



ANTIBIOTIC PROFILE FOR COVID-19 TREATMENT IN A HOSPITAL IN BANDUNG

Ida Lisni*, Devi Mujianti, Ani Anggriani

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana
Jl. Soekarno Hatta No.754, Panyileukan, Bandung, Jawa Barat, 40614, Indonesia

*Corresponding author: Ida Lisni (ida.lisni@bku.ac.id)

ARTICLE HISTORY

Received: 6 June 2021

Revised: 24 July 2021

Accepted: 27 July 2021

Abstract

Coronavirus disease (Covid-19) is an infectious disease caused by SARS-Cov2. The World Health Organization (WHO) has declared this disease a pandemic, and the scale of the spread of the disease is global throughout the world. In the management of Covid-19 patients, they are given antibiotic therapy. The purpose of this study was to determine the description of antibiotic therapy in Covid-19 patients. This study is an observational descriptive study conducted retrospectively through Patient Medication Record (PMR) for 157 patients with a diagnosis of Covid-19 who received antibiotic therapy during the period January to March 2021. The results showed that the most widely used antibiotic was azithromycin (40,42%), the most given combination of antibiotics was the combination of azithromycin and ceftriaxone (28.03%), all patients who received the appropriate dose and duration of antibiotic therapy. The potential for pharmacodynamic type drug interactions of moderate severity were found in the use of antibiotics, azithromycin-remdesivir drug interactions (30.57%), azithromycin-ondansetron (5.73%), and azithromycin-levofloxacin (38.04%). It is necessary to increase the role of hospital pharmacists in monitoring drug therapy for Covid-19 patients to improve the quality of life of patients.

Key words: antibiotic, azithromycin, Covid-19 treatment

PROFIL ANTIBIOTIK UNTUK PENGOBATAN PASIEN COVID-19 DI SUATU RUMAH SAKIT DI BANDUNG

Abstrak

Coronavirus disease (Covid-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-Cov2. Organisasi kesehatan dunia (WHO) telah menyatakan penyakit ini sebagai pandemi, dan skala penyebaran penyakit terjadi secara global di seluruh dunia. Dalam penatalaksanaan pasien Covid-19 menggunakan terapi antibiotik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran terapi antibiotik pada pasien Covid-19. Penelitian ini merupakan studi deskriptif observasional dilakukan secara retrospektif melalui data Kartu Obat Pasien (KOP) 157 pasien dengan diagnosis Covid-19 yang menerima terapi antibiotik selama periode Januari sampai Maret 2021. Hasil penelitian

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. Ditemukan potensi interaksi obat tipe farmakodinamik dengan tingkat keparahan sedang pada penggunaan antibiotik, interaksi obat azitromisin-remdesivir (30,57%), azitromisin-ondansetron (5,73%), dan azitromisin-levofloksasin (38,04%). Perlu peningkatan peran apoteker rumah sakit dalam pemantauan terhadap terapi obat pasien Covid-19 untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: antibiotik, azitromisin, pengobatan Covid-19

Pendahuluan

Virus corona merupakan penyebab infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit infeksi ini menjadi masalah Kesehatan di seluruh dunia. Penyakit ini diberi nama atau identitas oleh *World Health Organization* yakni *Coronavirus Disease 2019* atau disebut juga dengan Covid-19. Wabah penyakit ini bermula di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina dan mengalami penyebaran sangat pesat ke banyak negara antara lain juga ke Indonesia.¹

Penyakit infeksi Covid-19 masih diakui bahwa penularannya melalui droplet yang dikeluarkan oleh pasien yang terinfeksi Covid-19. Droplet yang dikeluarkan oleh penderita infeksi covid-19 melalui batuk, bicara atau kontak sehingga dapat dihirup oleh orang lain dan masuk melalui saluran napas. Penularan juga dapat melalui sentuhan tangan dengan permukaan suatu benda yang terpapar virus corona. Seorang yang sudah terpapar dengan virus corona dapat tidak muncul gejala, namun kondisi ini tetap bisa menularkan terhadap orang lain. Satu orang diduga bisa menularkan virus kepada dua sampai tiga orang lainnya. Infeksi Covid-19 ini memiliki kemampuan penularan yang lebih besar dibanding infeksi virus corona lainnya. Oleh karena itu setiap orang agar tidak mengadakan pertemuan dengan melibatkan banyak orang agar penularan infeksi Covid-19 ini tidak meluas.²

