

Kajian Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar

Shofian Syarifuddin (koresponden)

Dosen Prodi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Efarina

ABSTRAK

Diare merupakan salah satu manifestasi gangguan saluran cerna dan terjadi paling sedikit tiga kali dalam sehari. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari sampai Maret 2019. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan jenis penelitian deskriptif evaluatif menggunakan data rekam medis yang bersifat retrospektif. Evaluasi penggunaan antibiotik menggunakan diagram alir Gyssens yang memuat kriteria untuk mengevaluasi ketepatan persepsian antibiotik. Responden yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien diare kelompok anak pediatrik di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari - Maret 2019 yang memenuhi kriteria inklusi. Dari hasil penelitian didapatkan karakteristik pasien anak diare yang paling mendominasi adalah laki-laki (68,7%), penggunaan antibiotika yang paling banyak diresepkan adalah antibiotika golongan Sulfonamida yaitu Kotrimoksazol dan hasil evaluasi berdasarkan metode Gyssens, semua persepsian antibiotika secara tepat dan rasional.

Kata kunci: diare; antibiotik; Gyssens

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Di negara berkembang, diare infeksi menyebabkan kematian sekitar 3 juta penduduk setiap tahun. WHO memperkirakan ada sekitar 4 miliar kasus diare akut setiap tahun dengan mortalitas 3-4 juta pertahun. Bila angka itu diterapkan di Indonesia, setiap tahun sekitar 100 juta episode diare pada orang dewasa per tahun. Penyebabnya antara lain *Vibrio cholera*, *Salmonella* spp, *Shigella* ssp, *Vibrio* NAG, *V. Parahaemolyticus*, *Campylobacter jejuni*, *V. Cholera* non-01, dan *Salmonella* paratyphi A (Zein dkk, 2004). Upaya pengobatan penderita diare sebagian besar adalah dengan terapi rehidrasi atau dengan pemberian oralit untuk mengganti cairan tubuh yang hilang akibat adanya dehidrasi. Tetapi 10-20% penyakit diare disebabkan oleh infeksi sehingga memerlukan terapi antibiotika (Triadmodjo, 1996). Penggunaan antibiotik pada pasien seharusnya berdasarkan pertimbangan medis untuk mencapai efek terapi yang terbaik bagi pasien.

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi dimana bakteri akan memberikan perlawanan terhadap kerja antibiotika. Selain itu juga dapat terjadi supra infeksi yang biasanya timbul pada penggunaan antibiotik berspektrum luas dalam waktu yang lama (Widjajanti, 1989).

Berdasarkan uraian di atas, maka penggunaan antibiotik untuk penyakit diare perlu dievaluasi. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian tentang kajian penggunaan antibiotik pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan rancangan deskriptif evaluatif yang bersifat prospektif. Penelitian non eksperimental merupakan penelitian yang observasinya dilakukan terhadap sejumlah ciri (variabel) subyek menurut keadaan apa adanya (in nature), tanpa ada manipulasi atau intervensi peneliti (Pratiknya, 2007). Penelitian ini melakukan kajian penggunaan antibiotik pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019.

Rancangan penelitian deskriptif evaluatif karena data yang diperoleh dari lembar catatan medik kemudian dievaluasi berdasarkan studi pustaka, dan dideskripsikan dengan memaparkan fenomena yang terjadi, yang ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar. Penelitian ini bersifat prospektif karena data yang digunakan dalam penelitian ini diambil dengan mengamati keadaan kasus dengan melihat lembar catatan mediknya.

Subyek penelitian adalah semua pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi Kriteria Inklusi yaitu semua pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 yang menerima terapi antibiotika. Kriteria eksklusi yaitu pasien diare yang dirujuk ke rumah sakit dan disertai penyakit infeksi yang lain.

Data kemudian dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan profil pasien anak diare dan persebaran antibiotika pada pasien di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019.

Evaluasi Ketepatan Antibiotik Selanjutnya dilakukan evaluasi ketepatan penggunaan antibiotika sesuai dengan alur Gyssens. Hasil evaluasi dikategorikan berdasarkan kriteria Gyssens meliputi tepat atau tidaknya antibiotika yang diresepkan kepada pasien diare berdasarkan standar Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, No.8, 2015.

