

Analisis Kualitatif Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rujukan dengan Metode Analisis Alur Gyssen di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya

Ayu Maharani Ibrahim¹, Widyati^{1,2}, dan Frans O.H. Prasetyadi²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²RSPAL Dr. Ramelan, Surabaya, Indonesia

Correspondence: Ayu Maharani Ibrahim

Email: ayumaharaniapt51@gmail.com

Submitted : 20-01-2020, Revised : 02-03-2020, Accepted : 09-12-2020

ABSTRAK : Penyakit infeksi menjadi penyebab kematian terbesar di Indonesia setelah penyakit kardiovaskular. Tingginya mortalitas akibat penyakit infeksi dapat dipengaruhi oleh ketepatan penggunaan antibiotik. Resistensi antibiotik berhubungan erat dengan ketepatan penggunaan antibiotik. Salah satu faktor yang mempengaruhi resistensi antibiotik pada pasien di rumah sakit adalah perpindahan pasien antar rumah sakit. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik yang diberikan kepada pasien khususnya pasien rujukan. Kegiatan ini merupakan salah satu evaluasi yang digunakan sebagai indikator mutu Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA). Penelitian ini bersifat observasional dengan pendekatan pengambilan data secara prospektif yang dilakukan selama 4 bulan (April-Juli 2019) di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Analisis kualitas penggunaan antibiotik menggunakan penilaian alur Gyssen yang dianalisis oleh 2 orang reviewer dan peneliti. Hasil analisis menunjukkan 44,05% antibiotik yang diberikan tergolong telah rasional (kategori 0); 7,15% antibiotik diberikan tidak tepat (kategori I-IV); 11,90% antibiotik diberikan tidak memiliki indikasi, dan 36,9% antibiotik yang diberikan tidak memiliki kesepakatan antara 2 reviewer dan peneliti dalam penilaian alur Gyssen. Kesepakatan antar 2 reviewer dan peneliti diuji menggunakan *Fleiss Kappa* dimana diperoleh nilai $k = 0,581$ yang artinya kesepakatan antar reviewer cukup baik (dengan $p = 0$).

Kata kunci: kualitas; antibiotik; Gyssen; pasien rujukan

ABSTRACT: Infectious disease is the biggest cause of death after cardiovascular disease in Indonesia. High mortality due to infectious diseases can be influenced by the correct use of antibiotics. Antibiotic resistance is closely related to the correct use of antibiotics. One of the factors influencing antibiotic resistance in patients in the hospital is the transfer of patients between hospitals. This study was conducted to evaluate the quality of antibiotic use given to patients, especially in referral patients. This activity is one of the evaluation activities which is used as an indicator of the quality of PPRA activities. This study was an observational study with prospective data collection method, conducted for 4 months (April-July 2019) in Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya. Quality analysis of antibiotics use using the Gyssen flow assessment which was analyzed by 2 reviewers and researchers. The analysis showed that 44.05% of the antibiotics given were classified as rational (category 0); 7.15% of antibiotics given incorrectly (categories I-IV); 11.90% of antibiotics given have no indication, and 36.9% of antibiotics given have no agreement between the 3 reviewers in the Gyssen assessment. The agreement between the two reviewers and researchers was tested using *Fleiss Kappa* where a value of $k = 0.581$ was obtained which means the agreement between the reviewers was quite good (with p value = 0).

Keywords: quality; antibiotic; Gyssen; referral patient

1. Pendahuluan

Penyakit infeksi (*communicable disease*) merupakan penyakit yang timbul akibat adanya interaksi antara agen infeksius, lingkungan, dan manusia. Agen infeksius tersebut dapat berasal dari 3 *reservoir* yaitu manusia, binatang, dan lingkungan dimana apabila agen infeksius mampu meninggalkan *reservoir*-nya maka agen infeksius tersebut mampu menginfeksi manusia baik secara langsung maupun tidak langsung [1,2]. Penyakit infeksi di Indonesia menjadi penyebab kematian terbesar nomor 2 setelah penyakit kardiovaskular pada tahun 2016 dengan persentase kematian sebesar 21% [3]. Berdasarkan studi Pradipta *et al.* pada suatu rumah sakit di Bandung tahun 2012 menunjukkan bahwa penyakit infeksi penyebab kematian terbesar adalah infeksi saluran pernafasan (49%), intraabdominal (20%), kulit dan jaringan (11%), saluran kemih (8%), sistem syaraf pusat 1%, dan 11% belum diketahui [4].

Tingkat mortalitas akibat penyakit infeksi ini dapat dipengaruhi oleh ketepatan penggunaan antibiotik. *Systematic review* dan *meta analysis* dari 57 penelitian dengan total 5809 subjek menunjukkan bahwa ketepatan penggunaan antibiotik dapat menurunkan tingkat mortalitas secara signifikan pada kelompok pasien yang menerima antibiotik dengan tepat (OR 0,38; CI 95% 0,30-0,47) [5]. Selain itu, ketepatan penggunaan antibiotik juga bermanfaat dalam mencegah timbul dan berkembangnya resistensi bakteri. Berdasarkan meta analisis oleh Bell *et al.* (2014) pada 53 studi *cross-sectional*, 21 studi *case-control*, dan 8 studi *cohort* menyatakan bahwa ketepatan penggunaan antibiotik berhubungan erat dengan resistensi antibiotik secara signifikan *odd ratio* 2,33 ($z = 25,71$; $p < 0,1$; CI 95% 2,19-2,49) [6]. Resistensi antibiotik pada pasien di rumah sakit dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu transmisi silang patogen antar pasien, pelayanan kritis yang kurang aseptik, perpindahan pasien antar unit/rumah sakit (rujukan) dengan koloni patogen resisten, dan bakteri resisten dari

lingkungan pasien atau tenaga kesehatan [7].

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik yang diberikan kepada pasien khususnya pasien rujukan. Kegiatan ini merupakan salah satu kegiatan evaluasi yang digunakan sebagai salah satu indikator mutu kegiatan PPRA [8]. Berbeda dengan penelitian pada tahun 2016, penelitian ini dilakukan pada pasien rujukan yang berasal dari luar RSPAL Dr. Ramelan Surabaya tanpa memilih ruang perawatan.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian non eksperimental dengan pendekatan pengambilan data secara prospektif. Studi dilakukan di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya pada periode waktu April-Juli 2019 dengan keterangan kelaikan etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSPAL Dr. Ramelan Surabaya No. 49/EC/KERS/2019.

2.1. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi dari penelitian ini terdiri dari: 1) pasien yang dirawat ≥ 48 jam di rumah sakit pertama; 2) pasien rujukan yang telah memperoleh terapi antibiotik sejak hari pertama di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya; 3) pasien dengan usia ≥ 18 tahun; 4) pasien dengan asuransi BPJS. Kriteria eksklusi meliputi: 1) pasien ibu hamil dan menyusui; 2) pasien dengan penyakit auto imun seperti HIV-AIDS, SLE, kanker; 3) pasien yang mengkonsumsi obat-obatan immunosuppresan (obat-obatan kemoterapi dan kortikosteroid); 4) pasien atau pihak keluarga yang menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian

2.2. Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *non-probability* sampling yaitu *quota sampling*. Setiap pasien yang ditemui dan memenuhi kriteria penelitian akan diikutsertakan dalam penelitian ini sebagai subjek penelitian. Jumlah sampel pada penelitian ini bergantung pada

jumlah sampel yang tersedia di tempat penelitian serta harus sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan.

2.3. Pengambilan data

Data pada penelitian ini diperoleh dengan mengikuti perkembangan pasien rujukan dari waktu ke waktu. Data yang diambil meliputi nama dan usia pasien, diagnosa penyakit, catatan pemeriksaan tanda-tanda vital, hasil laboratorium, hasil kultur bakteri, dan data sensitivitas bakteri terhadap antibiotik (bila tersedia), sedangkan data yang diambil dari catatan pengobatan pasien adalah jenis, dosis, rute, interval, dan durasi pemberian antibiotik. Data yang diperoleh dicatat dalam lembar pengumpul data yang sudah disiapkan oleh peneliti.

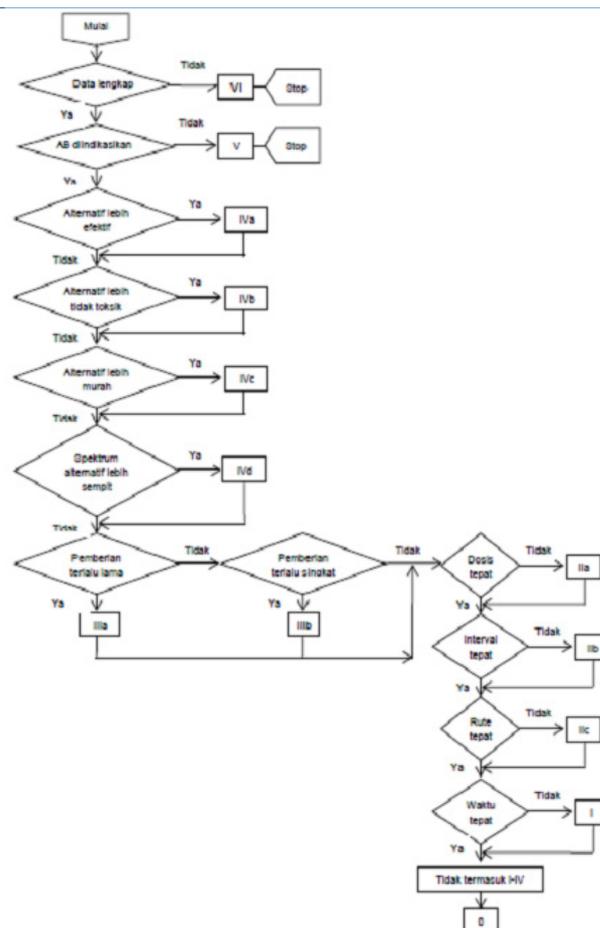
2.4. Analisis kualitas penggunaan antibiotik

Dalam analisis kualitas penggunaan antibiotik

digunakan penilaian menurut alur Gyssen. Data yang diperoleh dari masing-masing pasien rujukan kemudian dilakukan penilaian oleh 2 *reviewer* dan 1 peneliti sendiri sesuai alur Gyssen. Kemudian dilakukan pengelompokan menjadi 7 kategori yang terdiri dari kategori 0 – kategori VI. Kategori 0 berarti bahwa regimen antibiotik yang diberikan telah rasional, kategori I - IV menunjukkan bahwa regimen antibiotik yang diberikan tidak tepat (dari segi jenis, dosis, interval, dan durasi), kategori V berarti regimen antibiotik yang diberikan tidak diindikasikan, dan kategori VI berarti bahwa data rekam medis tidak lengkap. Ketidaktepatan dari segi harga tidak dapat dilakukan karena antibiotik yang diberikan telah disesuaikan dengan kebijakan BPJS. Langkah-langkah penilaian dengan alur Gyssen dapat dilihat pada Gambar 1.

2.5. Analisis statistik

Data yang telah diperoleh dianalisis secara



Gambar 1. Langkah-langkah penilaian alur Gyssen

Tabel 1. Karakteristik pasien rujukan

Karakter		Jumlah pasien	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	24	55,82
	Perempuan	19	44,18
	Total	43	100
Usia	18-25	1	2,33
	26-35	4	9,30
	36-45	3	6,98
	46-55	14	32,56
	56-65	16	37,21
	>65	5	11,63
	Total	43	100
Durasi lama tinggal (hari)	<7	15	34,88
	7-14	18	41,86
	15-22	8	18,6
	23-30	1	2,33
	>30	1	2,33
	Total	43	100
Jenis infeksi	Infeksi saluran nafas bawah	10	22,73
	Infeksi syaraf pusat	2	4,54
	Infeksi kulit, jaringan lunak, dan tulang	17	38,64
	Infeksi ginjal	2	4,54
	Infeksi telinga	1	2,27
	Infeksi saluran kemih	6	13,64
	Infeksi saluran cerna	2	4,54
	Sepsis dengan sumber yang tidak diketahui	4	9,1
Total	44	100	

deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel. Besar persentase masing-masing kategori alur Gyssen beserta kesepakatan terkait penggolongan kategori alur Gyssen antar 2 *reviewer* dan peneliti dianalisis menggunakan SPSS versi 26. Literatur yang digunakan untuk menentukan kategori alur Gyssen terdiri dari *Drug Information Handbook*, *IDSA Guideline Infectious Disease Society of America Guideline*, *Antibiotic Guideline-Treatment Recommendations For Adult Inpatient*, *European Urology*, dan *Journal of Thoracic disease*.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakteristik pasien

