

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi pada saluran pernafasan bawah seperti pneumonia dan bronkiolitis menjadi salah satu masalah global yang dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas. Menurut data *Global Burden of Diseases* (GBD) pada tahun 2019, infeksi ini menjangkit 489 juta jiwa di seluruh dunia terutama anak-anak usia < 5 tahun dan orang dewasa usia > 70 tahun. Berdasarkan data infeksi pada saluran pernafasan bawah, diketahui bahwa pneumonia menyumbang 5-15% dari semua infeksi pernafasan dan perburukan kondisi lebih banyak terjadi pada lanjut usia dengan komorbiditas (Torres *et al.*, 2021).

Kasus infeksi pada sistem pernafasan diperparah dengan adanya penyebaran virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan terjadinya COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) (Alipoor *et al.*, 2020). Penularan COVID-19 sangat cepat dan perburukan kondisi pasien COVID-19 dapat menurunkan respon imun bawaan sehingga meningkatkan risiko terjadinya koinfeksi. Perburukan kondisi seperti penurunan respon imun pada saluran pernafasan pasien COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya koinfeksi terutama koinfeksi pneumonia yang sangat mudah menginfeksi inang ketika adanya penurunan respon imunitas pada saluran pernafasan. Adanya koinfeksi bakteri pneumonia pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas jika tidak ditangani dengan tepat (Toombs *et al.*, 2021).

Pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia umumnya akan mengalami gejala pada tahap awal seperti demam, batuk kering, sesak nafas hingga perubahan radiologi pada paru-paru. Gejala ini dapat memburuk dan menyebabkan terjadinya kejadian yang tidak dikehendaki seperti mortalitas. Angka kejadian mortalitas sebagian besar terjadi pada pasien berusia > 40 tahun, dimana usia yang lebih tua dikaitkan dengan kondisi dan hasil COVID-19 yang buruk (Soemarwoto *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Mahendra

et al. (2021) secara retrospektif pada salah satu rumah sakit di India Selatan, kejadian mortalitas pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia parah dapat mencapai angka 56,6%. Dalam kasus ini, kejadian mortalitas lebih banyak terjadi pada pasien dengan usia > 50 tahun, tingkat pernafasan > 23/menit saat masuk rumah sakit dan memiliki riwayat penyakit lain (komorbiditas).

Penatalaksanaan COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dapat dilakukan dengan terapi antibiotik sesuai derajat keparahan pneumonia (Burhan *et al.*, 2020). Adanya koinfeksi oleh bakteri pneumonia seperti *S. pneumoniae* menyebabkan pentingnya terapi antibiotik pada kasus ini (Toombs *et al.*, 2020). Berdasarkan Buku Pedoman Pneumonia COVID-19 oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2020, pada pneumonia ringan atau tidak berat dapat diberikan terapi kombinasi antibiotik golongan betalaktam dengan makrolida atau monoterapi fluorokuinolon. Sedangkan pada pneumonia berat dapat diberikan terapi kombinasi antibiotik golongan betalaktam dengan makrolida atau betalaktam dengan fluorokuinolon. Salah satu penilaian derajat keparahan pneumonia yang dapat digunakan adalah teknik *Pneumonia Severity Index* (PSI) karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dibandingkan teknik lain karena adanya beberapa parameter dalam analisa PSI seperti usia, komorbiditas dan hipokseミア yang berhubungan dengan peningkatan risiko kematian terutama pada pasien dengan COVID-19 (Satici *et al.*, 2020). Pengelompokan derajat keparahan pneumonia dengan teknik PSI dapat menjadi faktor pendukung dalam pemilihan terapi antibiotik yang tepat bagi pasien (Grief, Samuel N; Loza, 2018).

Penggunaan terapi antibiotik apabila tidak digunakan secara tepat dapat menimbulkan risiko resistensi bakteri (Ng *et al.*, 2022). Salah satu penelitian terbaru di New York menunjukkan sebanyak 69% pasien menerima antibiotik yang tidak tepat dalam penatalaksanaan terapi pneumonia (T. Nguyen *et al.*, 2022). Sedangkan di Indonesia, pada penelitian Manggau & Djaharuddin (2022) dilakukan evaluasi kualitatif antibiotik pasien CAP (*Community-acquired pneumonia*) di instalasi rawat inap RSUD Kota Makassar dengan metode *gyssens* pada 74 sampel. Dari penelitian ini hanya 18,9% pasien mendapatkan terapi obat yang tepat; 67,6% pasien seharusnya bisa mendapatkan antibiotik yang lebih

efektif; 12,2% pasien seharusnya bisa mendapatkan antibiotik yang lebih aman dan 1,4% pasien mendapatkan antibiotik yang tidak tepat dosis.

Pemantauan penggunaan antibiotik perlu dilakukan melalui evaluasi kualitatif maupun kuantitatif. Evaluasi kuantitatif berperan dalam mengevaluasi ketepatan jumlah penggunaan antibiotik bagi pasien, sedangkan evaluasi kualitatif berperan dalam mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik selama proses terapi (Menteri Kesehatan RI, 2015). Terdapat banyak parameter yang digunakan dalam evaluasi antibiotik seperti ketepatan dosis, ketepatan interval pemberian, rute pemberian, dan lainnya sehingga dapat diketahui kesesuaian penggunaan antibiotik untuk menunjang ketelitian dalam pemberian antibiotik pada pasien (Fadlilah *et al.*, 2016).

Metode evaluasi kualitatif yang hingga saat ini banyak digunakan adalah metode *gyssens* yang memiliki keunggulan yaitu hasil yang diperoleh lebih teliti, jelas dan detail (Rokhmah *et al.*, 2022). Pada penelitian Lardo *et al.* (2020), dijelaskan bahwa penggunaan metode *gyssens* dalam evaluasi kualitatif antibiotik terbukti mampu menghasilkan kualitas penggunaan antibiotik yang lebih baik setelah evaluasi dilakukan. Ketepatan evaluasi kualitatif dengan metode *gyssens* dapat menjadi tolak ukur dalam pemberian terapi antibiotik sehingga terapi yang diberikan dapat disesuaikan dengan buku pedoman.

Pada evaluasi kuantitatif antibiotik dapat digunakan sistem pengukuran *Prescribed Daily Dose* (PDD) untuk menjabarkan dosis rata-rata yang diresepkan kepada pasien setiap harinya (Zulfa & Yunitasari, 2017). Nilai PDD dapat ditentukan berdasarkan studi resep, catatan medis, dan wawancara langsung pada pasien (WHO, 2013). Analisis dengan metode PDD sangat memperhitungkan tingkat keparahan penyakit dan pasien serta beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, berat badan, dan farmakokinetik (Hollingworth & Kairuz, 2021). Penggunaan metode PDD menjadi parameter kuantitatif yang lebih baik dalam mencerminkan intensitas penggunaan pasien terhadap antibiotik (Zulfa & Yunitasari, 2017).

