

ANALISIS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN BEDAH DI RSUD DR SLAMET MARTODIRJO PAMEKASAN DENGAN METODE ATC/DDD

Ratri Rokhani^{1*}, Maria Ulfa², Lisa Narulita³, Muhammad Akram⁴, Sumarno⁵

^{1*,2,5}Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Jl. Dharmawangsa No.4-6, Airlangga, Kec.
Gubeng, Kota Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

^{3,4}RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan, Jl. Raya Panglegur No.4, Kramat, Panglegur,
Tlanakan, Kabupaten Pamekasan, Jawa Timur, Indonesia

Email: ratrirokhani@gmail.com

ABSTRAK

Meluasnya penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan isu besar dalam kesehatan masyarakat dan keamanan pasien. Penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (AMRIN) menunjukkan sebanyak 42% penggunaan antibiotik terindikasi tidak tepat pada pasien bedah. Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan solusi atas masalah resistensi antibiotik. *World Health Organization* (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan penggunaan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) untuk menilai kuantitas penggunaan antibiotik.. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-analitik (*crosssectional*) dengan pengambilan data secara retrospektif pada pasien bedah RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan selama periode Januari-Maret 2020. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap bedah yang menggunakan antibiotik. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang menggunakan antibiotik sediaan topikal, pasien yang meninggal selama penelitian, dan pasien anak-anak (<18 tahun). Jumlah sampel didapatkan 382 pasien yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode ATC/DDD. Hasil penelitian menunjukkan nilai total DDD pemakaian antibiotik adalah 72,12/100 pasien-hari dengan total length of stay (LOS) pasien adalah 1854 hari. Antibiotik dengan nilai DDD paling tinggi adalah seftriakson yaitu 34,50/100 pasien-hari. Sedangkan antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU 90% yaitu seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin. Penggunaan ketiga antibiotik ini harus dipantau karena berpotensi pada risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Kata Kunci: antibiotik, ATC/DDD, resistensi antimikroba, pasien bedah

ABSTRACT

The widespread use of inappropriate antibiotics is a major issue in public health and patient safety. Antimicrobial Resistance in Indonesia (AMRIN) study showed that there were 42% of inappropriate antibiotic use in surgical patients. Prudent antibiotics use is one of the solution to resolve this problem. Ministry of Health of Indonesia and World Health Organization (WHO) recommend Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) as quantitative evaluation of antibiotics to evaluate the appropriateness of antibiotics use. The purpose of this study was to determine the value of DDD and DU 90% of antibiotics. This research is a

descriptive-analytic (cross-sectional) study with retrospective data collection in patients with diseases in RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan during the January-March 2020 period. The inclusion criteria were inpatients with surgical medicine using antibiotics. Exclusion criteria were patients using topical antibiotic preparations, patients who died during the study, and pediatric patients. The number of samples obtained 382 patients who were further analyzed using the ATC/DDD method. The results showed the total DDD value of antibiotic use was 72,12/100 patient-days with the full length of stay (LOS) of patients being 2270 days. The antibiotic with the highest DDD value was ceftriaxone, 34,50/100 patient-days. While antibiotics that enter the DU 90% segment are ceftriaxone, ciprofloxacin, and levofloxacin, so their use should be monitored because of the potential risk of bacterial resistance to antibiotics.

Keywords: *antibiotics, ATC/DDD, antimicrobial resistance, surgical patients*

LATAR BELAKANG

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak diresepkan di rumah sakit, termasuk pada pasien bedah. Secara umum persebaran antibiotik sering suboptimal, tidak hanya di negara berkembang namun juga di negara maju. (Gyssens *et al.*, 2001; Mettler *et al.*, 2007; Gaash, 2008; Kristiansson, 2009; Sahoo *et al.*, 2010). Meluasnya penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan isu besar dalam kesehatan masyarakat dan keamanan pasien (Bish *et al.*, 2009; Gerber *et al.*, 2010). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menimbulkan berbagai masalah, diantaranya pengobatan akan lebih mahal, efek samping lebih toksik, meluasnya resistensi dan timbulnya kejadian superinfeksi yang sulit diobati (Gyssens, 2005; Gerber *et al.*, 2010).

