



Original Article

Pola Pemberian Antibiotik di Era Pandemi Covid-19 (Studi Kasus di Rumah Sakit Nasional Diponegoro)

Dominikus Evano Putra¹, Dwi Retnoningrum², Nahwa Arkhaesi³, Setyo Gundi Pramudo⁴

¹Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.578>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 25 Mei 2021

Afiliasi Penulis:
Departemen Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Dominikus Evano Putra
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang,
Semarang, Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:
domevano@gmail.com

Latar belakang : Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan kejadian resistensi antibiotik yang pada akhirnya meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan. WHO telah merekomendasikan untuk dilakukan kajian rasionalitas penggunaan antibiotik dalam rangka mengatasi masalah resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di instalasi rawat inap Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND).

Metode : Penilaian kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik dilakukan berdasarkan DDD (*Defined Daily Dose*)/100 pasienhari dan kriteria *van der Meer–Gyssens*. Penelitian dilakukan secara retrospektif pada 86 rekam medis pasien yang didapatkan dengan metode *consecutive sampling*.

Hasil : Terdapat 141 peresepan antibiotik dalam 86 rekam medis. Azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone merupakan antibiotik terbanyak yang digunakan dengan nilai DDD/100 pasien – hari 48,12; 44,01; dan 21,13. Berdasarkan kriteria Gyssens, 35,4% penggunaan antibiotik dengan rasional, 51,1% penggunaan antibiotik dengan tidak rasional, dan 13,5% tidak ada indikasi penggunaan antibiotik. Berdasarkan tipe terapi didapatkan ADE (*Antimicrobial Drug Empiric Therapy*) 89,4% dan ADET (*Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy*) 10,6%.

Simpulan : Secara kuantitas, antibiotik yang paling banyak digunakan adalah azithromycin. Secara kualitas, 35,4% antibiotik digunakan dengan rasional berdasarkan kriteria Gyssens.

Kata kunci : Covid-19; DDD/100 pasien – hari; kriteria Gyssens; penggunaan antibiotik

Antibiotic Prescribing Patterns During The Covid-19 Pandemic (A Case Study at Diponegoro National Hospital)

Abstract

Background : Inappropriate use of antibiotics could increase the incidence of antibiotic resistance, hence increasing morbidity, mortality, and health cost. WHO has recommended to conduct a study of rational use of antibiotics in order to overcome this problem. The aims of this study was to analyze the quality and quantity of antibiotic use in inpatient care facility at Diponegoro National Hospital (RSND).

Methods : Quality and quantity assessment conducted by the use of DDD (Defined Daily Dose)/100 patient–days and the Gyssens criteria. The study was conducted retrospectively at 86 patients' medical records that were obtained by consecutive sampling method.

Results : There were 141 antibiotics prescriptions from 86 medical records. Azithromycin, levofloxacin, and ceftriaxone were the most commonly used and had 48.12; 44.01; and 21.13 DDD/100 patientdays. By Gyssens criteria, 35.4% of antibiotic usage was rational, 51.1% of antibiotic usage was irrational, and 13.5% no indication of the use of antibiotic. Based on the type of therapy, ADE (Antimicrobial Drug Empiric Therapy) 89.4% and ADET (Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy) 10.6%.

Conclusion : In terms of quantity, the most commonly used antibiotic was azithromycin. In terms of quality, 35.4% antibiotic were used rationally according to Gyssens criteria.

Keywords : Antibiotic usage; Covid-19; DDD/100 patient–days; Gyssens criteria

PENDAHULUAN

Peningkatan penggunaan antibiotik yang irasional baik di lingkungan rumah sakit maupun komunitas menimbulkan berbagai macam permasalahan antara lain resistensi antibiotik serta meningkatnya ketidakefektifan pengobatan, morbiditas dan mortalitas, dan biaya pengobatan.¹⁻³ Prevalensi kejadian resistensi antibiotik meningkat di seluruh dunia terutama di Indonesia.^{4,5} Risiko terjadinya resistensi antibiotik dikhawatirkan akan semakin meningkat di masa pandemi Covid-19 yang dikaitkan dengan penggunaan antibiotik secara luas pada pasien Covid-19.⁶ Berdasarkan penelitian kohort retrospektif pada 191 pasien Covid-19 di Wuhan, ditemukan sebanyak 95% pasien diberikan terapi antibiotik.⁷ Resistensi antibiotik merupakan permasalahan kesehatan publik global yang membutuhkan tindakan segera baik dari sektor pemerintah maupun masyarakat. Program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit telah diatur dalam Permenkes RI No.8 tahun 2015, dimana salah satu indikatornya adalah evaluasi dan monitor penggunaan antibiotik di lingkungan rumah sakit.⁸ Evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit dapat dilakukan dengan metode baik kualitatif maupun kuantitatif. Tersedianya data kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di suatu rumah sakit, merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan dalam mengupayakan perbaikan kebijakan yang lebih tepat dalam rangka meningkatkan pemakaian antibiotik secara rasional.⁹

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND) khususnya di masa pandemi Covid-19 dengan harapan data yang dihasilkan dapat dijadikan acuan penggunaan antibiotik yang rasional oleh tenaga kesehatan ke

depannya sehingga dapat menurunkan angka kejadian resistensi antibiotik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan metode pengambilan data secara retrospektif. Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Undip dengan Nomor 69/EC/KEPK/ FK-UNDIP/V/2020.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari hingga Desember 2020 di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Kriteria inklusi penelitian ini adalah (1) rekam medis pasien yang dirawat inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang mendapatkan terapi antibiotik dan (2) berumur ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi (1) data pada rekam medis yang tidak lengkap dan (2) pasien menghendaki pulang paksa.

Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Berdasarkan perhitungan, didapatkan jumlah sampel sebanyak 86 rekam medis. Data diambil dengan cara melakukan ekstraksi data ke dalam formulir evaluasi penggunaan antibiotik. Data kemudian akan di evaluasi secara kualitatif oleh 2 *reviewer* berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* untuk menilai rasionalitas penggunaan antibiotik dengan mempertimbangkan kesesuaian diagnosis, indikasi, regimen dosis, keamanan, dan harga. Data dievaluasi secara kuantitatif oleh peneliti berdasarkan klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Classification*) dan satuan DDD (*Defined Daily Dose*)/100 pasien-hari. Sistem klasifikasi ATC mengategorikan zat aktif ke dalam grup yang berbeda berdasarkan organ atau sistem dimana zat aktif tersebut beraksi secara terapeutik, farmakologi, dan kimiawi. Sedangkan DDD

adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Data hasil evaluasi kemudian akan diolah dan dianalisis secara deskriptif dengan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*).

HASIL PENELITIAN

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan pada bulan Juni – Oktober 2020. Dari 304 nomor rekam medis yang terdapat dalam buku register pasien rawat inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND, diambil sejumlah sampel minimal yaitu 86 rekam medis dengan metode *consecutive sampling* yang terdiri dari 27 pasien Covid-19 dan 59 pasien non-Covid-19, dengan 141 data persepsan antibiotik.

Karakteristik demografi sampel meliputi jenis kelamin dan usia serta distribusi jumlah persepsan antibiotik disajikan dalam Tabel 1.

Dari 86 pasien, pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Jumlah pasien perempuan sebanyak 48 dengan rata-rata usia 52 tahun (17 – 90) dan jumlah pasien laki-laki sebanyak 38 dengan rata-rata usia 55 tahun (28 – 81).

Selama perawatan, pasien mendapatkan persepsan antibiotik dengan rentang satu hingga empat jenis antibiotik. Mayoritas pasien mendapatkan terapi antibiotik tunggal.

Jenis penyakit yang mendapatkan persepsan antibiotik terdiri dari penyakit infeksi bakterial dan non-infeksi bakterial (termasuk penyakit infeksi non-bakterial dan penyakit non-infeksi). Distribusi jenis penyakit pada penelitian ini disajikan dalam Tabel 2.

Kuantitas penggunaan antibiotik dihitung berdasarkan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan satuan *Defined Daily Dose* (DDD). Total dosis penggunaan antibiotik, total DDD, dan DDD/100 pasien-hari baik pada pasien Covid-19 dan non-Covid-19 disajikan dalam Tabel 3.

Berdasarkan perhitungan DDD/100 pasien-hari, antibiotik dengan kuantitas penggunaan terbanyak adalah azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone. Antibiotik dengan kuantitas terbanyak pada pasien Covid-19 adalah azithromycin dan levofloxacin, sedangkan pada pasien non-Covid-19 adalah levofloxacin dan ceftriaxone.

Setelah dilakukan *review* kualitas penggunaan antibiotik, didapatkan distribusi penggunaan antibiotik berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* yang disajikan dalam Tabel 4.

Berdasarkan tabel tersebut, didapatkan bahwa golongan kualitas penggunaan antibiotik terbanyak adalah 0 yaitu pemberian antibiotik tepat atau bijak. Namun, berdasarkan kategori rasionalitas didapatkan bahwa mayoritas antibiotik digunakan dengan tidak rasional atau terdapat indikasi namun tidak tepat.

TABEL 1
Karakteristik Demografi Sampel dan Distribusi Jumlah Persepsan Antibiotik

Variabel	Frekuensi (% total)
Usia (tahun)	
Remaja (12 – 25)	4 (4,7)
Dewasa (26 – 45)	20 (23,3)
Lansia (46 – 65)	43 (50)
Manula (>65)	19 (22,1)
Jenis kelamin	
Laki-laki	38 (44,2)
Perempuan	48 (55,8)
Jumlah Persepsan	
1	47 (54,7)
2	25 (29,1)
3	12 (14)
4	2 (2,3)

TABEL 2
Distribusi Jenis Penyakit

Jenis Penyakit	Frekuensi (% total)
Infeksi Bakterial	81 (57,4)
Abses Hati	2 (1,4)
Gastroenteritis	6 (4,3)
ISK	15 (10,6)
Osteomielitis	4 (2,8)
Pneumonia Non-Covid-19	33 (23,4)
Sepsis	11 (7,8)
SSTI	6 (4,3)
TB Paru	2 (1,4)
Ulkus Diabetikum	2 (1,4)
Non-Infeksi Bakterial	60 (42,6)
CHF	3 (2,1)
CKD	2 (1,4)
Demam Dengue	2 (1,4)
Diabetes Mellitus	4 (2,8)
Keganasan	3 (2,1)
PSCBA	2 (1,4)
Pneumonia Covid-19	44 (31,2)

TABEL 3
Kuantitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Covid-19 dan Non-Covid-19
di Instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND

No.	Nama Antibiotik (ATC)	Total Dosis (g)		Total DDD Antibiotik		DDD/100 pasien-hari†		DDD/100 pasien-hari
		Covid-19	Non Covid-19	Covid-19	Non Covid-19	Covid-19	Non Covid-19	
1.	Ampicillin-Sulbactam (J01CR01)	0	40,5	0	6,75	0	2	0,95
2.	Azithromycin (J01FA10)	82,5	20	275	66,67	73,73	19,78	48,12
3.	Cefotaxime (J01DD01)	0	84	0	21	0	6,23	2,96
4.	Ceftriaxone (J01DD04)	28	272	14	136	3,75	40,36	21,13
5.	Ciprofloxacin (J01MA02)	0	29,6	0	37,2	0	11,04	5,24
6.	Gentamicin (J01GB03)	0	1,76	0	6,73	0	2	0,95
7.	Levofloxacin (J01MA12)	86,25	70	172,5	140	46,25	41,54	44,01
8.	Meropenem (J01DH02)	69	12	23	4	6,17	1,19	3,80
9.	Metronidazole (J01XD01)	0	85,5	0	55,25	0	16,39	7,78
10.	Moxifloxacin (J01MA14)	0,4	0	1	0	0,27	0	0,14
Total		266,15	615,36	485,5	473,6	130,17	140,53	135,08

† Length of Stay (LOS) = 373 (Covid-19); 337 (non-Covid-19); 710 (total)

Kualitas penggunaan antibiotik dengan frekuensi peresepan terbanyak pada pasien Covid-19 yaitu levofloxacin dan azithromycin secara keseluruhan digunakan dengan rasional. Sedangkan, kualitas penggunaan antibiotik dengan frekuensi peresepan terbanyak pada pasien non-Covid-19 yaitu levofloxacin dan ceftriaxone secara keseluruhan digunakan dengan tidak rasional atau terdapat indikasi namun tidak tepat.

DISKUSI

Dalam penelitian ini, kelompok usia terbanyak yang menerima antibiotik adalah lansia dengan rentang usia 46-65 tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian mengenai evaluasi penggunaan antibiotik oleh Lestari dkk di Bangsal Penyakit Dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto yang menunjukkan pasien lansia lebih sering menerima peresepan antibiotik dibandingkan kelompok usia lainnya yakni sebesar

47%.¹⁰ Hal ini dikarenakan pada lansia terjadi proses immunosenescens yang menyebabkan penurunan dan penuaan fungsi sistem imun baik bawaan maupun adaptif sehingga kerentanan terhadap infeksi terutama bakteri meningkat.^{11,12} Berdasarkan karakteristik demografis pasien dalam penelitian ini, sebagian besar berjenis kelamin perempuan. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sukmawati dkk di salah satu rumah sakit pemerintah Provinsi Bali yang menunjukkan bahwa persentase pasien perempuan yang diterapi dengan antibiotik lebih tinggi dibandingkan laki-laki yakni 67%.¹³

Jumlah peresepan antibiotik yang didapatkan pasien merupakan salah satu hal yang harus dievaluasi, mengingat kejadian polifarmasi akan meningkatkan kemungkinan risiko interaksi obat dan biaya pengobatan.¹⁴ Dalam penelitian ini sebagian besar pasien mendapatkan satu jenis peresepan antibiotik dan antibiotik yang diterima masing-masing pasien memiliki rentang 1-4 peresepan. Hasil ini sejalan dengan

TABEL 4
Kualitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Kriteria *van der Meer-Gyssens* pada Pasien Rawat Inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSND

Golongan	Jumlah (% total)
0	50 (35,4)
I	5 (3,5)
IIA	12 (8,5)
IIB	0 (0,0)
IIC	1 (0,7)
IIIA	4 (2,8)
IIIB	22 (15,6)
IVA	27 (19,1)
IVB	1 (0,7)
IVC	0 (0,0)
IVD	0 (0,0)
V	19 (13,5)
Kategori Rasionalitas	
Rasional (0)	50 (35,4)
Tidak Rasional (I – IV)	72 (51,1)
Tanpa Indikasi (V)	19 (13,5)

penelitian di Sudan, dimana sebanyak 74% pasien mendapatkan 1–2 persepsan antibiotik.¹⁵ Penelitian serupa oleh Maraha dkk menyatakan sebanyak 68% pasien di bangsal penyakit dalam mendapatkan persepsan antibiotik tunggal.¹⁶

Berdasarkan hasil analisis kuantitatif, didapatkan total nilai DDD/100 *patient-days* sebesar 135,08. Hal ini menunjukkan bahwa dari 100 pasien, total penggunaan antibiotik setiap harinya sebesar 135,08. Dalam penelitian ini kami mendapatkan hasil azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone sebagai antibiotik yang paling sering digunakan. DDD/100 *patient-days* untuk lima antibiotik terbanyak digunakan adalah 48,12 (azithromycin), 44,01 (levofloxacin), 21,13 (ceftriaxone), 7,78 (metronidazole), dan 5,24 (ciprofloxacin). Penelitian terdahulu mengenai evaluasi penggunaan antibiotik setelah penyuluhan PPRA pada kasus penyakit dalam di RSND mendapatkan hasil 34,87 (ceftriaxone), 29,61 (levofloxacin), dan 0,66 (azithromycin).¹⁷ Tampak terdapat penurunan penggunaan ceftriaxone, namun penggunaan levofloxacin dan azithromycin meningkat

secara bermakna. Dalam penelitian ini, dari 86 rekam medis yang telah diekstraksi, 27 diantaranya merupakan pasien dengan diagnosis keluar pneumonia Covid-19. Berdasarkan uji *in vitro* dan *in vivo*, azithromycin dan levofloxacin mencapai konsentrasi yang tinggi di dalam paru dan memiliki manfaat sebagai antivirus, imunomodulator, dan anti bakteri terhadap ko-infeksi atau super infeksi bakteri anaerobkomensal di dalam paru, misalnya *Prevotella* spp., sehingga dapat digunakan sebagai terapi empiris untuk pneumonia Covid-19.^{18–20} Pandemi Covid-19 yang ditetapkan pada bulan Maret 2020 dan besarnya sampel pasien Covid-19 memengaruhi pola pemberian antibiotik di rumah sakit. Berdasarkan algoritme pemberian antibiotik pada pasien Covid-19 di RSND, levofloxacin dan azithromycin merupakan terapi antibiotik empiris pilihan.

Sebanyak 89,4% antibiotik diberikan sebagai terapi empiris dalam penelitian ini. Penelitian *multicenter* mengenai penggunaan antibiotik di bangsal penyakit dalam di Italia mendapatkan hasil 94,8% antibiotik diberikan sebagai terapi empiris.²¹ Penelitian serupa yang dilakukan di Sudan menunjukkan bahwa sebanyak 94% antibiotik digunakan secara empiris.¹⁵ Sebuah survei mengenai pola pemberian antibiotik pada pasien rawat inap di Etiopia mendapatkan hasil sebanyak 1653 antibiotik digunakan secara empiris selama sebelas bulan waktu penelitian.²²

Berdasarkan hasil analisis kualitatif menggunakan kriteria *van der Meer – Gyssens*, sebanyak 35,4% antibiotik diberikan secara rasional, 3,5% tidak rasional karena waktu pemberian antibiotik tidak tepat (I), 8,5% karena dosis antibiotik tidak tepat (IIA), 0,7% karena rute pemberian antibiotik tidak tepat (IIC), 2,8% karena pemberian antibiotik terlalu lama (IIIA), 15,6% karena pemberian antibiotik terlalu singkat (IIIB), 19,1% karena ada antibiotik lain yang lebih efektif (IVA), 0,7% karena ada antibiotik lain yang lebih aman (IVB), dan 13,5% tidak ada indikasi penggunaan antibiotik (V). Hasil ini lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya pada pasien kasus penyakit dalam di RSND, dimana sebanyak 61,9% antibiotik diberikan tanpa indikasi dan hanya 33,3% antibiotik yang diberikan secara rasional.¹⁷ Perbaikan ini dapat dicapai oleh karena peningkatan kesadaran dan pengetahuan klinisi mengenai penggunaan antibiotik secara bijak serta perbaikan sistem pencatatan pada rekam medis.²³

Keterbatasan dari penelitian ini adalah subjek penelitian dalam jumlah yang relatif kecil dan hanya dilakukan di satu sistem rumah sakit di Semarang. Hal ini menyebabkan hasil penelitian tidak dapat digeneralisasikan pada wilayah yang lebih luas. Keterbatasan lainnya dari penelitian ini adalah sistem pencatatan rekam medis masih berbentuk tulisan tangan sehingga bukan tidak mungkin risiko *human error* terjadi selama proses ekstraksi data.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kualitas penggunaan antibiotik pada pasien di Instalasi Rawat Inap RSND berdasarkan kriteria *van der Meer-Gyssens* adalah 35,4% penggunaan antibiotik secara rasional. Azithromycin, levofloxacin, dan ceftriaxone merupakan antibiotik terbanyak yang digunakan.

Perlu dilakukan penyuluhan dan evaluasi penggunaan antibiotik secara bijak yang berkelanjutan, sistematis, dan terjadwal untuk meningkatkan kualitas dan menurunkan kuantitas penggunaan antibiotik.

Diperlukan kerjasama dari berbagai pihak terkait di rumah sakit untuk meningkatkan kegiatan PPRA.

Diperlukan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik di rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). The World Medicines Situation [Internet]. 2004 [cited 2020 Mar 9]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en.
- Gaash B. Irrational use of antibiotics. *IJPD*. 2008;5(1):2008-3.
- Otoom S, Culligan K, Al Assoomi B, Al Ansari T. Analysis of drug prescriptions in primary health care centres in Bahrain. 2010;16(5):511-515.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, *et al*. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
- Parathon H, Kuntaman K, Widiastoety TH, Muliawan BT, Karuniawati A, Qibtiyah M, *et al*. Progress towards antimicrobial resistance containment and control in Indonesia. *BMJ*. 2017;358:j3808.
- Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, *et al*. Antibiotic and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta (Indonesia). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- Van der Meer J, Gyssens I. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *CMI*. 2001;7:12-5.
- Lestari PD, Utami ED, Suryoputri MW. Evaluation of Antibiotic Use in Ward of Internal Medicine RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Acta Pharm Indones*. 2018;6(1):20-8.
- Fuentes E, Fuentes M, Alarcon M, Palamo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285-99.
- Fatmah F. Low immunity response in the elderly. *Makara J Heal Res*. 2010;10(1):47-53.
- Sukmawati IGAND, Adijaya MK, Swastini DA. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Tifoid Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Provinsi Bali dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *J Farm Udayana*. 2020;9(1):37.
- Trumic E, Pranjic N, Begic L, Becic F. Prevalence of polypharmacy and drug interaction among hospitalized patients: opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Mater Socio Medica*. 2012;24(2):68.
- Abdalla SN, Yousef BA. Prescribing pattern of antimicrobials in the internal medicine department of Ibrahim Malik Teaching Hospital in Khartoum, 2016. *Pan Afr Med J*. 2019;34.
- Maraha B, Bonten M, Fiolet H, Stobberingh E. Trends in antibiotic prescribing in general internal medicine wards: Antibiotic use and indication for prescription. *Clin Microbiol Infect*. 2020;6(1):41-4.
- Kartika NTM. Kualitas dan Kuantitas Penggunaan Antibiotik pada Kasus Penyakit Dalam Sebelum dan Setelah Penyuluhan PPRA di RSND [Skripsi]. Semarang (Indonesia): Universitas Diponegoro; 2018.
- Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial?. *Clin Drug Investig*; 2020. 683p.
- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch Med Res*. 2020;51(7):741-2.
- Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020;4(2).
- Martolini D, Galie M, Santoro AM, Monno D, Santini C, Terracina D. Antibiotic use in departments of internal medicine of Lazio. *Ital J Med*. 2017;11(4):364-70.
- Demoz GT, Kasahun GG, Hagazy K, Woldu G, Wahdey S, Tadesse DB. Prescribing Pattern of Antibiotics Using WHO Prescribing Indicators Among Inpatients in Ethiopia: A Need for Antibiotic Stewardship Program. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2783-94.
- Al-Homaidan HT, Barrimah IE. Physicians' knowledge, expectations, and practice regarding antibiotic use in primary health care. *IJHS*. 2018;12(3):18.