

Karakteristik Klinik dan Pola Antibiotik pada Pasien Rawat Inap *Coronavirus Disease* 2019 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang

Ardiyatul I. Kelana¹, Zullies Ikawati², Chairun Wiedyaningsih³

¹Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sleman, Indonesia,

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sleman, Indonesia, ³Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sleman, Indonesia

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang mengakibatkan manifestasi klinik pneumonia. Pneumonia pada COVID-19 utamanya disebabkan virus, namun bakteri dapat berperan sebagai penyebab ko-infeksi sehingga meningkatkan risiko kematian. Studi serial kasus ini menyajikan karakteristik klinik dan gambaran regimen antibiotik yang diberikan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang dengan menggunakan data rekam medik. Sebanyak 21 pasien yang terpilih selama periode bulan Maret–Agustus 2020 menunjukkan tingkat keparahan sedang-berat yang selanjutnya dilakukan analisis secara deskriptif. Rata-rata usia pasien yaitu 52±13 tahun dan sebanyak 62% adalah pria. Gejala yang paling banyak ditemukan yaitu sesak (81%) dan batuk (76,2%). Selain itu, beberapa gejala lain yang ditemukan antara lain demam (57,1%), diare (19%), mual/muntah (33,3%), pusing (14,3%) dan anoreksia (4,8%). Seluruh pasien memiliki gambaran radiologi pneumonia dengan sebagian besar menunjukkan jumlah leukosit normal dan jumlah limfosit yang rendah. Sebesar 76,2% (16 pasien) mendapatkan antibiotik tunggal dan 23,8% (5 pasien) mendapatkan kombinasi. Levofloksasin merupakan antibiotik yang paling sering diberikan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan nilai tengah durasi pemberian antibiotik yaitu 11 hari. Lama rawat inap pasien yaitu antara 12–24 hari dengan kondisi membaik sebesar 71,4% sementara 28,6% meninggal. Pengukuran prokalsitonin perlu diupayakan di rumah sakit tempat pengambilan data sebagai strategi penatalayanan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19.

Kata kunci: Antibiotik, COVID-19, karakteristik klinik, ko-infeksi bakteri

Clinical Characteristic and Antibiotic Patterns among Coronavirus Disease 2019 Inpatients in Wawa Husada Hospital Malang

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which resulted in the clinical manifestation of pneumonia. A virus mainly causes pneumonia COVID-19, but bacterial co-infection plays a role in increasing mortality. This case series aimed to identify clinical characteristics and antibiotic use in treating COVID-19 patients at Wawa Husada Hospital Malang. Data of a total sample of 21 patients selected from March to August 2020 showed moderate to severe infection and was further analyzed descriptively. The mean age of patients was 52±13 years, and 62% were men. Meanwhile, the most common symptoms were shortness of breath and cough with 81% and 76.2%, respectively. Several symptoms found include fever, diarrhea, nausea/vomiting, dizziness, and anorexia at 57.1%, 19%, 33.3%, 14.3%, and 4.8%. The patients had radiological features of pneumonia, where most of them had normal leukocyte and low lymphocyte counts. Additionally, 76.2% or 16 patients received antibiotic monotherapy, and 23.8% or 5 patients received the combination. Levofloxacin is the most commonly administered antibiotics, either single or combined, with a median duration of 11 days. Patients' length of stay ranged from 12 to 24 days; where 71.4% were discharged home, and 28.6% died. Procalcitonin measurement should be attempted as a stewardship strategy for using antibiotics in COVID-19 patients.

Keywords: Antibiotic, bacterial co-infection, clinical characteristics, COVID-19

Korespondensi: Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati, Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281, Indonesia, *email:* zullies_ikawati@ugm.ac.id
Naskah diterima: 3 Maret 2021, Diterima untuk diterbitkan: 16 Juli 2021, Diterbitkan: 30 Desember 2021

Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan suatu coronavirus jenis baru yang menjadi penyebab wabah *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dan mengakibatkan lebih dari 2 juta kematian di seluruh dunia.^{1,2} Menurut data satgas penanganan COVID-19 wilayah Malang Raya, hingga bulan Januari 2021 telah dilaporkan hampir 2000 kasus positif di kabupaten Malang.³

Awal kasus pertama, COVID-19 di Wuhan ditemukan sebagai pneumonia yang belum pernah ada sebelumnya.² Namun berbagai studi penelitian di Cina telah melaporkan saat ini batuk, demam, dan sesak sebagai gejala awal yang paling banyak muncul yang mana gejala tersebut umum ditemukan juga pada pneumonia bakteri. Tumpang tindihnya gejala yang muncul menjadi penyulit dugaan awal pneumonia yang terjadi disebabkan SARS-CoV-2 atau bakteri. Seiring berjalannya kasus, gejala lain seperti diare, myalgia, dan mual/muntah dilaporkan juga muncul pada awitan penyakit.⁴⁻⁶ Hal ini menunjukkan adanya variasi gejala awal pasien COVID-19 perlu diketahui oleh klinisi untuk penapisan kecurigaan terhadap infeksi SARS-CoV-2.

Di sisi lain, adanya ko-infeksi bakteri diduga menjadi penyebab kematian pada pasien COVID-19. Penelitian sebelumnya menemukan peningkatan mortalitas terjadi pada pasien yang terinfeksi virus dan bakteri secara bersamaan.^{5,7} Pertimbangan pemberian antibiotik pada pasien COVID-19 yaitu manifestasi awal COVID-19 mirip dengan *community-acquired pneumonia* (CAP), infeksi sekunder bakteri ditemukan pada kasus influenza sebelumnya, belum ditemukan antivirus yang spesifik, dan mortalitas yang tinggi pada pasien COVID-19.⁸ Saat ini, antibiotik merupakan bagian dari regimen pengobatan COVID-19 menurut Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 1 yang disusun

oleh lima organisasi (PDPI PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI) bulan April 2020.⁹

Studi *multicenter* di Cina melaporkan 58% pasien COVID-19 menerima antibiotik secara intravena.¹⁰ Studi lain dengan jumlah sampel yang lebih sedikit di Cina juga menemukan bahwa lebih dari 70% pasien COVID-19 menerima antibiotik, dengan 25% di antaranya menerima antibiotik tunggal sedangkan 45% menerima kombinasi.¹¹ Belum terdapat studi gambaran antibiotik pada pasien COVID-19 di Indonesia, dengan demikian serial kasus ini mengawali laporan pola antibiotik yang diberikan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang sebagai salah satu rumah sakit rujukan COVID-19.

Metode

Penelitian ini merupakan studi serial kasus secara retrospektif menggunakan data rekam medik pada periode Maret–Agustus 2020 dan telah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik Penelitian Rumah Sakit Wawa Husada dengan nomor MMR/2020/09/2167. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap terkonfirmasi positif COVID-19 dengan gambaran pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi yakni mendapatkan antibiotik tanpa batasan usia. Pasien yang dirujuk ke rumah sakit lain atau pulang paksa tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 merupakan pasien yang memiliki hasil positif *reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction* (RT-PCR) dari sampel swab nasofaring/orofaring.

Dari total 51 pasien yang diperoleh dari rekam medik per periode Maret–Agustus 2020, sebanyak 21 pasien memenuhi kriteria dan kemudian dilakukan pengumpulan data berdasarkan demografi, klinis, laboratorium, radiologi dan antibiotik yang didapatkan pasien. Selanjutnya, data disajikan dalam bentuk jumlah, persentase, *mean*±standar

deviasi (SD) atau *median (interquartile range/IQR)* disesuaikan dengan jenis data. Statistik deskriptif digunakan untuk menyajikan ringkasan data.

Hasil

Rata-rata usia dari 21 pasien yang diperoleh adalah 52 ± 13 tahun dengan jumlah pasien laki-laki sebanyak 13 pasien dan perempuan sebanyak 8 pasien, dengan 1 pasien dalam kondisi hamil. Sebanyak 6 pasien ditemukan tidak memiliki komorbid, sementara diabetes melitus (DM) menjadi komorbid yang paling banyak. Setiap pasien dilakukan deteksi dini COVID-19 sebelum dirawat di ruang isolasi dan ditemukan bahwa 52,4% pasien memiliki riwayat perjalanan ke daerah transmisi lokal COVID-19 dan kontak erat COVID-19. Tingkat keparahan sedang ditemukan sama banyak dengan tingkat keparahan berat yaitu

masing-masing sebesar 47,6% (Tabel 1).

Terdapat 17 pasien (81%) yang memiliki awitan gejala sesak dan 12 pasien (57,1%) mengalami demam. Sebanyak 4 pasien yang memiliki tingkat keparahan sedang tidak ditemukan gejala sesak, sedangkan pasien tingkat keparahan berat dan kritis seluruhnya ditemukan gejala sesak. Gejala lain yang ditemukan antara lain diare, mual/muntah, dan pusing. Anoreksia hanya ditemukan pada 1 pasien dengan tingkat keparahan berat (Tabel 2).

Pemeriksaan darah dan radiologi dada dilakukan pada seluruh pasien saat masuk rumah sakit. Berdasarkan hasil laboratorium, sebagian besar pasien memiliki jumlah leukosit normal dan 7 pasien memiliki jumlah leukosit tinggi ($\geq 10,000/\text{mm}^3$). Sementara itu, lebih dari 50% pasien memiliki limfosit rendah ($\leq 1500/\text{mm}^3$) dan hampir 90% pasien memiliki *neutrofil-limfosit ratio* (NLR) $\geq 3,3$.

Tabel 1 Demografi dan Karakteristik Klinik Pasien

Karakteristik	Nilai/Jumlah	Persentase (%)
Usia		
Mean $\pm$ SD (tahun)	52 $\pm$ 13	-
Min–Max (tahun)	29–72	-
Jenis Kelamin		
Laki-laki	13	61,9
Perempuan	8	38,1
Komorbid		
Tidak Ada	6	28,5
Diabetes melitus (DM)	11	52,4
Hipertensi	1	4,8
Jantung	4	19
Strok	1	4,8
Tuberkulosis (TB)	1	4,8
Keganasan	1	4,8
Gagal Ginjal	2	9,5
Hamil	1	4,8
Tingkat Keparahan COVID-19		
Sedang	10	47,6
Berat	10	47,6
Kritis	1	4,8
Riwayat Perjalanan/Kontak		
Ya	11	52,4
Tidak	10	47,6

Keterangan: SD=Standar Deviasi; Min=Minimum; Max=Maksimum

Tabel 2 Gejala Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien

Gejala	Total (N=21) ^a	Sedang (N=10) ^b	Berat/Kritis (N=11) ^c
Demam	12 (57,1%)	5 (50,0%)	7 (58,3%)
Sesak	17 (76,2%)	6 (60,0%)	11 (1,6%)
Batuk	16 (81,0%)	8 (80,0%)	8 (72,7%)
Diare	4 (19,0%)	2 (20,0%)	2 (50,0%)
Mual/muntah	7 (33,3%)	3 (30,0%)	4 (57,1%)
Pusing	3 (14,3%)	2 (20,0%)	1 (9,1%)
Anoreksia	1 (4,8%)	-	1 (9,1%)

Keterangan:

^a%=Jumlah subjek yang mengalami gejala/total jumlah subjek ×100^b%=Jumlah subjek yang mengalami gejala/total jumlah subjek tingkat keparahan ringan/sedang ×100^c%=Jumlah subjek yang mengalami gejala/total jumlah subjek tingkat keparahan berat/kritis ×100

Tidak terdapat pasien yang memiliki data nilai prokalsitonin, *C-Reactive Protein* (CRP) ataupun hasil uji mikrobiologi (kultur bakteri) pada penelitian ini sehingga tidak dapat diprediksi yang terbukti secara pasti mengalami infeksi bakteri. Hasil radiologi dada seluruh pasien menunjukkan terdapat gambaran pneumonia (Tabel 3).

Selama periode penelitian, sebesar 76,2% pasien mendapat antibiotik tunggal dan 23,8% mendapat antibiotik kombinasi (Gambar 1).

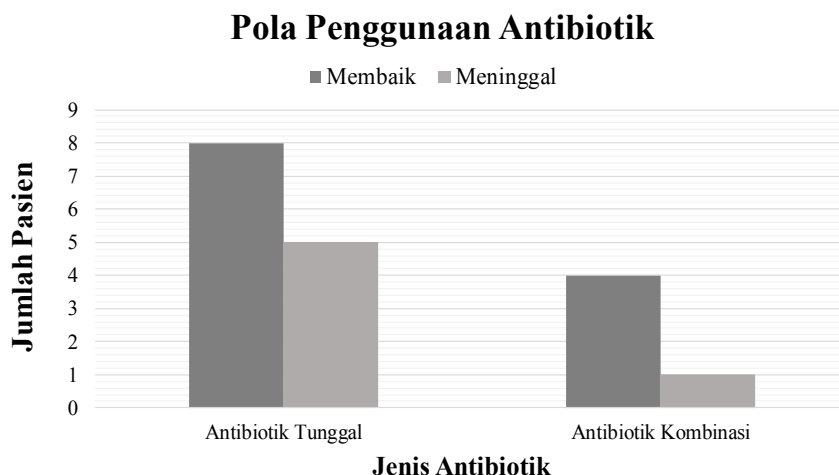
Antibiotik yang paling sering diberikan yaitu levofloksasin tunggal maupun kombinasi dengan azitromisin/cefoperazone (Tabel 4).

Seluruh pasien mendapatkan antibiotik secara *intravenous* (IV) bolus, kecuali pasien yang mendapatkan azitromisin diberikan per oral. Median durasi pemberian antibiotik yaitu 11 hari. Diperoleh lama rawat inap seluruh pasien yaitu 12–24 hari dengan status keluar membaik sebesar 71,4% dan meninggal sebesar 28,6% (Tabel 5).

Tabel 3 Data Laboratorium Pasien

Laboratorium	Pasien (N=21)
Leukosit (NN=4.000–10.000/mm³)	
Median (IQR)	7350 (12.235–6.125)
Distribusi-Jumlah (%)	
>10.000/mm ³	7 (33,3)
4.000–10.000/mm ³	13 (61,9)
<4.000/mm ³	1 (4,8)
Neutrofil (NN=1.500–7.000/mm³)	
Median (IQR)	5580 (8.260–4.210)
Distribusi-Jumlah (%)	
1.500–7.000	15 (71,4)
>7.000	6 (28,6)
Limfosit (NN=1.000–3.700/mm³)	
Median (IQR)	960 (1.530–850)
Distribusi ≤1.500/mm³-Jumlah (%)	16 (76,2)
Neutrofil Limfosit Ratio	
Median (IQR)	5,5 (10,66–4,76)
Distribusi-Jumlah (%)	
≥3,3	18 (85,7)
<3,3	3 (14,3)

Keterangan: IQR=Interquartile; NN=Nilai normal



Gambar 1 Diagram Pola Penggunaan Antibiotik

Pembahasan

Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang memiliki tingkat keparahan sedang-berat sehingga seluruhnya ditemukan gambaran pneumonia. Gejala yang ditemukan sama seperti studi 143 pasien COVID-19 di

Cina yang mana gejala sesak dan anoreksia ditemukan secara signifikan pada tingkat keparahan berat.¹² Diare jarang dilaporkan pada awal terjadi COVID-19 namun gejala tersebut saat ini telah dilaporkan beberapa studi.^{4,5,11} Berdasarkan hasil laboratorium, ditemukan sebagian besar pasien memiliki

Tabel 4 Penggunaan Antibiotik Pasien

Jenis Antibiotik		Jumlah (N=21)	Luaran	
			Membaik (N=15)	Meninggal (N=6)
Antibiotik Tunggal	Azitromisin	1 (6,25%)	1	-
	Levofloksasin	10 (62,5%)	6	4
	Ciprofloksasin	1 (6,25%)	1	-
	Ceftriakson	1 (6,25%)	-	1
	Ampisilin/Sulbaktam	2 (12,5%)	2	-
	Cefotaksim	1 (6,25%)	1	-
Antibiotik Kombinasi	Azitromisin + Levofloksasin	1 (20,0%)	1	-
	Levofloksasin + Cefoperazone	4 (80,0%)	3	1

Tabel 5 Luaran Pasien

Variabel	Nilai/Jumlah	Persentase (%)
Status Keluar		
Membaik	15	71,4
Meninggal	6	28,6
Lama Rawat Inap		
Median	15	
IQR	24–12	

Keterangan: IQR=Interquartile

jumlah leukosit normal, jumlah limfosit cenderung rendah dan nilai NLR yang tinggi. Temuan gejala dan hasil laboratorium tersebut sama seperti hasil studi di Wuhan, Cina pada 51 pasien terkonfirmasi positif COVID-19.¹³

Berdasarkan hasil laboratorium, leukositosis hanya ditemukan pada 7 pasien sementara tidak ditemukan data bukti lain infeksi bakteri seperti prokalsitonin ataupun hasil kultur. Gejala gangguan pernapasan yang muncul serta hasil radiologi diduga menjadi alasan dalam pemberian antibiotik. Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 hingga saat ini masih menjadi sebuah dilema karena temuan infeksi bakteri pada COVID-19 masih rendah.¹⁴ Temuan infeksi bakteri pada kasus pneumonia virus sebelumnya mengakibatkan risiko mortalitas yang tinggi.^{15,16}

Menurut pedoman tatalaksana COVID-19 di Indonesia, levofloksasin merupakan pilihan antibiotik saat ini.⁹ Penelitian lain menyatakan bahwa pilihan antibiotik dapat berdasar pada aktivitasnya melawan bakteri patogen atipikal dan *stapylcocci*, yang merupakan patogen umum penyebab CAP.^{11,17} Sementara itu, Badan Kesehatan Dunia dalam *clinical management of COVID-19 interim guidance* merekomendasikan pemberian antibiotik empiris pada COVID-19 yang dicurigai ko-infeksi bakteri dapat didasarkan pada pedoman lokal dan pola sensitivitas antibiotik setempat.¹⁸

Levofloksasin merupakan golongan fluorokuinolon saluran napas (*respiratory fluoroquinolone*) yang menjadi mayoritas di penelitian ini. Terdapat perbedaan hasil studi Boevic dkk. (2020). Hasil studi berbasis web tersebut menunjukkan bahwa antibiotik yang diberikan pada pasien COVID-19 non-ICU dari 82 negara yang terlibat yaitu kombinasi β -laktam dengan makrolida.¹⁷ Perbedaan ini dapat disebabkan perbedaan pola kuman lokal dan pedoman yang digunakan. Fluorokuinolon saluran napas (seperti levofloksasin) menjadi pilihan klinisi dalam tatalaksana pneumonia

karena memiliki karakteristik farmakokinetik yang menguntungkan, yakni saat konsentrasi di paru-paru jauh lebih tinggi dibandingkan dalam darah serta profil keamanan yang baik dibandingkan dengan makrolida dan β -laktam. Pada mortalitas, perbaikan klinis dan lama rawat, tidak ditemukan perbedaan signifikan antar dua kelompok tersebut.¹⁹

Lebih dari 50% pasien yang mendapatkan levofloksasin memiliki status keluar membaik dibandingkan yang meninggal pada penelitian ini. Secara klinis, pada pasien yang membaik menunjukkan adanya perbaikan gejala batuk dan sesak sehingga kebutuhan penggunaan oksigen menurun. Pasien meninggal yang mendapatkan levofloksasin ditemukan pada pasien yang memiliki tingkat keparahan berat, dengan jumlah leukosit $>12.000/\text{mm}^3$. Pasien yang meninggal dilaporkan mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan/atau syok sepsis serta peningkatan jumlah neutrofil. Jumlah neutrofil yang meningkat secara signifikan dikaitkan dengan respon imun serta kontribusinya pada badai sitokin. Selain ko-infeksi bakteri yang diduga menjadi penyebab perkembangan keparahan penyakit, ARDS yang terjadi pada usia lanjut dan disfungsi multiorgan juga meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19.²⁰

Sementara itu, azitromisin banyak digunakan sebagai kombinasi dengan hidroksiklorokuin pada saat awal pandemi COVID-19 akibat ditemukannya aktivitas antivirus, selain sebagai antibakteri.²¹ Pemberian azitromisin secara tunggal pada penelitian ini ditemukan hanya pada satu orang pasien saja dengan tingkat keparahan sedang tanpa kebutuhan oksigenasi. Studi observasional di Spanyol tidak menemukan manfaat klinis penggunaan azitromisin pada pasien COVID-19 yang diamati berdasarkan lama rawat inap di rumah sakit.²² Penggunaan azitromisin pada pasien COVID-19 berat di Brazil juga ditemukan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap luaran klinik berdasar kebutuhan

oksigen dan ventilator dibanding kelompok kontrol.²³

Hingga saat ini, masih sangat sulit untuk memastikan kejadian ko-infeksi bakteri pada pasien COVID-19 baik berdasarkan pengalaman maupun studi penelitian yang ada. Prokalsitonin diyakini menjadi penanda yang lebih baik sebagai prediksi keparahan, prognosis, atau perjalanan sepsis lebih lanjut dan membantu untuk memandu dalam penggunaan antibiotik. Menurut pedoman ATS/IDSA *Community-acquired Pneumonia* (CAP), *biomarker* yang dapat digunakan sebagai pembeda etiologi pneumonia salah satunya adalah prokalsitonin. Kadar prokalsitonin akibat infeksi bakteri diyakini lebih tinggi dibandingkan virus yang mana kadar $\leq 0,1$ $\mu\text{g/L}$ menunjukkan kemungkinan infeksi virus, sementara kadar $\geq 0,25$ $\mu\text{g/L}$ menunjukkan kemungkinan adanya infeksi bakteri.²⁴ Peningkatan kadar prokalsitonin pada pasien COVID-19 terutama pada pasien dengan tingkat keparahan yang kritis dapat menjadi dugaan adanya ko-infeksi bakteri, sehingga perlu dipertimbangkan untuk dilakukan kultur. Akan tetapi, beberapa studi menunjukkan *biomarker* tersebut nampaknya tidak digunakan secara eksklusif pada pasien COVID-19 karena pada kadar prokalsitonin $< 0,25$ mg/L ditemukan bahwa pasien tetap mendapatkan antibiotik.^{4,5} Tidak adanya data prokalsitonin menjadi keterbatasan penelitian ini dalam menilai rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 di rumah sakit tempat penelitian.

Simpulan

Gejala awal pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang-berat yang paling banyak ditemukan yaitu sesak dan batuk, sementara diare, mual/muntah, dan anoreksia hanya ditemukan pada sebagian kecil pasien. Menurut hasil laboratorium, leukositosis ditemukan pada $< 50\%$ pasien, meski seluruhnya memiliki

gambaran radiologi pneumonia. Antibiotik yang paling sering digunakan pada penelitian ini yaitu levofloksasin. Faktanya, penilaian ko-infeksi bakteri pada infeksi virus SARS-CoV-2 yang sulit menjadi salah satu tantangan dalam pertimbangan antibiotik pada pasien COVID-19. Selain perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap temuan infeksi bakteri, dibutuhkan penetapan deteksi standar dalam penentuan ko-infeksi bakteri seperti peran *biomarker* sehingga strategi penatalayanan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dapat dirancang untuk mendukung luaran klinik yang optimal dan pencegahan kejadian resistensi yang tidak diinginkan.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2021 [Diakses pada: 23 Februari 2021]. Tersedia dari: <https://covid19.who.int>
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(February):102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
3. Satgas COVID-19 Malang Raya. Laporan PPKM Malang Raya 27 Januari 2021. 2021 [Diakses pada: 23 Februari 2021]. Tersedia dari: <http://satgascovid19.malangkab.go.id/ppkm.html>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features

- of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 7. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTA score. *Front Microbiol*. 2019;10(12):2752. doi: 10.3389/fmicb.2019.02752
 8. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: Don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(7):808–10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024
 9. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. Protokol tatalaksana COVID-19. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI); 2020.
 10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 12. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2020;20:519. doi: 10.1186/s12879-020-05242-w
 13. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):210–7. doi: 10.1148/radiol.2020200274
 14. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–68. doi: 10.1093/cid/ciaa530
 15. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7): 962–70.
 16. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: The deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12560. doi: 10.15252/emmm.202012560
 17. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: A “snapshot” infectious

- Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3386–90. doi: 10.1093/jac/dkaa326
18. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 interim guidance 27 May 2020. 2020 [Diakses pada: 20 September 2020]. Tersedia dari: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
19. Liu S, Tong X, Ma Y, Wang D, Huang J, Zhang L, et al. Respiratory fluoroquinolones monotherapy vs. β -lactams with or without macrolides for hospitalized community-acquired pneumonia patients: A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2019; 10:489. doi: 10.3389/fphar.2019.00489
20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
21. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020; 10(1):13093. doi: 10.1038/s41598-020-70143-6
22. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF, et al. Observational study of azithromycin in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(9): e0238681. doi: 10.1371/journal.pone.0238681
23. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): A randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959–67. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6
24. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST