

KESESUAIAN PERESEPAN ANTIBIOTIKA PADA BERBAGAI TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI PELAYANAN KESEHATAN RUJUKAN

Leonardo Alpha Diaz¹, I Made Jawi², Ida Ayu Alit Widhiartini³, I Gusti Made Aman⁴

Departemen Farmakologi

¹. Program Studi Pendidikan Dokter

e-mail: leonardoalpha@student.unud.ac.id; widhiartini@unud.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 telah menghadapi klinisi dengan sebuah tantangan baru dimana belum ditemukannya terapi definitif dalam penanganan penyakit tersebut hingga tahun 2021. COVID-19 dapat menyebabkan disregulasi daya tahan tubuh pada sebagian pasien, sehingga pasien tersebut menjadi lebih rentan terhadap koinfeksi bakteri. Antibiotika banyak diresepkan sebagai *life-saving drugs* dalam penanganan/pencegahan infeksi bakteri yang berpotensi meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19. Pada penggunaan dalam keadaan darurat, terdapat potensi penggunaan antibiotika menjadi berlebihan dan tidak sesuai dengan pedoman terapi yang ada. Hal tersebut perlu mendapat perhatian lebih sebagai bahan evaluasi dalam pencegahan isu resistensi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran persepan antibiotika dikaitkan dengan profil keparahan pasien COVID-19. Rancangan penelitian menggunakan desain deskriptif kuantitatif yang pengambilan datanya dilakukan secara retrospektif terhadap sampel rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap pada sebuah rumah sakit rujukan COVID-19 di Provinsi Bali selama tahun 2021. Sampel diambil dengan menggunakan metode *simple random sampling*. Sebanyak 304 rekam medis dicantumkan dalam penelitian. Data diolah menggunakan statistik deskriptif. Mayoritas pasien berada dalam kelompok umur 25-34 tahun (23,1%), berjenis kelamin perempuan (51,6%) dan termasuk dalam COVID-19 derajat sedang (67,8%). Sebagian besar pasien yang tercatat tidak memiliki komorbid (54,3%). Azithromycin (55,6%), levofloxacin (25,8%), dan imipenem-cilastatin (8,2%) mendominasi persepan antibiotika dalam penelitian ini. Sebagian besar pasien (62,5%) mendapat persepan antibiotika yang sesuai dengan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3. Tidak ditemukan adanya persepan antibiotika yang masuk ke dalam kategori *Reserve* berdasarkan 'AWaRe Classification' dari WHO. Dapat disimpulkan, mayoritas pasien yang mendapat persepan antibiotika telah mempertimbangkan buku pedoman yang ada dan klasifikasi aware WHO.

Kata kunci : antibiotika., COVID-19., kesesuaian.

ABSTRACT

COVID-19 gave clinicians a new challenge where the definitive treatment of the disease hadn't been found yet until 2021. COVID-19 disrupt immune system of some patients, so the patients become susceptible to bacterial coinfection. Antibiotics were prescribed as life-saving drugs for treatment/prevention of bacterial infection that can potentially increase morbidity and mortality of COVID-19 patients. In emergency situations, there is an increasing chance that the use of antibiotics become overuse and unsuitable to the guideline. This issue should get more attention to prevent bacterial resistance in the future. This research aimed to describe antibiotics prescriptions in association with the severity of COVID-19 patients that receive those antibiotics. This research used descriptive quantitative design that collects data from confirmed COVID-19 inpatients medical records in a referral hospital in Bali during 2021. Samples were selected using simple random sampling methods and 304 medical records that match inclusion and exclusion criteria were included. Data from the samples got processed using descriptive statistics. Majority of the patients were 25-34 years old (23,1%), female (51,6%), and in moderate severity (67,8). Most of the patients had no comorbid (54,3%). Azithromycin (55,6%), levofloxacin (25,8%), and imipenem-cilastatin (8,2%) dominate antibiotic prescriptions. Most of the patients (62,5%) got antibiotic prescriptions that match 'Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3'. It hadn't been found any antibiotic prescription included in Reserve category based on 'Aware Classification' from WHO. In conclusion, majority of patients got antibiotic prescriptions that had considered the COVID-19 guideline and WHO AWaRe classification.

Keywords : Antibiotics., COVID-19., Suitability

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 telah menghadapi tenaga kesehatan dengan sebuah tantangan besar dalam menangani sebuah penyakit baru yang belum jelas pengobatannya, sehingga belum ditemukannya terapi pengobatan definitif untuk mengatasi penyakit tersebut. Terapi farmakologi yang diberikan masih bersifat *'emergency use authorizations'*. Antibiotika turut banyak diresepkan sebagai bagian dari terapi farmakologi untuk pasien COVID-19.

Penggunaan antibiotika secara tidak benar atau berlebihan mendukung terbentuknya bakteri-bakteri resisten. Resistensi antibiotika sendiri telah dinyatakan sebagai suatu kasus emergensi tingkat global. Perkembangan kasus resistensi sangat mengancam kesehatan masyarakat dunia terutama bagi pasien yang memerlukan antibiotika sebagai *life-saving drugs*, baik sebagai profilaksis maupun kuratif.¹ Tanpa penggunaan antibiotika, terapi kompleks seperti operasi besar, transplantasi organ, serta penanganan lanjut kemoterapi untuk pasien kanker tidak dapat terlaksana.² Data nasional Amerika Serikat CDC menyatakan bahwa jumlah kasus infeksi oleh bakteri resisten pada tahun 2019, meningkat sebanyak 2,8 juta kasus dan kematian oleh bakteri resisten mencapai lebih dari 35 ribu jiwa.¹ Demikian juga terdapat fakta bahwa 70% bakteri yang menyebabkan infeksi di rumah sakit mengalami resistensi setidaknya terhadap satu antibiotika yang sering digunakan dalam penanganan infeksi klinik.³

Bakteri membentuk resistensi terhadap suatu antibiotika dengan beberapa cara, yaitu secara intrinsik maupun didapat.⁴ Resistensi intrinsik adalah dimana bakteri secara natural memang tidak sensitif terhadap antibiotika tersebut atau bakteri memiliki dinding penahan (*barrier*) yang dapat mencegah agen masuk ke dalam.⁵ Contoh resistensi intrinsik yang sering terjadi adalah permeabilitas membran luar bakteri yang rendah dan aksi pompa (efflux pump) natural yang dimiliki bakteri.⁶ Sedangkan, resistensi yang didapat adalah dimana terjadi perubahan pada komposisi genetik bakteri yang menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotika tersebut.⁵ Pada resistensi yang didapat (*acquired resistance*), bakteri bermutasi atau menerima material genetik melalui *horizontal gene transfer* (transformasi, transposisi dan konjugasi) sehingga menjadi resisten terhadap beberapa jenis antibiotika.⁶ Transformasi adalah cara paling sederhana dimana sel resipien mendapatkan gen tersebut dari molekul DNA yang bebas di lingkungan sekitarnya, sedangkan transduksi adalah proses transfer gen yang melibatkan virus sebagai kendaraan pembawa DNA dari bakteri donor ke resipien, dan konjugasi adalah proses transfer material genetik yang melibatkan kontak antar sel.⁵

Peresepan antibiotika dilaporkan mengalami peningkatan pada pandemi COVID-19. Saat pertama kali COVID-19 dilaporkan di Wuhan, sebanyak 90% dari pasien COVID-19 yang dirawat pada rumah sakit mendapat antibiotika tanpa bukti yang cukup terkait adanya infeksi bakteri.⁷ Dalam sebuah meta-analisis dari 28 studi melaporkan bahwa kasus koinfeksi bakteri hanya teridentifikasi sebanyak 3,5% dan

infeksi bakteri sekunder sebanyak 15,5%, namun 71,3% dari pasien COVID-19 tersebut menerima peresepan antibiotika.⁸ Jumlah penggunaan antibiotika yang cukup banyak pada pasien COVID-19 ini dapat meningkatkan risiko resistensi jika penggunaannya diberikan secara tidak tepat. Maka dari itu, penggunaan antibiotika pada pasien COVID-19 perlu diberikan dengan protokol terapi yang sesuai.

Tatalaksana antibiotika bagi pasien COVID-19 tercantum dalam buku pedoman tatalaksana COVID-19 edisi-3. Jenis, dosis dan durasi konsumsi berbeda pada setiap derajat keparahan COVID-19 serta peresepan antibiotika pada pasien derajat rendah kurang disarankan.⁹ Selain itu, peresepan antibiotika juga perlu mempertimbangkan klasifikasi *AWaRe* (*Access, Watch, Reserve*) dari WHO dimana antibiotika dalam kategori *Reserve* sebaiknya hanya digunakan sebagai opsi terakhir pada kasus bakteri multiresisten.¹⁰ Adapun tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pasien COVID-19 yang mendapatkan peresepan antibiotika dan kesesuaian antara profil peresepan antibiotika dengan pedoman yang ada.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi deskriptif kuantitatif yang pengumpulan datanya dilakukan secara retrospektif. Pengumpulan data dilakukan dari rekam medis konvensional pasien terkonfirmasi COVID-19 yang menerima peresepan antibiotika pada sebuah rumah sakit rujukan COVID-19 di Bali pada tahun 2021. Adapun yang menjadi kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan PCR SARS-CoV-2 terkonfirmasi positif, mendapat peresepan antibiotika, dan/atau berumur >17 tahun. Adapun yang menjadi kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien tidak lengkap dan/atau pasien merupakan wanita yang sedang mengandung.

Sampel dalam penelitian ini diambil dengan teknik *simple random sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun jumlah sampel minimal ditentukan berdasarkan rumus Slovin. Jumlah sampel minimal berdasarkan perhitungan dengan rumus tersebut adalah sebanyak 304 buah.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor surat kelaikan etik 480/UN14.2.2.VII.14/LT/2022.

Data yang diambil dari rekam medis yang terpilih akan diolah berdasarkan variabel umur, jenis kelamin, komorbiditas, tingkat keparahan kasus COVID-19, dan profil peresepan antibiotika dengan menggunakan bantuan Microsoft Excel dan IBM SPSS.

Kelompok umur dalam penelitian ini dibagi dalam 6 kelompok dengan rentang 17-24 tahun, 25-34 tahun, 35-44 tahun, 45-54 tahun, 55-64 tahun, dan ≥ 65 tahun. Kelompok jenis kelamin terbagi menjadi laki-laki dan perempuan.

Komorbidity adalah penyakit yang menyertai pasien COVID-19.

Tingkat Keparahan Kasus COVID-19 merupakan pengelompokan pasien menjadi pasien derajat ringan, sedang dan berat/kritis. Pengelompokan tersebut ditulis berdasarkan buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3. Pasien derajat ringan merupakan pasien yang memiliki gejala namun tidak ditemukan adanya bukti pneumonia virus atau tanda-tanda hipoksia. Gejala yang dapat ditemukan pada pasien derajat ringan adalah demam, batuk, kelelahan, napas pendek, anoreksia dan nyeri otot. Pasien derajat sedang merupakan pasien dengan tanda klinis pneumonia seperti demam, napas cepat, batuk dan sesak napas tanpa adanya tanda pneumonia berat dan saturasi

oksigen $\geq 93\%$ pada udara ruangan.⁹ Pasien derajat berat merupakan pasien dengan tanda klinis pneumonia ditambah dengan distress pernapasan berat, frekuensi respirasi $>30x$ /menit, dan/atau saturasi oksigen $<93\%$ pada udara ruangan.⁹ Pasien derajat kritis adalah pasien dengan sindrom distress pernapasan akut (ARDS), sepsis dan syok sepsis.⁹

Profil persepan antibiotika dalam penelitian ini adalah jenis, dosis, frekuensi, durasi, dan cara pemberian antibiotika yang diresepkan serta kesesuaiannya dengan buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3. Adapun persepan antibiotika untuk pasien COVID-19 yang direkomendasikan pada buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 dapat dilihat dalam **Tabel 1**

Tabel 1. Tatalaksana Penggunaan Antibiotika pada Pasien COVID-19⁹

No	Kasus COVID-19	Antibiotika	Dosis/ Frekuensi/ Durasi
1.	Tanpa Gejala	-	-
2.	Derajat Ringan	Azithromycin (oral)	500 mg/ sehari sekali/5 hari
3.	Derajat Sedang dan Berat	Azithromycin (oral/IV)	500 mg/sehari sekali/5-7 hari
		atau Levofloxacin (oral/IV) sebagai alternatif	750 mg/sehari sekali/5-7 hari

HASIL

Demografi Pasien

Pasien COVID-19 dalam penelitian memiliki rerata umur 45,9 tahun (18-87 tahun). Sedangkan, Kelompok umurnya sendiri paling banyak didominasi oleh pasien COVID-19 dengan rentang usia 25-34 tahun, 45-54 tahun, dan 55-64 tahun. Seperti yang tercantum dalam **Tabel 2**,

pasien dengan umur dibawah 25 tahun memiliki jumlah yang paling rendah di antara kelompok umur lainnya.

Proporsi pasien laki-laki dan perempuan dalam penelitian ini cukup seimbang dengan jumlah pasien perempuan lebih banyak dibanding pasien laki-laki. Data lengkap demografi pasien berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin tersaji dalam **Tabel 2**.

Tabel 2. Profil Berdasarkan Kelompok Umur dan Jenis Kelamin

Karakteristik	Jumlah	Rerata \pm SB
Umur (tahun)		45,9 \pm 15,602
17-24	20 (6,6%)	
25-34	70 (23,1%)	
35-44	47 (15,4%)	
45-54	70 (22,9%)	
55-64	60 (19,7%)	
≥ 65	37 (12,2%)	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	147 (48,4%)	
Perempuan	157 (51,6%)	

Profil Pasien Berdasarkan Tingkat Keparahan Kasus COVID-19 dan Komorbiditas

Tingkat keparahan kasus COVID-19 dibagi sesuai dengan derajat ringan, sedang, dan berat/kritis. Pengelompokan kasus COVID-19 tersebut dilakukan berdasarkan tingkat keparahan yang mengacu pada buku “Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3”.⁹ Dari semua tingkat keparahan kasus COVID-19 dalam penelitian ini, kelompok kasus sedang merupakan kelompok dengan jumlah terbanyak (67,8%). Detail mengenai jumlah pasien COVID-19 setiap kelompok tingkat keparahan dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Profil Berdasarkan Tingkat Keparahan Kasus COVID-19

Tingkat COVID-19	n (%)
Ringan	76 (25)
Sedang	206 (67,8)
Berat	19 (6,3)
Kritis	3 (1)
Total	304 (100)

Tabel 4. Profil Berdasarkan Komorbid

Jenis Komorbid	n (%)
DM	42 (24)
Hipertensi	69 (39,4)
Penyakit Jantung	16 (9,1)
Penyakit Pernapasan	27 (15,4)
Penyakit Ginjal	2 (1,1)
Penyakit Saraf	3 (1,7)
Tumor/Kanker	2 (1,1)
Hiperurisemia	3 (1,7)
Hiperkolesterolemia	2 (1,1)
Hipertiroid	1 (0,5)
Penyakit Sel Darah Merah	3 (1,7)
Penyakit Sistem Imun	3 (1,7)
Penyakit Liver	2 (1,1)
Total	175 (100)

Profil Peresepan Antibiotika

Data hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 254 pasien (83,6%) mendapat peresepan satu macam antibiotika saja selama masa perawatan, 41 pasien (13,5%) mendapat peresepan dua macam antibiotika selama masa perawatan, 8 pasien (2,6%) mendapat peresepan tiga macam antibiotika selama masa perawatan, dan sebanyak 1 pasien (0,3%) mendapat peresepan lima macam antibiotika selama masa perawatan. Antibiotika dengan peresepan terbanyak dalam penelitian ini adalah azithromycin (55,6%) dari golongan macrolide, disusul oleh levofloxacin (25,8%) dari

Mayoritas pasien yang tercatat dalam penelitian tidak memiliki komorbid (54,3%). Sebanyak 35,2% pasien memiliki satu komorbid, 9,2% pasien memiliki dua komorbid dan 1,3% pasien memiliki tiga komorbid.

Komorbiditas terbanyak yang diderita oleh pasien didominasi oleh hipertensi (39,4%), diabetes melitus (24%), dan penyakit pernapasan (15,4%) sebagaimana tercantum dalam **Tabel 4**. Hipertensi dan diabetes melitus juga merupakan komorbid yang sering muncul secara bersamaan. Sedangkan, komorbid terendah dalam penelitian ini adalah hipertiroid.

golongan quinolone, dan imipenem-cilastatin (8,2%) dari golongan carbapenem.

Jika dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan kasus COVID-19, ditemukan adanya perbedaan jenis antibiotika yang mendominasi peresepan. Pada pasien COVID-19 derajat ringan dan sedang, antibiotika terbanyak yang diresepkan adalah azithromycin. Sedangkan pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis, antibiotika terbanyak yang diresepkan adalah levofloxacin. Data lengkap mengenai antibiotika yang diresepkan dalam penelitian dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Kesesuaian Peresepan Antibiotika dengan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 dan 'AWaRe Classification' WHO

Dari keseluruhan peresepan antibiotika yang termuat dalam penelitian, dilakukan pengamatan berdasarkan jenis antibiotika, dosis, frekuensi, durasi dan rute pemberian dengan disesuaikan berdasarkan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3. Data menunjukkan bahwa sebanyak 190 dari total 304 pasien (62,5%) mendapat peresepan antibiotika yang sesuai dengan buku pedoman. Dengan

masing-masing rincian mengenai kesesuaian peresepan antibiotika berdasarkan buku pedoman jika dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan COVID-19 dapat dilihat dalam **Tabel 6**.

Dalam **Tabel 5** dapat dilihat bahwa mayoritas antibiotika yang diresepkan dalam penelitian ini berada dalam kategori *Watch* (99,1%) berdasarkan 'AWaRe Classification' dari WHO.¹⁰ Tidak ditemukannya peresepan antibiotika dari kategori *Reserve* dalam penelitian ini.

Tabel 5. Profil Peresepan Antibiotika

Antibiotika	Tingkat Keparahan COVID-19 (n (%))			Total
	Ringan	Sedang	Berat/kritis	
Access	1 (1,2)	1 (0,4)	1 (3,2)	3 (0,9)
Amoxicillin/clavulanic-acid	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Doxycycline	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	1 (0,3)
Metronidazole	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
Watch	83 (98,8)	249 (99,6)	30 (96,8)	362 (99,1)
Azithromycin	66 (78,6)	131 (52,4%)	6 (19,4)	203 (55,6)
Cefepime	1 (1,2)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,5)
Cefoperazone	0 (0)	3 (1,2)	0 (0)	3 (0,8)
Ceftriaxone	2 (2,4)	12 (4,8)	3 (9,7)	17 (4,7)
Cefuroxime	1 (1,2)	8 (3,2)	0 (0)	9 (2,5)
Ciprofloxacin	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
Imipenem-Cilastatin	6 (7,1)	22 (8,8)	2 (6,5)	30 (8,2)
Levofloxacin	6 (7,1)	70 (28)	18 (58)	94 (25,8)
Meropenem	0 (0)	2 (0,8)	1 (3,2)	3 (0,8)
Total	84 (100)	250 (100)	31 (100)	365 (100)

Tabel 6. Kesesuaian Peresepan Antibiotika dengan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3

Tingkat Keparahan COVID-19	Kesesuaian dengan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3 {jumlah pasien (%)}	
Ringan	Sesuai	55 (72,4)
	Tidak Sesuai	21 (27,6)
	Total	76 (100)
Sedang	Sesuai	129 (62,6)
	Tidak Sesuai	77 (37,4)
	Total	206 (100)
Berat/Kritis	Sesuai	6 (27,3)
	Tidak Sesuai	16 (72,7)
	Total	22 (100)

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, rerata umur pasien COVID-19 yang menjadi sampel adalah 45,9 tahun. Rerata umur tersebut dapat dikatakan cukup muda jika dibandingkan dengan hasil penelitian mengenai penggunaan antibiotika

pada pasien COVID-19 di Pusat Klinis Universitas Serbia yang mendapatkan hasil rerata umur 56,7 tahun.¹¹ Kelompok umur dengan rentang 17-24 tahun dalam penelitian ini merupakan kelompok umur dengan jumlah paling rendah dibandingkan kelompok umur lainnya. Hal

tersebut dapat disebabkan oleh imunitas tubuh yang baik pada usia muda. Walau tidak memiliki hubungan secara langsung, peningkatan usia dilaporkan menyebabkan perubahan fisiologis ataupun patologis pada sistem imun yang dapat berdampak pada meningkatnya kerentanan terkena COVID-19 maupun tingkat keparahannya.¹² Kendati memiliki umur yang lebih muda, kelompok umur dengan rentang 25-34 tahun, 35-44 tahun, 45-54 tahun, dan 55-64 tahun masing-masing memiliki jumlah yang lebih besar dari kelompok umur ≥ 65 tahun. Hal tersebut dapat disebabkan oleh karena keempat kelompok tersebut termasuk ke dalam rentang usia produktif (15-64 tahun). Faktor lain yang mendukung hal tersebut adalah banyaknya jumlah penduduk usia produktif di Indonesia yang tercatat sebanyak 70,7% dari total populasi penduduk Indonesia pada sensus penduduk tahun 2020.¹³

Jumlah pasien dengan jenis kelamin perempuan tercatat lebih banyak dari jenis kelamin laki-laki dalam penelitian ini. Sebuah studi retrospektif pada Provinsi Guangdong juga menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan berhubungan dengan risiko menderita COVID-19 yang lebih besar dibandingkan jenis kelamin laki-laki.¹⁴ Sebuah studi lain menyatakan risiko COVID-19 paling besar terjadi pada kelompok perempuan usia kerja karena tingginya aktivitas kontak fisik pada kelompok tersebut sehingga meningkatkan risiko transmisi virus SARS-CoV-2.¹⁵ Studi tersebut juga menyebutkan adanya jumlah pasien COVID-19 yang lebih besar pada kelompok perempuan dapat disebabkan oleh lebih besarnya tingkat kesadaran perempuan akan pentingnya kesehatan sehingga kelompok perempuan lebih banyak melakukan tes PCR COVID-19.¹⁵

Hampir setengah dari jumlah pasien COVID-19 yang terdata setidaknya memiliki satu komorbiditas. Komorbiditas telah dilaporkan dalam berbagai studi berkaitan erat dengan peningkatan derajat penyakit COVID-19.¹⁶⁻¹⁸ Selain itu, pasien dengan usia tua dan komorbiditas dilaporkan memiliki risiko masuk ruang perawatan intensif dan mortalitas yang lebih besar.¹⁶ Terlebih lagi, sebuah studi di Pusat Isolasi Nasional Brunei Darussalam pada tahun 2021 mendapatkan kesimpulan bahwa komorbiditas dan usia tua juga memiliki kaitan dengan meningkatnya risiko koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19.¹⁹ Tiga komorbiditas terbanyak yang dimiliki pasien pada penelitian ini seperti termuat dalam **Tabel 4** secara berurutan adalah hipertensi (69%), diabetes melitus (42%), dan penyakit pernapasan (27%). Penelitian berdesain studi uji potong lintang yang dilaksanakan pada 18 rumah sakit di Malaysia juga mendapatkan hasil bahwa hipertensi dan diabetes melitus merupakan komorbiditas dengan prevalensi terbesar pada pasien COVID-19 yang mendapat persepsan antibiotika.¹⁸ Sebuah tinjauan pustaka dan studi deskriptif retrospektif pada Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Mojokerto menyatakan bahwa hipertensi, diabetes dan penyakit kardiovaskular memegang prevalensi komorbiditas tertinggi pada pasien COVID-19.^{16,20} Penyakit

kardiovaskular juga merupakan salah satu komorbiditas terbanyak dalam penelitian ini, hanya saja jumlahnya adalah terbanyak nomor empat setelah penyakit pernapasan. Hipertensi dan diabetes melitus merupakan dua komorbiditas terbanyak dalam beberapa penelitian yang telah dilakukan, dan keduanya merupakan sindroma metabolik. Sebuah studi kohort prospektif pada 181 rumah sakit dari 26 negara yang berbeda mendapatkan hasil bahwa pasien dengan sindroma metabolik cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ruang perawatan intensif, memerlukan ventilasi mekanik, dan memiliki angka mortalitas yang tinggi.²¹ Maka dari itu, klinisi perlu lebih waspada terhadap peran sindroma metabolik dalam progres penyakit COVID-19.

Mayoritas pasien COVID-19 dalam penelitian ini menerima satu macam antibiotika saja selama masa perawatan. Sebanyak 50 pasien (16,4%) menerima lebih dari satu macam antibiotika dengan jumlah terbanyak mendapat persepsan 5 macam antibiotika selama masa perawatan penyakit. Persepsan lebih dari satu antibiotika selama masa perawatan tersebut tidak semuanya diberikan dalam waktu yang bersamaan. Persepsan lebih dari satu macam antibiotika perlu ditinjau lebih mendalam mengingat Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 merekomendasikan satu macam antibiotika saja pada pasien COVID-19 terkonfirmasi. Terlebih lagi, angka kejadian koinfeksi bakteri yang dilaporkan rendah pada pasien COVID-19. Dalam studinya, Bashir dkk. mendapatkan hasil bahwa hanya 8 (11,2%) dari 71 pasien COVID-19 yang memiliki koinfeksi bakteri.¹⁹ Sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis menyatakan dalam hasil penelitiannya bahwa prevalensi koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 yang ditemukan hanya sebesar 5,62%.²²

Antibiotika terbanyak yang diresepkan bagi pasien COVID-19 pada penelitian ini secara berurutan dari yang terbesar adalah azithromycin (55,6%), levofloxacin (25,8%), dan imipenem-cilastatin (8,2%). Ketiga jenis antibiotika tersebut masuk ke dalam kategori *Watch* berdasarkan 'AWaRe Classification' dari WHO.¹⁰

Sebagai antibiotika dengan jumlah yang terbanyak diresepkan bagi pasien COVID-19 dalam penelitian ini, azithromycin diketahui memiliki efek antibakterial, imunomodulator dan antiviral. Peran imunomodulator pada pasien COVID-19 berpotensi memiliki peranan yang cukup penting mengingat inflamasi yang tinggi pada COVID-19 dilaporkan berpartisipasi dalam terjadinya sindrom distres respirasi akut, badai sitokin, kegagalan multi-organ, hingga kematian.²³ Peran azithromycin sebagai imunomodulator dibuktikan dengan kemampuannya menghambat jalur persinyalan kinase fosfatidil inositol-3 (PI3K)/AKT dan pengatur sinyal kinase ekstraseluler 1/2 (ERK1/2) yang memiliki fungsi dalam aktivasi dan regulasi NF- κ B sebagai salah satu faktor transkripsi dari banyak sitokin inflamasi seperti IL-6.²⁴ Potensi antiviral dari azithromycin dapat dilihat dari kemampuannya menurunkan tingkat masuk

virus ke dalam sel, serta azithromycin juga dapat meningkatkan produksi interferon tipe I, interferon tipe III, dan gen seperti MDA5 atau RIG-I yang berhubungan dengan pengenalan virus dalam sistem pertahanan tubuh.²⁵ Namun, laporan dari beberapa studi menyatakan bahwa azithromycin tidak memberikan manfaat yang signifikan secara statistik maupun klinis pada pasien COVID-19.^{26,27} Akan tetapi, azithromycin dilaporkan dapat bermanfaat terhadap pasien COVID-19 dengan sindroma distres respirasi akut. Dalam sebuah penelitian di Rumah Sakit akademik Tersier di Kota Kumamoto Negara Jepang, kelompok pasien dengan sindrom distres pernapasan akut yang mendapatkan azithromycin secara statistik signifikan mengalami peningkatan dalam 90-hari tingkat keberlangsungan hidup dan penurunan durasi pemakaian ventilator mekanik.²⁸ Akan tetapi, jumlah pasien dengan sindroma distres pernapasan akut (pasien derajat kritis) dalam penelitian ini hanya berjumlah 1% dari total pasien. Peresepan azithromycin sebagai antibiotika mayoritas pada pasien COVID-19 perlu mendapat peninjauan lebih mendalam terkait isu resistensi terhadap antibiotika tersebut kedepannya.

Mayoritas antibiotika yang diresepkan pada penelitian ini cukup berbeda dengan sebuah studi uji potong lintang yang dilaksanakan di beberapa rumah sakit di Malaysia pada tahun 2020 dengan hasil prevalensi antibiotika terbanyak adalah amoxicillin/clavulanic-acid (37,8%), piperacillin/tazobactam (13,3%), dan ceftriaxone (12,3%).¹⁸ Dari ketiga antibiotika tersebut, amoxicillin/clavulanic-acid masuk ke dalam kategori *Access*, sedangkan piperacillin/tazobactam dan ceftriaxone masuk ke dalam kategori *Watch*.¹⁰ Sebuah studi yang dilaksanakan di Rumah Sakit Haji Jakarta pada tahun 2021 menyatakan dalam studinya bahwa levofloxacin adalah antibiotika terbanyak yang diresepkan pada pasien COVID-19.²⁹ Hal tersebut memiliki kesamaan dengan penelitian ini karena penelitian tersebut masih dilaksanakan di Indonesia sehingga ada kemungkinan pengaruh dari buku pedoman yang sudah ditetapkan dengan peresepan antibiotika yang ada. Studi lain di Bangladesh yang merupakan survey uji potong lintang pada 511 dokter menyatakan bahwa antibiotika terbanyak yang diresepkan pada pasien COVID-19 dalam penelitian tersebut adalah meropenem, moxifloxacin, and azithromycin.³⁰ Ketiga antibiotika tersebut masuk ke dalam kategori *Watch* berdasarkan 'AWaRe Classification' dari WHO¹⁰.

Kelemahan dari studi ini adalah mengambil data dari rekam medis konvensional dimana tidak semua rekam medis memiliki data yang lengkap. Beberapa rekam medis ditulis dengan tulisan yang sulit dibaca sehingga memiliki risiko salah dalam membaca informasi yang dibutuhkan dalam penelitian. Selain itu, studi ini tidak menjelaskan waktu pemberian setiap antibiotika pada pasien COVID-19 yang menerima lebih dari satu macam antibiotika selama masa perawatan.

SIMPULAN DAN SARAN

Profil pasien yang mendapat peresepan antibiotika pada sebuah rumah sakit rujukan di Bali pada tahun 2021 didominasi oleh kelompok umur 25-34 tahun, berjenis kelamin perempuan, memiliki tingkat keparahan kasus COVID-19 derajat sedang dengan komorbid terbanyak yang diderita adalah hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit pernapasan.

Antibiotika dengan jumlah paling banyak diresepkan adalah azithromycin, levofloxacin dan imipenem-cilastatin yang dimana ketiga antibiotika tersebut termasuk ke dalam kategori *Watch* berdasarkan 'AWaRe Classification' dari WHO. Lebih dari setengah total pasien dalam penelitian menerima peresepan antibiotika yang sesuai dengan Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi-3.

Saran yang dapat peneliti berikan kepada tenaga kesehatan adalah untuk bersama-sama berpartisipasi dalam mencegah peningkatan kasus resistensi antibiotika dan memperhatikan lebih mendalam mengenai peresepan antibiotika secara baik dan benar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu memfasilitasi data yang diperlukan dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES. 2019. 1–150 hal.
2. Gould IM, Bal AM, Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. 2015;5594(December):185–91.
3. Odonkor ST, Addo KK. Review article Bacteria Resistance to Antibiotics: Recent Trends and Challenges. 2011;2(4):1204–10.
4. Toma A, Deyno S. Overview on Mechanisms of Antibacterial Resistance. 2015;2(1):27–36.
5. Adekunle OO. MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN BACTERIA, GENERAL APPROACH. 2012;1(2):166–87.
6. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. 2018;4(June):482–501.
7. Garg SK. Antibiotic misuse during COVID-19 Pandemic: A Recipe for Disaster. Indian J Crit Care Med. 2021;25(6):617–9.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, dkk. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020;26(12):1622–9. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>

9. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, dkk. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 [Internet]. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020. 36–37 hal. Tersedia pada: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
10. WHO. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. 2021.
11. Despotović A, Barać A, Cucanić T, Cucanić K, Stevanović G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics* [Internet]. 24 Juni 2022;11(7):847. Tersedia pada: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/7/847>
12. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2020;11:571416.
13. Ningsih WL. Jumlah Penduduk Indonesia 2020 Berdasarkan Komposisi Usia [Internet]. *Kompas.com.* 2021. Tersedia pada: <https://www.kompas.com/stori/read/2021/05/19/123946879/jumlah-penduduk-indonesia-2020-berdasarkan-komposisi-usia#:~:text=Dari hasil Sensus Penduduk 2020,Indonesia mencapai 70%2C72 persen.>
14. Liu T, Liang W, Zhong H, He J, Chen Z, He G, dkk. Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing. *Emerg Microbes Infect.* Desember 2020;9(1):1546–53.
15. Doerre A, Doblhammer G. The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(5 May):1–20. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0268119>
16. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. 2020;1069–76.
17. Rashedi J, Poor BM, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Kafil HS, Vegari A, dkk. Risk factors for covid-19. *Infez Med.* 2020;28(4):469–74.
18. Mohamad IN, Wong CKW, Chew CC, Leong EL, Lee BH, Moh CK, dkk. The landscape of antibiotic usage among COVID-19 patients in the early phase of pandemic: a Malaysian national perspective. *J Pharm Policy Pract* [Internet]. 2022;15(1):1–11. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00404-4>
19. Bashir A, Abdullah MS, Momin NR, Chong PL, Asli R, Ivan BM, dkk. Prevalence of primary bacterial co-infections among patients with COVID-19 in Brunei Darussalam. *West Pacific Surveill response J WPSAR.* 2021;12(3):65–70.
20. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S530–2.
21. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, Brown M, Pham T, Yoshida Y, dkk. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 22 Desember 2021;4(12):e2140568. Tersedia pada: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787394>
22. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Seaton RA, Kurdi A. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 1 Agustus 2022;17(8):e0272375. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272375>
23. Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory Profile. *Annu Rev Med.* Januari 2022;73:65–80.
24. Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-berenji M, Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Agustus 2021;905(January):174191. Tersedia pada: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299921003447>
25. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? Vol. 40, *Clinical drug investigation. New Zealand*; 2020. hal. 683–6.
26. Butler CC, Dorward J, Yu L-M, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, dkk. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* [Internet]. Maret 2021;397(10279):1063–74. Tersedia pada: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362100461X>
27. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, dkk. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients with SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326(6):490–8.
28. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Eguchi Y, Anan K, Suga M. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective,

- propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(6):918–24. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857918300475>
29. Asyisyifaa P. Profil Peresepan Obat Antibiotik pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Haji Jakarta Periode Januari-Maret 2021. 2021; Tersedia pada: https://perpus.poltekkesjkt2.ac.id/respoy/index.php?p=show_detail&id=5803&keywords=
30. Mondal UK, Haque T, Biswas MAAJ, Satter SM, Islam MS, Alam Z, dkk. Antibiotic Prescribing Practices for Treating COVID-19 Patients in Bangladesh. *Antibiot* (Basel, Switzerland). Oktober 2022;11(10).