Berdasarkan data evaluasi penggunaan antibiotik yang telah dijabarkan sebelumnya, sangat penting dilakukan evaluasi kualitatif dan kuantitatif untuk

menilai ketepatan dan kebijakan penggunaan antibiotik khususnya pada kasus COVID-19 dengan koinfeksi bakteri pneumonia sebagai parameter untuk mengurangi risiko permasalahan dalam terapi. Oleh karena itu, akan dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dengan metode *gyssens* dan evaluasi kuantitatif dengan metode PDD pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi bakteri pneumonia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Dharma Yadnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa sajakah permasalahan dalam penggunaan antibiotik berdasarkan metode *gyssens* pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Dharma Yadnya?
2. Berapakah nilai kuantitas terapi antibiotik pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Dharma Yadnya berdasarkan metode penilaian PDD?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui permasalahan dalam penggunaan antibiotik berdasarkan metode *gyssens* pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Dharma Yadnya.
2. Untuk mengetahui nilai kuantitas terapi antibiotik pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Dharma Yadnya berdasarkan metode penilaian PDD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi referensi bagi tenaga kesehatan untuk menghindari risiko adanya permasalahan dalam terapi antibiotik yang serupa dengan kasus-kasus sebelumnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi rujukan dan bahan pertimbangan dalam penentuan terapi pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia bagi tenaga kesehatan khususnya farmasi.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca khususnya tenaga kesehatan mengenai pentingnya identifikasi dan evaluasi terapi antibiotik untuk mencegah kejadian resistensi bakteri yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi strain baru dari coronavirus yang disebut dengan virus SARS-CoV-2 (Aditia, 2021). Penurunan respon imun bawaan pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko infeksi bakteri sehingga pasien dapat mengalami koinfeksi. Pasien COVID-19 umumnya rentan mengalami koinfeksi bakteri pneumonia (Toombs *et al.*, 2021). Gejala utama yang umumnya timbul pada penderita COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia adalah demam, batuk dan sakit tenggorokan serta sesak atau kesulitan bernafas. Kategori pneumonia timbul beragam sesuai dengan keparahan gejala dan komplikasi yang dialami (Burhan *et al.*, 2020). Adapun beberapa kategori pneumonia berdasarkan derajat keparahan menurut Buku Pneumonia COVID-19 oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2022 adalah :

1. Pneumonia ringan

Pada pasien penderita pneumonia ringan, gejala yang umumnya muncul adalah demam, batuk serta sesak nafas dan pasien tidak mengalami tanda-tanda pneumonia berat. Anak-anak dengan diagnosis pneumonia ringan biasanya akan mengalami batuk dan kesulitan bernafas atau sesak yang disertai dengan nafas cepat namun tidak ada tanda pneumonia berat (Burhan *et al.*, 2020).

Tabel 2.1 Frekuensi nafas pada anak penderita pneumonia ringan

Usia	Frekuensi nafas
< 2 bulan	≥ 60 x/menit
2-11 bulan	≥ 50 x/menit
1-5 tahun	≥ 40 x/menit

Sumber : Burhan et al. (2020)

2. Pneumonia berat

a. Pasien dewasa

Gejala yang umumnya timbul adalah demam serta adanya infeksi pada saluran nafas. Tanda lain yang dapat dilihat dari frekuensi nafas pasien $> 30x$ /menit, adanya distress pernafasan berat serta saturasi oksigen $< 90\%$ pada udara terbuka (Burhan *et al.*, 2020).

b. Pasien anak

Gejala yang umumnya timbul adalah batuk yang disertai dengan kesulitan bernafas. Untuk lebih spesifik, pasien biasanya akan mengalami setidaknya satu dari tanda- tanda dibawah ini:

- 1) Sianosis sentral atau $SpO_2 < 90\%$.
- 2) Distress pernafasan berat (tarikan dinding dada berat).
- 3) Munculnya tanda-tanda pneumonia berat seperti tidak mampu minum atau menyusui dengan baik, penurunan kesadaran, kejang dan takipnea.

Diagnosis pneumonia berat dilakukan berdasarkan pengamatan klinis untuk mendapatkan hasil penunjang (Burhan *et al.*, 2020).

Selain klasifikasi di atas, terdapat metode lain untuk menentukan klasifikasi pneumonia khususnya pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia. Salah satu metode lain dapat digunakan adalah pengelompokan pasien dengan acuan tabel *pneumonia severity index* (PSI). Pengelompokan PSI dibagi menjadi 5 kelas risiko dengan 2 klasifikasi derajat keparahan pneumonia yaitu pneumonia ringan untuk kelas risiko I-III dan pneumonia berat untuk kelas risiko IV dan V. Terdapat 20 faktor dalam klasifikasi PSI yang harus disesuaikan dengan kondisi pasien untuk menentukan kelas risiko pneumonia. Setiap faktor akan berisi skor sehingga nantinya skor yang didapat oleh pasien akan digunakan sebagai acuan untuk menentukan kelas risiko dan derajat keparahan yang sesuai bagi pasien. PSI ini telah dikenal secara luas sebagai media sederhana untuk memperkirakan risiko kematian dalam 30 hari serta untuk stratifikasi tinggi rendahnya risiko hasil yang buruk pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia (Satici *et al.*, 2020).

Tabel 2.2 Faktor-faktor dalam pengelompokan PSI

FAKTOR	SKOR
Usia Pasien	
Laki-laki	Usia
Perempuan	Usia-10
Tinggal di panti jompo	+10
Penyakit Penyerta	
Penyakit neoplastik	+30
Penyakit hati	+20
Gagal jantung kongestif	+10
Penyakit serebrovaskular	+10
CKD (<i>Chronic Kidney Disease</i>)	+10
Gejala Saat Diagnosis	
Psikosis akut	+20
Tingkat pernafasan > 30/menit	+20
Tekanan sistolik < 90 mmHg	+15
Suhu Tubuh < 35°C atau > 40°C	+15
Detak jantung > 125/menit	+10
Pemeriksaan Laboratorium	
pH darah arteri < 7,33	+30
BUN (<i>Blood Urea Nitrogen</i>) > 30 mg/dL	+20
Serum natrium < 130 meq/L	+20
Serum glukosa > 250 mg/dL	+10
Hemoglobin < 9 mg/dL	+10
Tekanan oksigen parsial < 60 mmHg	+10
Efusi pleura	+10

Sumber : Satici et al. (2020)

Tabel 2.3 Klasifikasi pneumonia berdasarkan PSI (*Pneumonia Severity Index*)

Kelas Risiko PSI	Skor PSI	Derajat Keparahan
I	< 50	Pneumonia ringan (<i>low risk</i>)
II	≤ 70	
III	71-90	
IV	91-130	Pneumonia berat (<i>high risk</i>)
V	≥ 130	

Sumber : Satici et al. (2020)

2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi

Pneumonia merupakan salah satu kasus infeksi menular yang paling umum dalam praktik klinis dan salah satu penyebab kasus kematian pasien di dunia. Secara garis besar, terdapat beberapa bakteri gram negatif yang menyebabkan infeksi pneumonia yaitu *Klebsiella pneumoniae* (20,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,5%), *Acinetobacter baumannii* (7,3%), *Haemophilus parainfluenzae* (6,7%), dan *Haemophilus influenzae* (5,9%). Sedangkan bakteri gram positif yang paling umum menyebabkan pneumonia adalah *Staphylococcus aureus* (8,9%) dan *Streptococcus pneumoniae* (5,9%) (Osman *et al.*, 2021).

