

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Infeksi virus corona-2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS *coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang pertama kali diidentifikasi di Kota Wuhan, China pada Desember 2019 dan telah dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO) (Riou et al., 2021; X. Yang et al., 2020). Hingga awal tahun 2023, lebih dari 660 juta kasus COVID-19 terkonfirmasi dan lebih dari 6,7 juta total kematian telah dilaporkan di seluruh dunia (Polatoğlu et al., 2023). Infeksi dari SARS-CoV-2 dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan pasien rentan terhadap koinfeksi bakteri (Alqahtani et al., 2022; Michailides et al., 2023). Salah satu koinfeksi yang dapat terjadi pada pasien COVID-19 yang rawat inap di rumah sakit adalah pneumonia (Bazaid et al., 2022).

Koinfeksi bakteri pneumonia pada pasien COVID-19 dapat berdampak buruk pada kondisi klinis pasien karena mengganggu keseimbangan hematologi dan biokimia didalam tubuh (Alqahtani et al., 2022). Manifestasi klinis seperti demam, nyeri dada, dan dispnea dapat disebabkan oleh bakteri penyebab pneumonia dan virus SARS-CoV-2 (Alhoufie et al., 2022). Berdasarkan penelitian Zhu et al. (2020) pada pasien rawat inap COVID-19 di rumah sakit provinsi Jiangzhu, China ditemukan bahwa Sebanyak 94,2% pasien COVID-19 mengalami koinfeksi bakteri penyebab pneumonia, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Haemophilus influenzae*.

Memburuknya keadaan pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia memerlukan perawatan yang intensif, terutama pada kondisi klinis yang berhubungan dengan penggunaan obat kombinasi. Adanya penggunaan obat kombinasi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dapat menimbulkan potensi interaksi obat (Manjhi et al., 2021; Rabba et al., 2022). Interaksi obat adalah reaksi obat yang merugikan yang terjadi ketika respon

farmakologis atau klinis suatu obat diubah dengan pemberian obat-obat secara bersamaan (Rabba et al., 2022). Berdasarkan penelitian Noor et al. (2019) yang dilakukan di rumah sakit Khyber pada pasien *community acquired pneumonia* ditemukan adanya potensi interaksi obat. Potensi interaksi obat yang digunakan dalam terapi sebesar 73,1% dari total 431 pasien. Berdasarkan prevalensi tingkat keparahan dari 315 potensi interaksi yang terjadi, 53,8% merupakan interaksi *major* dan 51,5% merupakan interaksi *moderate*. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Priambudi et al. (2022) di rumah sakit Ponorogo pada pasien pneumonia ditemukan kejadian interaksi obat pada 54 pasien dari total 73 pasien dengan mekanisme interaksi farmakodinamik sebesar 72,5% dan interaksi farmakokinetik sebesar 18,1%.

Interaksi obat dapat menyebabkan berbagai kejadian, yaitu terjadinya efek samping obat dan menurunnya efikasi obat, yang salah satunya dapat diamati dari adanya perpanjangan lama rawat inap pasien. Lama rawat inap atau *length of stay* adalah jumlah (hari) pasien dalam penanganan medis di rumah sakit. Untuk pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia dengan tingkat keparahan ringan, direkomendasikan lama rawat inap selama 5-7 hari. Sedangkan pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia berat direkomendasikan rawat inap selama 7-10 hari (Amer & van Bree, 2022). Berdasarkan penelitian oleh Schmitt et al. (2022) pada pasien *community acquired pneumonia* di rumah sakit Universitas Bonn, Jerman menunjukkan bahwa diantara pasien geriatri, sebanyak 33% mengalami perpanjangan lama rawat inap dan sebesar 9% karena adanya interaksi obat. Selain itu, berdasarkan penelitian Priambudi et al. (2022) pada pasien pneumonia di rumah sakit Ponorogo menunjukkan bahwa pasien yang mengalami perpanjangan lama rawat inap adalah pasien yang memiliki penyakit penyerta dan pasien geriatri.

Pengkajian terhadap potensi interaksi obat pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia penting untuk dilakukan agar dapat mengoptimalkan regimen pengobatan pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia, sehingga tidak terjadi perpanjangan lama rawat inap. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan potensi interaksi obat dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Kota Denpasar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara potensi interaksi obat dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Kota Denpasar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara potensi interaksi obat dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Kota Denpasar.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara potensi interaksi obat dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk mengoptimalkan regimen pengobatan yang dapat mempengaruhi efektivitas pengobatan terutama dalam pencegahan dan penanganan terhadap interaksi obat pada pasien rawat inap COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia sehingga tidak terjadi perpanjangan lama rawat inap.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia**

##### **2.1.1 Definisi dan Klasifikasi**

Infeksi virus corona 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah *coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang telah menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia (Satici et al., 2020). Salah satu koinfeksi yang bisa terjadi pada pasien COVID-19 yang di rawat inap di rumah sakit adalah koinfeksi pneumonia (Bazaid et al., 2022). Infeksi bakteri pneumonia pada pasien COVID-19 dapat berdampak buruk pada kondisi klinis pasien karena mengganggu keseimbangan hematologi dan biokimia didalam tubuh (Alqahtani et al., 2022). Pneumonia adalah infeksi yang menyebabkan peradangan terutama pada kantung udara paru-paru yang bertanggung jawab untuk pertukaran oksigen. Gejala klinis yang menjadi ciri-ciri dari penyakit ini adalah demam dan sesak napas yang memburuk (Naranje & Bhalla, 2021). Ada beberapa kategori tingkat keparahan COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia (Burhan et al., 2020):

1. Tidak berkomplikasi

Pada kondisi ini, tidak ada gejala spesifik yang muncul. Namun tetap muncul tanda dan gejala utama seperti demam, batuk yang dapat disertai dengan nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, dan nyeri otot.

2. Pneumonia ringan

Pada kondisi pneumonia ringan, gejala utama yang dapat muncul adalah demam, batuk, dan sesak. Namun tidak ditemukan tanda adanya pneumonia berat.

3. Pneumonia berat

Pada pasien dewasa, gejala yang ditemukan adalah demam atau adanya infeksi saluran pernapasan. Tanda yang muncul akibat pneumonia berat adalah takipnea, yaitu frekuensi napas > 30x/menit dan saturasi oksigen dari pasien < 90%.

### 2.1.2 Etiologi COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia

Pneumonia disebabkan oleh bakteri dan virus patogen yang bervariasi berdasarkan tempat perawatan, status kekebalan, dan penyakit penyerta. Koinfeksi bakteri merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas dalam kasus infeksi COVID-19 (Patton et al., 2023). *Streptococcus pneumoniae* menjadi bakteri penyebab infeksi pneumonia paling umum pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Mandell et al., 2022). Bakteri yang banyak diidentifikasi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. Influenzae*, dan *Acinetobacter baumannii* (Mirzaei et al., 2020). Berdasarkan penelitian Zhu et al. (2020) pada pasien rawat inap COVID-19 di rumah sakit provinsi Jiangzhu, China ditemukan bahwa pasien mengalami koinfeksi bakteri *S.pneumoniae* (59.5 %), *K. Pneumoniae* (55.6 %), dan *H. Influenzae* (40.1%). Selain itu, berdasarkan penelitian Karnoukh et al. (2022) yang dilakukan di rumah sakit Wuhan ditemukan bahwa infeksi bakteri yang umum ditemukan pada pasien COVID-19 adalah *A. Baumannii* (35,8%) dan *K. Pneumoniae* (30,8%).

### 2.1.3 Patofisiologi COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia

Infeksi SARS CoV-2 terjadi melalui pengikatan *spike glycoprotein* (protein S) dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) yang ditemukan pada permukaan paru-paru, enterosit, bahkan pada dinding pembuluh darah (Wu et al., 2022). Pembelahan proteolitik protein S oleh protease serin termasuk *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS-2), *cathepsin L*, dan furin yang diperlukan untuk mengikat reseptor ACE-2. Mirip dengan reseptor ACE-2, ekspresi protease bervariasi berdasarkan jenis jaringan dan lokasi, dengan ekspresi tinggi pada epitel hidung dan bronkus. Selain itu, sel epitel manusia yang melapisi permukaan mukosa dan menutupi organ seperti konjungtiva, saluran pencernaan, hati, dan ginjal juga mengekspresikan ACE-2 dan TMPRSS-2. Setelah virus menempel pada reseptor sel inang, virus tersebut mengalami endositosis, pematangan virus, replikasi, dan pelepasan lebih banyak virus di dalam sitoplasma sel inang. Infeksi SARS-CoV-2 dimulai dengan replikasi virus dan sebagian

menghindari pengenalan inang selama infeksi awal dan sebelum imunitas bawaan inang diaktifkan. Infeksi virus langsung pada makrofag paru dan sel dendritik menyebabkan ekspresi beberapa sitokin dan kemokin proinflamasi. Respon inflamasi menarik neutrofil, sel T pembantu CD4 dan sel T sitotoksik CD8 yang masuk ke parenkim paru untuk menghancurkan virus. Dengan melakukan hal ini, mereka juga menyebabkan kerusakan tambahan yang meluas pada jaringan paru-paru yang berpuncak pada sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Attaway et al., 2021; Bohn et al., 2020).

Kerusakan yang ditimbulkan virus pada epitel pernapasan dapat menurunkan respon imun. Virus tersebut dapat memfasilitasi perlekatan bakteri ke sel epitel pernapasan yang dapat meningkatkan kolonisasi bakteri yang berpengaruh terhadap koinfeksi (Feldman & Anderson, 2021). Salah satu koinfeksi yang dapat terjadi adalah koinfeksi pneumonia. Adanya invasi dan penyebaran bakteri pada saluran pernapasan yang tidak bersih ke parenkim paru pada tingkat alveolar menyebabkan pneumonia. Respon peradangan tubuh menyebabkan sindrom klinis pneumonia. Untuk mencegah perkembangbiakan bakteri ini, beberapa pertahanan tubuh bekerja sama di paru-paru, seperti pertahanan mekanis (rambut di lubang hidung dan lendir di nasofaring dan orofaring) dan pertahanan kimia (misalnya protein yang diproduksi oleh sel epitel alveolar seperti protein surfaktan A dan D, yang memiliki sifat intrinsik bakteri opsonisasi). Komponen lain dari sistem pertahanan paru terdiri dari sel-sel kekebalan seperti makrofag alveolar, yang bekerja untuk menelan dan membunuh bakteri yang berkembang biak, namun begitu bakteri mengatasi kapasitas pertahanan inang, mereka mulai berkembang biak. Dalam keadaan ini, makrofag alveolar memulai respons inflamasi untuk memperkuat pertahanan saluran pernapasan bagian bawah. Sitokin dilepaskan sebagai respons terhadap reaksi inflamasi dan menyebabkan gejala yang umum, seperti demam. Sitokin ini menjadi penyebab kebocoran membran alveolar kapiler di tempat peradangan sehingga menyebabkan penurunan kerja alveoli yang ditandai dengan adanya sesak napas pada gejala klinis pasien pneumonia (Sattar, 2023).

#### 2.1.4 Penatalaksanaan COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia

Pengobatan COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia harus dipandu berdasarkan tingkat keparahan penyakit dan risiko perburukan penyakit, dengan mempertimbangkan penyakit penyerta pasien, lingkungan rumah, dan dukungan sosial. Pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang parah atau mereka yang memiliki risiko signifikan harus dirawat di rumah sakit untuk pemantauan dan pengobatan (Thirkell et al., 2021). Berikut merupakan penatalaksanaan pasien COVID-19 koinfeksi pneumonia secara umum:

##### 1. Pengobatan Antivirus

Pengobatan antivirus diindikasikan untuk pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia berusia diatas 12 tahun yang memerlukan terapi oksigen tetapi tidak menggunakan ventilasi mekanis ( $O_2 < 94\%$  tanpa terapi oksigen atau kebutuhan subjektif terapi oksigen dan infiltrasi paru) (Burhan et al., 2020; Mølhave et al., 2022). Antivirus yang umum digunakan dalam terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia adalah sebagai berikut:

##### a. Molnupiravir

Obat antivirus prodrug analog ribonukleotida yang memiliki gugus trifosfat yang nantinya berkompetisi dengan RNA polimerase dari virus yang menyebabkan mutasi pada virus yang nantinya mengakibatkan virus menjadi inaktif. Pada uji preklinis yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa molnupiravir dapat menghambat replikasi virus dan menghambat patogenesis penyakit akibat virus SARS-CoV-2 (Burhan et al., 2022).

##### b. Nirmatrelvir/Ritonavir

Obat kombinasi ini terdiri dari nirmatrelvir, yaitu penghambat protease utama SARS-CoV-2. Nirmatrelvir menghambat protease mencegah virus memproses prekursor poliprotein yang diperlukan untuk replikasi virus. Sedangkan ritonavir, suatu penghambat sitokrom P450 (CYP) 3A. Obat ini digunakan sebagai agen penambah farmakokinetik untuk menurunkan metabolisme nirmatrelvir yang dimediasi CYP3A, sehingga meningkatkan konsentrasi nirmatrelvir dalam plasma (Burhan et al., 2022; Lam & Patel, 2023).

c. Remdesivir

Remdesivir adalah prodrug nukleotida dari analog adenosin. Obat ini berikatan dengan RNA polimerase virus dan menghambat replikasi virus dengan menghentikan transkripsi RNA sebelum waktunya. Remdesivir telah menunjukkan aktivitas in vitro dan in vivo melawan SARS-CoV-2. Obat ini tidak disarankan untuk diberikan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang memiliki penyakit penyerta CKD dengan GFR < 30 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Pemberian remdesivir aman pada ibu hamil (National Institutes of Health, 2021).

d. Favipiravir

Favipiravir merupakan analog basa purin yang diubah menjadi *favipiravir ribofuranosyl-5B-triphosphate* (favipiravir-RTP) aktif melalui fosforibosilasi intraseluler. Obat ini adalah penghambat selektif dan kuat dari RNA polimerase yang bergantung pada RNA dari virus RNA (Joshi et al., 2021).

2. Terapi Antibiotik

Antibiotik dapat diberikan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia. Jika terdapat kecurigaan terhadap infeksi bakteri dan perlunya pengobatan intravena, antibiotik intravena dapat dimulai atau pengobatan sesuai dengan hasil tes mikrobiologis. Berdasarkan buku pedoman pneumonia COVID-19 oleh PDPI tahun 2020, terdapat beberapa terapi antibiotik yang dianjurkan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang dirawat inap sesuai tingkat keparahannya.

(Burhan et al., 2020; Mølhav et al., 2022)

Tabel 2.1 Terapi Antibiotik Pasien Rawat Inap COVID-19 koinfeksi Pneumonia

Kondisi Pasien	Terapi 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	$\beta$ -laktam + 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	$\beta$ -laktam + Makrolida * atau $\beta$ -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		Beri tambahan obat untuk <i>P. aeruginosa</i> dan kultur untuk menentukan langkah terapi selanjutnya

Sumber : PDPI, 2020

## Keterangan :

1. \*Amoxicillin-sulbactam: 1,5 – 3 g setiap 6 jam, Cefotaxime 1-2 g setiap 8 jam, Ceftriaxone 1-2 g per hari atau Ceftriaxone 600 mg per 12 jam DAN Azithromycin 500mg per hari atau Clarithromycin 500 mg dua kali sehari.
2. #Levofloxacin 750 mg per hari atau moxifloxacin 400 mg per hari.
3. \*\*Vancomycin (15 mg/kg setiap 12 jam, disesuaikan kebutuhan) atau linezolid (600 mg setiap 12 jam)
4. \*\*\*piperacillin-tazobactam (4,5 gr setiap 6 jam), cefepime (2 gr setiap 8 jam), ceftazidime (2 g setiap 8 jam), imipenem (500 mg setiap 6 jam), meropenem (1 g setiap 8 jam) atau aztreonam (2 g setiap 8 jam).

Antibiotik yang umum digunakan dalam terapi COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia adalah sebagai berikut:

a. Golongan  $\beta$ -laktam Penisilin

1) Amoksisilin-Sulbaktam

Amoksisilin adalah antibiotik golongan penisilin yang bekerja dengan menghambat proses transpeptidasi, sehingga menyebabkan dinding sel lisis dan dapat menghancurkan sel bakteri. Sulbaktam adalah penghambat  $\beta$ -laktamase yang tersedia dalam kombinasi dengan amoksisilin. Amoksisilin-Sulbaktam memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri (Mariana et al., 2021; Penwell et al., 2015).

2) Piperasilin-Tazobaktam

Piperasilin adalah *extended spectrum penicillin* generasi keempat yang digunakan untuk infeksi bakteri sedang hingga parah. Piperasilin sering dikombinasi dengan penghambat  $\beta$ -laktamase, yaitu tazobaktam untuk mencegah resistensi bakteri (Dharmayanti & Sukrama, 2019).

b. Golongan  $\beta$ -laktam Sefalosporin

1) Sefotaksim

Sefotaksim adalah antibiotik  $\beta$ -laktam yang masuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga. Sefotaksim merupakan agen bakterisida yang memiliki mekanisme kerja dengan mengikat protein penisilin melalui cincin  $\beta$ -laktam dan menghambat aktivitas definitif transpeptidase dalam sintesis dinding sel peptidoglikan dari organisme bakteri (Padda & Nagalli, 2023).

2) Seftriakson

Seftriakson memiliki mekanisme kerja dengan menghambat sintesis mukopeptida di dinding sel bakteri. Inti  $\beta$ -laktam dari seftriakson berikatan dengan karboksipeptidase, endopeptidase, dan transpeptidase dalam membran sitoplasma bakteri (Khan et al., 2017).

3) Seftarolin

Seftarolin adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi kelima. Seftarolin memberikan efek bakterisidal dengan mengikat protein pengikat penisilin untuk menghambat sintesis bakteri (Yim et al., 2017).

4) Sefepim

Sefepim adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi keempat yang digunakan untuk menangani infeksi bakteri gram negatif dan gram positif. Sefepim menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat enzim yang bertanggung jawab dalam transpeptidase selama sintesis dinding peptidoglikan. Pengikatan ini menyebabkan kerusakan pada dinding sel yang menyebabkan kematian pada bakteri (O'Connor et al., 2022).

5) Seftazidim

Seftazidim adalah antibiotik dari golongan sefalosporin generasi ketiga. Antibiotik ini memberikan efek bakterisida melalui pengikatan protein pengikat penisilin dan penghambatan sintesis dinding sel (Mosley et al., 2016).

c. Golongan  $\beta$ -laktam Karbapenem

1) Imipenem

Imipenem bekerja dengan menghambat ikatan silang peptidoglikan selama sintesis dinding sel dengan menonaktifkan protein pengikat penisilin, yang nantinya menyebabkan lisis dan kematian pada sel bakteri (Heo, 2021).

2) Meropenem

Meropenem memberikan aksi bakterisidanya dengan mengikat protein pengikat penisilin di dinding sel bakteri dan menghambat ikatan silang peptidoglikan yang terkait dengan sintesis dinding sel, yang akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri (Dhillon, 2018).

d. Golongan  $\beta$ -laktam Monobaktam

1) Aztreonam

Aztreonam bersifat bakterisida dengan menghambat sintesis dinding bakteri. Aztreonam memiliki afinitas tinggi pada protein pengikat penisilin dari bakteri gram negatif (Han et al., 2018).

e. Golongan Makrolida

1) Azitromisin

Azitromisin adalah antibiotik golongan makrolida yang bekerja dengan mengikat secara reversibel pada subunit 50S ribosom bakteri, sehingga menghambat sintesis protein dari bakteri (J. Yang, 2020).

2) Klaritromisin

Klaritromisin adalah antibiotik golongan makrolida yang memiliki mekanisme kerja untuk menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit 50S dari ribosom bakteri (Takemori et al., 2020).

f. Golongan Fluorokuinolon

1) Levofloksasin

Levofloksasin adalah antibiotik bakterisida dari golongan fluorokuinolon yang secara langsung menghambat sintesis DNA bakteri. Levofloksasin meningkatkan kerusakan untai DNA dengan menghambat DNA-*gyrase* pada organisme yang rentan yang menyebabkan terhambatnya relaksi DNA superkoil (Podder & Sadiq., 2022).