Penyakit infeksi Covid-19 menjadi perhatian dalam pelayanan kesehatan secara global di dunia selama tahun 2020. Sampai dengan 30 Desember 2020, WHO sudah mencatat sejumlah 80.773.033 orang yang dinyatakan positif terinfeksi covid-19 dengan jumlah kasus kematian 1.783.619 (2,2%) dari jumlah pasien terinfeksi di seluruh negara. Di Indonesia tercatat sejumlah 727.122 orang yang dinyatakan positif infeksi Covid-19 dengan tingkat kematian sejumlah 2,98% pada tanggal 29 Desember 2020. Pengobatan Covid-19 sampai saat ini masih belum definitif, sehingga dilakukan berbagai upaya pengobatan antara lain dengan pemberian antibiotik. Hasil suatu penelitian yang melibatkan 3.338 pasien Covid-19, menunjukkan 71,9% pasien menerima pengobatan antibiotik. Dari sejumlah penderita infeksi Covid-19 yang terlibat dalam penelitian ini didiagnosis mengalami koinfeksi bakteri 3,5% dan infeksi sekunder karena bakteri sebanyak 14,3%. Hasil studi ini menunjukkan kuantitas penggunaan antibiotika yang terjadi sebelum adanya pandemi covid-19 terulang kembali, yakni pemberian antibiotik secara luas pada pengobatan pasien infeksi saluran napas atas dan perawatan pasien di rumah sakit.³

Resistensi antibiotik dapat terjadi karena pemberian antibiotik dengan jenis dan jumlah yang melampaui kebutuhan, kondisi ini sudah terbukti memberi pengaruh yang buruk terhadap pengobatan pasien karena berhubungan dengan peningkatan kesakitan dan kematian serta peningkatan dalam biaya dan lama perawatan. Pada skala yang besar di dunia telah dikeluarkan *World Health Assembly* (WHA 68.7) oleh

Perserikatan Bangsa-Bangsa yang berjudul *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* yang menunjukkan tingginya perhatian terhadap kasus resistensi antibiotik. Pengendalian resistensi terhadap antibiotik perlu dilakukan dengan upaya meningkatkan kesadaran dalam pemberian antibiotik yang sesuai. Setiap rumah sakit melalui peraturan menteri kesehatan telah diwajibkan untuk menyelenggarakan upaya pengendalian resistensi antimikroba dengan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA). Setiap rumah sakit harus memiliki suatu komite yang melaksanakan program PPRA yang mengendalikan penggunaan antibiotik di rumah sakit dan mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Indikator mutu PPRA di rumah sakit juga sudah ditetapkan oleh pemerintah, antara lain penilaian terhadap kualitas penggunaan antibiotika. Pada penelitian yang menilai kualitas penggunaan antibiotika dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif pada suatu rumah sakit tersier di Indonesia diperoleh 19,5 % dari seluruh kasus infeksi yang menerima terapi antibiotik menunjukkan hasil kualitas yang baik.³

Pengobatan antibiotik untuk pasien yang diduga terinfeksi bakteri harus dilakukan dengan segera. Pemberian antibiotik harus sesuai dengan kebutuhan klinis pasien dan pemberian antibiotik diberikan dalam waktu satu jam jika pasien dengan kondisi sepsis. Antibiotik yang dipilih adalah antibiotik empirik berdasarkan dengan profil mikroba lokal.⁴ Pada pengobatan pasien Covid-19, antibiotik diberikan bersama obat-obat lain. Penggunaan obat-obatan secara bersamaan harus diperhatikan, karena berpotensi terjadi interaksi obat satu sama lain.⁵ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran pengobatan antibiotik pada pasien Covid-19 meliputi pola pemberian antibiotik, kesesuaian dosis dan kesesuaian lama terapi pemberian antibiotik, serta potensi interaksi obat antibiotik pada pengobatan pasien Covid-19.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan metode *cross-sectional* dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan terhadap semua pasien yang diagnosis Covid-19 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Muhammadiyah Bandung. Data pasien diperoleh dari Kartu Obat Pasien (KOP) pada periode Januari- Maret 2021.

Subjek Penelitian

Kriteria inklusi pasien adalah semua pasien rawat inap dengan diagnosis Covid-19 pada bulan Januari-Maret 2021. Kriteria eksklusi adalah pasien rawat inap dengan diagnosis Covid-19 pada Januari-Maret 2021 yang tidak menerima terapi antibiotik.

Jenis dan Sumber Data

Jenis dan sumber data penelitian yaitu data yang dikumpulkan berasal dari Kartu Obat Pasien (KOP) Covid-19 meliputi identitas pasien dan terapi obat yang diterima pasien. Identitas pasien meliputi nama, nomor rekam medik, jenis kelamin, usia, diagnosis, dan terapi obat yang diterima pasien meliputi nama obat, jumlah obat, bentuk sediaan, rute pemberian, dosis, lama pemberian, waktu pemberian obat.

Analisis Data

Data dilakukan analisis secara kuantitatif dan kualitatif. Analisis kuantitatif yaitu menganalisis jumlah pasien Covid-19 yang menerima terapi antibiotik berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, jenis antibiotik yang diberikan, jumlah resep antibiotik. Analisis kualitatif adalah untuk menilai ketepatan pemberian antibiotik kepada pasien. Ketepatan pemberian antibiotik kepada pasien dinilai berdasarkan standar atau

pedoman penatalaksanaan Covid-19 yang berlaku serta referensi yang sah dan mutakhir. Aspek yang dinilai dalam analisis kualitatif adalah kesesuaian dosis, ketepatan lama terapi, kombinasi pemberian antibiotik dan potensi interaksi obat.

Hasil

Hasil penelitian ini sebagai berikut:

Tabel 1. Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Kategori		Σ Pasien	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	82	52,22
	Perempuan	75	47,78
Jumlah		157	100

Tabel 2. Jumlah Pasien Berdasarkan Usia

Kategori Usia ^{*)}	Jumlah Pasien (N=157)	
	Jumlah	%
17 - 25 Tahun	2	1,27
26 - 35 Tahun	8	5,10
36 – 45 Tahun	22	14,01
46 – 55 Tahun	40	25,48
56 – 65 Tahun	37	23,57
> 65 Tahun	48	30,57

^{*)} Depkes RI,2009

Tabel 3. Jumlah Penulisan Resep (R/) Antibiotik

	Golongan	Jumlah R/ (N=339)	
		Jumlah R/	%
Azitromisin	Makrolida	137	40,42
Seftriakson	Sefalosporin generasi 3	105	30,97
Levofloksasin	Fluorokuinolon	78	23,00
Meropenem	Beta laktam	19	5,61

Tabel 4. Jumlah Pasien Berdasarkan Peresepan Antibiotik

Nama dan kombinasi obat antibiotik	Jumlah Pasien (N=157)	
	Jumlah	%
Azitromisin	7	4,46
Seftriakson	7	4,46
Levofloksasin	6	3,82
Azitromisin+ seftriakson	44	28,03
Levofloksasin + seftriakson	21	13,38
Azitromisin+ seftriakson + levofloksasin	40	25,48

Azitromisin+ seftriakson + meropenem	5	3,18
Levofloksasin + seftriakson + meropenem	4	2,55
Azitromisin+ levofloksasin + seftriakson + meropenem	23	14,65

Tabel 5. Jumlah Resep (R/) Berdasarkan Kesesuaian Dosis dan Durasi Terapi

Nama obat	Jumlah R/(N=339)			
	Dosis sesuai		Durasi sesuai	
	Σ	%	Σ	%
Azitromisin	137	100	137	100
Seftriakson	105	100	105	100
Levofloksasin	78	100	78	100
Meropenem	19	100	19	100

Tabel 6. Jumlah Kejadian Potensi Interaksi Berdasarkan Nama Obat

Potensi Interaksi	Σ	Efek	Level Keparahan	Tipe
Azitromisin-Remdesivir	48	Meningkatkan gangguan fungsi hati	<i>Moderate</i> /sedang	Farmakodinamik
Azitromisin-Ondansetron	9	Meningkatkan gangguan pada jantung	<i>Moderate</i> /sedang	Farmakodinamik
Azitromisin - Levofloksasin	35	Meningkatkan gangguan pada jantung	<i>Moderate</i> /sedang	Farmakodinamik
Total	92			