Menurut data resistensi, sebanyak 70% bakteri telah resisten terhadap antibiotik yang sering digunakan di rumah sakit (KEMENKES-RI, 2015). Epidemiologi antibiotik ditunjukkan pada studi yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Istanbul pada tahun 2011, menunjukkan bahwa dari 553 pasien yang dirawat inap, sebanyak 199 pasien diantaranya mendapatkan terapi antibiotik dan 109 dari 553 pasien diantaranya merupakan pasien di unit bedah. Studi *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (AMRIN) yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Kariadi dan RSUD dr. Soetomo menunjukkan bahwa sebesar 42% penggunaan antibiotik di rumah sakit terindikasi kurang tepat pada pasien bedah (Tao *et al.*, 2019).

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 (Hadi *et al.*, 2008). Evaluasi antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif dengan menggunakan *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) dan secara kualitatif dengan metode Gyssens (Bisht *et al.*, 2007). Sistem ATC/DDD dapat digunakan untuk mengukur intensitas obat yang dikonsumsi secara luas di masyarakat sehingga penggunaan obat di suatu negara atau wilayah dapat dimonitor dengan baik. Data tersebut berguna untuk mengetahui perubahan penggunaan obat dari waktu ke waktu. Selain itu, data tersebut dapat pula digunakan untuk mengidentifikasi penggunaan obat yang salah (*misuse*), kurang (*underuse*), dan berlebihan (*overuse*), dan untuk melakukan perbandingan penggunaan obat

Selain itu, metode ATC/DDD dapat dikombinasikan dengan *Drug Utilization* (DU) 90% dalam rangka menentukan kelompok obat dengan pemakaian yang tinggi di rumah sakit. Nilai DU 90% menjadi acuan data untuk melihat kualitas persebaran dan kepatuhan terhadap pedoman dan formularium. Dengan mengetahui nilai DU 90%, dapat dilakukan evaluasi obat, pengendalian penggunaan obat, serta intervensi yang tepat apabila ditemukan ketidaksesuaian dengan formularium. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai DDD dan DU 90% dari antibiotik pada pasien bedah yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Slamet Martodirjo Pamekasan.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-analitik (*cross-sectional*) dengan pengambilan data secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *Purposive-Sampling*, dimana pengambilan sampel menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Penelitian ini dilaksanakan di bagian penyakit dalam

RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo, Pamekasan dengan *Ethical Clearance* No: 401/31/432.603/2020.

Penentuan Sampel

Sampel penelitian adalah pasien penyakit dalam yang menggunakan antibiotika mulai bulan Januari sampai Maret 2020. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap penyakit dalam yang menggunakan antibiotika. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang menggunakan antibiotika sediaan topikal, pasien yang meninggal selama penelitian, dan pasien anak-anak (< 18 tahun). Pasien dengan rekam medik yang lengkap dan terbaca mencakup nama, umur, nama antibiotika, dosis, lama penggunaan antibiotika, jenis infeksi, serta *length of stay* (LOS)/(lama rawat inap).

Analisis Data

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 (Bisht *et al.*, 2019). DDD merupakan dosis pemeliharaan rata-rata per hari yang digunakan untuk indikasi utama pada orang dewasa. Kode ATC dan nilai DDD dilihat di situs web (<http://www.whocc.no/atc-ddd-in-dex/>). Data antibiotika dengan kode J01 dikumpulkan dan dihitung berdasarkan unit DDD/100 pasien-hari. Proporsi penggunaan antibiotika dihitung berdasarkan unit penggunaan tersebut dan antibiotika dengan penggunaan mencapai 90% dari total penggunaan ditentukan dari proporsi tersebut (DU 90%) (WHO, 2014; Wertemeir, 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang analisis penggunaan antibiotika pada pasien rawat inap di bagian bedah selama periode Januari-Maret 2020 diperoleh sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 606 pasien, dimana sebanyak 224 pasien masuk kriteria eksklusi, sehingga jumlah data yang diperoleh adalah 382 pasien. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa 190 (49,73%) pasien laki-laki dan 192 (50,27%) pasien perempuan. Data pasien yang mendapatkan terapi dengan antibiotika dengan kelompok usia 19-60 tahun (dewasa) 281 (73,56%) pasien dan usia ≥ 60 tahun (geriatri) 101 (26,44%) pasien. Pasien lanjut usia pada penelitian ini cukup banyak, 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 (Linehan *et al.*, 2015). Pada penelitian ini mayoritas pasien dirawat selama ≥ 7 hari 158 (32,78%) pasien, sedangkan data LOS pasien paling sedikit 1 hari 35 (9,16%) pasien (Tabel 1).

