

Homepage :

<https://journal.ubaya.ac.id/index.php/MPI/index>

DOI 10.24123/mpi.v5i2.5862

Analisis Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap Dengan Metode *Defined Daily Dose*

Maria Oktavia^{1,2}, Suharjono¹ dan Windi Virdiyanti²¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, 60115, Indonesia² Instalasi Farmasi, RSUD dr. Soedarso, Pontianak, 78124, Indonesia

Korespondensi: Maria Oktavia

Email: mariaoktavia.apt@gmail.com

Submitted : 25-08-2023, Revised : 05-12-2023, Accepted : 21-12-2023

ABSTRAK: Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati infeksi bakteri. Penggunaan antibiotik yang kurang tepat dapat memicu resistensi antibiotik yang merupakan masalah terbesar bagi kesehatan manusia. Resistensi antibiotik dapat meningkatkan *length of stay* (LOS), meningkatkan biaya pengobatan, dan meningkatkan angka mortalitas. Salah satu cara untuk menanggulangi resistensi antibiotik adalah dengan penggunaan antibiotik secara bijak. Metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) digunakan untuk menilai kuantitas penggunaan antibiotika. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui nilai DDD dan *Drug Utilization* (DU) 90% dari antibiotik. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif yang dilakukan pada Januari 2021-Desember 2021 di Rumah Sakit dr. Soedarso Pontianak. Data dianalisis menggunakan metode DDD dan DU 90%. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap penyakit dalam dengan diagnosa infeksi yang menggunakan antibiotika. Jumlah sampel didapatkan 37 pasien yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode ATC/DDD. Hasil penelitian menunjukkan nilai total DDD pemakaian antibiotika adalah 83,3/100 pasien-hari dengan total *length of stay* (LOS) pasien adalah 215 hari. Antibiotika dengan nilai DDD paling tinggi adalah seftriakson yaitu 42,3/100 pasien-hari. Antibiotika yang masuk ke dalam segmen DU 90% yaitu seftriakson, levofloksasin, dan metronidazol, sehingga harus dipantau penggunaannya karena berpotensi pada risiko resistensi bakteri terhadap antibiotika.

Kata kunci: antibiotika; ATC/DDD; DDD/100 pasien-hari; pasien penyakit dalam; resistensi antimikroba

ABSTRACT: Antibiotics are drugs used to prevent and treat bacterial infections. Improper use of antibiotics can trigger antibiotic resistance, which is the biggest problem for human health. Antibiotic resistance can increase the length of stay (LOS), increase treatment costs, and increase mortality rates. One way to overcome antibiotic resistance is to use antibiotics wisely. The *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) method is used to assess the quantity of antibiotic use. The purpose of this study was determining the value of DDD and drug utilization (DU) 90% of antibiotics. This study was a *cross-sectional* study with retrospective data collection conducted in internal January – December 2021 at Dr. Soedarso Pontianak Hospital, and the data was analyzed using the DDD and DU 90% methods. The inclusion criteria were internal medicine inpatients with a diagnosis of infection treated with antibiotics. The number of samples obtained were 37, which were then analyzed using the ATC/DDD method. The results showed that the total value of DDD for antibiotic use was 83.3/100 patients/day and the total length of stay (LOS) of patients was 215 days. Ceftriaxone, with a DDD of 42.3/100 patient-day, had the highest DDD value. Meanwhile, antibiotics that fall into the 90% DU segment were ceftriaxone, ciprofloxacin, and levofloxacin, so their use must be monitored because of the potential risk of bacterial resistance to antibiotics.

Keywords: antibiotic; ATC/DDD; antimicrobial resistance; DDD/100 patient-day; internal medicine patients



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Antibiotik merupakan obat yang digunakan pada infeksi, yang mana bila antibiotik ini tidak digunakan secara bijak maka dapat menimbulkan masalah resistensi [1]. Resistensi antimikroba merupakan ancaman kesehatan bagi masyarakat dunia, hal ini menyebabkan hampir 5 juta kematian pada tahun 2019 [2]. Beragam upaya telah dilakukan World Health Organization (WHO) untuk mengendalikan resistensi secara global. WHO telah membuat perencanaan aksi global untuk memerangi resistensi antibiotik dengan meningkatkan penggunaan antibiotik secara bijak dan dengan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik [3].

