Rumah Sakit H.S Mertojoso Surabaya dengan nomor 28/XII/2021/KEPK/RUMKIT. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien COVID-19 dengan pneumonia berusia ≥ 17 tahun; hasil swab PCR orofaring positif COVID-19 saat masuk rumah sakit; pasien COVID-19 yang dirawat di ruang intensif dan mendapatkan terapi antibiotik untuk pneumonia; dan terdapat hasil foto toraks dengan infiltrat atau konsolidasi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu data rekam medik yang tidak lengkap seperti tidak tercantum dosis antibiotik yang diberikan, rute pemberian, frekuensi, dan lama pemberian antibiotik.

Analisis data

Data yang diambil pada penelitian ini meliputi data demografi pasien COVID-19 dengan pneumonia (usia, jenis kelamin, diagnosis, penyakit komorbid, dan lama perawatan), profil antibiotik (rute pemakaian, jenis antibiotik, dosis antibiotik, frekuensi pemberian). Kesesuaian penggunaan antibiotik dianalisis secara deskriptif berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 dengan pneumonia yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2020 (PDPI, 2020). Penelitian ini juga melihat *outcome therapy* pasien COVID-19 dengan pneumonia.

HASIL DAN DISKUSI

Penelitian ini didapatkan 95 pasien COVID-19 dengan pneumonia, akan tetapi 37 diantaranya tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga didapatkan 58 pasien yang datanya dapat dilakukan analisis lebih lanjut. Data demografi pasien yang meliputi jenis kelamin, usia, penyakit komorbid, status keluar rumah sakit (KRS), lama rawat inap, serta ada tidaknya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) seperti ditunjukkan pada **Tabel 1**. Pasien COVID-19 dengan pneumonia pada penelitian ini ditemukan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dan secara keseluruhan usia rata-rata sebesar 52 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Soemarwoto *et al.*, yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 dengan pneumonia berjenis kelamin laki-laki sebesar 83% dengan rata-rata usia 52 tahun (Soemarwoto *et al.*, 2020). Hal ini dapat dipengaruhi oleh kebiasaan merokok pada laki-laki, yang mana sebagian besar perokok di Indonesia adalah laki-laki. Paparan asap rokok dapat meningkatkan regulasi reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang merupakan bagian integral dari sistem renin angiotensin-

aldosteron (RAAS) sehingga dapat meningkatkan terjadinya infeksi SARS-CoV-2 serta menambah risiko terjadinya infeksi paru seperti bronkitis dan pneumonia (Brake *et al.*, 2020). Selain itu, merokok juga akan meningkatkan risiko terjadinya pneumonia komunitas dikarenakan dapat menurunkan fungsi neutrofil, limfosit, silia saluran pernapasan, dan makrofag alveolus (Cliff *et al.*, 2022).

Penelitian ini didapatkan hasil sebesar 40 (69%) pasien COVID-19 dengan pneumonia memiliki penyakit komorbid, dengan penyakit terbanyak yaitu hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung, masing-masing sebesar 47%, 26%, dan 10%, secara berturut-turut. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Soemarwoto *et al.*, yang menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan pneumonia, didapatkan 75% diantaranya disertai dengan penyakit komorbid yaitu hipertensi, obesitas, DM tipe 2, dan penyakit jantung masing-masing sebesar 33%, 17%, 17%, dan 8%, secara berturut-turut (Soemarwoto *et al.*, 2020). Penyakit komorbid pada pasien COVID-19 berkorelasi dengan lama perawatan di rumah sakit dan luaran klinis pasien (Jang *et al.*, 2021).

Tabel 1. Data demografi pasien COVID-19 dengan pneumonia

Variabel	n=58 (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	39(67)
Perempuan	19(33)
Usia (tahun)	
Rerata ± SD	51,84 ± 12,72
Klasifikasi Usia*	
26 – 35 (Dewasa awal)	8(14)
36 – 45 (Dewasa akhir)	12(21)
46 – 55 (Lansia awal)	19(33)
56 – 65 (Lansia akhir)	9(16)
>65 (Manula)	10(17)
Penyakit Komorbid	
Tanpa Komorbid	18 (31)
Dengan Komorbid	40 (69)
Hipertensi	27(47)
Diabetes Melitus (DM)	15(26)
Penyakit Jantung	6(10)
Obesitas	2(3)
Stroke	2(3)

Hiperkolesterolemia	1(2)
<i>Chronic Kidney Disease</i> (CKD)	1(2)
Tuberkulosis (TB)	1(2)
<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> (BPH)	1(2)
<i>Fatty liver</i>	1(2)
Gangguan Lambung	1(2)
<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	
Dengan ARDS	43(74)
Tanpa ARDS	15(26)
Status Keluar Rumah Sakit (KRS)	
Meninggal	35(60)
Sembuh	21(36)
Pulang Paksa	1(2)
Rujuk ke RS Lain	1(2)
Lama Perawatan Rumah Sakit (hari)**	
Rentang	2 – 35
Rerata ± SD	18,86 ± 8,84
Lama rawat inap ICU (hari)**	
Rentang	2 – 29
Rerata ± SD	12,80 ± 6,87

Keterangan * : Berdasarkan Departemen Kesehatan RI tahun 2009

** : Data diambil pada pasien yang sembuh (n=21)

Lebih lanjut, pasien COVID-19 dengan pneumonia lebih banyak mengalami komplikasi ARDS dibandingkan yang tanpa ARDS. ARDS adalah suatu bentuk cedera jaringan paru sebagai respons inflamasi yang ditandai dengan adanya pelepasan mediator inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan aerasi jaringan paru. Pasien dengan ARDS terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dikarenakan adanya kerusakan endotel vaskular atau epitel alveolar dan mengakibatkan penumpukan cairan kaya protein dalam alveolus, sehingga terjadi kerusakan alveolar difus dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan *tumor necrosis factor* (TNF) (Gattinoni *et al.*, 2021). Sitokin ini akan menarik neutrofil dan mengaktifkannya, sehingga terjadi pelepasan *reactive oxygen species* dan protease yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada jaringan paru. Pasien COVID-19 dengan ARDS memerlukan penggunaan ventilator mekanik yang lebih lama dibandingkan yang tanpa ARDS (Bain *et al.*, 2021). Selain itu, status KRS pasien pada penelitian ini ditemukan yang meninggal dunia lebih banyak dibandingkan pasien yang sembuh. Penelitian oleh Chan *et al.*, menyatakan bahwa

dari 41 pasien COVID-19 dengan pneumonia di negara Wuhan, didapatkan 13 (32%) pasien memerlukan perawatan intensif dengan 6 (15%) pasien diantaranya meninggal dunia (Chan *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia terjadi respon inflamasi berat dan koagulopati, yang ditandai dengan penurunan jumlah limfosit dan peningkatan nilai D-dimer (Soni *et al.*, 2020)

Pada penelitian ini didapatkan lama perawatan di rumah sakit pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ruang perawatan intensif sebesar 2 – 29 hari dengan rata-rata 12,80 hari. Jika dibandingkan dengan lama rawat inap pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ruang non ICU, maka pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif memiliki durasi lama perawatan yang lebih panjang. Pernyataan tersebut didukung oleh studi meta-analisis oleh Rees *et al.*, yang menyatakan bahwa rata-rata lama rawat inap pasien COVID-19 dengan pneumonia di ICU lebih lama daripada pasien yang dirawat di non ICU (Rees *et al.*, 2020). Hal ini dikarenakan sebagian besar pasien di ICU memerlukan tindakan medis yang lebih banyak, salah satunya adalah penggunaan ventilator

sehingga memperpanjang waktu perawatan di rumah sakit (Klutts *et al.*, 2022).

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat satu antibiotik yang diberikan secara per oral, sedangkan antibiotik lainnya diberikan secara intravena. Selain itu jenis antibiotik paling banyak diberikan yaitu levofloksasin, meropenem, dan sefoperason-sulbaktam seperti ditunjukkan pada **Tabel 2**. Berdasarkan kesembilan jenis antibiotik tersebut hanya delapan antibiotik yaitu levofloksasin, meropenem, moksifloksasin, seftasidim, seftriakson, azitromisin, amikasin, dan vankomisin yang direkomendasikan sebagai antibiotik pada tatalaksana COVID-19 dengan pneumonia. Selain itu, antibiotik terbanyak yang diberikan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia adalah golongan fluorokuinolon yaitu levofloksasin (33%), golongan karbapenem yaitu meropenem (24%), dan sefalosporin generasi ketiga yaitu sefoperason-sulbaktam (19%). Hasil penelitian ini sejalan dengan Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia dari PDPI untuk COVID-19 pneumonia yang menyatakan untuk pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan kondisi pneumonia ringan atau berat antibiotik yang digunakan adalah betalaktam dengan makrolida atau fluorokuinolon respirasi yaitu levofloksasin (PDPI, 2020). Studi oleh Karampela *et al.*, melaporkan bahwa antibiotik golongan florokuinolon mampu untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2 dan menekan produksi sitokin

proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α (Karampela & Dalamaga, 2020). Lebih lanjut, florokuinolon memiliki efektivitas yang kuat untuk mengikat SARS-CoV-2 *main protease* (M^{pro}). (M^{pro}) dapat terikat kuat dengan florokuinolon daripada klorokuin dan nevapir serta konsentrasi obat di dalam jaringan paru jauh lebih tinggi dibandingkan dalam darah serta memiliki profil keamanan yang baik dibandingkan dengan makrolida dan beta-laktam (Alaaeldin *et al.*, 2022). Antibiotik terbanyak kedua yang digunakan pada penelitian ini adalah meropenem yang aktif terhadap patogen penyebab pneumonia nosokomial seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Antibiotik berikutnya yang banyak digunakan pada penelitian ini ialah sefoperason-sulbaktam yang merupakan kombinasi sefalosporin generasi ketiga dengan *beta lactamase inhibitor* yang juga memiliki spektrum luas sehingga digunakan sebagai antibiotik empiris. Sejumlah studi melaporkan bahwa sefalosporin generasi ketiga jauh lebih efektif terhadap *Enterobacteriaceae* seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, sedangkan sulbaktam aktif terhadap bakteri gram positif termasuk *S.aureus* penghasil beta laktamase, bakteri aerob gram negatif (tetapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob (Guo *et al.*, 2020)

Tabel 2. Rute pemberian dan nama antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia

Antibiotik	Rute Pemberian	Jumlah Penggunaan*	Persentase (%)
Levofloksasin	IV	32	33
Meropenem	IV	24	24
Sefoperason-Sulbaktam	IV	19	19
Moksifloksasin	IV	12	12
Seftasidim	IV	3	3
Seftriakson	IV	2	2
Amikasin	IV	2	2
Azitromisin	IV	2	2
Vankomisin	Oral	1	1
	IV	1	1
Total		98	100

Keterangan

*:Jumlah penggunaan adalah banyaknya frekuensi penggunaan jenis antibiotik dari 58 pasien COVID-19 dengan pneumonia

Pada penelitian ini didapatkan rute pemberian antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di ruang perawatan intensif diberikan secara rute intravena sebesar 99% dan per oral sebesar 1%. Hal ini dikarenakan pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif pada umumnya dengan kondisi kritis sehingga pemberian antibiotik secara IV akan menghasilkan konsentrasi antibiotik dalam darah yang lebih tinggi, dimana semakin tinggi konsentrasi antibiotik di dalam darah akan mempercepat eradikasi bakteri patogen. Ketika kondisi klinis pasien sudah membaik, maka penggunaan antibiotik secara IV dapat dialihkan dengan pemberian secara per oral (Juneja *et al.*, 2020).

Berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian antibiotik pada penelitian ini serta dosis dan frekuensi pemberian antibiotik berdasarkan PDPI seperti ditunjukkan pada **Tabel 3**. Analisis atau persentase kesesuaian dosis pemberian dan frekuensi pemberian antibiotik seperti ditunjukkan pada **Tabel 4**. Dosis levofloksasin yang diberikan

pada penelitian ini adalah 0,75 gram. Berdasarkan PDPI, dosis levofloksasin untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia yakni 0,75 gram. Kesesuaian dosis levofloksasin pada penelitian ini untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia berdasarkan PDPI sebesar 100% (PDPI, 2020). Lebih lanjut, untuk dosis meropenem yang diberikan pada penelitian ini adalah 1gram dengan persentase penggunaan sebesar 24%. Pada literatur disebutkan bahwa dosis meropenem untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia adalah 1 gram dan memiliki kesesuaian dosis berdasarkan PDPI sebesar 100% (PDPI, 2020). Meropenem merupakan antibiotik dengan sifat *time-dependent*, yang mana fraksi interval dosis untuk menjamin konsentrasi obat bebas di dalam plasma di atas *minimal inhibitory concentration* (MIC) ($fT > MIC$) yaitu 40 – 50% dengan target farmakodinamik yang lebih tinggi 50 – 100% $fT > MIC$ direkomendasikan untuk pasien kritis (Luque *et al.*, 2021).

Tabel 3. Dosis dan Frekuensi Pemberian Antibiotik Pasien COVID-19 dengan Pneumonia

Antibiotik	Jumlah Penggunaan*	Total Dosis (g)	Rerata ± SD (g)	Dosis Berdasarkan PDPI
Levofloksasin	32	24,00	0,75	750 mg per hari
Meropenem	24	72,00	3,00	1 g setiap 8 jam
Sefoperason-Sulbaktam	19	58,00	3,05 ± 0,23	NA
Moksifloksasin	12	4,80	0,40	400 mg per hari
Seftasidim	3	12,00	4,00 ± 1,73	2 g setiap 8 jam
Azitromisin	3	1,50	0,50	500 mg per hari
Seftriakson	2	4,00	2,00	1 – 2 g per hari
Amikasin	2	2,25	1,125 ± 0,18	NA
Vankomisin	1	2,00	2,00	15 mg/kg setiap 12 jam (maks: 2 g)

Keterangan

NA: *Not Available* (data tidak tersedia)

PDPI: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2020

*: Jumlah penggunaan adalah banyaknya frekuensi penggunaan antibiotik dari 58 pasien COVID-19 dengan pneumonia

Tabel 4. Kesesuaian Dosis Antibiotik Pasien COVID-19 dengan Pneumonia

Antibiotik	Jumlah Penggunaa n*	Dosis yang diberikan (g)	Jumlah Antibiotik Tepat Dosis	% PDPI**
Levofloksasin	32	0,75	32	100%
Meropenem	24	1,00	24	100%
Sefoperason-Sulbaktam	1	2,00	-	NA
Sefoperason-Sulbaktam	18	1,00	-	NA
Moksifloksasin	12	0,40	12	100%
Seftasidim	1	2,00	1	100%
Seftasidim	2	1,00	2	0%
Azitromisin	3	0,50	3	100%
Seftriakson	2	1,00	2	100%
Amikasin	1	1,00	1	NA
Amikasin	1	1,25	1	NA
Vankomisin	1	1,00	1	100%

Keterangan

NA: *Not Available* (data tidak tersedia)

*: Jumlah penggunaan adalah banyaknya frekuensi penggunaan antibiotik dari 58 pasien COVID-19 dengan pneumonia.

** : Persentase didapatkan dari jumlah antibiotik yang tepat dosis dibagi dengan jumlah penggunaan dikali 100%.

Antibiotik empiris selanjutnya yang diberikan untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia yaitu seftasidim yang diberikan dengan rentang dosis 1-2 gram. Berdasarkan pedoman PDPI tahun 2020 dosis pemberian antibiotik seftasidim untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia yakni 1 gram (PDPI, 2020). Seftasidim merupakan salah satu golongan sefalosporin generasi ketiga yang sering digunakan pada pasien dengan nosocomial pneumonia karena memiliki spektrum aktivitas luas dan dapat membunuh bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Acinetobacter species* (Zaragoza et al., 2020). Studi oleh Eid et al., melaporkan bahwa seftazidim efektif untuk tatalaksana infeksi COVID-19 sedang hingga berat dengan aktifitas anti SARS-CoV2 dan efek samping yang rendah (Eid et al., 2021).

Berdasarkan tabel 5, dapat dilihat bahwa kesesuaian frekuensi pemberian antibiotik levofloksasin, moksifloksasin, seftasidim, azitromisin, dan vankomisin sebagai antibiotik untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia berdasarkan pedoman PDPI sebesar 100%. Pemberian antibiotik seftriakson dengan frekuensi pemberian setiap 12 jam dikategorikan belum

sesuai berdasarkan pedoman PDPI tahun 2020. Pada penelitian ini, terdapat 2 pasien COVID-19 dengan pneumonia yang diberikan antibiotik meropenem dengan frekuensi 1 g setiap 12 jam, akan tetapi frekuensi yang diberikan belum sesuai dengan beberapa pedoman yang menyebutkan bahwa frekuensi pemberian meropenem sebagai antibiotik COVID-19 dengan pneumonia adalah 1 g setiap 8 jam. Hal ini disebabkan kreatinin klirens pasien ditemukan sebesar 41,17 mL/menit sehingga membutuhkan penyesuaian interval menjadi 12 jam. Meropenem dengan serum kreatinin 26 – 50 mL/menit membutuhkan penyesuaian dosis 0,5 – 1 g IV setiap 12 jam (Gijzen et al., 2022). Menurut penelitian Benitez-Cano et al., menyatakan bahwa pemberian meropenem 1 g setiap 8 jam menghasilkan AUC_{0-24 jam} di dalam plasma dan cairan epitel paru masing-masing sebesar 287,6 mg.jam/L dan 84,1 mg.jam/L, sedangkan meropenem dengan dosis 2 g setiap 8 jam menghasilkan AUC_{0-24 jam} di dalam plasma dan cairan epitel paru masing-masing sebesar 448,1 mg.jam/L dan 163,0 mg.jam/L. Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis meropenem diikuti oleh meningkatnya nilai AUC

yang artinya jumlah obat aktif akan semakin cepat mencapai sirkulasi sistemik. Dosis meropenem 2 g setiap 8 jam direkomendasikan untuk mencapai

50% konsentrasi obat bebas di dalam cairan epitel paru ($50\% fT > MIC$) pada isolat bakteri yang sensitif ($MIC \leq 2\text{mg/L}$) (Benítez-Cano *et al.*, 2020)

Tabel 5. Kesesuaian frekuensi pemberian antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia

Antibiotik	Frekuensi Pemberian (per hari)*	Jumlah Penggunaan**	Jumlah Antibiotik Tepat Frekuensi Pemberian	% PDPI***
Levofloksasin	1	32	32	100%
Meropenem	3	22	21	100%
Meropenem	2	2	0	0%
Sefoperason-Sulbaktam	3	17	-	NA
Sefoperason-Sulbaktam	2	2	-	NA
Moksifloksasin	1	12	12	100%
Seftasidim	3	3	3	100%
Azitromisin	1	3	3	100%
Seftriakson	2	2	2	0%
Amikasin	1	2	2	NA
Vankomisin	2	1	1	100%

Keterangan:

NA: Not Available (data tidak tersedia)

*: frekuensi pemberian adalah frekuensi pemberian antibiotik yang diberikan kepada pasien

** : jumlah adalah banyaknya frekuensi penggunaan antibiotik dari 58 pasien

***: persentase didapatkan dari jumlah antibiotik yang tepat frekuensi pemberian dibagi dengan jumlah penggunaan dan dikalikan dengan 100%

Tabel 6. Lama Pemberian Antibiotik Pasien COVID-19 dengan Pneumonia

Antibiotik	Rentang Lama Pemberian (hari)*	Total Lama Pemberian (hari)	Jumlah Penggunaan**	Rerata \pm SD (hari)
Levofloksasin	4 – 15	105	13	8,07 \pm 3,27
Meropenem	2 – 15	75	10	7,50 \pm 3,64
Sefoperason-Sulbaktam	3 – 11	64	9	7,11 \pm 2,66
Moksifloksasin	2 – 8	17	3	5,66 \pm 3,21
Seftasidim	4 – 7	11	2	5,50 \pm 2,12
Azitromisin	3	3	2	3
Seftriakson	2	2	1	2
Amikasin	11	11	1	11
Vankomisin	7	7	1	7

Keterangan :

*: Rentang lama pemberian adalah lama pemberian antibiotik yang didapatkan dari 21 pasien COVID-19 dengan pneumonia.

** :Jumlah penggunaan adalah banyaknya frekuensi penggunaan antibiotik dari 21 pasien COVID-19 dengan pneumonia.

Berdasarkan hasil penelitian, dari 21 pasien COVID-19 dengan pneumonia dengan status keluar rumah sakit (KRS) sembuh didapatkan rentang lama pemberian antibiotik seperti pada **tabel 6**. Antibiotik pada penelitian ini diberikan tidak lebih dari 14 hari. Lama pemberian terapi antibiotik untuk nosokomial pneumonia sebaiknya diberikan sesingkat mungkin dan tergantung dari beberapa faktor diantaranya jenis pneumonia, status rawat inap, komorbiditas, bakteremia atau sepsis, serta pemilihan jenis antibiotik. Jika lama pemberian obat terlalu panjang, maka dapat mempengaruhi flora normal di saluran pernapasan, akibatnya terjadi kolonisasi bakteri patogen yang resisten (Sieswerda *et al.*, 2021). Selain itu, semakin lama antibiotik diberikan maka semakin besar terjadinya toksisitas dan biaya rumah sakit pun meningkat.

Kelemahan pada penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif sedikit dikarenakan keterbatasan waktu penelitian. Selain itu, pada penelitian ini tidak setiap pasien dilakukan pemeriksaan kultur bakteri dan kadar procalcitonin (PCT) untuk melihat etiologi penyebab pneumonia serta melihat efektifitas antibiotik. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan memperbanyak jumlah sampel dengan dilakukan pemeriksaan kultur bakteri dan pengukuran kadar PCT. **KESIMPULAN**

Antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang menjalani perawatan di ruang intensif rumah sakit H.S Samsoeri Mertojoso ialah meliputi levofloksasin, meropenem, dan sefoperason-sulbaktam, masing-masing sebesar 33%, 24%, dan 19%, secara berturut-turut. Secara keseluruhan rute pemberian antibiotik telah tepat dengan pemberian secara intravena. Levofloksasin, meropenem, moksifloksasin, seftasidim, azitromisin, seftriakson, amikasin, dan vankomisin telah sesuai dari segi jenis dan dosis antibiotik. Sefoperason-sulbaktam belum sesuai baik dari jenis maupun dosis untuk tatalaksana pasien COVID-19 dengan pneumonia. Berdasarkan kesesuaian frekuensi pemberian, antibiotik levofloksasin, moksifloksasin, seftasidim, azitromisin, dan vankomisin sudah sesuai dengan pedoman antibiotik COVID-19 dengan pneumonia. Selain itu, secara umum dari segi lama pemberian antibiotik sudah sesuai dengan tidak lebih dari 14 hari. Pasien COVID-19 dengan pneumonia yang

dirawat di ruang perawatan intensif lebih banyak yang meninggal dunia dibandingkan yang sembuh.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada petugas rekam medik rumah sakit H.S Samsoeri Mertojoso atas bantuan yang telah diberikan dalam penyediaan data rekam medik.

REFERENSI

- Alaaeldin R., Mustafa M., Abuo-Rahma GEDA., Fathy M. (2022). In vitro inhibition and molecular docking of a new ciprofloxacin-chalcone against SARS-CoV-2 main protease. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 36(1):160–170.
- Bain W., Yang H., Shah FA., Suber T., Drohan C., Al-Yousif N., et al. (2021). COVID-19 versus Non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome comparison of demographics, physiologic parameters, inflammatory biomarkers, and clinical outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*. 18(7):1202–1210.
- Benítez-Cano A., Luque S., Sorlí L., Carazo J., Ramos I., Campillo N., et al. (2020). Intrapulmonary concentrations of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia: A randomized pharmacokinetic trial. *Critical Care*. 24(1):55
- Brake SJ., Barnsley K., Lu W., McAlinden KD., Eapen MS., Sohal SS. (2020). Smoking upregulates angiotensin-converting Enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *Journal of Clinical Medicine*. 9:841
- Calderón-Parra J., Muiño-Miguez A., Bendala-Estrada AD., Ramos-Martínez A., Muñoz-Rubio E., Carracedo EF., et al. (2021). Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. *Analysis of the registry SEMI-COVID*. *PLoS ONE*. 16(5):e0251340
- Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. (2021). Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy.

- Journal of Infection and Public Health.14(5): 570–576.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395: 507–513.
- Clift AK., von Ende A., Tan PS., Sallis HM., Lindson N., Coupland CAC., et al. (2022). Smoking and COVID-19 outcomes: an observational and Mendelian randomisation study using the UK Biobank cohort. *Thorax*. 77(1): 65–73.
- Chan JFW., Kok KH., Zhu Z., Chu H., To KKW., Yuan S., et al. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 9:221-236
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2020. Pneumonia covid-19 diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia.
- Eid RA., Elgendy MO., El-Gendy AO., Elgendy SO., Belbahri L., Sayed AM., et al. (2021). Efficacy of ceftazidime and cefepime in the management of COVID-19 patients: Single center report from Egypt. *Antibiotics*. 10:1278
- Garg, S. K. (2021). Antibiotic misuse during COVID-19 pandemic: A recipe for disaster. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 25(6): 617–619
- Gattinoni L., Gattarello S., Steinberg I., Busana M., Palermo P., Lazzari S., et al. (2021). COVID-19 pneumonia: Pathophysiology and management. *European Respiratory Review*. 30:210138
- Gijssen M., Elkayal O., Annaert P., van Daele R., Meersseman P., Debaveye Y., et al. (2022). Meropenem Target Attainment and Population Pharmacokinetics in Critically Ill Septic Patients with Preserved or Increased Renal Function. *Infection and Drug Resistance*.15:53–62.
- Grace C. (2020). Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Majority*.9(1):49-55
- Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 382(18), 1708–1720.
- Guo T., Shen Q., Zhou Z., Li J., Guo W., He W., et al. (2020). Combined interventions for severe novel coronavirus disease (Covid-19): Experience from 350 patients. *Infection and Drug Resistance*.13: 3907–3918.
- Jang SY., Seon JY., Yoon SJ., Park SY., Lee SH., Oh IH. (2021). Comorbidities and factors determining medical expenses and length of stay for admitted covid-19 patients in Korea. *Risk Management and Healthcare Policy*. 14: 2021–2033.
- Juneja D., Savio RD., Srinivasan S., Pandit RA., Ramasubban S., Reddy PK., et al. 2020). Basic critical care for management of COVID-19 patients: Position paper of Indian society of critical care medicine, Part II. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 24 (Suppl 5): 254–262.
- Karampela I & Dalamaga M. (2020). Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Archives of Medical Research*. 51(7): 741–742.
- Kariyawasam RM., Julien DA., Jelinski DC., Larose SL., Rennert-May E., Conly JM., et al. (2022). Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 11:45
- Klutts GN., Squires A., Bowman SM., Bhavaraju A., Kalkwarf KJ. (2022). Increased Lengths of Stay, ICU, and Ventilator Days in Trauma Patients with Asymptomatic COVID-19 Infection. *American Surgeon*. 88(7):1522–1525.
- Kumar A., Jaggi S., Singh S., Dutta K. (2021). Covid-19 pneumonia: An unusual radiological presentation. *Indian Journal of Tuberculosis*. 68(4):527–528.
- Luque S., Benítez-Cano A., Larrañaga L., Sorli L., Navarrete ME., Campillo N., et al. (2021). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem by extended or continuous infusion in low body weight critically ill patients. *Antibiotics*.10:666.
- Mansab F., Donnelly H., Kussner A., Neil J., Bhatti S., Goyal K. (2021). Oxygen and Mortality in COVID-19 Pneumonia: A Comparative Analysis of Supplemental Oxygen Policies and Health Outcomes Across 26 Countries. *Frontiers in Public Health*. 9:580585

- Ng TM., Ong SWX., Loo AYX., Tan SH., Tay HL., Yap MY., et al. (2022). Antibiotic Therapy in the Treatment of COVID-19 Pneumonia: Who and When? *Antibiotics*. 11:184
- Rees EM., Nightingale ES., Jafari Y., Waterlow NR., Clifford S., Carl CA., et al. (2020). COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. *BMC Medicine*. 18:270
- Rousan LA., Elobeid E., Karrar M., Khader Y. (2020). Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. 20:245
- Rozaliyani A., Savitri AI., Setianingrum F., Shelly TN., Ratnasari V., Kuswindarti R., et al. (2020). Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 52(3):246-254
- Sieswerda E., de Boer MG., Bonten MMJ., Boersma WG., Jonkers RE., Aleva RM., et al. (2021). Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 27:61–66.
- Soemarwoto RA., Marlina N., Mustofa S., Sinaga F., Gozali A., Dwi R., Hapsari TK. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Pneumonia Patients in Abdoel Moeloek Regional Public Hospital, Bandar Lampung, Indonesia. *JK Unila*. 4(1):1-11
- Soni M., Gopalakrishnan R., Vaishya R., Prabu P. (2020). D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 14(6):2245–2249.
- Surendra H., Elyazar IR., Djaafara BA., Ekawati LL., Saraswati K., Adrian V., et al. (2021). Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. 9:100108
- Susilo A., Martin RC., Pitoyo CW., Djoko SW., Yulianti M., Sinto R., et al. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Pustaka. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 7;1:45-67
- Tetaj N., Capone A., Stazi, GV., Marini MC., Garotto G., Busso D., et al. (2022). Epidemiology of ventilator-associated pneumonia in ICU COVID-19 patients: an alarming high rate of multidrug-resistant bacteria. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2: 36.
- Zaragoza R., Vidal-Cortés P., Aguilar G., Borges M., Diaz E., Ferrer R., et al. (2020). Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 24:383