



## Narrative Review : Efek Samping Penggunaan Antibiotik Azitromycin Pada Pasien Covid-19

Valentina Dian Suryani<sup>1\*</sup>, Nera Umilia Purwanti<sup>2</sup>, Nurmainah<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kota Pontianak, Indonesia.

\*E-mail: [dianvalentinaaa@gmail.com](mailto:dianvalentinaaa@gmail.com)

### Article Info:

Received: 26 Januari 2023

in revised form: 19 Maret 2023

Accepted: 29 April 2023

Available Online: 15 Mei 2023

### Keywords:

COVID-19;

Azitromycin;

Side effects,

Combination

### Corresponding Author:

Valentina Dian Suryani

Jurusan Farmasi

Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura

Kota

Indonesia

E-mail:

[dianvalentinaaa@gmail.com](mailto:dianvalentinaaa@gmail.com)

### ABSTRACT

Corona virus is the cause of infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). This disease was named by the World Health Organization, namely Coronavirus Disease 2019 or also known as COVID-19. In the management of COVID-19 patients using antibiotic therapy. Azithromycin is a broad-spectrum macrolide antibiotic that is the first line in the treatment of COVID-19, because azithromycin has anti-inflammatory properties. The purpose of this study was to examine the side effects of using azithromycin as a treatment in COVID-19 patients based on a systematic review of various research articles that have been carried out. The method used is Literature review with SPIDER analysis. The results showed that azithromycin caused side effects in COVID-19 patients in the form of sudden cardiac death by triggering torsade de pointes and other ventricular arrhythmias. The conclusion is that azithromycin has been shown to cause the most side effects in COVID-19 patients.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

### How to cite (APA 6<sup>th</sup> Style):

Suryani. V.D., Purwanti. N.U., Nurmainah (2023). Narrative Review : Efek Samping Penggunaan Antibiotik Azitromycin Pada Pasien Covid-19. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 3(2), 325-335.

## ABSTRAK

Virus corona adalah penyebab infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini diberi nama oleh *World Health Organization* yakni *Coronavirus Disease 2019* atau dianggap pula dengan COVID-19. Pada tata laksana pasien COVID-19 menggunakan terapi antibiotik. Azitromycin adalah salah satu antibiotik spektrum luas kalangan makrolida yang merupakan lini pertama dalam pengobatan COVID-19, dikarenakan azitromycin mempunyai sifat anti-inflamasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji efek samping penggunaan azitromycin sebagai pengobatan pada pasien COVID-19 berdasarkan tinjauan sistematis dari berbagai artikel penelitian yang telah dilakukan. Metode yang digunakan *Literature review* dengan analisis SPIDER. Hasil penelitian menunjukkan bahwa azitromycin menimbulkan efek samping pada pasien COVID-19 berupa kematian jantung mendadak dengan memicu *torsade de pointes* dan aritmia ventrikel lainnya. Kesimpulannya bahwa azitromycin terbukti menimbulkan efek samping terbanyak pada pasien COVID-19.

**Kata Kunci:** COVID-19; Azitromycin; Efek Samping; Kombinasi

## 1. Pendahuluan

Penyakit virus korona 2019 (COVID-19) merupakan wabah global yang diakibatkan oleh sindrom pernapasan akut *coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 pertama kali dilaporkan di Wuhan, Tiongkok pada Desember 2019 [1]. COVID-19 dilaporkan masuk ke Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah 2 kasus. Informasi 31 Maret 2020 menampilkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus serta 136 kasus kematian. Tingkatan mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini adalah yang paling tinggi di Asia Tenggara [3]. Virus korona merupakan virus yang melanda saluran pernapasan. Virus ini menyebabkan peradangan pada saluran pernapasan dengan cara menggunakan sel epitel serta mukosa saluran nafas sebagai sasaran dini serta menimbulkan infeksi pada saluran respirasi ataupun kerusakan organ [5].

