



## Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien COVID-19 Pneumonia di Ruangan ICU Dengan Metode ATC/DDD

Oki Nugraha Putra<sup>1\*</sup>, Mida Purwaningtyas<sup>2</sup>, Caesilia Ratna Oktaviani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup> Rumah Sakit H. S Samsoeri Moertojoso, Surabaya, Indonesia

### INFO ARTIKEL

#### Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 3 Mei 2022  
Penerimaan naskah revisi: 31 Oktober 2022  
Disetujui untuk dipublikasikan: 1 Juni 2023

#### Kata kunci :

COVID-19, Pneumonia, Antibiotik, ATC/DDD, ICU

### A B S T R A K

**Pendahuluan:** Salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 ialah pneumonia dengan angka mortalitas yang tinggi. Selain antivirus, maka antibiotik juga diberikan untuk tatalaksana pada pasien COVID-19 pneumonia untuk mencegah infeksi sekunder. Jenis dan jumlah penggunaan antibiotik hendaknya dievaluasi untuk menurunkan risiko efek samping, biaya pengobatan, dan resistensi antibiotik.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini ialah untuk mengevaluasi tingkat penggunaan antibiotik untuk pasien COVID-19 pneumonia yang dirawat di ruang intensive care unit (ICU) rumah sakit H.S Samsoeri Mertojoso, secara kuantitatif menggunakan metode anatomical therapeutic chemical / defined daily dose (ATC/DDD).

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 pneumonia yang dirawat pada bulan Januari hingga Juli 2021. Data diambil pada bulan Desember 2021 hingga Januari 2022. Data antibiotik ditampilkan sebagai DDD/100 patient-days dan diklasifikasikan yang masuk dalam Drug Utilization 90% (DU 90%).

**Hasil:** Didapatkan 22 pasien COVID-19 pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan metode ATC/DDD didapatkan nilai total DDD/100 patients-days sebesar 126,44 DDD/100 patient-days dengan tingkat penggunaan antibiotik terbesar yaitu levofloksasin, meropenem, dan sefoperazon-sulbaktam sebesar 58,33; 26,91; dan 17,78 DDD/100 patient-days, secara berturut-turut. Seftriakson merupakan antibiotik dengan nilai DDD/100 patient-days terkecil yaitu 0,74. Antibiotik yang masuk dalam klasifikasi DU 90% yaitu levofloksasin, meropenem, sefoperazon-sulbaktam, moksifloksasin, dan amikasin yang secara keseluruhan merupakan antibiotik spektrum luas. Kesimpulan: Levofloksasin merupakan antibiotik dengan nilai DDD/100 patient-days terbesar dan seftriakson dengan nilai DDD/100 patient-days terkecil. Diperlukan evaluasi secara berkala penggunaan antibiotik dari segi jenis dan jumlah untuk meminimalkan penggunaan antibiotik yang berlebihan untuk terwujudnya penggunaan antibiotik yang rasional.

**Kata Kunci:** COVID-19, Pneumonia, Antibiotik, ATC/DDD, ICU

### Keywords:

COVID-19, Pneumonia, Antibiotic, ATC/DDD, ICU

### A B S T R A C T

**Introduction:** Pneumonia is the most common secondary infection in COVID-19 with a high mortality rate. In addition to antivirals, antibiotics are also given to treat patients with COVID-19 pneumonia. The use of antibiotics should be evaluated to reduce the risk of side effects, treatment costs, and antibiotic resistance.

**Objective:** The purpose of this study was to evaluate the use of antibiotics for patients with COVID-19 pneumonia who were treated in the intensive care unit (ICU) at the H.S Samsoeri Mertojoso Hospital, quantitatively using the ATC/DDD method.

**Methods:** This study is a retrospective observational study using medical record data of patients with COVID-19 pneumonia who were treated from January to July 2021. Data were taken from December 2021 to January 2022. Antibiotic data were shown as DDD/100 patient-days and classified into Drug Utilization 90% (DU 90%).

**Results:** Twenty-two patients with COVID-19 pneumonia met the inclusion criteria. Based on the ATC/DDD method, the total value of DDD/100 patient-days was 126.44 DDD/100 patient-days with the most used antibiotics were levofloxacin, meropenem, and cefoperazone-sulbactam of 58.33; 26.91; and 17.78 DDD/100 patient-days, respectively. Antibiotics included in the 90% DU classification were levofloxacin, meropenem, cefoperazone-sulbactam, moxifloxacin, and amikacin. All of them is broad spectrum antibiotics.

**Conclusion:** Levofloxacin is the highest and ceftriaxone is the lowest of DDD/100 patient-days. It is necessary to periodically evaluate the use of antibiotics to minimize the overused and realize the rational use of antibiotics.

**Keywords:** COVID-19, Pneumonia, Antibiotic, ATC/DDD, ICU

\* Corresponding author: Oki Nugraha Putra, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia. E-mail: [oki.nugraha@hangtuah.ac.id](mailto:oki.nugraha@hangtuah.ac.id)

## 1. Pendahuluan

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus severe acute respiratory syndrome corona virus-2 (SARS-CoV-2). Berdasarkan tingkat keparahan pada pasien COVID-19 dibagi menjadi gejala ringan, sedang, dan kritis. Gejala ringan dapat diartikan sebagai pasien yang terinfeksi tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, batuk, kongesti hidung, nyeri otot, malaise, dan nyeri tenggorokan. Pasien COVID-19 dengan gejala berat ditemukan gejala sesak, batuk, dan penurunan saturasi oksigen yang dapat berujung menjadi pneumonia (1). Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat memiliki gejala seperti demam dan ditambah salah satu dari gejala berikut yakni frekuensi pernapasan lebih dari 30 kali per menit, distress pernapasan berat, dan saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen yang berujung pada kegagalan pernapasan (2). Pasien COVID-19 pneumonia memiliki angka mortalitas yang tinggi dibandingkan tanpa pneumonia (3).

Studi epidemiologi di Jakarta oleh Rozaliyani *et al*, menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 yang meninggal dunia, sebesar 81,6% disertai dengan pneumonia dan merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas (OR 2,46; CI 95% 1,56-3,88) (4). Studi lainnya oleh Surendra *et al*, menyatakan bahwa pneumonia secara signifikan berhubungan dengan mortalitas (aOR 2,27, CI 95% 1,79-2,88) (5). Lebih lanjut, pada pasien COVID-19 pneumonia juga seringkali ditemukan acute respiratory distress syndrome (ARDS) yang merupakan salah satu bentuk kegagalan pernapasan yang dapat mengancam jiwa. Studi oleh Tzotzos *et al*, menyatakan bahwa 1/3 atau 33% pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan di rumah sakit, ditemukan dengan ARDS dan hampir 75% pasien COVID-19 yang dirawat di ruang ICU ditemukan ARDS (6). Tatalaksana pasien COVID-19 pneumonia yang disertai ARDS selain dengan pemberian antiinflamasi dan antikoagulan, maka pemberian antibiotik sedini mungkin direkomendasikan terutama pada pasien yang diduga kuat terinfeksi bakteri maupun risiko tinggi untuk berkembang menjadi sepsis (7). Antibiotik seringkali digunakan karena adanya potensi infeksi sekunder atau ketika pneumonia tidak dapat dibedakan etiologinya antara bakteri maupun virus. Oleh karena itu, antibiotik tetap digunakan pada pasien yang telah dinyatakan positif pneumonia sebelum diketahui dengan pasti etiologinya. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mustafa *et al*, yang melaporkan bahwa sebesar 178 pasien COVID-19 (88,1%) mendapatkan antibiotik selama perawatan di rumah sakit (8). Studi oleh Ramatillah *et al*, melaporkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang disertai atau tanpa penyakit komorbid didapatkan kombinasi regimen azitromisin + oseltamivir yang paling banyak digunakan yaitu sebesar 88,8% dan seftriakson+favipiravir sebesar 11,2% (9). Penggunaan antibiotik empiris harus berdasarkan diagnosis klinis, epidemiologi lokal, data resistensi, dan panduan tatalaksana. Hal ini dilakukan untuk tercapainya rasionalitas penggunaan antibiotik. Salah satu cara yang dapat digunakan untuk tercapainya hal

tersebut adalah dengan mengevaluasi penggunaan antibiotik.

Evaluasi kuantitatif merupakan sarana yang dapat digunakan untuk mengetahui jumlah penggunaan suatu obat di rumah sakit yang diukur secara retrospektif. Evaluasi tingkat penggunaan secara kuantitatif dilakukan dengan melihat jumlah penggunaan antibiotik tertentu terhadap jumlah DDD antibiotik yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO). WHO merekomendasikan metode Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) untuk mengevaluasi penggunaan obat secara kuantitatif. Metode ATC/DDD ini dilakukan dengan cara melakukan perhitungan DDD yang digunakan per 100 patient-days yang bertujuan untuk mengevaluasi jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Selain itu, pemilihan evaluasi kuantitatif dengan metode ATC/DDD juga digunakan untuk membandingkan kuantitas penggunaan antibiotik antar rumah sakit dan juga antar negara (10). DDD per 100 patient-days menunjukkan seberapa besar penggunaan antibiotik dalam satuan DDD per 100 hari rawat inap pasien.

Data terkait evaluasi penggunaan antibiotik menggunakan metode ATC/DDD pada pasien pneumonia tanpa COVID-19 telah banyak dilaporkan (11,12), akan tetapi penelitian terkait evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 pneumonia dengan metode ATC/DDD belum dilaporkan. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian untuk menganalisis kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat intensif di ICU Rumah Sakit H.S Samsueroi Mertojoso Surabaya secara kuantitatif menggunakan metode ATC/DDD. Rumah Sakit H.S Samsueroi Mertojoso merupakan salah satu rumah sakit rujukan untuk merawat pasien COVID-19 di Surabaya. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam penggunaan antibiotik maupun penyusunan pedoman antibiotik untuk pasien COVID-19 pneumonia di Rumah Sakit H.S. Samsueroi Mertojoso Surabaya.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 pneumonia yang dirawat di ruangan ICU rumah sakit H.S Samsueroi Moertojoso, Surabaya pada bulan Januari hingga Juli 2021. Hal ini dikarenakan pada bulan tersebut ditemukan lonjakan pasien yang dirawat dengan gejala COVID-19 pneumonia. Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medis rumah sakit H.S Samsueroi Moertojoso, Surabaya pada bulan Desember 2021 hingga Januari 2022. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat etik dari komite etik penelitian kesehatan rumah sakit H.S Samsueroi Moertojoso dengan nomor: No.27/XII/2021/KEPK/RUMKIT.

Sampel pada penelitian ini ialah pasien COVID-19 pneumonia dengan atau tanpa komplikasi lainnya yang dirawat di ruangan ICU rumah sakit H.S Samsueroi Moertojoso dan memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi

pada penelitian ini ialah pasien COVID-19 pneumonia berusia  $\geq 17$  tahun; mendapatkan terapi antibiotik selama perawatan di rumah sakit; dan terdapat hasil foto toraks dengan infiltrat paru. Kriteria eksklusi pada penelitian ini ialah pasien COVID-19 pneumonia yang pulang paksa, meninggal dunia, atau dirujuk ke rumah sakit lain; dan data rekam medis yang tidak lengkap. Data yang dikumpulkan pada penelitian ini ialah data demografi pasien COVID-19 (usia, jenis kelamin, foto toraks), data laboratorium procalcitonin (PCT), jenis antibiotik, dosis, rute pemberian, lama pemberian antibiotik, dan lama perawatan di rumah sakit. Data pada penelitian ini juga dilakukan analisis statistik menggunakan uji beda untuk menganalisis perbedaan lama perawatan pasien COVID-19 dengan ARDS atau tanpa ARDS maupun dengan atau tanpa penyakit komorbid terhadap lama perawatan di rumah sakit menggunakan independent t-test. Data dikatakan signifikan jika  $P\text{-value} < 0,05$ .

Evaluasi antibiotik untuk pasien COVID-19 pneumonia pada penelitian ini dilakukan dengan memberikan kode untuk setiap antibiotik berdasarkan kode ATC dan kuantitas pemakaian antibiotik dihitung menurut DDD/100 patient-days. DDD merupakan asumsi dosis rata-rata penggunaan antibiotik per hari untuk suatu penyakit infeksi tertentu. Rumus DDD/100-patient days dihitung sebagai berikut:

$$\frac{(\text{jumlah gram antibiotik yang digunakan oleh pasien})}{\text{standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{\text{Total LoS}}$$

Keterangan:

LoS: length of stay

DDD: defined daily dose

### 3. Hasil dan Diskusi

Jumlah sampel yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 22 rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Keseluruhan pasien dilakukan swab menggunakan sampel nasofaring dan orofaring pada saat masuk rumah sakit serta menunjukkan hasil PCR positif sehingga dinyatakan terkonfirmasi positif COVID-19. Berdasarkan hasil foto toraks, didapatkan keseluruhan pasien tampak perselubungan dengan air bronchogram pada kedua lapang paru maupun infiltrat pulmo dekstra sinistra, sehingga dinyatakan terkonfirmasi pneumonia.

Data demografi pasien COVID-19 pneumonia yang meliputi jenis kelamin, usia, ada tidaknya acute respiratory distress syndrome (ARDS), lama perawatan, dan ada tidaknya penyakit komorbid seperti ditunjukkan pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Data demografi pasien COVID-19 pneumonia

Variabel	n=22	Persentase (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	13	59,1
Perempuan	9	40,9
<b>Usia (tahun)</b>		
Rentang		
26 – 35 (Dewasa awal)	3	13,6
36 – 45 (Dewasa akhir)	4	18,2

46 – 55 (Lansia awal)	10	45,5
56 – 65 (Lansia akhir)	3	13,6
>65 (Manula)	2	9,1
Rerata $\pm$ SD	50,0 $\pm$ 10,5	
Lama perawatan (hari)		
Rentang	2-29	
Rerata $\pm$ SD	12,3 $\pm$ 7,1	
<b>ARDS</b>		
Dengan ARDS	17	81,8
Tanpa ARDS	5	18,2
<b>Penyakit komorbid</b>		
Hipertensi	9	34,6
Diabetes mellitus (DM)	8	30,8
CHF	1	3,8
Obesitas	1	3,8
Tanpa komorbid	12	26,9

Berdasarkan tabel di atas, dari 22 pasien COVID-19 dengan pneumonia, tiga belas (59,1%) di antaranya berjenis kelamin laki-laki dengan usia rata-rata secara keseluruhan yakni 50 tahun. Semakin bertambahnya usia akan meningkatkan risiko terjadinya pneumonia. Hal ini diakibatkan hilangnya elastisitas dan penurunan fungsional paru serta penurunan daya tahan tubuh (3). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Rahmatillah et al, yang menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di rumah sakit di Provinsi Bengkulu didapatkan 1322 dari 1522 pasien (86,9%) berjenis kelamin laki-laki (9). Usia rata-rata pasien COVID-19 dengan pneumonia pada penelitian ini yaitu 50,0  $\pm$  10,5 tahun. Penelitian oleh Rozaliyani et al, melaporkan bahwa usia rata-rata pasien COVID-19 yaitu 45,8 tahun (4). Berdasarkan temuan tersebut bahwa usia pasien COVID-19 dengan pneumonia yang dirawat di rumah sakit tergolong dalam usia lansia awal yaitu 46-55 tahun.

Laki-laki lebih rentan terkena COVID-19 pneumonia dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan perempuan. Hal ini juga didukung bahwa middle east respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) ditemukan lebih banyak menginfeksi laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini tidak lepas dari kebiasaan merokok pada laki-laki, yang mana merokok dapat meningkatkan ekspresi reseptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) untuk melekatnya virus SARS-CoV2 di sel epitel saluran pernapasan manusia (13,14). Studi sistematik review melaporkan bahwa laki-laki yang merokok aktif memiliki efek secara langsung maupun tidak langsung terhadap risiko terjadinya pneumonia (15).

Pada penelitian ini diperoleh 10 pasien (45,5%) COVID-19 dengan pneumonia yang memiliki penyakit komorbid, yakni hipertensi (34,6%), diabetes melitus (DM) (30,8%), congestive heart failure (CHF), dan obesitas masing-masing sebesar 3,8%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Soemarwoto et al, yang menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan pneumonia, didapatkan 75% diantaranya disertai dengan penyakit komorbid yaitu hipertensi, obesitas, DM tipe 2, dan penyakit jantung masing-masing sebesar 33%, 17%,

17%, dan 8%, secara berturut-turut. Selain itu, ditemukan pasien COVID-19 dengan pneumonia yang meninggal dunia lebih banyak disertai penyakit komorbid dibandingkan dengan yang sembuh (16). Penelitian lainnya oleh Mustafa *et al*, menyatakan bahwa dari 202 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, 145 (71,8%) di antaranya memiliki penyakit komorbid (8). Penyakit komorbid pada pasien COVID-19 berkorelasi dengan lama perawatan di rumah sakit dan luaran klinis pasien (9).

Pada penelitian ini, 17 dari 22 pasien COVID-19 pneumonia (77,2%) disertai dengan acute respiratory distress syndrome (ARDS). ARDS adalah suatu bentuk cedera jaringan paru sebagai respons inflamasi yang ditandai dengan adanya pelepasan mediator inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan aerasi jaringan paru. Pasien dengan ARDS terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dikarenakan adanya kerusakan endotel vaskular atau epitel alveolar dan mengakibatkan penumpukan cairan kaya protein dalam alveolus, sehingga terjadi kerusakan alveolar difus dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan tumor necrosis factor (TNF). Sitokin ini akan menarik neutrofil dan mengaktifkannya, sehingga terjadi pelepasan reactive oxygen species dan protease yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada jaringan paru (17,18). ARDS merupakan masalah yang sering ditangani di ICU. Pasien COVID-19 pneumonia dengan ARDS maupun dengan komorbid memiliki waktu perawatan di rumah sakit yang lebih lama dibandingkan yang tanpa ARDS maupun komorbid, meskipun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ( $P$ -value  $> 0,05$ ), seperti ditunjukkan pada Tabel 2. Hal ini disebabkan jumlah pasien dalam penelitian ini relatif kecil sehingga menyebabkan perbedaan yang tidak signifikan. ARDS seringkali ditemukan adanya gagal napas hipoksemik akut disertai munculnya infiltrat bilateral pada foto toraks dan memerlukan bantuan ventilator mekanik (19). Hasil penelitian ini terkait lama rawat inap sejalan dengan penelitian oleh Ramatillah *et al*, yang menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 pneumonia dengan penyakit komorbid, didapatkan median lama perawatan di rumah sakit yang secara signifikan lebih lama yaitu 7 hari dibandingkan yang tanpa komorbid yaitu 5 hari ( $P$ -value = 0,000) (9).

**Tabel 2.** Hasil uji beda pasien COVID-19 pneumonia dengan komorbid dan ARDS

Lama Perawatan (Hari)	Rerata $\pm$ SD	P-value
<b>Komorbid</b>		
Dengan komorbid (n=10)	13,6 $\pm$ 7,4	0,881
Tanpa komorbid (n=12)	13,0 $\pm$ 8,4	
<b>ARDS</b>		
Dengan ARDS (n=17)	12,8 $\pm$ 6,5	0,145
Tanpa ARDS (n=5)	8,2 $\pm$ 3,5	

ARDS yang disebabkan oleh pneumonia COVID-19 biasa disebut sebagai COVID-19 acute respiratory distress syndromes (CARD). Diagnosis dan manajemen awal untuk mencegah progresifitas dan keparahan CARD merupakan prioritas utama. Sesuai dengan patofisiologi CARDS yang terjadi hiperinflamasi dan hiperkoagulasi maka pemberian

antiinflamasi dan antikoagulan menjadi sangat penting selain antivirus. Pemberian antibiotik sedini mungkin dan sesuai dengan peta kuman rumah sakit sangat dianjurkan pada pasien CARD dengan sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri (20). Pemilihan antibiotik harus disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi, dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah, sputum, dan sumber infeksi yang lain harus segera dilakukan dengan penuh kehati-hatian.

Dua puluh dua pasien COVID-19 pneumonia berdasarkan pemeriksaan PCT, hanya didapatkan 11 pasien yang dilakukan pemeriksaan PCT saat terkonfirmasi pneumonia. Rentang kadar PCT dari 11 pasien tersebut sebesar 0,05 – 0,43 ng/ml dengan median 0,18 ng/ml. PCT adalah glikoprotein yang terdiri dari 116 asam amino dan diproduksi oleh sel parafolikular C tiroid dengan kadar normal di dalam plasma kurang dari 0,1 ng/mL pada orang sehat. Kadar PCT akan meningkat di hampir semua jaringan sebagai respons terhadap sitokin inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , interleukin (IL)-1, dan IL-6, yang umumnya dipicu oleh infeksi bakteri (21). Peningkatan kadar PCT di atas nilai normal pada saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan tingkat keparahan COVID-19 yang tinggi. Hasil median PCT pada penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Atallah *et al*, yang melaporkan median PCT pada pasien COVID-19 sebesar 0,17 (0,10-0,34). Selain itu, nilai awal PCT secara signifikan lebih besar pada pasien COVID-19 dengan bakterimia ( $P$ -value = 0,000) dan pneumonia bakteri ( $P$ -value = 0,000) dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak terinfeksi bakteri (22).

Antibiotik seringkali diberikan untuk tatalaksana pasien yang diduga atau terkonfirmasi adanya koinfeksi bakteri pada kasus COVID-19 pneumonia. Antibiotik empiris harus berdasarkan diagnosis klinis, epidemiologi lokal, data resistensi, dan panduan tatalaksana. Terkadang antibiotik digunakan karena potensi infeksi sekunder atau ketika pneumonia tidak dapat dibedakan penyebabnya antara bakteri maupun virus. Oleh karena itu, antibiotik tetap digunakan pada pasien yang telah dinyatakan positif pneumonia sebelum diketahui dengan pasti etiologinya (23). Bukti yang tersedia menunjukkan risiko hingga 20% infeksi sekunder pada pasien COVID-19, terutama pada pasien dengan kondisi kritis. Risiko infeksi sekunder pada pasien COVID-19 dan bakteri patogen penyebab infeksi sekunder sama untuk pada pasien rawat inap tanpa COVID-19. Studi meta-analisis melaporkan adanya infeksi bakteri sebesar (3,5%; 95% CI 0,4-6,7%) pada saat awal masuk rumah sakit dan (14,3%; 95% CI 9,6-18,9%) pada saat di rumah sakit, dan ditemukan lebih tinggi pasien yang membutuhkan perawatan kritis (8,1%; 95% CI 2,3-13,8%). Meskipun demikian, tiga perempat (74,6% (95% CI 68,3-80,0%)) pasien rawat inap dengan COVID-19 menerima antibiotik dengan tingkat peresepan yang lebih tinggi dengan bertambahnya usia (24).

Enam golongan antibiotik diberikan kepada pasien COVID-19 dengan pneumonia pada penelitian ini yaitu golongan fluorokuinolon (40%), sefalosporin (28%), karbapenem (23%), makrolida (5%), aminoglikosida (2%),

dan glikopeptida (2%). Lebih lanjut, levofloksasin, meropenem, dan sefoperazon-sulbaktam merupakan tiga antibiotik terbanyak yang digunakan untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia masing-masing sebesar 30,2%, 23,3%, dan 20,9% secara berturut-turut seperti ditunjukkan pada **Tabel 3**.

**Tabel 3.** Profil antibiotik pada pasien COVID-19 pneumonia

Antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
Levofloksasin	13	30,2
Meropenem	10	23,3
Sefoperazon-Sulbaktam	9	20,9
Moksifloksasin	4	9,3
Seftazidim	2	4,7
Azitromisin	2	4,7
Seftriakson	1	2,3
Amikasin	1	2,3
Vankomisin	1	2,3
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Hasil penelitian lain menyatakan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia non ICU yakni amoksisilin/asam klavulanat, piperasilin-tazobaktam, dan kombinasi antara amoksisilin/asam klavulanat dengan klaritromisin (25). Rata-rata lama penggunaan antibiotik pada penelitian ini yaitu sebesar 6,9 hari. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Calderon et al, yang melaporkan bahwa rata-rata waktu penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia ialah 5,4 hari (26). Studi oleh Townsend et al, menyatakan bahwa dari 117 pasien COVID-19, 84 (72%) di antaranya mendapatkan terapi untuk infeksi saluran pernapasan bawah dan bakteri patogen teridentifikasi pada 7 pasien (25). Pedoman tatalaksana COVID-19 dengan pneumonia menyebutkan bahwa untuk pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan kategori pneumonia ringan dan berat, antibiotik yang digunakan ialah betalaktam dengan makrolida atau fluorokuinolon respirasi yaitu levofloksasin (27).

Nilai total DDD antibiotik pada penelitian ini yaitu 126,44 DDD/100 patient-days, yang artinya dalam 100 hari rawat inap, rata-rata pasien mendapatkan 126,44 DDD antibiotik setiap harinya, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4, Tingkat konsumsi antibiotik untuk pneumonia tanpa COVID-19 lebih rendah jika dibandingkan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini inap (28). Hal ini disebabkan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia memiliki lama perawatan di ICU lebih lama dan memiliki prognosis yang lebih buruk sehingga mempengaruhi tingkat konsumsi antibiotik. Studi oleh Prasetyo et al, melaporkan bahwa tingkat konsumsi antibiotik untuk pneumonia tanpa COVID-19 di RS DKT Kota Kediri sebesar 50,35 DDD/100 hari rawat inap dengan seftriakson merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan yaitu 23,86 DDD/100 hari rawat inap (28).

**Tabel 4.** Evaluasi penggunaan antibiotik berdasarkan ATC/DDD dan DU90%

Antibiotik	Kode ATC	DDD WHO (gram)	Jumlah Dosis (gram)	DDD/100 patient-days	Per sentase (%)	DU 90%
Levofloksasin	J01M	0,5	78,75	58,33	46,	

	A12			13	
Meropenem	J01DH02	3	218	26,91	21,28
Sefoperazon-Sulbaktam	J01DD62	4	192	17,78	14,06
Moksifloksasin	J01MA14	0,4	7,6	7,04	5,57
Amikasin	J01GB06	1	13,75	5,09	4,03
Seftazidim	J01DD02	4	54	5,00	3,95
Vankomisin	J01XA01	2	14	2,59	2,05
Azitromisin Oral	J01FA10	0,3	1,5	1,85	1,46
Azitromisin Parenteral	J01FA10P	0,5	1,5	1,11	0,88
Seftriakson	J01DD04	2	4	0,74	0,59
<b>Total</b>			<b>585,1</b>	<b>126,44</b>	<b>100</b>

Antibiotik dengan tingkat penggunaan terbanyak pada penelitian ini yaitu levofloksasin sebesar 58,33 DDD/100 patient-days. Hasil tersebut memiliki arti bahwa dalam 100 hari rawat inap terdapat 58 pasien yang menggunakan antibiotik levofloksasin sesuai dengan standar WHO yakni 0,5 gram. Levofloksasin ialah salah satu antibiotik golongan fluorokuinolon. Fluorokuinolon aktif terhadap bakteri gram negatif dan gram positif, bakteri anaerob, mikobakteri, dan patogen atipikal (29). Suatu studi in silico melaporkan bahwa fluorokuinolon memiliki kapasitas yang kuat untuk mengikat SARS-CoV-2 main protease (Mpro), yang mengindikasikan bahwa fluorokuinolon mampu untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2. Selain itu, fluorokuinolon terikat lebih kuat pada sisi aktif Mpro daripada klorokuin dan nevirapin, suatu obat antiretroviral golongan protease inhibitor yang digunakan pada tatalaksana pasien HIV/AIDS (29,30).

Respiratory fluorokuinolon yang meliputi levofloksasin dan moksifloksasin merupakan antibiotik lini pertama untuk manajemen pneumonia. Secara khusus, levofloksasin menekan produksi nitric oxide (NO) yang diperantarai oleh neutrofil-radikal bebas yang berujung pada penurunan marker stres oksidatif dan metabolit NO pada paru model hewan coba yang diinfeksi virus influenza H1N1. Lebih lanjut, fluorokuinolon menunjukkan efek imunomodulator dengan menghambat sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$ , seperti yang ditunjukkan pada studi eksperimental dan uji klinis (31). Respiratory fluorokuinolon dicirikan dengan konsentrasi obat yang lebih tinggi di dalam jaringan paru dibandingkan di dalam plasma. Selain itu, respiratory fluorokuinolon memiliki profil keamanan yang baik, seperti halnya antibiotik lain yang digunakan infeksi pernapasan, yaitu golongan makrolida dan beta-laktam (32). Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Mustafa et al, yang melaporkan bahwa tidak ditemukan penggunaan levofloksasin pada pasien COVID-19 tanpa dicurigai adanya pneumonia (8). Hal ini mengindikasikan bahwa levofloksasin digunakan pada pasien COVID-19 yang diduga kuat adanya infeksi bakteri penyebab pneumonia.

Antibiotik berikutnya dengan tingkat penggunaan terbanyak pada penelitian ini ialah meropenem sebesar 26,91 DDD/100 patient days, yang mengindikasikan bahwa dalam 100 hari rawat inap terdapat 21 pasien yang menggunakan antibiotik meropenem sesuai dengan standar

WHO yakni 3 gram. Pada penelitian ini didapatkan pemberian meropenem secara langsung maupun bertahap, hal ini bergantung pada kondisi pasien tersebut. Meropenem merupakan antibiotik golongan karbapenem dengan aktivitas yang kuat terhadap patogen penyebab pneumonia nosokomial seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Klebsiella pneumoniae* dan direkomendasikan dalam tatalaksana nosokomial pneumonia (33). Studi terbaru oleh Oi *et al*, yang membandingkan efikasi sefepim dan meropenem pada pasien dengan risiko aspirasi pneumonia sedang hingga berat melaporkan bahwa penggunaan meropenem dengan dosis 0,5 gram setiap 8 jam pada pasien community-acquired pneumonia (CAP) kategori sedang hingga berat, didapatkan 84,9% pasien sembuh dan untuk sefepim didapatkan pasien sembuh sebesar 82,2% (34).

Meropenem dengan dosis 1 gram setiap 8 jam merupakan dosis yang direkomendasikan untuk mencapai setidaknya 90% target bakterisidal. Meropenem merupakan antibiotik dengan sifat time-dependent, yang mana fraksi interval dosis untuk menjamin konsentrasi obat bebas di dalam plasma di atas minimal inhibitory concentration (MIC) ( $ft > MIC$ ) yang merupakan indeks PK/PD yang dapat menjelaskan efikasi meropenem sebagai antibiotik. Meskipun aktivitas maksimal bakterisidal meropenem dikaitkan dengan  $ft > MIC$  40-50%, target farmakodinamik yang lebih tinggi 50-100%  $ft > MIC$  direkomendasikan untuk pasien kritis (35). Hasil yang berbeda terkait tingkat penggunaan meropenem dilaporkan oleh Zavira *et al*, melaporkan bahwa tingkat penggunaan meropenem sebesar 1,74 DDD/100 hari rawat inap. Hal ini disebabkan pada studi tersebut secara keseluruhan pasien yang dirawat di rumah sakit merupakan pasien dengan CAP (36). Meropenem untuk tatalaksana CAP digunakan ketika dicurigai adanya infeksi *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiotik ketiga terbanyak dengan tingkat penggunaan terbanyak pada penelitian ini ialah sefoperazon-sulbaktam sebesar 17,78 DDD/100 patient-days. Sefoperazon-sulbaktam merupakan kombinasi antibiotik sefalosporin generasi ke-3 dengan beta laktamase inhibitor. Sejumlah studi melaporkan potensinya terhadap bakteri patogen dan bakteri multi-drug resistant organism (MDRO) penyebab pneumonia yang meliputi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*. Studi lainnya oleh Chen *et al*, melaporkan bahwa pada pasien dengan nosokomial pneumonia, pemberian sefoperazon-sulbaktam dengan dosis 4 gram setiap 12 jam sama efektifnya dengan piperasilin-tazobaktam dengan dosis 4,5 gram setiap 8 jam (37).

Drug Utilization (DU) 90% merupakan metode pengelompokan obat yang masuk ke dalam segmen 90% penggunaan yang dapat digunakan secara bersamaan dengan metode ATC/DDD. Nilai DU 90% digunakan sebagai acuan data untuk melihat kualitas persepsian dan kesesuaian terhadap pedoman maupun formularium rumah sakit. Apabila ditemukan penggunaan obat di luar dari pedoman maupun formularium, maka dapat dicari penyebabnya serta intervensi yang sesuai. Metode ini bertujuan sebagai bahan evaluasi, perencanaan pengadaan obat, dan pengendalian penggunaan obat. Antibiotik yang

termasuk dalam DU 90% pada penelitian ini adalah levofloksasin, meropenem, sefoperazon-sulbaktam, moksifloksasin, dan amikasin yang merupakan antibiotik spektrum luas. Pemberian antibiotik spektrum luas pada penelitian ini dikarenakan belum didapatkan data kultur bakteri patogen penyebab pneumonia, sehingga diharapkan antibiotik tersebut dapat mengeradikasi bakteri gram positif maupun gram negatif. Penggunaan antibiotik dengan jenis yang beragam akan menyebabkan kerentanan terjadinya insiden resistensi antibiotik (38).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif sedikit sehingga penelitian ini belum dapat menggambarkan kondisi populasi pasien COVID-19 pneumonia secara keseluruhan. Keterbatasan lainnya ialah tidak setiap pasien dilakukan pemeriksaan PCT pada saat masuk rumah sakit maupun selama perawatan di rumah sakit serta belum dilakukannya kultur untuk setiap pasien untuk mengevaluasi tingkat sensitifitas dan efektifitas antibiotik. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan memperbanyak jumlah pasien serta mengevaluasi sejumlah faktor yang memengaruhi kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 pneumonia.

---

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 pneumonia yang dirawat di ruangan ICU Rumah Sakit H.S Samsueroi Moertojoso dapat disimpulkan bahwa didapatkan nilai total DDD ialah 126,44 DDD/100 patient-days dengan penggunaan antibiotik terbanyak yaitu levofloksasin, meropenem, dan sefoperazon-sulbaktam sebesar 58,33; 26,91; dan 17,78 DDD/100 patient-days, secara berturut-turut. Levofloksasin merupakan antibiotik dengan nilai DDD/100 patient-days terbesar dan seftriakson dengan nilai DDD/100 patient-days terkecil. Hal ini mengindikasikan bahwa antibiotik dengan spektrum luas yang paling banyak digunakan pada pasien COVID-19 pneumonia. Elaborasi antara farmasis dan klinisi sangat diperlukan untuk memperhatikan jenis dan jumlah penggunaan antibiotik yang disesuaikan dengan kondisi klinis, profil resistensi, dan ketersediaan antibiotik.

---

#### 5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada petugas rekam medis rumah sakit H.S Samsueroi Moertojoso yang telah membantu dalam proses pengambilan rekam medis.

---

#### 6. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

---

#### 7. Daftar Pustaka

- Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0250602
- Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, *et al*. COVID-19 pneumonia: Pathophysiology and management. *European*

- Respiratory Review. 2021;30:210138
3. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, Sarzo-Miranda P, Muñoz-Aguirre P, Diaz-Ramos A, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0265089
  4. Rozaliyani A, Savitri AI, Setianingrum F, Shelly TN, Ratnasari V, Kuswindarti R, et al. Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):246-254
  5. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Adrian V, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. 2021;9:100108
  6. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A global literature survey. *Critical Care*. 2020;24:516
  7. Fatoni AZ, Rakhmatullah R. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) pada pneumonia COVID-19. *Journal of Anesthesia and Pain*. 2021;2(1):11-24
  8. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(8):1691–1695.
  9. Ramatillah DL, Gan SH, Sulaiman SAS, Puja D, Abubakar U, Jaber AAS, et al. Evaluation of treatment outcome for pneumonia among pre-vaccinated covid-19 patients with/without comorbidity in a public hospital in Bengkulu, Indonesia. *Vaccines*. 2021;9:1411
  10. Hollingworth S, Kairuz T. Measuring Medicine Use: Applying ATC/DDD Methodology to Real-World Data. *Pharmacy*. 2021;9:60
  11. Kresnawati V, Herawati F, Crisdiono H, Yulia R. Analisis Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Komunitas di RSUD Kabupaten Kediri. *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 2021;3(4):245-252
  12. Ayunda Putri H, Akrom A, Risdiana I. Analisis penggunaan antibiotik pada pasien Community-Acquired Pneumonia (CAP) di RS PKU Muhammadiyah Gamping. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2021;7(1):25-33
  13. Gupta I, Sohail MU, Elzawawi KE, Amarah AH, Vranic S, Al-Asmakh M, et al. SARS-CoV-2 infection and smoking: What is the association? A brief review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:1654–1660.
  14. Heijink IH, Hackett TL, Pouwels SD. Effects of cigarette smoking on SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in the respiratory epithelium. *Journal of Pathology*. 2021;253:354
  15. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017;94: 299–311.
  16. Soemarwoto RA, Marlina N, Mustofa S, Sinaga F, Gozali A, Dwi R Hapsari TK. Clinical Characteristics of COVID-19 Pneumonia Patients in Abdoel Moeloek Regional Public Hospital, Bandar Lampung, Indonesia. *JK Unila*;4(1):1-11
  17. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021;176:106239
  18. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Critical Care Clinics*. 2021;37:749–776.
  19. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2021;35:351–368.
  20. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respiratory Medicine*. 2020;171:106114
  21. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(3):538–542.
  22. Atallah NJ, Warren HM, Roberts MB, Elshaboury RH, Bidell MR, Gandhi RG, et al. Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0262342
  23. Ng TM, Ong SWX, Loo AYX, Tan SH, Tay HL, Yap MY, et al. Antibiotic therapy in the treatment of COVID-19 pneumonia: who and when? *Antibiotics*. 2022; 11:184.
  24. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26:1622–1629.
  25. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O’Connor R, Sweeney E, et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2020. doi:10.1093/jacamr/dlaa071
  26. Calderon M, Li A, Bazo-Alvarez JC, Dennis J, Baker KF, Schim van der Loeff I, et al. Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with COVID-19 pneumonia. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2021. doi:10.1093/jacamr/dlab133
  27. Burhan E, Dwi Susanto A, Isbaniah F, Aman Nasution S, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, et al. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 4. 2022
  28. Prasetyo EY dan Kusumaratni DA. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia rawat inap di RS DKT Kota Kediri dengan metode ATC-

- DDD tahun 2018. Prosiding Seminar Nasional Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. 2019;7-12
29. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(7):45–67.
  30. Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Archives of Medical Research*. 2020;51(7)74:741–2.
  31. Enoki Y, Ishima Y, Tanaka R, Sato K, Kimachi K, Shirai T, et al. Pleiotropic effects of levofloxacin, fluoroquinolone antibiotics, against influenza virus-induced lung injury. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130248
  32. Heinrichs MT, Vashakidze S, Nikolaishvili K, Sabulua I, Tukvadze N, Bablishvili N, et al. Moxifloxacin target site concentrations in patients with pulmonary TB utilizing microdialysis: A clinical pharmacokinetic study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73:477–83.
  33. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(5):61-111
  34. Oi I, Ito I, Tanabe N, Konishi S, Hamao N, Yasutomo Y, et al. Cefepime vs. meropenem for moderate-to-severe pneumonia in patients at risk for aspiration: An open-label, randomized study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020. doi:doi.org/10.1016/j.jiac.2019.08.005
  35. Luque S, Benítez-Cano A, Larrañaga L, Sorlí L, Navarrete ME, Campillo N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem by extended or continuous infusion in low body weight critically ill patients. *Antibiotics*. 2021;10:666
  36. Prima JK, Zavira N, Kadir Jaelani A, Herawati F, Yulia R. Evaluation on The Use of Antibiotics for Pneumonia Patients. *Jurnal Kesehatan Prima*. 2021;15(2):88-98
  37. Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee W sen, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:275
  38. Putra ON, Saputro ID, Nurhalisal HD, Yuliana E. Surveilans retrospektif penggunaan antibiotik pada pasien anak dengan luka bakar. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2021;7(1):21-28