

12-31-2022

Association between Early Antibiotic Administration and In-Hospital Mortality in Moderate and Severe COVID-19 Patients

Lie Khie Chen

1. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta 2. Komite Program Pengendalian Resistensi Antimikroba, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, drkhiechen@gmail.com

Jason Nathanael

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, drkhiechen@gmail.com

Sharifah Shakinah

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, sharifah.shakinah@gmail.com

Adeline Pasaribu

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, drkhiechen@gmail.com

Robert Sinto

1. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 2. Komite Program Pengendalian Resistensi Antimikroba, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, rsinto@yahoo.com



See next page for additional authors
Recommended Citation

Chen, Lie Khie; Nathanael, Jason; Shakinah, Sharifah; Pasaribu, Adeline; Sinto, Robert; Nainggolan, Leonard; and Susilo, Adityo (2022) "Association between Early Antibiotic Administration and In-Hospital Mortality in Moderate and Severe COVID-19 Patients," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 4, Article 19.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i4.1019

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss4/19>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Association between Early Antibiotic Administration and In-Hospital Mortality in Moderate and Severe COVID-19 Patients

Authors

Lie Khie Chen, Jason Nathanael, Sharifah Shakinah, Adeline Pasaribu, Robert Sinto, Leonard Nainggolan, and Adityo Susilo

Hubungan Pemberian Antibiotik Dini terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 Derajat Sedang dan Berat

Association between Early Antibiotic Administration and In-Hospital Mortality in Moderate and Severe COVID-19 Patients

Lie Khie Chen^{1,2}, Jason Nathanael³, Sharifah Shakinah¹, Adeline Pasaribu¹, Robert Sinto^{1,2}, Leonard Nainggolan^{1,2}, Adityo Susilo^{1,2}

¹Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Komite Program Pengendalian Resistensi Antimikroba, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Korespondensi:

Lie Khie Chen. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro No 71 Jakarta Pusat 10430. Email: drkhiechen@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pasien COVID-19 sedang dan berat umumnya mendapat terapi antibiotik dengan pertimbangan kemungkinan koinfeksi atau infeksi sekunder yang secara klinis sulit dibedakan dengan gejala COVID-19. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat mengakibatkan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik meningkat, yang berhubungan dengan luaran buruk pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh antara pemberian antibiotik dini terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat sedang dan berat.

Metode. Penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Data diperoleh dari rekam medis pasien yang dirawat selama bulan Maret hingga September 2020. Pasien yang didefinisikan menerima antibiotik dini adalah pasien yang menerima antibiotik <24 jam setelah admisi. Luaran yang dinilai adalah kematian dalam perawatan rumah sakit. Analisis data dilakukan dengan program SPSS versi 20.0.

Hasil. Dari 180 pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, sebanyak 108 diinklusikan dalam penelitian ini, 74 (68,5%) di antaranya adalah pasien dengan derajat sedang dan 34 (31,5%) dengan derajat berat. Antibiotik dini diberikan pada 79 (73,1%) subjek dengan median waktu mulai antibiotik satu hari. Hasil analisis bivariat tidak ditemukan pengaruh bermakna pemberian antibiotik dini terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 dengan sedang atau berat ($p=0,42$). Analisis sub-grup berdasarkan derajat penyakit juga tidak menemukan hasil yang bermakna.

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian antibiotik dini terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat sedang dan berat.

Kata Kunci: Antibiotik dini, COVID-19 derajat sedang dan berat, mortalitas

ABSTRACT

Introduction. Patients with moderate and severe COVID-19 generally receive antibiotic therapy with consideration of the possibility of co-infection or secondary bacterial infection which clinically is difficult to distinguish from COVID-19 symptoms. Overuse of antibiotics can lead to an increased risk of bacterial resistance to antibiotics which is associated with poor outcomes in COVID-19 patients. This study aimed to assess the effect of early antibiotic administration on mortality in moderate and severe COVID-19 patients.

Methods. An observational study with a retrospective cohort design was conducted at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Data were obtained from medical records of patients admitted from March to September 2020. Patients who received early antibiotics were defined as patients who received antibiotics <24 hours after admission. The outcome assessed was death in hospital care. Data analysis was carried out using SPSS version 20 program.

Results. 180 COVID-19 patients were hospitalized at Dr. Cipto Mangunkusumo hospital, 108 subjects were included in this study, 74 (68.5%) with moderate degrees and 34 (31.5%) with severe degrees. Early antibiotics were administered to 79 (73.1%) subjects with a median start time of one day. The results of the bivariate analysis did not find a significant effect of early antibiotic administration on mortality in moderate or severe COVID-19 patients ($p=0.42$). Subgroup analysis based on the degree of disease also found no significant results.