Gejala klasik COVID-19 meliputi demam, batuk kering, sesak nafas, sakit kerongkongan, malaise, serta diare. Anosmia serta ageusia bisa ditemui pada sebagian kasus [1]. Penelitian tentang obat-obatan COVID-19 saat ini masih dan sedang dilakukan guna menemukan penyembuhan yang efisien dan efektif dalam mengurangi tingkat mortalitas COVID-19. Azitromycin adalah antibiotik spektrum luas kalangan makrolida yang merupakan lini pertama dalam pengobatan COVID-19 yang direkomendasikan dalam tata laksana pasien COVID-19, dikarenakan azitromycin mempunyai sifat anti-inflamasi. Azitromycin umumnya digunakan sebagai terapi untuk peradangan saluran pernapasan akibat bakteri contohnya adalah pneumonia [4]. COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2, sehingga, tentunya dapat dipahami bahwa penggunaan azitromycin dalam pengobatan COVID-19 tidaklah tepat apabila penderita COVID-19 tersebut tidak mengalami infeksi bakteri sekunder, yang nantinya dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap azitromycin [4].

Selain dari potensi resistensi bakteri, hal yang tak kalah penting adalah potensi efek samping yang mungkin muncul dari konsumsi azitromycin.

Beberapa efek samping yang mungkin muncul menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan yaitu di antaranya adalah mual, muntah, gangguan pendengaran yang reversibel pernah dilaporkan setelah pemberian dosis besar; ikterus kolestatik dan gangguan jantung (pemanjangan interval QT yang dapat berlanjut menjadi aritmia dan nyeri dada). Oleh karena itu, pemberian azitromycin memang harus diberikan oleh dan dalam pengawasan dokter, yang mana tentunya diharapkan telah melalui berbagai pertimbangan [39].

Suatu penelitian oleh Gautret *et al* [2] membuktikan daya guna pengobatan pada total 36 pasien dengan pemberian campuran hidrosiklorokuin serta azitromycin menunjukkan bahwa pengobatan hidrosiklorokuin secara signifikan menampilkan terdapatnya penyusutan ataupun hilangnya viral load pada penderita COVID-19 serta efeknya diperkuat dengan azitromycin. Perbandingan terhadap penelitian ini memunculkan persoalan untuk mengetahui efek samping penggunaan antibiotik azitromycin pada pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode peninjauan literatur artikel dengan analisis SPIDER yang dilakukan melalui penelusuran di internet dengan mengakses *database* PubMed, *Google Scholar*, *science direct*, dan *scopus*. Dengan demikian hasil dari *literature review* ini diharapkan bisa memberikan informasi serta pertimbangan klinis terkait pemberian antibiotik azitromycin pada pasien COVID-19 [2].

## 2. Metode

Rancangan desain penelitian adalah suatu metode yang akan dilaksanakan oleh seorang peneliti dalam penelitian untuk menyelesaikan suatu masalah yang sedang diteliti. Rancangan desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian kepustakaan atau kajian pustaka (*literatur review*). Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis SPIDER. Analisis SPIDER merupakan kepanjangan dari *Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation, dan Research type* [35] Sampel (*sample*) adalah subjek dari penelitian yang dikerjakan, sampel penelitian yang digunakan adalah Azitromycin. *Phenomenon of interest* adalah mewakili hal atau fenomena yang sedang ingin diteliti. Dalam penelitian ini *Phenomenon of interest* adalah efek samping penggunaan obat antibiotik. *Design* merupakan jenis kerangka yang digunakan dalam penelitian. Kerangka penelitian ini menggunakan metode analisis deskriptif dilakukan dengan cara mendeskripsikan fakta-fakta yang kemudian disusun dengan analisis, tidak semata-mata menguraikan, melainkan juga memberikan pemahaman dan penjelasan secukupnya. Data yang diperoleh dikompulsi, dianalisis, dan disimpulkan sehingga mendapatkan kesimpulan mengenai studi literatur. *Evaluation* merupakan target yang ingin dicapai dari suatu penelitian, dalam penelitian ini *evaluationnya* adalah mengetahui informasi tentang efek samping dari obat antibiotik melalui studi literatur. *Research type* merupakan penentu jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan analisis kualitatif. [35].

