

Evaluasi Kesesuaian Antibiotik berdasarkan Metode Gyssens pada Peresepan Pasien Covid-19 disertai Koinfeksi Pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar

Evaluation of the Antibiotics Rationality Using the Gyssens Method in Covid-19 Patients with Pneumonia Coinfection at Hospital “X” in Denpasar

Rr. Asih Juanita¹, Nyoman Budiarta Siada^{1*}, Dwi Arymbhi Sanjaya¹, Herleeyana Meriyani¹ dan Ni Putu Nadya Kirana Wulandari²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

*Corresponding author: budiarta.siada@unmas.ac.id

Diterima: 14 September 2023; **Disetujui:** 29 September 2025; **Dipublikasi:** 24 Desember 2025

Abstrak

Koinfeksi bakteri penyebab pneumonia pada individu dengan Covid-19 berpotensi memperburuk kondisi klinis serta meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas apabila tidak memperoleh penanganan yang adekuat. Terapi antibiotik yang diberikan harus sesuai dengan derajat keparahan pneumonia yang diukur dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI). Ketidaktepatan terapi antibiotik dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi. Oleh karena itu, evaluasi penggunaan antibiotik sangat penting dilakukan untuk meminimalkan risiko ketidaktepatan terapi yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Namun, penelitian mengenai evaluasi kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia masih terbatas. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar. Penelitian dilakukan menggunakan desain *cross sectional* dengan pendekatan retrospektif. Data penelitian dikumpulkan dari rekam medis pasien kemudian dievaluasi secara kualitatif menggunakan metode *gyssens*, secara kuantitatif dengan *Prescribed Daily Dose* (PDD), serta hubungan kesesuaian penggunaan antibiotik dengan perbaikan derajat keparahan dianalisis secara statistik menggunakan uji *Fisher*. Evaluasi kesesuaian antibiotik secara kualitatif menunjukkan sebesar 87% termasuk kategori IVA (ada alternatif antibiotik yang lebih efektif), 3% kategori IIIA (penggunaan antibiotik terlalu lama), dan 10% kategori 0 (penggunaan antibiotik tepat). Hasil evaluasi secara kuantitatif menunjukkan nilai PDD yaitu *cefepime* (6 gram/hari); *cefotaxime* (4,2 gram/hari); *cefuroxime*, *ceftazidime*, *cefoperazone* + *sulbactam* (3 gram/hari); *cefoperazone* (2,67 gram/hari); *ceftriaxone* (1 gram/hari); *levofloxacin* (0,75 gram/hari), *azithromycin* (0,5 gram/hari), dan *moxifloxacin* (0,4 gram/hari). Kesesuaian penggunaan antibiotik tidak memiliki hubungan terhadap perbaikan derajat keparahan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia ($p = 1,000$).

Kata kunci: Covid-19 disertai koinfeksi Pneumonia; Derajat keparahan; *Gyssens*; PDD

Abstract

Bacterial pneumonia coinfection in Covid-19 patients can increase morbidity and mortality if not treated appropriately. Bacterial pneumonia coinfection requires antibiotic therapy according to the severity of the pneumonia expressed in the Pneumonia Severity Index (PSI) score. Inappropriate antibiotic use can increase a risk of antibiotic resistance; therefore, evaluating antibiotic utilization is very important to minimize the risk of inappropriate therapy. Research regarding the evaluation of antibiotic use in Covid-19 patients with pneumonia co-infection is still limited. This study aimed to assess the appropriateness of antibiotic therapy in Covid-19 patients with pneumonia coinfection at "X" Hospital, Denpasar, using a cross-sectional design and retrospective data collection. Data were collected from patient medical records and then evaluated qualitatively using the Gyssens method, quantitatively using the Prescribed Daily Dose (PDD), and the association between the appropriateness of antibiotic use and improvement in disease severity was analyzed using Fisher's test. The qualitative assessment revealed that 87% were in category IVA (improper type of antibiotic due to other more effective antibiotics), 3% were in category IIIA (improper duration of administration due to long administration), and 10% were in category 0 (namely proper use of antibiotic). The results of quantitative evaluation were cefepime (6 grams/day); cefotaxime (4.2 grams/day); cefuroxime, ceftazidime, cefoperazone + sulbactam (3 grams/day); cefoperazone (2.67 grams/day); ceftriaxone (1 gram/day); levofloxacin (0.75 grams/day), azithromycin (0.5 grams/day), and moxifloxacin (0.4 grams/day). There was no statistically significant correlation between the appropriateness of antibiotic therapy and the clinical improvement of Covid-19 patients with pneumonia co-infection ($p = 1.000$).

Keywords: Covid-19 with pneumonia co-infection; Gyssens; PDD; Pneumonia Severity index

1. PENDAHULUAN

Kasus infeksi pada sistem pernapasan semakin meningkat dengan munculnya SARS-CoV-2 penyebab *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) (Alipoor *et al.*, 2020). Laju penyebaran Covid-19 yang tinggi dapat memperparah kondisi pasien serta menurunkan respons imun bawaan, sehingga meningkatkan potensi terjadinya koinfeksi. Koinfeksi bakteri penyebab pneumonia pada individu dengan Covid-19 berpotensi memperburuk kondisi klinis serta meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas apabila tidak memperoleh penanganan yang adekuat (Toombs *et al.*, 2021). Penelitian retrospektif oleh Mahendra *et al.*, (2021) di rumah sakit India Selatan melaporkan bahwa angka kematian pada pasien pneumonia Covid-19 derajat berat sebesar 56,6%.

Kehadiran koinfeksi bakteri penyebab pneumonia, seperti *S. pneumoniae*, menegaskan pentingnya pemberian antibiotik yang disesuaikan dengan derajat keparahan penyakit (Toombs *et al.*, 2020). Derajat keparahan pneumonia dapat dianalisis menggunakan *Pneumonia Severity Index* (PSI), yang dinilai memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih baik dibanding metode penilaian derajat keparahan yang lain. Hal ini disebabkan karena PSI mempertimbangkan berbagai parameter, termasuk usia, kondisi komorbid, serta hipoksemia, yang berkaitan erat dengan meningkatnya mortalitas, terutama bagi pasien Covid-19 (Satıcı *et al.*, 2020).

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan risiko resistensi sehingga evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik penting dilakukan baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Berbagai parameter dapat diterapkan pada evaluasi tersebut, termasuk kesesuaian

dosis, interval, rute penggunaan, maupun aspek lain yang menilai rasionalitas terapi serta memastikan ketepatan persepsan antibiotik kepada pasien (Fadlilah *et al.*, 2016). Sesuai dengan penelitian Manggau dan Djaharuddin (2022), evaluasi penggunaan antibiotik pada persepsan pasien dengan pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar berdasarkan metode *Gyssens*, menunjukkan dari 74 pasien hanya 18,9% pasien memperoleh antibiotik yang tepat; sementara 67,6% memerlukan antibiotik dengan efektivitas lebih optimal; 12,2% seharusnya diberikan antibiotik yang lebih tidak toksik; serta 1,4% menerima antibiotik tidak sesuai dosis.

Metode *Gyssens* merupakan pedoman evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik yang paling banyak diterapkan karena mampu memberikan penilaian yang akurat, terstruktur, dan rinci terhadap rasionalitas terapi antibiotik (Rokhmah *et al.*, 2022). Penelitian oleh Lardo *et al.*, (2020) juga menunjukkan penerapan metode *Gyssens* dalam evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dapat meningkatkan kualitas ketepatan terapi antibiotik dalam praktik klinik. Selain evaluasi kualitatif, evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dapat menggunakan metode *Prescribed Daily Dose* (PDD), yang menggambarkan rata-rata dosis antibiotik yang diterima pasien setiap hari selama rawat inap (Zulfa dan Yunitasari, 2017). Penentuan jumlah PDD dilakukan melalui analisis resep, telaah catatan medis, dan observasi langsung melalui wawancara dengan pasien (WHO, 2013). Metode PDD dinilai efektif dalam merepresentasikan tingkat penggunaan antibiotik pada pasien (Zulfa dan Yunitasari, 2017).

Koinfeksi bakteri penyebab pneumonia pada pasien dengan Covid-19 berpotensi memperburuk kondisi klinis serta meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas sehingga penggunaan antibiotik yang rasional menjadi sangat penting untuk menurunkan risiko tersebut. Namun, kajian mengenai evaluasi kesesuaian antibiotik pada persepsan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik pada persepsan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar melalui pendekatan evaluasi kualitatif menggunakan metode *Gyssens* dan evaluasi kuantitatif menggunakan metode PDD. Evaluasi kesesuaian persepsan antibiotik menjadi langkah penting untuk memastikan rasionalitas terapi dan diharapkan mampu memberikan wawasan penting bagi praktisi medis dalam mengelola pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia.

Penelitian sebelumnya merupakan studi retrospektif yang berfokus pada gambaran umum penggunaan antibiotik pada pasien Covid-19 dengan pneumonia di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (Siada *et al.*, 2024). Berangkat dari penelitian sebelumnya, penelitian ini secara khusus dirancang dengan tujuan dan pendekatan analisis yang berbeda, yaitu mengevaluasi kesesuaian persepsan antibiotik pada pasien Covid-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar menggunakan metode *Gyssens*. Penerapan metode *Gyssens* memungkinkan penilaian rasionalitas terapi antibiotik yang lebih terstruktur dan mendalam, sehingga menghasilkan temuan serta kesimpulan yang berbeda. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkuat pengambilan keputusan klinis terkait penggunaan antibiotik serta mendukung upaya pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit.

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini termasuk penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Data diperoleh secara retrospektif melalui telaah rekam medis pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar pada periode tahun 2021.

Populasi penelitian mencakup seluruh pasien rawat inap Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar pada tahun 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. Sebanyak 80 pasien memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan diagnosis awal Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia, berusia ≥ 18 tahun, serta memperoleh antibiotik. Data yang terkumpul dianalisis secara deskriptif mencakup karakteristik pasien (jenis kelamin, usia, dan komorbiditas), karakteristik klinis (durasi rawat inap dan derajat keparahan), serta profil penggunaan antibiotik. Selain itu, data yang diperoleh dievaluasi secara kualitatif dan kuantitatif untuk mengidentifikasi adanya ketidaktepatan penggunaan antibiotik. Evaluasi kualitatif dilakukan menggunakan metode *gyssens*, dan evaluasi kuantitatif dilakukan menggunakan jumlah PDD.

Kesesuaian antibiotik pada persepsan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar dinilai berdasarkan hasil evaluasi kualitatif menggunakan metode *gyssens* dan menggunakan Pedoman Penatalaksanaan Pneumonia Covid-19 di Indonesia yang dikeluarkan PDPI tahun 2020. Metode *gyssens* terdiri dari 6 kategori yang disajikan dalam diagram alir (Gambar 1). Penggunaan antibiotik dinyatakan tepat apabila termasuk dalam kategori 0 sedangkan kategori I sampai VI ditanyakan tidak tepat.

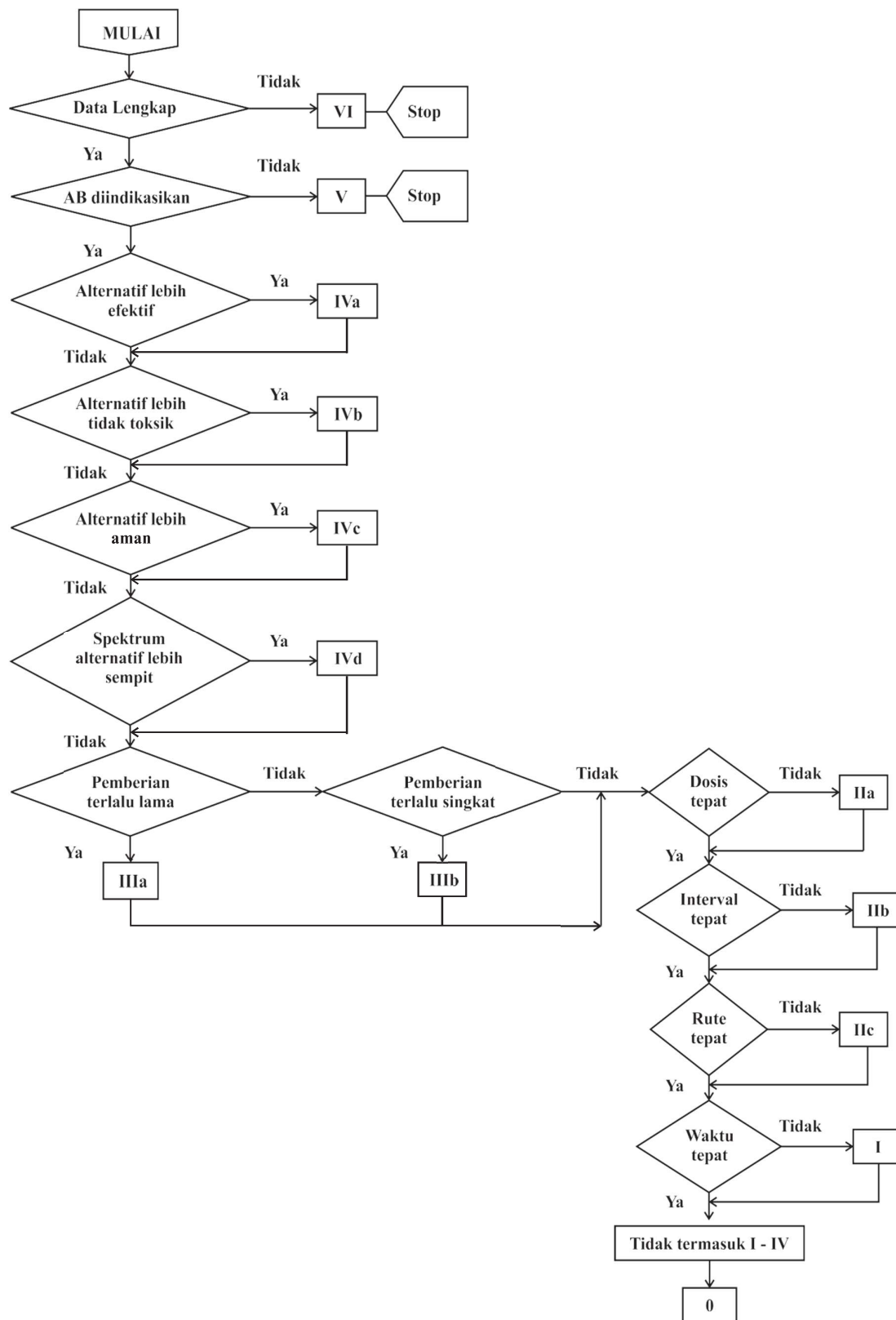
Kuantitas penggunaan antibiotik dievaluasi menggunakan metode PDD dengan perhitungan dosis harian yang diresepkan menggunakan Persamaan 1. Analisis hasil PDD masing-masing antibiotik ditentukan reratanya dengan mengumpulkan hasil PDD seluruh resep kemudian dihitung rata-rata hasil nilai PDD.

$$\text{PDD} = \frac{\text{Jumlah total obat yang diresepkan} \times \text{Kekuatan sediaan}}{\text{Total lama pemberian}}$$

Persamaan 1. Perhitungan penggunaan antibiotik menggunakan metode *Prescribed Daily Dose* (PDD).