Pembahasan

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia, pada tabel 1 dan 2 diketahui jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu 52,22 % sedangkan perempuan 47,78%. Dalam suatu laporan tentang sebaran kasus covid-19 berdasarkan jenis kelamin yang terjadi di berbagai negara, pada umumnya menunjukkan yang terbanyak terinfeksi Covid-19 adalah laki-laki. Di Cina, pasien Covid-19 laki-laki 51,4% dan perempuan 48,6%, di Korea Selatan yaitu pasien laki-laki 38,5% dan perempuan 61,5%, sedangkan di Italia 57,9% adalah pasien laki-laki dan perempuan 42,1%. Dari data pasien terinfeksi Covid-19 yang menjalani perawatan di Kota Wuhan, diketahui jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah pasien perempuan. Bahkan pasien laki-laki memiliki risiko meninggal lebih tinggi dibandingkan perempuan. Pasien laki-laki adalah salah satu dari kelompok yang memiliki risiko tinggi terinfeksi Covid-19.⁶ Hasil studi dengan metode *Discourse Network Analysis*, diketahui kelompok-kelompok yang berisiko tinggi terinfeksi Covid-19 yaitu kelompok lansia, kelompok penderita penyakit kronis, kelompok pasien yang memiliki kebiasaan merokok dan

kelompok penghisap Vape, kelompok laki-laki, serta kelompok penderita dengan golongan darah A. Berdasarkan kelompok usia, diketahui bahwa kelompok lansia (> 65 tahun) adalah pasien yang terbanyak terpapar Covid-19.⁷

Pada tabel 3, diketahui antibiotik azitromisin adalah yang terbanyak diresepkan untuk pengobatan pasien Covid-19. Azitromisin merupakan antibiotik yang termasuk dalam golongan makrolida, memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat sintesis protein di ribosom melalui pengikatan ribosom 50S. Azitromisin kurang aktif terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* dibandingkan eritromisin dan klaritromisin, namun sedikit lebih aktif terhadap *H. Influenza*.⁸ Antibiotik azitromisin merupakan pilihan utama dalam pengobatan pasien Covid-19 yang direkomendasikan pada tatalaksana pasien Covid-19.⁹ Azitromisin dapat meningkatkan kemampuan melawan virus pada sel epitel melalui peningkatan jumlah interferon dan protein yang distimulasi interferon, mengurangi replikasi dan pelepasan virus. Makrolida memiliki efek imunomodulator dalam infeksi paru, mengurangi kemampuan patogen dari bakteri melalui penghambatan kemampuan bakteri untuk berkomunikasi dan mengatur perilakunya melalui molekul sinyal dan pembentukan biofilm. Makrolida juga memberi kemampuan ketahanan inang pada fasa awal melalui pengurangan kuantitas dan konsistensi sputum.¹⁰ Selain azitromisin, PAPDI juga merekomendasikan antibiotik levofloksasin sebagai antibiotik alternatif untuk pengobatan pasien Covid-19. Levofloksasin adalah antibiotik yang termasuk dalam golongan fluorokuinolon yang memiliki kemampuan yang baik dalam membunuh bakteri gram negatif dan kemampuan sedang hingga baik terhadap bakteri gram positif.⁹ Antibiotik levofloksasin diindikasikan untuk pengobatan pneumonia, penyakit gangguan saluran pernapasan lainnya, infeksi saluran kemih kompleks, dan pielonefritis akut karena mikroorganisme yang sensitif.⁸

Peresepan antibiotik secara kombinasi (pada tabel 4) yang terbanyak adalah kombinasi azitromisin dan seftriakson (28,03%), dan diikuti oleh peresepan kombinasi antibiotik azitromisin, seftriakson, dan levofloksasin (25,48%). Pemberian antibiotik secara kombinasi memiliki tujuan untuk mencegah terjadi resistensi, mempercepat pembunuhan mikroba, meningkatkan efikasi dari antibiotik dengan penggunaan obat yang memiliki efek sinergis.¹¹ Kombinasi makrolida dan antibiotik beta laktam merupakan lini pertama yang direkomendasikan untuk pengobatan pasien *Community-Acquired Pneumonia*¹².

Pengobatan infeksi sangat direkomendasikan dengan pemberian antibiotik secara tunggal yaitu pemberian satu antibiotik yang paling spesifik memiliki aktivitas terhadap organisme penginfeksi. Strategi pemberian antibiotik tunggal dapat mengurangi superinfeksi, mengurangi munculnya organisme resisten, dan mencegah efek toksik. Dalam beberapa situasi, kombinasi obat antimikroba menguntungkan atau bahkan diperlukan. Kombinasi antibiotik tertentu menunjukkan sinergisme dan lebih efektif daripada satu obat antibiotik secara tunggal. Kombinasi sinergis hanya diindikasikan dalam situasi khusus dan kombinasi juga dapat digunakan ketika infeksi tidak diketahui penyebab atau asalnya. Pemberian antibiotik yang bersifat bakteristasis bersama antibiotik yang bersifat bakterisida dapat mengakibatkan obat pertama mengganggu kerja obat kedua. Pemberian kombinasi antibiotik yang tidak tepat dapat menimbulkan resistensi antibiotik, maka perlu dihindari pemberian kombinasi antibiotik yang tidak diperlukan.¹³ Oleh karena itu apoteker di rumah sakit agar meningkatkan perannya

dalam melakukan pemantauan terhadap terapi obat antibiotik yang diberikan secara kombinasi. Banyak obat antibiotik yang mengalami metabolisme di hati dan dieliminasi dalam bentuk aktif di ginjal. Pemberian antibiotik dengan kombinasi akan meningkatkan kerja ginjal, maka apoteker dapat memberi rekomendasi untuk mempertimbangkan pemantauan fungsi hati dan atau fungsi ginjal dalam pelaksanaan pemantauan terapi obat pasien.⁸

Pemberian antibiotik pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Muhammadiyah Bandung dalam dosis dan durasi terapi yang sesuai (tabel 5). Kesesuaian dosis dan durasi terapi dianalisis berdasarkan Pedoman Tatalaksana Covid-19. Azitromisin diberikan dengan dosis sehari satu tablet 500 mg perhari selama lima hari, dan levofloksasin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri dengan dosis 750 mg/24 jam intravena atau per oral untuk 5-7 hari.⁹ Pemberian seftriakson adalah 1–2 gram/hari selama 4 – 14 hari, meropenem diberikan dengan dosis 0,5-1 g setiap 8 jam melalui injeksi intravena selama 15-30 menit.¹⁴

Potensi interaksi obat pada tabel 6, diketahui potensi interaksi obat dengan level keparahan *moderate* atau sedang. Analisis interaksi obat berdasarkan *Drug Interaction Checker Drug Bank*, *Liverpool Covid-19 Interactions*, dan *Stockley Drug Interactions*. Interaksi obat dengan tingkat keparahan sedang memerlukan perhatian khusus. Azitromisin dan remdesivir dapat meningkatkan gangguan fungsi hati, perlu dilakukan uji laboratorium untuk memantau kondisi tersebut sebelum dan selama perawatan pada pasien yang menggunakan remdesivir.

Potensi interaksi kedua yaitu azitromisin dan ondansetron penggunaan secara bersama-sama dapat meningkatkan risiko irama jantung yang tidak teratur yang dapat menjadi serius dan berpotensi mengancam keselamatan pasien, meskipun dampak dari interaksi obat ini relatif jarang terjadi. Kemungkinan interaksi obat akan lebih rentan jika pasien memiliki kondisi jantung yang disebut sindrom QT panjang bawaan.¹⁵

Penggunaan azitromisin dan Levofloksasin secara bersamaan dapat memicu terjadinya aritmia jantung. Azitromisin dan levofloksasin merupakan antibiotik yang digunakan secara kombinasi. Interaksi ini dapat membahayakan jiwa, namun apabila memang diperlukan untuk terapi pasien maka dapat dilakukan dengan pemantauan terhadap pasien. Meskipun risiko interaksi serius dan jarang terjadi, dianjurkan untuk berhati-hati jika levofloksasin dikonsumsi bersama dengan obat lain yang dapat memperpanjang interval QT. Perpanjangan QT akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi plasma kuinolon, karena pemberian dosis dan laju kecepatan infus intravena melampaui dosis yang direkomendasikan.¹⁵ Hasil dari suatu studi observasional pada pemberian azitromisin dan levofloksasin, telah dilaporkan kejadian gangguan kardiovaskular. Kondisi ini kemungkinan akibat dari risiko perpanjangan QT yang disebabkan efek farmakodinamik dari azitromisin dan levofloksasin.¹⁶

Potensi interaksi obat yang ditemukan dalam penelitian ini adalah tipe interaksi obat farmakodinamik. Hasil dari dua penelitian bahwa interaksi farmakodinamik lebih banyak dari potensi interaksi farmakokinetik.^{17,18} Namun berbeda dengan hasil penelitian lain, yang menemukan tipe interaksi obat farmakokinetik lebih besar daripada farmakodinamik.¹⁹ Perbedaan tersebut bisa dipengaruhi oleh perbedaan kriteria pasien, perbedaan jenis obat yang diresepkan, dan perbedaan dari penyakit penyerta pasien.

Kesimpulan

Azitromisin adalah antibiotik yang terbanyak digunakan (40,42%) untuk pengobatan pasien Covid-19 di suatu rumah sakit di Kota Bandung, kombinasi antibiotik terbanyak adalah azitromisin dan ceftriakson (28,03%). Semua pasien menerima antibiotik dengan dosis dan lama terapi yang sesuai. Ditemukan potensi interaksi obat tipe farmakodinamik dengan tingkat keparahan sedang atau *moderate* pada penggunaan antibiotik, yaitu interaksi obat azitromisin-remdesivir (30,57%), azitromisin-ondansetron (5,73%), dan azitromisin-levofloksasin (38,04%). Perlu peningkatan peran apoteker rumah sakit dalam pemantauan terhadap terapi obat pasien covid-19 untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Daftar Pustaka

1. Lukito JI. Tinjauan antivirus untuk terapi Covid-19. J Cermin Dunia Kedokt. 2020; 47(5). p340-45.
2. Morfi CW. Kajian terkini Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). J Ilmu Kesehatan Indones. [serial online]. 2020;1(1). p1–8. DOI: [10.25077/jikesi.v1i1.13](https://doi.org/10.25077/jikesi.v1i1.13)
3. Sinto R. Peran penting pengendalian resistensi antibiotik. J Penyakit Dalam. [serial online]. 2020; 7(4). p194-95. DOI: [10.7454/jpdi.v7i4.533](https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i4.533)
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva. 2020. [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/>
5. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. Liverpool: University of Liverpool. 2021 [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
6. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus disease 2019 tinjauan literatur terkini. J Penyakit Dalam. [serial online]. 2020; 7(1). p45-67. DOI: [10.7454/jpdi.v7i1.415](https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415)
7. Siagian TH. Finding high risk groups to coronavirus using discourse network analysis. J Kebijak Kesehatan Indones. 2020; 9(2) [cited 2021 May 20]. p98-106. Available from <https://jurnal.ugm.ac.id/jkki/issue/view/4202>
8. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, Tenth Edition. Lange Medical Publications, United State.2016. p851-99
9. PAPDI. Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3. 2020. Jakarta
10. Donsu YC, Hasmono D. Tinjauan azitromisin pada penyakit virus korona 2019 (Covid-19). Pharmacon: J Farm Indones. 2020; 17 (2). p133-47. DOI:[10.23917/pharmacon.v17i2.12359](https://doi.org/10.23917/pharmacon.v17i2.12359)
11. Gumbo T. General principles of antimicrobial therapy. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2011.p1366-380
12. Metlay J, Waterer G. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Ann Intern Med. 2020.p1-3. DOI: [10.7326/M20-2189](https://doi.org/10.7326/M20-2189)
13. Whalen K. Lippincott illustrated reviews: pharmacology 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2019.p1030-045

14. American Hospital Formulary Service. AHFS drug information. Bethesda: American Society of Health System Pharmacist (chm version). 2011.
15. Baxter K. Stockley's drug interactions 9th edition. Pharm Press, London UK. 2010. p290-91
16. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, Bennett CL. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloksasin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(2): p295-03. DOI: [10.1517/14740338.2015.989210](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.989210)
17. Nurlaelah I, Mukaddas A, Faustine I. Kajian interaksi obat pada pengobatan diabetes melitus (DM) dengan hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD Undata periode Maret-Juni tahun 2014. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy) (e-Journal).* 2015 1(1); p35-41. DOI: [10.22487/j24428744.2015.v1.i1](https://doi.org/10.22487/j24428744.2015.v1.i1)
18. Utami PR, Handayani RP. (2020), potensi interaksi obat pada pasien geriatri yang menggunakan antihipertensi di Puskesmas Karanggeneng Lamongan. *J Surya.* 2020; 12 (2): p70-6. DOI:10.38040/js.v12i2.141
19. Dasopang ES, Harahap U, Lindarto D. Polifarmasi dan interaksi obat pasien usia lanjut rawat jalan dengan penyakit metabolik. *J Farm Klin Indones.* 2015; 4(4); p235–24. DOI: 10.15416/ijcp.2015.4.4.23