Penggunaan antibiotika selama periode pengamatan diolah dengan *Antimicrobial Consumption tool* (AMC tool) sesuai pedoman WHO 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 penggunaan suatu obat, salah satunya antibiotika (WHO, 2014). Pada penelitian ini terdapat 10 antibiotika yang memiliki nilai DDD standar WHO dan memiliki kode ATC (Tabel 2). Nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika selama Januari-Maret 2020 adalah 72,12, dengan total LOS pasien adalah 2270 hari. Hasil ini menunjukkan bahwa nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika rumah sakit ini masih lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan Pratama (2019) di RSUD Kerinci Jambi selama periode tahun 2017 yaitu sebesar 45,43 (Tao *et al.*, 2019). Namun, hasil penelitian ini menunjukkan

bahwa nilai total DDD/100 pasien-hari pemakaian antibiotika rumah sakit ini masih lebih rendah dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan Andila *et al.* (2017) di RSUD Surabaya selama periode November 2016-April 2017 yaitu sebesar 95,30 [16]. Sebagai pembandingan lainnya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Bai *et al.* (2015) di Unit Bedah Rumah Sakit di India selama periode Juni-Juli 2013 dengan nilai total DDD/100 pasien-hari adalah sebesar 129,65, dimana hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan ini (Bai *et al.*, 2015).

Tabel 1 Data Demografi Pasien Rawat Inap Bedah

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	190	49,73
Perempuan	192	50,27
Usia		
19-60 tahun	281	73,56
>60 tahun	101	26,44
Lama Rawat Inap		
1 hari	35	9,16
2 hari	70	18,32
3 hari	58	15,18
4 hari	69	18,06
5 hari	49	12,82
6 hari	43	11,25
>7 hari	58	15,18

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa jenis antibiotika dengan nilai DDD/100 pasien-hari paling tinggi adalah seftriakson yaitu 34,50. Hal ini menjelaskan bahwa setiap 100 hari rawat inap sebanyak 34,50 (dibulatkan menjadi 35) pasien mendapat seftriakson sesuai DDD standar WHO yaitu 2 gram. Nilai DDD/100 pasien-hari terbesar kedua adalah siprofloksasin yaitu 23,50 dan nilai DDD/100 pasien-hari terbesar ketiga adalah levofloksasin yaitu 6,05. Antibiotika lain yang digunakan adalah sefuroksim, sefpirom, seftazidim, sefotaksim, gentamisin, meropenem, dan metronidazol yang memiliki nilai DDD/100 pasienhari kurang dari 5. Sedangkan antibiotika dengan nilai DDD/100 pasien-hari terkecil adalah seftazidim yaitu 0,17.

Tabel 2 Nilai DDD/100 Pasien-Hari Pasien Bedah

No.	Kode ATC	Jenis Antibiotik	Rute	DDD (gram)	DDD/100 Pasien
1	J01GB03	Gentamisin	Intravena	0,20	0,78
2	J01MA12	Levofloksasin	Intravena	0,54	6,05
3	J01DH02	Meropenem	Intravena	2,8	5,21
4	J01XD01	Metronidazole	Intravena	1,4	4,32
5	J01DD01	Sefotaksim	Intravena	4	0,6
6	J01DE02	Sefpirom	Intravena	4	0,75
7	J01DD02	Seftazidim	Intravena	4	0,8
8	J01DD04	Seftriakson	Intravena	4,4	34,50
9	J01DC02	Sefuroksim	Intravena	2,3	0,9
10	J01MA02	Siprofloksasin	Intravena	0,8	23,10
Total					72,12

Banyaknya variasi penggunaan antibiotika ini dikarenakan kondisi infeksi dari pasien yang berbeda-beda. Hal ini dapat meningkatkan potensi munculnya resistensi pada antibiotika yang digunakan (KEMENKES-RI, 2015). Sebagai pembandingan, terdapat penelitian yang dilakukan oleh Pratama pada tahun 2019 di RSUD Kerinci Jambi selama periode tahun 2017. Hasil dari penelitian tersebut didapatkan antibiotika dengan DDD/100 pasien hari terbesar adalah sefotaksim sebesar 36,62, nilai ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 0,60. Antibiotika dengan DDD/100 pasien hari terbesar kedua adalah seftriakson sebesar 4,89, nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 34,50. Sedangkan antibiotika dengan DDD/100 pasien-hari terbesar ketiga adalah metronidazol sebesar 1,38, nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 4,32 (Pratama, 2019).

Sebagai pembandingan lainnya, terdapat penelitian yang dilakukan oleh Andila *et al.* pada tahun 2017 di RSUD Surabaya selama periode November 2016-April 2017. Hasil dari penelitian tersebut didapatkan antibiotika dengan DDD/100 pasien-hari terbesar adalah seftriakson sebesar 42,49, nilai ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 34,50. Nilai DDD/100 pasien-hari metronidazol adalah sebesar 12,5, nilai ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 4,32. Sedangkan antibiotika dengan DDD/100 pasien-hari siprofloksasin adalah sebesar 6,42, nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yaitu sebesar 23,10 (Andila *et al.*, 2019).

Berdasarkan pola konsumsi antibiotika yang ditampilkan pada tabel 3, dapat diketahui antibiotika apa saja yang masuk ke dalam segmen DU 90% penggunaan. Golongan antibiotika yang masuk ke dalam segmen DU 90% dengan urutan yang terbesar hingga terkecil berturut-turut yaitu seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin. Sedangkan sisanya yaitu meropenem, sefuroksim, seftazidim, gentamisin, sefotaksim, dan sefpirom masuk dalam segmen DU 10%.

Tabel 3 Nilai % DU Pasien Bedah

No.	Kode ATC	Jenis Antibiotik	DDD/100 pasien-hari	% DDD/100 Pasien-hari	% DU
1	J01DD04	Seftriakson	34,50	44,90	90
2	J01MA02	Siprofloksasin	23,10	33,1	
3	J01MA12	Levofloksasin	6,05	7,96	
4	J01XD01	Metronidazole	5,21	5,68	10
5	J01GB03	Meropenem	5,21	1,03	
6	J01DD01	Sefuroksim	0,9	0,79	
7	J01DE02	Seftazidim	0,8	0,38	
8	J01DC02	Gentamisin	0,75	0,36	
9	J01DH02	Sefotaksim	0,75	0,22	
10	J01DD02	Sefpirom	0,6	0,16	
Total				100	100

Banyaknya variasi jenis antibiotika menyebabkan rentannya insiden resistensi antibiotika dan meningkatkan peluang munculnya resistensi terhadap antibiotika yang digunakan. Perbedaan jenis serta nilai DDD antibiotika dapat disebabkan oleh beberapa hal diantaranya adalah perbedaan restriksi, perbedaan karakteristik populasi khusus, serta perbedaan masalah medis (WHO, 2014). Pada penelitian ini DDD/100 pasien-hari meropenem lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian pembanding, hal ini dimungkinkan karena meropenem merupakan salah satu antibiotika spektrum luas yang dibatasi penggunaannya, karena lebih sering menyebabkan resistensi dan efek samping (Khan *et al.*, 2014). Meropenem biasanya digunakan pada terapi empiris infeksi serius pada pasien rawat inap yang baru mendapatkan antibiotika β -laktam lain, hal ini karena adanya peningkatan resiko infeksi oleh bakteri yang resisten terhadap sefalosporin maupun penisilin (Petri *et al.*, 2011).

Selain itu pada penelitian di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan antibiotika dengan nilai DDD/100 pasienhari tertinggi adalah seftriakson, hal ini disebabkan salah satunya karena seftriakson adalah antibiotika spektrum luas yang dapat digunakan pada sebagian besar infeksi, sehingga jumlah pemakaiannya juga tinggi (Laudano *et al.*, 2011). Tingginya penggunaan beberapa antibiotika perlu dilakukan pengendalian penggunaan. Beberapa cara yang penting untuk mengendalikan resistensi antibiotika dengan mengontrol penggunaan antibiotika. Resistensi antibiotika dipengaruhi oleh tingginya pemakaian antibiotika, sehingga diperlukan pemantauan penggunaan antibiotika terutama terhadap antibiotika yang masuk kedalam sigmen DU 90%. 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 (Pradipta *et al.*, 2015).

Penggunaan antibiotika yang tidak tepat dapat menyebabkan peningkatan kegagalan terapi serta kemungkinan berkembangnya resistensi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang evaluasi penggunaan antibiotika secara kualitatif dengan metode gyssen, serta dilakukan intervensi yang tepat untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotika serta untuk menekan angka resistensi antibiotika. Berdasarkan hasil penelitian ini perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang evaluasi penggunaan antibiotika secara kualitatif dengan metode gyssen, serta dilakukan intervensi yang tepat untuk meningkatkan penggunaan antibiotika secara bijak dengan harapan dapat menekan angka resistensi antibiotika.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa nilai total *Defined Daily Dose* (DDD) pemakaian antibiotika selama Januari-Maret 2020 adalah 72,12/100 pasien-hari dengan total length of stay (LOS) pasien adalah 2270 hari. Antibiotika dengan nilai DDD paling tinggi adalah seftriakson yaitu 34,50/100 pasien-hari. Sedangkan antibiotika yang masuk ke dalam segmen DU 90% yaitu seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin, sehingga harus dipantau penggunaannya karena berpotensi pada risiko resistensi bakteri terhadap antibiotika.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang evaluasi penggunaan antibiotika secara kualitatif dengan metode gyssen, serta dilakukan

intervensi yang tepat untuk meningkatkan penggunaan antibiotika secara bijak dengan harapan dapat menekan angka resistensi antibiotika.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada seluruh pejabat dan staf RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan yang telah memberikan bantuan perijinan dalam pengambilan data serta pembimbing dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya atas bimbingannya sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik dan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Andila, V. R. P., Suprapti, B., Nugroho, C. W. & Shinta, D. W. (2017). Analisis Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Rawat Inap di KSM Penyakit dalam Menggunakan *Defined Daily*. [skripsi]. Surabaya. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Bai, M., Selvarjan, S., Srinivasamurthy, S. K., Dutta, T. K., & Shewade, D. G (2015). *Pattern of use of antibiotics in hospitalized patients in the medicine department of a tertiary care hospital. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2015;4(5):888-94.
- Bisht R, Katiyar A, Singh R, Mittal P (2009). *Antibiotic resistance-A global issue of concern. Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. Apr;2(2):34-9.
- Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, In't Veld DH, Suwandojo E, Rahardjo E, Van Den Broek P, Gyssens IC (2008). *Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. Clinical microbiology and infection*. Jul 1;14(7):698- 707.
- Kemenkes RI (2011). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotika*. Republik Indonesia: Kementerian Kesehatan.
- Kemenkes RI (2015). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khan MU, Yousuf RI, Shoaib MH (2014). *Drug utilization evaluation of meropenem and correlation of side effects with renal status of patients in a teaching based hospital. Pak J Pharm Sci*. 2014 Sep 1;27(5):1503-8.
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R (2018). *Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018 Apr 10;115(15):E3463-70.
- Laudano JB (2011). *Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 Apr 1;66(suppl_3):iii11-8.
- Linehan E, Fitzgerald D (2015). *Ageing and the immune system: focus on macrophages. European Journal of Microbiology and Immunology*. 2015 Mar 1;5(1):14-24.
- Petri WA (2011). *Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed*. New York, NY: McGraw-Hill. 2011:1477-504.
- Pradipta IS, Ronasih E, Kartikawati AD, Hartanto H, Amelia R, Febrina E, Abdulah R (2015). *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. Journal of family & community medicine*. May;22(2):101.

- Pratama S (2019). Monitoring penggunaan antibiotika di Bangsal Bedah RSUD Kerinci. *Riset Informasi Kesehatan*. Jun 30;8(1):57- 62.
- Tao W, Ivanovska V, Schweickert B, Muller A (2019). *Proxy indicators for antibiotic consumption; surveillance needed to control antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization*. 2019 Jan 1;97(1):3.
- Wertheimer AI, Santella TM (2007). *Problems using the defined daily dose (DDD) as a statistical basis for drug pricing and reimbursement. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Switzerland*.
- World Health Organization (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization*
- World Health Organization (2014). *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.