2) Moksifloksasin

Moksifloksasin adalah antibiotik golongan fluorokuinolon yang bekerja dengan menghambat topoisomerase II (DNA-*gyrase*) dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA (Raini, 2017).

g. Golongan Glikopeptida

1) Vankomisin

Vankomisin adalah antibiotik golongan glikopeptida yang memberikan efek bakterisidanya dengan menghambat polimerisasi peptidoglikan di

dinding sel bakteri. Penghambatan ini melemahkan dinding sel bakteri dan pada akhirnya menyebabkan kebocoran komponen intraseluler, yang mengakibatkan kematian sel bakteri (Patel et al., 2023).

h. Golongan Oksazolidinon

1) Linezolid

Linezolid memiliki mekanisme kerja dengan berikatan dengan situs pada RNA ribosom 23S bakteri dari subunit 50S, yang mencegah pembentukan kompleks inisiasi 70S yang fungsional. Aktivitas ini pada dasarnya menghambat produksi protein dan mencegah bakteri berkembang biak (Azzouz & Preuss, 2023).

3. Terapi Suportif dan Simptomatik

a. Pemberian Terapi Oksigen dan Cairan

Terapi oksigen dan cairan diberikan untuk mempertahankan frekuensi pernapasan  $< 24$ /menit,  $O_2 > 94\%$ , dan/atau  $pO_2$  di atas 8,5 kPa. Jika pasien gagal mempertahankan tingkat ini, terapi oksigen dimulai dan ditingkatkan sesuai dengan tingkat keparahan hipoksia pernapasan (Møhlave et al., 2022).

b. Terapi Antikoagulan

COVID-19 dapat menyebabkan respon hiperinflamasi yang meningkatkan risiko trombotik secara signifikan pada pembuluh darah besar (DVT, emboli paru) dan pembuluh darah kecil sebagai bagian dari penyakit. Patogenesis hiperkoagulabilitas terkait COVID-19 diperkirakan melibatkan hipoksia dan peradangan sistemik sekunder akibat COVID-19 yang dapat menyebabkan tingginya tingkat sitokin inflamasi dan aktivasi jalur koagulasi. Untuk mengatasi hal ini, pasien yang berisiko harus diberikan antikoagulan sebagai tromboprolifaksis (Møhlave et al., 2022). Pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan berat, pemberian antikoagulan profilaksis, seperti UFH (*unfractionated heparin*), enoksaparin, atau fondaparinux direkomendasikan untuk diberikan sebagai antikoagulan (Burhan et al., 2022; Møhlave et al., 2022).

c. Terapi Kortikosteroid

Secara umum kortikosteroid menghasilkan efek anti inflamasi dan immunosupresif (Hodgens & Sharman, 2023). Virus SARS CoV-2 dapat memicu disregulasi sistem kekebalan tubuh yang dapat menyebabkan ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Dalam menangani hiperinflamasi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang memiliki tingkat keparahan berat, kortikosteroid seperti deksametason dan prednisolon dapat digunakan sebagai obat anti inflamasi (Catalán et al., 2022). Pemberian Deksametason dan prednisolon juga aman diberikan pada ibu hamil (Amelia Chozie & Cecilia Sarita, 2021).

d. Terapi Mukolitik

Mukolitik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi hipersekresi lendir pada pasien yang mengalami permasalahan pada saluran pernapasan, salah satunya pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia. Agen mukolitik seperti N-asetilsistein diindikasikan pada kondisi hipersekresi mukus karena obat ini menurunkan viskositas mukus dan meningkatkan kemampuan mengalirnya, sehingga meningkatkan pembersihannya (Gupta & Wadhwa, 2023).

e. Terapi Antipiretik dan Analgesik

Antipiretik dan analgesik adalah obat yang digunakan dalam pengobatan demam dan nyeri (Queremel & Davis., 2023). Manifestasi klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia, salah satunya adalah demam. Maka agen antipiretik dan analgesik perlu untuk diberikan sebagai terapi simptomatis (Jackson et al., 2023). Pemberian parasetamol sebagai agen antipiretik dan analgesik dapat direkomendasikan untuk menangani gejala demam. Sedangkan ibuprofen tidak direkomendasikan pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang memiliki penyakit penyerta kardiovaskular dan masalah di gastrointestinal karena dapat memperburuk keadaan pasien (Leal et al., 2021).

f. Vitamin dan Suplemen

Vitamin memainkan peran penting dalam banyak fungsi biokimia dalam tubuh manusia dan merupakan komponen penting untuk menjaga kesehatan tubuh (Lykstad, 2023). Vitamin C memberikan dampak dengan mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi dan mengurangi stres oksidatif, sehingga vitamin C memiliki peranan penting dalam meningkatkan sistem imun pasien (Kumari et al., 2020). Sedangkan vitamin D dapat mempengaruhi peningkatan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, sehingga dapat menurunkan risiko infeksi COVID-19 melalui peningkatan aktivitas imunomodulator dan anti inflamasi (Aisy et al., 2021).

g. *Acid Suppression Therapy*

Untuk menghindari insiden *stress ulcer* dan perdarahan di saluran cerna pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia, pemberian nutrisi enteral dini (dalam 24-48 jam setelah masuk rumah sakit), dan terapi obat H<sub>2</sub>RA (*histamine 2 receptor inhibitor*) atau PPI (*proton pump inhibitor*) dapat diberikan pada pasien yang memiliki faktor risiko perdarahan saluran cerna. Faktor risiko perdarahan saluran cerna meliputi ventilasi mekanis selama  $\geq 48$  jam, koagulopati, *renal replacement therapy*, penyakit hati, komorbiditas multipel, dan skor kegagalan organ yang lebih tinggi (Burhan et al., 2020; WHO, 2020).

