

Profil Antibiotik Pasien Covid-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Antibiotic Profile of Covid-19 Patients at Dr. Moewardi Hospital Surakarta

Rini Budi Astuti^{1*}, Tri Murti Andayani²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Sebelas Maret Surakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

*Corresponding author: rini.budi.a@staff.uns.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit menular yang berasal dari Wuhan dan menyebar ke seluruh dunia. Antibiotik merupakan salah satu terapi yang diberikan kepada pasien COVID-19. Akhir – akhir ini ditemukan berbagai macam interaksi obat pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran antibiotik meliputi pola pemberian antibiotik dan potensi interaksi antibiotik dengan obat lain yang diberikan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan metode cross sectional. Subjek penelitian merupakan pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2021 – Maret 2021. Sumber data yang digunakan adalah catatan rekam medis pasien. Demografi pasien, jenis kelamin, kelompok usia, jenis antibiotik dianalisis secara kuantitatif. Potensi interaksi obat dianalisa berdasarkan *Drug Interaction Checker Drug Bank, Liverpool Covid-19 Interactions, dan Stockley Drug Interactions*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 93,75% pasien COVID-19 di RSUD Dr. moewardi Surakarta menerima terapi antibiotik. Antibiotik diberikan secara tunggal, kombinasi maupun dengan cara penggantian. Antibiotik tunggal yang paling banyak digunakan adalah azitromisin (71,88%). Terdapat 47 potensi interaksi pada level moderate antara antibiotik dengan obat lain yang diberikan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Potensi interaksi terbanyak antara azitromisin – enoksaparin (40,43%) yang berpotensi meningkatkan resiko pendarahan.

Kata kunci : azitromisin, interaksi, pola, pendarahan.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease from Wuhan and spread throughout the world. Antibiotics are one of the therapies given to COVID-19 patients. Various drug interactions have been found in COVID-19 patients. This study aims to determine the description of antibiotics including the pattern of antibiotic administration and the potential for antibiotic interactions with other drugs given to COVID-19 patients at Dr. Moewardi Hospital Surakarta. The research conducted was a descriptive study using a cross-sectional method. The subjects of this study were COVID-19 patients who were hospitalized at Dr. Moewardi Hospital Surakarta in the period January - March 2021. The data source was patient medical records. Demographics of Covid-19 patients, types of antibiotics were analyzed quantitatively. Potential drug interactions were analyzed based on *Drug Interaction Checker Drug Bank, Liverpool Covid-19 Interactions, and Stockley Drug Interactions*. The results showed that 93,75% of COVID-19 patients at Dr. Moewardi Hospital Surakarta received antibiotic therapy. The most widely used single antibiotic was azithromycin (71.88%). There were 47 potential interactions at a moderate level between antibiotics and other drugs given

to COVID-19 patients. The highest potential interaction was between azithromycin - enoxaparin (40.43%) which has the potential to increase risk of bleeding.

Keywords: azithromycin, bleeding, interaction, pattern.

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) COVID-19 berasal dari Wuhan, Cina kemudian menyebar ke seluruh dunia (Shereen *et al.*, 2020). Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta merupakan salah satu rumah sakit yang dijadikan sebagai rujukan untuk menangani pasien COVID-19 di wilayah Karisidenan Surakarta.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa infeksi virus pada saluran pernapasan dapat berpengaruh terhadap infeksi bakteri yang dialami pasien. Adanya koinfeksi bakteri dapat menyebabkan luaran klinik pasien yang lebih buruk dibandingkan efek yang disebabkan oleh infeksi virus itu sendiri (Arnold and Fuqua, 2020). Sebagian besar kematian yang terjadi selama pandemi influenza pada tahun 1918-1919 disebabkan oleh infeksi bakteri sekunder, daripada efek dari virus yang menyebabkan pneumonitis yang berkembang pesat (Morris, Cleary and Clarke, 2017). Adanya infeksi bakteri juga terjadi pada pasien COVID-19 baik berupa koinfeksi ataupun superinfeksi. Infeksi ini tampaknya terkait dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 dan menyebabkan luaran klinik yang buruk (Feldman and Anderson, 2021). Studi sebelumnya menemukan

koinfeksi bakteri pada 46 (19%) pasien, infeksi yang paling banyak merupakan infeksi saluran kemih (57%), diikuti oleh infeksi kulit (10%) dan kemudian infeksi pernapasan (8%). Infeksi bakteri secara bersamaan dikaitkan sebagai penyebab kematian di rumah sakit. Secara keseluruhan 67% pasien menerima antibiotik, tetapi 72% dari pasien yang menerima antibiotik tidak memiliki infeksi bakteri sekunder (Goncalves Mendes Neto *et al.*, 2021). Penelitian terhadap pasien COVID-19 di Amerika Serikat juga menjelaskan terjadinya infeksi bakteri atau jamur pada pasien (Nori *et al.*, 2021).

Terapi farmakologi yang diberikan kepada pasien COVID-19 di Indonesia antara lain vitamin, antivirus, antikoagulan, kortikosteroid dan antibiotik (PDPI *et al.*, 2021). Peresepan antibiotik pada pasien COVID-19 disebabkan karena dugaan terjadinya koinfeksi bakteri (Rawson *et al.*, 2020). Faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya koinfeksi bakteri antara lain usia yang semakin tua, lama rawat inap di rumah sakit yang lebih lama, diabetes melitus, hipertensi, obesitas, riwayat merokok, dan peningkatan neutrofil, *C-reactive protein*, dan prokalsitonin (Greco *et al.*, 2022). Pemberian antibiotik empiris pada pasien COVID-19 dapat diberikan sambil menunggu hasil kultur (Ng *et al.*, 2022). Penggunaan antibiotik selama masa pandemi COVID-19 dikhawatirkan menyebabkan dampak jangka panjang terkait terjadinya

resistensi antibiotik (Nieuwlaat *et al.*, 2021). Terdapat 3,5% pasien yang mengalami koinfeksi tetapi terdapat 71,9% pasien COVID-19 menerima antibiotik dalam sebuah penelitian meta-analisis dengan besar sampel yang mewakili lebih dari 3000 pasien (Rawson *et al.*, 2020). Pemberian antibiotik berlebih dapat menyebabkan resistensi antibiotik. Selain itu, pemberian antibiotika secara berlebihan juga menyebabkan perawatan menjadi tidak efisien dan efektif karena dapat meningkatkan mortalitas, morbiditas, lama rawat inap dan biaya perawatan (Sinto, 2020).

Interaksi obat adalah masalah klinis umum yang terjadi sebagai akibat dari penggunaan beberapa obat secara bersamaan (Kumar and Trivedi, 2021). Interaksi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang kompleks seperti karakteristik pasien, perubahan fisiologis yang diinduksi obat, perubahan patologis (Cattaneo, Gervasoni and Corona, 2022). Akhir – akhir ini telah tercatat beberapa kejadian interaksi obat yang terjadi pada pasien COVID-19. Sebanyak 38% dari 227 pasien memiliki setidaknya satu potensi interaksi obat yang bermakna secara klinis. (Mahboobipour and Baniasadi, 2021). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran antibiotik meliputi pola pemberian antibiotik dan potensi interaksi antibiotik dengan obat lain yang diberikan yang diberikan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara

retrospektif di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang dirawat pada bulan Januari – Maret 2021. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini antara lain semua pasien umur ≥ 18 tahun terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan rincian data lengkap sehingga dapat diketahui riwayat terapi, luaran klinik dan rincian pembiayaan pasien. Kriteria eksklusinya adalah pasien dengan rincian data tidak lengkap. Cara pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yakni catatan rekam medis pasien. Analisis data dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif. Demografi pasien Covid-19, jenis kelamin, kelompok usia, jenis antibiotik dianalisa secara kuantitatif. Potensi interaksi obat dianalisa menggunakan menggunakan *Drug Interaction Checker Drug Bank, Liverpool Covid-19 Interactions, and Stockley Drug Interactions*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data demografi pasien

Jumlah pasien terbanyak adalah pasien berusia 18 – 59 tahun dengan persentase sebanyak 88,54%. Hal ini disebabkan karena tingkat ekspresi reseptor *Angiotensin Convertin Enzyme-2 (ACE2)* pada dewasa < 60 tahun lebih banyak dibanding anak – anak (Bunyavanich, Do and Vicencio, 2020). Namun, tingkat ekspresi reseptor ACE2 setelah berusia 60 tahun akan berkurang seiring bertambahnya usia (Verdecchia *et al.*, 2020).

Tabel 1. Demografi pasien Covid-19 RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari – Maret 2021

Karakteristik	Frekuensi (n)/ persentase (%)
Usia	18 – 59 ≥ 60
Jenis kelamin	Laki – laki Perempuan
Komorbid	Tanpa komorbid Hipertensi DM tipe 2

Menurunnya Tingkat ekspresi reseptor ACE2 menyebabkan pasien usia \geq 60 tahun memiliki resiko lebih rendah untuk tertular COVID-19. Pasien dewasa muda cenderung memiliki kepatuhan yang rendah terhadap kebijakan *social distancing* sehingga lebih mudah tertular COVID-19. Pasien geriatri lebih sedikit yang menderita COVID-19, namun tingkat keparahan COVID-19 yang diderita pasien geriatri lebih parah (Statsenko *et al.*, 2021).

Pasien COVID-19 dengan jenis kelamin perempuan (63,54%) lebih banyak daripada laki – laki (36,46%). Berdasarkan data penduduk berdasar jenis kelamin, jumlah penduduk Kota Surakarta dengan jenis kelamin perempuan adalah 265321 jiwa sementara laki – laki 25.7043 (Badan Pusat Statistik Kota Surakarta, 2021). Hal ini berbeda dari penelitian yang sebelumnya dilakukan di Peru. Secara keseluruhan penelitian di Peru menunjukkan bahwa pasien Covid-19 laki – laki lebih banyak daripada Perempuan (Ramírez-Soto, Arroyo-Hernández and Ortega-Cáceres, 2021). Laki – laki lebih mudah terserang COVID-19 dapat dikaitkan dengan jumlah reseptor

ACE2 yang lebih besar dibandingkan dengan perempuan (Hoffmann *et al.*, 2020)

Sebanyak 64,58% pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tanpa komorbid. 15,63% pasien dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 dan 13,54% pasien dengan komorbid hipertensi. Pasien dengan diabetes, hipertensi memiliki resiko tinggi terinfeksi COVID-19 (Sanyaolu *et al.*, 2020). Peningkatan ekspresi ACE2 pada pasien dengan diabetes dan hipertensi dapat memperbesar resiko infeksi SARS-CoV-2 dan mengalami COVID-19 yang lebih parah (Fang, Karakiulakis and Roth, 2020). Komorbid juga dapat berhubungan dengan penurunan fungsi imun. Kekebalan alami pasien diabetes berkurang fungsinya sehingga dapat membatasi tubuh untuk menghasilkan antibodi terhadap infeksi apapun. Adanya penurunan fungsi imun menyebabkan pasien diabetes lebih mudah tertular COVID-19 (Berbudi *et al.*, 2020)

Antibiotik pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Secara keseluruhan, antibiotik yang diberikan kepada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dapat dikelompokkan menjadi golongan pensilin dan β laktam (amipisilin, ampisilin sulbaktam, meropenem), makrolida (azitromisin), florokuinolon (levofloksasin, siprofloksasin), aminoglikosida (gentamisin, amikasin), dan antiprotozoa golongan nitroimidazole (metronidazol). Sebanyak 93,75% pasien menerima terapi antibiotik. Antibiotik diberikan secara tunggal (azitromisin, levofloksasin, amipisilin dan ampisilin sulbaktam, penggantian maupun kombinasi.

Tabel 2. Antibiotik pasien Covid-19 RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari – Maret 2021.

Pemberian	Jenis antibiotik	Frekuensi (n)/ Persentase (%)
Tunggal	Azitromisin	69 (71,88%)
	Ampisilin-sulbaktam	1 (1,04%)
	Ampisilin	3 (3,13%)
	Levofloksasin	1 (1,04%)
Kombinasi	Metronidazole + levofloksasin	1 (1,04%)
	Levofloksasin + ampisilin sulbactam + gentamisin	1 (1,04%)
	Azitromisin + amikasin	1 (1,04%)
	Azitromisin + ampisilin sulbaktam	1 (1,04%)
	Azitromisin + meropenem	1 (1,04%)
Penggantian	Azitromisin □ levofloksasin	8 (8,33%)
	Metronidazole □ azitromisin	1 (1,04%)
	Azitromisin □ ciprofloksasin	1 (1,04%)
	Levofloksasin □ ampisilin sulbaktam	1 (1,04%)
	Tidak mendapat antibiotik	6 (6,25%)
Total		96 (100%)

Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah azitromisin (71,88%). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di sebuah Rumah Sakit di Bandung Dimana antibiotik yang paling banyak digunakan adalah Azitromisin (40,42%) (Lisni, Mujianti and Anggriani, 2021). Azithromycin terbukti secara in vitro memiliki aktivitas dalam melawan SARS-CoV-2. Azitromisin memiliki kemampuan imunomodulator dengan mekanisme menurunkan regulasi produksi sitokin, menjaga integritas sel epitel atau mencegah

fibrosis paru-paru. Pemberian azitromisin bermanfaat dalam menekan angka kematian pada psien COVID-19 (Echeverría-Esnal *et al.*, 2021).

Pemberian antibiotik juga disesuaikan dengan hasil kultur mikroba. Hasil kultur pasien 66 menunjukkan terinfeksi *Kleibselia pneumoniae* yang sensitif terhadap ampisilin sulbaktam, siprofloksasin, seftriakson dan trimethoprim sulfametoksazol. Pasien 66 diberikan terapi ampisilin sulbaktam 3 g/24 jam. Ampisilin sulbactam merupakan kombinasi penghambat aminopenisilin dan β -laktamase. Ampisilin sulbaktam memiliki aktivitas antibakteri yang mencakup Gram-positif (misalnya, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), Gram-negatif (termasuk *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia, Klebsiella pneumoniae*), dan patogen bakteri anaerob (*Bacteroides spp.*). Ampisilin sulbaktam merupakan antibiotik pilihan pertama yang digunakan untuk mengobati pasien pneumonia komunitas (Majcher-Peszynska *et al.*, 2014).

Hasil kultur pasien 82 menunjukkan bahwa pasien terinfeksi *Staphylococcus hominis ss hominis* yang sensitif terhadap siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin, Pasien 82 diberikan terapi levofloksasin 750 mg/24 jam yang kemudian diganti dengan ampisilin sulbactam 1,5 g/8 jam. Levofloksasin adalah antibiotik bakterisida yang termasuk golongan fluorokuinolon yang secara langsung menghambat sintesis DNA bakteri. Levofloksasin merusak untaian DNA dengan menghambat DNA-gyrase (Podder, Patel and Sadiq, 2024). Perubahan terapi ini dilakukan berdasarkan respons

klinis pasien dan sensitivitas mikroorganismenya yang ditemukan pada hasil kultur.

Hasil kultur pasien 83 menunjukkan bahwa pasien terinfeksi *Enterobacter aerogenes* yang sensitif terhadap amikasin, ampicilin sulbaktam, trimethoprim sulfametoksazol dan resisten terhadap siprofloksasin dan seftriakson. Pasien 83 mendapat terapi kombinasi azitromisin 500 mg/24 jam dan amikasin. Diketahui bahwa amikasin menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 30S. Azitromisin memiliki mekanisme yang mirip dengan amikasin. Mekanisme kerja makrolida terhadap bakteri adalah mengganggu pembentukan subunit ribosom 50S, sehingga mengakibatkan penghambatan biosintesis protein. Kombinasi antara azitromisin dan amikasin bertujuan untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap antibiotik golongan makrolida (Zhang *et al.*, 2019).

Pemberian antibiotik pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi juga didasarkan adanya infeksi sekunder. Ampicilin diberikan kepada 3,13% pasien COVID-19. Ampicilin merupakan salah satu antibiotik lini pertama yang digunakan sebagai terapi empirik untuk pasien yang diduga terinfeksi bakteri gram positif di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Ampicilin sulbaktam diberikan kepada 1,04% pasien COVID-19. Ampicilin sulbaktam merupakan salah satu antibiotik lini kedua yang digunakan sebagai terapi empirik untuk pasien yang diduga terinfeksi bakteri gram positif di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pasien yang diduga terinfeksi bakteri gram negatif diberikan antibiotik empirik amoksisilin/asam klavulanat, ampicilin

sulbaktam, sefoperazone sulbaktam sebagai lini pertama (KPRASUD Dr. Moewardi and KPTI RSUD Dr. Moewardi, 2019). Terdapat 1,04% pasien yang menerima kombinasi metronidazole + levofloksasin. Levofloxacin 750 mg IV tiap 24 jam + metronidazole digunakan untuk mengatasi peritonitis yang biasanya disebabkan oleh *Enterobacteriaceae* (KPRASUD Dr. Moewardi and KPTI RSUD Dr. Moewardi, 2019).

Interaksi Antibiotik dengan obat lain pada pasien COVID-19 di RSUD Surakarta.

Penggolongan interaksi obat berdasarkan hasil keparahan ditentukan melalui aplikasi *Drug Interaction Checker Drug Bank, Liverpool Covid-19 Interactions, dan Stockley Drug Interactions*. Tingkat keparahan dibagi menjadi tiga yaitu major, moderate dan minor. Terdapat 47 potensi interaksi antara antibiotik dengan obat lain pada terapi yang diberikan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Level keparahan potensi interaksi berada pada level moderate yang artinya kombinasi obat yang memerlukan penyesuaian dosis dan/atau pemantauan konsentrasi obat dan/atau pemantauan efek samping. Interaksi obat-obat yang moderate dapat mengakibatkan eksaserbasi penyakit pasien dan/atau perubahan terapi (Cattaneo *et al.*, 2020). Penting untuk melakukan evaluasi berkala terhadap potensi interaksi obat untuk mencegah efek samping yang tidak diinginkan dan memastikan efektivitas terapi. Kejadian potensi interaksi antibiotik dengan obat lain pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dapat dilihat di tabel 3.

Tabel 3. Kejadian potensi interaksi antibiotik dengan obat lain.

Potensi interaksi	Frekuensi (n) / Persentase (%)	Efek	Level keparahan
Azitromisin - enoksaparin	19 (40,43%)	meningkatkan resiko pendarahan	Moderate
Azitromisin-ondansetron	5 (10,64%)	Perpanjangan interval QT	Moderate
Levofloksasin-ondansetron	1 (2,13%)	Perpanjangan interval QT	Moderate
Azitromisin - warfarin	18 (38,30%)	meningkatkan resiko pendarahan	Moderate
Levofloksasin - warfarin	3 (6,37%)	Meningkatkan resiko pendarahan	Moderate
Metronidazole - ondansetron	1 (2,13%)	Perpanjangan interval QT	Moderate
Total	47 (100%)		

Sebanyak 40,43% mendapatkan terapi azitromisin – enoksaparin secara bersamaan. Penggunaan azitromisin dan enoksaparin sebaiknya dilakukan modifikasi terapi dengan mempertimbangkan alternatif obat lain (Taner *et al.*, 2022). Pemberian azitromisin dengan enoksaparin secara bersamaan dapat menghambat metabolisme enoksaparin (Raouf *et al.*, 2021). Hal ini menyebabkan meningkatkannya efek enoksaparin. Sehingga dapat meningkatkan potensi efek samping enoksaparin berupa

potensi terjadinya pendarahan (Jyotsna and Hemalatha, 2020). Pasien yang mendapatkan kombinasi azitromisin dan enoksaparin memerlukan pemantauan INR.

Sebanyak 10,64% pasien menerima terapi azitromisin dan ondansetron secara bersamaan. Penggunaan azitromisin bersama dengan ondansetron dapat berpotensi menyebabkan gangguan jantung berupa perpanjangan interval QT, sehingga memerlukan pemantauan elektrokardiogram (EKG) pada pasien (Bié *et al.*, 2022). Interval QT yang memanjang dapat meningkatkan risiko efek aditif, aritmia ventrikel, dan kematian tiba-tiba. Hal ini juga dapat diperparah dengan faktor risiko seperti gangguan elektrolit, dan penyakit jantung (Farida *et al.*, 2020). Pada penelitian sebelumnya terkait drug related problems (DRP) pada pasien ICU, sebanyak 11,11% pasien yang mendapat terapi azitromisin dan ondansetron mengalami perpanjangan interval QT (B *et al.*, 2020).

Sebanyak 2,13% pasien menerima terapi levofloksasin dan ondansetron secara bersamaan. Penggunaan levofloksasin dan ondansetron dapat berpotensi menyebabkan gangguan jantung berupa perpanjangan interval QT (Bajracharya *et al.*, 2018). Antibiotik golongan fluorokuinolon seperti ciprofloksasin, moksifloksasin dan levofloksasin merupakan antibiotik yang sering berinteraksi dengan obat lain (Oksuz *et al.*, 2019). Levofloksasin berpotensi memblokir saluran kanal kalium dan memperpanjang interval QT. Ondansetron merupakan antagonis serotonin yang juga berpotensi memperpanjang interval QT. Kombinasi levofloksasin dan ondansetron dapat menyebabkan efek aditif dalam

memperpanjang interval QT (Nyamagoud, 2018). Pada penelitian terkait interaksi obat di Nepal, sebanyak 18% pasien mengalami perpanjangan interval QT dimana Sebagian besar disebabkan oleh interaksi antara levofloksasin dan ondansetron (Upreti *et al.*, 2020). Oleh karena itu pasien dengan terapai levofloksasin dan ondansetron memerlukan pemantauan EKG.

Penggunaan warfarin bersama dengan antibiotik golongan fluorokuinolon dan makrolida dapat meningkatkan resiko terjadinya pendarahan (Vega *et al.*, 2023). Sebanyak 6,37% pasien menrima warfarin dan levolfoksasin secara bersamaan. Levofloksasin merupakan inhibitor sitokrom-P450, yang dapat mencegah metabolisme warfarin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar INR. (Baggio and Ananda-Rajah, 2021). Pada penelitian sebelumnya terkait interaksi antara makrolida bersama warfarin. Satu penelitian menemukan bahwa penggunaan makrolida selama terapi warfarin dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan 1,86x lipat, Penelitian lain juga menunjukkan peningkatan INR rata-rata dari 2,7 menjadi 3,6 ketika menerima makrolida bersama pengobatan warfarin pada pasien jantung anak (Patel and Hashmi, 2024).

Sebanyak 2,13% pasien mendapat terapi metronidazole dan ondansetron. Penggunaan metronidazole dan ondansetron secara bersamaan berpotensi menyebabkan interaksi berupa perpanjangan interval QT. Perpanjangan interval QT terjadi melalui mekanisme penghambatan kanal kalium (Fernandes *et al.*, 2019). Penggunaan metronidazole bersama dengan dapat menyebabkan perpanjangan interval QT dan

meningkatkan resiko aritmia. Pada penelitian sebelumnya terkait interaksi obat pada pasien ICU, sebanyak 2,2% pasien mengalami peningkatan EKG akibat interaksi antara ondansetron dan metronidazole (Acharya *et al.*, 2019). Oleh karena itu, pasien memerlukan pemantauan EKG (Dighiri *et al.*, 2021).

SIMPULAN

Antibiotik tunggal yang paling banyak digunakan adalah azitromisin (71,88%), kemudian yang kedua adalah ampicilin 3,13%. Terdapat 47 potensi interaksi pada level moderate antara antibiotik dengan obat lain yang dierikan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Potensi interaksi terbanyak antara azitromisin – enoksaparin (40,43%) yang berpotensi meningkatkan resiko pendarahan.

DAFTAR PUSTAKA

- Acharya, S. Ragam, AS. Hola, R. Bhat, Y. (2019) 'Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study', *Journal of Young Pharmacists*, 11(2), pp. 197–201. Available at: <https://doi.org/10.5530/jyp.2019.11.4>
- Arnold, F.W. and Fuqua, J.L. (2020) 'Viral respiratory infections: a cause of community-acquired pneumonia or a predisposing factor?', *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 26(3), p. 208. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000666>.
- B, F. Z, Hosseinpoor. S, Baniasadi.S, Seyyedi. M, RAJABI . (2020) 'An Observational Study of QTc

- Prolongation in Critically Ill Patients: Identification of Incidence and Predictors', *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 24(4). Available at: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23411>.
- Badan Pusat Statistik Kota Surakarta (2021) *Kota Surakarta dalam Angka 2021*. BPS Kota Surakarta.
- Baggio, D. and Ananda-Rajah, M.R. (2021) 'Fluoroquinolone antibiotics and adverse events', *Australian Prescriber*, 44(5), pp. 161–164. Available at: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.035>.
- Bajracharya, N. Swaroop, A.N. Rajalekshmi, S. K, Viswam.S. Maheswari, E. (2018) 'Incidence of Drug-Drug Interactions among Patients Admitted to the Department of General Medicine in a Tertiary Care Hospital', *Journal of Young Pharmacists*, 10(4), pp. 450–455. Available at: <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.98>.
- Berbudi, A. Rahmadika, N. Tjahjadi, A.M. Ruslami, M. (2020) 'Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System', *Current Diabetes Reviews*, 16(5), pp. 442–449. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>.
- Bié, S.M.G. do Amara. F.M. Leite, R.R. de Almeida Oliviea. S, da Silva, M. Pinto, N.B. Ferreira, S.B. (2022) 'Combinations and Risks of Drug Interactions in Patients Admitted to a University Hospital in a Northeastern Brazilian State', *Medical Sciences Forum*, 12(1), p. 28. Available at: <https://doi.org/10.3390/eca2022-12750>.
- Bunyavanich, S., Do, A. and Vicencio, A. (2020) 'Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults', *JAMA*, 323(23), pp. 2427–2429. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>.
- Cattaneo, D. Gervasoni, Cristina. Corona, Alberto. (2020) 'Drug-Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy', *Drugs & Aging*, 37(12), pp. 925–933. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00812-8>.
- Cattaneo, D., Gervasoni, C. and Corona, A. (2022) 'The Issue of Pharmacokinetic-Driven Drug-Drug Interactions of Antibiotics: A Narrative Review', *Antibiotics*, 11(10), p. 1410. Available at: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101410>.
- Dighriri, I. Mobarki, Ahmed. Althomali, Naif. Alqurashi, Khalid. Dgahriri, Othman. Howimel, Bashaer Bin. Alahmad, Izdihar. Alsaadi, Rawan. Alsufyani, Manar. Balobade, Manar. Altemani, Reem. Alatawi, Bayader. Sharoufna, Wejdan. Almunatshiri, Taif. Almushawwah, Sultan (2021) 'Detect Drug Interactions with Metronidazole', *Journal of Pharmaceutical Research International*, pp. 597–604. Available at: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47A33049>.
- Echeverría-Esnal, D. Martín-Ontinyuelo, C. Navarrete-Rouco, M. Ferrandez, O. Horcajada, J.P. Grau, S (2021) 'Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review', *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(2), pp.

- 147–163. Available at: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.
- Fang, L., Karakiulakis, G. and Roth, M. (2020) ‘Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?’, *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), p. e21. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- Farida, Y. Putri, V.W. Hanafi, M. herdianti, N.S. (2020) ‘Profil Pasien dan Penggunaan Antibiotik pada Kasus Community-Acquired Pneumonia Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik wilayah Sukoharjo’, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(2), pp. 151–164. Available at: <https://doi.org/10.20961/jpscr.v5i2.39763>.
- Feldman, C. and Anderson, R. (2021) ‘The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19’, *Pneumonia*, 13(1), p. 5. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>.
- Fernandes, F.M. da Silva Paulino, A. Sedda, B.C. da Silva, E.P. Martins, R.R. Oliviera, A. G.(2019) ‘Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units’, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(2), pp. 229–234. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.003>.
- Hoffmann, M. Kleine-Weber, H. Schroeder, S. Kruger, N. Herrler, N. Erichsen, S. Schiergens, T.S. Herrler, G. Wu, N. Nitsche, A. Muller, M.A. Drosten, A. Pohlmann, S. (2020) ‘SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor’, *Cell*, 181(2), pp. 271-280.e8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Jyotsna, M. and Hemalatha, Y. (2020) ‘Drug–Drug, Drug–Disease and Disease–Disease Interactions in COVID-19 with Cardiovascular Diseases (CVDs)’, *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women WINCARS*, 5, pp. 216–222. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716786>.
- KPRA RSUD Dr. Moewardi and KPTI RSUD Dr. Moewardi (2019) ‘Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis Dan Terapi RSUD Dr. Moewardi’.
- Kumar, D. and Trivedi, N. (2021) ‘Disease-drug and drug-drug interaction in COVID-19: Risk and assessment’, *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 139, p. 111642. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111642>.
- Lisni, I., Mujianti, D. and Anggriani, A. (2021) ‘ANTIBIOTIC PROFILE FOR COVID-19 TREATMENT IN A HOSPITAL IN BANDUNG’, 12(2).
- Mahboobipour, A.A. and Baniyasi, S. (2021) ‘Clinically important drug–drug interactions in patients admitted to hospital with COVID-19: drug pairs, risk factors, and management’, *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 36(1), pp. 9–16. Available at: <https://doi.org/10.1515/dmpt-2020-0145>.
- Majcher-Peszynska, J. Loebermann, M. Klammt, M. Frimmel, S. Mundkowski, R.G. Welte, T. Reisinger, E.C. Drewelow, B. (2014) ‘Ampicillin/sulbactam in elderly patients with community-acquired pneumonia’, *Infection*, 42(1), pp. 79–

87. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s15010-013-0518-8>.
- Morris, D.E., Cleary, D.W. and Clarke, S.C. (2017) 'Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics', *Frontiers in Microbiology*, 8. Available at:
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>.
- Ng, T.M. Ong, S.W.X. Loo, A.Y.X. tan, S.H. Tay, H.L. Yap. M.Y.Lye, D.C.Lee, T.H. young, B.E (2022) 'Antibiotic Therapy in the Treatment of COVID-19 Pneumonia: Who and When?', *Antibiotics*, 11(2), p. 184. Available at:
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020184>.
- Nieuwlaat, R. Mbuagbaw, L. Mertz, D. Burrows, L.L. Bowdish, D.M.E. (2021) 'Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies', *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), pp. 1657–1659. Available at:
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa773>.
- Nyamagoud, D.S. (2018) 'QT Prolongation Associated with Multiple Drug-Drug Interactions'.
- Oksuz, E. Bugday, M.S. Soyalp, C. Karaaslan, E. Oto, G. Goceroglu, R.T. Berber, I. (2019) 'Drug-drug interactions in intensive care units and potential clinical consequences of these interactions', *Annals of Medical Research*, 26(10), pp. 2158–2163.
- Patel, P.H. and Hashmi, M.F. (2024) 'Macrolides', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/> (Accessed: 7 October 2024).
- Podder, V., Patel, P. and Sadiq, N.M. (2024) 'Levofloxacin', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/> (Accessed: 28 September 2024).
- Ramírez-Soto, M.C., Arroyo-Hernández, H. and Ortega-Cáceres, G. (2021) 'Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru', *PloS One*, 16(6), p. e0253193. Available at:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253193>.
- Raouf, S. Namdarifar, F. Mlekpour Shahraki, E. Murthy, S. (2021) 'A Study of Using Anticoagulants in a Tertiary Care Hospital in Bangalore: A Prospective Study', *Journal of Health Sciences & Surveillance System*, 9(4), pp. 286–290. Available at:
<https://doi.org/10.30476/jhsss.2021.91553.1212>.
- Rawson, T.M. Moore, L.S.P. Zhu, N. Ranganathan, N. Skolimowska, K. Gilchrist, M. Satta, G. Cooke, G. Holmes, A. (2020) 'Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing', *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), pp. 2459–2468. Available at:
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
- Sanyaolu, A. Okorie, C. Marinkovic, A. Patidar, R. Younis, K. Desai, P. Hosein, Z. Padda, I. Mangat, J. Altaf, M. (2020) 'Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19', *SN comprehensive clinical medicine*, 2(8), pp. 1069–1076. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>.
- Shereen, M.A. Khan, S. Kazmi, A. Bashir, N. Siddique, R. (2020) 'COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses', *Journal of Advanced*

- Research*, 24, pp. 91–98. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- Sinto, R. (2020) ‘Peran Penting Pengendalian Resistensi Antibiotik pada Pandemi COVID-19’, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(4). Available at: <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i4.533>.
- Statsenko, Y. Al Zahmi, F. Habuza, T. Almansoori, T. Smetanina, D. Simiyu, G.L. Neidl-Van Gorkom, K. Ljubisavljevic, M. Awawdeh, R. Elshekhali, H. Lee, M. Salamin, M. Sajid, R. Kiran, D. Nihalani, S. Loney, T. Bedson, A. Dehdastian, A. Al Koteesh, J. (2021) ‘Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings’, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, p. 777070. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.777070>.
- Taner, N., Sirin, B. Kizilaslan, D. Erdogan, C (2022) ‘Evaluation of Drug-Drug Interactions and Side Effects in COVID-19 Patients in an Intensive Care Unit’, *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 7(2), pp. 167–174. Available at: <https://doi.org/10.4274/cjms.2021.2021-4>.
- Upreti, A.R. Shrestha, D. Thapa, S. Linden, B. (2020) ‘Assessment of Potential Drug-Drug Interactions and its Associated Factors in Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in Nepal’, *Nepal Medical College Journal*, 22(4), pp. 228–232. Available at: <https://doi.org/10.3126/nmcj.v22i4.34186>.
- Vega, A.J. Smith, C. Matejowsky, H.G. Thornhill, K.J. Borne, G.E. Mosieri, C.N. Shekoohi, S. Cornet, E.M. Kaye, A.D (2023) ‘Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations’, *Life*, 13(8), p. 1661. Available at: <https://doi.org/10.3390/life13081661>.
- Verdecchia, P. Cavallini, C. Spanevello, A. Angeli, F. (2020) ‘The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection’, *European Journal of Internal Medicine*, 76, pp. 14–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
- Zhang, Z. Lu, J. Du, Y. Xie, F. Wang, Y. Sun, B. Pang, Y. (2019) ‘Comparison of in vitro synergistic effect between clarithromycin or azithromycin in combination with amikacin against *Mycobacterium intracellulare*’, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 18, pp. 183–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.03.01>