Penelitian Amrin menghasilkan rekomendasi berupa metode yang telah divalidasi (*validated method*) untuk mengendalikan resistensi antimikroba secara efisien. Data survei nasional resistensi antimikroba Kementerian Kesehatan tahun 2016 menunjukkan prevalensi *multidrug resistant organisms* (MDRO) dengan indikator bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) berkisar antara 50-82%. Hal ini menunjukkan makin meningkatnya kejadian bakteri multiresisten yang harus segera dikendalikan dengan menerapkan penggunaan antibiotik secara bijak dan pencegahan pengendalian infeksi secara optimal [1].

Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Evaluasi secara kuantitatif dapat dilakukan dengan penghitungan DDD per 100 hari rawat (DDD per 100 *bed days*), untuk mengevaluasi jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Evaluasi secara kualitatif dapat dilakukan antara lain dengan metode Gyssen, untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik [4]. WHO merekomendasikan sistem spesifik dan terstandarisasi untuk klasifikasi penggunaan antibiotika *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan pengukuran kuantitas

antibiotika *Defined Daily Dose* (DDD)/100 pasien-hari standar internasional untuk studi penggunaan obat. Data penelitian mengenai kuantitas antibiotik dapat berbeda di setiap rumah sakit tergantung tipe rumah sakit, jenis kasus dan ruang rawat dimana kuantitatif antibiotik tersebut dinilai. Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah di Jawa Timur terhadap pasien penyakit dalam, DDD terbesar yaitu seftriakson senilai 37,56/100 patient days pada bulan Januari-Maret 2019 [5].

Pada bagian penyakit dalam, infeksi merupakan salah satu masalah yang sering terjadi, dimana untuk mengatasi infeksi tersebut diperlukan terapi antibiotika. Infeksi merupakan suatu gangguan penyakit yang disebabkan oleh adanya bakteri, parasit, virus, mikroba dan patogen dari luar yang menginvasi ke dalam tubuh dan menyebabkan terjadinya infeksi. Penelitian terkait profil ataupun evaluasi pada penggunaan antibiotik di Rumah Sakit dr. Soedarso Pontianak masih sangat terbatas, sehingga perlu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotika di bagian penyakit dalam yang menggunakan terapi antibiotika untuk mengobati infeksi. Hal ini dilakukan dan dapat mendorong peningkatan penggunaan antibiotik yang rasional. Pada penelitian ini evaluasi penggunaan antibiotika yang dilakukan adalah secara kuantitatif yaitu dengan menggunakan perhitungan DDD/100 pasien-hari serta *Drug Utilization* (DU 90%) antibiotika.

2. Metode penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat non eksperimental dengan mengumpulkan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Penelitian ini dilaksanakan di bagian penyakit dalam RSUD dr. Soedarso, Pontianak dimana telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etika Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Soedarso dengan nomor: 68/RSUD/KEPK/VIII/2022. RSUD Dokter Soedarso memiliki total bed 225 dengan jumlah bed untuk penyakit dalam adalah 66. Populasi pada penelitian

ini adalah seluruh pasien rawat inap penyakit dalam tahun 2021. Sampel penelitian ini adalah rekam medik pasien penyakit dalam di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Dokter Soedarso pada bulan Januari-Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien rawat inap penyakit dalam dengan diagnosa infeksi yang menggunakan antibiotika dan berusia ≥ 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi meliputi data pasien meninggal atau dipindahkan ke rumah sakit lain, serta pasien dengan data yang tidak lengkap.

Data yang diambil selanjutnya dianalisis menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dan *Defined Daily Dose (DDD)*. Klasifikasi ATC berdasarkan kepada organ atau sistem target, kelas terapi, dan struktur kimiawi obat. DDD merupakan dosis pemeliharaan rata-rata per hari yang digunakan untuk indikasi utama pada orang dewasa. Data antibakteri dengan kode J01 dikumpulkan dan dihitung berdasarkan unit DDD/100 pasien-hari. Proporsi penggunaan antibiotik dihitung berdasarkan unit penggunaan tersebut dan antibiotik dengan penggunaan mencapai 90% dari total penggunaan ditentukan dari proporsi tersebut (DU 90%) [5].

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Hasil

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien dengan diagnosa infeksi di penyakit dalam RSUD dr. Soedarso Pontianak Provinsi Kalimantan periode Januari-Desember 2021. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap penyakit dalam tahun 2021, diperoleh sampel 37 pasien yang memenuhi syarat inklusi, dapat terlihat pada Gambar 1.

Karakteristik pasien pada Tabel 1 menunjukkan bahwa 22 (59,5%) pasien laki-laki dan 15 (40,5%) pasien perempuan. Kelompok usia 45-55 tahun 32,4% merupakan usia yang mendominasi pada penelitian ini. Pada penelitian ini mayoritas pasien dirawat selama ≥ 7 hari 15 (40,5%)

pasien, sedangkan data LOS pasien paling sedikit 1 hari 2 (5,4%) pasien, ditunjukkan pada Tabel 1. Data penelitian menunjukkan bahwa sepsis merupakan infeksi tertinggi yang terjadi pada penyakit dalam sebesar 32,4% yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Antibiotika yang digunakan pasien dengan infeksi pada penyakit dalam ada 7 jenis antibiotika, yaitu levofloksasin, meropenem, metronidazol, sefotaxim, seftriaxon, siprofloksasin dan ampicillin-sulbactam. Nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika selama Januari-Desember 2021 adalah 83,3/100 pasien-hari dengan total LOS pasien adalah 215 hari. Nilai DDD dari masing-masing antibiotik dapat dilihat pada Tabel 3. Antibiotika dengan nilai DDD paling tinggi adalah seftriaxon yaitu 42,3/100 pasien-hari.

3.2. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada pasien infeksi di penyakit dalam RSUD dr. Soedarso Pontianak Periode Januari-Desember 2021. Hasil penelitian menunjukan pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan persentase masing-masing 59,5% dan 40,5%. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian di bangsal penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo bahwa pasien rentan terkena infeksi pada laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan dengan persentase 56%. Rentang usia yang terbanyak pada penelitian ini yaitu pada usia 46-55 tahun (pra lanjut usia). Hal ini dikarenakan semakin lanjut usia seseorang maka akan mengalami kemunduran terutama di bidang kemampuan fisik dan rentan terhadap berbagai penyakit infeksi karena penurunan imunitas pada lansia [6]. Semakin tua usia, maka akan cenderung lebih sedikit melakukan aktivitas fisik. Hal tersebut dapat disebabkan oleh tingkat ketahanan tubuh yang semakin menurun seiring bertambahnya usia [7].

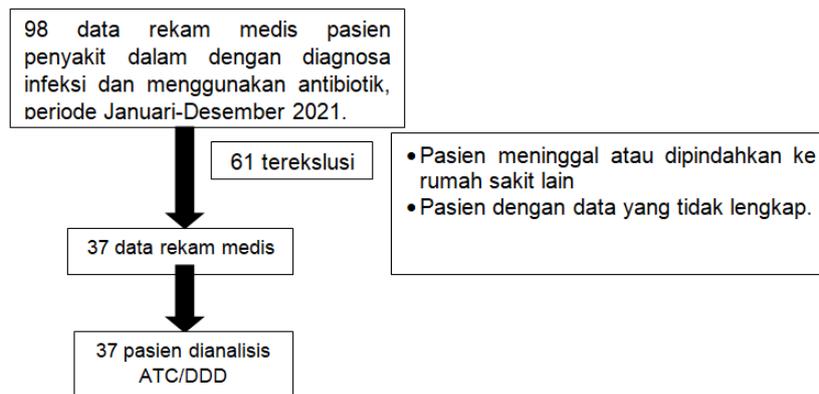
Dari data penelitian diperoleh bahwa angka kejadian infeksi tertinggi di penyakit dalam adalah sepsis. Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi [1]. Pada penelitian ini didapat

Tabel 1. Karakteristik pasien

| Karakteristik pasien | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|------------------------|---------------|----------------|
| Jenis kelamin | | |
| Perempuan | 22 | 59,5 |
| Laki-laki | 15 | 40,5 |
| Usia | | |
| 18-25 tahun | 7 | 18,9 |
| 26-35 tahun | 4 | 10,8 |
| 36-45 tahun | 4 | 10,8 |
| 46-55 tahun | 12 | 32,4 |
| 56-65 tahun | 7 | 18,9 |
| > 65 tahun | 3 | 8,1 |
| Lama rawat inap | | |
| 1 hari | 2 | 5,4 |
| 2 hari | 5 | 13,5 |
| 3 hari | 5 | 13,5 |
| 4 hari | 3 | 8,1 |
| 5 hari | 3 | 8,1 |
| 6 hari | 4 | 10,8 |
| ≥ 7 hari | 15 | 40,5 |

Tabel 2. Prevalensi diagnosa infeksi pada penyakit dalam RSUD dr. Soedarso Pontianak periode Januari-Desember 2021

| Diagnosa | Jumlah (n=37) | Persentase (%) |
|---|----------------|----------------|
| <i>Septicaemia, Unspecified</i> | 12 | 32,4 |
| <i>Gastroenteritis and Colitis Unspecified Origin</i> | 4 | 10,8 |
| <i>Typoid Fever</i> | 4 | 10,8 |
| <i>HIV Disease Resulting in Pneumocystis Jirovecii Pneumonia</i> | 3 | 8,1 |
| <i>Unspecified HIV</i> | 3 | 8,1 |
| <i>Dengue Fever</i> | 2 | 5,4 |
| <i>HIV Disease Resulting in Multiple Infections</i> | 2 | 5,4 |
| <i>Other Specified Sepsis</i> | 2 | 5,4 |
| <i>Acute Hepatitis B without Delta-Agent and without Hepatic Coma</i> | 1 | 2,7 |
| <i>Acute Viral Hepatitis, Unspecified</i> | 1 | 2,7 |
| <i>Bacterial Infection, Unspecified</i> | 1 | 2,7 |
| <i>Dengue Haemorrhagic Fever1</i> | 1 | 2,7 |
| <i>Hepatitis A without Hepatic Coma</i> | 1 | 2,7 |



Gambar 1. Flowchart pengambilan data penelitian

Tabel 3. Nilai DDD/100 pasien-hari antibiotika pasien penyakit dalam

| No | Kode ATC | Jenis antibiotik | Rute pemberian | DDD standar WHO (gram) | DDD/100 pasien-hari |
|----|----------|----------------------|----------------|------------------------|---------------------|
| 1 | J01MA12 | Levofloksasin | Intravena | 0,5 | 21,9 |
| 2 | J01DH02 | Meropenem | Intravena | 3 | 1,5 |
| 3 | J01XD01 | Metronidazole | Intravena | 1,5 | 11,3 |
| 4 | J01DD01 | Sefotaksim | Intravena | 4 | 0,9 |
| 5 | J01DD04 | Seftriakson | Intravena | 2 | 42,3 |
| 6 | J01MA02 | Siprofloksasin | Intravena | 0,8 | 4,4 |
| 7 | J01CR01 | Ampicillin-Sulbactam | Intravena | 6 | 0,9 |

Tabel 4. Nilai DU 90% antibiotika pasien penyakit dalam

| No | Kode ATC | Jenis antibiotik | DDD/100 pasien-hari | % (DDD/100 pasien-hari) | % DU |
|----|----------|----------------------|---------------------|-------------------------|------|
| 1 | J01DD04 | Levofloksasin | 42,3 | 50,8 | 90 |
| 2 | J01MA12 | Meropenem | 21,9 | 26,2 | |
| 3 | J01XD01 | Metronidazole | 11,3 | 13,6 | |
| 4 | J01MA02 | Sefotaksim | 4,4 | 5,3 | 10 |
| 5 | J01DH02 | Seftriakson | 1,5 | 1,9 | |
| 6 | J01DD01 | Siprofloksasin | 0,9 | 1,1 | |
| 7 | J01CR01 | Ampicillin-Sulbactam | 0,9 | 1,1 | |

bahwa tingkat kejadian sepsis sebesar 32,4%. Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian pada bangsal penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, dimana pada penelitian ini sepsis menduduki urutan ketiga dalam jumlah kejadian infeksi yaitu sebesar 20,1%. Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3% dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam [8]. Hasil observasi di beberapa rumah sakit di Indonesia periode 2013-2016 di temukan 14,017 pasien dengan sepsis dan yang dapat bertahan 41,7%[9].

Menurut WHO, penggunaan antibiotika selama periode pengamatan diolah dengan *Antimicrobial Consumption tool* (AMC tool) untuk pengkajian konsumsi antibiotika dengan metoda ATC/DDD. DDD adalah asumsi dosis pemeliharaan rata-rata per hari dari sebuah obat yang digunakan untuk indikasi utamanya pada orang dewasa. DDD dapat digunakan untuk mengkaji kuantitas peng-

gunaan suatu obat, salah satunya antibiotika [5]. Pada penelitian ini ditemukan 7 antibiotik yang memiliki nilai DDD standar WHO dan memiliki kode ATC (Tabel 3). Nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika selama Januari-Desember 2021 adalah 83,3 DDD/100 pasien-hari dengan total LOS pasien adalah 215 hari. Semakin besar nilai DDD 100 pasien-hari, maka semakin besar pula tingkat penggunaan atau kuantitas penggunaan antibiotik [10]. Semakin besar kuantitas penggunaan antibiotik menunjukkan bahwa kurang selektif dalam persepsian antibiotik, sehingga lebih mendekati prinsip ketidakrasionalan penggunaan antibiotik dan sebaliknya [11]. Hasil ini menunjukkan bahwa nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika rumah sakit ini masih lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan Ridwan (2019) pada pasien penyakit dalam di RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan selama periode tahun Januari-Maret 2019, yaitu sebesar 76,03 [12].

Pada penelitian didapatkan hasil bahwa je-

nis antibiotika dengan nilai DDD/100 pasien-hari paling tinggi adalah seftriakson senilai 42,3. Hal ini menjelaskan bahwa setiap 100 hari rawat inap sebanyak 42,3 (dibulatkan 42) pasien mendapat seftriakson sesuai DDD standar WHO senilai 2 gram. Nilai DDD/100 pasien-hari terbesar kedua adalah levofloxacin senilai 21,9 dan nilai DDD/100 pasien-hari terbesar ketiga adalah metronidazol yaitu 11,3. Antibiotika lain yang digunakan adalah sefotaksim, siprofloksasin, meropenem, dan ampicillin-sulbactam yang memiliki nilai DDD/100 pasien-hari kurang dari 5. Penelitian serupa yang dilakukan pada penyakit dalam di RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan, RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan menunjukkan bahwa Seftriakson memiliki DDD/100 pasien-hari terbesar [11,13].

Seftriakson mempunyai aktifitas lebih luas terhadap bakteri gram negatif dibandingkan generasi kedua, sehingga ditujukan sebagai terapi empiris [1]. Seftriakson adalah antibiotik generasi ketiga sefalosporin yang memiliki aktivitas spektrum luas terhadap mikroorganisme gram positif dan aktivitas yang luar biasa terhadap sebagian besar mikroorganisme gram negatif [14,15]. Golongan antibiotik sefalosporin khususnya generasi ketiga merupakan antibiotik yang memiliki resiko besar akan terjadinya resistensi, sehingga penggunaannya perlu diperhatikan dengan baik [16]. Nilai DDD dari beberapa jenis antibiotika yang melebihi nilai standar DDD WHO, merupakan prediksi awal adanya pemberian ataupun penggunaan antibiotika yang belum tepat [17]. Ketidakelektifan dapat terjadi karena tidak adanya pemeriksaan mikrobiologi atau kultur bakteri sebelum dilakukan pemilihan terapi antibiotik. Selektifitas pemberian antibiotik dapat menurunkan kuantitas penggunaan antibiotik, sehingga diharapkan dapat mendekati prinsip penggunaan antibiotik yang rasional [18].

Antibiotika yang masuk ke dalam segmen DU 90% dengan urutan yang terbesar hingga terkecil berturut-turut yaitu seftriakson, levofloksasin dan metronidazole sedangkan sefotaksim, sipro-

floksasin, meropenem, dan ampicillin-sulbactam masuk dalam segmen DU 10% sesuai pada Tabel 4. Penggunaan antibiotika yang tidak tepat dapat menyebabkan peningkatan kegagalan terapi serta kemungkinan berkembangnya resistensi. Resistensi antibiotika dipengaruhi oleh tingginya pemakaian antibiotika, sehingga diperlukan pemantauan penggunaan antibiotika terutama terhadap antibiotika yang masuk ke dalam segmen DU 90%. Antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU 90% sangat penting dilakukan pemantauan penggunaannya untuk mencegah terjadinya resistensi. Pemantauan akan menyebabkan pergeseran pada pola sensitifitas antibiotika dan kesesuaian penggunaan antibiotika. Studi kualitatif dapat digunakan untuk menindaklanjuti data sigmen DU 90% untuk memantau penggunaan obat yang rasional. Penilaian terhadap obat yang masuk ke dalam segmen DU 90% diperlukan untuk menekankan segmen obat tersebut dalam hal evaluasi, pengendalian penggunaan dan perencanaan pengadaan obat [19].

Penggunaan antibiotika yang tidak tepat dapat menyebabkan peningkatan kegagalan terapi serta kemungkinan berkembangnya resistensi. Data perhitungan DDD ini diharapkan dapat menurunkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat serta menjadi data awal untuk melakukan penelitian lanjutan tentang evaluasi kualitas penggunaan antibiotik menggunakan metode *Gyssens*, sehingga dapat segera dilakukan intervensi untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik dan untuk menekan angka resistensi. Keterbatasan penelitian ini salah satunya terdapat pada penggunaan metode retrospektif yang memiliki kelemahan pada penulisan rekam medik yang tidak lengkap.

4. Kesimpulan

Pada penelitian ini, antibiotika dengan nilai DDD paling tinggi adalah seftriakson dan antibiotik yang masuk dalam DU 90% yaitu seftriakson, levofloksasin, dan metronidazol.

Daftar pustaka

1. Kementerian Kesehatan. Permenkes No 28 Tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2021.
2. About antibiotic resistance | CDC. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.htm> (Diakses tanggal 25 Maret 2023).
3. Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Diakses tanggal 25 Maret 2023).
4. Kementerian Kesehatan. Pedoman pelayanan kefarmasian untuk terapi antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2011.
5. Mariana N, Indriyati, Widiyanti AD, Taufik M, Wijaya C, Hartono TS, et al. Quantitative analysis of antibiotic usage using a defined daily dose method at the Sulianti Saroso Lung Hospital in a period of January-June 2019. *Pharm J Indones*. 2021;7(1):37-41.
6. WHOCC - Guidelines. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (Diakses tanggal 26 Maret 2023).
7. Sadighi AAA. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods*. 2018;463(August): 21-6.
8. Wijaya NK, Ulfiana E, Wahyuni SD. Hubungan karakteristik individu, aktivitas fisik, dan gaya hidup dengan tingkat kebugaran fisik pada lansia. *Indones J Community Heal Nurs*. 2020;4(2):46.
9. World Health Organization. London School of Hygiene and Tropical Medicine. BMC Public Health. 2017;5(1):1-8.
10. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, et al. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia. *Int J Infect Dis*. 2020;96:211-8.
11. Pratama NYI, Suprapti B, Ardiansyah AO, Shinta DW. Analisis penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap bedah dengan menggunakan defined daily dose dan drug utilization 90% di Rumah Sakit Universitas Airlangga. *Indones J Clin Pharm*. 2019;8(4):256.
12. Dirga D, Khairunnisa SM, Akhmad AD, Setyawan IA, Pratama A. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap di bangsal penyakit dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *J Kefarmasian Indones*. 2021;11(1):65-75.
13. Ridwan A, Narulita L, Widyadi ED, Suharjo S. Analisis penggunaan antibiotika pada pasien penyakit dalam di RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan dengan Metode ATC/DDD. *J Sains Farm Klin*. 2019;6(3):237.
14. Octaviany C, Yulia R, Herawati F, Wijono H. Profil penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah di salah satu RS Swata Kota Surabaya. *Media Kesehat Masy Indones*. 2021;20(3):168-72.
15. Pratama JE, Sutanto H. Perbandingan terapi antibiotik ceftriakson rute intravena bolus dan intravena drip terhadap penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pasien sepsis. *Medica Hosp J Clin Med*. 2020;7(2):372-8.
16. Pacifici GM, Marchini G. Clinical pharmacology of ceftriaxone in neonates and infants: Effects and pharmacokinetics. *Int J Pediatr*. 2017;5(9):5751-78.
17. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: A guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016;44(3):395-439.
18. Lestari PD, Utami ED, Suryoputri MW, Farmasi J, Kesehatan FI, Soedirman UJ. Evaluasi penggunaan antibiotik di bangsal penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Acta Pharmaciae Indonesia*. 2018;6(1):20-8.
19. Pradipta IS, Ronasih E, Kartikawati AD, Hartanto H, Amelia R, Febrina E, et al. Three years of antibacterial consumption in Indonesian Community Health Centers: The application of anatomical therapeutic chemical/defined daily doses and drug utilization 90% method to monitor antibacterial use. *J Fam Community Med*. 2015;22(2):101-5.