

EVALUASI KUALITATIF PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PROFILAKSIS DI INSTALASI BEDAH SENTRAL SECARA RETROSPEKTIF

THE QUALITATIVE EVALUATION USING ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN RETROSPECTIVE WAY AT CENTRAL SURGERY INSTALLATION

Ainun Muthoharoh¹⁾, Nur Diana²⁾, St. Rahmatullah³⁾, W Wirasti⁴⁾

^{1,2,3,4}, Program Studi S1 Farmasi

STIKES Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

Jl. Raya Ambokembang No. 8, Kedungwuni, Pekalongan, Jawa Tengah, Indonesia

Email: ainun.muthoharoh@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika profilaksis di Instalasi Bedah Sentral RSUD Kraton berdasarkan kategori metode Gyssen's ditinjau dari ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan berdasarkan efektivitas, toksisitas, harga, spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute dan waktu pemberian antibiotika. Data diperoleh dari penelusuran catatan rekam medik secara retrospektif periode Juli 2017 dengan jumlah sampel sebanyak 100 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah rekam medik pasien dari IBS yang lengkap dan jelas terbaca periode Juli 2017, pasien laki-laki dan perempuan yang menerima antibiotika profilaksis dengan umur 11-68 tahun. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah pasien dengan status meninggal pasca pembedahan dan pindah ke rumah sakit lain. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien terbanyak berjenis kelamin perempuan (58%), kelompok usia pasien remaja akhir (17-25 tahun) sebanyak 36%, jenis antibiotika yang diterima ceftriaxone (61%). Hasil evaluasi kualitatif penggunaan antibiotika profilaksis yang rasional (kategori 0) sebesar 10% dan yang tidak rasional (kategori I-IV) sebesar 90% dengan rincian kategori V (tidak diindikasikan) sebesar 14,4%, kategori IVA (alternatif lebih efektif) sebesar 81,1%, kategori IVC (alternative lebih murah) sebesar 1,1%, kategori IIIA (pemberian terlalu lama) sebesar 3,3%. Perlu upaya untuk peningkatan kualitas penggunaannya dan mempertahankan kualitas antibiotika profilaksis yang sudah rasional.

Kata kunci: Antibiotik, Bedah, Gyssen, Profilaksis, Rasional

PENDAHULUAN

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba yang dapat menghambat atau dapat memusnahkan mikroba jenis lain. Antibiotika harus memiliki sifat toksisitas selektif yang setinggi mungkin, artinya obat tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba tetapi relatif tidak toksik pada tubuh (Ganiswara, 2007). Antibiotika profilaksis yang diberikan pada pasien operasi dengan tujuan untuk mengurangi penyebaran infeksi sesudah operasi atau sekitar organ yang dioperasi (Anonim, 2010a).

Survey World Health Organization (WHO) melaporkan angka kejadian infeksi luka operasi (ILO) di dunia berkisar antara 5% sampai 15%, sedangkan angka kejadian ILO pada rumah sakit pemerintah di Indonesia sebanyak 55,1% (Anonim, 2010a).

Evaluasi secara kualitatif dapat dilakukan dengan metode Gyssens. Metode ini digunakan untuk mengevaluasi kerasionalan penggunaan antibiotika. Penilaian kualitas penggunaan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotika. Kualitas penggunaan antibiotika dinilai dengan menggunakan data yang terdapat pada catatan medik pasien dan keadaan klinis pasien (Anonim, 2011b).

ILO adalah infeksi dimana organisme patogen berkembang atau bermultiplikasi di suatu luka operasi yang menyebabkan tanda dan gejala lokal seperti adanya cairan luka berupa pus, demam, cairan jernih atau eksudat dari luka, kemerahan, nyeri, dan bengkak dalam kurun waktu 30 hari pasca operasi (Alsen, 2014).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui penggunaan antibiotika profilaksis di Instalasi Bedah Sentral RSUD Kraton berdasarkan kategori Gyssens ditinjau dari ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan berdasarkan efektivitas, toksisitas, harga, spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute dan waktu pemberian antibiotika.

