



Implementasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Beberapa Rumah Sakit di Indonesia: Kajian Literatur Mengenai Kualitas dan Tantangannya

(The implementation of rationale antibiotic use in several hospitals in indonesia: a literature review regarding its quality and challenge)

Nurul Kamilah Sadli*¹, Eli Halimah¹, Rina Winarni², & Leonardus Widyatmoko²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

²RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung, kota Bandung, Jawa Barat Indonesia

ABSTRACT: The increasing incidence of antibiotic resistance causes limited choice in antibiotic therapy, which has an impact on patient morbidity and mortality. To control antibiotic resistance, the Minister of Health Regulation (Permenkes) No. 8/2015 concerning the Antimicrobial Resistance Control Program (PPRA) in Hospitals was issued which is expected to increase the use of antibiotics both quantitatively and qualitatively. This literature review aims to determine the qualitative evaluation of the use of antibiotics and the obstacles that occur in the implementation of PPRA in several hospitals in Indonesia. The literature search method using Google Scholar with inclusion criteria using the Gyssen algorithm, is the main article, a reputable national article accredited by SINTA Ristekdikti with the publication year 2015-2022. Based on the results of the article selection, 25 articles were obtained to be studied. The results showed that 72% of the rationality of using antibiotics was still 60%. The low rationality of the use of antibiotics in several studies was caused by the implementation of PPRA that did not go well, so that intensive socialization and training were needed, as well as policies on the use of antibiotics in each hospital.

Keywords: PPRA implementation; antibiotic rationality; qualitative evaluation; Gyssen.

ABSTRAK: Meningkatnya kejadian resistansi antibiotik menyebabkan terbatasnya pilihan terapi antibiotik, sehingga berdampak terhadap morbiditas dan mortalitas pasien. Untuk mengendalikan resistansi antibiotik, maka dikeluarkan Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) No.8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistansi Antimikroba (PPRA) di rumah sakit. Melalui Permenkes tersebut diharapkan dapat memperbaiki penggunaan antibiotik baik secara kuantitatif maupun kualitatif. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui dan evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif serta hambatan yang terjadi dalam penerapan PPRA pada beberapa rumah sakit di Indonesia. Metode pencarian literatur menggunakan *Google Scholar* dengan kriteria inklusi menggunakan algoritma Gyssen, merupakan artikel primer, artikel nasional bereputasi terakreditasi SINTA Ristekdikti dengan tahun publikasi 2015-2022. Berdasarkan hasil seleksi artikel, diperoleh 25 artikel yang akan dikaji. Hasil pengkajian yang telah dilakukan diperoleh 18 artikel dengan tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik masih berada $\leq 60\%$. Rendahnya rasionalitas penggunaan antibiotik pada beberapa penelitian disebabkan penerapan PPRA yang tidak berjalan dengan baik, sehingga diperlukan sosialisasi dan pelatihan yang intensif serta kebijakan dalam penggunaan antibiotik di setiap rumah sakit.

Kata kunci: implementasi PPRA; rasionalitas antibiotik; evaluasi kualitatif; gyssen.

Pendahuluan

Resistansi antibiotik terjadi ketika terapi antibiotik yang menjadi pilihan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen menjadi resisten, sehingga pengobatan antibiotik yang diberikan menjadi tidak efektif dan berdampak terhadap lama terapi, kegagalan terapi, peningkatan biaya bahkan hingga kematian [1,2]. Meningkatnya kejadian resistansi antibiotik merupakan masalah kesehatan yang menjadi perhatian bersama.

Angka kematian akibat infeksi yang mengalami resistansi antibiotik pada tahun 2014 mencapai 700.000 jiwa, total angka yang dilaporkan diperkirakan masih cukup rendah disebabkan masih sedikitnya laporan dan pengawasan. Jika penggunaan antibiotik tidak rasional tidak mampu dikendalikan, maka diperkirakan peningkatan total kematian akibat resistansi antibiotik mencapai 10

Article history

Received: 09 Sept 2022

Accepted: 13 Des 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Nurul Kamilah Sadli
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung,
Jawa Barat Indonesia, 45363 | Email: nurul20001@mail.unpad.ac.id

juta jiwa pada tahun 2050 [3].

Resistensi antibiotik pada infeksi bakteri dapat terjadi secara alami ataupun didapat akibat adanya mutasi, transfer gen melalui konjugasi atau transformasi, transposon, integron dan bakteriofag. Mekanisme resistansi antibiotik dapat melalui inaktivasi antibiotik, modifikasi target, perubahan permeabilitas dan jalur metabolisme [4]. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional menjadi salah satu pendorong terjadinya resistansi antibiotik. Salah satunya, penggunaan antibiotik spektrum luas secara berlebihan dan tidak tepat indikasi menyebabkan tekanan selektif sejumlah bakteri yang awalnya memiliki sensitivitas terhadap antibiotik, namun menjadi resistan dan hal ini dapat terjadi pada lebih dari 1 jenis antibiotik [5,6]. Meningkatnya penggunaan antibiotik yang berlebihan ini tidak hanya membahayakan suatu individu saja, namun dapat berdampak terhadap komunitas bahkan negara tersebut, sehingga suatu negara perlu melakukan upaya dalam pengendalian resistansi antimikroba sesuai dengan kondisi pada negara tersebut [7]. Berdasarkan Permenkes No.8 Tahun 2015 upaya dalam pengendalian resistansi antibiotik dapat dilakukan dengan cara mengendalikan terjadinya tekanan selektif dengan menggunakan antibiotik secara bijak serta mencegah penyebaran mikroba yang resisten. Evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dan kuantitatif serta surveilans mikroba multiresistan dilakukan untuk menilai program pengendalian resistansi antibiotik, sehingga diharapkan dapat diperoleh perbaikan dalam penggunaan antibiotik dan penurunan kejadian infeksi yang disebabkan bakteri multiresistensi di rumah sakit [8]. Permenkes No.8 Tahun 2015 menjelaskan evaluasi antibiotik dapat dilakukan secara analisis kuantitatif menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose* (ATC/DDD) dan evaluasi kualitatif untuk menilai rasionalitas penggunaan antibiotik menggunakan metode Gyssen. Metode Gyssen terdiri dari 6 parameter penilaian, yaitu ketepatan indikasi, dosis, interval, durasi pemberian, rute pemberian, harga, spektrum hingga waktu pemberian [8].

Indonesia merupakan salah satu dari negara yang diperkirakan mengalami peningkatan penggunaan antimikroba tertinggi pada tahun 2030 yang berkaitan dengan ancaman resistansi antimikroba [9]. Beberapa penelitian menunjukkan terjadi peningkatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*) pada beberapa rumah sakit di Indonesia [10]. Berdasarkan hal tersebut, diperlukan pengkajian literatur mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik pada beberapa rumah sakit di Indonesia secara kualitatif menggunakan metode Gyssen. Melalui

pengkajian ini juga dapat diketahui hambatan yang masih menjadi kendala dalam mewujudkan penggunaan antibiotik yang rasional.

Metode Penelitian

Pencarian Literatur

Pengkajian ini merupakan kajian literatur dengan mengumpulkan berbagai sumber penelitian dari berbagai artikel penelitian yang ditelusuri melalui *Google Scholar*. Kriteria inklusi dalam pemilihan artikel menggunakan kata kunci evaluasi kualitatif, antibiotik, evaluasi Gyssen, implementasi PPRA. Artikel penelitian yang digunakan sebagai sumber data adalah artikel yang menggunakan metode Gyssen sebagai metode dalam evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dalam periode tahun penelitian 2015-2022, artikel dengan terindeks Sinta 1,2,3 dan 4, merupakan artikel primer, dilakukan di Indonesia baik dengan menggunakan bahasa Indonesia maupun menggunakan bahasa Inggris. Artikel penelitian yang diperoleh dan sesuai dengan kriteria inklusi serta dapat diakses secara menyeluruh, dikumpulkan dan dirangkum untuk dapat melihat gambaran kualitas penggunaan antibiotik di Indonesia, selanjutnya dilakukan pengkajian artikel untuk mengetahui hambatan yang terjadi dalam upaya penggunaan antibiotik yang rasional.

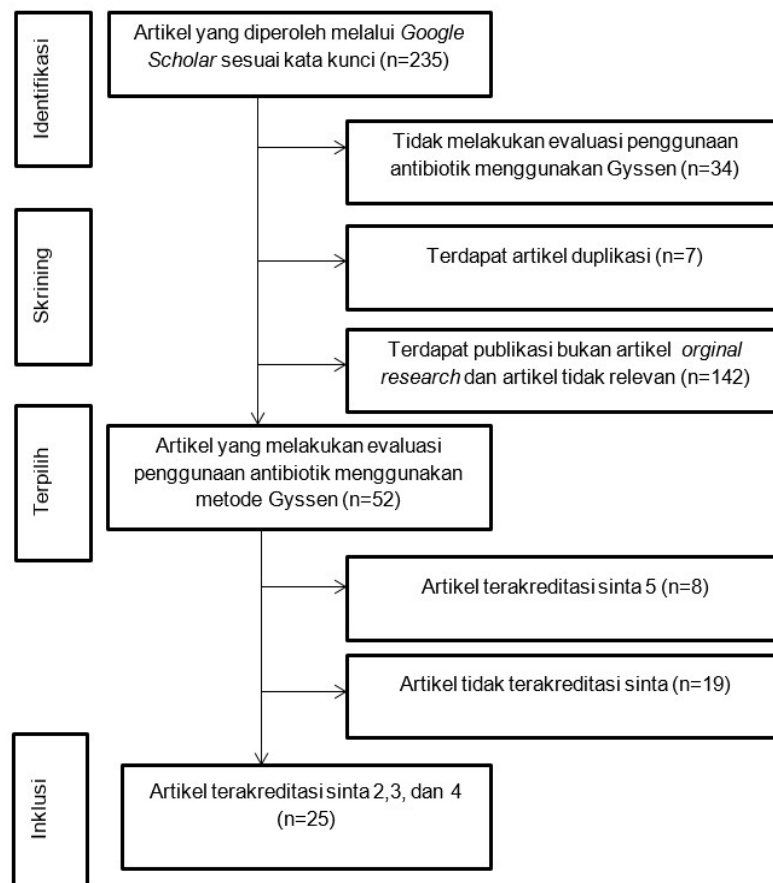
Seleksi Artikel

Pencarian artikel yang dilakukan menggunakan kata kunci melalui *Google Scholar* diperoleh 235 artikel, selanjutnya dilakukan skrining melalui judul artikel dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi yang ditetapkan. Proses dalam seleksi artikel pada kajian literatur ini ditunjukkan pada [Gambar 1](#). Pada tahap skrining pertama, 34 artikel ditemukan tidak menggunakan algoritma Gyssen dalam evaluasi penggunaan antibiotik, terdapat 7 artikel duplikasi dan 142 artikel yang masuk dalam kriteria eksklusi dan tidak relevan, sehingga tersisa 52 artikel yang menggunakan algoritma Gyssen. Selanjutnya setelah dilakukan skrining tahap kedua, diperoleh 19 artikel tidak terakreditasi Sinta, dan 8 artikel terakreditasi Sinta 5. Total artikel yang terakreditasi Sinta 2,3, dan 4 adalah 25 yang selanjutnya digunakan sebagai sumber data kajian literatur.

Hasil dan Diskusi

Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap kualitas penggunaan antibiotik pada beberapa rumah sakit di Indonesia, diperoleh gambaran tingkat rasionalitas



Gambar 1. Diagram alir proses pemilihan artikel melalui *Google Scholar*

penggunaan antibiotik. Rasionalitas antibiotik dinilai berdasarkan pemberian antibiotik yang sesuai indikasi, efektif, aman, terjangkau oleh pasien, durasi penggunaan yang tepat, dosis yang tepat, serta cara dan rute yang diberikan tepat sesuai dengan kondisi klinis pasien. Hasilnya diperoleh 15 artikel penelitian yang menunjukkan rasionalitas penggunaan antibiotik berada dalam rentang 0%-40%, 3 artikel menunjukkan rasionalitas berkisar 41%-60% dan 7 artikel menunjukkan rasionalitas penggunaan antibiotik berada di atas 61% ditunjukkan pada [Gambar 2](#).

Hasil penelitian evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif disajikan pada [Tabel 1](#). Rasionalitas penggunaan antibiotik berada di atas 70% ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sundaningrum *et al* yang dilakukan di RS. Hermina Bekasi, penelitian Hardiana *et al* yang dilakukan di RSPAD Gatot Subroto, penelitian Faizah dan Putra yang dilakukan di RS Pendidikan Surabaya, penelitian Aljufri *et al* yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan penelitian Adhitama *et al* yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta [11–15]. Rasionalitas penggunaan antibiotik sebesar 75% pada RS Hermina Bekasi menerapkan suatu konsep dalam penggunaan antimikroba,

yaitu Regulasi Antimikroba Sistem Retrospektif (RASPRO). Selain itu, juga melakukan pelatihan secara berkala sehingga mampu mengimplementasikan program Permenkes RI No.8 Tahun 2015 mengenai program pengendalian resistansi antibiotik [11].

Pada penelitian yang dilakukan Rokhmah *et al* pada pasien pediatri, penggunaan antibiotik tidak rasional tertinggi ditunjukkan pada kategori IIa, yaitu pemberian dosis yang tidak tepat. Selain penelitian Rokhmah *et al*, beberapa penelitian lainnya juga menunjukkan penggunaan antibiotik tidak rasional di rumah sakit tertinggi pada kategori IIa seperti yang ditunjukkan pada [Tabel 1](#). Pada beberapa penelitian tersebut, tingkat penggunaan antibiotik tidak rasional pada kategori IIa banyak ditemukan pada populasi pasien pediatri dan neonatus [16,17,30,32,37]. Pada pasien pediatri dan neonatus, ketidaktepatan pemberian dosis antibiotik masih sering ditemukan. Hal ini disebabkan jenis antibiotik yang diproduksi tidak tersedia dalam dosis khusus pediatri, sehingga untuk mendapatkan dosis antibiotik yang sesuai untuk pediatri perlu dilakukan perhitungan menggunakan berat badan pediatri dan selanjutnya disesuaikan dari dosis dewasa [38].

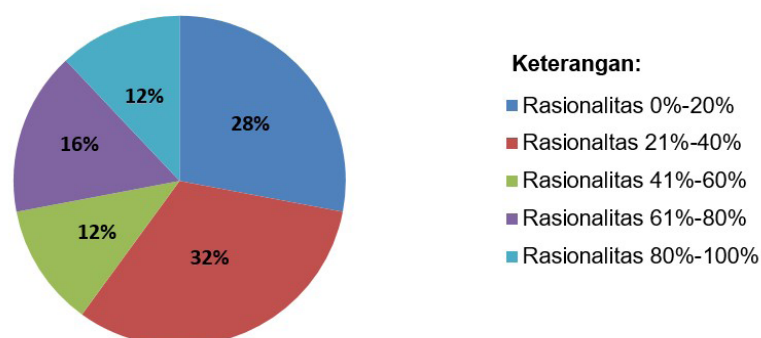
Hal yang sama juga tertulis pada penelitian yang dilakukan Hendiyani *et al* bahwa ketidaktepatan dosis antibiotik yang diberikan akibat sulitnya memberikan dosis berdasarkan pada berat badan pasien, sehingga dokter melakukan pembulatan pada dosis antibiotik. Pembulatan dosis yang diberikan ini menyebabkan terjadinya *underdose* atau *overdose* dari dosis lazim yang didasarkan pada berat badan pediatri atau neonatus [32]. Pemberian antibiotik dengan *underdose* akan menyebabkan konsentrasi hambat minimal (KHM) tidak tercapai yang berkaitan dengan efek terapi [30]. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Keewan *et al* menunjukkan bahwa salah satu faktor yang menyebabkan ketidaktepatan dosis antibiotik pada pasien pediatri dipengaruhi oleh masih rendahnya pengetahuan apoteker terhadap perhitungan dosis antibiotik pediatri [39].

Pemberian antibiotik tidak rasional pada kategori interval, yaitu kategori IIB ditemukan dalam 10 artikel penelitian, salah satunya penelitian Purwaningsih *et al* sebesar 37,7%. Pada kategori interval pemberian antibiotik yang tidak tepat berkaitan erat dengan sifat farmakokinetik antibiotik *time dependent*, yaitu jenis-jenis antibiotik yang dapat mencapai efektivitas antimikroba berdasarkan lamanya paparan antibiotik terhadap mikroba dengan kadar diatas nilai MIC. Salah satu contoh antibiotik *time dependent* adalah antibiotik golongan β -laktam memerlukan waktu yang optimal untuk dapat mempertahankan konsentrasi antibakteri di atas nilai KHM bakteri. Nilai KHM pada bakteri bervariasi, hal ini juga bergantung pada jenis bakteri, lokasi infeksi dan jenis antibiotik, umumnya konsentrasi antibakteri di atas nilai KHM dengan 40%-50% dari interval pemberian dosis [40].

Pemberian rute tidak tepat (kategori IIC) hanya ditemukan pada 1 penelitian sebesar 2,6%, yaitu pada penelitian Faizin *et al* [22].

Penggunaan antibiotik terlalu panjang, yaitu kategori IIIa banyak ditemukan dalam beberapa penelitian, salah satunya penelitian yang dilakukan Aryani *et al* menunjukkan lama pemberian antibiotik lebih dari 7 hari [17], sedangkan untuk pemberian terapi empiris direkomendasikan selama 48-72 jam dan selanjutnya untuk pemberian terapi antibiotik perlu dilakukan evaluasi berdasarkan pada kondisi klinis pasien dan hasil pemeriksaan mikrobiologi [8]. Pada penelitian yang dilakukan Hendiyani *et al* ditemukan pemberian antibiotik dengan durasi terbanyak 4-7 hari dan terdapat 1 pasien yang mendapatkan antibiotik selama 19 hari. Pemberian antibiotik terlalu lama dapat berpotensi meningkatkan biaya dan kejadian efek samping [17], selain itu juga berdampak terhadap ketidakseimbangan mikrobiota manusia yang berpotensi terhadap resistansi antibiotik [41]. Pemberian antibiotik terlalu pendek, yaitu kategori IIIb terjadi pada beberapa penelitian disebabkan oleh pasien meninggal sebelum perawatan selama 3 hari dan perbaikan kondisi klinis pasien lebih cepat disebabkan telah menggunakan antibiotik sebelumnya, sedangkan evaluasi dilakukan pada saat pasien di rumah sakit, sehingga dianggap durasi pemberian antibiotik singkat [11,15].

Parameter penggunaan antibiotik tidak rasional lainnya, yaitu terdapat antibiotik yang lebih efektif merupakan kategori IVa. Kategori ini ditemukan pada 21 penelitian, salah satunya penelitian Apriany *et al* dengan prevalensi sebesar 57,8%. Pemberian antibiotik yang kurang efektif disebabkan oleh penggunaan antibiotik tidak disesuaikan dengan hasil kultur, hal yang sama juga diinformasikan pada penelitian Sundanigrum *et al* terkait kategori IVa [11,33]. Penyebab lainnya adalah terdapat interaksi terhadap antibiotik yang diberikan sehingga menimbulkan kejadian efek samping pada pasien. Salah satu interaksi yang terjadi pada penelitian Sukriya *et al*



Gambar 2. Diagram tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik di Indonesia

Tabel 1. Hasil penelitian evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik pada beberapa rumah sakit di Indonesia metode gyssen

| Referensi | Lokasi Rumah Sakit | Kualitas Penggunaan Antibiotik (%) | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|------------------------------------|------|------------|------|-------------|------|----------------|------|-------------|------|------|------|
| | | Rasional | | | | | | Tidak Rasional | | | | | |
| | | Kategori 0 | | Kategori I | | Kategori II | | Kategori III | | Kategori IV | | V | |
| a | b | c | a | b | c | a | b | a | b | c | d | | |
| Purwaningsih et al [16] | RSI Sultan Agung Semarang | 23,9 | 44,4 | 37,7 | | | | | 22,3 | | 20,0 | 1,6 | 8,6 |
| Aryani et al [17] | RS Dr.Soetomo Surabaya | 32,0 | 41,3 | 6,6 | 38,6 | | | | 12,0 | 9,3 | 36,0 | 9,3 | 5,3 |
| Fadillah et al [18] | RSUD Mardi Waluyo Blitar | 62,0 | 2,0% | 26,0 | 10,0 | | | | 52,0 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 8,0 |
| Lestari et al [20] | RSUD Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto | | 0,74 | 2,9 | 1,4 | 0,7 | 62,9 | 8,8 | | | | | 13,3 |
| Hanifah et al [21] | RS Swasta X Kota Semarang | 20,4 | 22,4 | 5,1 | | 11,2 | 25,5 | | | | 15,3 | | |
| Faizin et al [22] | RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta | 40,7 | | | 2,6% | 8,1 | | | | | 0,6 | 25,1 | 22,9 |
| Faizah et al [13] | RSUD Dr.Soetomo Surabaya | 82,9 | 4,3 | | 6,4 | | | | 6,4 | | | | |
| Taher et al [23] | RS Pendidikan X di Jakarta | 68,3 | | | | | | | 10,0 | 15,0 | | | 6,7 |
| Ferry ferdian [24] | RS Swasta X di Bogor | 30,0 | | 5,7 | | 31,4 | 10,0 | 17,1 | 5,7 | | | | |
| Hudi dan Ranti [25] | RS X di Salatiga | 55,2 | | | | 1,4 | 8,9 | 17,9 | | 4,4 | | | |
| Ibrahim et al [26] | RSPAL Dr.Ramelan Surabaya | 44,5 | | 1,2 | | | | 5,9 | | | | | 11,9 |
| Wibowo et al [27] | RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung | | | | | | | | | | 40,5 | | 59,5 |
| Patminingsih [28] | RSAD Salak Bogor | 17,6 | 17,6 | | | 2,9 | 61,7 | | | | | | |
| Sukmawati et al [29] | RS Pemerintah X di Bali | 40,0 | | 5,0 | 40,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | | | | | |
| Sundariningrum et al [11] | RS Hermina Bekasi | 75,0 | 9,24 | 3,3 | | 2,6 | 1,6 | | | | | | |
| Putra et al [30] | RSUD Dr.Soetomo Surabaya | 27,7 | 61,1 | | | | 11,1 | | | | | | |
| Ulfa et al [31] | RS Swasta X di Yogyakarta | 13,5 | | | | | | | | | 63,5 | 23,1 | |
| Hardiana et al [12] | RSPAD Gatot Subroto | 73,8 | | | 5,6 | 10,2 | 7,9 | 2,2 | | | | | |
| Aljufri et al [14] | RS Kariadi Semarang | 88,7 | 1,02 | 5,1 | | | | | | | | | |
| Adhitama et al [15] | RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta | 84,2 | 1,4 | | | 14,2 | | | | | | | |
| Hendiyani et al [32] | RS X di Purwakarta | 37,7 | 56,5 | | 1,4 | | 4,3 | | | | | | |

| Referensi | Lokasi Rumah Sakit | Kualitas Penggunaan Antibiotik (%) | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------|------|------------|------|-------------|----------------|--------------|---|-------------|------|---|
| | | Rasional | | | | | Tidak Rasional | | | | | |
| | | Kategori 0 | | Kategori I | | Kategori II | | Kategori III | | Kategori IV | | V |
| | | a | b | c | a | b | a | b | a | b | c | |
| Apriliyani et al [33] | RSUD Nusa Tenggara Barat | 17,2 | 3,2 | 7,8 | 14,0 | 57,8 | | | | | | |
| Rokhmah et al [34] | RS Fatmawati Jakarta | 54,2 | 20,9 | 5,7 | 0,9 | 5,7 | 1,91 | 3,8 | | | 6,6 | |
| Sukriya et al [35] | RSUD Kota Makassar | 18,9 | 1,4 | | | 67,6 | 12,2 | | | | | |
| Yonitha et al [36] | RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung | 22,0 | | | | 37,7 | | | | | 40,3 | |

Keterangan

- Kategori 0 : Tepat
- Kategori I : Waktu pemberian tidak tepat
- Kategori IIa : Dosis tidak sesuai
- Kategori IIb : Interval tidak sesuai
- Kategori IIc : Rute tidak sesuai
- Kategori IIIa : Pemberian antibiotik terlalu lama
- Kategori IIIb : Pemberian antibiotik terlalu singkat
- Kategori IVa : Ada alternatif yang lebih efektif
- Kategori IVb : Ada alternatif kurang toksik
- Kategori IVc : Ada alternatif yang lebih murah
- Kategori IVd : Ada alternatif lain spektrum lebih sempit
- Kategori V : Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik

adalah adanya interaksi moderat levofloksasin dengan insulin, yaitu interaksi sinergisme farmakodinamik [33,35]. Fluorokuinolon dilaporkan memiliki efek samping hipoglikemik terutama pada pasien diabetes melitus yang mendapatkan terapi antidiabetes seperti insulin. Fluorokuinolon dapat menyebabkan perubahan pada glukosa darah melalui penghambatan *adenosine 5'-triphosphate* (ATP) sensitif kanal kalsium pada sel β pankreas yang berperan mengatur masuknya kalsium dan meningkatkan pelepasan insulin [42]. Pemberian antibiotik yang aman, yaitu kategori IVb menjadi salah satu parameter rasionalitas penggunaan antibiotik, namun masih terdapat penelitian menemukan pemberian antibiotik yang tidak aman, beberapa diantaranya disebabkan pasien mengalami alergi, penggunaan antibiotik kloramfenikol pada pasien dengan nilai hemoglobin rendah atau mendekati ambang batas bawah, dan penggunaan antibiotik klindamisin yang masih digunakan walaupun menimbulkan efek samping pada pasien [17,23,29]. Adanya antibiotik dengan harga lebih murah namun memiliki efektivitas yang sama menjadi parameter rasionalitas dalam penggunaan antibiotik kategori IVc. Pada penelitian yang dilakukan Ulfa *et al* menemukan 63,5% masih terdapat pilihan antibiotik alternatif yang lebih murah. Salah satu tujuan penggunaan antibiotik dengan harga lebih murah untuk membantu mengurangi beban biaya yang harus dikeluarkan baik oleh pasien dan rumah sakit, namun berdasarkan pada analisis terhadap kondisi klinis pasien, parameter harga tidak menunjukkan perubahan yang signifikan terhadap nilai leukosit, suhu dan pernafasan yang merupakan penanda suatu infeksi [31]. Pemberian antibiotik spektrum luas sebagai antibiotik empiris diberikan pada kondisi tertentu, pemberian terapi empiris harus segera dilakukan evaluasi setelah 48-72 jam berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis dan klinis pasien. Jika diperoleh hasil kultur maka pemberian antibiotik spektrum sempit sensitif direkomendasikan, hal ini bertujuan untuk mencegah penggunaan antibiotik spektrum luas jangka panjang yang menimbulkan tekanan selektif dan berdampak terhadap peningkatan bakteri resisten [8]. Pada penelitian yang dilakukan Aryani *et al* ditemukan pasien dalam kategori IVd. Pasien tersebut tetap diberikan jenis antibiotik resistant yang dibuktikan melalui hasil kultur walaupun terdapat pilihan antibiotik sensitif lainnya sehingga dikategorikan dalam parameter IVd [17].

Pada kategori V, penilaian rasionalitas antibiotik dinilai ada atau tidaknya indikasi pemberian antibiotik, pada kategori ini terbanyak ditemukan pada penelitian Wibowo *et al* yang dilakukan di RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung menunjukkan bahwa 59,5% pasien seksio sesarea

diberikan antibiotik tanpa adanya tanda indikasi. Sebagian besar pasien mendapatkan antibiotik profilaksis sebelum operasi (95,3%) dan setelah operasi (95,4%) dengan jenis antibiotik terbanyak adalah seftriakson (93,0%). Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan Yoanitha *et al* pada pasien di bangsal Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung bahwa penggunaan antibiotik tidak rasional tertinggi terjadi pada kategori V, yaitu pemberian antibiotik tanpa indikasi (40,3%) dengan pemberian antibiotik seftriakson yang rutin diberikan pada setelah operasi atau kasus lainnya walaupun tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi. Penyebab *overuse* antibiotik pada bangsal Obstetri dan Ginekologi diinformasikan oleh Yoanitha *et al* kurangnya pengetahuan klinisi terkait penggunaan antibiotik yang efektif dan belum terdapat prosedur tetap terhadap penggunaan antibiotik [36].

Pada kategori VI, yaitu jika data tidak lengkap maka tidak dapat dilakukan evaluasi. Dalam proses pengkajian penelitian ini tidak ditemukan kategori VI di beberapa penelitian, karena untuk dapat melakukan evaluasi penggunaan antibiotik dengan baik maka diperlukan data yang lengkap.

Selain penilaian terhadap kualitas penggunaan antibiotik, beberapa penelitian melakukan analisis korelasi rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis, biaya dan lama perawatan. Berdasarkan hasil yang diperoleh pemberian antibiotik yang rasional secara signifikan berkaitan dengan kesembuhan pasien sepsis neonatus, pasien rawat inap pneumonia komunitas, pasien rawat inap anak infeksi saluran kemih, dan pasien rawat inap *hospital acquired pneumonia* (HAP) [12,15,28,33], namun tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap lama hari sembuh [28,32]. Hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian Aljufri *et al* dan Sukriya *et al* yang juga dilakukan pada pasien rawat inap pneumonia komunitas bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara rasionalitas terapi empiris terhadap luaran klinis pasien, hal ini disebabkan karena penelitian dilakukan secara retrospektif, sehingga sulit melakukan pengukuran luaran klinis secara langsung setelah 48 jam pemberian terapi antibiotik empiris [14,35]. Selain itu, rasionalitas antibiotik empiris secara statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap biaya terapi pada pasien infeksi demam tifoid [21].

Implementasi Penerapan PPRA

Gambaran rasionalitas penggunaan antibiotik yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian di Indonesia menandakan bahwa masih diperlukannya upaya-upaya untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang bijak dan

Tabel 2. Hasil evaluasi implementasi PPRA pada beberapa rumah sakit di Indonesia

| No | Referensi | Lokasi Penelitian | Hasil Penelitian |
|----|-----------------------------|--|--|
| 1 | Yoanitha <i>et al</i> [36] | RSUP Hasan Sadikin Bandung, Jawa Barat | Rasionalitas penggunaan antibiotik yang rendah disebabkan oleh terbatasnya pengetahuan klinisi dan tidak adanya kebijakan yang mengatur penggunaan antibiotik pada bangsal obstetri dan ginekologi |
| 2 | Hanifah <i>et al</i> [21] | RS Swasta di Semarang, Jawa Tengah | Irasional penggunaan antibiotik disebabkan oleh penggunaan antibiotik dan kombinasi antibiotik yang tidak sesuai dengan pedoman terapi |
| 3 | Faizin <i>et al</i> [22] | RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta | Tidak adanya kebijakan penggunaan antibiotik, pemilihan antibiotik yang tidak objektif, kurangnya dana, serta SDM menyebabkan irasional antibiotik. |
| 4 | Hendiyani <i>et al</i> [32] | RS X di Purwakarta, Jawa Barat | Pemeriksaan mikrobiologis belum menunjang, sehingga informasi terkait pola kuman serta evaluasi belum terlaksana dengan baik |
| 5 | Rukmini <i>et al</i> [43] | RSUP Dr.Wahidin Sudirohisudo, Sulawesi Selatan | Kegiatan PPRA yang sudah berjalan, namun belum optimal disebabkan sosialisasi yang belum menyeluruh, beban kerja yang tinggi, sarana dan prasarana yang belum menunjang, serta permasalahan resistansi yang berasal dari pasien rujukan. |
| 6 | Negara [44] | RSUP Sanglah Denpasar, Bali | Sosialisasi dan kebijakan terkait penggunaan antibiotik yang belum berjalan dengan baik, serta tim yang terdiri dari PPRA, KFT, PPI dan Mikrobiologi klinik yang belum mampu menjalankan tugas, kewajiban, dan fungsi dengan optimal menjadi penyebab hambatan dalam implementasi PPRA |
| 7 | Irwanto <i>et al</i> [45] | Rumah Sakit Kelas A,B, C dan D | 65,38% responden berpersepsi bahwa dokter tidak mampu menjalankan tugas sebagai tim PPRA. Dibutuhkan kebijakan yang jelas sesuai dengan panduan untuk menjalankan program penggunaan antibiotik yang benar. |
| 8 | Susanti <i>et al</i> [46] | Rumah Sakit Nasional Diponegoro, Jawa Tengah | Penyuluhan yang diberikan kepada PPRA tidak menunjukkan perbaikan kualitas penggunaan antibiotik, diperlukan kebijakan penggunaan antibiotik di rumah sakit dan memberikan umpan balik kepada dokter secara berkala. |
| 9 | Ermawati <i>et al</i> [47] | RSUP Dr.M.Djamil Padang, Sumatera Barat | Implementasi PPRA yang telah dilakukan belum menunjukkan perbaikan kualitas penggunaan antibiotik, disebabkan sosialisasi kebijakan penggunaan antibiotik dan tim atau komite yang belum berjalan dengan baik. |

rasional. Beberapa hasil penelitian terkait implementasi PPRA di rumah sakit ditunjukkan pada [Tabel 2](#), salah satunya penelitian kualitatif yang telah dilakukan Faizin *et al* terkait dengan rendahnya rasionalitas penggunaan antibiotik adalah tidak adanya regulasi yang mengatur penggunaan atau peresepan antibiotik yang rasional di rumah sakit, tim PPRA yang belum berjalan dengan baik, tidak memiliki gambaran pola kuman, pemeriksaan mikrobiologi yang tidak menunjang dan kurangnya tenaga apoteker yang dibutuhkan. Penyebab ini juga dikemukakan pada penelitian kualitatif yang dilakukan oleh Ketut Surya Negara di RSUP Denpasar bahwa sosialisasi dan kebijakan penggunaan antibiotik serta peran tim PPRA, Komite Farmasi dan Terapi (KFT), tim Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI) dan fasilitas dan konsultan mikrobiologi klinik belum berjalan dengan baik [44]. Akibat dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional selain menyebabkan terjadinya resistansi antibiotik, juga menimbulkan efek samping obat terhadap pasien [22]. Hal ini juga diinformasikan dalam penelitian Yoanitha *et*

al bahwa rendahnya rasionalitas penggunaan antibiotik mungkin disebabkan oleh rendahnya pengetahuan klinisi dan tidak adanya regulasi yang mengatur penggunaan antibiotik [36].

Berbeda dengan penelitian di atas rasionalitas penggunaan antibiotik yang cukup tinggi pada penelitian Faizah *et al* dan Sundaningrum *et al* menjelaskan evaluasi penggunaan antibiotik sudah dilakukan secara berkala oleh dokter, apoteker dan perawat. Evaluasi dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif berdasarkan pola bakteri dan hasil uji sensitivitas. Sundaningrum *et al* menjelaskan bahwa menggunakan konsep RASPRO dalam penggunaan antibiotik dan pelatihan berkala akan mengurangi bias subjektivitas dalam evaluasi Gyssen. Dalam konsep RASPRO pada awal pemberian antibiotik harus melakukan pengisian alur RASPRO antibiotik awal (RASPAL), jika terjadi penggantian antibiotik, maka dilakukan pengisian alur RASPRO antibiotik lanjutan (RASLAN) dan pengisian alur RASPRO antibiotik sesuai kultur (RASPATUR) serta alur RASPRO antibiotik yang diperpanjang (RASPRAJA).

Implementasi dari konsep RASPRO ini pada beberapa rumah sakit menurunkan secara signifikan DDD antibiotik sefalosporin generasi 3 dan meropenem [11,13,48].

Beberapa faktor yang dapat dilakukan untuk mewujudkan peningkatan kualitas penggunaan antibiotik rasional, yaitu pelatihan, pengetahuan, sikap, diskusi dengan supervisor, diskusi dengan sejawat, lama pendidikan dan jenis kelamin. Pelatihan menjadi faktor yang secara signifikan mempengaruhi kualitas penggunaan antibiotik, namun diperlukan upaya tambahan lainnya untuk mendapatkan hasil yang maksimal [49]. Hal ini ditunjukkan pada penelitian Susanti *et al* bahwa penyuluhan PPRA yang diberikan tidak mampu untuk memperbaiki kualitas dan kuantitas antibiotik di rumah sakit, sehingga perlu adanya upaya lain seperti pembuatan kebijakan dalam penggunaan antibiotik dan memberikan umpan balik kepada klinisi secara berkala terhadap evaluasi penggunaan antibiotik [46]. Implementasi PPRA yang diterapkan di RSUP Dr.M.Djamil Padang juga tidak menunjukkan perubahan signifikan terhadap kualitas penggunaan antibiotik. Hal ini disebabkan sosialisasi kebijakan penggunaan antibiotik serta komite PPRA, PPI, KFT dan mikrobiologi klinis tidak berjalan dengan baik [47]. Diperlukan sosialisasi, pelatihan yang intensif dan evaluasi yang berkala untuk mensukseskan PPRA di rumah sakit sehingga keberadaan PPRA menjadi aktif dan komunikatif [47,50].