## 2.2 Interaksi Obat

### 2.2.1 Definisi

Terapi obat menjadi lebih kompleks dengan adanya polifarmasi. Resep-resep pengobatan harus dievaluasi dengan hati-hati untuk menghindari kemungkinan adanya masalah terkait obat (DRP). DRP dapat menyebabkan peningkatan morbiditas, kematian, dan biaya perawatan kesehatan. Interaksi obat adalah salah satu jenis DRP, dimana efek obat dapat diubah dengan penggunaan obat lain secara bersamaan (Ahmad et al., 2015).

Interaksi obat diartikan sebagai perubahan efektivitas dan toksisitas suatu obat dengan adanya obat lain. Dalam situasi klinis, interaksi obat merupakan

penyebab utama efek samping obat (Zulfa et al., 2020). Berdasarkan *website drugs.com*, interaksi obat dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan sebagai berikut:

1. Interaksi *minor* dapat berakibat pada peningkatan efek samping suatu obat sehingga perlu dilakukan pemantauan terapi. Contoh interaksi *minor* yang dapat terjadi adalah interaksi antara seftriakson dan heparin. Pemberian kedua obat ini secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.
2. Interaksi *moderate* dapat mengakibatkan memburuknya kondisi klinis pasien dengan signifikan yang memerlukan perawatan tambahan sehingga dapat memperpanjang lama rawat inap. Biasanya, penggunaan obat kombinasi dihindari dan digunakan hanya dalam keadaan khusus. Contoh interaksi *moderate* yang dapat terjadi adalah interaksi antara levofloksasin dan ondansetron. Interaksi *moderate* yang ditunjukkan oleh kedua obat ini jika digunakan secara bersamaan adalah menyebabkan perpanjangan interval QT.
3. Interaksi *major* dapat menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa karena memiliki risiko lebih besar daripada manfaatnya, oleh karena itu penting untuk mengatasi masalah tersebut segera setelah masalah tersebut teridentifikasi. Contoh interaksi *major* yang dapat terjadi adalah interaksi antara deksametason dan levofloksasin. Pemberian terapi deksametason dan levofloksasin secara bersama dapat meningkatkan risiko ruptur tendon.

(Drugs.com, 2023)

### 2.2.2 Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi interaksi pada tahap farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan respon, atau kegagalan pengobatan.

1. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (ADME) yang dapat mengurangi dan meningkatkan efek farmakologis obat yang dikonsumsi.

a. Interaksi pada tahap absorpsi

Sebagian obat diberikan secara oral untuk diabsorpsi melalui membran mukosa saluran cerna, dan sebagian besar interaksi yang terjadi dalam tahap absorpsi menghasilkan penurunan, bukannya peningkatan penyerapan obat.

b. Interaksi pada tahap distribusi

Setelah diabsorpsi, obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi. Pada tahap ini, interaksi obat dapat terjadi karena adanya obat lain yang ikut berkompetisi untuk melakukan pengikatan pada protein plasma.

c. Interaksi pada tahap metabolisme

Pada tahap metabolisme, mekanisme interaksi obat dapat berupa adanya penghambatan metabolisme dan adanya induksi metabolisme.

d. Interaksi pada tahap ekskresi

Sebagian besar obat diekskresikan melalui empedu atau urin. Gangguan obat terhadap pH cairan tubulus ginjal, sistem transpor aktif, dan aliran darah ke ginjal dapat mengubah ekskresi obat lain.

(Preston, 2019)

2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh adanya obat lain pada tempat kerjanya. Terkadang obat secara langsung bersaing untuk mendapatkan reseptor tertentu, namun seringkali reaksinya lebih tidak langsung dan melibatkan gangguan pada mekanisme fisiologis. Interaksi obat farmakodinamik dapat terjadi pada tingkat reseptor, sinyal (misalnya, *second messenger*) atau efektor. Hal ini dapat meningkatkan (aditivitas/sinergisme) atau menurunkan respons terhadap obat. Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan, maka efeknya dapat bersifat aditif. Berbeda dengan interaksi aditif, terdapat juga interaksi obat yang terjadi akibat adanya beberapa pasangan obat dengan aktivitas yang berlawanan yang disebut dengan interaksi antagonis.

(Preston, 2019; Rabba et al., 2022)

### 2.3 Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 dengan Koinfeksi Pneumonia

Lama rawat inap atau *length of stay* (LOS) dapat didefinisikan sebagai waktu pasien antara masuk dan keluar dari rumah sakit. Hal ini merupakan faktor penting bagi rumah sakit untuk membantu menunjukkan hasil penelitian yang sulit diukur, seperti tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian (Eskandari et al., 2022). Pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia memiliki lama rawat inap yang lebih panjang dibandingkan pasien tanpa koinfeksi karena menyebabkan kondisi pasien menjadi lebih parah sehingga membutuhkan pengobatan yang lebih kompleks (Naranje & Bhalla, 2021).

Untuk pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia yang dirawat di rumah sakit dengan tingkat keparahan rendah direkomendasikan rawat inap selama 5-7 hari dan untuk pneumonia dengan tingkat keparahan berat, rawat inap direkomendasikan selama 7-10 hari (Amer & van Bree, 2022).

### 2.4 Metode Penelitian

Metode penelitian adalah serangkaian kegiatan pencarian kebenaran suatu penelitian, dimulai dari suatu pemikiran yang membentuk rumusan masalah hingga menghasilkan hipotesis awal, dengan bantuan dan kesadaran dari penelitian sebelumnya, sehingga penelitian tersebut dapat diproses dan analisis yang pada akhirnya membentuk sebuah kesimpulan (Sahir, 2022). Suatu penelitian dapat dilaksanakan secara eksperimental ataupun non eksperimental. Penelitian dengan desain non-eksperimental lebih bersifat bervariasi. Yang termasuk dalam desain non-eksperimental adalah penelitian survei, penelitian historikal dan observasional (Fauzi & dkk, 2022). Salah satu desain penelitian observasional yang sering digunakan dalam penelitian kesehatan adalah *cross-sectional study*. *Cross-sectional* atau studi potong lintang merupakan penelitian yang mengumpulkan variabel bebas atau faktor risiko dan variabel terikat atau variabel hasil. Dalam penelitian *cross-sectional*, peneliti mengamati atau mengukur variabel pada satu titik waktu, yang artinya setiap subjek hanya diamati satu kali saja dan pengukuran variabel subjek dilakukan pada satu titik waktu penelitian (Notoatmodjo, 2021).

Ciri-ciri dari metode *cross-sectional* adalah peneliti tidak perlu menunggu pertumbuhan yang lama dari subjek, sehingga kesimpulan penelitian dapat segera diketahui. Penggunaan metode ini memungkinkan penggunaan populasi dari masyarakat umum, tidak hanya para pasien yang mencari pengobatan hingga generalisasinya cukup memadai. Metodenya relatif mudah, murah, hasilnya cepat diperoleh, dan jarang terancam *lost to follow-up*. Semua hal tersebut merupakan segi positif dari metode *cross-sectional*. Sedangkan kelemahannya adalah subjek yang digunakan dalam penelitian tidak identik dan memungkinkan adanya variabel lain yang dibawa oleh masing-masing subjek, sehingga hasil pengukuran mungkin tidak mencerminkan pertumbuhan subjek yang sebenarnya. Dalam waktu yang singkat sangat sulit memperoleh sekelompok subjek dengan klasifikasi yang dikehendaki. Selain itu, sulit untuk menentukan hubungan sebab-akibat karena pengambilan data risiko dan efek dilakukan pada saat yang bersamaan (Notoatmodjo, 2021; Sari sasi gendro, 2022).

Terdapat dua teknik pengambilan data penelitian pada metode *cross-sectional*, yaitu retrospektif dan prospektif. Salah satu teknik yang dapat digunakan adalah retrospektif, yaitu sarana yang digunakan untuk melakukan penelitian dengan data yang sudah ada untuk menganalisis kejadian penyakit pada periode sebelumnya (de Sanctis et al., 2022). Informasi mengenai variabel yang diteliti umumnya diperoleh melalui rekam medis, karena hal tersebut studi retrospektif relatif murah, cepat, dan relatif lebih mudah dalam pelaksanaan. Namun studi retrospektif memiliki kekurangan seperti pengukuran faktor risiko yang dihasilkan akan kurang akurat dan konsisten (Sedgwick, 2014; Talari & Goyal, 2020).

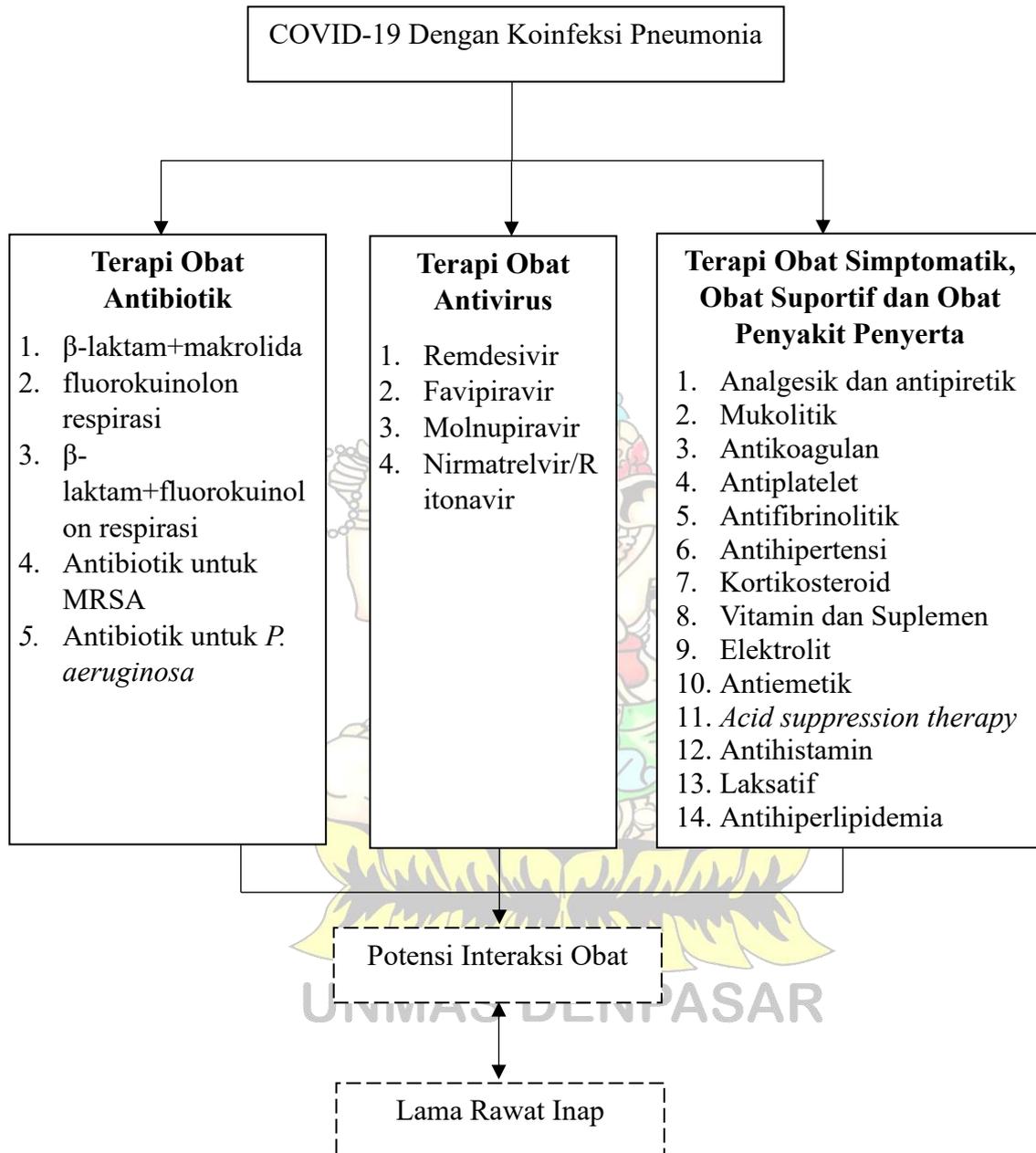
Teknik sampling yang dapat digunakan dalam suatu penelitian adalah *total sampling*. Teknik *total sampling* melibatkan jumlah sampel yang sama dengan jumlah populasi (Suryanhi & M, 2020). Untuk mendapatkan tingkat kesalahan yang semakin kecil, maka dibutuhkan sampel yang semakin banyak. Maka teknik *total sampling* dipilih karena dianggap lebih akurat dan terbebas dari *sample errors* (Mujayanah & Irma Fadilah, 2019).

## 2.5 Analisis Statistik

Analisis statistika merupakan suatu rekapan fakta dalam bentuk angka yang disusun dalam tabel atau diagram yang dapat mendeskripsikan suatu permasalahan (Arifin & Aunillah, 2021). Salah satu analisis yang digunakan dalam sebuah penelitian adalah analisis bivariat. Analisis bivariat merupakan analisis yang digunakan untuk menganalisis hubungan dari dua variabel (Priantoro, 2018). Pada analisis bivariat, jenis data (kategorik atau numerik) mempengaruhi uji statistik yang digunakan (Hakim et al., 2022). Kelebihan dari analisis bivariat adalah memungkinkan penilaian mengenai bagaimana variabel terikat bergantung pada nilai-nilai yang ditampilkan oleh variabel penjelas. Namun tidak ada metodologi statistik yang sempurna, yang dimana analisis bivariat tidak menentukan dan menjelaskan arah hubungan yang sebenarnya (Bertani et al., 2018).

Uji *Chi Square* adalah salah satu jenis pengujian pada analisis bivariat untuk melihat hubungan antar variabel. Uji *Chi Square* hanya memberi tahu probabilitas independensi suatu distribusi data dan uji ini tidak menjelaskan seberapa kuat hubungan antar variabel tersebut (Singhal & Rana, 2015). Syarat dari uji *Chi Square* adalah tidak ada nilai *expected* yang kurang dari 5. Untuk hasil pengujian yang tidak memenuhi syarat uji *Chi Square* karena lebih dari 20% sel mempunyai nilai *expected* yang kurang dari 5, maka analisis alternatif yang dapat digunakan adalah uji *Fisher* (Dahlan, 2022). Tingkat signifikansi alpha yang dapat diterima dalam analisis ini adalah  $p\text{-value} < 0,05$ . Jadi, apabila  $p\text{-value} < 0,05$  maka secara statistik dapat dikatakan terdapat hubungan yang signifikan antar variabel (Singhal & Rana, 2015).

## 2.6 Kerangka Konseptual



Keterangan:

[ - - - ] : Variabel yang diteliti

Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

## 2.7 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah diduga terdapat hubungan antara potensi interaksi obat dengan lama rawat inap pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit Umum Kota Denpasar.