Derajat keparahan pasien dinilai berdasarkan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI). Pasien dinyatakan mengalami perbaikan klinis apabila terjadi penurunan derajat keparahan pneumonia, yaitu dari kelompok derajat berat (PSI kelas IV-V) menjadi ringan (PSI kelas I-III) atau dari PSI kelas III menjadi PSI kelas I-II. Sementara itu, pasien dikategorikan tidak membaik apabila tidak mengalami perubahan derajat keparahan atau tetap berada pada kelompok PSI yang sama setelah diberikan terapi (Satici *et al.*, 2020).

Analisis statistik hubungan ketepatan penggunaan antibiotik dengan perbaikan derajat keparahan menggunakan *Chi-square* atau alternatif menggunakan uji *Fisher* jika tidak memenuhi syarat. Apabila didapatkan nilai $p < 0,05$, kesesuaian penggunaan antibiotik memiliki hubungan terhadap perbaikan derajat keparahan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia.



Gambar 1. Diagram alir evaluasi kesesuaian antibiotik berdasarkan metode *gyssens* pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar. Data penelitian diperoleh dari telaah rekam medis pasien rawat inap yang terdiagnosis Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia sepanjang periode Januari hingga Desember 2021.

3.1. Karakteristik pasien

Karakteristik pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar (Tabel 1) menunjukkan pasien laki-laki lebih banyak mengalami Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia dibanding perempuan, dengan persentase berturut-turut sebesar 60% dan 40%. Hal tersebut selaras dengan penelitian Andayani N (2014) yang menjabarkan bahwa laki-laki lebih mudah terinfeksi bakteri ataupun virus terutama saat terjadi penurunan daya tahan tubuh. Hal ini dapat disebabkan karena laki-laki memiliki prevalensi kegiatan di lingkungan luar yang lebih besar daripada perempuan sehingga rentan terhadap infeksi (Corica *et al.*, 2022). Disamping itu, laki-laki memiliki kebiasaan merokok. Asap rokok yang dihasilkan akan mempengaruhi imunitas adaptif dengan mengubah prevalensi sub tipe sel T dan deposisi sel B dalam darah dan jaringan sehingga menurunkan produksi imunoglobulin dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8 (Corica *et al.*, 2022).

Berdasarkan karakteristik usia pasien terlihat bahwa pasien lansia memiliki prevalensi kejadian Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia lebih tinggi dibanding kelompok usia lainnya sebesar 68%. Hal tersebut dapat terjadi karena pada kelompok lansia terjadi penurunan sistem imun adaptif dan bawaan, sehingga kemampuan tubuh untuk mengatasi infeksi melemah. Selain itu, jumlah limfosit pada kelompok usia ini menurun secara signifikan secara signifikan dibandingkan kelompok usia lainnya. Kondisi tersebut meningkatkan kerentanan terhadap infeksi Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia serta dapat memperburuk kondisi klinis pasien (Hu *et al.*, 2021).

Karakteristik komorbiditas pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia menunjukkan sebanyak 83% pasien tidak memiliki komorbiditas dan 17% pasien memiliki komorbiditas seperti asma, hipertensi, diabetes melitus, dan *Chronic Kidney Disease* (CKD). Adanya komorbiditas pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia dapat meningkatkan derajat keparahan (Ejaz *et al.*, 2020). Pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia yang mempunyai dua atau lebih komorbiditas memiliki peningkatan risiko prognosis yang buruk dan peningkatan keparahan penyakit yang signifikan dibandingkan dengan pasien tanpa komorbiditas atau hanya memiliki satu komorbiditas. Pasien dengan dua atau lebih komorbiditas juga lebih rentan mengalami sesak nafas, tidak sadar, memiliki radiografi dada yang abnormal serta memiliki kemungkinan kematian empat kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan satu komorbiditas (Guan *et al.*, 2020).

Karakteristik klinis dalam penelitian ini meliputi durasi rawat inap dan perbaikan kondisi pasien berdasarkan derajat keparahan pneumonia. Data durasi rawat inap pasien Covid-19 dengan koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar (Tabel 2) menunjukkan

mayoritas pasien menjalani perawatan selama 7–10 hari (81%), dengan rentang total 3–13 hari. Durasi rawat inap yang direkomendasikan berkisar 5–7 hari untuk pneumonia ringan dan 7–10 hari untuk pneumonia berat, sementara perpanjangan hingga 14–21 hari umumnya dipengaruhi oleh komorbiditas atau temuan klinis lain, termasuk kultur bakteri penyebab (Amer & van Bree, 2022; Metlay *et al.*, 2019). Pasien dengan komorbiditas atau komplikasi berisiko mengalami peningkatan durasi rawat inap di rumah sakit hingga ≥ 10 hari (Sitompul *et al.*, 2023).

Tabel 1. Karakteristik pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar.

Karakteristik Pasien	Jumlah	
	Frekuensi (F)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	48	60
Perempuan	32	40
Total	80	100
Usia		
Remaja (17-25 tahun)	5	6
Dewasa (26-45 tahun)	21	26
Lansia (46-65 tahun)	54	68
Total	80	100
Komorbiditas		
Tanpa Komorbiditas	66	83
Dengan Komorbiditas	14	17
Total	80	100

Penilaian derajat keparahan pneumonia penting untuk menentukan terapi dan kebutuhan perawatan pasien (Kim *et al.*, 2018). Derajat keparahan dinilai menggunakan *Pneumonia Severity Index* (PSI) yang mengklasifikasikan pasien ke dalam lima kelas risiko yang kemudian dikelompokkan lagi menjadi dua derajat risiko. Pasien dengan derajat ringan (PSI kelas I-II) direkomendasikan rawat jalan, kelas III dapat dipertimbangkan untuk rawat jalan atau rawat inap, sedangkan kelompok derajat berat (PSI kelas IV-V) memerlukan perawatan rawat inap di rumah sakit (Satici *et al.*, 2020).

Tabel 2. Karakteristik durasi rawat inap pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar.

Durasi Rawat Inap	Jumlah	
	Frekuensi (F)	Persentase (%)
< 7 Hari	7	9
7-10 Hari	65	81
> 10 Hari	8	10
Total	80	100

Perbaikan kondisi pasien Covid-19 yang disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar berdasarkan derajat keparahan pneumonia menunjukkan sebanyak 51%

pasien berada pada kelas risiko III, 41% pasien berada pada kelas risiko IV dan 8% pasien berada pada kelas risiko V sebelum mendapatkan terapi (Tabel 3). Sedangkan, setelah menerima terapi sebesar 97% pasien telah mengalami perbaikan kondisi yang terlihat dari penurunan kelas risiko yang mana sebanyak 81% pasien berada pada kelas risiko II, 10% kelas risiko I dan 9% pasien kelas risiko III.

Tabel 3. Perbaikan kondisi pasien covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar berdasarkan derajat keparahan pneumonia.

Kelas Risiko	Derajat Keparahan Sebelum Mendapatkan Terapi		Derajat Keparahan Setelah Mendapatkan Terapi	
	Frekuensi (F)	Persentase (%)	Frekuensi (F)	Persentase (%)
I	0	0	8	10
II	0	0	65	81
III	41	51	7	9
IV	33	41	0	0
V	6	8	0	0
80	100	80	100	

3.2. Profil penggunaan antibiotik

Profil persepsan antibiotik pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia berdasarkan hasil kultur bakteri (Tabel 4) menunjukkan antibiotik yang paling sering diresepkan untuk pasien yang tidak teridentifikasi kultur bakterinya sebagai terapi empiris adalah kombinasi *levofloxacin* dan *cefuroxime* (16%), *azithromycin* + *cefuroxime* (12%), dan *levofloxacin* (10%). Untuk pasien yang teridentifikasi infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, jenis antibiotik yang paling banyak diresepkan yaitu *levofloxacin* (11%). Sedangkan pada pasien yang teridentifikasi infeksi *Streptococcus pneumoniae* diresepkan *moxifloxacin* atau *azithromycin* + *cefotaxime*. Pada pasien yang teridentifikasi infeksi *Klebsiella pneumoniae* diresepkan *azithromycin* + *ceftazidime* dan untuk pasien yang teridentifikasi infeksi *Haemophilus influenzae* diresepkan *azithromycin* atau kombinasi *azithromycin* + *cefuroxime*.

3.3. Evaluasi kesesuaian antibiotik pada persepsan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia berdasarkan metode Gyssens

Hasil evaluasi kesesuaian antibiotik pada persepsan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar berdasarkan metode Gyssens (Tabel 5) menunjukkan sebanyak 87% termasuk dalam kategori IVA (ada alternatif antibiotik yang lebih efektif), 3% kategori IIIA (penggunaan antibiotik terlalu lama), dan 10% kategori 0 (penggunaan antibiotik tepat).

Pemberian kombinasi terapi dengan antibiotik golongan betalaktam yaitu *cefuroxime* dengan *levofloxacin* atau *azithromycin* untuk pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia tidak sesuai dengan pedoman tatalaksana pneumonia Covid-19 yang dikeluarkan PDPI tahun 2020 (Burhan *et al.*, 2020). Hal tersebut disebabkan karena terjadi peningkatan resistensi bakteri penyebab pneumonia terhadap antibiotik golongan betalaktam termasuk sefalosporin (Ilma *et al.*, 2019).

Tabel 4. Profil persepahan antibiotik pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia berdasarkan hasil kultur bakteri.

Hasil Kultur Bakteri	Total n = 80	
	F	%
Bakteri Tidak Teridentifikasi (Terapi Empiris)		
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam	8	10
<i>Cefuroxime</i> 1 g tiap 8 jam	4	4
<i>Cefotaxime</i> 2 g tiap 8 jam	1	1
<i>Ceftriaxone</i> 1 g tiap 24 jam	4	4
<i>Cefoperazone</i> + <i>Sulbactam</i> 1 g tiap 8 jam	2	2
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam + <i>Cefotaxime</i> 1-2 g tiap 8 jam	3	3
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam + <i>Cefuroxime</i> 1 g tiap 8 jam	13	16
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam + <i>Cefepime</i> 2 g tiap 8 jam	1	1
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam	6	8
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam	2	2
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Cefuroxime</i> 1 g tiap 8 jam	10	12
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Ceftazidime</i> 1 g tiap 8 jam	2	2
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Cefoperazone</i> 1 g tiap 8 jam	4	4
Bakteri Teridentifikasi (Terapi Definitif)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam	9	11
<i>Levofloxacin</i> 750 mg tiap 24 jam + <i>Cefoperazone</i> 1 g tiap 12 jam	2	2
<i>Levofloksasin</i> 750 mg tiap 24 jam + <i>Ceftazidime</i> 1 g tiap 8 jam	1	1
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Ceftriaxone</i> 1 g tiap 24 jam	1	1
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Ceftazidime</i> 1 g tiap 8 jam	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Moxifloxacin</i> 400 mg tiap 24 jam	1	1
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Cefotaxime</i> 2 g tiap 8 jam	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Ceftazidime</i> 1 g tiap 8 jam	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam	1	1
<i>Azithromycin</i> 500 mg tiap 24 jam + <i>Cefuroxime</i> 1 g tiap 8 jam	1	1

Persentase resistensi bakteri penyebab pneumonia terhadap *cefuroxime* di Vietnam sebesar 100% terhadap *P. aeruginosa*, 68,8% terhadap *K. pneumoniae* yang ditemukan di China dan 50% terhadap *S. aureus* yang ditemukan di Romania (Blejan *et al.*, 2020; Luan *et al.*, 2018; Tran *et al.*, 2022). Mekanisme resistensi bakteri *P. aeruginosa* terhadap antibiotik *cefuroxime* dapat disebabkan karena adanya ekspresi pompa *efflux* yang berlebihan (Lai *et al.*, 2019; Miryala *et al.*, 2019). Selain itu, bakteri *K. pneumoniae* dapat menyebabkan resistensi pada antibiotik *cefuroxime* dengan memproduksi enzim β -laktamase golongan *ampC* yang akan menghidrolisis cincin β -laktam pada antibiotik golongan sefalosporin sehingga menyebabkan tidak aktifnya kinerja antibiotik tersebut (Ngurah *et al.*, 2019; Younas *et al.*, 2018). Sedangkan, resistensi bakteri *S. aureus* terhadap antibiotik *cefuroxime* disebabkan karena terjadinya perubahan pada *protein binding penicillin* (PBP) yang normalnya PBP 2 menjadi PBP 2a yang disandi oleh gen *mecA*. Afinitas yang sangat rendah dari PBP 2a menyebabkan protein tersebut tidak dapat berikatan dengan antibiotik sehingga menyebabkan biosintesis peptidoglikan bakteri tetap berjalan dan bakteri tetap hidup (Al-Safi, 2023).

Ketepatan pemberian antibiotik pada pasien sangat dipengaruhi oleh lama terapi, dosis, interval pemberian, rute dan waktu pemberian yang sesuai dengan pedoman (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Penggunaan *moxifloxacin* atau *levofloxacin* tunggal direkomendasikan pada pedoman untuk pneumonia ringan karena aktivitasnya menunjukkan hasil yang baik terhadap penghambatan bakteri penyebab pneumonia (Metlay *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Suzuki *et al.* (2019) di Jepang, sebanyak 98% isolat bakteri *S. pneumoniae* pada pasien CAP menunjukkan sensitivitas terhadap *levofloxacin*. Penelitian yang dilakukan pada pasien CAP di 12 negara di Eropa menunjukkan bahwa 96,7% pasien pneumonia mengalami peningkatan perbaikan kondisi setelah mendapatkan terapi *moxifloxacin* (Kuzman *et al.*, 2014).

Tabel 5. Hasil evaluasi kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar berdasarkan metode Gyssens.

Kategori Gyssens	Jumlah	Persentase (%)
Tepat (0)	8	10
Tidak Tepat		
IIIA	2	3
IVA	70	87

Terapi pada pneumonia berat, direkomendasikan terapi kombinasi β -laktam dengan makrolida ataupun β -laktam dengan fluorokuinolon (Burhan *et al.*, 2020). *Cefotaxime* adalah antibiotik β -laktam yang direkomendasikan dalam pedoman terapi. Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* umumnya sensitif terhadap *cefotaxime*, dimana cincin β -laktam pada *cefotaxime* berikatan dengan PBP dan menghambat kerja transpeptidase dalam sintesis dinding sel bakteri (Jain, 2022). Efektivitas kombinasi *cefotaxime* dengan *azithromycin* didukung melalui beberapa mekanisme yaitu penghambatan bakteri patogen, efek sinergis antara antibiotik β -laktam dan makrolida, serta kemampuan *azithromycin* sebagai agen imunomodulator (Ito *et al.*, 2019). Selain itu, kombinasi *cefotaxime* dengan *levofloxacin* juga dapat meningkatkan kinerja kedua antibiotik sehingga menurunkan angka mortalitas pasien (Metlay *et al.*, 2019).

Tingginya angka ketidaktepatan penggunaan antibiotik pada peresepan pasien covid-19 disertai koinfeksi pneumonia dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya sikap dan pengetahuan klinisi mengenai infeksi bakteri dan peresepan antibiotik, sensitivitas bakteri pada penggunaan suatu antibiotik, dan resistensi bakteri (Kim *et al.*, 2018; Dabela *et al.*, 2022; Annuziato G, 2019).

3.4. Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia berdasarkan metode PDD

Penggunaan antibiotik yang berlebih menjadi salah satu pendorong adanya peningkatan kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik. Data global *European Center for Disease Prevention and Control* tahun 2017 menunjukkan penggunaan antibiotik pada pasien infeksi yang terbanyak pada tahun 2016 adalah penisilin dan sefalosporin serta diikuti oleh penggunaan makrolida dan kuinolon (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017). Aturan

pemakaian antibiotik menjabarkan frekuensi penggunaan antibiotik pada pasien per hari. Tingginya frekuensi penggunaan antibiotik per hari akan menyebabkan peningkatan dosis penggunaan antibiotik. Peningkatan dosis ini akan mempengaruhi kuantitas antibiotik yang diresepkan untuk pasien. Semakin tinggi kuantitas antibiotik yang diresepkan, dapat meningkatkan nilai PDD (Vascarya *et al.*, 2016). Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia menggunakan metode PDD sehingga diperoleh hasil nilai rata-rata PDD antibiotik (Tabel 6).

Tabel 6. Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia berdasarkan metode PDD.

Nama Antibiotik	Jumlah Resep	Nilai PDD (gram/hari)
<i>Cefepime</i>	1	6
<i>Cefotaxime</i>	5	4,2
<i>Cefuroxime</i>	30	3
<i>Ceftazidime</i>	6	3
<i>Cefoperazone + sulbactam</i>	2	3
<i>Cefoperazone</i>	6	2,67
<i>Ceftriaxone</i>	5	1
<i>Levofloxacin</i>	38	0,75
<i>Azithromycin</i>	27	0,5
<i>Moxifloxacin</i>	1	0,4

Nilai PDD (*Prescribed Daily Dose*) antibiotik pada pasien yaitu *cefepime* (6 gram/hari) dan diikuti oleh penggunaan *cefotaxime* (4,2 gram/hari); *cefuroxime*, *ceftazidime*, *cefoperazone + sulbactam* (3 gram/hari); *cefoperazone* (2,67 gram/hari); *ceftriaxone* (1 gram/hari); *levofloxacin* (0,75 gram/hari), *azithromycin* (0,5 gram/hari), dan *moxifloxacin* (0,4 gram/hari). Tingginya nilai PDD dari *cefepime* disebabkan oleh penggunaan dosis yang tinggi yaitu 2 g dengan interval pemberian tiap 8 jam dan sesuai dengan pedoman (Burhan *et al.*, 2020). Nilai PDD yang tinggi selanjutnya ditemukan pada *cefotaxime* yaitu 4,3 gram/hari. Ditemukan dua peresepan *cefotaxime* dengan dosis 2 g tiap 8 jam dan tiga peresepan *cefotaxime* dengan dosis 1 g tiap 8 jam. Penggunaan *cefotaxime* pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia sudah sesuai *Guideline American Thoracic Society* tahun 2019 yaitu dengan dosis 1-2 g tiap 8 jam. Pada salah satu pasien yang menerima *cefotaxime* ditemukan bahwa pasien memiliki riwayat CKD dan terapi diberikan dalam dosis 2 g tiap 8 jam. Pemberian *cefotaxime* bagi pasien dengan gangguan fungsi ginjal harus mendapatkan dosis yang telah disesuaikan dengan kondisi pasien (Padda and Nagalli, 2022).

3.5. Evaluasi kesesuaian antibiotik terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia

Kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia di Rumah Sakit “X” Kota Denpasar dievaluasi menggunakan metode *Gyssens*. Sedangkan, derajat keparahan pasien dilihat dari tingkat perbaikan klinis pasien yang dinilai berdasarkan perbedaan skor PSI pasien sebelum (pada hari pertama rawat inap) dan setelah menerima terapi antibiotik

(pada hari terakhir rawat inap) (Satici *et al.*, 2020). Evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik terhadap derajat keparahan dilakukan menggunakan uji *Fisher* (Tabel 7), dimana secara statistik dapat disimpulkan bahwa kesesuaian penggunaan antibiotik tidak memiliki hubungan terhadap perbaikan derajat keparahan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia ($p = 1,000$).

Tabel 7. Hasil evaluasi kesesuaian antibiotik terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia.

		Derajat Keparahannya		Total	<i>p-value</i>
		Membaik	Tidak Membaik		
Penggunaan Antibiotik	Tidak Tepat	70	2	72	1,000
	Tepat	8	0	8	
Total		78	2	80	

Hasil penelitian ini selaras dengan temuan Rumende *et al.* (2019) pada pasien CAP yang dirawat inap di RS Cipto Mangunkusumo, RSPAD Gatot Soebroto, dan RSUD Budhi Asih pada September 2016 – November 2017, yang melaporkan bahwa ketepatan pemberian antibiotik tidak menunjukkan hubungan dengan perbaikan klinis ($p > 0,05$; $p = 1,000$). Perbaikan kondisi pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia tidak hanya bergantung pada ketepatan terapi antibiotik, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lain, termasuk kondisi dasar pasien serta faktor eksternal lainnya.

3.5.1. Faktor pasien

Komorbidity merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi pemulihan pasien. Penelitian terhadap pasien Covid-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit Ethiopia menunjukkan bahwa keberadaan penyakit penyerta dapat menurunkan peluang kesembuhan hingga 44% dibandingkan pasien tanpa komorbid. Penurunan ini dikaitkan dengan melemahnya sistem imun akibat adanya lebih dari satu kondisi penyakit pada waktu yang bersamaan, sehingga proses pemulihan menjadi lebih lambat dan durasi perawatan di rumah sakit menjadi lebih panjang (Mengist *et al.*, 2020; Sitompul *et al.*, 2023; Tolossa *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 83% pasien tidak memiliki komorbidity sehingga tingkat kesembuhan pada pasien lebih tinggi.

Imunitas juga merupakan faktor yang dapat memengaruhi pemulihan pasien. Gangguan pada sistem imun dapat meningkatkan derajat keparahan penyakit serta memperlambat regenerasi jaringan, yang pada akhirnya menunda waktu kesembuhan. Penurunan jumlah sel imun seperti sel T, sel T CD4+, sel T CD8+, dan limfosit, disertai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan TNF- α , dapat menyebabkan melemahnya respon imun pada pasien Covid-19. Kondisi tersebut dapat memicu penyebaran virus yang lebih luas di area terinfeksi, mempercepat replikasi virus, serta menimbulkan kerusakan jaringan dan peradangan paru. Dampaknya dapat berupa peningkatan derajat keparahan penyakit, durasi rawat inap yang lebih panjang, keterlambatan pemulihan, bahkan risiko kematian yang lebih tinggi. Sebaliknya, keberadaan sistem imun jangka panjang terhadap SARS-CoV-2 dalam bentuk antibodi IgG

memberikan manfaat yang baik bagi proses penyembuhan, dimana 99% pasien mampu pulih dan hampir 90% diantaranya tetap terlindungi dari kekambuhan infeksi yang parah hingga satu tahun setelah infeksi pertama (Fathi *et al.*, 2020; Tufa *et al.*, 2022; Zhan *et al.*, 2021).

3.5.2. Faktor eksternal

Suplementasi vitamin juga berkontribusi terhadap kesembuhan pasien. Suplementasi vitamin diperlukan tubuh untuk meningkatkan sistem imun tubuh dalam mengatasi infeksi. Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 31% pasien menerima suplementasi vitamin D dan 21% pasien menerima suplementasi vitamin C.

Suplementasi vitamin D dalam tubuh dapat menekan risiko gangguan saluran pernafasan serta mampu mencegah perburukan bahkan kematian pada pasien Covid-19 (Ali, 2020). Vitamin D dapat berperan sebagai imunomodulator dalam imunitas bawaan dan adaptif yang bertugas menurunkan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 dan TNF- α . Defisiensi vitamin D pada pasien Covid-19 dikaitkan dengan peningkatan durasi rawat inap, risiko perburukan penyakit meningkat 6 kali lebih tinggi, risiko kematian juga meningkat 15 kali, serta menyebabkan peningkatan perkembangan penyakit dibandingkan pasien dengan kadar vitamin D yang cukup (Anderson & Grimes, 2020; Zhang *et al.*, 2022).

Selain itu, suplementasi vitamin C juga dapat digunakan untuk membantu proses pemulihan pasien Covid-19. Defisiensi vitamin C dapat berhubungan dengan meningkatnya kerentanan infeksi dan risiko kejadian pneumonia serta penurunan respon imun (Dzakirah, 2021). Vitamin C berperan sebagai imunomodulator dengan menstimulasi migrasi neutrofil, meningkatkan apoptosis dan fagositosis neutrofil serta berperan dalam pembersihan radikal bebas dalam tubuh. Disamping itu, vitamin C juga berperan penting dalam peningkatan imunitas pasien, mengurangi stress oksidatif dan mencegah peningkatan sitokin pro-inflamasi. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pasien Covid-19 yang menerima suplementasi vitamin C mengalami pemulihan kondisi lebih awal selama 7 hari, durasi rawat inap yang lebih singkat selama 8 hari serta angka mortalitas yang lebih rendah sebesar 9,7% dibandingkan pasien Covid-19 yang tidak menerima suplementasi vitamin C (Kumari *et al.*, 2020; Mahmoodpoor *et al.*, 2021).

Selain suplementasi vitamin, terapi antivirus sangat penting diberikan kepada pasien Covid-19 untuk menghambat replikasi virus sehingga dapat mencegah perburukan kondisi pasien. Berdasarkan penelitian Setiadi *et al.*, (2020), terdapat beberapa jenis antivirus seperti favipiravir dan oseltamivir berkerja dapat menghambat keparahan infeksi SARS-CoV-2.

Favipiravir telah menunjukkan efektivitas terhadap banyak virus termasuk SARS-CoV-2. Favipiravir merupakan antivirus spektrum luas yang bekerja menghambat replikasi virus dengan menargetkan RNA polimerase (Zhao & Zhong, 2021). Kemampuan favipiravir menghambat replikasi virus SARS-CoV-2 berkontribusi waktu perbaikan klinis lebih cepat 14 hari setelah memulai pengobatan, meringankan gejala pneumonia serta mengalami proses penyembuhan yang lebih baik (Erdem *et al.*, 2021; Ivashchenko *et al.*, 2021; Manabe *et al.*, 2021). Selain itu, antivirus lain seperti oseltamivir dengan spektrum luas dapat dijadikan

pilihan terapi bagi pasien Covid-19 yang efektif dalam melawan SARS-CoV-2 dengan toksisitas rendah. Oseltamivir menghambat penyebaran virus dan mengurangi pelepasan virus dalam sekresi pernafasan tubuh manusia. Pada pasien Covid-19 yang menerima oseltamivir mengalami pemulihan kondisi lebih cepat, durasi rawat inap dan waktu penyembuhan yang lebih singkat (Ramatillah & Isnaini, 2021; Zendejdel *et al.*, 2022).

4. KESIMPULAN

Kesesuaian antibiotik pada peresepan pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia telah tepat sesuai pedoman sebesar 10% dan tidak tepat yakni sebesar 87% termasuk dalam kategori IVA (ada alternatif antibiotik yang lebih efektif) serta 3% kategori IIIA (penggunaan antibiotik terlalu lama). Nilai PDD penggunaan antibiotik yaitu *cefepime* (6 gram/hari); *cefotaxime* (4,2 gram/hari); *cefuroxime*, *ceftazidime*, *cefoperazone* + *sulbactam* (3 gram/hari); *cefoperazone* (2,67 gram/hari); *ceftriaxone* (1 gram/hari); *levofloxacin* (0,75 gram/hari), *azithromycin* (0,5 gram/hari), dan *moxifloxacin* (0,4 gram/hari). Kesesuaian penggunaan antibiotik tidak memiliki hubungan terhadap perbaikan derajat keparahan pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia. Meskipun demikian, penting untuk menyoroti implikasi klinis dari temuan ini sehingga pasien tidak mengalami perpanjangan durasi rawat inap. Keterbatasan penelitian ini adalah belum dapat dilakukannya analisis pengaruh faktor pasien terhadap perbaikan derajat keparahan pasien serta pemeriksaan kultur bakteri yang tidak lengkap. Oleh karena itu, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai analisis faktor pasien yang dapat mempengaruhi perbaikan derajat keparahan, pemeriksaan kultur bakteri serta pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia untuk mengetahui rasionalitas terapi yang diberikan. Penelitian ini memberikan wawasan penting bagi praktisi medis dalam mengelola pasien Covid-19 disertai koinfeksi pneumonia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi kepada Fakultas farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar atas dukungan pendanaan penelitian ini dengan nomor kontrak: 1435.22/E.4/FF-UNMAS/XII/2022.

DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Safi, M. T. (2023). Detection of the Test Gene and Determining the Relationship Between the Presence of the *mecA* Gene and Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Isolated from some Hospital in Dhi Qar province. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, 30(4), 202–210. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2023.30.04.020>
- Ali, N. (2020). Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *Journal of Infection and Public Health*, 13(10), 1373. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
- Alipoor, S. D., Jamaati, H., Tabarsi, P., & Mortaz, E. (2020). Immunopathogenesis of Pneumonia in COVID-19. *National Research Institute of Tuberculosis and Lung*

- Disease*, 19(2), 79–82. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7680509/>
- Amer, S., & van Bree, S. H. (2022). Community-acquired pneumonia. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.07.001>
- Anderson, D. C., & Grimes, D. S. (2020). Vitamin D Deficiency and COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 20(6), 1–13. <https://doi.org/doi:10.3390/nu12092757>
- Anunziato, G. (2019). Strategies to Overcome Antimicrobial Resistance (AMR) Making Use of Non-Essential Target Inhibitors: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 20. 1-25. <https://doi.org/10.3390/ijms20235844>
- Blejan, I. E., Diaconu, C. E., Arsene, A. L., Udeanu, D. I., Ghica, M., Drăgănescu, D., Dragomiroiu, G. T. A. B., Rădulescu, M., Maltezou, H. C., Tsatsakis, A. M., Papasavva, M., Drakoulis, N., & Popa, D. E. (2020). Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia: A Romanian Perspective. *Farmacia*, 68(3), 512–520. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.3.17>
- Burhan, E., Isbaniah, F., Susanto, A., Aditama, T., Sartono, T., & Sugiri, Y. (2020). *Pneumoia COVID-19: Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Corica, B., Tartaglia, F., D'Amico, T., Romiti, G. F., & Cangemi, R. (2022). Sex and Gender Differences in Community-Acquired Pneumonia. *Internal and Emergency Medicine*, 17(6), 1575–1588. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02999-7>
- Dabela, G. A., Tesfaye, B. T., Yizengaw, M. A. (2022). Risk Factors for Inappropriate Antimicrobial Therapy Among Patients with Hospital-Acquired Infection at Jimma Medical Center: A Prospective Observational Study. *Infection and Drug Resistance*. 15. 837-850. <https://doi.org/10.2147/idr.s349358>
- Dzakirah, I. (2021). Pengaruh Pemberian Vitamin C Dalam Pengobatan COVID-19. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1633–1637. <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/329>
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
- Erdem, H. A., Korkmaz, P. E., Çağlayan, D., Işıkgöz Taşbakan, M., Yamazhan, T., Taşbakan, M. S., Sayiner, A., & Gökengin, D. (2021). Treatment of SARS-Cov-2 Pneumonia with Favipiravir: Early Results from the Ege University Cohort, Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 912–920. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-33>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. *Ecdc*, 19(November), 1–13. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>
- Fadlilah, U., Hasmono, D., Wibisono, Y. A., Melinda, M., Airlangga, U., & Hospital, M. W. (2016). Antibigram Study And Antibiotic Use Evaluation Using Gyssen Method in Patients with Diabetic Foot. *Folia Medica Indonesiana*, 52(3), 198–208. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i3.5452>
- Fathi, F., Sami, R., Mozafarpoor, S., Hafezi, H., Motedayyen, H., Arefnezhad, R., & Eskandari, N. (2020). Immune System Changes During COVID-19 Recovery Play Key Role in Determining Disease Severity. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420966497>
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Ou, C. Q., Li, L., Chen, P. Y., Sang, L., Wang, W., Li, J. F., Li, C. C., Ou, L. M., Cheng, B., ... He, J. X. (2020). Comorbidity and Its Impact on 1,590

- Patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5), 1–14. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Hu, C., Li, J., Xing, X., Gao, J., Zhao, S., & Xing, L. (2021). The Effect of Age on the Clinical and Immune Characteristics of Critically Ill Patients with COVID-19: A Preliminary Report. *PLOS ONE*, 16(3), e0248675. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0248675>
- Ilma, D. L., Wahyono, D., & Sari, I. P. (2019). Perkiraan Kadar Seftazidim dalam Darah pada Pasien Pneumonia dengan Gangguan Fungsi Ginjal. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 9(3), 143–150. <https://doi.org/10.22146/jmpf.37624>
- Ito, A., Ishida, T., Tachibana, H., Tokumasu, H., Yamazaki, A., & Washio, Y. (2019). Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 3–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54922-4>
- Ivashchenko, A. A., Dmitriev, K. A., Vostokova, N. V., Azarova, V. N., Blinow, A. A., Egorova, A. N., Gordeev, I. G., Ilin, A. P., Karapetian, R. N., Kravchenko, D. V., Lomakin, N. V., Merkulova, E. A., Papazova, N. A., Pavlikova, E. P., Savchuk, N. P., Simakina, E. N., Sitdekov, T. A., Smolyarchuk, E. A., Tikhomolova, E. G., ... Ivachtchenko, A. V. (2021). Favirapir for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), 531. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1176>
- Jain, N. (2022). -----Cefotaxime: A reappraisal for use in lower respiratory tract infections. *F1000Research*, 11, 350. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74850.1>
- Kementerian Kesehatan RI, (2015). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. *Kemenkes RI*, 25.
- Kim, B., et al. (2018). Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012. *Journal of Medicine*. 97(51). 1-8. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013719>
- Kumari, P., Dembra, S., Dembra, P., Bhawna, F., Gul, A., Ali, B., Sohail, H., Kumar, B., Memon, M. K., & Rizwan, A. (2020). The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*, 12(11), 10–13. <https://doi.org/10.7759/cureus.11779>
- Kuzman, I., Bezlepko, A., Topuzovska, I. K., Rokuz, L., Ludina, L., Marschall, H., and Petri, T. (2014). Efficacy and Safety of Mozifloxacin in Community-acquired Pneumonia: A Prospective, Multicenter, Observational Studi (CAPRIVI). *BMC Pulmonary Medicine*. 105. 2-14. <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/105>
- Lai, C. C., Chen, C. C., Lu, Y. C., Chuang, Y. C., & Tang, H. J. (2019). In Vitro Activity of Cefoperazone and Cefoperazone-Sulbactam Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Drug Resistance*, 12, 25–29. <https://doi.org/10.2147/IDR.S181201>
- Lardo, S., Chen, L., Santoso, W., & Rumende, C. (2020). Hubungan Kualitas Penggunaan Antibiotik Menggunakan Alur Gyssens dengan Keberhasilan Pengobatan pada Sepsis MDR Gram Negatif di Rumah Sakit Tersier. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(4), 221–227. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i4.468>
- Luan, Y., Sun, Y., Duan, S., Zhao, P., & Bao, Z. (2018). Pathogenic Bacterial Profile and Drug Resistance Analysis of Community-Acquired Pneumonia in Older Outpatients With Fever. *Journal of International Medical Research*, 46(11), 4596–4604. <https://doi.org/10.1177/0300060518786915>

- Mahendra, Nuchin, A., Kumar, R., Shreedhar, & Mahesh, P. (2021). Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia — a retrospective study. *Advances in Respiratory Medicine*, 89(2), 135–144. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0036>
- Mahmoodpoor, A., Shadvar, K., Sanaie, S., Hadipoor, M. R., Pourmoghaddam, M. A., & Saghaleini, S. H. (2021). Effect of Vitamin C on Mortality of Critically Ill Patients With Severe Pneumonia in Intensive Care Unit: A Preliminary Study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06288-0/TABLES/2>
- Manabe, T., Kambayashi, D., Akatsu, H., & Kudo, K. (2021). Favipiravir for the Treatment of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(489), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12879-021-06164-x>
- Manggau, M. A., & Djaharuddin, I. (2022). Evaluasi Penggunaan Terapi Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap. *Original Article MFF*, 26(1), 19–25. <https://doi.org/10.20956/mff.v26i1.18888>
- Mengist, B., Tesfa, M., & Kassie, B. (2020). Time to Recovery and Predictors of Severe Community-Acquired Pneumonia Among Pediatric Patients in Debre Markos Referral Hospital, North West Ethiopia: A Retrospective Follow-up study. *PLoS ONE*, 15(9 September), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239655>
- Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), E45–E67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Miryala, S. K., Anbarasu, A., & Ramaiah, S. (2019). Systems Biology Studies in *Pseudomonas aeruginosa* PA01 to Understand Their Role in Biofilm Formation and Multidrug Efflux Pumps. *Microbial Pathogenesis*, 136(August), 103668. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103668>
- Ngurah, G., Priyaka, K., Made, N., Tarini, A., Nengah, N., Fatmawati, D., Klnik, M., & Sanglah, R. (2019). Deteksi Molekuler Gen AmpC Pada Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* Penghasil ESBL di RSUP Sanglah Denpasar. *Medika Udayana*, 8(11), 2597–8012. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/55097>
- Padda and Nagali. (2022). Cefotaxime. NCBI Bookshelf. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560653/>. Diakses tanggal 2 Februari 2023.
- Ramatillah, D. L., & Isnaini, S. (2021). Treatment Profiles and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients at Private Hospital in Jakarta. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250147>
- Rokhmah, N. N., Manuel, Y. G. P., Putri Kusuma, E. N., & Nurdin, N. M. (2022). The Rationality of Antibiotics Use on Acute Diarrhea to Pediatric Inpatients in the Fatmawati Hospital for 2018-2019 Period. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 8(1), 10–21. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2022.v8.i1.15684>
- Rumende, C. M., Chen, L. K., Karuniawat, A., Bratanata, J., Falasiva, R., Sitorus, T. P., & Susanto, E. C. (2019). Hubungan Antara Ketepatan Pemberian Antibiotik Berdasarkan Alur Gyssens dengan Perbaikan Klinis Pasien pada Pneumonia Komunitas. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(2), 71. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v6i2.335>
- Satici, C., Demirkol, M. A., Sargin Altunok, E., Gursoy, B., Alkan, M., Kamat, S., Demirok, B., Surmeli, C. D., Calik, M., Cavus, Z., & Esatoglu, S. N. (2020). Performance of Pneumonia Severity Index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 98, 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>
- Setiadi, A. P., Wibowo, Y. I., Halim, S. V., Brata, C., Presley, B., & Setiawan, E. (2020). Tata

- Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.1.70>
- Siada, N. B., Juanita, R. A., Sanjaya, D. A., & Meriyani, H. (2024). Retrospective Study of Antibiotic Use in Covid-19 Patients with Pneumonia at Hospital “X” Bali Province, Indonesia. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 10(1), 43–51. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v10i1.7637>
- Sitompul, P. A., Indriani, R., Maemun, S., Rusli, A., Sundari, T., Marlina, R., Rogayah, R., Syahril, M., Rudiartmoko, D. R., Salita, S. K., & Setiawaty, V. (2023). Length of Stay of Pneumonia Patients Associated With Comorbid and Complications Factors in Referral National Infectious Diseases Hospital. *Tanzania Journal of Health Research*, 24(1), 1–5. <https://doi.org/10.4314/thrb.v24i1.8>
- Suzuki, J., Sasabuchi, Y., Hatakeyama, S., Matsui, H., Sasahara, T., Morisawa, Y., Yamada, T., & Yasunaga, H. (2019). Azithromycin plus β -lactam versus levofloxacin plus β -lactam for severe community-acquired pneumonia: A retrospective nationwide database analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(12), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.05.027>
- Tolossa, T., Wakuma, B., Gebre, D. S., Atomssa, E. M., Getachew, M., Fetensa, G., Ayala, D., & Turi, E. (2021). Time to Recovery From COVID-19 and Its Predictors Among Patients Admitted to Treatment Center of Wollega University Referral Hospital (WURH), Western Ethiopia: Survival Analysis of Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 16(6 June), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252389>
- Toombs, J. M., Van den Abbeele, K., Democratis, J., Mandal, A. K. J., & Missouriis, C. G. (2021). Pneumococcal coinfection in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 177–179. <https://doi.org/10.1002/jmv.26278>
- Tran, H. Do, Bach Nguyen, Y. T., Thanh Tran, T., Thu Le, T. T., Thu Nguyen, H. T., Minh Nguyen, C., Bach Le, H. T., Ngoc Phan, T. T., Thanh Vo, T. T., Ngoc Bui, H. T., Tuong Mai, V., Yong, N., Nguyen, T., & Tran, H. G. (2022). Community-Acquired Pneumonia-Causing Bacteria and Antibiotic Resistance Rate Among Vietnamese Patients: A Cross-Sectional Study. *Medicine (United States)*, 101(36), E30458. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030458>
- Tufa, A., Gebremariam, T. H., Manyazewal, T., Getinet, T., Webb, D. L., Hellström, P. M., & Genet, S. (2022). Inflammatory Mediators Profile in Patients Hospitalized with COVID-19: A Comparative Study. *Frontiers in Immunology*, 13(July), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964179>
- Vascarya, C., Susanti, R., & Nurmainah. (2016). Evaluasi Penggunaan Antibiotika Berdasarkan Metode Prescribed Daily Dose (PDD) Pada Anak Di Rawat Inap Puskesmas Siantan Hilir Pontianak Periode Juli – Desember 2016. *Universitas Tanjungpura*. <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmfarmasi/article/download/29747/75676579235>
- WHO. (2013). Guidelines for and DDD assignment. In *WHO collaborating centre* (16th edition).
- Younas, S., Ejaz, H., Zafar, A., Ejaz, A., Saleem, R., & Javed, H. (2018). AmpC beta-lactamases in Klebsiella pneumoniae: An Emerging Threat to the Pediatric Patients. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(6), 893–897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325907/>
- Zendehdel, A., Bidkhori, M., Ansari, M., Jamalimoghaddamsiyahkali, S., & Asoodeh, A. (2022). Efficacy of Oseltamivir in the Treatment of Patients Infected with COVID-19. *Annals of Medicine and Surgery*, 77(February), 103679. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103679>
- Zhan, Y., Zhu, Y., Wang, S., Jia, S., Gao, Y., Lu, Y., Zhou, C., Liang, R., Sun, D., Wang, X., Hou, Z., Hu, Q., Du, P., Yu, H., Liu, C., Cui, M., Tong, G., Zheng, Z., Xu, Y., ... Hong,

- P. (2021). SARS-CoV-2 Immunity and Functional Recovery of COVID-19 Patients 1-year After Infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00777-z>
- Zhang, J. jin, Dong, X., Liu, G. hui, & Gao, Y. dong. (2022). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Zhao, L., & Zhong, W. (2021). Mechanism of Action of Favipiravir Against SARS-CoV-2: Mutagenesis or Chain Termination? *The Innovation*, 2(4), 100165. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100165>
- Zulfa, I. M., & Yunitasari, F. D. (2017). Prescribed Daily Dose (PDD) Antibiotik Untuk Penyakit Gigi di sApotek di Surabaya. *Journal of Pharmacy and Science*, 2(2), 20–23. <https://doi.org/10.53342/pharmasci.v2i2.77>