

Table Of Content

Journal Cover	2
Author[s] Statement	3
Editorial Team	4
Article information	5
Check this article update (crossmark)	5
Check this article impact	5
Cite this article	5
Title page	6
Article Title	6
Author information	6
Abstract	6
Article content	7

Academia Open



By Universitas Muhammadiyah Sidoarjo

Originality Statement

The author[s] declare that this article is their own work and to the best of their knowledge it contains no materials previously published or written by another person, or substantial proportions of material which have been accepted for the published of any other published materials, except where due acknowledgement is made in the article. Any contribution made to the research by others, with whom author[s] have work, is explicitly acknowledged in the article.

Conflict of Interest Statement

The author[s] declare that this article was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright Statement

Copyright © Author(s). This article is published under the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) licence. Anyone may reproduce, distribute, translate and create derivative works of this article (for both commercial and non-commercial purposes), subject to full attribution to the original publication and authors. The full terms of this licence may be seen at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

EDITORIAL TEAM

Editor in Chief

Mochammad Tanzil Multazam, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Managing Editor

Bobur Sobirov, Samarkand Institute of Economics and Service, Uzbekistan

Editors

Fika Megawati, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Mahardika Darmawan Kusuma Wardana, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Wiwit Wahyu Wijayanti, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Farkhod Abdurakhmonov, Silk Road International Tourism University, Uzbekistan

Dr. Hindarto, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Evi Rinata, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

M Faisal Amir, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Dr. Hana Catur Wahyuni, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Complete list of editorial team ([link](#))

Complete list of indexing services for this journal ([link](#))

How to submit to this journal ([link](#))

Article information

Check this article update (crossmark)



Check this article impact (*)



Save this article to Mendeley



(*) Time for indexing process is various, depends on indexing database platform

Antibiotics and Antivirals in COVID-19: Clinical Outcomes

Pengaruh Obat Antibiotik & Antivirus pada Pasien COVID-19: Pedoman Tatalaksana Edisi 3 (2020)

Godeliva Adriani Hendra, godeliva.adriani@machung.ac.id, (1)

Universitas Ma Chung, Indonesia, Indonesia

Monika Turnip, godeliva.adriani@machung.ac.id, (0)

Universitas Ma Chung, Indonesia, Indonesia

FX. Haryanto Susanto, godeliva.adriani@machung.ac.id, (0)

Universitas Ma Chung, Indonesia, Indonesia

⁽¹⁾ Corresponding author

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 ($p>0,05$).

Highlights:

- Excessive expression of inflammatory markers contributes to the clinical manifestations of COVID-19.
- Combination therapy of antiviral drugs and antibiotics is commonly used for COVID-19 patients.
- The study found no significant relationship between the use of antibiotics and antiviral drugs and the clinical outcomes of COVID-19 patients

Keywords: antibiotics, antiviruses, COVID-19, clinical improvement, clinical deterioration

Published date: 2023-07-04 00:00:00

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 terbilang 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. 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.

METODE

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.

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.

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.

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.

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.

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 + Ceftriaxone	1		
Remdesivir + Amoxicilin + Asam klavulanat	2		

Table 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)
Remdesivir + Meropenem + Levofloxacin	1		

Table 2. *Gambaran Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik pada Pasien COVID-19 (Lanjutan)*

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 [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 astrosit [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.

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

Table 3. Hubungan antara Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik terhadap Pasien COVID-19

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*.

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

Table 4. 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	
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	

Table 5. Hubungan Karakteristik Pasien COVID-19 terhadap Outcome Klinis (Lanjutan)

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.

KESIMPULAN

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.

References

1. S. Setiati dan MK Azwar, "COVID-19 and Indonesia," dalam Proc. Konferensi Internasional tentang Penyakit Menular (ICID), 2020, hlm. 1-5.
2. MN Hasan et al., "Tingkat fatalitas kasus global COVID-19 telah menurun sejak Mei 2020," *Am. J. Trop. Kedokteran Hyg.*, vol. 104, tidak. 6, hlm. 2176-2184, Juni 2021, doi: 10.4269/ajtmh.20-1496.
3. G. Deng, M. Yin, X. Chen, dan F. Zeng, "Penentu klinis untuk kematian 44.672 pasien COVID-19," *Crit. Peduli*, vol. 24, tidak. 1, 28 April 2020, doi: 10.1186/s13054-020-02902-w.
4. G. Lippi, C. Mattiuzzi, F. Sanchis-Gomar, dan BM Henry, "Karakteristik klinis dan demografi pasien yang meninggal akibat COVID-19 di Italia vs China," *J. Med. Virol.*, vol. 92, tidak. 10, hlm. 1759-1760, Oktober 2020, doi: 10.1002/jmv.25860.
5. H. Surendra et al., "Karakteristik klinis dan mortalitas terkait COVID-19 di Jakarta, Indonesia: Studi kohort retrospektif berbasis rumah sakit," *Lancet Reg. Health West Pac.*, vol. 9 April 2021, doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108.
6. R. Yulia et al., "Evaluasi Efektivitas Obat Antibakteri dan Antivirus dalam Terapi COVID-19: Pendekatan Retrospektif Berbasis Data," *Patofisiologi*, vol. 29, tidak. 1, hlm. 92-105, Maret 2022, doi: 10.3390/patofisiologi29010009.
7. M. Rodriguez-Guerra, P. Jadhav, dan TJ Vittorio, "Pengobatan saat ini pada penyakit COVID-19: tinjauan cepat," *Drugs Context*, vol. 10 Februari 2021, doi: 10.7573/DIC.2020-10-3.
8. GJ Baracco, "Penggunaan Remdesivir dan Lama Menginap di Rumah Sakit - Paradoks Uji Coba Klinis vs Penggunaan di Kehidupan Nyata," *JAMA Network Open*, vol. 4, tidak. 7, 15 Juli 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16057.
9. JH Beigel et al., "Remdesivir untuk Pengobatan Covid-19 — Laporan Akhir," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, tidak. 19, hlm. 1813-1826, November 2020, doi: 10.1056/nejmoa2007764.
10. ES Rosenberg et al., "Asosiasi Pengobatan dengan Hydroxychloroquine atau Azitromisin dengan Kematian di Rumah Sakit pada Pasien dengan COVID-19 di Negara Bagian New York," *JAMA - J. Am. Kedokteran Asosiasi*, vol. 323, tidak. 24, hlm. 2493-2502, Juni 2020, doi: 10.1001