

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pernafasan akut yang menyerang paru-paru. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi bakteri yang selanjutnya menyebabkan peradangan akut pada paru-paru penderita yang dalam keadaan parah dapat menyebabkan kematian (Simanjuntak *et al.*, 2021). Angka mortalitas pasien pneumonia bervariasi antara 5-15% pada pasien rawat inap hingga 30-50% pada pasien unit perawatan intensif (Osman *et al.*, 2021). Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh *Global Burden of Disease* (GBD) di tahun 2019, menunjukkan bahwa pneumonia merupakan penyebab kematian kedua paling umum yang telah menjangkiti 489 juta orang di seluruh dunia. Populasi yang paling rentan mengalami penyakit ini yaitu anak dibawah 5 tahun dan orang dewasa diatas 70 tahun (Torres *et al.*, 2021).

Adanya virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan terjadinya COVID-19 menjadi salah satu faktor risiko keparahan pada kasus infeksi saluran pernafasan. Sekitar 80% pasien yang terinfeksi menunjukkan gejala ringan tanpa mengalami kegagalan organ parah. Namun, 20% lainnya mengalami perkembangan penyakit yang dapat menyebabkan hipoksia dan kerusakan pada paru-paru (Alipoor *et al.*, 2020). Infeksi virus SARS-CoV-2 pada paru-paru dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh sehingga rentan mengalami koinfeksi bakteri yang dapat memperburuk kondisi klinis pasien COVID-19 (Alqahtani *et al.*, 2022).

Koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 merupakan suatu kondisi adanya patogen kedua pada pasien saat di rawat inap di rumah sakit. Salah satu koinfeksi bakteri yang dapat terjadi pada pasien rawat inap COVID-19 adalah koinfeksi bakteri penyebab pneumonia. Adapun bakteri penyebab pneumonia yang dapat menimbulkan koinfeksi pada pasien COVID-19 antara lain *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Bazaid *et al.*, 2022). Prevalensi kejadian koinfeksi bakteri pada pasien

COVID-19 berkisar antara 12,4%–50%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.* (2020) pada pasien rawat inap COVID-19 di rumah sakit Jiangsu, China menunjukkan bahwa pasien mengalami koinfeksi dari bakteri penyebab pneumonia yaitu *S. Pneumoniae* (59,5%), *K. pneumoniae* (55,6%) dan *H. Influenzae* (40,1%).

Koinfeksi bakteri dikaitkan dengan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Adanya koinfeksi pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan ketidakseimbangan hematologi dan biokimia yang dapat memperburuk kondisi klinis pasien bahkan dapat menimbulkan kematian. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Alqahtani *et al.* (2022) pada pasien COVID-19 di rumah sakit Arab Saudi, menunjukkan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi bakteri seperti *K. pneumoniae* dan MRSA dibandingkan pada pasien dengan COVID-19 saja, yaitu sebesar 50% dan 18,7%.

Pengobatan dengan antibiotik menjadi tata laksana terapi utama yang dapat diberikan kepada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia. Pemilihan terapi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dapat mengacu pada pedoman tatalaksana COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang diterbitkan oleh PDPI (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia) tahun 2020 (PDPI, 2020).

Penilaian derajat keparahan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dapat dilakukan dengan metode *Pneumonia Severity Index* (PSI) yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dibandingkan dengan metode lainnya dalam memprediksi peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia (Satici *et al.*, 2020). Penentuan derajat keparahan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dengan metode PSI dapat menjadi salah satu faktor pendukung dalam pemilihan terapi antibiotik yang tepat bagi pasien (PDPI, 2020).

Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dapat menimbulkan terjadinya masalah terkait obat atau *drug related problem* (DRP). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Usman *et al.* (2014) pada pasien rawat inap CAP (*Community Acquired Pneumonia*) di RS Ibnu Sina, Makassar didapatkan hasil bahwa masalah terkait penggunaan antibiotik yang

terjadi pada pasien yaitu tidak tepat dalam pemilihan jenis antibiotik (38%), tidak tepat dosis (38%) dan tidak tepat lama pemberian antibiotik (40%). Selain itu, penelitian Simanjuntak *et al.* (2017) juga menunjukkan masalah penggunaan antibiotik di RSUD Jendral Ahmad Yani, Lampung yaitu sebesar 26% yang terdiri dari kesalahan pemilihan jenis obat (13%) dan tidak tepat pemberian dosis (13%) yang meliputi dosis berlebih (11%) dan dosis kurang (2%).

Adanya masalah yang terjadi dalam penggunaan antibiotik pada pasien dapat menimbulkan dampak yang merugikan seperti peningkatan lama rawat inap, biaya pengobatan dan angka mortalitas, rejimen dosis terapi yang tidak adekuat, kemungkinan pasien menerima terapi yang tidak aman, peningkatan kejadian resistensi antibiotik serta tidak efektifnya pengobatan yang dapat berdampak pada keberhasilan terapi yang hendak dicapai (Anggraini, 2021; Presley *et al.*, 2015).

Pengkajian terhadap ketepatan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia sangat penting untuk dilakukan sehingga penggunaan antibiotik yang rasional dapat tercapai. Maka dari itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan ketepatan penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Dharma Yadnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, permasalahan yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara ketepatan penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Dharma Yadnya?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan diatas, adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara ketepatan penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Dharma Yadnya.

1.4 Manfaat Penelitian

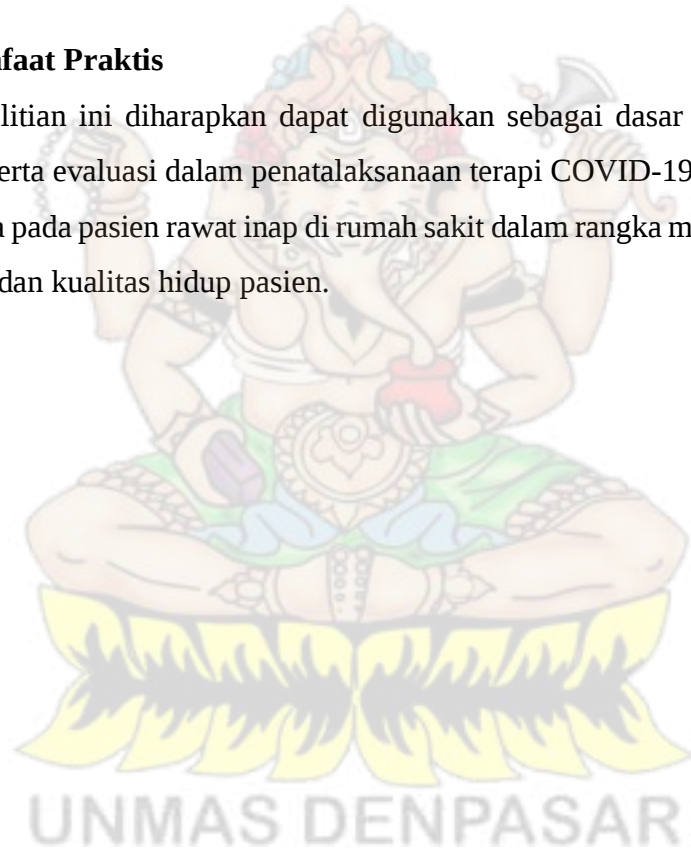
Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai hubungan ketepatan penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan pada pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dalam rangka pengembangan ilmu kefarmasian terutama farmasi klinis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar kajian dan bahan masukan serta evaluasi dalam penatalaksanaan terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia pada pasien rawat inap di rumah sakit dalam rangka meningkatkan mutu kesehatan dan kualitas hidup pasien.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19 Dengan Koinfeksi Pneumonia

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia merupakan penyakit pada paru-paru yang disebabkan oleh adanya infeksi sekunder dari bakteri penyebab pneumonia pada pasien COVID-19. Adanya infeksi ini menyebabkan terjadinya peradangan dan paru-paru terisi oleh cairan yang dapat mengakibatkan penderitanya mengalami kesulitan bernafas. Adapun klasifikasi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia berdasarkan penatalaksanaan COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Tahun 2020, antara lain (PDPI, 2020):

- a. Tidak Berkomplikasi
Merupakan kondisi ringan dengan gejala utama yaitu, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, demam, malaise, sakit kepala dan nyeri otot
- b. Pneumonia Ringan
Gejala yang umumnya terjadi yaitu demam, batuk dan sesak. Pada anak-anak dengan pneumonia ringan ditandai dengan batuk atau kesulitan bernapas yang disertai dengan takipnea tanpa adanya tanda pneumonia berat. Definisi takipnea pada anak:
 1. < 2 bulan: ≥ 60 x/menit
 2. 2 - 11 bulan: ≥ 50 x/menit
 3. 1 - 5 tahun: ≥ 40 x/menit
- c. Pneumonia berat
 1. Pasien dewasa: gejala yang biasanya muncul pada pasien dewasa yaitu demam atau infeksi saluran napas dengan ciri-ciri terjadinya takipnea (frekuensi napas: > 30 x/menit), *distress* pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien $< 90\%$.

2. Pasien anak: gejala yang muncul pada pasien anak berupa sesak, batuk dan ditambah satu diantara kondisi berikut yaitu sianosis sentral atau $SpO_2 < 90\%$, *distress* nafas berat atau pneumonia dengan tanda bahaya (tidak mau minum, penurunan kesadaran atau kejang).

2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi

2.1.2.1 Etiologi

Pneumonia merupakan suatu penyakit infeksi pada parenkim paru yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Adapun jenis bakteri gram positif umum yang dapat menyebabkan pneumonia yaitu *Staphylococcus aureus* (8,9%) dan *S. Pneumoniae* (5,9%). Selain itu, pneumonia juga dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif seperti *K. pneumoniae* (20,4%), *P. aeruginosa* (15, 5%), *Acinetobacter baumannii* (7,3%), *H. parainfluenzae* (6,7%) dan *Haemophilus influenzae* (5,9%) (Osman *et al.*, 2021). Sedangkan, bakteri yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia, yaitu *S. aureus* (41,3%), *P. aeruginosa* (23%), *K. pneumoniae* (20,3%), *H. influenzae* (15,1%) dan *S. pneumoniae* (4,9%) (Bazaid *et al.*, 2022; Mirzaei *et al.*, 2020).

2.1.2.2 Patofisiologi

Infeksi virus SARS-CoV-2 pada manusia diawali dengan pengikatan virus dengan protein S untuk membuat jalan masuk ke dalam sel melalui reseptor *host* ACE-2. Selanjutnya, protein S akan dibelah oleh protease TMPRSS2 sehingga menginduksi pelepasan RNA virus dan mengalami replikasi untuk menghasilkan lebih banyak nukleokapsid virus yang ditandai dengan pelepasan sitokin dan penanda inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 dan IL-12), TNF- α , IFN - λ dan IFN- β , CXCL-10, MCP-1 dan MIP-1 α . Hal ini menyebabkan sel inang mengalami apoptosis dengan melepaskan partikel virus baru yang kemudian yang menyebabkan alveoli kolaps sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan (Alipoor *et al.*, 2020; Parisi *et al.*, 2020).

Infeksi virus COVID-19 dapat meningkatkan kolonisasi bakteri pada saluran napas karena terjadi penurunan limfosit T yang berperan sebagai sistem kekebalan tubuh. Disamping itu, infeksi SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan kerusakan sel dan infrastruktur paru-paru sehingga meningkatkan perlekatan dan invasi bakteri.

Pneumonia dapat terjadi ketika sistem kekebalan tubuh tidak mampu membersihkan bakteri pada alveoli sehingga menyebabkan infeksi. Pada keadaan ini, makrofag sebagai sistem kekebalan tubuh akan merekrut *Polymorphonuclear Neutrophil* (PMN) untuk memfagositosis bakteri. Untuk memperkuat sistem pertahanan, sitokin akan dilepaskan sebagai respon terhadap adanya reaksi inflamasi dengan melepaskan IL-1 dan TNF sehingga dapat menyebabkan demam. Pelepasan sitokin ini dapat menyebabkan kebocoran membran alveolar kapiler di tempat peradangan yang menyebabkan penurunan kinerja alveoli dan menghasilkan cairan edema. Pada keadaan ini, aktivasi leukosit akan meningkat sehingga alveoli menjadi penuh dengan cairan edema yang mengandung leukosit. Hal ini menyebabkan alveoli tidak berisi udara yang ditandai dengan sesak nafas sebagai manifestasi klinis dari pneumonia (Mirzaei *et al.*, 2020; Pahal, 2022; Sattar, 2022).

2.2 Penatalaksanaan Terapi

2.2.1 Terapi Antibiotik

Terapi antibiotik menjadi tata laksana utama pengobatan yang dapat diberikan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia. Terapi antibiotik yang digunakan yaitu antibiotik spektrum luas karena dinilai lebih efektif dalam melawan mikroorganisme patogen penyebab pneumonia yang didasarkan pada pedoman tatalaksana dari *Infectious Disease Society of America/America Thoracic Society* (IDSA/ATS) seperti fluorokuinolon respirasi, beta laktam dan makrolida (Sari *et al.*, 2017).

Pada pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dengan tingkat keparahan rendah dan tanpa mengalami komplikasi, pemberian antibiotik dapat diberikan selama 5-7 hari. Sedangkan, pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dengan tingkat keparahan berat, pengobatan dengan antibiotik dapat diberikan 7-10 hari dan dapat diperpanjang hingga 14-21 hari sesuai dengan penilaian klinis pasien (Amer & van Bree, 2022). Pilihan terapi antibiotik pada pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia berdasarkan pedoman tatalaksana terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia pada tahun 2020 dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Terapi Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap Pneumonia

Kondisi Pasien (Rawat Inap)	Panduan Standar	MRSA	<i>P. aeruginosa</i>	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko MRSA	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko <i>P. aeruginosa</i>
Pneumonia ringan atau tidak berat	Betalaktam + Makrolida* atau 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	Kultur, jika positif beri antibiotik untuk MRSA	Kultur, jika positif beri antibiotik untuk <i>P. aeruginosa</i>
Pneumonia berat	Betalaktam + Makrolida* atau Betalaktam + 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		Beri tambahan obat untuk <i>P. aeruginosa</i> dan kultur untuk menentukan langkah terapi selanjutnya

Sumber: (PDPI, 2020)

Keterangan:

- *Amoksisilin-sulbaktam: 1,5 – 3 g setiap 6 jam, Sefotaksim 1 – 2 g setiap 8 jam, Seftriakson 1 - 2 g per hari atau Seftarolin 600 mg per 12 jam dan Azitromisin 500 mg per hari atau Klaritromisin 500 mg dua kali sehari
- #Levofloksasin 750 mg per hari atau Moksifloksasin 400 mg per hari
- **Vankomisin (15 mg/kg setiap 12 jam, disesuaikan kebutuhan) atau Linezolid (600 mg setiap 12 jam)
- ***Piperasilin-tazobaktam (4,5 g setiap 6 jam), Sefepim (2 g setiap 8 jam), Seftazidim (2 g setiap 8 jam), Imipenem (500 mg setiap 6 jam), Meropenem (1 g setiap 8 jam) atau Aztreonam (2 g setiap 8 jam). Tidak mencakup untuk *extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae* (jika ada data mikrobiologi lokal patogen tersebut)

2.2.1.1 β -laktam

Antibiotik golongan β -laktam memiliki struktur khas yaitu struktur cincin β -laktam pada struktur kimia obatnya. Dibandingkan dengan golongan lainnya, agen β -laktam lebih aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering terjadi yaitu reaksi alergi yang bervariasi dari 0,7-10%. Mekanisme kerja antibiotik β -laktam yaitu dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan dengan mengasimilasi transpeptidase yang terlibat dalam ikatan silang peptida untuk membentuk peptidoglikan. Target aksi antibiotik beta-laktam dikenal sebagai protein pengikat penisilin (PBPs). Pengikatan ini akan mengganggu proses transpeptidasi dalam sintesis dinding sel peptidoglikan dari bakteri (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

Pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang termasuk ke dalam kategori ringan maupun berat, penggunaan β -laktam diberikan dalam bentuk kombinasi bersama dengan makrolida. Kombinasi β -laktam dan makrolida dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis pasien dibandingkan dengan monoterapi β -laktam seperti penurunan angka kematian dan durasi rawat inap yang lebih singkat. Disamping itu, kombinasi β -laktam dengan fluorokuinolon direkomendasikan pada pasien pneumonia kategori berat (Metlay *et al.*, 2019). Adapun beberapa obat golongan β -laktam yang digunakan dalam terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yaitu:

1. Amoksisilin-Sulbaktam

Amoksisilin merupakan salah satu jenis antibiotik yang bekerja dengan mengikat protein pengikat penisilin yang menghambat proses transpeptidasi sehingga menyebabkan dinding sel lisis sehingga menghancurkan sel bakteri. Sulbaktam merupakan penghambat β -laktamase yang tersedia dalam kombinasi dengan amoksisilin. Kombinasi amoksisilin-sulbaktam telah efektif dalam mengobati CAP (*Community-Acquired Pneumonia*) dan termasuk ke dalam pengobatan lini pertama pada pengobatan CAP yang disebabkan oleh bakteri *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *M. catarrhalis* (Anggraini, 2021; Penwell *et al.*, 2015; Welte *et al.*, 2019).