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dalam kurun waktu 4 bulan, diperoleh pasien rujukan yang berasal dari luar RSPAL Dr. Ramelan Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 43 subjek penelitian yang didominasi oleh pasien laki-laki (55,82%), sedangkan perempuan sebanyak 44,18%. Mayoritas pasien rujukan berusia dewasa tua (26-65 tahun) dengan persentase 86,05%, disusul berusia lansia (>65 tahun) dengan persentase 11,63%, dan hanya 2,33% pasien rujukan berusia dewasa muda (18-25 tahun). Tiga penyakit infeksi terbanyak yang

Tabel 2. Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien rujukan

Kategori	Keterangan	Jumlah antibiotik	Persentase (%)
Gysen			
0	Penggunaan antibiotik tepat/bijak	37	44,05
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu	0	0
IIA	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis	0	0
IIB	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian	1	1,2
IIC	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian	0	0
IIIA	Penggunaan antibiotik terlalu lama	0	0
IIIB	Penggunaan antibiotik terlalu singkat	0	0
IVA	Ada antibiotik lain yang lebih efektif	5	5,95
IVB	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman	0	0
IVC	Ada antibiotik lain yang lebih murah	0	0
IVD	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit	0	0
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik	10	11,90
VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi	0	0
	Tidak tercapai kesepakatan antar 3 reviewer	31	36,9
Total		84	100

dialami oleh pasien diantaranya penyakit infeksi kulit, jaringan lunak, dan tulang (38,64%); infeksi saluran nafas bawah (22,73%); dan infeksi saluran kemih (13,64%). Lama perawatan pasien rujukan berkisar mulai <7 hari sampai dengan >30 hari perawatan. Persentase tertinggi yakni 41,86% pasien menjalani rawat inap selama 7-14 hari sedangkan persentase terendah dengan masing-masing 2,33% pasien menjalani rawat inap selama 23-30 dan >30 hari. Karakteristik pasien rujukan dapat dilihat pada Tabel 1.

3.2. Kualitas penggunaan antibiotik

Berdasarkan hasil analisis alur Gysen diperoleh 44,05% (37/84) antibiotik yang diberikan tergolong telah rasional (kategori 0); 7,15% (6/84) antibiotik diberikan tidak tepat (kategori I-IV); 11,90% (10/84) antibiotik diberikan tidak memiliki indikasi, dan 36,9% (31/84) antibiotik yang diberikan tidak memiliki kesepakatan an-

tara 2 *reviewer* dan peneliti dalam penilaian alur Gysen seperti yang terdapat pada Tabel 2.

Kesepakatan antara 2 *reviewer* dan peneliti diuji menggunakan *Fleiss Kappa* dimana diperoleh nilai $k = 0,581$ yang artinya kesepakatan antar *reviewer* cukup baik (dengan $p = 0$). Nilai $p = 0$ ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa kesepakatan antar *reviewer* tercapai dengan perbedaan yang signifikan dengan apa yang dapat tercapai secara kebetulan.

Ketidaktepatan penggunaan antibiotik yang terdapat pada penelitian ini terdiri dari 2 kategori yakni kategori IIB (interval tidak tepat) dan kategori IVA (ada antibiotik lain yang lebih efektif). Sebanyak 1,2% (1/84) pemberian antibiotik tergolong kategori Gysen interval yang tidak tepat (kategori IIB) dan 5,95% (5/84) tergolong kurang efektif bila dibandingkan dengan antibiotik yang lain (kategori IVA). Untuk pemberian antibiotik yang tidak diindikasikan memiliki

persentase sebesar 11,90% (10/84).

Kategori Gyssen pemberian antibiotik yang tidak tepat (kategori IIB dan IVA) dan antibiotik yang tidak diindikasikan (kategori V) terjadi pada 7 jenis antibiotik yakni seftriakson, sefoperazon, ampisilin sulbaktam, amoksisilin, sefiksim, siprofloksasin, dan levofloksasin. Seftriakson menjadi antibiotik yang memiliki persentase terbesar dalam kategori Gyssen pemberian antibiotik yang tidak tepat (kategori IVA) dan tidak diindikasikan (kategori V).

Penggolongan seftriakson pada kategori IVA pada 2 dari 4 (50%) kasus disebabkan karena seftriakson diberikan sebagai terapi empiris pada pasien dengan infeksi kulit dan jaringan lunak (*osteomyolitis* dan gangren *cruris*). Penggunaan seftriakson untuk kondisi gangren *cruris* dan osteomyolitis sebaiknya diganti dengan memaksimalkan kegiatan debridemen. Debridemen merupakan kegiatan dengan tujuan untuk membersihkan jaringan-jaringan nekrotik, jaringan yang rusak, *slough*, *callus*, atau *grime* yang ada pada luka. Faktor yang memiliki pengaruh besar dan mampu memberikan perbaikan luka gangrene secara signifikan adalah proses debridemen di ruang operasi ($p = 0,000$). Maka dari itu, debridemen merupakan faktor terpenting dalam penyembuhan luka gangren [9].

Penggolongan seftriakson pada kategori V (tidak memiliki indikasi) pada 1 dari 3 (33,3%) kasus disebabkan karena seftriakson diberikan pada pasien yang diduga mengalami *cholelithiasis* dan infeksi saluran kemih (ISK) disertai dengan demam berdarah. Hal ini dikarenakan data laboratorium seperti *white blood cell* (WBC) dan tanda-tanda vital yang tidak menunjukkan suatu gejala adanya infeksi. Pemeriksaan urin juga tidak menunjukkan adanya kondisi ISK sedangkan tidak ada pemeriksaan untuk mendukung kondisi *cholelithiasis*. Studi pada 18 kasus demam berdarah disertai dugaan adanya penyakit (ISK) melaporkan bahwa seftriakson menjadi salah satu dari tiga jenis antibiotik sefalosporin dengan persentase terbanyak kedua setelah sefotaksim yang diberikan pada pasien. Pemberian

seftriakson disini dapat dikatakan rasional apabila didukung dengan ketepatan dalam penegakan diagnosa. *Test dipstik* dan pemeriksaan mikroskopis merupakan cara diagnosa cepat (*rapid test*) untuk ISK [10], sedangkan pada kondisi *cholelithiasis*, antibiotik seftriakson memang menjadi pilihan utama terapi empiris [11].

Kualitas penggunaan antibiotik tahun 2016 pada seluruh pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) RSPAL Dr. Ramelan Surabaya menunjukkan mayoritas (52,73%) telah dikategorikan rasional (kategori 0). Penggunaan antibiotik yang dikategorikan tidak tepat (kategori I-IV) dan dikategorikan tidak ada indikasi (kategori V) berturut-turut sebesar 8,18% dan 7,27% [12], sedangkan pada penelitian ini yang dilakukan khusus pada pasien rujukan menunjukkan persentase penggunaan antibiotik yang rasional sebesar 44,05%. Persentase kategori penggunaan antibiotik yang tidak tepat (kategori IIB dan IVA) dan penggunaan antibiotik yang tidak diindikasikan (kategori V) berturut-turut 7,5% dan 11,90%.

Kebijakan dalam penggunaan antibiotik menjadi salah satu dari dua strategi program PPRA dalam mengendalikan resistensi antibiotik. Penggunaan antibiotik dengan dosis dan durasi pemberian yang optimal akan menurunkan resiko efek samping dan resistensi antibiotik. Adanya penurunan kualitas penggunaan antibiotik yang rasional di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya tahun 2019 ini (52,73% vs 44,05%) tidak dapat dikaitkan langsung dengan penurunan kinerja PPRA. Pada tahun 2016, subjek penelitian merupakan pasien rujukan dan non-rujukan yang dirawat di ruang ICU. Pasien mendapatkan monitoring terapi dan kondisi yang lebih ketat dari para tenaga medis dibandingkan dengan pasien di ruang perawatan biasa. Hal ini dikarenakan pasien memiliki tingkat keparahan dan kegawatan penyakit yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien di ruang perawatan biasa. Kondisi berbeda pada tahun 2019, subjek penelitian merupakan pasien rujukan yang memiliki kondisi keparahan dan kegawatan penyakit yang beragam. Adanya resiko bakteri nosokomial dari rumah sakit sebe-

lumnya pada tubuh pasien menjadi hal yang perlu diwaspadai dan mungkin menjadi salah satu pertimbangan bagi para klinisi dalam pemberian terapi.

Pasien yang dirujuk ke RSPAL Dr. Ramelan Surabaya karena kondisi kesehatan yang memburuk atau tidak adanya perbaikan kondisi dapat mempengaruhi klinisi untuk cenderung memberikan terapi antibiotik sejak awal. Hal ini bertujuan untuk memperbaiki atau meningkatkan *outcome* klinis pasien setelah dirujuk ke RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Jenis ruang perawatan pasien yang memiliki kualitas monitoring berbeda-beda dari para tenaga kesehatan serta hasil pemeriksaan kultur dan laboratorium penunjang yang juga memerlukan waktu cukup panjang mempengaruhi kualitas penggunaan antibiotik pada pasien rujukan.

Keterbatasan pertama pada penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil dalam waktu pengamatan yang pendek dikarenakan jumlah pasien rujukan yang harus dikondisikan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Keterbatasan kedua adalah tidak semua pasien rujukan yang menggunakan antibiotik dapat diamati karena penggunaan antibiotik dimulai beberapa hari setelah pasien masuk ke ruang perawatan dimana peneliti kesulitan untuk dapat mengetahuinya. Keterbatasan ketiga adalah adanya ketidaksepakatan antara 2 *reviewer* dan 1 peneliti pada 36,9% antibiotik dalam penilaian alur Gyssen. Ketidaksepakatan ini dapat dipengaruhi karena adanya penilai yang tidak memiliki kualifikasi yaitu peneliti sendiri. Hal ini dilakukan karena menyesuaikan dengan anjuran evaluasi kualitas antibiotik dengan alur Gyssen yang harus dilakukan oleh minimal 3 orang *reviewer* atau penilai. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat menggunakan minimal 3 orang *reviewer* yang terqualifikasi supaya persentase kesepakatan dalam penilaian penggunaan antibiotik menjadi lebih baik.

Kelebihan dari penelitian ini adalah kelengkapan data selama pengambilan karena peneliti mengikuti pasien secara prospektif dimana me-

ngambil dan mengikuti pengobatan pasien sampai dengan pasien dinyatakan KRS. Hal terpenting adalah dapat memberikan data kualitas penggunaan antibiotik terbaru khususnya untuk pasien rujukan di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya.

4. Kesimpulan

Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien rujukan 44,05% telah rasional (kategori 0); 7,15% tergolong tidak tepat (kategori I-IV); 11,90% tergolong tidak memiliki indikasi (kategori V); dan 36,9% (31/84) antibiotik yang diberikan tidak memiliki kesepakatan antara 2 *reviewer* dan peneliti dalam penilaian alur Gyssen. Kesepakatan antar 2 *reviewer* dan peneliti diuji menggunakan *Fleiss Kappa* diperoleh $k = 0,581$ yang artinya kesepakatan antar *reviewer* dan peneliti cukup baik (dengan $p = 0$).

Daftar Pustaka

1. Barreto ML, Teixeira MG, Carmo EH. Infectious diseases epidemiology. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2006;60:192-5.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, ed. McGraw-Hill Medical, New York; 2014.
3. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018.
4. Pradipta IS, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, Abdulah R. Antibiotic resistance in sepsis patients: Evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(6):344-52.
5. Raman G. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections : systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15(395).
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis

- of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14(13).
7. Gaynes R. The Impact Of Antimicrobial Use On The Emergence Of Antimicrobial-Resistant. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(4):757-65.
 8. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. 2015.
 9. Susanti I, Arianto B, Purnamayanti A. Antibiotics Efficacy Analysis on Diabetic Foot Ulcer Inpatients. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences.* 2016;5(4):232-6.
 10. Adrizain R, Setiabudi D, Chairulfatah A. The inappropriate use of antibiotics in hospitalized dengue virus-infected children with presumed concurrent bacterial infection in teaching and private hospitals in Bandung, Indonesia. *PLoS neglected tropical diseases.* 2019;13(6):e0007438.
 11. Cosgrove SE. Antibiotic Guidelines 2015-2016.
 12. Setiawan S, Harijono P, Widyati. Profil Penggunaan Antibiotik Pascapencanangan Penerapan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik di Intensive Care Unit Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan Surabaya. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy.* 2018;7(1):30-7.