

Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien ISPA (Infeksi Saluran Pernafasan Atas) dengan Metode ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose) Di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan Tahun 2019

Evaluation Of Antibiotic Use In Patient Upper Respiratory Tract Infections (URTI) by Method ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose) In Kraton's Hospital Pekalongan 2019

Rina Rofiyati¹, Wulan Agustin Ningrum², Lia Dwi Prafitri³

Prodi Sarjanan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

Prodi Sarjanan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

Prodi Sarjanan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

ABSTRACT

Upper Respiratory Tract Infection (URTI) is one of the common infectious diseases that occur in the community. One infection problem that often arises is infection by bacteria that are treated using antibiotics. Excessive use of antibiotics will cause resistance. This study aims to study the type and amount of antibiotics used by ISPA inpatients at Kraton Regional Hospital with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) method using the WHO Collaboration Center for the Statistical Methodology for Drug ATC / DDD Classification . This research is a non-experimental study by collecting data retrospectively and analyzed descriptively. Data analysis uses univariate analysis. The results showed there were 10 types of antibiotics used in 2019. The quantity of the most widely used drug was cefotaxime (68.5%) with a DDD / 100 patient-day value of 14.70. This value indicates a very high number, with this it is necessary to monitor the use of antibiotics so that there is no resistance or irrational use of antibiotics.

Keyword : *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*, evaluations, antibiotic

ABSTRAK

Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA) merupakan salah satu penyakit infeksi yang secara umum terjadi di masyarakat. Salah satu permasalahan infeksi yang sering timbul yakni infeksi oleh bakteri yang pengobatannya dengan menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang secara berlebihan akan menyebabkan resistensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan oleh pasien ISPA rawat inap RSUD Kraton dengan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan pengukuran kuantitas dengan metode *Defined Daily Dose* (DDD) berdasarkan *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and ATC/DDD Classifications*. Penelitian ini merupakan penelitian *non-eksperimental* dengan pengumpulan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Analisis data menggunakan analisis univariat. Hasil dari penelitian menunjukkan ada 10 jenis antibiotik yang digunakan pada tahun 2019. Kuantitas obat yang paling banyak digunakan adalah cefotaxime (68,5%) dengan nilai DDD/100 *patient-days* 14,70. Nilai tersebut menunjukkan angka yang sangat tinggi, dengan adanya hal ini perlu dilakukan pemantauan dalam penggunaan antibiotik agar tidak terjadi resistensi atau penggunaan antibiotik yang tidak rasional.

Kata Kunci: *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*, antibiotik, evaluasi

Korespondensi: Rina Rofiyati, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan, Pekalongan, Jawa Tengah, Indonesia, 085800127789, Rinarofiyati34@gmail.com

PENDAHULUAN

Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA) merupakan penyakit yang umum terjadi pada masyarakat. ISPA adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit menular di dunia. Hampir empat juta orang meninggal akibat ISPA setiap tahunnya. Bayi, anak-anak dan orang lanjut usia mempunyai mortalitas yang paling tinggi, terutama di negara-negara dengan pendapatan perkapita rendah (WHO, 2007).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) prevalensi ISPA akut memiliki rata-rata 9,3% pada tahun 2018. Sedangkan untuk Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2017 yaitu sebesar 3,61% (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Menurut Dinas Kesehatan (DINKES) Kabupaten Pekalongan kasus ISPA bukan pneumonia pada tahun 2018 yaitu 19,763 kasus baik laki-laki maupun perempuan. Angka tersebut mengalami peningkatan pada tahun 2019 yaitu menjadi 27.328 kasus. Pada tahun 2019 angka kejadian kasus ISPA di Instalasi Rawat Inap RSUD Kajan adalah sebanyak 182 pasien, sedangkan di Instalasi Rawat Inap RSUD Kraton yaitu sebanyak 273 pasien.

Tingginya prevalensi ISPA serta dampak yang ditimbulkannya membawa akibat pada tingginya konsumsi obat bebas (seperti anti influenza, obat batuk dan multivitamin) dan antibiotik. Dalam kenyataan antibiotik banyak diresepkan untuk mengatasi infeksi ini. Peresepan antibiotik yang berlebihan ini ada pada infeksi saluran pernafasan atas t, meskipun sebagian besar penyakit ini adalah virus. Dampak penggunaan antibiotik yang berlebihan ini akan mengakibatkan

resistensi bakteri maupun efek samping yang tidak diinginkan.

Menurut Kemenkes RI (2011) evaluasi penggunaan antibiotik dibagi menjadi dua, yakni kualitatif dan kuantitatif. Pada evaluasi kualitatif menggunakan metode Gyssens dan pada evaluasi kuantitatif menggunakan metode ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*). Pada penelitian ini saya menggunakan metode ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Doses*) dimana dengan metode ini akan diperoleh data pemakaian antibiotik yang baku dan dapat dibandingkan dengan tempat lain sesuai dengan standar WHO (Kemenkes, 2011). Tingginya nilai DDD antibiotik yang tidak sesuai dengan standar WHO, menunjukkan bahwa masih terdapat kemungkinan penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Apabila hasil yang didapatkan semakin kecil maka semakin selektif penggunaan antibiotik yang dilakukan. Ketidakselektifan pada peresepan dan penggunaan antibiotik dikhawatirkan akan menimbulkan banyaknya peresepan dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat sehingga akan berpengaruh pada ketidakrasionalan penggunaan antibiotik pada pasien (Serlina, 2017).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan cross-sectional dengan purposive sampling dengan pengambilan data secara retrospektif. Penelitian ini dilaksanakan di salah satu rumah sakit umum daerah di Kabupaten Pekalongan yaitu RSUD Kraton. Penelitian ini

menggunakan pendekatan kuantitatif dengan menggunakan metode DDD (*Defined Daily Dose*). DDD adalah asumsi dosis rata-rata penggunaan antibiotic per hari untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Penelitian ini, analisis data yang digunakan yaitu menggunakan analisis univariate dengan mendeskripsikan karakteristik setiap variabel yang diteliti, dengan menghasilkan persentase setiap variabel yang diteliti (Notoatmodjo, 2012).

HASIL

A. Karakteristik Pasien

a. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 1. Distribusi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase
Perempuan	24	44,4 %
Laki-laki	30	55,6%
Total	54	100%

b. Penggunaan antibiotik berdasarkan usia pasien

Tabel 2. Distribusi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Usia pasien

Umur	Jumlah	Persentase
Masa Kanak-Kanak (5-11 tahun)	41	75,9 %
Masa Remaja Awal (12-16 tahun)	2	3,7 %
Masa Remaja Akhir (17-25 tahun)	5	9,3 %
Masa Dewasa Awal (26-35 tahun)	4	7,4 %
Masa Dewasa Akhir (36-45 tahun)	1	1,9 %
Masa Lansia (46-65 tahun)	1	1,9 %
Total	54	100%

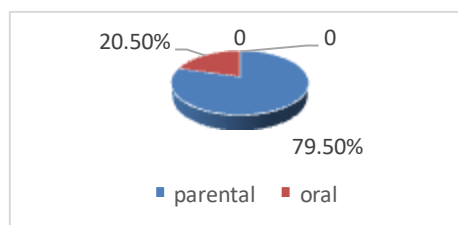
B. Pola Peresepan

a. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Golongan Dan Jenis Antibiotik

Tabel 3. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Jenis Antibiotik

Golongan Antibiotik	Nama Obat	Total	%
B-Laktam (Penisilin)	Vicillin/Ampicilin (P)	1	1,9
Sefalosporin Generasi pertama	Sefadrokasil (O)	3	5,6
Sefalosporin Generasi Kedua	Cefuroxime (O)	1	1,9
Sefalosporin Generasi Ketiga	Cefotaxime (P)	37	68,5
	Ceftriaxon (P)	3	5,6
	Cefixime (P)	1	1,9
Makrolida	Azithromycin (O)	3	5,6
Fluorokuinolon	Ciprofloxacin (O)	2	3,7
Kombinasi Penisilin	Amoxycylav (P)	1	1,9
	Amoxycylav (O)	2	3,7
Total		54	100

b. Rute Pemberian Antibiotik



Gambar 1. Perbandingan jumlah rute pemakaian antibiotik pada pasien ISPA di rawat inap RSUD Kraton Kabupaten pekalongan tahun 2019

c. Distribusi Lama Pemakaian Antibiotik

Tabel 4. Distribusi lama pemakaian antibiotik pada pasien ISPA di Instalasi Rawat Inap RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan tahun 2019

Lama Pemakaian (Hari)	Jumlah Pasien N = 54	Persentase (%)
< 3	26	48
3-6	28	52
>7	0	0

d. Nilai DDD

Tabel 5. Nilai DDD/100 *patient-days* untuk masing-masing antibiotik dan golongannya beserta kode ATC dan standar DDD WHO

Nama Antibiotik	Nama Antibiotik	Kode ATC	Nilai Standar DDD WHO (g)	Nilai DDD/100 <i>patient-days</i>	Ket
β-laktam (Penisilin)	Vicillin /Ampicilin (parental)	J01CA10	6	0,24	Selektif
Sefalosporin Generasi Pertama	Sefadrokasil (oral)	J01DB05	2	0,78	Selektif
Sefalosporin Generasi Kedua	Cefuroksime (oral)	J01DC02	0,5	4,34	Tidak selektif
Sefalosporin Generasi Ketiga	Cefotaksim (parental)	J01DD01	4	14,70	Tidak selektif
	Ceftriaxon (parental)	J01DD04	2	5,55	Tidak selektif
	Cefixime (parental)	J01DD08	0,3	16,90	Tidak selektif
Makrolida	Azithromycin (oral)	J01FA10	1	3,86	Tidak selektif
Fluorokuinolon	Ciprofloxacin (oral)	J01MA02	3	0,38	Selektif
Kombinasi Penisilin	Amoksisilin (parental)	J01CR02	1,5	0,60	Selektif
	Amoksisilin (oral)	J01CR02	0,4	3,62	Tidak selektif

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini yaitu tentang evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien ISPA dengan metode ATC/DDD di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan. Tingginya kasus kejadian ISPA di Kabupaten Pekalongan mendorong peneliti untuk meneliti tentang penggunaan antibiotik yang

digunakan oleh pasien ISPA. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik yang digunakan oleh pasien serta jenis antibiotik yang digunakan oleh pasien. Dimana penelitian ini menggunakan metode ATC/DDD yang nantinya akan diperoleh jumlah pemakaian antibiotik yang diberikan kepada pasien selama satu tahun. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif yaitu dengan mengambil data dari rekam medik pasien. Pengambilan sampel dilakukan secara non-probability sampling dengan cara total sampling, yaitu sampel diambil secara keseluruhan dengan kriteria tertentu sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan. Data yang diperoleh pada pasien ISPA yang dirawat di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan pada tahun 2019 sebanyak 273 rekam medik, kemudian dari 273 rekam medis pasien ISPA tersebut 54 pasien masuk dalam kriteria inklusi.

A. Karakteristik Pasien

a. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan data yang diperoleh, dapat dilihat bahwa jumlah pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih dari separuh yaitu 30 responden (55,6%) mengalami infeksi saluran pernafasan akut dibandingkan jenis kelamin perempuan. Kondisi ini berkaitan dengan aktifitas fisik yang banyak pada laki-laki, sehingga membuat kondisi fisik tubuh cepat mengalami penurunan sistem kekebalan tubuh, sehingga lebih berisiko terkena penyakit (Pudjiaji, 2009).

b. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Usia

Berdasarkan hasil yang dapat dilihat bahwa penggunaan antibiotik pada

pasien rawat inap di RSUD Kraton dengan gangguan saluran pernafasan atas paling banyak adalah masa kanak-kanak dengan umur 5-11 tahun dengan jumlah responden 41 (75,9%). Hal ini menunjukkan bahwa kejadian ISPA sering terjadi pada usia kanak-kanak. Menurut WHO tahun 2013, penyakit ISPA sering terjadi pada anak-anak di bawah usia 15 tahun.

B. Pola Peresepan

a. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Golongan Dan Jenis Antibiotik

Dari tabel 4.3 dapat dilihat, golongan antibiotik yang sering digunakan pada pasien ISPA adalah golongan antibiotik beta-laktam lainnya yaitu golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu cefotaxime sebesar 68,5%. Menurut Llor and Bjerrum (2014), antibiotik golongan penisilin dan derivatnya, sefalosporin dan makrolida dapat digunakan untuk terapi infeksi saluran pernafasan bagian atas. Antibiotik lini pertama pada pasien dengan gangguan ISPA merupakan amoksisilin. Amoksisilin merupakan antibiotik golongan beta-laktam yang menghambat sintesis di dinding sel bakteri. Menurut Pani et al (2015), amoksisilin dapat digunakan sebagai terapi empiris untuk berbagai jenis infeksi dikarenakan amoksisilin mempunyai spektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif dan umum digunakan untuk infeksi pernapasan.

b. Rute Pemberian Antibiotik

Dilihat pada Gambar 4.1 bahwa penggunaan antibiotik yang paling tinggi

adalah penggunaan antibiotik secara intravena yaitu sebanyak 79,50%. Banyaknya pemberian secara rute intravena ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa hal antara lain yang pertama yaitu pada pasien anak, anak biasanya akan menolak apabila diberikan sediaan tablet karena berbagai macam alasan diantaranya kesulitan dalam menelan sediaan serta rasa dari sediaan tablet yang biasanya pahit. Menurut Shea et al (2001), untuk itu para tenaga medis cenderung memberikan sediaan injeksi pada pasien anak dimana sediaan injeksi ini biasanya dapat langsung dimasukkan melalui cairan infus atau melalui *conecta* yang terpasang pada set infus. Banyaknya pola peresepan antibiotik secara intravena pada penelitian ini juga berkaitan dengan kondisi pasien karena pertimbangan onset yang cepat dan bioavailabilitasnya yang lebih baik dibandingkan dengan rute per oral. Onset yang cepat dan bioavailabilitasnya baik akan berpengaruh pada aksi dan efek terapeutik obat yang akan lebih cepat tercapai.

Pada penelitian ini, dilakukan identifikasi terhadap rute pemakaian antibiotika. Identifikasi terhadap rute pemakaian perlu dilakukan karena nilai standar DDD WHO yang nantinya akan digunakan dalam perhitungan memiliki nilai yang berbeda-beda untuk masing-masing rute pemberian. Salah satu contoh adalah nilai standar DDD untuk amoxiclav. Pada pemberian secara parental amoxiclav memiliki nilai standar sebesar 1,5, sementara pada pemberian secara per oral sebesar 0,4. Adanya

perbedaan nilai standar antara masing-masing rute pemberian nantinya akan berpengaruh terhadap tinggi rendahnya nilai DDD dari suatu antibiotik. Nilai DDD dikatakan tinggi apabila nilai DDD yang didapatkan melebihi standar WHO (WHO, 2013).

c. Distribusi Lama Pemakaian Antibiotik

Data jumlah pasien dan jumlah hari rawat didapatkan dari Instalasi Rekam Medis di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan. Jumlah pasien adalah jumlah total pasien Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA) yang menjalani rawat inap di rumah sakit pada tahun 2019. Lama penggunaan antibiotik dikelompokkan berdasarkan studi literatur yang dilakukan, dimana lama pemberian antibiotik untuk sebagian besar penyakit infeksi adalah selama 3-7 hari (Kemenkes, 2011). Untuk mempermudah deskripsi dari lama penggunaan antibiotik maka lama penggunaan antibiotik dibagi menjadi interval dengan 3 jarak sebesar 3 hari. Hal ini berdasarkan data penelitian yang telah dilakukan di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan bahwa pasien lebih banyak dirawat inap selama 3 – 6 hari.

Pada Tabel 4.4 dapat diketahui bahwa ada 28 pasien yang menjalani rawat inap antara 3-6 hari. Hal ini diperkuat oleh penelitian (Nonita, 2019), yang menunjukkan bahwa lama pemakaian antibiotik dengan kasus infeksi yaitu selama 3-6 hari. Hal ini sesuai dengan Kemenkes RI tahun 2011 yaitu lama pemberian antibiotik untuk sebagian besar penyakit infeksi adalah 3-7 hari. Apabila penggunaan antibiotik dengan waktu

pemberian yang terlalu singkat maka akan mengurangi efektifitas penggunaan antibiotik sebagai pembunuh bakteri dan juga dapat meningkatkan rasio terjadinya resistensi antibiotik (Kemenkes RI, 2011).

C. Nilai DDD

Evaluasi penggunaan antibiotik dari 54 rekam medik di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan tahun 2019 dilakukan dengan menggunakan metode perhitungan *Defined Daily Dose* (DDD)/100 *patient-days*. Dalam penelitian ini dari 8 jenis antibiotik, kode ATC serta nilai standar DDD WHO (g) disajikan dalam bentuk Tabel 4.5.

Keuntungan dari metode DDD ini adalah dapat digunakan untuk membandingkan kuantitas penggunaan antibiotik. Namun metode DDD ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu metode DDD sebenarnya metode untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik yang ditujukan untuk orang dewasa. Namun penggunaan metode DDD bisa ditujukan untuk pasien anak apabila tersedia dosis harian dan indikasi pada populasi anak tersebut (WHO, 2012).

Selama periode Januari – Desember 2019, tercatat bahwa total *Length Of Stay* (LOS) dari 54 pasien terdiagnosa ISPA adalah 207 hari. Total LOS digunakan pada penelitian ini untuk perhitungan DDD dimana total LOS akan digunakan sebagai pembagi bersama nilai standar DDD WHO. Banyaknya penggunaan jumlah penggunaan antibiotik yang berlebihan akan mempengaruhi jumlah (g) antibiotik yang digunakan oleh pasien dan akan berpengaruh pada

tingginya nilai DDD yang melebihi standar WHO (WHO, 2013).

Berdasarkan hasil nilai perhitungan DDD/100 *patient-days* diketahui ada beberapa antibiotik yang memiliki nilai DDD/100 *patient-days* lebih tinggi daripada standar nilai DDD yang ditetapkan oleh WHO. Dimana ketika kuantitas penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam nilai DDD lebih tinggi dan tidak sesuai dengan standar yang telah ditetapkan oleh WHO hal ini menunjukkan bahwa persepan dan penggunaan antibiotik pada pasien kemungkinan tidak selektif sehingga akan dikhawatirkan banyak ditemuinya persepan dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat indikasi sehingga hal ini akan berpengaruh pada kerasionalan penggunaan antibiotik pada pasien, terutama pada kerasionalan tepat indikasi (Larasati, 2012). Tingginya nilai DDD dipengaruhi oleh jumlah (g) pemakaian antibiotik yang ditentukan oleh banyaknya dosis yang dipakai oleh pasien selama menjalani rawat inap. Apabila dosis yang diberikan berlebihan maka nilai DDD akan cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan nilai standar DDD dari beberapa jenis antibiotik yang telah ditetapkan (WHO, 2013). Tingginya beberapa nilai DDD dari beberapa jenis antibiotik yang terdapat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kemungkinan terdapat pemberian antibiotik yang berlebihan pada pasien ISPA rawat inap di RSUD Kraton kabupaten tahun 2019.

Pada penelitian ini seperti pada Tabel 4.4 dapat diketahui bahwa antibiotik

yang paling banyak digunakan di instalasi rawat inap RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan tahun 2019 untuk pasien ISPA adalah antibiotik golongan beta-laktam lainnya yaitu golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu cefotaxime sebanyak 37 responden (68,5%). Tetapi menurut Depkes RI 2005 antibiotik lini pertama untuk pengobatan ISPA adalah amoksisilin. Sehingga hal ini tidak sesuai dengan terapi lini pertama yang seharusnya diberikan. Pemberian antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga ini mungkin karena sefalosporin memiliki stabilitas yang tinggi terhadap bakteri baik bakteri gram negatif maupun positif sehingga lebih efektif dalam membasmi bakteri (Tjay dan Rahardja, 2007).

Pada penelitian ini beberapa antibiotik yang nilai DDD-nya melebihi standar WHO yaitu antibiotik : cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxon, azithromycin, ciprofloxacin, dan cefixime. Sedangkan pada antibiotik dengan nilai DDD yang kurang dari standar WHO yaitu ampicillin, amoxycylav, dan sefadroksil. Dimana antibiotik ini merupakan lini pertama penggunaan antibiotik pada pasien ISPA menurut Kemenkes RI tahun 2011. Hal ini bisa dilihat bahwa penggunaan antibiotik pada pasien ISPA di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan tahun 2019 belum selektif. Penggunaan antibiotik yang tidak selektif dapat menimbulkan dampak negatif, diantaranya timbulnya resistensi, terjadinya efek samping maupun toksisitas, terjadinya pemborosan biaya

dan tidak tercapainya manfaat klinik yang optimal dalam hal pencegahan pencegahan maupun pengobatan penyakit infeksi (Kemenkes RI, 2011).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa hasil evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien ISPA yang paling banyak adalah antibiotik golongan beta-laktam lainnya yaitu golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu cefotaxime sebanyak 68,5 % dengan nilai DDD/100 *patient-days* 14,70, sehingga hal ini menunjukkan nilai DDD yang sangat tinggi jika dibandingkan dengan nilai DDD di WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology of ATC/DDD Classifications*.

SARAN

Dengan adanya penelitian ini dapat menjadi acuan untuk penelitian kualitatif penggunaan antibiotik untuk dapat menghubungkan antara *trend* penggunaan obat dengan pengobatan yang rasional dengan pola penyakit tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.(2011). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*.Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Jakarta.
- Llor C, and Bjerrum L. (2014). Antimicrobial Resistance : risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem, Vol. 5(6), 229-241.
- Nonita, Ria. (2019). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Kasus Demam Tifoid Di Rumah Sakit Panti Rini Yogyakarta. *Skripsi*. Universitas Sanata Drama Yogyakarta. Yogyakarta.
- Notoatmodjo, S.(2012). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Pani, Sarini; Barliana, Melisa I; Halimah Eli; Pradipta, Ivan S, Annisa, Nurul. (2015). Monitoring Penggunaan Antibiotik Dengan Metode ATC/DDD Dan DU 90% : Studi Observasional Di Seluruh Puskesmas Kabupaten Gorontalo Utara Monitoring the Use of Antibiotics bt the ATC/DD Method and DU 90%: Observational Studies in Community Health Servi. *Jurnal Farmasi Klinik*.
- Poedjiadi, A. dan Supriyanti, T. (2009). *Dasar – Dasar Biokimia*. Edisi Revisi. Press. Jakarta.
- Tjay, T.H., dan Rahardja. K. (2010).*Obat-Obat Penting*. Elex Media Komputindo. Jakarta.
- World Health Organizations.(2007). *Pencegahan Dan Pengendalian Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) Yang Cenderung Menjadi Epidemi dan Pandemi Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*.Jenewa.
- World Health Organizations.(2007). *Pencegahan Dan Pengendalian Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) Yang*

*Cenderung Menjadi Epidemi dan
Pandemi Di Fasilitas Pelayanan
Kesehatan. Jenewa.*