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode deskriptif. Data diperoleh dari penelusuran catatan rekam medik secara retrospektif periode Juli 2017 dari RSUD Kraton Pekalongan. Evaluasi antibiotika dilakukan dengan metode Gyssens dari Departemen Kesehatan RI tahun 2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian yaitu pasien yang mendapatkan antibiotika profilaksis di Instalasi Bedah Sentral (IBS) di RSUD Kraton Pekalongan.

Sampel penelitian didapatkan sebanyak 124 pasien pada periode Juli 2017 dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 100 pasien, sisanya memenuhi kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah rekam medik pasien dari IBS yang lengkap dan jelas terbaca periode Juli 2017, pasien laki-laki dan perempuan yang menerima antibiotika profilaksis dengan umur 11-68 tahun.

Kriteria eksklusi yang digunakan adalah pasien dengan status meninggal pasca pembedahan dan pindah ke rumah sakit lain.

Analisis Data

Data yang diambil berupa data demografi pasien (usia dan jenis kelamin), dan antibiotik yang digunakan mencakup nama, jenis, dosis, frekuensi, lama pemberian, dan cara pemberian, serta data laboratorium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi Berdasarkan Demografi Pasien

1. Distribusi berdasarkan usia

Tabel 1. Distribusi Pasien Bedah Berdasarkan Usia

| Karakteristik (Tahun) | Jumlah | Persentase (%) |
|-----------------------|--------|----------------|
| Kanak-kanak (6-11) | 3 | 3 |
| Remaja awal (12-16) | 7 | 7 |
| Remaja akhir (17-25) | 36 | 36 |
| Dewasa awal (26-35) | 23 | 23 |
| Dewasa akhir (36-45) | 16 | 16 |
| Lansia awal (46-55) | 6 | 6 |
| Lansia akhir (56-65) | 7 | 7 |
| Manula (>65) | 2 | 2 |

| | | |
|-------|-----|-----|
| Total | 100 | 100 |
|-------|-----|-----|

Sumber: DepKes RI, 2009

Data pada Tabel 1. menunjukkan bahwa kelompok usia pasien terbanyak adalah remaja akhir (17-25 tahun) sebesar 36%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Marsaoly (2016) yang melaporkan bahwa usia pasien bedah paling banyak pada usia antara 36-45 tahun sebesar 36%. Hal ini kemungkinan dikarenakan jumlah populasi pada penelitian ini lebih sedikit yaitu 44 responden disertai dengan penyakit penyerta dengan menggunakan teknik *accidental sampling* serta adanya perbedaan ruang lingkup dan waktu penelitian.

2. Distribusi berdasarkan jenis kelamin

Tabel 2. Distribusi Pasien Bedah Berdasarkan Jenis Kelamin

| Karakteristik | Jumlah | Persentase (%) |
|---------------|--------|----------------|
| Laki-laki | 42 | 42 |
| Perempuan | 58 | 58 |
| Total | 100 | 100 |

Berdasarkan Tabel 2. hasil data yang diperoleh dari rekam medis pasien menunjukkan bahwa pasien bedah yang menerima antibiotika profilaksis terdiri dari 42 orang laki-laki (42%) dan 58 orang perempuan (58%).

Jumlah pasien yang menjalani pembedahan lebih banyak terjadi pada perempuan. Banyaknya pasien perempuan dikarenakan banyak pasien yang menjalani pembedahan *secsio cessaria* (Lisni, 2013).

3. Distribusi berdasarkan jenis antibiotika

Tabel 3. Distribusi Pasien Bedah Berdasarkan Jenis Antibiotika

| Karakteristik | Jumlah | Persentase (%) |
|--------------------------------|--------|----------------|
| Ceftriaxone | 61 | 61 |
| Cefotaxime | 16 | 16 |
| Metronidazole | 1 | 1 |
| (Ampicillin+Sulbactam) | 7 | 7 |
| Cinam | 5 | 5 |
| (Cefuroxime) Anbacim | 5 | 5 |
| Cefotaxime + Gentamicin | 4 | 4 |
| Cefotaxime + Metronidazole | 2 | 2 |
| Ceftriaxone + Metronidazole | 3 | 3 |
| Anbacim + Gentamicin | 1 | 1 |
| Cefotaxime + Ciprofloxacin | 1 | 1 |
| Total | 100 | 100 |

Pada penelitian ini antibiotika yang paling banyak digunakan sebagai terapi profilaksis adalah Ceftriaxone (61%).