Kesimpulan

Evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif yang dilakukan pada beberapa rumah sakit di Indonesia memperoleh hasil tingkat rasionalitas 7 rumah sakit berada pada rentang 0-20%, 8 rumah sakit berada pada rentang 21-40%, 3 rumah sakit berada pada rentang 41-60%, 4 rumah sakit berada pada rentang 61-80%, dan 3 rumah sakit berada pada rentang 80-100%.

Saran

Dalam meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik upaya pelatihan saja tidak mampu secara maksimal meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik. Diperlukan dukungan dari rumah sakit melalui pemberian sosialisasi, pelatihan intensif, kebijakan sesuai dengan kebutuhan rumah. Evaluasi juga perlu dilakukan secara berkala untuk menjalankan tim PPRA yang mampu memenuhi tugas, fungsi dan kewajibannya dalam mengendalikan resistansi antibiotik.

Referensi

- [1]. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. World Health Organization. 2014; <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004>
- [2]. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57(10):1514–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.005>
- [3]. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. Government of the United Kingdom; 2016. <https://doi.org/https://doi.org/APO-63983>
- [4]. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina (B Aires)*. 2011;47(3):19. <https://doi.org/10.3390/medicina47030019>
- [5]. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015;40(4):277–83.
- [6]. Dwiprahasto I. Kebijakan untuk Meminimalkan Risiko Terjadinya Resistensi Bakteri di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan*. 2005;8(04).
- [7]. 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 Infectious Diseases*. 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>
- [8]. Permenkes RI. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8. 2015;
- [9]. WHO. WHO monitoring and supporting progress to combat antimicrobial resistance in Indonesia. 2020; Available from: <https://www.who.int/about/accountability/results/who-results-report-2020-mtr/country-story/2020/indonesia-amr>
- [10]. Taslim E, Maskoen TT. Pola Kuman Terbanyak Sebagai Agen Penyebab Infeksi di Intensive Care Unit pada Beberapa Rumah Sakit di Indonesia. *The Indonesian Journal of Anesthesiology and Critical Care*. 2016;34.
- [11]. Sundariningrum RW, Setyanto DB, Natadidjaja RI. Evaluasi Kualitatif Antibiotik Metode Gyssens dengan Konsep Regulasi Antimikroba Sistem Prospektif RASPRO pada Pneumonia di Ruang Rawat Intensif Anak. *Sari Pediatri*. 2020;22(2):109. <https://doi.org/10.14238/sp22.2.2020.109-14>
- [12]. Hardiana I, Dian Ratih Laksmiawati, Hesty Utami Ramadaniati, Sutarno. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Komunitas di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Subroto. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2021;25(1 SE):1–6. <https://doi.org/10.20956/mffv25i1.11555>
- [13]. Faizah AK, Putra ON. Evaluasi Kualitatif Terapi Antibiotik pada Pasien Pneumonia di Rumah Sakit Pendidikan Surabaya Indonesia. *Jurnal Sains Farmasi Klinik*. 2019;Vol 6(2):129–33. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.2.129-133.2019>
- [14]. Aljufri A, Yasin N, Wahyono D. Rasionalitas Terapi Antibiotik Empiris Pada Pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Majalah Farmasetik*. 2021;17:89. <https://doi.org/10.22146/farmasetik.v17i1.53702>
- [15]. Adhitama W, Puspitasari I, Laksanawati IS. Evaluasi Luaran Klinis Terapi Antibiotika pada Pasien Anak Rawat Inap Dengan Infeksi Saluran Kemih di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasetika*. 2021;17(2):166–74. <https://doi.org/10.22146/farmasetik.v17i2.48803>
- [16]. Purwaningsih AEDA, Rahmawati F, Wahyono D. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Rawat Inap. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2015;5(3):211–8.
- [17]. Aryani DE, Hasmono D, Zairina N, Setiawan L. Analysis of Antibiotics Use in Pediatric Pneumonia Patients Aged 3 Months- 5 Years. *Folia Medica Indonesia*. 2016;52(2):108. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i2.5224>
- [18]. Fadlilah U, Hasmono D, Wibisono YA, Melinda M. Antibiogram Study and Antibiotic Use Evaluation Using Gyssen Method in Patients With Diabetic Foot. *Folia Medica Indonesia*. 2017;52(3):198. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i3.5452>

- [20]. Lestari PD, Utami ED, Suryoputri MW. Evaluasi Penggunaan Antibiotik di Bangsal Penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Acta Pharmaciae Indonesia*. 2018;6(1):20–8. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3707171>
- [21]. Hanifah HZ, Sari IP, Nuryastuti T. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris dan Analisis Biaya Demam Tifoid di Sebuah RS Swasta Kota Semarang. *Jurnal Sains Farmasi Klinik*. 2018;5(1):1. <https://doi.org/10.25077/jsfk.5.1.1-6.2018>
- [22]. Faizin C, Kusumawati W, Habib I. Evaluation of antibiotics prescription in the pediatric patient. *Jurnal Medicoeticegal dan Manajemen Rumah Sakit*. 2019;8(April):32–9. <https://doi.org/10.18196/jmmr.8186>
- [23]. Taher P, Oktanauli P, Anggraini SR. Rasionalitas Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Poli Gigi Salah Satu Rumah Sakit Pendidikan Di Jakarta. *Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi*. 2020;16(2):51–6. <https://doi.org/10.32509/jitekigi.v16i2.1092>
- [24]. Nugraha FF. Evaluasi Pola Peresepan Antibiotik Pada Penyakit Tifoid di Rumah Sakit X. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2020;2(1).
- [25]. Hudi RI, Ranti I. The Rationality of Antibiotic Use on Patients of Typhoid Fever. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2020;20(1):1–5. <https://doi.org/10.18196/mm.200133>
- [26]. Ibrahim A, Widyati W, Prasetyadi F. Analisis Kualitatif Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rujukan dengan Metode Analisis Alur Gyssen di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2020;3:88. <https://doi.org/10.24123/mpi.v3i2.2567>
- [27]. Wibowo A, Aziz MA, Effendi JS, Tjahyadi D, Obstetri D, Kedokteran F, et al. Evaluasi Rasionalisme Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssens pada Pasien Sepsio Sesarea di RSUP Hasan Sadikin Bandung Periode Januari – Desember 2018. *Caesarean Section Patients at Hasan Sadikin General Hospital Bandung Period January- December 2018*. *Obgynia*. 2020;3(2):150–7. <https://doi.org/10.24198/obgynia.v3n2.203>
- [28]. Patminingsih N, Ratih Laksmiawati D, Utami Ramadaniati H. Evaluasi Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan Sepsis Neonatal Dengan Metoda Gyssens di RSAD Salak Bogor Tahun 2018. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*. 2020;5(7):381. <https://doi.org/10.36418/syntax-literate.v5i7.1468>
- [29]. Sukmawati IGAND, Adi Jaya MK, Swastini DA. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Tifoid Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Provinsi Bali dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2020;9(1):37. <https://doi.org/10.24843/JFU.2020.v09.i01.p06>
- [30]. Putra ON, Saputro ID, Nurhalisa1 HD, Yuliana E. Surveilans Retrospektif Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Anak Dengan Luka Bakar. *Pharmaceutical Journal of Indonesia* 2021. 2021;7(1):21–8.
- [31]. Ulfa CF, Supadmi W, Perwitasari DA, Yuniarti E. Hubungan Ketepatan Peresepan Antibiotik dengan Metode Gyssens dengan Perbaikan Klinis Pasien Rawat Inap Pneumonia Komunitas. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indones*. 2021;19(1):30–8.
- [32]. Hendiyani R, Arozal W, Ramadaniati HU. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis Neonatus di Rumah Sakit X Purwakarta. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2021;8(3):217. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.217-226>
- [33]. Apriany F, Olivia Umboro R, Fitriya Ersalena V. Rasionalitas antibiotik empiris pada pasien hospital acquired pneumonia (HAP) di RSUD provinsi NTB. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2022;26(1):26–31. <https://doi.org/10.20956/mff.v26i1.19426>
- [34]. Rokhmah NN, Manuel YGP, Putri Kusuma EN, Nurdin NM. The Rationality of Antibiotics Use on Acute Diarrhea to Pediatric Inpatients in the Fatmawati Hospital for 2018-2019 Period. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 2022;8(1):10–21. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2022.v8.i1.15684>
- [35]. Sukriya, Manggau MA, Djaharuddin I. Evaluasi Penggunaan Terapi Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2022;26(1):19–25. <https://doi.org/10.20956/mff.v26i1.18888>
- [36]. Yoanitha N, F. Wirakusumah F, Arev Sukarsa MR. Gambaran Rasionalitas Penggunaan Antibiotik berdasarkan Kriteria Gyssens di Bangsal Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Indonesian Journal Obstetrics & Gynecology Science*. 2018;1(2):111–6. <https://doi.org/10.24198/obgynia.v1n2.37>
- [37]. Indriani L, Zunnita O. Penilaian Terhadap Rasionalitas Penggunaan Antibiotika Pada Balita Penderita Pneumonia Puskesmas Bogor Utara. *FITOFARMAKA J Ilm Farm*. 2018;8(2):92–8. <https://doi.org/10.33751/jf.v8i2.1572>
- [38]. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib Q-U-A. Antibiotic Prescribing Practices and Errors among Hospitalized Pediatric Patients Suffering from Acute Respiratory Tract Infections: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Pakistan. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2). <https://doi.org/10.3390/medicina55020044>
- [39]. Keewan N, Al-Sawalha NA, Almomani BA. The knowledge of community pharmacists about appropriate dosing of antibiotics among paediatrics: A national study from Jordan. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14652. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14652>
- [40]. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clinical Microbiology and Infection: the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology Infectious Diseases*. 2001;7(11):589–96. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x>
- [41]. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:1543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>
- [42]. Friedrich L V, Dougherty R. Fatal Hypoglycemia Associated with Levofloxacin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;24(12):1807–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1592/phco.24.17.1807.52348>
- [43]. Rukmini R, Siahaan S, Sari ID. Analisis Implementasi Kebijakan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. 2019;22(2):106–16. <https://doi.org/10.22435/hsrv22i2.1038>
- [44]. Negara KS. Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional Untuk Mencegah Resistensi Antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi Kasus Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*. 2014;1(1). <https://doi.org/10.7454/arsi.v1i1.2169>
- [45]. Irwanto R, Widodo D, Ariyani A, Adlani H. Survei Persepsi Kebutuhan dan Hambatan Rumah Sakit dalam Menjalankan Fungsi Panitia Pengendalian Resistensi Antibiotik. *The Journal of Hospital Accreditation*. 2019;1(2):36–40. <https://doi.org/10.35727/jha.v1i2.40>
- [46]. Susanti E, Lestari ES, Helmia F, Ciptaningtyas VR. Kualitas dan Kuantitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Anak di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Sebelum dan Setelah Penyuluhan PPRA. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2019;Vol 8(4). <https://doi.org/10.14710/dmj.v8i4.25489>
- [47]. Ermawati E, Khambri D, Almasdy D. The Difference of Using Antibiotics Before and After Antimicrobial Resistance Control Program (PPRA) at RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Journal Obgin Emas*. 2021;5:29–42. <https://doi.org/10.25077/aoj.5.1.29-42.2021>
- [48]. Natadidjaja R. Konsep RASPRO: Upaya Melaksanakan Amanah Permenkes 8/2015 untuk Menurunkan Kuantitas Penggunaan Antibiotik. *The Journal of Hospital Accreditation*. 2020;2:57–62. <https://doi.org/10.35727/jha.v0ixx.24>
- [49]. Farida H, Herawati H, Hapsari MM, Notoatmodjo H, Hardian H. Penggunaan Antibiotik Secara Bijak Untuk Mengurangi Resistensi Antibiotik, Studi Intervensi di Bagian Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi. *Sari Pediatri*. 2016;10:34. <https://doi.org/10.14238/sp10.1.2008.34-41>
- [50]. Indriana N, Adisasmito W. An Analysis On The Policy Implementation Of Antibacterial Resistance Control At The Hospital. *Journal of Indonesia Health Policy and Administration*. 2018;3(2). <https://doi.org/10.7454/ihpa.v3i2.2128>