Patofisiologi pneumonia melibatkan dua mekanisme utama sehingga menyebabkan terjadinya peradangan pada paru-paru. Yang pertama, inhalasi dapat menyebabkan terjadinya pneumonia karena adanya mikroorganisme yang tetap tersuspensi di udara dan tidak terpengaruh oleh mekanisme pertahanan sel inang. Selain inhalasi, terjadinya aerolisasi juga menjadi rute infeksi pneumonia oleh bakteri intraseluler. Mekanisme yang kedua adalah terjadinya aspirasi flora orofaring oleh bakteri, dimana bakteri akan menyerang orofaring melalui interaksi mikroba dengan reseptor seluler (Sialer *et al.*, 2014).

Infeksi pneumonia akan menyebabkan terjadinya penumpukan cairan atau nanah pada paru-paru sehingga paru-paru menjadi kaku. Hal ini menyebabkan frekuensi nafas pasien menjadi lebih cepat. Dalam perkembangan infeksi yang lebih buruk, paru-paru akan semakin kaku dan tidak dapat berkontraksi dengan baik. Semakin banyak penumpukan cairan atau nanah pada paru-paru, maka semakin kaku paru-paru sehingga kelas risiko pneumonia semakin berat. Penyebaran infeksi umumnya terjadi karena adanya penyebaran melalui droplet sehingga bakteri akan menetap di alveoli yang menyebabkan munculnya respon inflamasi pada paru-paru (Akter & Jahan, 2015).

Penelitian sebelumnya pada hewan dan manusia dengan infeksi pneumonia menunjukkan bahwa terjadinya hipoksia paru menyebabkan vasokonstriksi untuk menghindari perfusi alveoli dan redistribusi aliran darah ke bagian paru-paru yang memiliki sistem pertukaran udara baik. Namun, respon ini tidak banyak terjadi pada pasien pneumonia karena adanya vasodilatasi prostasiklin. Peradangan

sistemik yang berkepanjangan dan translokasi bakteri ke darah akan menyebabkan sepsis yang ditandai dengan respon proinflamasi dan antiinflamasi. Respon proinflamasi akan mengeliminasi patogen yang menyerang dan respon ini dianggap sebagai penyebab kerusakan jaringan. Sedangkan respon antiinflamasi akan membatasi cedera jaringan namun meningkatkan kerentanan terhadap infeksi sekunder (Sialer *et al.*, 2014).

Saat ini, infeksi kombinasi antara virus SARS-CoV-2 dengan bakteri penyebab pneumonia banyak dicurigai. Koinfeksi pneumonia pada pasien COVID-19 dapat dilihat dari adanya leukositosis neutrofilik yaitu terjadinya peningkatan jumlah neutrofil dalam tubuh. Kondisi ini menjadi salah satu parameter adanya koinfeksi pneumonia pada pasien COVID-19 karena infeksi SARS-CoV-2 tanpa koinfeksi akan menunjukkan jumlah leukosit yang normal atau dengan limfopenia. Selain itu, peningkatan kebutuhan oksigen pada pasien COVID-19 dan perubahan karakter dahak juga dapat disebabkan oleh adanya koinfeksi pneumonia (Wu *et al.*, 2020).

Koinfeksi pada pasien COVID-19 terjadi akibat adanya penurunan respon imun bawaan sehingga pertahanan imunitas saluran pernafasan terhadap bakteri juga akan menurun. Penurunan ini akan mempermudah jalan bakteri untuk menginfeksi yang menyebabkan terjadinya koinfeksi pada saluran pernafasan. Beberapa bakteri penyebab pneumonia yang ditemukan dapat menyebabkan koinfeksi bakteri pasien COVID-19 adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Toombs *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2020).

2.1.3 Penatalaksanaan

Pasien yang didiagnosis COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia harus mendapatkan penatalaksanaan yang tepat untuk menghindari kejadian yang tidak diinginkan (Burhan *et al.*, 2020). Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penatalaksanaan COVID-19 dengan koinfeksi bakteri pneumonia adalah:

1. Dilakukan isolasi pada semua kasus berdasarkan gejala klinis yang dialami.
2. Mengimplementasi pencegahan dan pengendalian infeksi.

3. Untuk menilai perkembangan penyakit digunakan serial foto toraks.
4. Pemberian suplemen oksigen kepada pasien dengan SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*), *distress* nafas, hipoksemia atau syok.

Pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi bakteri pneumonia umumnya diberikan terapi antibiotik sebagai penanganan pertama pada infeksi bakteri. Selain itu, diberikan terapi penunjang untuk mengatasi gejala lain yang dirasakan pasien seperti pemberian parasetamol dan pemberian obat lain jika pasien memiliki riwayat penyakit lain atau komorbid. Pemberian vitamin pada pasien sama pentingnya untuk menunjang perbaikan kondisi pasien (Burhan *et al.*, 2020).

2.2 Terapi Antibiotik COVID-19 dengan Koinfeksi Bakteri Pneumonia

Pengobatan pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia harus didasari oleh derajat keparahan serta risiko perburukan kondisi pasien dengan mempertimbangkan kondisi lain seperti komorbiditas. Pasien dengan derajat keparahan berat ataupun pasien yang memiliki risiko signifikan harus menjalani perawatan di rumah sakit sehingga mempermudah pemantauan pasien (Thirkell *et al.*, 2022). Semua pasien yang terdiagnosa COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia baik pasien yang menjalani rawat inap maupun rawat jalan harus menerima terapi antibiotik.

Pasien pneumonia yang menjalani rawat inap di rumah sakit dengan derajat keparahan rendah dan tanpa adanya komplikasi dapat menerima terapi antibiotik selama 5 hari. Namun jika pasien terdiagnosis dengan derajat keparahan berat, maka pemberian antibiotik yang disarankan adalah 7 hingga 10 hari dan dapat diperpanjang menjadi 14 hingga 21 hari sesuai dengan data pemeriksaan klinis pasien (Amer & van Bree, 2022).

Dikutip dari Buku Pedoman Pneumonia COVID-19 oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2020 dan *Guideline American Thoracic Society* Tahun 2019, terdapat beberapa terapi antibiotik yang dianjurkan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia rawat inap sesuai tingkat keparahan penyakit (Metlay *et al.*, 2019).

Tabel 2.4 Pilihan terapi antibiotik pasien pneumonia rawat inap

Kategori Pneumonia	Terapi Anjuran	MRSA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko MRSA	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pneumonia ringan	β -laktam + Makrolida * atau Fluorokuinolon respirasi#	Tambahan meliputi MRSA** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Tambahan mengikuti <i>P. aeruginosa</i> ** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Kultur, jika positif berikan antibiotik untuk MRSA	Kultur, jika positif berikan antibiotik untuk <i>P. aeruginosa</i>
Pneumonia berat	β -laktam + Makrolida * atau β -laktam + Fluorokuinolon respirasi#	Tambahan meliputi MRSA** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Tambahan meliputi <i>P. aeruginosa</i> ** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Tambahan meliputi MRSA dan PCR nasal	Beri tambahan obat untuk <i>P. aeruginosa</i> dan kultur untuk menentukan langkah terapi selanjutnya

Sumber : Metlay et al. (2019)

Keterangan :

- * *Ampicillin-sulbactam* (1,5-3 g setiap 6 jam), *Cefotaxime* 1-2 g/8 jam, *Ceftriaxone* 1-2 g/hari atau *Ceftaroline* 600 mg/12 jam DAN *Azithromycin* 500 mg/hari atau *Clarithromycin* 500 mg 2x sehari.
- # *Levofloxacin* 750 mg/hari atau *Moxifloxacin* 400 mg/hari.
- ** *Vancomycin* 15 mg/kg setiap 12 jam sesuai kebutuhan atau *Linezolid* 600 mg setiap 12 jam.
- *** *Piperacillin-tazobactam* (4,5 g/6 jam), *Cefepime* (2 g/8 jam), *Ceftazidime* (2 g/8 jam), *Imipenem* (500 mg/6 jam), *Meropenem* (1 g/8 jam) atau *Aztreonam* (2 g/8 jam)

2.2.1 β -laktam

Golongan antibiotik β -laktam akan bekerja dengan mengganggu proses pembentukan dinding sel bakteri yang merupakan hasil dari ikatan kovalen dengan protein pengikat penisilin esensial. Yang termasuk kedalam protein pengikat penisilin esensial adalah enzim yang terlibat dalam langkah-langkah terminal peptidoglikan ikatan silang pada bakteri gram negatif dan bakteri gram positif (Bush & Bradford, 2016).

Berdasarkan penelitian, direkomendasikan terapi β -laktam dan terapi kombinasinya dengan golongan antibiotik lain untuk pengelolaan terapi pasien rawat inap dengan kategori pneumonia ringan hingga berat. Kombinasi obat golongan β -laktam dengan makrolida banyak digunakan saat ini karena kombinasi penggunaan makrolida dengan β -laktam menunjukkan hasil yang baik seperti pengurangan waktu rawat inap di rumah sakit dan ditemukannya angka kematian yang rendah secara keseluruhan dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kematian antar kelompok (Metlay *et al.*, 2019; Shumilak & Sligl, 2018).

Selain dikombinasikan dengan makrolida, obat-obat golongan β -laktam juga dapat dikombinasikan dengan antibiotik golongan fluorokuinolon. Menurut penelitian, kombinasi penggunaan 2 golongan obat yang berbeda menunjukkan adanya manfaat yang lebih besar karena adanya peningkatan pemilihan agen antibiotik yang sesuai (Bassetti *et al.*, 2018). Kombinasi dari obat golongan β -laktam dan fluorokuinolon direkomendasikan bagi pasien pneumonia dengan kategori berat karena sistem kerjanya yang dapat menurunkan kejadian mortalitas pada pasien (Metlay *et al.*, 2019).

Terdapat beberapa obat dari golongan β -laktam yang digunakan untuk terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia menurut Buku Pedoman Pneumonia COVID-19 oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2022, diantaranya adalah:

1. *Ampicillin-sulbactam*

Ampicillin bersifat bakterisidal yang bekerja melalui ikatan dengan reseptor primer yaitu protein pengikat penisilin. Ikatan ini akan menghambat sintesis

peptidoglikan dinding sel yang dapat menyebabkan lisis dan kematian sel (Martindale, 2014). Kombinasi β -laktam dengan inhibitor β -laktamase seperti *ampicillin-sulbactam* akan memperluas spektrum β -laktam dengan mencegah terjadinya hidrolisis akibat inhibitor β -laktamase (Penwell *et al.*, 2015). Antibiotik golongan β -laktam ini diindikasikan sebagai terapi pengobatan CAP kategori sedang hingga parah yang disebabkan oleh infeksi bakteri *S. pneumoniae*, MSSA, *H. influenzae*, dan *M. catarrhalis* (Welte *et al.*, 2019).

2. Cefotaxime

Antibiotik ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Cincin β -laktam pada *cefotaxime* akan mengikat protein pengikat penisilin dan menghambat transpeptidase dalam sintesis dinding sel peptidoglikan bakteri. *Cefotaxime* merupakan salah satu antibiotik golongan β -laktam yang umumnya digunakan dalam terapi pengobatan infeksi bakteri gram-positif, bakteri gram-negatif, dan bakteri anaerob (Jain, 2022). Terdapat beberapa bakteri penyebab utama pneumonia yang juga sensitif terhadap *S. aureus* dan *S. pneumoniae* yang telah dibuktikan efektivitasnya berdasarkan penelitian (Ginsburg *et al.*, 2013; Roca-Oporto *et al.*, 2019).

3. Ceftriaxone

Antibiotik ini termasuk dalam agen bakterisidal yang bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Inti β -laktam pada *ceftriaxone* akan berikatan dengan karboksipeptidase, endopeptidase dan transpeptidase dalam membran sitoplasma bakteri (Khan *et al.*, 2017). *Ceftriaxone* banyak digunakan pada terapi pengobatan CAP kategori sedang hingga berat yang disebabkan oleh infeksi bakteri *S. pneumoniae*, MSSA, *E. Coli*, *H. Influenzae*, *H. parainfluenzae*, dan *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, dan *Serratia marcescens* (Welte *et al.*, 2019). Selain itu, pada penelitian Ito *et al.* (2019) telah dibuktikan bahwa terapi kombinasi *ceftriaxone* dan *azithromycin* pada sampel tikus yang terinfeksi bakteri *Pneumococcal pneumonia* secara signifikan dapat membunuh bakteri dan menekan pengeluaran CTLA-4 dan PD-1 dalam sel T helper dan sel T regulator.

4. *Ceftaroline*

Ceftaroline dapat memberikan efek bakterisidal dengan mengikat protein pengikat penisilin yang mengakibatkan terjadinya gangguan sintesis dinding sel bakteri, lisis sel dan kematian sel. Tidak seperti antibiotik β -laktam lainnya, *ceftaroline* memiliki afinitas pengikatan yang tinggi untuk mengikat protein pengikat penisilin 2A (PBP2A) yang menyebabkan *ceftaroline* lebih efektif dalam melawan MRSA dan MSSA. Pada umumnya, *ceftaroline* digunakan pada pasien CAP kategori sedang hingga berat yang disebabkan oleh infeksi bakteri *S. pneumoniae*, MSSA, *E. Coli*, *H. Influenzae*, *H. parainfluenzae*, dan *K. pneumoniae* (Welte *et al.*, 2019).

2.2.2 Makrolida

Mekanisme kerja pada obat golongan makrolida pada umumnya dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui pengikatan reversibel dari subunit ribosom 50S ke ribosom 23S (Shumilak & Sligl, 2018). Diketahui bahwa golongan makrolida memiliki aktivitas imunomodulator, dimana pada terapi pneumonia golongan ini akan bertindak dengan mengurangi kadar sitokin proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi. Makrolida memiliki efek pada sel struktural saluran pernafasan seperti sel endotel dan epitel terutama pada ekspresi adhesi molekul. Berdasarkan penjelasan ini, diketahui bahwa makrolida tidak hanya menghambat sintesis protein namun juga sebagai penghambat kuat produksi pneumolisin hingga pada konsentrasi sub inhibitor (Ceccato *et al.*, 2019). Beberapa obat golongan makrolida yang dapat digunakan pada terapi pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia adalah :

1. *Azithromycin*

Azithromycin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri, melemahkan *quorum-sensing* bakteri, dan mengurangi pembentukan biofilm (Parnham *et al.*, 2014). Keberhasilan terapi *azithromycin* yang dikombinasikan dengan golongan β -laktam ditunjang oleh tiga mekanisme utama yaitu hambatan pada bakteri patogen, efek sinergi dari kombinasi β -laktam dengan makrolida, serta imunomodulator *azithromycin*. Berdasarkan penelitian, bakteri penyebab

pneumonia yang paling banyak terdeteksi sensitif terhadap *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan *Chlamydothila pneumonia* (Ito *et al.*, 2019).

Efek sinergi kombinasi *azithromycin* juga menunjukkan hasil positif. Telah dibuktikan bahwa terapi kombinasi *ceftriaxone* dan *azithromycin* secara signifikan dapat membunuh bakteri *Pneumococcal pneumonia* dan menekan pengeluaran CTLA-4 dan PD-1 dalam sel T helper dan sel T regulator. Hal ini tentunya tidak terlepas dari efek imunomodulator *azithromycin* terutama pada interaksi host-patogen, fungsi sel epitel dan sel inflamasi, peningkatan pembersihan mukosiliar (Ito *et al.*, 2019).

2. *Clarithromycin*

Ditinjau dari mekanisme kerja dan efek yang dihasilkan terdapat kemiripan antara *azithromycin* dan *clarithromycin*, dimana aktivitas imunomodulator berperan penting dalam perlawanan terhadap bakteri patogen. Bakteri yang menjadi sasaran utama *clarithromycin* adalah *S. pneumoniae*. Namun, penelitian pada artikel Stuart *et al.* (2013) menunjukkan bahwa *clarithromycin* dapat mengaktifkan makrofag yang menyebabkan kaskade inflamasi menghasilkan plak yang lebih rentan dari waktu ke waktu sehingga dapat menimbulkan sistem koroner akut. Sehingga dalam penggunaannya diperlukan pemantauan pada sistem kardiovaskular.

2.2.3 Fluorokuinolon

Fluorokuinolon bekerja dengan menghambat dua enzim yang terlibat dalam sintesis DNA bakteri dengan menargetkan DNA girase dan DNA topoisomerase IV (Aldred *et al.*, 2014). Kedua enzim adalah heterotetramer dengan dua subunit, dimana DNA girase dibentuk dengan GyrA2GyrB2 dan DNA topoisomerase IV sebagai ParC2ParE2 (Hooper & Jacoby, 2016). Tinjauan sistematis menemukan bahwa monoterapi fluorokuinolon secara signifikan menghasilkan lebih sedikit insiden kegagalan klinis, penghentian pengobatan dan efek diare daripada pemberian kombinasi β -laktam/makrolida pada pasien dengan kategori pneumonia ringan (Metlay *et al.*, 2019). Namun, monoterapi fluorokuinolon pada kategori berat menunjukkan peningkatan kasus kematian terutama pada pasien

yang termasuk dalam klasifikasi PSI kelas risiko V (Bender & Niederman, 2018). Pada terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia, terdapat dua antibiotik golongan fluorokuinolon yang direkomendasikan sebagai monoterapi ataupun dikombinasikan dengan golongan β -laktam (Burhan *et al.*, 2020).

1. *Levofloxacin*

Salah satu antibiotik golongan fluorokuinolon yang memiliki sifat bakterisida adalah *levofloxacin* dengan mekanisme kerja penghambatan sintesis DNA pada bakteri. *Levofloxacin* akan menghambat DNA girase yang menyebabkan terhambatnya relaksi DNA superkoil sehingga terjadi kerusakan untai DNA bakteri (Raini, 2017). Selain itu, *levofloxacin* juga memiliki efek antiinflamasi yang mampu menghambat sitokin inflamasi. Penelitian pada artikel Suzuki *et al.* (2019) menunjukkan bahwa 98% strain bakteri *S. pneumoniae* sensitif terhadap *levofloxacin*.

2. *Moxifloxacin*

Memiliki sifat bakterisida, *moxifloxacin* bekerja dengan memblokir replikasi DNA bakteri dengan ikatan pada DNA girase sehingga memungkinkan terjadinya pelepasan yang diperlukan untuk mereplikasi satu DNA heliks ganda menjadi dua (Raini, 2017). *Moxifloxacin* memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap hampir semua bakteri yang diisolasi dari pasien CAP seperti pada *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, dan *Mycoplasma pneumoniae* sehingga antibiotik ini menjadi pilihan pertama untuk mengatasi infeksi (Rahmel *et al.*, 2017).

2.2.4 Terapi MRSA

Pasien perlu diberikan tambahan antibiotik pada infeksi MRSA untuk menunjang kesembuhan pasien. Strain MRSA akan menghasilkan faktor virulen seperti *Panton-Valentine Leukocine* (PVL) yang berkontribusi dalam patogenesis penyakit. Dalam terapi MRSA, vankomisin dan linezolid secara umum akan bekerja dengan menghambat pembentukan faktor virulen sehingga patogenesis penyakit juga akan terhambat (Bender & Niederman, 2018).

1. *Vancomycin*

Vancomycin termasuk dalam golongan glikopeptida yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Pemberian *vancomycin* direkomendasikan untuk pasien *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) yang memiliki risiko *multidrug-resistance* karena terapi *vancomycin* mencakup pengobatan infeksi *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Selain itu, *vancomycin* juga sensitif pada bakteri *S. pneumoniae* dan *S. pyogenes* (Herawati *et al.*, 2022).

2. *Linezolid*

Linezolid merupakan salah satu antibiotik golongan *oxazolidinone* yang bekerja dengan menghambat sintesis bakteri melalui pengikatan Rrna pada subunit ribosom 30S dan 50S. Antibiotik ini juga dapat mencegah ekspresi elemen virulen yang menyebabkan penurunan jumlah racun yang diproduksi oleh patogen gram-positif. Telah diteliti bahwa *linezolid* dapat digunakan untuk pengobatan *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* termasuk *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ataupun *S. pneumoniae* yang resistensi terhadap banyak obat (Hashemian *et al.*, 2018).

2.2.5 Terapi *P. aeruginosa*

Seperti pasien yang terinfeksi MRSA, pasien yang terinfeksi *P. aeruginosa* juga perlu diberikan terapi antibiotik tambahan untuk meningkatkan kerja obat. Peningkatan resistensi *P. aeruginosa* telah diidentifikasi sebagai alasan utama dampak negatif pada pasien. Penelitian menunjukkan adanya manfaat dari terapi kombinasi karena adanya peningkatan pemilihan agen antibiotik yang sesuai. Dengan ini, keseimbangan pemberian antibiotik dini dan kemungkinan resistensi dapat dihindari dengan pemberian rejimen kombinasi saat dicurigai adanya infeksi *P. aeruginosa* (Bassetti *et al.*, 2018). Pada terapi *P. aeruginosa*, terapi tambahan yang dianjurkan sebagai anti-pseudomonal adalah aminoglikosida, *ceftazidime*, *cefepime*, *piperacillin*, *imipenem-cilastatin*, ataupun *meropenem* (Dipiro *et al.*, 2020).

1. *Piperacillin-tazobactam*

Piperacillin memiliki aktivitas bakterisida dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri dan aktif terhadap bakteri gram negatif terutama *P. aeruginosa* dan Enterobacteriaceae. Resistensi *P. aeruginosa* telah berkembang saat digunakan sebagai monoterapi, sehingga penggunaan *piperacillin* bersamaan dengan *tazobactam* dapat meningkatkan aktivitas piperacillin. Hingga saat ini, direkomendasikan pengobatan empiris pada terapi infeksi yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* dengan penisilin antipseudomonal spektrum luas seperti *piperacillin-tazobactam* (Martindale, 2014).

2. *Cefepime*

Merupakan salah satu antibiotik golongan sefalosporin generasi IV yang aktif terhadap berbagai bakteri gram-positif dan gram-negatif. Mekanisme kerja *cefepime* terhadap *P. aeruginosa* adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat secara kovalen enzim yang bertanggung jawab dalam tahap akhir transpeptidase selama sintesis dinding peptidoglikan (Martindale, 2014).

3. *Ceftazidime*

Ceftazidime memiliki aktivitas spektrum luas dan bersifat bakterisida dalam pengobatan infeksi. Sama seperti *cefepime*, *ceftazidime* juga bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik ini aktif terhadap beberapa bakteri gram-negatif seperti *P. aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei* dan Enterobacteriaceae (Martindale, 2014). Pada pasien yang mengalami infeksi pernafasan akut, *ceftazidime* sangat efektif untuk mengurangi gejala infeksi dan mengurangi jumlah sputum spesies *Pseudomonas* (Daikos *et al.*, 2021).

4. *Imipenem*

Imipenem memiliki spektrum aktivitas luas yang digunakan untuk infeksi bakteri berat yang disebabkan oleh organisme yang rentan. Seperti antibiotik lain yang termasuk dalam golongan *carbapenem*, *imipenem* bekerja dengan mengikat protein pengikat penisilin dan mengganggu proses sintesis dinding sel bakteri. *Imipenem* sensitif terhadap beberapa bakteri yang salah satunya adalah *P. aeruginosa*. *Imipenem* dengan cepat diinaktivasi oleh *renal dehydropeptidase I*

(DHP-1) sehingga pemberiannya dibarengi dengan *cilastatin* yang menjadi andalan dalam terapi empiris infeksi bakteri (Martindale, 2014).

5. *Meropenem*

Meropenem merupakan antibiotik yang harus dibatasi penggunaannya dan termasuk dalam golongan *carbapenem*. Antibiotik ini memiliki spektrum aktivitas luas sehingga banyak digunakan untuk pengobatan infeksi akut akibat bakteri yang resistensi terhadap antibiotik sebelumnya. Penelitian menunjukkan bahwa efektivitas *meropenem* sebagai terapi lini pertama pada infeksi saluran pernafasan salah satunya pneumonia dengan mortalitas rendah. Selain itu, *meropenem* juga berperan dalam pengobatan *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) yang disebabkan oleh bakteri gram-negatif seperti *P. aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae* (Herawati *et al.*, 2022).

6. *Aztreonam*

Aztreonam merupakan monobaktam pertama yang diperkenalkan. Antibiotik ini bersifat bakterisida yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Selain itu, *aztreonam* juga memiliki afinitas tinggi pada protein pengikat penisilin dari bakteri gram-negatif. Aktivitas bakterisida *aztreonam* hanya terbatas pada bakteri gram-negatif termasuk strain penghasil β -laktamase terutama pada penghambatan *P. aeruginosa* (Martindale, 2014).

2.3 Metodologi Penelitian

Penelitian merupakan proses penyelidikan terstruktur dengan ketelitian dan pikiran yang kritis untuk mengungkap fakta dari suatu permasalahan. Dilakukannya penelitian berkaitan erat dengan rumusan masalah untuk dapat menyimpulkan jawaban yang tepat. Suatu penelitian dapat dilakukan secara eksperimental maupun observasional (non eksperimental) dengan dua pilihan pendekatan yaitu pendekatan longitudinal yang meneliti suatu aspek pada seluruh periode waktu sehingga memerlukan waktu yang cukup panjang, ataupun pendekatan *cross sectional* yang meneliti proses pada tahap tertentu hanya dalam satu periode waktu (Sandu & Ali, 2015).

Penelitian yang umumnya digunakan pada ranah kesehatan adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Adapun keuntungan dari pendekatan *cross sectional* adalah memungkinkan pengamatan langsung pada masalah yang akan diteliti, dapat mengumpulkan informasi dalam waktu singkat dan relatif lebih murah, serta tidak memerlukan tindak lanjut dari partisipan (Zangirolami-raimundo & Leone, 2018). Namun pendekatan *cross sectional* rentan terhadap hasil bias sehingga diperlukan ketelitian dalam menafsirkan hasil penelitian. Selain itu, prevalensi hasil penelitian tergantung pada kejadian penyakit sehingga pendekatan ini dinilai belum cukup untuk memahami kejadian suatu penyakit (Setia, 2016). Maka dari itu, dalam penggunaan pendekatan *cross sectional* peneliti harus teliti dan dapat menyesuaikan penggunaannya dengan penelitian yang akan dilakukan.

Dalam pelaksanaan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*, pengumpulan data dapat dilakukan secara retrospektif maupun prospektif (Sandu & Ali, 2015). Retrospektif merupakan penelitian pada hasil paparan dan perkembangan penyakit melalui data rekam medis pada periode sebelumnya. Sedangkan studi prospektif merupakan penelitian pada perkembangan penyakit saat ini dan hingga terapi selesai diberikan sehingga membutuhkan waktu yang lama dalam pengumpulan data. Pada umumnya, desain retrospektif lebih disukai karena data yang diperlukan sudah tersedia. Ketersediaan data dengan segera menjadikan desain retrospektif relatif lebih murah dan masa penelitian menjadi lebih pendek. Namun, data yang didapatkan pada desain ini mungkin tidak lengkap, tidak akurat dan pengukurannya tidak konsisten (Sedgwick, 2018).

Setelah terkumpulnya data-data yang diperlukan dalam penelitian, penentuan sampel dapat dilakukan menggunakan teknik sampling. Terdapat dua teknik sampling yakni *probability sampling* yang merupakan teknik dimana seluruh populasi memiliki peluang menjadi sampel dan teknik *non-probability sampling* yang merupakan teknik yang memiliki faktor lain dalam penentuan sampel sehingga sampel tidak diacak. Dalam teknik *non-probability sampling*, terdapat beberapa cara pengambilan sampel yakni *purposive sampling*, *accidental*

sampling, quota sampling, saturation sampling, snowball sampling, dan total sampling (Fauzy, 2019).

Salah satu cara pengambilan sampel yang banyak digunakan adalah menggunakan *total sampling*. Teknik *total sampling* merupakan cara pengambilan sampel dengan seluruh anggota populasi diikutsertakan sebagai sampel penelitian, yang artinya jumlah sampel akan sama dengan jumlah populasi. Pada umumnya, populasi penelitian tidak terlalu banyak atau kurang dari 100 sehingga teknik *total sampling* dapat digunakan (Yunitasari *et al.*, 2019). Cara pengambilan sampel ini memiliki kelebihan yaitu tingkat kesalahan relatif lebih rendah karena seluruh populasi digunakan sebagai sampel. Hal ini juga menjadikan metode *total sampling* dianggap paling ukuran dan terlepas dari risiko kesalahan sampel. Namun cara pengambilan sampel dengan *total sampling* tidak dapat digunakan pada penelitian dengan jumlah populasi yang cukup besar (Putri *et al.*, 2018).

2.4 Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Salah satu indikator mutu kesesuaian penggunaan antibiotik untuk menghindari kejadian resistensi adalah dengan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Evaluasi kuantitatif berperan dalam mengevaluasi ketepatan jumlah penggunaan antibiotik bagi pasien, sedangkan evaluasi kualitatif berperan dalam mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik selama proses terapi (RI, 2015).

Metode evaluasi kualitatif yang banyak digunakan adalah metode *gyssens*. Metode ini disukai karena efektif dalam menilai penggunaan antibiotik yang rasional maupun yang tidak rasional (Anggraini *et al.*, 2021). Selain itu, hasil analisis yang diperoleh dari metode *gyssens* lebih teliti, jelas dan detail (Rokhmah *et al.*, 2022). Sedangkan untuk metode evaluasi kuantitatif dapat digunakan metode perhitungan *Defined Daily Dose* (DDD), *Prescribed Daily Dose* (PDD), ataupun *Drug Utilization 90%* (DU 90%) (WHO, 2013). Namun pada penelitian ini, analisis kuantitatif yang akan digunakan adalah metode *Prescribed Daily Dose* (PDD).

2.4.1 Evaluasi Kualitatif

Evaluasi kualitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan melalui rekam medis pemberian antibiotik pada pasien. Terdapat pertimbangan yang perlu diperhatikan dalam evaluasi ini yaitu kesesuaian diagnosis berdasarkan gejala klinis dan hasil laboratorium, indikasi obat, regimen dosis yang diberikan, keamanan obat dan kesesuaian harga dengan kondisi pasien (Menkes RI, 2015).

Sesuai dengan Permenkes RI Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit, evaluasi kualitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan menggunakan kategori/klasifikasi *gyssens*. Penggunaan metode ini sederhana dengan mengikuti diagram alir untuk mengevaluasi seluruh aspek persepsi antibiotik secara menyeluruh seperti penilaian alternatif antibiotik yang lebih efektif, antibiotik yang lebih tidak toksik, antibiotik yang lebih murah, spektrum antibiotik yang lebih sempit, lama waktu terapi, dosis pemberian, interval pemberian, rute pemberian dan waktu pemberian (Anggraini *et al.*, 2021). Metode *gyssens* pertama kali dikembangkan pada tahun 1992 untuk menilai resep antibiotik pada individu. Evaluasi menggunakan diagram *gyssens* dilakukan dengan cara menganalisis antibiotik dari kotak paling atas pada diagram. Namun, karena metode ini menggunakan penilaian secara retrospektif, kemungkinan data rekam medis yang hilang sering terjadi sehingga hasil evaluasi mungkin saja bias (Nelwan *et al.*, 2021).

Selain menggunakan metode *gyssens*, evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik juga dapat menggunakan metode wawancara. Metode ini dapat dilakukan dengan mewawancarai tenaga kesehatan ataupun pasien pengguna antibiotik. Namun metode ini tidak banyak digunakan karena dapat menghabiskan waktu yang lama dan pengambilan sampel tidak ideal terutama jika dilakukan dengan kontak pribadi. Selain itu, yang melakukan wawancara harus berpengalaman dan memiliki pengetahuan yang luas mengenai penggunaan antibiotik. Ketidaktahuan sampel yang diwawancarai juga dapat memberikan hasil yang bias dari penelitian yang dilakukan (Cantarero-arevalo *et al.*, 2022; Mcdermott *et al.*, 2017).

Pada metode *gyssens* terdapat kategori hasil yang dapat digunakan sebagai acuan penilaian kualitatif penggunaan antibiotik.

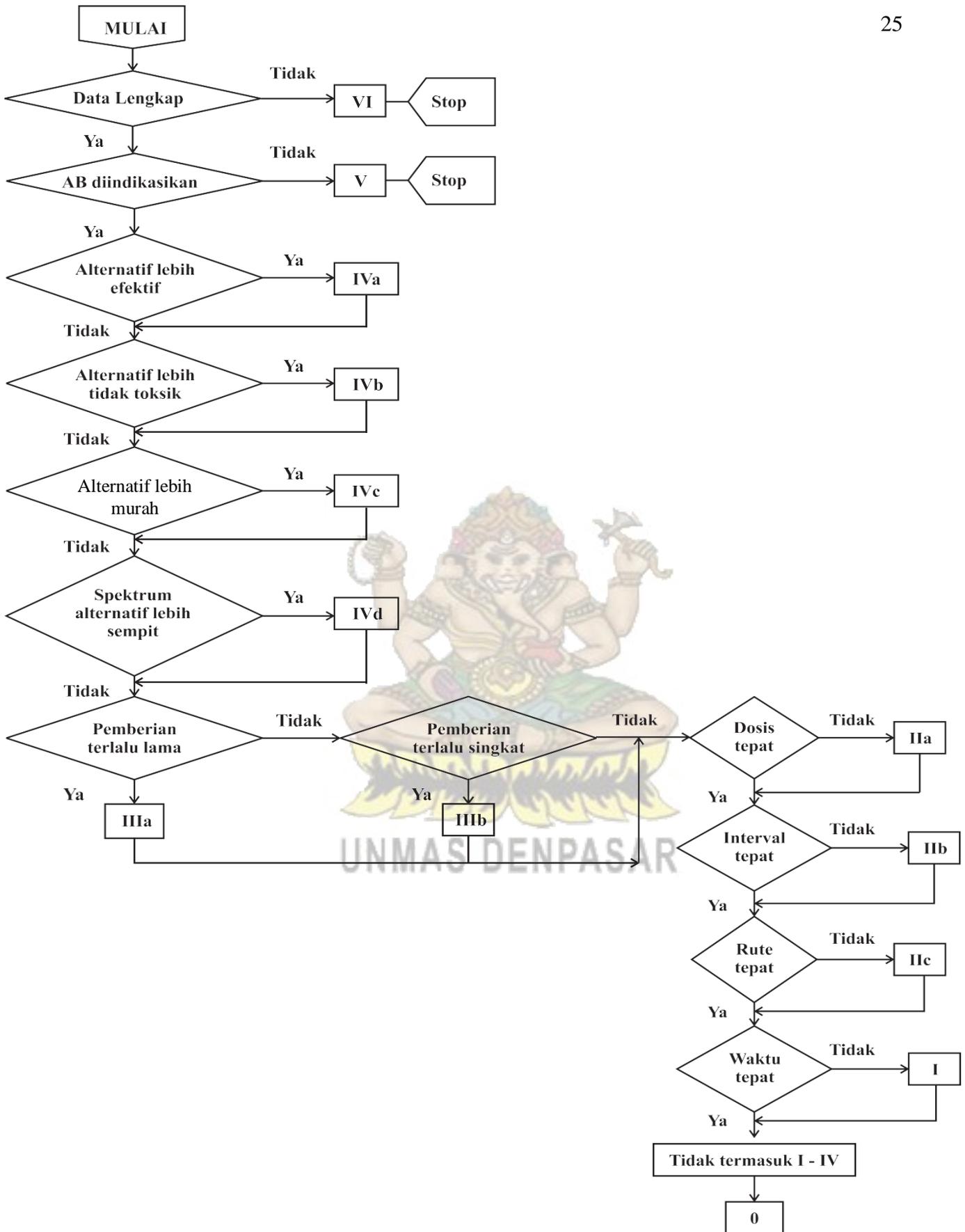
Tabel 2.5 Kategori hasil penilaian dengan metode *gyssens*

Kategori	Keterangan
0	Penggunaan antibiotik tepat/bijak
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
IIA	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
IIB	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
IIC	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
IIIA	Penggunaan antibiotik terlalu lama
IIIB	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
IVA	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
IVB	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
IVC	Ada antibiotik lain yang lebih murah
IVD	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
VI	Data rekam medis tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

Sumber : Menteri Kesehatan RI (2015)

Hasil evaluasi berdasarkan kategori di atas didapatkan setelah melakukan evaluasi penggunaan antibiotik pasien dengan diagram alir metode *gyssens*. Adapun diagram alir metode *gyssens* berdasarkan Permenkes RI Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit seperti gambar di bawah ini.

UNMAS DENPASAR



Sumber :Menteri Kesehatan RI (2015)

Gambar 2.1 Diagram alir metode gyssens

2.4.2 Evaluasi Kuantitatif

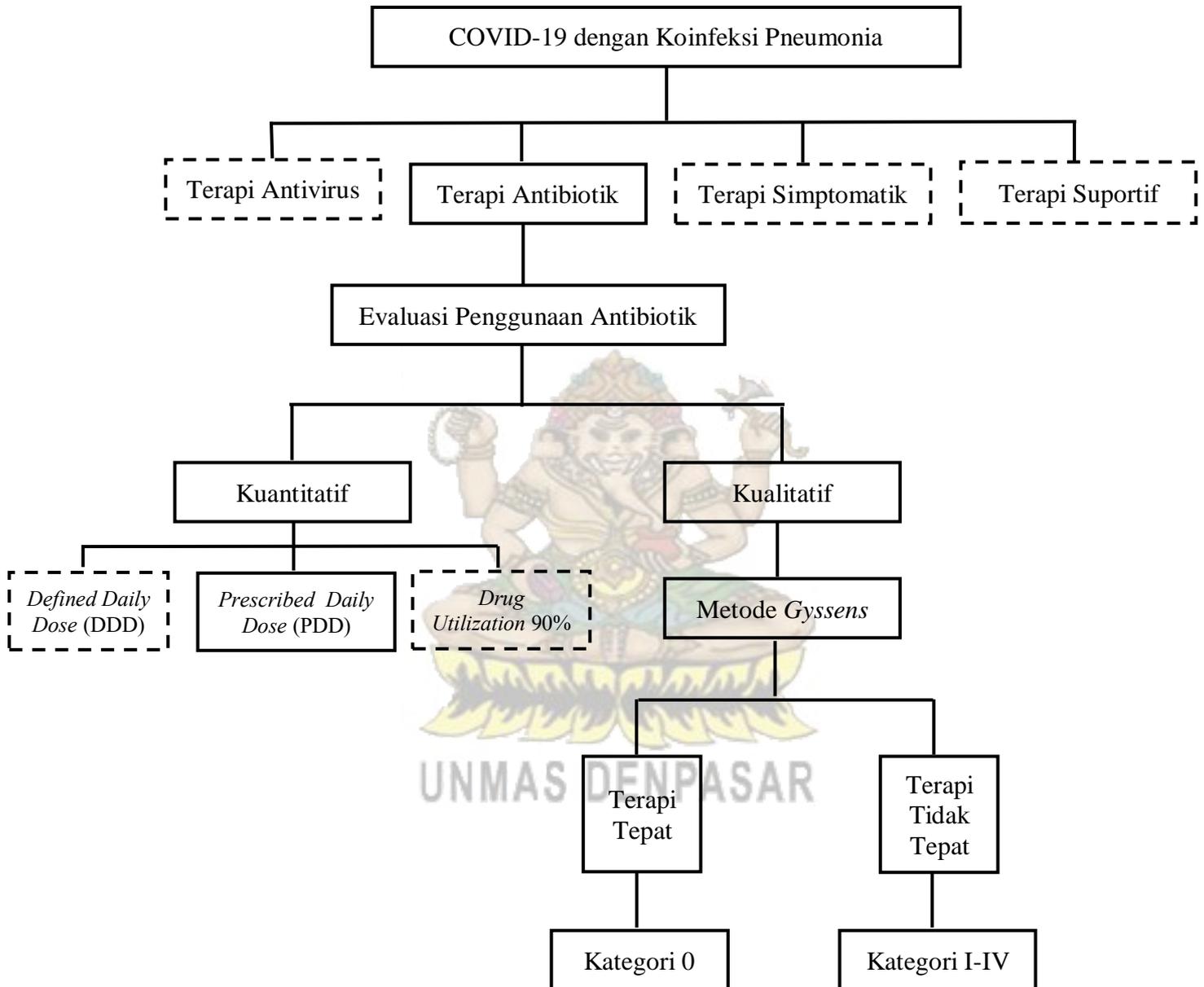
Evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif dilakukan untuk mengetahui jumlah penggunaan antibiotik yang diukur secara retrospektif dan prospektif serta melalui studi validasi (Menteri Kesehatan RI, 2015). Salah satu penilaian yang dapat digunakan adalah menggunakan metode PDD (*Prescribed Daily Dose*) yakni dosis rata-rata antibiotik yang diresepkan pada pasien setiap harinya. PDD dapat ditentukan dari studi resep ataupun catatan medis dan penting untuk menghubungkan PDD dengan diagnosis obat untuk menghasilkan data jumlah rata-rata harian obat yang diresepkan (WHO, 2013). Untuk mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik dengan metode PDD dapat dilakukan perhitungan menggunakan suatu rumus seperti yang dijelaskan pada artikel Zulfa and Yunitasari (2017), yaitu :

$$PDD = \frac{\text{Jumlah total obat yang diresepkan X kekuatan sediaan}}{\text{Total lama pemberian}} \dots\dots\dots(2.1)$$

Evaluasi kuantitatif dengan metode ini dinilai lebih baik dalam mencerminkan densitas penggunaan antibiotik serta jumlah antibiotik yang didapatkan pasien (Zulfa & Yunitasari, 2017). Namun berdasarkan studi pustaka, penggunaan metode PDD (*Prescribed Daily Dose*) masih sangat jarang dalam penelitian. Hal ini mungkin terjadi karena nilai PDD (*Prescribed Daily Dose*) dapat bervariasi sesuai penyakit dan tingkat keparahannya (WHO, 2013).

Pada penelitian umumnya lebih banyak digunakan metode perhitungan *Defined Daily Dose* (DDD). Namun metode DDD seringkali tidak menggambarkan penggunaan obat yang sebenarnya karena nilai yang dihasilkan tidak selalu sesuai dengan dosis harian yang direkomendasikan sehingga untuk membandingkan dengan penggunaan obat yang sebenarnya digunakan metode perhitungan *Prescribed Daily Dose* (PDD) (WHO, 2013).

2.5 Kerangka Konseptual



Keterangan:

: Variabel Penelitian

: Variabel yang tidak diteliti

Gambar 2.2 Kerangka Konseptual