## Bahan

Penelusuran literatur terhadap 39 artikel COVID-19 dengan menggunakan database PubMed, *Google Scholar*, *science direct*, dan *scopus* dengan kata kunci “efek samping” AND “COVID” AND “COVID-19” AND “azitromycin” dalam Bahasa Indonesia, “Treatment Covid” OR “Therapy COVID” AND “Azithromycin”; adverse event and “Azithromycin”; side effect and “Azithromycin” dalam Bahasa Inggris.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Ekstraksi data dapat dilakukan apabila semua data yang didapatkan telah memenuhi syarat yang ditentukan. Ekstraksi data dilakukan pada penelitian ini dengan tujuan untuk mencari pustaka yang sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi. Pengumpulan pustaka terkait dilakukan dengan penelusuran melalui internet pada situs-situs *data base* jurnal ilmiah seperti PubMed, Google Scholar, science direct, dan scopus. Jumlah seluruh jurnal yang dikumpulkan adalah 39 jurnal. Jurnal yang telah dikumpulkan kemudian dipelajari dan diekstraksi sehingga didapatkan 5 jurnal yang masuk kedalam kriteria inklusi dan eksklusi yang terdiri dari 4 (80%) jurnal internasional bereputasi *elsevier* [42][43][45] dan JACC [44] dan 1 (20%) jurnal nasional [6]. Jurnal yang telah diekstraksi kemudian hasilnya dimasukkan ke dalam tabel yang meliputi : judul jurnal, pengarang, tahun, metode penelitian, dan implikasi. Tabel hasil ekstraksi data dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Hasil Esktraksi Data**

No	Pengarang	Bahasa	Metode Penelitian	Nama Jurnal	Tujuan Penelitian	Hasil
1.	Bernardini. <i>Et al.</i>	Inggris	Studi retrospektif pusat tunggal	<i>International Journal of Cardiology (elsevier)</i>	Menilai efek obat ini pada interval QT dan hasil pada populasi COVID-19	Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa, 61% pasien yang diobati dengan hidrosiklorokuin saja atau dalam kombinasi dengan azitromycin memiliki interval QT yang memanjang. Di antaranya, 41/53 (77%) mengalami perpanjangan ringan (440-480 ms), 8/53 (15%) perpanjangan sedang (480-500 ms), 4/53 (8%) perpanjangan QTc yang parah (>500 ms). Kombinasi hidrosiklorokuin/a zitromycin adalah prediktor terkuat perpanjangan QT, memberikan peningkatan risiko 9 kali lipat. Hasil penelitian ini
2.	Chorin <i>et</i>	Inggris	Studi	<i>Heart</i>	Menilai	

	<i>al.</i>		retrospektif	<i>Rhythm</i> , Vol 17, No 9, September 2020 ( <i>elsevier</i> )	perubahan interval QT (QTc) terkoreksi dan kejadian aritmia pada pasien COVID-19 yang diobati dengan azitromycin dan hidroksiklo roku in.	menyebutkan bahwa pengobatan COVID-19 dengan azitromycin dan hidroksiklorokuin dapat memperpanjang interval QTc ke tingkat yang ekstrim pada sebagian besar pasien, meningkatkan risiko TdP.
3.	Thomas F <i>et al.</i>	Inggris	Studi kohort retrospektif	<i>Jacc: clinical electrophysiol ogy</i> vol. 7, no. 1, 2021 ( <i>JACC journal</i> )	Mengkarakt eris asi  perpanjang an QT(QTC) pada kohort pasien COVID-19 yang diobati dengan hidroksiklo roku in dan azitromycin	Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa terapi  kombinasi antara Hidroksiklorokuin dan azitromycin dapat meningkatkan interval QTc dengan cara memblokir KCNH2 saluran kalium hERG yang dikodekan.
4.	Sunkak s et <i>al.</i>	Inggris	Studi secara prospektif	<i>Journal Carbohydr Polym</i> ( <i>elsevier</i> )	Menilai efek azitromycin pada repolarisasi ventrikel pada anak-anak	Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa Pengobatan azitromisin oral saja tidak mempengaruhi repolarisasi ventrikel pada anak-anak COVID- 19. Azitromycin membuat pasien rentan terhadap torsades de pointes dan keganasan lainnya dengan cara meningkatkan aliran natrium jantung intraseluler dan mendukung kelebihan natrium. Namun, bila digunakan dalam