2. Sefotaksim

Mekanisme kerja dari sefotaksim yaitu dengan mengikat protein pengikat penisilin (PBPs) melalui cincin beta-laktam dan menghambat aktivitas definitif transpeptidase dalam sintesis dinding sel peptidoglikan dari organisme bakteri. Ketidakmampuan untuk membentuk dinding sel bakteri menyebabkan terjadinya autolisis bakteri. Adapun bakteri gram positif yang rentan terhadap sefotaksim yaitu *S. pneumoniae*, *S. aureus* dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan, bakteri gram negatif yang rentan oleh antibiotik ini yaitu *H. influenzae*, *Klebsiella spp* dan *E. coli* (Padda, 2020).

3. Seftriakson

Seftriakson bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui pengikatan seftriakson pada protein pengikat penisilin. Seftriakson memiliki kemanjuran dan aktivitas klinis yang lebih baik serta kemungkinan penurunan angka mortalitas dibandingkan dengan ampicilin-sulbaktam dalam pengobatan awal CAP. Seftriakson dapat diberikan kepada pasien CAP kategori sedang hingga berat yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* dan *H. parainfluenzae* (Kato *et al.*, 2022; Welte *et al.*, 2019).

4. Seftarolin

Seftarolin merupakan salah satu antibiotik yang diberikan pada pasien CAP kategori sedang hingga berat yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* dan *H. parainfluenzae*. Adapun mekanisme kerja seftriakson yaitu melalui pengikatan protein pengikat penisilin (PBP) sebagai enzim yang memediasi transpeptidase ikatan silang peptidoglikan yang berperan dalam penghambatan sintesis dinding sel bakteri (Christopher Duplessis, 2012; Welte *et al.*, 2019).

2.2.1.2 Makrolida

Makrolida merupakan agen bakteriostatik dengan mekanisme kerja yaitu menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit ribosom 50S bakteri yang menyebabkan terhentinya sintesis protein bakteri. Setelah berikatan, obat mencegah translasi mRNA, khususnya rantai peptida yang sedang tumbuh, dengan mencegah enzim peptidil transferase menambahkan asam amino berikutnya yang melekat pada tRNA (Parnham *et al.*, 2014). Contoh obat golongan makrolida yang

digunakan dalam terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yaitu azitromisin dan klaritromisin.

1. Klaritromisin

Klaritromisin memiliki mekanisme dengan menghambat sintesis protein dari bakteri dengan mengikat dan mengganggu perakitan subunit ribosom 50S dan pertumbuhan rantai polipeptida yang baru. Klaritromisin efektif terhadap bakteri gram positif seperti *S. aureus* dan *S. pneumoniae* serta bakteri gram negatif seperti *H. influenzae* dan *H. parainfluenzae* (Parnham *et al.*, 2014).

2. Azitromisin

Azitromisin memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan klaritromisin yaitu dengan melakukan penghambatan dan pengikatan pada proses sintesis protein bakteri sehingga mengganggu perakitan subunit ribosom 50S. Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang secara luas digunakan untuk pengobatan infeksi CAP sekaligus efektif melawan bakteri anaerob dan bakteri aerob gram negatif. Suatu penelitian menunjukkan kemampuan azitromisin untuk menekan kejadian mortalitas pada pasien CAP akibat *S. pneumoniae* dan *H. influenzae* (Shorr *et al.*, 2013).

2.2.1.3 Fluorokuinolon

Fluorokuinolon merupakan antibiotik spektrum luas yang bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonococcus*, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*. Fluorokuinolon bekerja dengan cara menghambat topoisomerase II (DNA *gyrase*) dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA dengan membentuk ikatan kompleks dengan kedua enzim tersebut dan DNA bakteri sehingga menghasilkan efek sitotoksik dalam sel target (Raini, 2017).

Berdasarkan pedoman tatalaksana yang dikeluarkan oleh PDPI tahun 2020, fluorokuinolon digunakan sebagai monoterapi bagi pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dengan derajat ringan. Hal ini disebabkan karena monoterapi fluorokuinolon dapat menurunkan insiden kegagalan klinis, penghentian obat dan efek samping diare dibandingkan dengan kombinasi β -laktam/makrolida pada pasien kategori pneumonia ringan. Namun, pada kasus pneumonia berat pemberian

fluorokuinolon harus diberikan kombinasi dengan β -laktam karena pemberian monoterapi fluorokuinolon pada pasien pneumonia berat dapat meningkatkan angka mortalitas (Manggau & Djaharuddin, 2022; Metlay *et al.*, 2019). Berikut merupakan obat golongan fluorokuinolon yang digunakan dalam terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia.

1. Levofloksasin

Mekanisme kerja dari levofloksasin yaitu menghambat aktivasi 2 enzim penting dalam proses replikasi, transkripsi dan perbaikan DNA bakteri yaitu DNA *gyrase* dan topoisomerase IV sehingga terjadi blokade replikasi DNA yang mengakibatkan penghambatan pembelahan sel dan menyebabkan kematian sel (Raini, 2017). Levofloksasin merupakan terapi empiris yang direkomendasikan dengan level *evidence* yang tinggi pada pasien pneumonia yang disebabkan oleh bakteri *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* dan *M. pneumoniae* (Welte *et al.*, 2019). Pemberian levofloksasin 750 mg memiliki efek teraupetik yang baik sehingga ditetapkan sebagai metode standar pengobatan pneumonia (Lee *et al.*, 2018).

2. Moksifloksasin

Moksifloksasin memiliki mekanisme yang serupa dengan levofloksasin yaitu dengan menghambat *ATP-dependent enzymes topoisomerase II* (DNA *gyrase*) dan topoisomerase IV yang diperlukan untuk replikasi, transkripsi dan perbaikan DNA bakteri (Raini, 2017). Moksifloksasin memiliki aktivitas yang baik dalam melawan hampir semua mikroorganisme yang diisolasi dari pasien CAP seperti *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* dan *H. pneumoniae* (Rahmel *et al.*, 2017).

2.2.1.4 Terapi MRSA

Pada pasien dengan infeksi MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*), diperlukan pemberian antibiotik untuk mencegah terjadinya sepsis dan keparahan penyakit. Ada berbagai jenis antibiotik yang direkomendasikan diberikan pada infeksi MRSA. Adapun antibiotik yang dapat diberikan pada pasien pneumonia dengan infeksi MRSA yaitu:

1. Vankomisin

Vankomisin merupakan golongan antibiotik glikopeptida dengan mekanisme kerja yaitu melakukan penghambatan pada sintesis dinding sel bakteri. Secara umum, vankomisin diindikasikan untuk melawan infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif terutama MRSA dan juga efektif terhadap *S. pneumoniae* dan *S. pyogenes* (Bruniera *et al.*, 2015; Herawati *et al.*, 2022).

2. Linezolid

Linezolid merupakan salah satu antibiotik ke termasuk ke dalam antibiotik golongan oxazolidinon dengan mekanisme kerja melakukan penghambatan sintesis protein bakteri dengan cara mengikat rRNA pada subunit ribosom 30S dan 50S. linezolid digunakan untuk pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* termasuk MRSA dan *S. pneumoniae* (Hashemian *et al.*, 2018).

2.2.1.5 Terapi *P. aeruginosa*

Salah satu tantangan dalam penatalaksanaan infeksi yaitu meningkatnya resistensi terhadap antimikroba yang lebih banyak disebabkan oleh bakteri gram negatif terutama infeksi *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* merupakan salah satu patogen yang memiliki pengaruh besar dalam terjadinya resistensi antibiotik. Antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi *P. aeruginosa* yaitu piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem dan aztreonam (Bassetti *et al.*, 2018).

1. Piperasilin-tazobaktam

Piperasilin merupakan antibiotik yang biasanya digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Piperasilin biasanya digunakan bersama dengan tazobaktam untuk mengatasi infeksi. Kombinasi piperasilin dan tazobaktam memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap bakteri gram positif maupun negatif khususnya infeksi yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* (Pacifci, 2019).

2. Sefepim

Sefepim merupakan pilihan pengobatan untuk terapi empiris yang diakibatkan oleh infeksi *P. aeruginosa* dengan melakukan penghambatan sintesis dinding sel bakteri melalui pengikatan kovalen enzim yang berperan dalam proses

transpeptidase selama sintesis dinding peptidoglikan. Pengikatan ini menyebabkan cacat pada dinding sel sehingga menyebabkan terjadinya autolisis dan kematian organisme (Nicholas S. Britt, 2018).

3. Seftazidim

Seftazidim merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang efektif dalam melawan infeksi yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* dengan mekanisme kerja yaitu dengan mengganggu sintesis dinding sel dan pertumbuhan bakteri melalui pengikatan pada protein pengikat penisilin di dinding sel bakteri (Daikos *et al.*, 2021).

4. Imipenem

Imipenem termasuk ke dalam antibiotik spektrum luas yang efektif melawan infeksi yang diakibatkan oleh bakteri gram positif dan negatif. Imipenem merupakan pilihan terapi yang efektif dan memiliki aktivitas *in vitro* yang tinggi terhadap *P. aeruginosa* dengan mekanisme kerja menonaktifkan protein pengikat penisilin yang menyebabkan lisisnya dinding sel dan terganggunya pembentukan dinding sel (Sweetman, 2014).

5. Meropenem

Meropenem merupakan salah satu antibiotik dari golongan karbapenem yang digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk infeksi saluran pernafasan seperti pneumonia dengan kejadian mortalitas yang rendah. Meropenem memiliki aktivitas spektrum luas sehingga sering digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri seperti *Pseudomonas spp*, *H. influenzae* dan *P. aeruginosa* mekanisme kerja yang mirip dengan golongan karbapenem lainnya yaitu melalui pengikatan terhadap pengikat penisilin yang menyebabkan penghambatan pertumbuhan dan pembelahan sel bakteri (Herawati *et al.*, 2022).

6. Aztreonam

Aztreonam merupakan agen bakterisida yang bekerja dengan melakukan penghambatan pada sintesis dinding sel bakteri. Aktivitas aztreonam terbatas pada bakteri aerob gram negatif namun, memiliki aktivitas yang baik terhadap *P. aeruginosa* dan *H. Pneumoniae* (Sweetman, 2014).

2.3 *Pneumonia Severity Index (PSI)*

Penentuan derajat keparahan pneumonia dapat dilakukan dengan metode PSI. *Pneumonia Severity Index (PSI)* merupakan suatu sistem penilaian klinis yang digunakan untuk memprediksi kemungkinan morbiditas dan mortalitas pada pasien pneumonia. Selain itu, skor PSI juga dapat digunakan untuk menentukan klasifikasi derajat keparahan penyakit pneumonia untuk dapat menentukan jenis pengobatan yang tepat pada pasien. Metode penentuan derajat keparahan dengan PSI memiliki kinerja yang lebih baik dalam memprediksi kematian dibandingkan dengan metode lainnya dikarenakan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk memprediksi kematian (Satici *et al.*, 2020; Suyastri *et al.*, 2019).

Skor total PSI digunakan untuk memprediksi mortalitas 30 hari pada pasien yang dihitung berdasarkan 20 variabel yaitu 3 variabel demografi 5 variabel komorbiditas 5 variabel pemeriksaan tanda-tanda vital serta 7 variabel pemeriksaan laboratorium (Lee *et al.*, 2018; Satici *et al.*, 2020). Klasifikasi derajat keparahan pasien dibedakan menjadi 5 kelompok berdasarkan skor total PSI yaitu kelompok I, II, III, IV dan V yang dibedakan lagi menjadi 2 tingkat risiko yaitu risiko rendah/*low risk* (kelompok I-II) yang dapat melakukan perawatan rawat jalan dan kelompok III dengan rekomendasi rawat jalan atau rawat inap serta risiko berat/*high risk* (kelompok IV-V) yang dianjurkan untuk melakukan perawatan rawat inap di rumah sakit (Satici *et al.*, 2020).

Berikut penilaian tingkat keparahan menggunakan skor PSI yang ditunjukkan pada tabel 2.2 dan klasifikasi derajat keparahan pneumonia berdasarkan skor PSI yang ditunjukkan pada tabel 2.3.

Tabel 2. 2 Penilaian Tingkat Keparahan Dengan Skor PSI

Faktor	Skor
Usia Pasien	
Laki-Laki	Usia (tahun)
Perempuan	Usia (tahun) – 10
Penghuni Fasilitas Perawatan Jangka Panjang	+ 10
Komorbiditas	
Penyakit Neoplastik	+ 30
Penyakit Hati	+ 20
Gagal Jantung Kongestif	+ 10
Penyakit Serebrovaskular	+ 10
Penyakit Ginjal Kronis	+ 10
Gejala Saat Diagnosis	
Psikosis Akut	+ 20
Tingkat Pernafasan $\geq 30/\text{min}$	+ 20
Tekanan Sistolik $< 90 \text{ mmHg}$	+ 15
Suhu Tubuh $< 35^\circ\text{C}$ atau $\geq 40^\circ\text{C}$	+ 15
Detak Jantung $\geq 125/\text{min}$	+ 10
Pengukuran Laboratorium	
pH Darah Arteri $< 7,3$	+ 30
Nitrogen Urea Darah $\geq 30 \text{ mg/dL}$	+ 20
Natrium Serum $< 130 \text{ meq/L}$	+ 20
Glukosa Serum $> 250 \text{ mg/dL}$	+ 10
Hemoglobin $< 9 \text{ mg/dL}$	+ 10
Tekanan Parsial Oksigen $< 60 \text{ mmHg}$	+ 10
Efusi Pleura	+ 10

Sumber: (Satici et al., 2020)

Tabel 2. 3 Klasifikasi Derajat Keparahan Pneumonia Berdasarkan Skor PSI

Kelompok PSI	Skor PSI	Klasifikasi
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)

2.4 *Drug Related Problem (DRP)*

Drug Related Problem (DRP) merupakan suatu kondisi yang tidak diharapkan yang berpotensi menimbulkan masalah dalam pengobatan pasien sehingga akan berdampak pada keberhasilan pengobatan yang diharapkan. Identifikasi *DRP* pada pasien sangat penting untuk dilakukan guna menurunkan angka mortalitas, morbiditas dan biaya terapi obat. Disamping itu, identifikasi *DRP* juga sangat berperan dalam meningkatkan efektivitas terapi obat pada pasien (Sinjal *et al.*, 2018).

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) versi 9.1 merupakan salah satu pedoman yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi masalah terkait obat yang diterima pasien. Identifikasi *DRP* menurut *PCNE* dikelompokkan menjadi 5 poin yaitu 3 domain utama terkait masalah (efektivitas pengobatan, keamanan pengobatan dan lainnya), 9 domain utama terkait penyebab (pemilihan obat, bentuk obat, pemilihan dosis, durasi perawatan, peresepan, cara penggunaan obat, terkait pasien, pemindahan pasien dan lainnya), 4 domain utama terkait intervensi yang direncanakan (intervensi pada pemberi resep, pada pasien, pada tingkat obat dan intervensi lain), 3 domain utama tentang penerimaan intervensi (intervensi diterima, intervensi ditolak dan lainnya) dan 4 domain utama tentang status masalah (tidak diketahui, terselesaikan, terselesaikan sebagian dan tidak teratasi).

Berdasarkan pedoman *PCNE*, suatu keadaan atau kondisi yang tidak diharapkan atau mungkin salah dalam terapi obat disimbolkan dengan kode *P (Problem)*. Setiap tindakan yang mengarah pada terjadinya masalah disimbolkan dengan kode *C (Cause)*. Intervensi yang direncanakan untuk memperbaiki penyebab masalah disimbolkan dengan kode *I (Intervention)*. Tingkat penerimaan intervensi oleh pasien atau penulis resep disimbolkan dengan kode *A (Acceptance)*. Sedangkan, kode *O (Outcome)* digunakan untuk tujuan evaluasi dan dokumentasi apabila masalah telah terselesaikan dengan intervensi tertentu (Mil, 2020). Formulir klasifikasi *PCNE V 9.1* dapat dilihat pada lampiran 1.

2.5 Metode Penelitian

Penelitian merupakan kegiatan menyelidiki, mengembangkan serta menguji kebenaran suatu pengetahuan untuk mencari fakta dan menemukan suatu hal bermanfaat yang dilakukan secara sistematis. Tujuan dari penelitian yaitu mengubah pendapat dan kesimpulan yang telah diterima dengan adanya aplikasi baru. Dalam penelitian, diperlukan adanya metode penelitian yang didefinisikan sebagai rangkaian usaha maupun cara yang ditempuh untuk mendapatkan pengetahuan (Siyoto, 2015).

Desain penelitian merupakan suatu aturan maupun pedoman yang harus dipenuhi dalam seluruh proses penelitian yang dilakukan. Desain penelitian yang tepat dapat membantu peneliti untuk melakukan penelitian secara efektif dan efisien. Adapun jenis desain penelitian yaitu penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*, *case control* dan *cohort study* serta penelitian eksperimental dengan pendekatan *pre experimental designs*, *true experimental designs* dan *quasi experimental design* (Imas Masturoh, 2018; Siyoto, 2015).

Salah satu jenis penelitian yang sering digunakan dalam penelitian kesehatan yaitu desain penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Desain penelitian dengan pendekatan *cross sectional* merupakan suatu penelitian yang mempelajari mengenai korelasi antara faktor risiko dengan akibat atau efek yang terjadi dengan pengumpulan data dilakukan secara bersamaan dalam satu waktu. Kelebihan desain penelitian *cross sectional* antara lain, efisien dari segi dana, memerlukan waktu yang cepat untuk mendapatkan hasil serta dapat digunakan untuk meneliti banyak variabel sekaligus. Sedangkan, kekurangan dari desain penelitian *cross sectional* antara lain, memerlukan banyak sampel, tidak dapat menggambarkan perkembangan penyakit secara akurat serta kurang valid untuk memprediksi suatu kecenderungan (Imas Masturoh, 2018).

Salah satu teknik pengambilan data yang dilakukan pada penelitian observasional adalah dengan retrospektif. Retrospektif merupakan suatu penelitian yang dilakukan untuk melihat perkembangan penyakit pada periode sebelumnya. Salah satu media yang dapat digunakan pada penelitian retrospektif yaitu menggunakan catatan rekam medis pasien. Adapun kelebihan studi retrospektif

antara lain proses pelaksanaan relatif lebih singkat serta lebih efisien dari segi waktu dan dana karena hanya menggunakan data rekam medis pasien. Sedangkan, kekurangan dari studi retrospektif, yaitu data atau informasi kemungkinan tidak lengkap, rentan terhadap bias seleksi, pengukuran faktor risiko kemungkinan akan kurang akurat dan konsisten (Sedgwick, 2014).

Penentuan populasi dan sampel dalam penelitian juga sangat penting dilakukan. Populasi merupakan generalisasi objek atau subjek yang mempunyai karakteristik tertentu dan kuantitas yang ditetapkan peneliti untuk diteliti dan ditarik kesimpulannya. Sedangkan, sampel didefinisikan sebagai bagian dari jumlah yang dimiliki oleh suatu populasi (Darmanah, 2019). Penentuan sampel harus dilakukan sedemikian rupa sehingga dapat bersifat representatif atau mewakili populasi yang diteliti. Teknik pengambilan sampel dapat dibedakan menjadi 2 yaitu teknik random (*probability sampling*) dan teknik non-random (*non-probability sampling*). *Probability sampling* merupakan teknik pengambilan sampel yang memberikan probabilitas yang sama bagi elemen populasi untuk dijadikan sampel. Sedangkan, *non-probability sampling* merupakan teknik pengambilan sampel yang tidak memberikan probabilitas yang sama bagi elemen populasi untuk dijadikan sampel (Nurhaedah, 2017).

Teknik sampling dengan metode *total sampling* merupakan salah satu teknik *non probability sampling* dengan menggunakan seluruh populasi sebagai sampel penelitian yang disebabkan karena total populasi yang sedikit. Keuntungan *total sampling* antara lain berpotensi memberikan gambaran yang lebih lengkap dan memiliki risiko kesalahan yang minimal. Sedangkan, kerugian *total sampling* yaitu kesulitan memastikan kelengkapan data karena menggunakan semua populasi, memerlukan waktu yang cukup lama dan tidak cocok digunakan untuk populasi yang besar (Fauzy, 2019; Siyoto, 2015).

2.6 Analisis Statistik

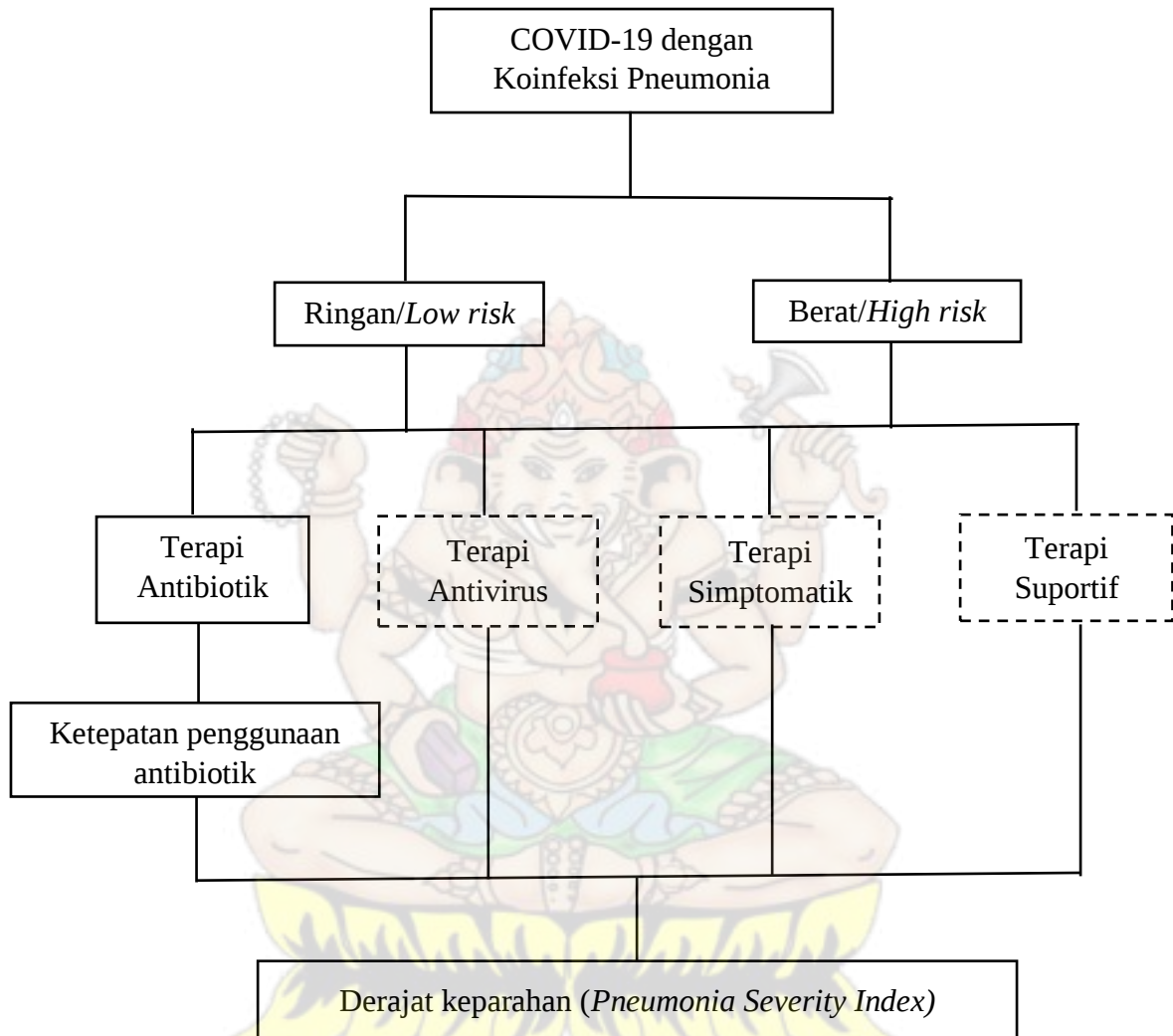
Analisis univariat dan bivariat merupakan salah satu analisis yang digunakan dalam penelitian. Analisis univariat merupakan teknik analisis data yang bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik variabel penelitian maupun

menggambarkan suatu kumpulan data dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase dari masing-masing variabel penelitian (Umami, 2019). Analisis univariat digunakan untuk menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari variabel dependen dan independen. Kelebihan analisis univariat yaitu dapat mengetahui pemusatan dan ukuran penyebaran suatu data serta mampu menghasilkan distribusi frekuensi melalui sebuah data. Sedangkan, kelemahan analisis univariat yakni tidak dapat melihat pengaruh dan hubungan antar variabel karena tidak dapat dilakukan penggabungan antara hasil dan kesimpulan dari analisis ini dengan variabel lain (Notoadmodjo, 2018).

Analisis bivariat digunakan untuk menganalisis hubungan antara variabel yang digunakan dalam penelitian yang dilakukan melalui pengujian statistik. Kelebihan analisis bivariat yaitu memiliki berbagai jenis pengujian tergantung pada penelitian yang dilakukan. Sedangkan, kekurangan analisis bivariat yaitu tidak dapat memberikan penjelasan hubungan antara kedua variabel tetapi hanya hanya memberikan gambaran (Priantoro, 2018).

Untuk melihat hubungan antar variabel pada pengujian bivariat dapat digunakan uji *Chi Square*. Uji *Chi Square* hanya dapat digunakan apabila memenuhi syarat berikut yaitu tidak terdapat nilai nol (0) pada salah satu kolom tabel kontingensi dan tidak boleh ada 20% sel yang memiliki nilai *expected count* < 5 . Apabila data tidak memenuhi syarat uji *Chi Square* maka dilanjutkan dengan uji alternatifnya yaitu uji *Fisher*. Apabila dari hasil pengujian didapatkan nilai *p value* $< 0,05$, maka secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antar variabel penelitian. Namun, jika nilai *p value* $> 0,05$, maka secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antar variabel penelitian (Dahlan, 2014).

2.7 Kerangka Konseptual



Keterangan:

- : Variabel Penelitian
 : Variabel Tidak Diteliti

Gambar 2. 1 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis merupakan jawaban sementara terhadap masalah penelitian yang akan diuji kebenarannya. Fungsi dari hipotesis yaitu untuk mengidentifikasi variabel yang digunakan dalam penelitian, sebagai pedoman dalam mengarahkan penelitian serta membentuk kerangka untuk menyusun kesimpulan dari penelitian. Adapun kriteria suatu hipotesis dikatakan baik yaitu terdiri dari variabel yang dapat diukur, dapat diuji, dibuat dalam bentuk pernyataan yang jelas sehingga tidak menimbulkan salah tafsir serta harus mampu menggambarkan hubungan antara variabel yang digunakan dalam penelitian (Imas Masturoh, 2018; Priadana, 2021).

Hipotesis penelitian yaitu diduga terdapat hubungan antara ketepatan penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Dharma Yadnya.