Evaluasi Antibiotika Profilaksis

Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi antibiotika profilaksis secara kualitatif berdasarkan kategori Gyssens adalah ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan berdasarkan efektivitas, toksisitas dan harga, lama pemberian, dosis, interval pemberian, rute pemberian, dan waktu pemberian (Pamela, 2011).

Pengobatan dapat tidak sesuai dengan alasan yang berbeda pada saat yang sama dan dapat ditempatkan dalam lebih dari satu kategori. Dengan evaluasi Gyssens, terapi profilaksis dan empiris dapat dinilai, demikian juga terapi definitif setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi dapat diketahui (Gyssens, 2005). Metode Gyssens dapat digunakan untuk mengevaluasi antibiotika profilaksis secara kualitatif. Alur metode gyssens dimulai dari kategori VI hingga ke) untuk menentukan kerasionalan antibiotika.

Hasil evaluasi menunjukkan 10 rejimen (10%) termasuk rasional (kategori 0) dan 90 rejimen (90%) termasuk tidak rasional (kategori I-VI). Hasil dari evaluasi antibiotik profilaksis dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Evaluasi Penggunaan Antibiotika Profilaksis

| Kerasionalan | Jumlah | Persentase (%) |
|----------------|--------|----------------|
| Rasional | 10 | 10 |
| Tidak rasional | 90 | 90 |
| Total | 100 | 100 |

Aspek individu setiap pasien dan profil resistensi bakteri di lingkungan rumah sakit juga berperan dalam pemilihan obat yang tepat (Bugano *et al.*, 2008). Oleh sebab itu, dalam mengevaluasi antibiotika profilaksis pada penelitian ini bersifat individualistik antar pasien tergantung pada penyebab pembedahan dan kondisi pasien.

Evaluasi dilakukan menggunakan alur Gyssens yang dimulai dari kelengkapan data (kategori IV) dan berlanjut ke parameter-parameter evaluasi lain hingga terakhir yakni rasional (kategori 0).

Hasil evaluasi penggunaan antibiotika profilaksis yang tidak rasional dapat diperinci menjadi beberapa kategori sesuai dengan parameter yang dinilai. Rincian ketidakrasionalan penggunaan antibiotika profilaksis dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Rincian Ketidakrasionalan Penggunaan Antibiotika Profilaksis

| Kategori | Jumlah | Persentase (%) |
|----------|--------|----------------|
| IIIA | 3 | 3 |
| IVA | 73 | 73 |
| IVC | 1 | 1 |
| V | 13 | 13 |
| Total | 90 | 90 |

Ketidakrasionalan regimen penggunaan antibiotika profilaksis pada penelitian ini sebesar 90% meliputi kategori IIIA (pemberian antibiotika terlalu lama) sebesar 3%, kategori IVA (ada antibiotika lain yang lebih efektif) sebesar 73%, kategori IVC (ada antibiotika yang lebih murah) sebesar 1%, dan kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotika) sebesar 13%.

Kategori I yaitu penggunaan antibiotika yang tidak tepat waktu. Pemberian antibiotika profilaksis sudah sesuai dengan literature *Drug Information Handbook International 20th 2008*. Semua sampel menerima antibiotika profilaksis dengan cara/rute pemberian yang sudah tepat.

Kategori IIA yaitu penggunaan antibiotika tidak tepat dosis dan Kategori IIB yaitu penggunaan antibiotika tidak tepat interval penggunaan. Pemberian dosis dan interval pemberian sudah sesuai berdasarkan literature *Clinical Practice Guidelines For Antimicrobial Prophylaxis In Surgery* tahun 2010 dan *Antibiotica Prophylaxis For Surgery Guidline* tahun 2010.

Kategori IIIA yaitu pemberian terlalu yang lama. Terdapat 3 sampel yang masuk dalam kategori IIIA. Masing-masing menerima antibiotika profilaksis selama > 72 jam. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015, penggunaan antibiotika profilaksis bedah adalah sebelum, selama, 24 sampai 72 jam pasca operasi. Menurut Gyssens (2001) pemberian antibiotika jangka panjang tidak berarti akan memberikan efek lebih baik dari pada pemberian jangka pendek.

Kategori IVA yaitu ada antibiotika lain yang lebih efektif. Untuk menganalisis kategori ini, diperlukan informasi mengenai penyebab pada pasien dilakukan pembedahan. Pada kasus fraktur clavícula, pasien diberikan antibiotika cefotaxime, sedangkan menurut literatur *ASHP Therapeutic Guidelines* tahun 2010 merekomendasikan antibiotika cefazolin yang lebih efektif.

Kategori IVB yaitu ada antibiotika lain yang kurang toksik atau lebih aman. Sampel dengan nilai laboratorium SGOT, SGPT, ureum, dan kreatinin lebih tinggi dari rentang normalnya, yang mengindikasikan adanya gangguan pada hati dan ginjal sudah dilakukan penentuan dosis oleh tenaga medis. Menurut *British National Formulary 59* (2005) bahwa ceftriaxone dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan hati. Sehingga pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal disarankan penyesuaian dosis antibiotika berdasarkan kreatinin klirens atau sebagai alternatif dapat menggunakan antibiotika dengan eliminasi utama melalui hati. Sampel dengan gangguan fungsi hati sudah dilakukan penyesuaian dosis antibiotika yang pada umumnya sebesar 50% dari dosis biasa atau dengan ekskresi utama melalui ginjal.

Kategori IVC yaitu ada antibiotik lain yang lebih murah. Pada literatur *ASHP Therapeutic Guidelines* tahun 2010 merekomendasikan cefazolin dan anbacim, Pasien diberikan antibiotika anbacim, berdasarkan MIMS Indonesia petunjuk konsultasi (2015) harga obat anbacim Rp. 67.995 sedangkan harga obat cefazolin Rp. 69.000. Hal ini mengacu pada penelitian Pamela (2011), dimana apabila harga antibiotika yang diterima termasuk mahal dan ada alternatif lebih murah tetapi tidak ditanggung oleh jaminan kesehatan yang diikuti pasien, maka antibiotika tersebut termasuk dalam kategori IVC. Sedangkan apabila harga antibiotika termasuk mahal dan ada alternatif lebih murah tetapi ditanggung jaminan kesehatan, maka antibiotika tersebut tidak termasuk dalam kategori IVC.

Kategori IVD yaitu ada antibiotika lain yang spektrumnya lebih sempit. Penggunaan antibiotika profilaksis pada sampel sudah menggunakan antibiotika berspektrum sempit. Penggunaan antibiotika berspektrum sempit akan mengurangi durasi terapi dan menurunkan kecenderungan perkembangan infeksi dengan patogen lain atau organisme lain yang sudah resisten (Dellinger *et al.*, 2012).

Menurut Gyssens (2001), penggunaan antibiotika berspektrum luas memiliki kerugian, pemilihan antibiotika berspektrum luas dengan waktu paruh panjang dengan alasan kenyamanan akan mempercepat resistensi antibiotika tersebut di rumah sakit. Pemberian antibiotika profilaksis pada pasien bedah di RSUD Kraton sudah sesuai penggunaannya yakni sebelum, selama dan paling lama 24-72 jam (Anonim, 2015a).

Kategori V yaitu tidak ada indikasi penggunaan Antibiotika. Alur Gyssens selanjutnya adalah apakah antibiotika tersebut diindikasikan untuk menerima antibiotika profilaksis. Untuk mengevaluasi hal ini bisa ditinjau dari data rekam medis dan data laboratorium. Pada bagian rincian ketidakrasionalan penggunaan antibiotika profilaksis, terdapat 13 rejimen tidak diindikasikan dari 100 rejimen yang dianalisis termasuk kedalam kategori V. Rejimen yang masuk dalam kategori V adalah rejimen yang diberikan kepada sampel tetapi berdasarkan literature tidak direkomendasikan atau diindikasikan untuk menerima antibiotika profilaksis. Contoh pada kasus dengan diagnosis cedera kepala ringan, diberikan antibiotika cefotaxime 1 g sebagai terapi profilaksis. Berdasarkan literatur *ASHP Therapeutic Guidelines* tahun 2010 untuk jenis pembedahan dengan diagnosis cedera kepala ringan tidak direkomendasikan antibiotika profilaksis, sehingga masuk pada kategori V.

Kategori VI yaitu data rekam medis tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi. Berdasarkan alur Gyssens, evaluasi penggunaan antibiotika pertama kali ditinjau dari kelengkapan data penggunaan antibiotika tersebut. Apabila data penggunaan antibiotika tidak lengkap maka evaluasi berhenti pada kategori VI. Kelengkapan yang dimaksud dalam hal ini adalah pencatatan penggunaan antibiotika meliputi rejimen dosis, interval, rute dan waktu pemberian.

Kategori 0 yaitu rasional. Setelah dievaluasi menggunakan alur Gyssens mulai dari kelengkapan data pasien hingga waktu pemberian, rejimen akan dinyatakan rasional jika tidak termasuk kategori V hingga I. terdapat 10 rejimen dari 100 pasien yang dievaluasi yang termasuk kategori 0.

Berdasarkan pada permasalahan yang ditemukan, peneliti mengusulkan agar antibiotika profilaksis lebih diatur dalam hal pemberiannya. Antibiotika profilaksis merupakan antibiotika yang diberikan pada pasien operasi dengan tujuan untuk mengurangi penyebaran infeksi sesudah operasi atau sekitar organ yang dioperasi (Anonim, 2010b). Namun demikian, penggunaan antibiotika profilaksis harus sesuai dengan diagnosis pasien dan menggunakan *first line therapy* antibiotika profilaksis terapi yang direkomendasikan. Cefotaxime merupakan antibiotika profilaksis yang paling banyak digunakan di lingkungan rumah sakit. Apabila ketidakrasionalan penggunaan antibiotika profilaksis terus berlanjut, dikhawatirkan terjadi infeksi luka operasi sehingga memperlama pasien untuk sembuh dan menambah biaya perawatan rumah sakit.

Dalam penelitian ini ditemukan banyak masalah berkaitan dengan dosis, waktu dan terlalu singkat pemberian antibiotika profilaksis. Hal ini kemungkinan terjadi karena kurangnya perhatian Apoteker klinis terhadap farmakokinetika antibiotika profilaksis. Pengetahuan mengenai farmakodinamika dan farmakokinetika dari masing-masing antibiotika sebagai terapi profilaksis dapat diterapkan untuk mempersiapkan penggunaan rejimen yang lebih baik, manfaat yang maksimal, menurunkan toksisitas dan resistensi serta menurunkan biaya perawatan di rumah sakit (Pamela, 2011).

KESIMPULAN

Penggunaan antibiotika profilaksis yang rasional (kategori 0) sebesar (10%) dan yang tidak rasional (kategori I-IV) sebesar (90%) dengan rincian kategori V (tidak diindikasikan) sebesar (14,4%), kategori IVA (alternatif lebih efektif) sebesar (81,1%), kategori IVC (alternative lebih murah) sebesar 1,1%, kategori IIIA sebesar (3,3%). Penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien di Instalasi Bedah Sentral RSUD Kraton tahun 2017 belum banyak yang rasional, diperlukan upaya untuk peningkatan kualitas penggunaannya dan mempertahankan kualitas antibiotika profilaksis yang sudah rasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Alsen, M dan Sihombing, R. (2014). Infeksi Luka Operasi. *Jurnal*. Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya: Departemen Bedah FK Unsri / RS dr Moh Hoesin Palembang. Hal 229-232.
- American Pharmacist Association. (2009). *Drug Information Handbook 17th edition*. United State: Lexicomp.
- Anonim. (2009). Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. (2010a). *Antibiotic prophylaxis for surgery guideline*. California: Medical Letter Drug Ther Choc Children's Hospital.
- Anonim. (2010b). *Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*. American Society of Health-System Apoteker. Skotlandia: Intercollegiate Guidelines Network.
- Anonim. (2011a). *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik Jakarta Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. (2011b). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Antibiotik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Anonim (2011c). *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotika*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. (2014). *Antibiotic prophylaxis in surgery*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 104:1–67
- Anonim. (2015a). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Program Pengendalian Resistensi Antimikroba Di Rumah Sakit*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. (2015b). *MIMS Indonesia Petunjuk Konsultasi*. Jakarta: PT. Info Master.
- Anonim. (2016a). *Antibiotic Guidelines 2015-2016 Treatment Recommendations For Adult Inpatients*. USA: Jhon Hopkins Medicine.
- Anonim. (2016b). *Surgical site infection (SSI) event*. CDC.
- Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. (2008). Polypharmacy: misleading but manageable. *Journal. Clin Interventions Aging*. 3(2):383–9.
- Bereket W, Hemalatha K, Getenet B, Wondwossen T, Solomon A, Zeynudin A, et al. (2012). Update on bacterial nosocomial infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 16(8):1039–1044.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 70(3):195–283.
- BNF 57. (2009). *British National Formulary 57*. London: British Medical Associated Royal Pharmaceutical Society of Great Britanian.
- Bugano, D.D.Z., Camargo, L.F.A., et al (2008). Antibiotic Management of Sepsis: Current Concept. *Expert Opin. Pharmacother*. 9(16): 2817-2828.
- Dellinger, R. Phillip, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes, Djillali Annane, Herwig Gerlach, et al. (2012). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Journal Surviving Sepsis Campaign*. Vol 41. Number 2: 580-637.
- Ganiswara, S.G. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Edisi 5. Hal 585-598.
- Goodman & Gilman. (2008). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. diterjemahkan oleh Hardman, J.G., Limbir, L.E. Jakarta: penerbit Buku Kedokteran EGC. Volume 2. Edisi 10. Hal 1117-1119.
- Gould, I.M. dan Van der Meer, J.W.M. (2005). *Antibiotic Policies : Theory and Practice*. New York : Kluwer Academic Publisher.
- Gyssens I.C., Van der Meers, J.W.M. (2001). *Quality of Antimicrobial Drug Prescription in Hospital. CMI*. Netherlands: Clinical Microbiology and Infection. Volume 7. Edisi 6. Hal 12-15.
- Gyssens, I.C. (2005). *Audit for Monitoring the Quality of Antimicrobial Prescription*. New York. Hal 197-226.
- Hastono, S.P. (2007). *Analisis Data Kesehatan*. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg's. (2005). *Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta: penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal 152.
- Katzung, Betram. G. (2004). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika. Volume 3. Edisi 6. Hal 163.
- Katzung, Betram. G. (2010). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika. Edisi 10. Hal 149-153.

- Lisni, I, Permana, T.A, Sutrisno ,E. (2013). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis Pada Pasien Bedah Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Galenika*. Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
- Notoatmodjo, S. (2010). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nursalam. (2008). *Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan: Pedoman Skripsi, Tesis dan Instrumen Keperawatan*. Edisi 2. Jakarta: Salemba Medika.
- Pamela, D.S. (2011). Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotika Dengan Metode Gyssens Di Ruang Kelas 3 Infeksi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM Secara Prospektif. *Tesis*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Phua, J., Ngemg, Wang J., et al (2013). Characteristic and Outcomes of Culture Negative Versus Culture Positive Severe Sepsis. *Critical Care* 17:R202.
- Pratiwi, R.A. (2011). Pengaruh Pemberian Antibiotika Profilaksis Terhadap Kejadian Infeksi Luka Operasi Bersih Pasien Bedah Di RSUD Muhammadiyah Bantul. *Skripsi*. Yogyakarta: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan 'Aisyiyah.
- Siregar, C J P. (2005). *Farmasi Klinik Teori dan Penerapan*. Jakarta: penerbit buku kedokteran EGC. Hal 25-26.
- Souza PM, Neto LL, Kusano LTE, Pereira MG. (2007). Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Journal. Rev Saude Publica*. 41(6):1049–53.
- Sugiyono. (2009). *Statistika untuk penelitian*. Bandung: CV Alfabeta.
- Syachroni. (2015). *Antibiotic prophylaxis compliance for clean-contaminated wounds in a district hospital in jakarta*. *Health Science Journal of Indonesia*. 6(1):57–62.
- Tjay, T.H dan Rahardja,K. (2007). *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. Hal 65-74.
- Wardoyo EH, Tjoa E, Ocvyanty D, Moehario LH. (2014). Infeksi luka operasi (ILO) di bangsal kebidanan dan kandungan RSUP cipto mangunkusumo (RSCM): laporan serial kasus bulan agustus-oktober 2011. *Jurnal. CDK-216*. 41(5):332–335.
- Zakiya, Z. (2017). Evaluasi Kualitas Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Pasca Bedah Dengan Metode Gyssens di RSUD Bhakti Dharma Husada Periode 2016. *Skripsi*. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu-Ilmu Kesehatan. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.