5.	Ida Lisni et al.	Indonesia	Deskriptif analitik dengan metode cross-sectional	Jurnal Ilmiah Farmako Bahari	Mengetahui gambaran terapi antibiotik pada pasien COVID-19	kombinasi dengan hidrosiklorokuin, itu dapat memperpanjang QTc . Hasil penelitian ini menyebutkan azitromycin merupakan antibiotic yang terbanyak digunakan sebesar (40,42%). Diketahui potensi interaksi obat dengan level keparahan moderate atau sedang. Pemberian kombinasi azitromycin dan ceftriaxon (28,03%), azitromycin dan remdesivir (30,57%), azitromycin dan ondansetron (5,73%), azitromycin dan levofloksasin (38,04%).
----	------------------	-----------	---	------------------------------	--	--

Antibiotik merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk pengobatan COVID-19. Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 bertujuan untuk menghambat bakteri patogen pada pasien yang mengalami infeksi tambahan oleh bakteri. Antibiotik azitromycin merupakan pilihan utama dalam pengobatan pasien COVID-19 yang direkomendasikan pada tatalaksana pasien COVID-19. Antibiotik azitromycin adalah antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pada saluran pernafasan, paru-paru, dan tenggorokkan. Azitromycin juga digunakan sebagai terapi untuk infeksi bakteri seperti pada kasus otitis media, infeksi pada tenggorokan, dan sinusitis [40]. Azitromycin bekerja dengan cara mengikat sub unit 50s dari ribosom bakteri, sehingga dapat menghambat aktivitas translasi mRNA. Dengan demikian, sintesis protein akan terganggu dan pertumbuhan bakteri dapat terhambat. Hal inilah yang mendasari digunakannya antibiotik azitromycin sebagai terapi pasien COVID-19 [40].

Penggunaan Azytromicin dalam pengobatan COVID-19 dapat diberikan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi. Penggunaan kombinasi azytromicin dengan hidrosiklorokuin dapat memperburuk kondisi pasien dengan ditandai adanya perpanjangan gelombang QT. Penggunaan kombinasi obat ini berpotensi menyebabkan interaksi farmakodinamik melalui perpanjangan interval QT. Perpanjangan interval QT dapat meningkatkan risiko aritmia, bahkan risiko toksisitas yang lebih serius. Gelombang QT adalah lamanya waktu yang

dibutuhkan jantung untuk melakukan repolarisasi setelah terjadinya depolarisasi. Nilai Qtc normal adalah 330-430 m/s. Perpanjangan interval QT dapat meningkatkan risiko aritmia, bahkan risiko toksisitas yang lebih serius. Ada beberapa faktor risiko yang perlu diperhatikan karena memiliki efek toksisitas yang cenderung berisiko lebih besar, diantaranya adalah usia yang lebih tua, perempuan, bradikardia, penyakit jantung, dan konsentrasi obat yang tinggi. (42)

Pada umumnya, azitromycin diberikan untuk pengobatan infeksi bakteri yang disebabkan oleh *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pneumonia*, *C. pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, atau *Staphylosossus agalactiae*. Berdasarkan deskripsi singkat tentang azitromycin tersebut, sudah jelas bahwa azitromycin adalah obat golongan antibiotik yang digunakan dalam pengobatan penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri. COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2, sehingga, dapat disimpulkan bahwa penggunaan azitromycin dalam pengobatan COVID-19 kurang tepat apabila penderita COVID-19 tersebut tidak mengalami infeksi bakteri sekunder. [44].

Penelitian oleh Ida Lisni *et al.* menampilkan peresepan antibiotik secara kombinasi yang terbanyak adalah kombinasi azitromycin dan seftriakson (28,03%), dan diikuti oleh peresepan kombinasi antibiotik azitromycin, seftriakson, dan levofloksasin (25,48%). Dosis azitromycin yang diberikan sehari satu tablet 500 mg perhari selama lima hari, dan levofloksasin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri dengan dosis 750 mg selama 24 jam intravena atau per oral untuk 5-7 hari. 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 [6].

**Tabel 2.** Jumlah kejadian potensi interaksi berdasarkan nama obat [6]

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

Potensi interaksi obat pada tabel 2, diketahui dengan level keparahan moderate atau sedang. Azitromycin 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 azitromycin 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. Penggunaan azitromycin dan Levofloksasin secara bersamaan dapat memicu terjadinya aritmia jantung. <sup>(6)</sup> Choi dkk, menemukan bahwa usia tua merupakan faktor risiko perpanjangan QT karena pengobatan azitromisin, dan risiko meningkat seiring bertambahnya usia. [45].

#### 4. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini didapatkan bahwa azitromycin terbukti menimbulkan efek samping terbanyak pada pasien COVID-19 berupa aritmia jantung. Faktor risiko yang menyebabkan azitromycin menimbulkan efek samping yang serius dipengaruhi oleh faktor usia, komorbid, dan kombinasi obat bersama hidrokortikoid.

#### Referensi

- [1] Siswanto, S., S. Utama, O., S. Adisetiadi, A., E. Pranasakti, M., & S. Hakim, M. (2020). Early hydroxychloroquine and azithromycin as combined therapy for COVID-19: a case series. *Journal of The Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 52(03), 173–180. <https://doi.org/10.19106/jmedscisi005203202016>.
- [2] Donsu, Y. C., & Hasmono, D. (2020). Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 133–147. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v17i2.12359>.
- [3] Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C.
- [4] O. M., & Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415> Volume, P. (2021). *Pharmacoscript* Volume 4 No. 1 Februari 2021. 4(1), 10–3.
- [5] Parra-lara, L. G., Martínez-arboleda, J. J., & Rosso, F. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.
- [6] Levani, Prastya, & Mawaddatunnadila. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 44–57. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.
- [7] Lisni, I., Mujianti, D., & Anggriani, A. (2021). Antibiotic Profile For Covid-19 Treatment In A Hospital In Bandung. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12, 99–106.
- [8] Davies, P. D. O. (2002). Multi-drug resistant tuberculosis. *CPD Infection*, 3(1), 9–12.



- [9] Sagala, S. H., Maifita, Y. and Armaita (2020) 'Hubungan Pengetahuan Dan Sikap Masyarakat Terhadap Covid-19', *Jurnal Menara Medika*, 2(1), pp. 119-127.
- [10] Muharramah, D. H., & Prihartono, N. (2021). Obesity and Severity COVID-19 : Literature Review Study. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 6(2), 323-332. <https://doi.org/10.14710/jekk.v6i2.11662>.
- [11] Wijaya, H., Ayu, N., Saraswati, S., & Amanda, D. A. (2021). *Majalah Kesehatan Indonesia Ivermectin dan Covid-19* :2(1), 9-15. <https://doi.org/10.30604/makein.202119>.
- [12] Indah.N.F .2020. Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis. *Jurnal Medika Malahayati*, 4(3) :194-201.
- [13] Sukmana, M., & Yuniarti, F. A. (2020). The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*,3(1),21. <https://doi.org/10.30872/j.kes.pasmi.kal.v3i1.3748>.
- [14] Sawikr, Y. (2020). Transmission and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(6), 239- 241. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i6.4577>.
- [15] Yuliana, Y. (2020). Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), 187-192. <https://doi.org/10.30604/well.95212020>.
- [16] Mus, R., Thaslifa, T., Abbas, M., & Sunaidi, Y. (2021). Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), 242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>.
- [17] Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76(February), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>.
- [18] Mor, J. I. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.No Title*. (2020). 4, 194-201.
- [19] Ouassou, H., Kharchoufa, L., Bouhrim, M., Daoudi, N. E., Imtara, H., Bencheikh, N., Elbouzidi, A., & Bnouham, M. (2020). *Evaluation and Prevention*. 2020, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/1357983>.
- [20] Setiadi, A. P., Wibowo, Y. I., Halim, S. V., Brata, C., Presley, B., & Setiawan, E. (2020). Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.1.70>.
- [21] Yanti, B., Syahputra, T. A., Rahma, F. A., Katuri, R. A., & Safitri, R. M. (2020). Keanekaragaman Manifestasi Klinis Pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Health Science (Jurnal Ilmu Kesehatan)*, V(II), 47-54. <https://www.ejournalwiraraja.com/index.php/JIK/article/view/997>.
- [22] Pangestu, N. (2020). 472-Transcripts-1652-2-10-20200911. 7, 304-319.
- [23] Mikrobiologi, D., Kedokteran, F., Fkik, K., Kristen, U., & Wacana, K. (2019). *Pemeriksaan Diagnosis Laboratorium COVID-19 : Keterbatasan dan Tantangannya Saat Ini Laboratory Diagnostic Tests for COVID-19 : Current Limitations and Challenges*. 27(2), 173-182.
- [24] Sitepu, Y. R. B. T. P. D. melitus T. 1. 2019. 89-94, & Simanungkalit, J. N. (2019).

- Jurnal Penelitian Perawat Profesional. *YSitepu*, 1(November), 89-94.  
<http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>.
- [25] Yanti, B., Ismida, F. D., & Sarah, K. E. S. (2020). Perbedaan uji diagnostik antigen, antibodi, RT-PCR dan tes cepat molekuler pada Coronavirus Disease 2019. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(3), 172-177.  
<https://doi.org/10.24815/jks.v20i3.18719>
- [26] Hairunisa, N., & Amalia, H. (2020). Review: penyakit virus corona baru 2019 (COVID-19). *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 3(2), 90-100.  
<https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2020.v3.90-100>.
- [27] Nursowfa, R. F., Sukur, M. H., Kurniadi, B. K., & . H. (2020). Penanganan Pelayanan Kesehatan Di Masa Pandemi Covid-19 Dalam Perspektif Hukum Kesehatan. *Inicio Legis*, 1(1), 1-17. <https://doi.org/10.21107/il.v1i1.882>.
- [28] Dinos, G. P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology*, 174(18), 2967-2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- [29] Echeverría-Esnal, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(2), 147-163.  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.
- [30] Firth, A., & Prathapan, P. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.*
- [31] Damle, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J., & Corrigan, B. (2020). Clinical
- [32] Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 108(2), 201-211.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.1857>.
- [33] *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. (2020). January, 2020-2022.*
- [34] Sifareina, Alifiar I, Priatna M. 2021. Studi Famakovigilans Pada Pasien COVID-19. *Pharmacoscrypt*. 4(2) :194-208.
- [35] Redaksi, P., Idrus, N. I., Neil, M., Pelaksana, R., Kadir, Y., Tahara, T., Hijjang, P., Laksana, M. T., Ismail, A., Hamka, I. M., Isra, B. Al, Teknis, P., Kamil, M., Idris, U., Yunus, M., & Redaksi, D. (n.d.). 2016. *Menulis Kajian Literatur*. 1(2) : 27-36.
- [36] Keperawatan, P. S., Dian, A. K., Studi, P., Keperawatan, I., & Keperawatan, P. S. (2019). © 2019 *Jurnal Keperawatan*.
- [37] Cooke, A., Smith, D., & Booth, A. (2012). *Beyond PICO : The SPIDER Tool for Qualitative Evidence Synthesis. July.*  
<https://doi.org/10.1177/1049732312452938>.
- [38] Kecemasan, T., Di, P., Inap, R., & Bangkinang, R. (2019). *Viewmetadata, citation and similar papers at core.ac.uk*. 3(23), 84-96.
- [39] Sandman Z, IqbalOA, Azithromycin,.Stat pearls[Internet] StatPearls publishing ; 2021(Cited 2021 nov 2).
- [40] Ali.bf.rry RAW. Torsade de pointes. *Anaesthesia*. 1983;38(9):910-910.
- [41] Keputusan\_Kepala\_Badan\_Pengawas\_Obat\_Dan\_Makanan\_Nomor\_Hk\_02\_02

- \_1\_2\_03\_20\_134\_Tahun\_2020.Pdf. 2020.
- [42] University of West Florida (2020) Writing the lit review - evidence based nursing-libguides at University of West Florida Libraries
- [43] Prayoga, F. M. and Yuhertiana, I. (2021) 'Studi Literatur Faktor yang Mempengaruhi Implementasi E-Budgeting dalam Sektor Publik', *JPSI (Journal of Public Sector Innovations)*, 5(2), p. 68. doi:10.26740/jpsi.v5n2.p68-79
- [44] Bernardini A, Ciconte G, Negro G, Rondine R, Mecarocci V, Viva T, et al.
- [45] Assessing QT interval in COVID-19 patients:safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. *Int J Cardiol* [Internet]. 2021;324:242–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.038>
- [46] Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Bar-cohen R, Kogan E, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
- [47] O'Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, Williamson BD, Rusia A, Tawney AM, et al. Hydroxychloroquine/ Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(1):16– 25.
- [48] Annuar AS, Rahman RA, Munir A, Murad A, El-enshasy HA, Illias R. Jo ur l P re. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2021;118159. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118159>
- [49] Sohrabi et al. *Jurnal Bedah Internasional*. 2020;76: