

ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN PENGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT KOTA MANADO

Autry Alvian Mandagi, Baithesda

Prodi Profesi Ners, Fakultas Keperawatan dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sari Putra Indonesia Tomohon,
Jl. Perlombaan 499 Kakaskasen Dua, Kota Tomohon, 95416, Sulawesi Utara

E-mail: mandagiautry@gmail.com

Abstract

The high percentage of antibiotic prescriptions for COVID-19 patients has an impact on increasing the risk of the spread of nosocomial infections and triggering an increase in Antimicrobial Resistance globally. This research aimed to identify the type of antibiotic and factors associated with prescribing antibiotics for COVID-19 patients. Using data from the Electronic Medical Record, a retrospective descriptive-analytical study design was used to track antibiotic use in COVID-19 patients. The population in this study was all confirmed 18-year-old COVID-19 patients and above who were treated from 1 January 2021 to 5 October 2021, totaling 2089 patients. There was a significant relationship between age, comorbidities, and clinical symptoms with antibiotic use in COVID-19 patients. Also, there was a significant relationship between antibiotic use and length of stay in hospital. It is recommended that hospitals implement Antimicrobial Stewardship in hospital to optimize clinical outcomes while minimizing undesirable consequences of antibiotic use.

Keywords: antibiotic, COVID-19, risk factors

Abstrak

Tingginya persentase peresepan antibiotik pada pasien COVID-19 berdampak pada peningkatan risiko penyebaran infeksi nosokomial dan resistensi antimikroba secara global. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi jenis antibiotik dan faktor yang berhubungan dengan peresepan antibiotik untuk pasien COVID-19. Desain penelitian deskriptif-analitis retrospektif digunakan untuk melacak penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan menggunakan data dari Rekam Medis Elektronik. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19 berusia lebih dari sama dengan 18 tahun ke atas yang dirawat pada tanggal 1 Januari 2021 hingga 5 Oktober 2021 berjumlah 2089 pasien. Levofloksasin, Sefriakson, dan Azytro-mycin merupakan jenis antibiotik yang paling banyak diresepkan. Terdapat hubungan yang signifikan antara usia, penyakit penyerta, dan gejala klinis dengan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik dan lama rawat inap di rumah sakit. Disarankan agar rumah sakit menerapkan Penatagunaan Antibiotik (PGA) untuk mengoptimalkan hasil klinis sekaligus meminimalkan konsekuensi penggunaan antibiotik yang tidak diinginkan.

Kata Kunci: antibiotik, COVID-19, faktor risiko

Pendahuluan

Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di banyak wilayah di dunia. Keadaan darurat ini memiliki konsekuensi kesehatan yang luas, tidak hanya didalam hal dampak kesehatan langsung pada pasien COVID-19,

tetapi juga secara tidak langsung pada ekonomi global dan masyarakat di seluruh dunia. Banyak pasien COVID-19 diobati dengan antibiotik, sehingga ada kekhawatiran mengenai peningkatan terkait tingkat resistensi antimikroba atau AMR. (Nieuwlaet, Mbuagbaw, Mertz, dkk., 2021; van Duin, Barlow, dan Nathwani, 2020). Dampak jangka panjang COVID-19 pada

resistensi antimikroba telah diangkat sebagai perhatian serius karena peningkatan penggunaan antibiotik. Terlepas dari sifat virus dari penyakit ini, penelitian awal menunjukkan bahwa antibiotik sering diresepkan untuk pasien dengan COVID-19, sebagian besar karena dugaan koinfeksi bakteri (Rawson, Moore, Zhu, dkk., 2020; Langford, So, Raybardhan, dkk., 2020).

Meskipun prevalensi koinfeksi bakteri dan infeksi sekunder pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit relatif rendah, masing-masing sebesar 3,5% dan 14,3% (Langford, dkk., 2020), namun tingkat persepan antibiotik berkisar antara 57-95% pada pasien rawat inap (Zhou, Yu, Du, dkk., 2020; Karaba, Jones, Helsel, 2021). Selain itu, terdapat laporan peningkatan konsumsi antibiotik selama pandemi COVID-19 (Beović, Doušak, Ferreira-Coimbra, dkk., 2020; Abelenda, Padullés, Rombauts, 2020). Peresepan antibiotik yang berlebihan dapat meningkatkan risiko efek samping, infeksi nosokomial, dan resistensi antibiotik (AMR) yang mengakibatkan bakteri resisten terhadap berbagai obat (WHO, 2020).

Beberapa pedoman penggunaan antibiotik merekomendasikan memulai terapi antibiotik empiris jika ada kekhawatiran untuk pneumonia bakterial atau sepsis, tetapi untuk mengevaluasi ulang setiap hari dan menurunkan atau menghentikan jika tidak ada bukti infeksi bakteri yang diamati (WHO, 2020; IDSA, 2021; Alhazzani, Møller, Arabi, dkk., 2019). Selanjutnya, WHO menekankan pentingnya program *Antimicrobial Stewardship* (AMS) yang diadopsi oleh Indonesia menjadi Penatagunaan Antibiotik (PGA) yang dapat membantu menghindari memulai antibiotik secara refleks atau melanjutkan program pengobatan yang tidak perlu. WHO kemudian merilis pedoman yang melarang penggunaan terapi antibiotik untuk pasien

dengan infeksi COVID-19 kecuali ada tanda dan gejala infeksi bakteri.

Penelitian-penelitian terkait penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 telah dilakukan di berbagai negara. Studi terkait pedoman pengobatan COVID-19 di 10 negara Afrika (Ghana, Kenya, Uganda, Nigeria, Afrika Selatan, Zimbabwe, Botswana, Liberia, Ethiopia, dan Rwanda) dan mengungkapkan bahwa berbagai antibiotik, seperti azitromisin, doksisisiklin, klaritromisin, seftriakson, eritromisin, amoksisilin, asam amoksisilin-klavulanat, ampicilin, gentamisin, benzilpenisilin, piperasilin/tazobactam, ciprofloxacin, ceftazidime, direkomendasikan untuk digunakan dalam pengelolaan COVID-19 (Adebisi, Jimoh, Ogunkola, dkk., 2021). Satu penelitian penggunaan antibiotik di rumah sakit di Indonesia menunjukkan bahwa antibiotik azitromisin yang terbanyak digunakan (40,42%), pemberian kombinasi antibiotik terbanyak yaitu kombinasi azitromisin dan ceftriakson (28,03%), semua pasien menerima antibiotik dengan dosis dan lama terapi yang sesuai (Lisni, Mujiyanti, dan Anggriani, 2021).

Data yang menjelaskan kebutuhan dan peran antibiotik dalam COVID-19 atau hasil bagi pasien yang menerimanya masih sangat terbatas. Selain itu, sedikit yang diketahui mengenai faktor risiko yang terkait dengan penggunaan antibiotik. Hanya ada 2 penelitian sebelumnya yang mengevaluasi tren persepan dan faktor risiko persepan antibiotik. Kedua studi tersebut berfokus pada tingkat persepan, koinfeksi, dan faktor risiko yang terkait dengan persepan antibiotik dalam 48 jam pertama masuk, sehingga berfokus pada risiko infeksi bakteri yang didapat dari masyarakat (Wei, Ortwine, Mang, dkk., 2020; Vaughn, Gandhi, Petty, dkk., 2021).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dan faktor risiko terkait penggunaan antibiotik selama rawat inap.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan *retrospective descriptive analytic study* untuk melacak penggunaan antibiotik pada pasien terkonfirmasi COVID-19 menggunakan data dari *Electronic Medical Record* (EMR) di sebuah rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Manado. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat dalam rentang waktu 1 Januari 2021 sampai dengan 5 Oktober 2021, berjumlah 2089 pasien. Pasien terkonfirmasi COVID-19 berusia 18 tahun ke atas dimasukkan dalam penelitian ini. Pasien yang dirawat kembali karena COVID-19 dapat dimasukkan dalam penelitian ini. Teknik *simple random sampling* digunakan untuk menentukan subyek penelitian. Ukuran sampel dihitung menggunakan *software* G-Power versi 3.1.9.2 menggunakan χ^2 test dengan asumsi α level = 0.05, *effect size* 0.3, dan power level 0,80, didapatkan ukuran total sampel adalah 210 (ditambah 10 untuk kemungkinan data tidak lengkap), total 220 sampel.

Variabel dependen dari penelitian ini adalah penggunaan antibiotik pada pasien yang dirawat karena COVID-19, lama rawat, dan status pulang. Variabel independen meliputi usia, jenis kelamin, suku, gejala klinis, dan komorbiditas. Instrumen penelitian dibuat oleh peneliti yang berisi pertanyaan yang terkait dengan data yang akan diambil baik variabel dependen dan variabel independen.

Penelitian dimulai setelah mendapatkan ijin penelitian. Langkah selanjutnya adalah pelatihan petugas survei terkait teknis

pengumpulan dan pengolahan data. Koordinator Sistem Informasi Rumah Sakit (SIMRS) dihubungi untuk mengakses EMR. Selanjutnya, pemilihan sampel sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Data yang relevan akan didokumentasikan ke dalam program komputer, untuk selanjutnya diabstraksi, diekstraksi, dan dianalisis. Variabel dianalisis menggunakan uji Chi-square dengan nilai signifikansi $p \leq 0,05$.

Hasil

Di antara 220 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, usia terbanyak pada kelompok umur lanjut usia (21,4) dan 56,8% adalah laki-laki. Di antara 45% sampel memiliki gejala klinis berat. Sebanyak 87,7% pasien menerima setidaknya 1 rangkaian antibiotik dengan lama rawat rata-rata 14,8 dan angka kematian sebesar 28,2% (Tabel 1).

Table 1. Karakteristik Responden (n = 220)

Karakteristik	n	Persentase (%)
Umur (tahun)		
- ≤ 25	20	9,0
- 26-35	32	14,5
- 36-45	38	17,3
- 46-55	46	20,9
- 56-65	37	16,8
- >65	47	21,4
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	125	56,8
- Perempuan	95	43,2
Suku		
- Minahasa	115	52,3
- Non-Minahasa	105	47,7
Gejala klinis berat		
- Tidak	121	55,0
- Ya	99	45,0
Penyakit penyerta		
- Tidak	62	28,2
- Ya	158	71,8

Penggunaan antibiotik		
-Tidak	53	24,1
-Ya	167	75,9
Lama dirawat (mean, SD)	14,8	8,64
Status pulang		
-Pulang	158	71,8
-Meninggal	62	28,2

Table 2. Jenis Penyakit Penyerta (n= 158)

Jenis penyakit penyerta	n	Persentase (%)
-Diabetes	39	24,7
-Hipertensi	31	19,6
-Penyakit ginjal	28	17,7
-Penyakit paru-paru	24	15,2
-Artritis	10	6,3
-Penyakit jantung	8	5,1
-Keganasan	3	1,8
-Lain-lain	15	9,4

Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 158 sampel, penyakit penyerta yang terbanyak adalah diabetes (24,7%), hipertensi (19,6%), dan penyakit ginjal (17,7%).

Tabel 3 menunjukkan bahwa dari 197 pasien yang diresepkan antibiotik, jenis antibiotik terbanyak adalah Levofloksasi (30,5%), Sefriakson (17,8%), dan Azytromycin (23%).

Table 3. Jenis Antibiotik (n= 197)

Jenis antibiotik	n	Persentase (%)
-Levofloksasin	60	30,5
-Seftriakson	35	17,8
-Azytromycin	32	16,2
-Metronidazol	20	10,2
-Sefiksim	18	9,1
-Meropenem	15	7,6
-Sefadroksil	14	7,1
-Lain-lain	3	1,5

Hasil analisis bivariat ditemukan ada hubungan yang signifikan umur ($p= 0,017$), penyakit penyerta ($p= 0,004$), dan gejala klinis ($p= 0,033$) dengan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 (Tabel 4). Ditemukan juga bahwa tidak ada hubungan penggunaan antibiotik dengan status kepulangan pasien ($p= 0,503$). Sedangkan hasil uji menemukan hubungan yang signifikan penggunaan antibiotik dengan lama dirawat di rumah sakit ($p= 0,001$) (Tabel 5).

Table 4. Hasil Uji Statistik Hubungan Umur, Jenis Kelamin, Suku, Penyakit Penyerta, dan Gejala Klinis dengan Penggunaan Antibiotik

Variabel Independen	value	Significance
-Umur	15,486	0,017
-Jenis Kelamin	3,242	0,072
-Suku	1,641	0,200
-Penyakit penyerta	8,520	0,004
-Gejala klinis	4,524	0,033

Table 5. Hasil Uji Statistik Hubungan Penggunaan Antibiotik dengan Status Kepulangan dan Lama Dirawat

Variabel Dependen	value	Significance
-Status kepulangan	0,404	0,525
-Lama dirawat	15,381	<0,001

Pembahasan

Dalam penelitian terhadap pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19, kami menemukan tingkat persepsan antibiotik yang tinggi secara keseluruhan, dengan 75,9% pasien menerima antibiotik. Pasien-pasien ini juga umumnya menerima setidaknya 1 rangkaian antibiotik tambahan dalam rawat inap yang sama, sehingga meningkatkan paparan antibiotik secara keseluruhan. Temuan ini serupa dengan

hasil penelitian sebelumnya (Martin, Shulder, Dobrzynski, dkk., 2023). Hasil ini menunjukkan perlunya strategi untuk membantu dokter meresepkan antibiotik secara bijaksana pada pasien dengan COVID-19 (Zhou, dkk., 2020; IDSA, 2021). Dalam penelitian ini, tidak ditemukan tingkat infeksi yang dikonfirmasi secara mikrobiologis karena keterbatasan akses data, namun hasil penelitian serupa oleh Martin, dkk (2023) menemukan secara keseluruhan, terdapat tingkat infeksi bakteri yang dikonfirmasi secara mikrobiologis yang rendah selama rawat inap. Pasien dengan infeksi yang dikonfirmasi secara mikrobiologis lebih mungkin menerima lebih dari 1 jenis antibiotik, dirawat di ICU, dan dirawat lebih lama. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Inggris, 37 (2,7%) dari 1.396 pasien COVID-19 dilaporkan mengalami infeksi bakteri yang signifikan secara klinis dalam waktu 48 jam setelah dirawat di rumah sakit. Namun demikian, 98% pasien yang dipilih secara acak tanpa koinfeksi menerima terapi antibiotik empiris (Wang, Amin, Khanna, dkk., 2021). Pemberian antibiotik tambahan sering kali diresepkan untuk pengobatan empiris atau pengobatan infeksi nosokomial yang ditargetkan (Granata, Schiavone, Pipitone, dkk., 2022).

Levofloksasin, Sefriakson, dan Azytromycin merupakan jenis antibiotik yang paling banyak diresepkan dalam penelitian ini. Penelitian sebelumnya menunjukkan tingginya tingkat penggunaan antibiotik spektrum luas untuk terapi empiris awal pada pasien COVID-19 (Zhou, dkk., 2020; Rawson, Moore, Zhu, dkk., 2020). Selama pemberian antibiotik awal, 37% pasien diturunkan ke terapi yang lebih sempit. Tidak mengherankan, pasien yang menerima antibiotik dosis kedua lebih mungkin menerima antibiotik spektrum luas; lebih dari separuh pasien yang menerima lebih dari 1 rangkaian antibiotik

dirawat karena gejala pneumonia dan diberi resep beta-laktam anti-pseudomonal atau vankomisin. Kultur pernapasan diperoleh hanya pada 32% pasien, dan banyak yang menerima pengobatan empiris untuk gejala pneumonia. Rendahnya jumlah kultur pernapasan yang diperoleh mungkin disebabkan oleh gejala penyakit, dimana sebagian besar pasien mengalami batuk kering dan non-produktif (Zhou, dkk., 2020). Selain itu, terbatasnya APD pada awal pandemi menciptakan tantangan tambahan dalam memperoleh kultur pernapasan karena kekhawatiran penularan dan aerosolisasi. Selain itu, permasalahan pengumpulan laboratorium dan terbatasnya sumber daya untuk pengambilan sampel spesimen pada awal pandemi mungkin berperan dalam penurunan pengambilan sampel. Jika memungkinkan, memperoleh kultur pernapasan dan data mikrobiologi lainnya pada pasien yang diobati dengan antibiotik spektrum luas berpotensi membantu mengurangi peningkatan terapi. Ketika antibiotik dimulai untuk, fokus pada durasi terapi antibiotik yang tepat merupakan inisiatif penatalayanan yang berguna (Marthin, dkk., 2023).

Tantangan utama pada awal pandemi, hanya sedikit informasi yang diketahui mengenai gejala COVID-19, perkembangan penyakit, dan tingkat koinfeksi bakteri. Peneliti berasumsi bahwa ketika penyedia layanan kesehatan menghadapi tantangan baru selama pandemi COVID-19, keputusan klinis sering kali ditentukan melalui pendekatan "mode krisis", dalam arti melihat kondisi pasien, sehingga menyebabkan tingkat penggunaan antibiotik awal yang lebih tinggi. Selain itu, pengobatan antivirus yang efektif masih dalam pengembangan. Oleh karena itu, rekomendasi awal seringkali mendorong penggunaan antibiotik, termasuk praktik dan pedoman kelembagaan merekomendasikan pemberian antibiotik empiris pada sebagian

besar pasien COVID-19. Ada kemungkinan bahwa seiring dengan semakin banyaknya informasi yang tersedia, para dokter memperoleh pemahaman yang lebih baik tentang gambaran COVID-19 dari waktu ke waktu, namun, data yang dipublikasikan tentang rendahnya tingkat koinfeksi bakteri baru tersedia pada akhir tahun 2020 (Karaba, dkk., 2021; Vaughn, dkk., 2021).

Pasien dengan gejala klinis berat berhubungan signifikan dengan menerima setidaknya 1 rangkaian antibiotik. Temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya, yang menemukan bahwa pasien lebih mungkin menerima antibiotik jika mereka menderita penyakit serius saat datang ke rumah sakit (Vaughn, dkk., 2021). Penelitian ini unik karena mengevaluasi persepan antibiotik awal terkait infeksi bakteri di komunitas dan persepan antibiotik. setelah 48 jam awal, lebih mencerminkan persepan untuk infeksi sekunder.

Penelitian ini juga menemukan bahwa penggunaan antibiotik erat kaitannya dengan memanjangnya masa dirawat dengan rata-rata 14,8 hari. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Yin, Xu, Li, dkk. (2022) dengan waktu rawat inap rata-rata 14,6 hari. Hal ini mungkin dapat dijelaskan karena pasien dengan COVID-19 sering kali harus dirawat di rumah sakit dalam waktu lama karena proses penyakit yang mendasarinya. Rawat inap yang berkepanjangan juga dapat meningkatkan potensi paparan antibiotik tambahan. Oleh karena itu, penting untuk memahami tren persepan antibiotik dan faktor risiko terkait setelah 48 jam pertama. Temuan ini menekankan perlunya penatalayanan selama rawat inap.

Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah desain retrospektifnya. Data laboratorium dan mikrobiologi yang dikumpulkan tidak konsisten pada semua pasien. Lama rawat

inap dikaitkan dengan penggunaan antibiotik yang lebih tinggi. Namun, sulit untuk mengatakan bahwa hal ini merupakan faktor risiko persepan antibiotik yang sebenarnya. Sebaliknya, perbedaan ini mungkin disebabkan karena jumlah resep antibiotik yang lebih tinggi pada pasien yang sakit kritis dan mungkin perawatan yang lebih lama, sehingga menyebabkan peningkatan risiko infeksi nosokomial dan pemberian antibiotik berikutnya. Selain itu, kami tidak melakukan analisis yang disesuaikan dengan waktu. Keterbatasan lainnya adalah sebagian besar pasien dalam penelitian kami menerima 2-3 rangkaian antibiotik, yang dapat mempengaruhi kemampuan kami untuk mendeteksi perbedaan antar kelompok antibiotik. Pada awal pandemi, sebagian besar pasien COVID-19 di fasilitas kesehatan menerima antibiotik. sehingga sulit untuk menilai faktor risiko penggunaan antibiotik pada pasien yang dirawat karena COVID-19 di awal penelitian ketika penggunaan antibiotik merupakan hal yang rutin.

Kesimpulan

Ada hubungan yang signifikan umur, penyakit penyerta, dan gejala klinis dengan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19. Ditemukan juga bahwa ada hubungan yang signifikan penggunaan antibiotik dengan lama rawat di rumah sakit. Direkomendasikan bagi rumah sakit untuk perlunya mengimplementasikan Penatalaksanaan Antibiotik (PGA) di semua unit terkait untuk mengoptimalkan hasil klinis sambil meminimalkan konsekuensi yang tidak diinginkan dari penggunaan antibiotik.

Ucapan Terima Kasih

Diucapkan terima kasih kepada Dirjen Diktiristek-Kemendikbudristek RI, atas dukungan dana hibah DRTPM – Penelitian Dosen Pemula (PDP) tahun 2023.

Daftar Pustaka

- Abelenda-Alonso, G., Padullés, A., Rombauts, A., Gudiol, C., Pujol, M., Alvarez-Pouso, C., ... & Carratalà, J. (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: a biphasic pattern. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(11), 1371-1372.
- Adebisi, Y. A., Jimoh, N. D., Ogunkola, I. O., Uwizeyimana, T., Olayemi, A. H., Ukor, N. A., & Lucero-Prisno, D. E. (2021). The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Tropical medicine and health*, 49(1), 1-5.
- Alhazzani, W., Möller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., ... & Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 46(5), 854-887.
- Beović, B., Doušak, M., Ferreira-Coimbra, J., Nadrah, K., Rubulotta, F., Belliato, M., ... & Erdem, H. (2020). Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(11), 3386-3390.
- Granata, G., Schiavone, F., Pipitone, G., Taglietti, F., & Petrosillo, N. (2022). Antibiotics use in COVID-19 patients: a systematic literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 7207.
- IDSA. Co-infection and antimicrobial stewardship. Dipublikasi Juni, 2021. Diakses pada 20 Agustus 2023.
- <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/co-infection-and-Antimicrobial-Stewardship/>
- Karaba, S. M., Jones, G., Helsel, T., Smith, L. L., Avery, R., Dzintars, K., ... & Fabre, V. (2021, January). Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients, a multicenter study. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 8, No. 1, p. ofaa578). US: Oxford University Press.
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., ... & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 26(12), 1622-1629.
- Lisni, I., Mujianti, D., & Anggriani, A. (2021). Antibiotic Profile For Covid-19 Treatment in a Hospital in Bandung". *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(2), 99-106.
- Martin, A. J., Shulder, S., Dobrzynski, D., Quartuccio, K., & Pillinger, K. E. (2023). Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients. *Journal of pharmacy practice*, 36(2), 256-263.
- Nieuwlaat, R., Mbuagbaw, L., Mertz, D., Burrows, L. L., Bowdish, D. M., Moja, L., ... & Schünemann, H. J. (2021). Coronavirus disease 2019 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), 1657-1659.

- Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., ... & 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), 2459-2468.
- van Duin, D., Barlow, G., & Nathwani, D. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: a debate. *JAC-antimicrobial resistance*, 2(3), dlaa053.
- Vaughn, V. M., Gandhi, T. N., Petty, L. A., Patel, P. K., Prescott, H. C., Malani, A. N., ... & Flanders, S. A. (2021). Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 72(10), e533-e541.
- Wang, L., Amin, A. K., Khanna, P., Aali, A., McGregor, A., Bassett, P., & Gopal Rao, G. (2021). An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 796-803.
- Wei, W., Ortwine, J. K., Mang, N. S., Joseph, C., Hall, B. C., & Prokesch, B. C. (2020). Limited role for antibiotics in COVID-19: scarce evidence of bacterial coinfection. *medRxiv*, 2020-06.
- World Health Organization 2. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.
- Yin, X., Xu, X., Li, H., Jiang, N., Wang, J., Lu, Z., ... & Gong, Y. (2022). Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *International journal of antimicrobial agents*, 59(1), 106462.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.