Conclusion. There is no relationship between early antibiotic administration and mortality of moderate and severe COVID-19 patients.

Keywords: Early antibiotics, moderate and severe COVID-19, mortality

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi saluran napas yang diakibatkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Hingga Juni 2022 COVID-19 telah mengakibatkan hampir 6,2 juta kematian dengan jumlah kasus mencapai 530 juta kasus di seluruh dunia.¹ COVID-19 memiliki spektrum penyakit yang luas, dari asimtomatik hingga gejala berat yang membutuhkan perawatan lanjutan di ruang intensif.²

Infeksi COVID-19 merupakan infeksi virus, sehingga penggunaan antibiotik rutin tidak direkomendasikan, namun sebagian besar pasien yang dirawat dengan COVID-19 umumnya akan mendapatkan antibiotik secara dini. Hal tersebut mempertimbangkan kemungkinan koinfeksi atau infeksi sekunder bakteri yang secara klinis sulit dibedakan dari gejala COVID-19.³ Meta-analisis yang dilakukan oleh Langford, dkk.⁴ melaporkan proporsi koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 sebesar 3,5% dengan proporsi infeksi bakteri sekunder sebesar 14,3%. Namun, 71,9% pasien COVID-19 yang menjalani perawatan mendapatkan antibiotik. Hal ini menunjukkan besarnya penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan indikasi yang kurang tepat, sehingga penggunaannya perlu dievaluasi dan diregulasi lebih jauh.

Penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat mengakibatkan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik meningkat, serta dapat memengaruhi komposisi flora normal tubuh yang dapat berujung pada disbiosis. Penelitian oleh Yin, dkk.⁵ menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan antibiotik dini pada pasien COVID-19 dengan progresi perburukan infeksi COVID-19. Namun, hasil ini masih belum sejalan dengan penelitian lain seperti penelitian oleh Buetti, dkk.⁶ dan Schons, dkk.⁷ yang menunjukkan tidak ada hubungan antara pemberian antibiotik dini dan mortalitas serta progresivitas pada pasien COVID-19. Untuk itu, penelitian lebih jauh mengenai peranan pemberian antibiotik dini terhadap luaran kematian pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang-berat dibutuhkan untuk melihat hubungan antara pemberian antibiotik dini dan luaran pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, menggunakan data dari rekam medis pasien dewasa usia lebih dari 18 tahun, yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. Populasi penelitian ini adalah pasien COVID-19 terkonfirmasi *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan klinis gejala sedang hingga kritis yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, dalam kurun waktu Maret

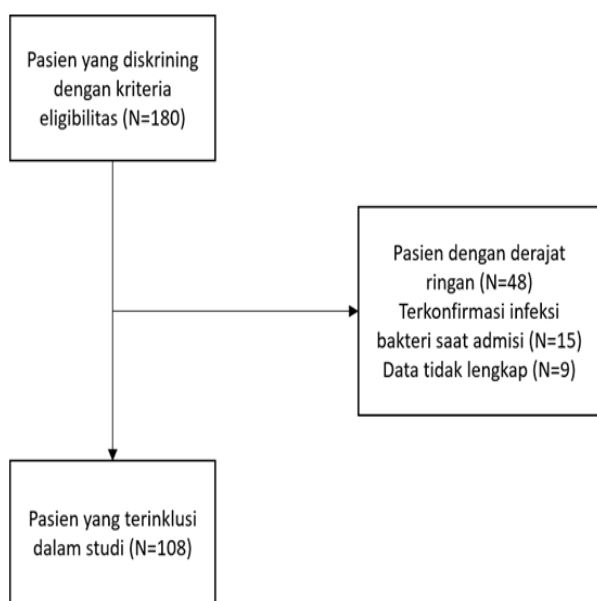
hingga September 2021. Pengambilan subjek dilakukan secara konsekutif. Eksklusi dilakukan apabila data rekam medis yang didapatkan tidak lengkap, pasien sudah mendapatkan antibiotik sebelum perawatan rumah sakit, dan pasien terkonfirmasi koinfeksi bakteri saat admisi.

Infeksi COVID-19 pada penelitian ini didefinisikan sebagai adanya klinis gejala demam dan infeksi saluran napas disertai hasil positif PCR yang didapatkan dari swab nasofaring dan/atau swab tenggorok. Derajat COVID-19 dibagi berdasarkan kriteria *World Health Organization*. Kelompok yang menerima antibiotik dini adalah kelompok pasien yang mendapatkan antibiotik empirik pada hari admisi (<24 jam). Waktu pemberian antibiotik didefinisikan sebagai lama waktu hari admisi sampai pemberian antibiotik, komorbiditas didefinisikan sebagai penyakit penyerta pasien yang termasuk di dalam indeks Charlson. Koinfeksi bakteri didefinisikan sebagai adanya patogen selain SARS-CoV-2 yang ditemukan pada pasien dalam kurun 48 jam dari admisi pasien di rumah sakit. Sedangkan, infeksi bakteri sekunder didefinisikan sebagai adanya patogen selain SARS-CoV-2 yang ditemukan dari sampel yang diambil lebih dari 48 jam setelah admisi rumah sakit. Pemeriksaan identifikasi patogen dilakukan berdasarkan penilaian dokter penanggung jawab pasien. Pasien tanpa adanya bukti hasil pemeriksaan identifikasi patogen, dianggap tidak mengalami infeksi bakteri sekunder atau koinfeksi.

Luaran primer pada penelitian ini adalah kematian dalam perawatan. Kematian dinilai berdasarkan pencatatan rekam medis pada periode perawatan yang sama. Analisis perbedaan proporsi mortalitas antara kelompok yang menggunakan antibiotik dini dan yang tidak menggunakan antibiotik dini dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* jika memenuhi asumsi analisis atau analisis *Fischer exact test* jika tidak memenuhi. Analisis kematian disajikan dalam bentuk risiko relatif (RR) dengan Interval Kepercayaan (IK) 95%. Penelitian merupakan bagian dari studi Penggunaan Antibiotik pada COVID-19 di RS Dr. Cipto Mangunkusumo dan telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia nomor 1454/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020.

HASIL

Skrining dilakukan pada 180 pasien COVID-19 yang dirawat inap. Sebanyak 48 pasien tereksklusi karena memiliki derajat penyakit ringan, 15 pasien tereksklusi karena terkonfirmasi memiliki infeksi bakteri saat admisi, 9 pasien tereksklusi akibat ketidakterediaan data yang lengkap. Dengan demikian, terdapat 108 pasien yang diinklusi sebagai jumlah sampel total akhir (Gambar 1).



Gambar 1. Skrining eligibilitas sampel penelitian

Median usia subjek pada penelitian ini adalah 48,5 tahun (rentang 20-79 tahun). Mayoritas subjek (56,4%) berjenis kelamin laki-laki. Sebanyak 74 (68,5%) subjek dengan derajat sedang dan 31 (31,5%) berat. Sebanyak 79 (73,1%) subjek menerima antibiotik dini, dengan median waktu mulai antibiotik 1 hari (1-6 hari). Koinfeksi bakteri didapatkan pada 10,2% subjek, sedangkan infeksi bakteri sekunder didapatkan pada 16,6% subjek. Karakteristik subjek selengkapnya disajikan pada Tabel 1

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	N=108
Usia (tahun), median (rentang)	48,5 (20-79)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	61 (56,4)
Perempuan	47 (43,6)
Derajat COVID-19, n (%)	
Sedang	74 (68,5)
Berat	34 (31,5)
Komorbiditas, n (%)	
Diabetes melitus	19 (31,2)
Hipertensi	34 (55,7)
Gagal ginjal kronis	7 (11,4)
Gagal jantung kronis	2 (3,3)
Keganasan	9 (14,7)
Asma	6 (9,8)
Lainnya	15 (13,8)
Pemberian antibiotik dini, n (%)	79 (73,1)
Waktu mulai antibiotik (hari), median (rentang)	1 (1-6)
Koinfeksi bakteri, n (%)	11 (10,2)
Infeksi bakteri sekunder, n (%)	18 (16,6)
Kematian, n (%)	22 (20,3)

Kelompok subjek yang menerima antibiotik dini memiliki proporsi mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak menerima antibiotik dini (22,7% vs. 13,7%). Dari analisis univariat pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara mortalitas pada kelompok yang menerima antibiotik dini dan kelompok yang tidak diberikan antibiotik dini ($p=0,421$) (Tabel 2).

Hasil analisis mortalitas dalam rawatan berdasarkan derajat COVID-19, pada kelompok COVID-19 dengan derajat sedang terdapat 8 (10,8%) subjek mengalami mortalitas, sedangkan pada kelompok COVID-19 derajat berat terdapat 14 (41,1%) subjek yang mengalami mortalitas dalam rawatan rumah sakit.

Sebanyak 53 (71,6%) dan 26 (76,4%) subjek menerima antibiotik dini pada subgrup COVID-19 derajat sedang dan berat secara berturut-turut. Hasil analisis hubungan antara pemberian antibiotik dini dan mortalitas dalam rawatan rumah sakit berdasarkan derajat COVID-19 menunjukkan mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok yang menerima antibiotik dini (13,2% vs. 4,76%) pada COVID-19 derajat sedang, maupun derajat berat (42,3% vs. 37,5%). Namun, perbedaan pada keduanya tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$) (Tabel 2).

DISKUSI

Hingga saat ini, belum terdapat rekomendasi baku mengenai pemberian antibiotik pada penderita COVID-19. Berdasarkan pedoman tata laksana COVID-19 yang dikeluarkan oleh lima organisasi profesi di Indonesia, direkomendasikan penggunaan antibiotik pada COVID-19 sedang hingga berat dengan mempertimbangkan indikasi klinis sesuai dengan penilaian dokter penanggung jawab pasien. Namun, meta-analisis oleh Langford, dkk.⁴ menunjukkan 71,9% pasien COVID-19 yang menjalani perawatan mendapatkan antibiotik. Hal ini menunjukkan tingginya angka penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19.

Potensi penggunaan antibiotik yang berlebihan pada era pandemi COVID-19 menjadi ancaman global karena berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian resistensi antibiotik. Pemberian antibiotik dalam kurun waktu 24 jam pertama pada infeksi bakteri direkomendasikan dengan mempertimbangkan kondisi klinis dan pemeriksaan penunjang yang mendukung diagnosis.⁸ Studi oleh Yin, dkk.⁵ menunjukkan adanya hubungan antara pemberian antibiotik dini dengan perburukan COVID-19 dan pemanjangan lama rawat pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Namun, studi lain oleh Buetti, dkk.⁶ menunjukkan hasil yang

Tabel 2. Hubungan terapi antibiotik dini dengan mortalitas pada pasien COVID-19

		Meninggal; n (%)	Tidak meninggal; n (%)	Nilai p	RR (IK 95%)
Seluruh subjek	Menerima antibiotik dini	18 (22,7)	61 (78,3)	0,421	1,65 (0,61-4,47)
	Tidak menerima antibiotik dini	4 (13,7)	25 (86,3)		
COVID-19 derajat sedang	Menerima antibiotik dini	7 (13,2)	46 (86,8)	0,27	2,77 (0,36- 21,19)
	Tidak menerima antibiotik dini	1 (4)	20 (96)		
COVID-19 derajat berat	Menerima antibiotik dini	11 (42,3)	15 (57,7)	>0,99	1,12 (0,41 -3,06)
	Tidak menerima antibiotik dini	3 (37,5)	5 (62,5)		

berbeda, dimana pemberian antibiotik dini pada pasien COVID-19 tidak berhubungan baik terhadap mortalitas maupun terhadap infeksi nosokomial yang terjadi pada pasien dengan COVID-19 kritis.

Pada studi ini, mayoritas penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dilakukan secara dini pada 73,1% subjek (71,6% derajat sedang dan 76,4% derajat berat). Angka penggunaan antibiotik dini pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan studi-studi lain yang berkisar pada 46,8-66% dari subjek penelitian. Hal ini mungkin terjadi karena pada studi lain, yang diikutsertakan adalah kelompok subjek dengan derajat COVID-19 tidak berat, sedangkan pada studi ini terdiri dari 31,5% subjek dengan derajat COVID-19 berat. Tingginya angka penggunaan antibiotik, khususnya antibiotik dini pada subjek penelitian kami mungkin disebabkan adanya rekomendasi penggunaan antibiotik pada pasien dengan derajat COVID-19 berat, sesuai dengan pedoman tata laksana COVID-19 yang dikeluarkan oleh lima organisasi profesi di Indonesia.⁹

Kejadian koinfeksi bakteri maupun infeksi bakteri sekunder pada penelitian ini ditemukan hanya pada 10,2% dan 16,6% subjek. Hasil ini mirip dengan penelitian lain yang menilai mengenai kejadian infeksi bakteri sekunder pada pasien COVID-19, yakni berkisar 14,3%.⁴ Kejadian koinfeksi bakteri pada 10,2% subjek menjadi salah satu justifikasi penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap.

Pada studi ini tidak didapatkan pengaruh pemberian antibiotik secara dini terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat. Analisis subgroup berdasarkan derajat penyakit juga tidak menemukan pengaruh pemberian antibiotik dini terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat sedang maupun COVID-19 derajat berat. Studi serupa juga telah melaporkan hasil yang sama dengan studi ini. Studi Buetti, dkk.⁶ membandingkan mortalitas pasien yang menerima antibiotik dini dengan pasien yang tidak menerima antibiotik dini pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis dari tujuh rumah sakit di Switzerland. Studi tersebut menemukan proporsi mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok pasien yang menerima antibiotik, namun tidak

ditemukan perbedaan yang signifikan ($p=0,86$). Pemberian antibiotik dini juga ditemukan tidak memengaruhi luaran kejadian infeksi nosokomial seperti *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) infeksi saluran kemih, kolitis, kandidemia, maupun *Catheter-Related Bloodstream Infection* (CRBSI). Karakteristik demografi pasien (usia, jenis kelamin, komorbiditas) maupun intervensi lain (kortikosteroid, antivirus, tocilizumab) yang dapat menjadi perancu hasil tidak ditemukan berbeda bermakna antara kedua kelompok.⁶

Sampai saat ini, peran antibiotik dalam pengobatan pasien COVID-19 masih merupakan suatu hal yang kontroversial. Disamping mekanisme biologis dari manfaat pemberian antibiotik pada pasien COVID-19, proporsi infeksi sekunder dan koinfeksi yang rendah pada pasien COVID-19 dapat mengakibatkan hasil yang tidak signifikan atau bahkan memperburuk kondisi pasien mempertimbangkan efek samping obat. Penelitian oleh Liu, dkk.¹⁰ menunjukkan bahwa pemberian antibiotik memiliki risiko kematian yang lebih tinggi secara signifikan. Penelitian lain oleh Yin, dkk.⁵ menunjukkan bahwa pemberian antibiotik dini pada pasien COVID-19 berhubungan dengan progresi perburukan klinis. Namun, hasil ini tidak sejalan dengan studi lain seperti studi Schons, dkk.⁷ yang tidak menemukan hubungan pemberian antibiotik dengan mortalitas maupun progresi ke derajat kritis yang lebih rendah pada 996 pasien COVID-19. Hasil analisis subgroup berdasarkan derajat beratnya COVID-19 pada studi kami menunjukkan bahwa pemberian antibiotik dini tidak berhubungan dengan kematian, baik pada kelompok COVID-19 sedang maupun COVID-19 berat.

Dampak dari penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak rasional pada pasien COVID-19 telah dilaporkan pada berbagai studi yang mendapati peningkatan mikroorganisme resisten antibiotik selama pandemi COVID-19.¹¹ Sebuah studi retrospektif oleh Tiri, dkk.¹² menemukan bahwa insiden kolonisasi *Enterobacter* yang resisten terhadap *carbapenem* meningkat dari 6,7% pada 2019 menjadi 50% pada Maret sampai April 2020. Upaya implementasi prinsip penatagunaan antibiotik yang tepat perlu untuk ditingkatkan lagi, berkaitan dengan

tingginya angka penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19. Upaya lanjutan seperti reevaluasi kondisi klinis dan evaluasi pemeriksaan penunjang perlu dilakukan. Selain itu, langkah-langkah khusus seperti deesklasi dan penghentian antibiotik bila terdapat perbaikan klinis pasien juga perlu dilaksanakan untuk mencegah semakin tingginya resistensi antimikroba.

Limitasi dari penelitian ini adalah pengumpulan data dengan cara retrospektif menggunakan data sekunder rekam medis pasien. Hal tersebut mungkin dapat mengakibatkan pencatatan luaran lain selain kematian tidak terdokumentasi dengan baik.

SIMPULAN

Sebanyak 73,1% subjek dengan COVID-19 derajat sedang dan berat menerima antibiotik secara dini, dengan 71,6% pada subjek COVID-19 derajat sedang dan 76,4% derajat berat. Pemberian antibiotik dini tidak memengaruhi mortalitas pasien COVID-19 derajat sedang dan berat. Terapi antibiotik pada COVID-19 sebaiknya diberikan atas indikasi terjadinya koinfeksi atau infeksi sekunder akibat bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://covid19.who.int/table>
- 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):516.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
- Yin X, Xu X, Li H, Jiang N, Wang J, Lu Z, et al. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(1):106462.
- Buetti N, Mazzuchelli T, Priore EL, Balmelli C, Llamas M, Pallanza M, et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):e148–9.
- Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, et al. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. *Infection*. 2021;50(2):423–36.
- Nauc ler P, Huttner A, van Werkhoven CH, Singer M, Tattevin P, Einav S, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):175–81.
- Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al. Pedoman tata laksana COVID-19, edisi 4. 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), 2022.
- Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107157.
- Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324.
- Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med*. 2020;9(9):2744.