

Nomor : 079.4/II.3.AU/14.00/C/EDR/V/2023
Lampiran : 1 bendel
Hal : **Artikel Terverifikasi No "ABS-073"**

Yang Terhormat

Bapak Ibu
Godeliva Adriani Hendra; Monika Turnip; FX. Haryanto Susanto

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Dengan hormat,

Bersama ini kami menyampaikan bahwasannya abstrak artikel Bapak/ Ibu yang berjudul "The Effect of Using Antibiotics and Antiviral Drugs on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Based on the Guidelines for the Management of COVID-19 Edition 3 of 2020" telah kami **terima** dan **verifikasi** untuk Seminar Nasional Riset dan Pengabdian Masyarakat II (SENARA II) tahun 2023. Kemudian silahkan melakukan unggah full artikel pada tautan <https://forms.gle/te8dB2UbbRUm43sg7> dan sesuai format berikut <https://bit.ly/TemplatePaperSenaraUmsida2023>. Silahkan melakukan pembayaran sejumlah Rp 350.000 untuk non CoHost dan Rp 250.000 untuk CoHost pada rekening Bank Syariah Indonesia dengan No **8518019660** a/n Kas Kecil DRPM UMSIDA sebelum tanggal 30 Mei 2023.

Demikian surat pemberitahuan ini kami sampaikan, dan atas perhatian serta kerjasamanya kami sampaikan terima kasih.

وَالسَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Mengetahui,
Direktur DRPM Umsida




Dr. Sigit Hermawan, SE., M.Si., CIQaR

Sidoarjo, 17 Mei 2023
Ketua Panitia SENARA II




Irwan A. Kautsar, S.Kom., M.Kom., Ph.D



Antibiotics and Antivirals in COVID-19: Clinical Outcomes

Godeliva Adriani Hendra, Monika Turnip, FX. Haryanto Susanto

- Submission
- Review
- Copyediting
- Production**

- Round 1
- Round 2**

Round 1 Status
 Waiting for reviewers to be assigned.

Review Discussions [Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
<i>No Items</i>				

*



Antibiotics and Antivirals in COVID-19: Clinical Outcomes

Godeliva Adriani Hendra, Monika Turnip, FX. Haryanto Susanto

- Submission
- Review
- Copyediting
- Production**

- Round 1
- Round 2**

Round 2 Status

Revisions have been submitted.

Reviewers

AHMAD NUREFENDI FRADANA	Review Submitted Recommendation: Revisions Required	Open	Read Review
DIAN RAHMA SANTOSO	Review Submitted Recommendation: Revisions Required	Open	Read Review

Reviewer's Attachments

[Search](#)

No Files

Reviewer's Attachments [🔍 Search](#)

No Files

Revisions [🔍 Search](#) [Upload File](#)

▶ 63367-1 Article Text, 6662-Article Text-62786-1-4-20230622.docx	July 3, 2023	Article Text
--	--------------	--------------

Review Discussions [Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
<i>No Items</i>				

*

The Effect of Using Antibiotics and Antiviral Drugs on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Based on the Guidelines for the Management of COVID-19 Edition 3 of 2020

Pengaruh Penggunaan Obat Antibiotik dan Antivirus terhadap *Outcome* Klinis Pasien COVID-19 Berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Tahun 2020

Godeliva Adriani Hendra*, Monika Turnip, FX. Haryanto Susanto
Program Studi Farmasi, Universitas Ma Chung, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: godeliva.adriani@machung.ac.id

Abstract. *The clinical manifestations of COVID-19 disease are mainly caused by an irregular host response associated with excessive expression of inflammatory markers. Patients with mild, moderate, and severe symptoms of COVID-19 with or without comorbidities use a combination of antiviral drugs and antibiotics. This study aimed to determine the relationship between the use of antiviral drugs and antibiotics on the clinical outcomes of COVID-19 patients. The research design used a cross-sectional study with retrospective data collection. The inclusion criteria were COVID-19 patients*

hospitalized at Panti Waluya Sawahan Malang Hospital with or without comorbidities, positive RT-PCR results, and receiving antibiotic and antiviral therapy. The clinical outcome is a patient improvement if the length of stay is ≤ 14 days, and the patient worsens if it is >14 days. There is no relationship between antibiotics and antiviral drugs on the clinical outcomes of COVID-19 patients ($p>0,05$).

Keyword – *antibiotics; antiviruses; COVID-19; clinical improvement; clinical deterioration*

I. PENDAHULUAN

Tingginya kasus infeksi COVID-19 dan kematian di seluruh negara menyebabkan peningkatan kesadaran secara global. Indonesia merupakan negara dengan jumlah penduduk terbanyak keempat di dunia, diperkirakan penderitaan infeksi COVID-19 akan lebih lama dibandingkan dengan negara yang mempunyai jumlah penduduk yang lebih sedikit. Indonesia terdampak infeksi COVID-19 dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 8,9% pada akhir Maret 2020 [1], dibandingkan secara global menunjukkan angka sebesar 7,3% [2]. Dalam sebuah penelitian terhadap 44.672 orang (1.023 kematian), Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Cina melaporkan bahwa penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, penyakit pernapasan, dan kanker dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian [3]. Faktor yang meningkatkan risiko munculnya penyakit berat, seperti usia lanjut, penyakit penyerta, khususnya hipertensi, diabetes, obesitas, dan merokok [4].

Di Jakarta, Ibukota Indonesia dilaporkan terdapat 4265 pasien yang menjalani rawat inap dengan terkonfirmasi PCR positif COVID-19 di 55 Rumah Sakit (RS) selama periode Maret hingga Juli 2020, sebanyak 3768 pasien (88%) dipulangkan dan 497 pasien (12%) meninggal; 5%-nya adalah anak-anak. 51,9% kasus terkonfirmasi COVID-19 adalah laki-laki, rata-rata pasien yang terkena COVID-19 berusia 46 tahun (rentang: 32-57 tahun) dengan persentase 39,4% kematian tertinggi antara usia 46-59 tahun dan 31% mempunyai lebih dari 1 komorbiditas yang dilaporkan. Sebesar 50,5% kasus terkonfirmasi COVID-19 mempunyai hipertensi sebagai penyakit penyerta [5].

Tatalaksana terapi COVID-19 di setiap RS di Indonesia terbelang hampir sama. Semua RS di Indonesia mengikuti protokol Pedoman Nasional (untuk diagnosis dan terapi) yang diterbitkan pada waktu yang relevan dengan pembaharuan sesuai dengan *evidence-based medicine*. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19, diberikan layanan kesehatan di RS rujukan COVID dengan pemerintah menanggung semua biaya perawatan COVID-19.

Copyright © Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Comment [A1]: Penekanan pada hasil statistik: Konten menyajikan hasil penelitian dan menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan kombinasi antivirus dan antibiotik serta karakteristik pasien dengan outcome klinis pasien COVID-19. Namun, lebih baik jika ada lebih banyak rincian tentang metode analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini, seperti jenis uji statistik yang digunakan, ukuran sampel, dan tingkat signifikansi yang digunakan. Hal ini akan memberikan informasi lebih lanjut tentang validitas dan keandalan temuan penelitian.

Pertimbangkan faktor confounding: Konten tidak menyebutkan apakah ada faktor confounding yang telah diperhitungkan dalam analisis, seperti usia pasien, jenis kelamin, keberadaan penyakit penyerta (komorbiditas), atau faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi outcome klinis pasien COVID-19. Penting untuk mempertimbangkan faktor-faktor ini dalam analisis statistik untuk memastikan bahwa hubungan antara penggunaan antivirus dan antibiotik dengan outcome klinis benar-benar independen dari faktor-faktor confounding.

Interpretasi temuan dengan hati-hati: Konten menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan antibiotik dan antivirus dengan outcome klinis pasien COVID-19 berdasarkan nilai $p>0,05$. Namun, penting untuk mengingat bahwa ketika nilai $p>0,05$, ini menunjukkan bahwa tidak ada bukti yang cukup untuk menolak

Comment [A2]: Klarifikasi metode analisis: Konten menyebutkan bahwa hasil analisis hubungan antara karakteristik pasien COVID-19 terhadap outcome klinis menggunakan uji chi-square. Namun, lebih baik jika ada penjelasan lebih rinci tentang variabel yang diteliti, ukuran sampel yang digunakan, dan tingkat signifikansi yang digunakan dalam analisis. Informasi ini akan memberikan pemahaman yang lebih baik tentang metode analisis yang digunakan dalam penelitian ini.

Penjelasan lebih lanjut tentang kombinasi terapi: Konten menyebutkan bahwa pasien COVID-19 di RS Panti Waluya Sawahan Malang menggunakan kombinasi terapi antara remdesivir, meropenem, dan moxifloxacin. Namun, lebih baik jika ada penjelasan lebih lanjut tentang rasionalitas penggunaan kombinasi ini. Mengapa kombinasi ini dipilih dan apa manfaat yang diharapkan dari penggunaannya? Informasi ini akan membantu pembaca memahami alasan di balik penggunaan kombinasi terapi tersebut.

Pertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi outcome klinis: Konten menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, komorbid, dan hasil laboratorium dengan outcome klinis pasien COVID-19. Namun, penting untuk mempertimbangkan bahwa ada faktor-faktor lain yang juga dapat mempengaruhi outcome klinis, seperti faktor genetik,

Penting juga untuk dicatat bahwa semua RS di Indonesia mungkin tidak mempunyai akses ke obat-obatan kontemporer konvensional yang direkomendasikan, dan oleh karena itu pengobatan pasien dapat bervariasi [6].

Sampai saat ini, obat berbasis bukti yang efektif melawan infeksi COVID-19 masih terbatas [7]. Pada Oktober 2020, remdesivir (injeksi 100 mg) disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai pengobatan COVID-19 karena waktu pemulihan yang lebih singkat dibandingkan dengan kelompok placebo [8]. Suatu penelitian, *The Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) dengan desain *randomized, double blind, placebo-controlled* trial, sampel berupa 1062 pasien (541 pasien mendapatkan remdesivir dan 521 pasien mendapatkan placebo) [9]. Banyak obat yang digunakan untuk mengobati penyakit COVID-19 bukanlah obat antivirus. Obat antibakteri dan anti-inflamasi digunakan karena mekanisme kerjanya. Contoh obat seperti klorokuin mengganggu aktivitas lisosom dan autofagi, yang menghasilkan penghambatan produksi sitokin dan modulasi molekul ko-stimulator tertentu. Obat tersebut banyak digunakan untuk beberapa jenis malaria dan amobiasis ekstraintestinal. Contoh lain, azitromisin merupakan antibakteri yang disetujui oleh FDA yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi.

Namun, terdapat beberapa efek samping obat yang dilaporkan terkait penggunaan obat pada pasien COVID-19. Sebagai contoh, risiko henti jantung secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menerima hidroksiklorokuin dan azitromisin (OR=2,13) [10]. Efek samping umum lainnya untuk lopinavir-ritonavir termasuk gangguan gastrointestinal (hingga 28% pasien), terutama diare dan mual, pada pasien COVID-19, hepatotoksitas (2%-10% pasien) juga dilaporkan [11].

Resistensi antibiotik merupakan masalah utama dalam perkembangan manusia dan ancaman bagi kesehatan, yang mempengaruhi kemampuan untuk melawan beberapa infeksi [12], [13]. Pada penelitian ini, antibiotik yang digunakan pasien COVID-19 adalah azitromisin dan levofloxacin. Penggunaan antibiotik ini harus memperhatikan kesesuaian dosis dan durasi. Hal ini, untuk mencegah terjadinya resistensi dan mempercepat penyembuhan. Penggunaan antibiotik terbanyak di salah satu RS di Bandung berupa azitromisin (40,42%), pemberian kombinasi antibiotik terbanyak yaitu kombinasi azitromisin dan ceftriaxon (28,03%), dimana pemberian dosis dan lama terapinya telah sesuai dengan pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 tahun 2020 [14]. Sampel penelitian berjumlah 51 pasien mendapatkan terapi remdesivir dan 51 pasien mendapatkan terapi favipiravir, remdesivir tidak memberikan perbaikan klinis selama rawat inap dibandingkan dengan favipiravir [15].

Artikel ini berupaya untuk berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan tentang pengobatan COVID-19 di tahun 2020. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui penggunaan obat antibiotik dan antivirus serta karakteristik pasien COVID-19 terhadap *outcome* klinis berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 tahun 2020. Selain itu, bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik dan antivirus pada pasien COVID-19 dengan dan atau tanpa komorbid.

II. METODE

A. Desain penelitian

Desain penelitian ini menggunakan *cross-sectional study*. Pengambilan data secara retrospektif di RS Panti Waluya Sawahan Malang melalui rekam medis pasien COVID-19 dan Sistem Informasi Manajemen RS (SIMRS). Data diambil mulai periode bulan Januari hingga Desember 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik total sampling dengan populasi sebanyak 52 pasien. Teknik ini merupakan teknik penentuan sampel bila semua anggota populasi digunakan sebagai sampel. Kriteria inklusi berupa pasien yang terkonfirmasi COVID-19 menggunakan RT-PCR dan antigen yang menjalani rawat inap, pasien yang mendapatkan obat antibiotik dan antivirus dengan dan atau tanpa komorbid. Kriteria eksklusi berupa rekam medis pasien COVID-19 yang tidak lengkap.

B. Teknik pengumpulan data

Data yang diambil di rekam medis pasien berupa terapi antibiotik, antivirus, dan karakteristik pasien. Karakteristik pasien COVID-19 berupa usia, jenis kelamin, komorbid, hasil laboratorium seperti: leukosit, hemoglobin, SGOT, SGPT, foto thoraks. Sedangkan, *outcome* klinis pasien COVID-19 dilihat dari lamanya pasien rawat inap dengan ketentuan, pasien mengalami perbaikan klinis bila lama rawat inap <14 hari atau mengalami perburukan klinis bila lama rawat inap >14 hari. Komorbid pasien COVID-19 adalah pneumonia, *cerebrovascular disease* (CVA), Diabetes Melitus tipe 2, infeksi berat seperti sepsis, meningitis, pneumonia, peritonitis, dan osteomyelitis.

C. Analisis data

Uji untuk mengetahui hubungan antara penggunaan obat antibiotik dan antivirus serta karakteristik pasien COVID-19 terhadap *outcome* klinis menggunakan uji *Chi Square*. Sedangkan, untuk mengetahui gambaran penggunaan obat antibiotik dan antivirus pasien COVID-19 dianalisis secara deskriptif.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data rekam medis pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap periode Januari hingga Desember 2021 dan telah melalui kode etik dengan nomor: 646/KEPK-POLKESMA/2022.

A. Gambaran penggunaan antibiotika dan antivirus

Antibiotik yang paling banyak digunakan pasien COVID-19 dengan dan atau tanpa komorbid di RS Panti Waluya Sawahan Malang berupa meropenem dan moxifloxacin. Kedua obat tersebut digunakan bersama dengan obat antivirus remdesivir. Kombinasi ketiga obat digunakan pada pasien COVID-19 yang terkonfirmasi dengan gejala sedang hingga berat (Tabel 1). Pada pasien ini mengalami COVID-19 dengan pneumonia dan sepsis. Remdesivir mempunyai efek farmakologi yang efektif dalam melawan beberapa infeksi virus. Obat tersebut bertindak sebagai analog nukleotida monofosfat di dalam sel yang akan mengubah struktur monofosfat menjadi nukleosida trifosfat, nantinya akan menjadi analog adenosin trifosfat (ATP). Struktur ini akan bersaing dengan substrat ATP untuk menghambat polimerase RNA yang bergantung pada RNA virus, dan akibatnya proses replikasi virus akan melambat.

Remdesivir ditemukan efektif melawan MERS-CoV dan SARS-CoV-1 berdasarkan penelitian yang dilakukan secara *in vitro*. Hasil yang lebih baik diperoleh dengan menggabungkan remdesivir dengan pengobatan kelompok interferon beta dan lopinavir-ritonavir.

Tabel 1. Gambaran Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik pada Pasien COVID-19

Terapi 2 Kombinasi	Jumlah Pasien (N=19)	Terapi 3 Kombinasi	Jumlah Pasien (N= 32)
Oseltamivir + Levofloxacin	1	Oseltamivir + Amoxicilin + Asam Klavulanat	5
Oseltamivir + Cefoperazone	1	Favipiravir + Azitromisin + Moxifloxacin	6
Favipiravir + Levofloxacin	4	Favipiravir + Meropenem + Levofloxacin	3
Favipiravir + Moxifloxacin	4	Favipiravir + Amoxicilin + Asam klavulanat	1
Remdesivir + Moxifloxacin	2	Favipiravir + Moxifloxacin + Ceftriaxone	1
Remdesivir + Levofloxacin	7	Favipiravir + Levofloxacin + Ceftriaxone	1
		Remdesivir + Meropenem + Moxifloxacin	12
		Remdesivir + Levofloxacin +	1

Ceftriaxone

Remdesivir +
Amoxicilin + Asam
klavulanat 2

Tabel 1. Gambaran Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik pada Pasien COVID-19 (Lanjutan)

Terapi 2 Kombinasi	Jumlah Pasien (N=19)	Terapi 3 Kombinasi	Jumlah Pasien (N= 32)
		Remdesivir + Meropenem + Levofloxacin	1

Serangkaian kasus yang telah dilakukan penelitian menunjukkan bahwa perbaikan klinis dan laboratorium dicapai oleh lima pasien setelah terapi remdesivir dikombinasikan dengan antibiotik, antikoagulan, kortikosteroid, antioksidan, dan vitamin [16].

Suatu penelitian menggunakan desain eksperimental sebanyak 551 pasien dengan sepsis akut atau syok sepsis menunjukkan tidak memberikan efek menguntungkan dalam pemberian kombinasi meropenem dan moxifloxacin sehubungan dengan skor SOFA rata-rata 14 hari [13], [17]. Suatu studi kohort retrospektif sebanyak 4662 pasien syok septik bakterial dengan kultur positif menunjukkan terapi kombinasi meropenem dan moxifloxacin dapat menurunkan kematian 28 hari dibandingkan dengan pemberian meropenem saja (36,3% vs 29%) dan kematian di RS (47,8% vs 37,4%). Penggunaan kombinasi terapi dihubungkan dengan peningkatan bebas ventilator dan bebas penggunaan agen inotropik, secara signifikan dapat menurunkan rawat inap di ICU [18].

Pemberian fluorokuinolon dan meropenem sesuai dengan pedoman terapi, namun pemberiannya banyak digunakan untuk pneumonia bacterial. Fluorokuinolon merupakan kelompok antibiotik yang mempunyai spektrum luas. Sebuah studi *in silico* pada obat ciprofloxacin dan moxifloxacin menunjukkan bahwa golongan fluorokuinolon tersebut dapat mengerahkan kapasitas yang besar dalam mengikat protease utama SARS-COV-2 sehingga fluorokuinolon dapat menghambat replikasi SARS-COV-2 [19].

Penggunaan terapi 3 kombinasi obat antibiotik dan antivirus terbanyak kedua adalah kombinasi favipiravir + azitromisin + moxifloxacin. Favipiravir yang dikombinasi dengan moxifloxacin dipertimbangkan sebagai pasien COVID-19 dengan ko-infeksi bakteri. Favipiravir adalah antivirus yang berasal dari pirazina karboksamida yang awalnya digunakan untuk mengobati influenza di Jepang. Karakteristik unik dari favipiravir adalah aktivitas spektrum luas terhadap virus RNA, termasuk virus influenza, rhinovirus, virus Ebola. Saat ini, karena penghambatannya RNA polimerase, favipiravir dianggap mempunyai potensi aktivitas antivirus pada infeksi SARS-CoV-2. Dalam berbagai penelitian, favipiravir mempunyai aktivitas antivirus yang lebih besar daripada lopinavir/ritonavir dan disetujui untuk pengobatan SARS-COV-2 sejak 15 Februari 2020 [20]. Azitromisin diklasifikasikan sebagai antibiotik makrolida yang telah digunakan secara luas dalam pengobatan infeksi saluran pernapasan bawah yang parah seperti pneumonia. Obat ini dilaporkan mempunyai efek sebagai modulator imun dan agen anti-inflamasi, selain itu juga menghambat replikasi virus dan efek sitopatik yang dimediasi oleh virus Zika dalam sel glial dan astroit [21].

Terapi 2 kombinasi yang paling banyak digunakan adalah remdesivir dan levofloxacin. Kombinasi obat tersebut diberikan pada pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus tipe 2. Pneumonia atau influenza mempunyai patogenesis yang lebih serius pada orang tua dengan Diabetes Melitus tipe 2. Hiperglikemia yang tidak terkontrol secara signifikan memberikan tanda yang serius dan menyebabkan kematian pada pasien yang terinfeksi dengan virus yang berbeda. Diabetes merupakan faktor resiko yang penting dalam patogenesis COVID-19. Biomarker pasien diabetes menunjukkan level tinggi pada *Creatinin Reactive Protein* (CRP), D-Dimer, Feritin, serta penanda inflamatori lainnya. Hasil penelitian menggunakan remdesivir, menunjukkan terjadi perbaikan klinis terkait hasil laboratorium tersebut. Penggunaan levofloxacin atau cefepime menunjukkan efek terapeutik tambahan dibandingkan hanya dengan remdesivir saja dalam memperbaiki COVID-19. Cefepime mempunyai hasil yang bagus dalam pasien dengan pneumonia. Berdasarkan Khan et al. membuktikan bahwa penggunaan cefepime dengan remdesivir meningkatkan gejala klinis perempuan diabetes berusia 44 tahun sejak hari ketiga pengobatan. Dalam kasus pasien COVID-19 berusia 79 tahun dengan ketoasidosis diabetik, levofloxacin digunakan dalam protokolnya dan mempunyai manfaat sebagai antibakteri. Levofloxacin mempunyai efek antioksidan pada cedera paru-paru yang disebabkan oleh virus influenza H1N1.

Pada Tabel 2 di bawah ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat antivirus dan antibiotik terhadap *outcome* klinis pasien COVID-19 ($p > 0,05$). Hal ini dapat dikatakan bahwa pasien yang mendapatkan kombinasi 2 dan 3 terapi antivirus dan antibiotik tidak berpengaruh terhadap perbaikan dan perburukan klinis pasien COVID-19. Jumlah pasien COVID-19 yang mendapatkan kombinasi 3 terapi memberikan perbaikan dan perburukan klinis yang sama dengan pasien COVID-19 yang mendapatkan kombinasi 2 terapi.

Tabel 2. Hubungan antara Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik terhadap Pasien COVID-19

Terapi	Outcome Klinis		p-Value
	Perbaikan (<14 hari) N=49	Perburukan (>14 hari) N=3	
2 kombinasi	18	2	0,301
3 kombinasi	31	1	

Karakteristik pasien COVID-19 dilihat dari usia, jenis kelamin, komorbid, dan hasil laboratorium, seperti: leukosit, hemoglobin, SGOT, SGPT, thorax. Pada Tabel 3 di bawah ini adalah hasil analisis hubungan antara karakteristik pasien COVID-19 terhadap *outcome* klinis dengan menggunakan uji *chi-square*.

Tabel 3. Hubungan Karakteristik Pasien COVID-19 terhadap Outcome Klinis

Pemeriksaan Laboratorium	Kategori	Outcome Klinis		P-Value
		Perbaikan (<14 hari) N = 49	Perburukan (>14 hari) N = 3	
Usia	≤50 tahun	19	0	0,291
	>50 tahun	30	3	
Jenis kelamin	Laki-laki	27	1	0,463
	Perempuan	22	2	
Komorbid	Tidak ada	38	2	0,781
	1 komorbid	9	1	
	≥2 komorbid	2	0	

	Normal	36	2	
Leukosit	Tidak normal	13	1	0,797
	Tidak normal	39	2	

Tabel 3. Hubungan Karakteristik Pasien COVID-19 terhadap *Outcome* Klinis (Lanjutan)

Pemeriksaan Laboratorium	Kategori	Outcome Klinis		P-Value
		Perbaikan (<14 hari) N = 49	Perburukan (>14 hari) N = 3	
Hemoglobin	Normal	33	1	0,229
	Tidak normal	16	2	
SGOT	Normal	33	2	0,981
	Tidak normal	16	1	
SGPT	Normal	32	1	0,264
	Tidak normal	17	2	
Thorax	Normal	10	1	0,595
	Tidak normal	13	1	

Tidak terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, komorbid, hasil laboratorium seperti hemoglobin, SGOT, SGPT, foto thorax terhadap *outcome* klinis pasien COVID-19 ($p > 0,05$). Pada penelitian ini, didominasi pasien COVID-19 usia >50 tahun, sebanyak 30 pasien mengalami perbaikan gejala (waktu tinggal di RS <14 hari) perburukan gejala (waktu tinggal di RS lebih dari 14 hari) dengan bermacam-macam komorbid berupa pneumonia, *cerebrovascular disease* (CVA), Diabetes Melitus tipe 2, infeksi berat seperti sepsis, meningitis, pneumonia, peritonitis, dan osteomyelitis. Secara bersamaan, diabetes atau penyakit kronis lainnya pada orang yang lebih tua akan mempersulit manajemen infeksi dan memperpanjang lamanya pasien untuk rawat inap. Tinjauan di China pada 46 penelitian, menunjukkan bahwa rata-rata lama rawat inap di RS adalah 14 hari dibandingkan di luar China dengan lama rawat inap 5 hari [22].

Hasil laboratorium yang diambil pada pasien COVID-19 ini hanya mengambil hasil laboratorium terakhir pasien saat rawat inap di RS, tidak dari awal ataupun selama perawatan. Hal ini dikarenakan, tidak setiap pasien diambil darahnya dari awal masuk RS.

VII. SIMPULAN

Kesimpulan dalam penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan antara penggunaan kombinasi antivirus dan antibiotik serta karakteristik pasien terhadap *outcome* klinis pasien COVID-19. Gambaran penggunaan antibiotik dan antivirus pasien COVID-19 menunjukkan kombinasi 2 terapi terbanyak pada penggunaan remdesivir dan levofloxacin sedangkan kombinasi 3 terapi terbanyak pada penggunaan remdesivir + meropenem + moxifloxacin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya pada RS Panti Waluya Sawahan Malang atas bantuan yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian ini.

REFERENSI

- [1] S. Setiati and M. K. Azwar, "COVID-19 and Indonesia," 2020.
- [2] M. N. Hasan *et al.*, "The global case-fatality rate of COVID-19 has been declining since may 2020," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 104, no. 6, pp. 2176–2184, Jun. 2021, doi: 10.4269/ajtmh.20-1496.
- [3] G. Deng, M. Yin, X. Chen, and F. Zeng, "Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19," *Critical Care*, vol. 24, no. 1. BioMed Central Ltd., Apr. 28, 2020. doi: 10.1186/s13054-020-02902-w.
- [4] G. Lippi, C. Mattiuzzi, F. Sanchis-Gomar, and B. M. Henry, "Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy vs China," *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 10. John Wiley and Sons Inc., pp. 1759–1760, Oct. 01, 2020. doi: 10.1002/jmv.25860.
- [5] H. Surendra *et al.*, "Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study," *Lancet Reg Health West Pac*, vol. 9, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108.
- [6] R. Yulia *et al.*, "Evaluation of Antibacterial and Antiviral Drug Effectiveness in COVID-19 Therapy: A Data-Driven Retrospective Approach," *Pathophysiology*, vol. 29, no. 1, pp. 92–105, Mar. 2022, doi: 10.3390/pathophysiology29010009.
- [7] M. Rodriguez-Guerra, P. Jadhav, and T. J. Vittorio, "Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review," *Drugs Context*, vol. 10, Feb. 2021, doi: 10.7573/DIC.2020-10-3.
- [8] G. J. Baracco, "Remdesivir Use and Hospital Length of Stay - The Paradox of a Clinical Trial vs Real-Life Use," *JAMA Network Open*, vol. 4, no. 7. American Medical Association, Jul. 15, 2021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16057.
- [9] J. H. Beigel *et al.*, "Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 19, pp. 1813–1826, Nov. 2020, doi: 10.1056/nejmoa2007764.
- [10] E. S. Rosenberg *et al.*, "Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 24, pp. 2493–2502, Jun. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- [11] J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, and J. B. Cutrell, "Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 18. American Medical Association, pp. 1824–1836, May 12, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- [12] "WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation." <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277359> (accessed Jun. 06, 2023).

- [13] W. Kristanti, R. Yulia, and F. Herawati, "Analysis of Antibiotic Use in COVID-19 Patients at a Hospital in Sidoarjo," *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, vol. 9, no. 2, pp. 200–208, Aug. 2022, doi: 10.20473/jfiki.v9i22022.200-208.
- [14] I. Lisni, D. Mujianti, and A. Anggriani, "ANTIBIOTIC PROFILE FOR COVID-19 TREATMENT IN A HOSPITAL IN BANDUNG," *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 12, no. 2, pp. 99–106, 2021, [Online]. Available: www.journal.uniga.ac.id
- [15] A. H. M.Nur, H. Muflihah, and U. A. Lantika, "Hubungan antara Pemberian Remdesivir dan Durasi Rawat Inap Dibandingkan Favipiravir pada Pasien Covid-19," *Bandung Conference Series: Medical Science*, vol. 2, no. 1, pp. 319–325, 2022.
- [16] G. S. Mahardhika, T. D. Tedjamartrono, H. Zain, and E. Ismail, "Remdesivir for COVID-19 in Indonesia : A Case Series," *Respiratory Science*, vol. 1, no. 3, pp. 182–193, Jun. 2021, doi: 10.36497/respirsci.v1i3.22.
- [17] F. M. Brunkhorst *et al.*, "Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial," *JAMA*, vol. 307, no. 22, pp. 2390–2399, Jun. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.5833.
- [18] A. Kumar *et al.*, "Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis," *Crit Care Med*, vol. 38, no. 9, pp. 1773–1785, 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.
- [19] A. Yacouba, A. Olowo-okere, and I. Yunusa, "Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review," *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, vol. 20, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2021. doi: 10.1186/s12941-021-00444-9.
- [20] D. Wang *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, Mar. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [21] Purwati *et al.*, "An in vitro study of dual drug combinations of antiviral agents, antibiotics, and/or hydroxychloroquine against the SARS-CoV-2 virus isolated from hospitalized patients in Surabaya, Indonesia," *PLoS One*, vol. 16, no. 6 June, Jun. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0252302.
- [22] Y. Alimohamadi *et al.*, "Hospital length of stay for COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis" *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, vol. 17, no. 856, Jun. 2022, doi: 10.4081/mrm.2022.856.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.