HASIL

Karakteristik Pasien

Berdasarkan profil pasien anak diare dengan terapi antibiotika di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 terdapat 32 pasien anak diare yang diterapi dengan antibiotika. Karakteristik pasien dalam penelitian ini meliputi jenis kelamin dan usia. Pengelompokan berdasarkan jenis kelamin bertujuan untuk mengetahui proporsi jumlah pasien anak diare perempuan dan laki-laki di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa dari 32 data rekam medis pasien anak diare, terdapat pasien perempuan sebanyak 10 (31,3%) dan pasien laki-laki sebanyak 22 (68,7%). Data Karakteristik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019

No	Karakteristik	Jumlah pasien	Persentase
1	Jenis kelamin		
	Perempuan	10	31,3
	Laki-laki	22	68,7
2	Usia		
	<1 tahun	14	43,7
	1-3 tahun	12	37,5
	3-5 tahun	2	6,3
	>5 tahun	4	12,5

Pola Peresepan Antibiotika

Pola peresepan antibiotika pada penelitian ini meliputi golongan antibiotika dan jenis antibiotika pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019.

Data persentase penggunaan antibiotik pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 dapat dilihat pada tabel 5.2. Tabel 5.2. Persentase penggunaan antibiotika pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Persentase penggunaan antibiotika pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019

No	Golongan antibiotik	Jenis antibiotik	Jumlah	Persentase
1	Penisilin	Amoksisilin	1	3.125
2	Sefalosporin	Sefadroxil	2	6.25
		Cefixime	2	6.25
3	Golongan lain	Metronidazole	3	9.375
4	Sulfonamida	Kotrimoksazole	24	75
	Jumlah		32	100

Evaluasi peresepan antibiotika dengan metode Gyssens terdiri dari 13 kategori, dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil evaluasi ketepatan penggunaan antibiotika pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019

Kategori Gyssens	Amoxicillin	Sefadroksil	Sefixime	Metronidazol	Kotrimoksazol	Total
0	1	2	2	3	24	32
I	-	-	-	-	-	
II	A	-	-	-	-	
II	B	-	-	-	-	
II	C	-	-	-	-	
III	A	-	-	-	-	
III	B	-	-	-	-	
IV	A	-	-	-	-	
IV	B	-	-	-	-	
IV	C	-	-	-	-	
IV	D	-	-	-	-	
V	-	-	-	-	-	
VI	-	-	-	-	-	

PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa prevalensi pasien anak diare yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien anak perempuan. Umumnya, diare tidak terpengaruh pada jenis kelamin. Diare pada anak kebanyakan disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh, pola makan, status gizi, higienitas, dan aktivitas fisik. Risiko diare lebih banyak terjadi pada laki-laki dipengaruhi oleh aktivitas (Astaqauliyah, 2010).

Kategori pengelompokan usia pada penelitian ini yaitu anak-anak yang berusia <1 tahun sebanyak 14 pasien (43,7%), Usia 1-3 tahun sebanyak 12 pasien (37,5%), usia 3-5 tahun sebanyak 2 pasien (6,3%) dan usia >5 tahun sebanyak 4 pasien (12,5%). Dari hasil 32 kasus, anak usia < 1 tahun tahun memiliki presentase terbesar. Hal ini sesuai dengan pernyataan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2011), bahwa diare pada anak di Indonesia diperkirakan sekitar 60 juta per tahun (70-89%), umumnya terjadi pada anak di bawah umur 5 tahun.

Terapi dengan menggunakan antibiotik termasuk dalam pengobatan empirik, diindikasikan pada pasien-pasien yang diduga mengalami infeksi bakteri invasif, diare turis (traveler's diarrhea) atau imunosupresif. Obat pilihan yaitu kuinolon (misal siprofloksasin 15 mg/kg 2x/hari selama 5-7 hari). Obat ini baik terhadap bakteri patogen invasif termasuk *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, dan *Aeromonas species*. Sebagai alternatif yaitu kotrimoksazol (trimetoprin/sulfametoksazol, 160/800 mg 2x/hari, atau eritromisin 250 – 500 mg 4x/hari. Metronidazol 250 mg 3x/hari selama 7 hari diberikan bagi yang dicurigai giardiasis (Sudoyo dkk, 2009).

Penggunaan antibiotik pada kasus-kasus diare sangat tergantung pada patomekanisme dan faktor etiologinya. Pada keadaan tertentu, berdasarkan pada pola patomekanisme yang dihadapi dan anamnesis relatif sudah cukup untuk mendeteksi faktor penyebabnya (etiologi) sehingga pemilihan obat telah dapat diperkirakan. Pada kejadian diare akut yang disebabkan oleh faktor non infeksi (malnutrisi, malabsorpsi, intoksikasi dan lain-lain), pemakaian antibiotika tidak diperlukan (Triatmodjo, 1994).

Terapi pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 semuanya menggunakan antibiotik. Besarnya penggunaan antibiotik kemungkinan disebabkan karena pasien diindikasikan terserang diare yang disebabkan oleh adanya infeksi mikroorganisme dengan gejala berat atau ringan dan berlangsung dalam waktu yang lama, sehingga pasien memerlukan terapi antibiotik.

Golongan antibiotik yang banyak diresepkan pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 adalah golongan sulfonamid yaitu kotrimoksazol sebesar 75%. Hal ini disebabkan karena kotrimoksazol merupakan antibiotika pilihan paling utama dalam mengobati penyakit diare akut, terutama yang membutuhkan terapi antibiotika (Tjay dan Rahardja, 2007), sehingga besarnya persentase peresepan kotrimoksazol pada pasien sangat tepat. Antibiotik kedua yang diresepkan setelah kotrimoksazol adalah metronidazol dengan persentase sebesar 9,375%. Hal ini disebabkan karena metronidazol merupakan alternatif kedua setelah kotrimoksazol menurut Standar Pengobatan Dasar di Puskesmas.

Dengan demikian terapi diare dengan menggunakan antibiotik kotrimoksazol dan metronidazol pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 sudah sesuai dengan standar pengobatan dasar di Puskesmas.

Hasil evaluasi 32 pasien pada pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 dengan metode Gyssens berdasarkan tabel yaitu penggunaan antibiotika yang tergolong tepat dan rasional (kategori 0) sebanyak 32 peresepan dan penggunaan antibiotika yang tergolong tidak tepat (kategori I-VI) sebanyak 0 peresepan.

Data tidak lengkap (kategori VI) Data tidak lengkap yang dimaksud adalah data rekam medis tanpa anamnesis, diagnosis, maupun halaman rekam medis yang hilang sehingga informasi tidak lengkap. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya penggunaan antibiotika yang termasuk dalam kategori ini karena sudah diskriminasi dalam kategori inklusi.

Tidak ada indikasi pemberian antibiotika (kategori V). Antibiotika tanpa indikasi adalah peresepan antibiotika yang tidak diperlukan pasien. Diare dapat disebabkan oleh infeksi (virus, parasit, dan bakteri) maupun non infeksi. Antibiotika tidak diberikan pada penyakit non infeksi dan penyakit infeksi yang dapat sembuh sendiri seperti infeksi yang disebabkan oleh virus (Permenkes RI, 2015). Pada kasus tidak ditemukan adanya penggunaan antibiotika yang termasuk dalam kategori V.

Ada antibiotika lain yang lebih efektif (kategori IVA) Adanya antibiotika lain yang lebih efektif terjadi apabila antibiotika yang diberikan bukan merupakan lini pertama untuk mengatasi diare yang disebabkan oleh infeksi bakteri, lini pertama pada pengobatan tidak memberikan outcome terapi yang baik, dan terdapat antibiotika lain yang lebih direkomendasikan. Pada penelitian ini tidak dilakukan kultur bakteri untuk semua kasus, sehingga tidak diketahui secara pasti bakteri yang menjadi penyebab diare.

Ada pilihan antibiotika lain yang lebih aman (IVB) Antibiotika yang termasuk dalam kategori tidak aman berkaitan dengan interaksi obat yang dapat meningkatkan toksik, munculnya efek samping yang tidak diharapkan, atau adanya kontraindikasi antibiotika terhadap pasien. Pada data rekam medis tidak ditemukan adanya antibiotika yang masuk dalam kategori IVB. Antibiotika yang digunakan relatif aman digunakan pasien anak diare.

Ada antibiotika lain yang lebih murah (kategori IVC) Antibiotika lain yang lebih murah berdasarkan pada daftar harga obat di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar dan merupakan obat generik. Berdasarkan hasil evaluasi, tidak ditemukan adanya antibiotika yang termasuk dalam kategori IVC. Ada antibiotika lain dengan spektrum lebih sempit (kategori IVD) Pemilihan jenis antibiotika dengan spektrum lebih sempit harus berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi atau berdasarkan pola mikroba dan pola kepekaan antibiotika, dan diarahkan pada antibiotika berspektrum sempit. Penggunaan antibiotika berspektrum luas masih dibenarkan pada keadaan tertentu, selanjutnya dilakukan penyesuaian dan evaluasi setelah ada hasil pemeriksaan mikrobiologi (Permenkes RI, 2015). Tidak dilakukan kultur bakteri pada semua kasus dalam penelitian ini, sehingga tidak diketahui secara pasti bakteri penyebab diare pada pasien spesifik. Tidak ada juga data mengenai bakteri yang sering terjadi di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar. Pada penelitian ini peresepan antibiotika metronidazol, cefadroxil, dan sefiksime pada kasus 4, 21, 28, dan 30, lebih kepada penggunaan antibiotika secara empiris. Antibiotika tersebut bersifat bakterisid, yang dapat digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri salmonella paratyphi dan anaerob (HON, 2015; IDAI, 2012; Judarwanto, 2016). Berdasarkan evaluasi yang telah dilakukan, tidak ada penggunaan antibiotika yang termasuk dalam kategori IVD.

Pemberian antibiotika terlalu lama dan terlalu singkat (kategori IIIA dan IIIB) Durasi pemberian antibiotika tergantung pada jenis penyakit dan tingkat keparahannya. Pemakaian antibiotika untuk terapi empiris adalah 2-3 hari, selanjutnya dilakukan evaluasi berdasarkan kondisi klinis pasien, pemeriksaan mikrobiologi, dan data penunjang lainnya (Permenkes RI, 2015). Tidak dapat dipantau perkembangan kondisi klinis pasien yang diperlukan dalam mengevaluasi efektivitas terapi yang dihasilkan bila penggunaan antibiotika kurang dari 2-3 hari. Hasil evaluasi yang dilakukan pada penelitian ini tidak ditemukan adanya penggunaan antibiotika yang termasuk dalam kategori IIIA.

Pemberian antibiotika tidak tepat dosis (kategori IIA) Ketidaktepatan dosis merupakan dosis yang diberikan terlalu tinggi atau terlalu rendah dari dosis yang dianjurkan. Pemberian dosis yang terlalu tinggi, akan sangat beresiko timbulnya efek samping dan efek toksisitas. Sebaliknya, dosis yang terlalu rendah tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan. Perhitungan dosis antibiotika berdasarkan per kilogram berat badan ideal sesuai dengan usia dan petunjuk yang ada dalam formularium (IDAI, 2012; Kemenkes RI, 2011). Evaluasi hasil penelitian berdasarkan kategori Gyssens, tidak ditemukan adanya pemberian antibiotika tidak tepat dosis.

Pemberian antibiotika tidak tepat interval (kategori IIB) Interval pemberian antibiotika merupakan ketepatan penentuan frekuensi atau interval pemberian obat sesuai dengan sifat obat (Diskes, 2011).

Hasil evaluasi yang dilakukan dengan metode Gyssens, tidak ada ditemukan antibiotika yang termasuk dalam kategori IIB.

Tidak tepat rute pemberian antibiotika (kategori IIC) Rute pemberian antibiotika yang dimaksud adalah kesesuaian bentuk sediaan obat. Pada penelitian ini, berdasarkan evaluasi metode Gyssens tidak ditemukan adanya antibiotika masuk dalam kategori IIC. Antibiotika yang diberikan sesuai dengan rute sediaan obat.

Tidak tepat waktu pemberian antibiotika (kategori I) Tidak tepat waktu pemberian yang dimaksud adalah tidak tepat dalam pemberian antibiotika setiap harinya, hal ini dapat mempengaruhi ketersediaan obat di dalam tubuh (Kemenkes RI, 2011). Waktu pemberian antibiotika akan mempengaruhi efek terapi yang dihasilkan. Hasil evaluasi dengan metode Gyssens tidak ditemukan adanya antibiotika yang termasuk dalam kategori I.

Penggunaan antibiotika tepat dan rasional (kategori O) Penggunaan antibiotika tergolong tepat dan rasional jika lolos kategori I- VI berdasarkan alur Gyssens. Penggunaan obat tergolong tepat dan rasional jika tepat pasien, tepat diagnosis, tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat interval waktu pemberian, dan tepat lama pemberian sesuai alur Gyssens (Permenkes RI, 2015). Kategori tepat dan rasional juga mencakup obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau (Kemenkes RI, 2011). Hasil evaluasi dengan alur Gyssens, ditemukan sebanyak 32 peresepan yang masuk dalam kategori O.

KESIMPULAN

Hasil penelitian di atas menyimpulkan : Karakteristik pasien anak diare di Puskesmas Kahean Kota Pematangsiantar periode Januari – Maret 2019 yang paling mendominasi adalah laki-laki (68,7%). Penggunaan antibiotika yang paling banyak diresepkan adalah antibiotika golongan Sulfonamida yaitu Kotrimoksazol. Hasil evaluasi berdasarkan metode Gyssens, semua peresepan antibiotika secara tepat dan rasional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Astaqaulyah. 2010. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1216/Menkes/SK/XI/2001, Tentang Pedoman Pemberantasan Penyakit Diare, Edisi kelima. Yogyakarta: Dinkes Kab. Bantul.
2. Badan POM RI., 2015. Antibakteri. Pusat Informasi Obat Nasional, BadanPengawasObatdanMakanan(Online), [http://pionas.pom.go.id/ioni/51-antibakteri/diakses 5 Februari 2019](http://pionas.pom.go.id/ioni/51-antibakteri/diakses%205%20Februari%202019).
3. Badan POM RI., 2015. Metronidazol. Pusat Informasi Obat Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan (Online), [http://pionas.pom.go.id/monografi/metronidazol/diakses 3 Maret 2019](http://pionas.pom.go.id/monografi/metronidazol/diakses%203%20Maret%202019).
4. Depkes RI., 2009. Buku Saku Pelayanan Kesehatan Anak di Rumah Sakit. Pedoman Bagi Rumah Sakit Rujukan Tingkat Pertama di Kabupaten/Kota. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 132.
5. Depkes RI., 2011. Buku Saku Petugas Kesehatan. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2, 14-29.
6. Hatchette, T.F and Farina, D., 2011. Infectious Diarrhea : When to Test and When to Treat. CMAJ., 183 (3), 339-344.
7. HON. 2015. Farmakoterapi, Obat Tipes. Health On the Net (Online), [http://www.farmakoterapi.com/obat-tipes/diakses Mei 2019](http://www.farmakoterapi.com/obat-tipes/diakses%20Mei%202019).
8. IDAI., 2009. Pedoman Pelayanan Medis. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia, ed.1, 58-62.
9. IDAI., 2011. Pedoman Pelayanan Medis. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, ed.2, 53-56.
10. IDAI., 2012. Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
11. Judarwanto. W., 2016. Penanganan Terkini Demam Tifoid (Tifus). Jurnal Pediatri (Online), [http://www.google.com/amp/s/jurnalpediatri.com/ diakses 3 Juni 2019](http://www.google.com/amp/s/jurnalpediatri.com/).
12. Kemenkes RI., 2011. Situasi Diare di Indonesia, Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan., 2, (2), 1-44.
13. Kemenkes., 2011. Modul Penggunaan Obat Rasional. Penggunaan Obat Rasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 3-6.
14. Kemenkes RI., 2011. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik. Pedoman Penggunaan Antibiotik. : Kementerian Kesehatan RI, 27-30.

14. Kemenkes RI., 2015. Penggunaan Antibiotik Bijak dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi. Kementerian Kesehatan RI (Online), [http://www.depkes.go.id/pdf/penggunaan-antibiotika-bijak-dan-rasionalkurangi-beban-penyakit-infeksi/diakses 5 Maret 2019](http://www.depkes.go.id/pdf/penggunaan-antibiotika-bijak-dan-rasionalkurangi-beban-penyakit-infeksi/diakses%205%20Maret%202019).
15. Lailatul, M., 2013. Ketersediaan Sarana Sanitasi Dasar, Personal Hygiene Ibu Dan Kejadian Diare. KEMAS., 8 (2), 176-182. Permenkes RI., 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta: Peraturan Menteri kesehatan Republik Indonesia, Nomor 8 Tahun 2015, 12, 25-26.
16. Radji, M., 2014. Mekanisme Aksi Molekuler Antibiotika Dan kemoterapi: Prinsip Terapi Antibiotika. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2.
17. Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana, I.K., Setiadi, A.A.P., dan Kusnandar., 2013. Gangguan Pencernaan: ISO Farmakoterapi 1. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan, 349.
18. Tjay, H.T dan Rahardja, K., 2007. Antibiotika, Obat-Obat Diare: Obat-Obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, eds 6. Jakarta: