



JURNAL

Farmasi Ibnu Sina Ajibarang

Volume..., No...(2021)

<http://journal.stikes-ibnusina.ac.id/index.php/jfis>

email: ejournal@stikes-ibnusina.ac.id

UJI EFEKTIVITAS ANTIBIOTIK PADA PASIEN PNEUMONIA COVID-19 : STUDI OBSERVASIONAL

Farid Zulkarnain Nur Syah¹, Anita Purnamayanti², Abdul Rahem³, dan Hastutik Chairn Brisbane³

Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

Abdul Rahem

Email: faridzns@gmail.com¹, anita_pr@staff.ubaya.ac.id², abdulrahem@ff.unair.ac.id³,
bhaschairn@gmail.com⁴

Abstrak

COVID-19 telah menjadi pandemi dan menyebabkan kematian diseluruh dunia. Penggunaan antibiotik empiris pada kasus Pneumonia COVID-19 berisiko memicu resistensi bakteri. Tujuan penelitian untuk menganalisis penggunaan antibiotik yang digunakan pada kasus Pneumonia COVID-19. Penelitian observasional dengan arah pengambilan data secara retrospektif periode Juni 2021 hingga Agustus 2021. Subjek penelitian adalah pasien terkonfirmasi Pneumonia COVID-19, dibuktikan dengan hasil CT scan dada dan PCR. Total subjek penelitian 111 pasien. Antibiotik yang digunakan azitromisin (n = 42) dan levofloksasin (n = 69). Hasil penelitian menunjukkan angka kematian antibiotik secara keseluruhan 32,4% (n = 111). Tidak terdapat perbedaan bermakna (p = 0,275) jenis antibiotik terhadap angka kematian. Penggunaan azitromisin dan levofloksasin terdapat perbedaan bermakna untuk lama terapi (p = 0,000) dan lama rawat inap (p = 0,004). Hasil uji efektivitas, menunjukkan terdapat perbedaan bermakna (p = 0,006) kondisi klinis berdasarkan WHO *clinical progression scale* sebelum dan sesudah menggunakan azitromisin. Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna (p = 0,114) kondisi klinis sebelum dan sesudah menggunakan levofloksasin. Perburukan kondisi klinis sehingga pasien harus dirawat di ICU berpengaruh menyebabkan kematian. Kematian subjek tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia lanjut (> 65 tahun), dan komorbid penyakit. Azitromisin efektif memperbaiki kondisi klinis pasien Pneumonia COVID-19, sedangkan levofloksasin tidak efektif memperbaiki kondisi klinis pasien Pneumonia COVID-19.

Keywords: efektivitas, antibiotik, Pneumonia COVID-19

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2) (Singhal, 2020). *World Health Organization* (WHO) melaporkan kasus COVID-19 hingga 28/01/2022 sekitar 360 juta kasus dan 5,62 juta kematian (WHO, 2022). Infeksi bakteri pada pasien COVID-19 berhubungan dengan

perburukan kondisi penyakit, sehingga meningkatkan kejadian perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU) dan kematian (Scott *et al.*, 2022). Selama pasien COVID-19 dirawat di rumah sakit, sulit untuk membedakan antara keparahan COVID-19 dan infeksi sekunder bakteri. Pemberian antibiotik direkomendasikan bila terdapat kondisi infeksi saluran pernafasan (Sieswerda *et al.*, 2021).

Diagnosa pneumonia pada pasien COVID-19 saat awal masuk rumah sakit dapat diketahui berdasarkan hasil pemeriksaan *Computerized Tomography Scan* (CT scan) dada (Brun *et al.*, 2021). Insiden pneumonia bilateral lebih banyak daripada pneumonia unilateral, berdasarkan hasil CT scan dada (Cozzi *et al.*, 2020). Kultur bakteri perlu dilakukan untuk mengidentifikasi jenis bakteri penyebab infeksi dan jenis antibiotik yang sensitif (Zhang *et al.*, 2020). Pemilihan antibiotik empiris berdasarkan panduan terapi pneumonia komunitas (Metlay dan Waterer, 2020).

Penggunaan antibiotik spektrum luas pada pasien COVID-19 dibebepa penelitian belum terbukti efektivitasnya (Rawson *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 yang rawat inap di rumah sakit dalam jangka waktu lama berisiko mengalami infeksi nosokomial (Stevens *et al.*, 2011). Antibiotik yang digunakan selama pandemi COVID-19 berisiko terjadi resistensi antibakteri, bila setiap pasien COVID-19 rawat inap diberi antibiotik empiris (Bell *et al.*, 2014).

Azitromisin adalah antibiotik semisintesis golongan makrolida yang menyerupai struktur eritromisin. Formula molekul obat ini adalah $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ (Dinos, 2017). Azitromisin termasuk antibiotik spektrum luas. Mekanisme kerja obat yaitu dengan menghambat sintesis dan translasi protein bakteri, sehingga pertumbuhan dan reproduksi bakteri berhenti (Peters, Friedel dan McTavish, 1992).

Azitromisin tidak direkomendasikan pada pasien COVID-19, kecuali bila diperlukan untuk COVID-19 derajat berat yang mengalami kondisi sepsis atau ko-infeksi bakteri (NIH, 2021). Obat ini terbukti mampu mengobati *community acquired pneumonia* (CAP) atau Pneumonia Komunitas, tetapi bukti klinis untuk terapi COVID-19 lemah, karena etiologi COVID-19 adalah virus (Sultana *et al.*, 2020).

Levofloksasin merupakan antibiotik empiris Pneumonia Komunitas lini pertama di rumah sakit (Frei, Labreche dan Attridge, 2011). Obat ini merupakan antibiotik

spektrum luas dari golongan fluoroquinolon generasi ke tiga. Mekanisme kerja obat dengan cara berdifusi melalui dinding sel bakteri dan menghambat *deoxyribonucleic acid* (DNA) girase bakteri, sehingga pertumbuhan bakteri terhambat (Fish, 2003). Levofloksasin direkomendasikan untuk pasien Pneumonia Komunitas meskipun tanpa COVID-19, akan tetapi obat ini tidak perlu diberikan kepada semua pasien COVID-19 yang berkaitan dengan pneumonia (Metlay dan Waterer, 2020).

Tujuan penelitian untuk mengobservasi efektivitas antibiotik azitromisin atau levofloksasin pada pasien terkonfirmasi Pneumonia COVID-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Monitor efektivitas terapi berdasarkan WHO *clinical progression scale* (Marshall *et al.*, 2020). Penggunaan antibiotik pada Pneumonia COVID-19 tidak direkomendasikan oleh pedoman *National Institutes of Health* (NIH), begitu juga pedoman tatalaksana COVID-19 di Indonesia membatasi penggunaan azitromisin atau antibiotik lain, kecuali bila terjadi sepsis karena infeksi bakteri (BPOM, 2020). Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan penelitian pendukung bukti klinis efektivitas antibiotik pada pasien Pneumonia COVID-19.

METODE PENELITIAN

Studi observasional ini dilaksanakan di salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di kota Malang. Subjek penelitian adalah pasien yang telah didiagnosa terkonfirmasi Pneumonia COVID-19. Data diambil secara retrospektif untuk periode Juni 2021 hingga Agustus 2021. Dengan teknik pengambilan sampel secara *purposive sampling*.

Penentuan subjek terkonfirmasi pneumonia COVID-19 berdasarkan diagnosa dokter yang bertanggung jawab di rumah sakit tempat penelitian, yang dibuktikan dengan hasil foto CT scan dada dan tes *polymerase chain reaction* (PCR) positif. Data karakteristik demografi, diagnosa, data laboratorium, terapi antibiotik, dan hasil klinis diperoleh dari rekam medis.

Terapi antibiotik yang digunakan adalah azitromisin atau levofloksasin, dengan dosis dan lama terapi berdasarkan protokol yang berlaku di rumah sakit tempat penelitian. Hasil utama penelitian adalah angka kematian secara keseluruhan, yang didefinisikan sesuai dengan pedoman WHO tentang kemampuan bertahan hidup pasien COVID-19 selama 60 hari. Hasil sekunder penelitian adalah perbaikan kondisi klinis berdasarkan WHO *clinical progression scale*, lama terapi antibiotik, lama rawat inap di rumah sakit.

Variabel bebas penelitian ini adalah terapi antibiotik azitromisin atau levofloksasin. Sebagai variabel tergantung adalah angka kematian, efektivitas terapi, lama terapi antibiotik, lama rawat inap. Variabel terkontrol terapi lain, derajat keparahan penyakit, usia lanjut (> 65 tahun). Variabel perancu adalah penyakit lain.

Definisi operasional pneumonia adalah penyakit akut yang dengan salah satu gejala klinis batuk, demam, sesak, nafas cepat, dan hasil CT scan dada. Efektivitas antibiotik didefinisikan sebagai kondisi perbaikan klinis berdasarkan WHO *clinical progression scale*. Penyakit lain didefinisikan sebagai penyakit yang diderita pasien sebelum terkonfirmasi COVID-19, meliputi penyakit kronis (hipertensi, diabetes melitus, gangguan jantung, asma). Terapi lain didefinisikan sebagai terapi obat COVID-19, yang meliputi favipiravir, vitamin, antikoagulan, antiinflamasi, kortikosteroid.

Analisis data statistik secara deskriptif dan inferensial. Uji normalitas data dengan *Kolomogorov-Smirnov*. Sebagai uji efektivitas terapi antibiotik dianalisis dengan *t-test* atau *Wilcoxon Signed Rank Test* berdasarkan hasil uji normalitas data. Uji pengaruh menggunakan regresi logistik

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian selama periode penelitian diperoleh 111 kasus pasien Pneumonia COVID-19. Subjek yang mendapatkan terapi azitromisin 42 orang, sedangkan levofloksasin 69 orang. Diagnosa

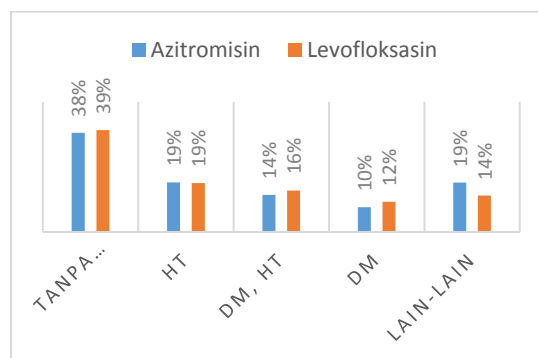
ditegakkan dengan hasil pemeriksaan CT scan dada dan PCR positif.

Karakteristik dasar subjek penelitian ini homogen. Rata-rata usia 58 tahun (standar deviasi 14). Wanita jumlahnya lebih banyak daripada pria. Pasien dengan usia lanjut (> 65 tahun) lebih banyak mendapatkan levofloksasin daripada azitromisin. Pada penelitian ini, pasien Pneumonia COVID-19 dapat disertai komorbid atau tidak (gambar 1). Jenis komorbid subjek penelitian memiliki kemiripan. Homogenitas subjek penelitian berdasarkan hasil uji beda untuk tiap variabel karakteristik dasar pasien ($p > \alpha = 0,05$) membuktikan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pasien yang menerima obat azitromisin atau levofloksasin.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien

Variabel	Azitromisin (n = 42) n (%)	Levoflok sasin (n = 69) n (%)	p-value ^a
Pria	17 (40,5)	30 (43,5)	0,757
Wanita	25 (59,5)	39 (56,5)	
Usia, rata-rata (SD) tahun	57,9 (13,6)	58,8 (13,7)	0,549
Usia > 65 tahun	12 (28,6)	29 (42,0)	0,156
Rawat di ICU	14 (33,3)	32 (46,4)	0,218
Komorbid	26 (61,9)	42 (60,9)	0,769

a. Uji beda *Mann-Whitney* azitromisin versus levofloksasin



Gambar 1. Jenis Komorbid Pasien Tiap Kelompok Antibiotik

Terapi COVID-19 derajat sedang hingga berat selalu dalam kombinasi (tabel 2). Kombinasi terapi yang diperoleh pasien Pneumonia COVID-19 paling sering adalah kombinasi antivirus antibiotik, favipiravir, vitamin, dan kortikosteroid. Jenis vitamin yang digunakan adalah vitamin C dan D. Jenis kortikosteroid yang efektif dan aman diberikan pada pasien COVID-19 adalah deksametason atau metil prednisolon (Fatima *et al.*, 2020).

Tabel 2. Kombinasi Terapi COVID-19

Terapi	Azitromisin (n = 42) n (%)	Levofloksasin (n = 69) n (%)
Antibiotik, favipiravir, vitamin, kortikosteroid	23 (54,8)	24 (34,8)
Antibiotik, favipiravir, vitamin, kortikosteroid, antikoagulan	13 (31,0)	21 (30,4)
Antibiotik, favipiravir, vitamin	4 (9,5)	16 (23,2)
Antibiotik, favipiravir, vitamin, antikoagulan	2 (4,7)	8 (11,6)

Jenis terapi lain yang digunakan pada pasien Pneumonia COVID-19 di rumah sakit penelitian, terdapat empat variasi kombinasi (tabel 3). Selain itu, pasien juga mendapatkan obat untuk mengatasi gejala penyakit (demam, batuk) dan komorbid. Terapi suportif oksigen diberikan pada pasien dengan nilai saturasi oksigen (SPO₂) < 93%. Penggunaan terapi COVID-19 pada rumah sakit penelitian telah sesuai dengan pedoman tata laksana pengobatan pasien COVID-19 di Indonesia (BPOM, 2020).

Hasil klinis pasien Pneumonia COVID-19 setelah mendapatkan terapi azitromisin atau levofloksasin terdapat perbedaan. Lama penggunaan obat azitromisin sekitar enam hari (3 – 10), lebih singkat daripada jangka waktu terapi levofloksasin yang berkisar

tujuh hari (3 – 10). Namun, untuk lama rawat inap subjek yang mendapatkan azitromisin sekitar 10 hari (k5 – 26), membutuhkan waktu lebih lama daripada pasien yang diterapi levofloksasin, yaitu sekitar delapan hari (kisaran 3-27). Angka kematian penggunaan antibiotik secara keseluruhan (n = 111) adalah 32,4%. Angka kematian penggunaan azitromisin (26,2%) lebih rendah daripada levofloksasin (36,2%).

Tabel 3. Obat -Obatan yang Digunakan Subjek Penelitian

Obat (dosis)	Aturan Pakai	Rute	Lama Terapi (hari)
Azitromisin (500 mg)	Satu kali sehari	Po	3-10
Levofloksasin (750 mg)	Satu kali sehari	iv	3-10
Favipiravir (200 mg)	Dosis awalan 1 kali 6 tab; dosis penjangaan sehari 2 kali 3 tab	po	3-10
Vitamin C (1000 mg)	24 jam	Iv drip	Selama rawat inap
Vitamin D (5000 IU)	Satu kali sehari	Po	Selama rawat inap
Deksametason (6 mg)	Satu kali sehari	po	5-10
Metil prednisolon (32 mg)	Satu kali sehari	po	5-10
N-asetilcistein (1,2 – 5 g)	24 jam	Iv drip	Selama rawat inap
Heparin (5000 IU)	Satu kali sehari	sc	Selama rawat inap
Fondaparinux (2,5 mg)	Satu kali sehari	sc	Selama rawat inap

Hasil klinis pasien setelah diterapi dengan antibiotik terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok obat untuk lama terapi antibiotik ($p = 0,000 < \alpha = 0,05$) dan lama rawat inap ($p = 0,004 < \alpha = 0,05$).

Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna angka kematian pasien Pneumonia COVID-19 yang mendapatkan obat azitromisin atau levofloksasin (tabel 4). Angka kematian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor.

Tabel 4. Hasil Klinis Pasien Pneumonia COVID-19 yang Diterapi Obat Azitromisin atau Levofloksasin

Variabel	Azitromisin (n = 42)	Levofloksasin (n = 69)	p-value ^a
Lama (hari) terapi antibiotik, median (rentang)	6 (3 – 10)	7 (3 – 10)	0,000
Lama (hari) rawat inap, median (rentang)	10 (5 – 26)	8 (3 – 27)	0,004
Kematian (60 hari), n (%)	11 (26,2)	25 (36,2)	0,275

a. Uji beda *Mann-Whitney* azitromisin versus levofloksasin

Tabel 5. WHO *Clinical Progression Scale* saat Sebelum dan Sesudah Mendapatkan Terapi

Kondisi Pasien	Deskripsi	Nilai Skala WHO	Azitromisin		Levofloksasin	
			<i>Pre</i> (n = 42) n (%)	<i>Post</i> (n = 42) n (%)	<i>Pre</i> (n = 69) n (%)	<i>Post</i> (n = 69) n (%)
Tidak terinfeksi	tidak terinfeksi, tidak terdeteksi RNA virus	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)
Rawat Jalan, derajat ringan	tidak bergejala, terdeteksi virus RNA	1	0 (0)	14 (33,3)	0 (0)	12 (17,4)
	bergejala, mampu mandiri merawat diri sendiri	2	0 (0)	17 (40,5)	0 (0)	25 (36,2)
	bergejala, perlu bantuan	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rawat inap, derajat sedang	MRS, tidak perlu bantuan oksigen	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,3)
	MRS, perlu bantuan oksigen masker/nasal prong (= nasal canula, NC)	5	33 (78,6)	0 (0)	42 (60,9)	0 (0)
Rawat inap, derajat berat	Rawat inap, menggunakan alat bantu oksigen jenis Non Invasive Ventilation atau high flow	6	9 (21,4)	0 (0)	27 (39,1)	0 (0)
	Intubasi dan ventilasi mekanik pO ₂ / FiO ₂ ≥150 atau SpO ₂ /FiO ₂ ≥200	7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ventilasi mekanik pO ₂ / FiO ₂ <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) atau mendapatkan terapi vasopressor	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ventilasi mekanik pO ₂ / FiO ₂ <150 dan mendapatkan terapi vasopressor, hemodialisis, atau ECMO	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Pengukuran perubahan kondisi klinis pada penelitian ini dengan menggunakan WHO *Clinical Progression Scale* (tabel 5). Penilaian dilakukan dengan melihat kondisi pasien saat awal masuk rumah sakit dan pada saat pasien keluar rumah sakit di rekam medis. Pasien masuk rumah sakit dalam kondisi COVID-19 derajat sedang lebih banyak daripada derajat berat. Setelah pasien mendapat terapi obat azitromisin yang membaik 73,8%, sedangkan yang mendapat levofloksasin yang membaik sebesar 63,8%. Kondisi klinis membaik meliputi tidak terinfeksi, rawat jalan/ derajat ringan, rawat inap/ derajat sedang sudah tidak memerlukan terapi oksigen.

Meninggal	Meninggal	10	0	11 (26,2)	0	25 (36,2)
-----------	-----------	----	---	-----------	---	-----------

Faktor yang mempengaruhi angka kematian dianalisa dengan regresi logistik. Usia lanjut (> 65 tahun), komorbid penyakit, jenis kelamin, perburukan kondisi COVID-19 sehingga pasien harus menjalani perawatan di ICU menjadi faktor yang memungkinkan menyebabkan kematian (Surendra *et al.*, 2021). Dari empat variabel yang dianalisa, faktor rawat inap di ICU memberikan pengaruh bermakna menyebabkan kematian ($p = 0,001$) (tabel 6). Antibiotik yang diberikan secara dini tampaknya tidak berdampak bermakna terhadap kematian atau menunda infeksi yang didapat di rumah sakit pada pasien yang sakit kritis (Buetti *et al.*, 2020)

Tabel 6. Analisis Regresi Logistik Faktor Prognosis untuk Angka Kematian (60 hari) pada 111 Pasien Pneumonia COVID-19.

Variabel	p-value
Jenis Kelamin	0,920
Komorbid	1,00
Rawat di ICU	0,001
Usia > 65 tahun	0,122

Hasil uji efektivitas terapi antibiotik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,006$) antara kondisi klinis sebelum dan sesudah menggunakan obat azitromisin. Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,114$) perubahan kondisi klinis sebelum dan sesudah pasien menggunakan levofloksasin (tabel 7).

Tabel 7. Uji Efektivitas Antibiotik dengan Wilcoxon Signed Rank Test

Variabel	p-value ^a
Azitromisin	0,006
Levofloksasin	0,114

a. WHO *clinical progression scale* sebelum dan sesudah terapi antibiotik.

Berdasarkan penelitian *systematic review* dan meta-analisis oleh Sharma *et al.*, 2021. Analisa dilakukan dari berbagai jenis studi *Randomized Control Trial* (RCT), *cohort*, dan observasional. Total sampel mencapai 136.855. Prevalensi penggunaan azitromisin termasuk paling banyak digunakan (24%). Hasil penelitian menyatakan bahwa tidak ada

antibiotik spesifik, yang diindikasikan berdasarkan derajat keparahan infeksi dan bukti mikrobiologis dari ko-infeksi bakteri (Sharma, Singh dan Banerjee, 2021).

Efektivitas terapi pada kelompok azitromisin diprediksi karena beberapa faktor antara lain sistem imun pasien, obat antivirus, dan vitamin (Jayawardena *et al.*, 2020). Selain faktor obat, terapi suportif oksigen membantu meningkatkan angka harapan hidup pasien COVID-19 (Ni *et al.*, 2021).

Levofloksasin tidak efektif untuk pasien Pneumonia COVID-19. Kondisi penampakan pneumonia hasil CT scan dada dapat dikacaukan oleh perburukan kondisi COVID-19 (Gattinoni *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian *systematic review* dan meta-analisis oleh Lansbury *et al.*, 2020. Subjek penelitian yang terlibat sebesar 3.834 pasien COVID-19 rawat inap di rumah sakit. Pasien COVID-19 yang mengalami ko-infeksi bakteri hanya 7%. Ko-infeksi bakteri secara proporsi lebih sering terjadi pada pasien yang di rawat di ICU (Lansbury *et al.*, 2020).

Oleh Karena itu, penggunaan antibiotik empiris tidak diperlukan pada sebagian besar pasien COVID-19 (Langford *et al.*, 2020). Penggunaan antibiotik harus rasional, berdasarkan dugaan kuat sepsis dengan pengukuran biomarker (*procalcitonin*, *C-reactive protein*).

KESIMPULAN

Angka kematian pasien Pneumonia COVID-19 tidak terdapat perbedaan antara penggunaan azitromisin atau levofloksasin. COVID-19 derajat berat atau kritis yang mendapatkan perawatan di ICU berpengaruh terhadap angka kematian. Azitromisin efektif memperbaiki kondisi klinis pasien Pneumonia COVID-19, sedangkan levofloksasin tidak efektif memperbaiki kondisi klinis pasien Pneumonia COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada Universitas Surabaya (UBAYA) yang membantu pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bell, B. G. *et al.* (2014) "A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance.," *BMC infectious diseases*, 14, hal. 13. doi: 10.1186/1471-2334-14-13.
- BPOM (2020) *Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia*, Bpom Ri.
- Brun, A. L. *et al.* (2021) "COVID-19 pneumonia: high diagnostic accuracy of chest CT in patients with intermediate clinical probability," *European radiology*. 2020/10/03. Springer Berlin Heidelberg, 31(4), hal. 1969–1977. doi: 10.1007/s00330-020-07346-y.
- Buetti, N. *et al.* (2020) "Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19," *The Journal of infection*. 2020/06/05. The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd., 81(2), hal. e148–e149. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.004.
- Cozzi, D. *et al.* (2020) "Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome," *La Radiologia medica*. 2020/06/09. Springer Milan, 125(8), hal. 730–737. doi: 10.1007/s11547-020-01232-9.
- Dinos, G. P. (2017) "The macrolide antibiotic renaissance," *British Journal of Pharmacology*, hal. 2967–2983. doi: 10.1111/bph.13936.
- Fatima, S. A. *et al.* (2020) "Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease," *Annals of Medicine and Surgery*, 60, hal. 413–416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.027>.
- Fish, D. N. (2003) "Levofloxacin: Update and perspectives on one of the original 'respiratory quinolones,'" *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Future Drugs Ltd, 1(3), hal. 371–387. doi: 10.1586/14787210.1.3.371.
- Frei, C. R., Labreche, M. J. dan Attridge, R. T. (2011) "Fluoroquinolones in community-acquired pneumonia: Guide to selection and appropriate use," *Drugs*, 71(6), hal. 757–770. doi: 10.2165/11585430-000000000-00000.
- Gattinoni, L. *et al.* (2021) "COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management," *European Respiratory Review*, 30(162), hal. 210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021.
- Jayawardena, R. *et al.* (2020) "Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review," *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020/04/16. Diabetes India. Published by Elsevier Ltd., 14(4), hal. 367–382. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.
- Langford, B. J. *et al.* (2020) "Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis.," *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), hal. 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- Lansbury, L. *et al.* (2020) "Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.," *The Journal of infection*, 81(2), hal. 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- Metlay, J. P. dan Waterer, G. W. (2020) "Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic," *Annals of internal medicine*. 2020/05/07. American College of Physicians, 173(4), hal. 304–305. doi: 10.7326/M20-2189.
- Ni, Y.-N. *et al.* (2021) "The independent factors associated with oxygen therapy in COVID-19 patients under 65 years old," *PLOS ONE*. Public Library of Science, 16(1), hal. e0245690. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245690>.
- NIH (2021) "COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19," *National Institute of Health and Care Excellence*, hal. 1–78. Tersedia pada: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions>.
- Peters, D. H., Friedel, H. A. dan McTavish, D. (1992) "Azithromycin: A Review of its Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic

- Properties and Clinical Efficacy,” *Drugs*, 44(5), hal. 750–799. doi: 10.2165/00003495-199244050-00007.
- Rawson, T. M. *et al.* (2020) “Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing,” *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), hal. 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
- Scott, H. *et al.* (2022) “Bacterial infections and death among patients with Covid-19 versus non Covid-19 patients with pneumonia,” *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 51, hal. 1–5. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.040.
- Sharma, S., Singh, A. dan Banerjee, T. (2021) “Antibacterial agents used in COVID-19: A systematic review and meta-analysis,” *Environmental Sustainability*. Springer Singapore, hal. 1–11. doi: 10.1007/s42398-021-00194-6.
- Sieswerda, E. *et al.* (2021) “Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline,” *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020/10/01. The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases., 27(1), hal. 61–66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041.
- Singhal, T. (2020) “A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19),” *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), hal. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
- Stevens, V. *et al.* (2011) “Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection,” *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. United States, 53(1), hal. 42–48. doi: 10.1093/cid/cir301.
- Sultana, J. *et al.* (2020) “Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines,” *Drug safety*. Springer International Publishing, 43(8), hal. 691–698. doi: 10.1007/s40264-020-00976-7.
- Surendra, H. *et al.* (2021) “Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study,” *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. Elsevier Ltd, 9, hal. 100108. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108.
- WHO, W. H. O. (2022) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. Tersedia pada: <https://covid19.who.int/> (Diakses: 28 Januari 2022).
- Zhang, H. *et al.* (2020) “Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients,” *Emerging microbes & infections*. Taylor & Francis, 9(1), hal. 1958–1964. doi: 10.1080/22221751.2020.1812437.

{Bibliography