

[ARTIKEL REVIEW]

STRATEGY TO HANDLE RESISTANCE OF ANTIBIOTICS

Rifka Humaida

Faculty of Medicine, Lampung of University

Abstract

Antibiotics is a substances released by microorganisms and are acting as an antagonist agent against the growth and life of other microorganisms. Antibiotics are widely used by clinician to cure a lot of infectious diseases. The use of antibiotics during the last 5 decades has remarkably increasing. These, not only occur and becoming a problem in Indonesia, but also in a developed countries, such as United States. Extensive use of antibiotics, without a proper consideration of its rational use, may result in a strong selective pressure, and thus, eventually lead a bacteria to develop a resistance against a specific antibiotics. There are many things that are contributing to a resistance. This issue, if left untreated, will eventually become a disadvantage in terms of health an increase in the morbidity and motility, economic, and social. Rational therapy, government regulation, and also public education is some key points in the strategy to handle the issue of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic, resistance, strategy to handle, therapy

Abstrak

Antibiotik merupakan bahan yang dikeluarkan oleh mikroorganisme dan bersifat antagonik terhadap pertumbuhan dan hidupnya mikroorganisme lain. Antibiotik banyak digunakan klinisi untuk menangani berbagai penyakit infeksi. Pemakaian antibiotik selama 5 dekade terakhir mengalami peningkatan yang luar biasa, hal ini tidak hanya terjadi di Indonesia tetapi juga menjadi masalah di negara maju seperti Amerika Serikat. Penggunaannya yang luas mengakibatkan tekanan selektif yang kuat, dan secara konsisten menyebabkan bakteri resisten. Banyak hal yang mendukung terjadinya resistensi. Pada akhirnya masalah ini akan merugikan baik dari segi kesehatan terjadinya peningkatan angka morbiditas dan motilitas, ekonomi, dan sosial. Terapi rasional, regulasi pemerintah, juga edukasi masyarakat menjadi beberapa poin penting dalam strategi penanganan masalah resistensi ini.

Kata kunci: antibiotik, resistensi, strategi penanganan, terapi

...
Koresponden : Rifka Humaida | rifkahumaida@ymail.com

Pendahuluan

Antibiotik pertama kali mulai diperkenalkan untuk pengobatan pada manusia pada tahun 1940 dan sepanjang 60 tahun belakangan antibiotik telah banyak digunakan dan disalahgunakan. Obat kemoterapi yang digunakan secara sistemik untuk mengobati infeksi bakteri disebut anti mikroba atau lebih khusus “anti bakteri”. Istilah antibiotik pertama kali dicetuskan oleh Vuillemin pada tahun 1889 dan semula berarti antagonisme antar makhluk hidup. Waksman juga orang pertama yang memperkenalkan terminologi antibiotik. Sejak saat itu

antibiotika banyak digunakan klinisi untuk menangani berbagai penyakit infeksi.^{1,2}

Antibiotika, yang pertama kali ditemukan oleh Paul Ehrlich pada 1910, sampai saat ini masih menjadi obat andalan dalam penanganan kasus-kasus penyakit infeksi. Pemakaiannya selama 5 dekade terakhir mengalami peningkatan yang luar biasa, baik di Indonesia juga di negara maju seperti Amerika Serikat. *The Center for Disease Control and Prevention in USA* menyebutkan terdapat 50 juta peresepan antibiotik yang tidak diperlukan (*unnecessary prescribing*)



dari 150 juta persepsi setiap tahun. Sehingga menimbulkan suatu masalah baru berupa meningkatnya angka kejadian resistensi terhadap antibiotik.

Didapatkan data di RS Dr Kariadi Semarang sebagai rumah sakit besar juga menghadapi masalah resistensi antibiotik. Data 2002 menunjukkan bahwa semua isolat dari darah memiliki tingkat multiresistensi tinggi terhadap antibiotik, dan 45% - 56 % penggunaan antibiotik irasional.³ Pada tahun 2008 di Surabaya didapatkan sebanyak 23 persen bakteri resisten terhadap antibiotik setelah dilakukan pengambilan sampel pada pasien pasien rawat inap di RSUP dr Soetomo. Pada suatu penelitian yang dilakukan di Jakarta pada tahun 2001 oleh Badan Litbang Kesehatan didapatkan *Shigella* masih sensitif terhadap *cotrimoxazole* namun terhadap antibiotik alternatif *ampicillin* menunjukkan tingkat resistensi sebesar 50%. *Salmonella* menunjukkan tingkat resistensi sebesar 42% terhadap *ampicillin*, 57% terhadap *chloramphenicol* & 71% terhadap *cotrimoxazole*.⁴ Di Rumah Sakit Islam Kustati Surakarta juga menunjukan 52,6 % bakteri *S. Aureus* resisten terhadap antibiotik^{4,5}

Awal mulanya antibiotik digunakan untuk mengobati penyakit infeksi pada manusia, namun selanjutnya digunakan pula dalam bidang kedokteran hewan, pertanian dan budi daya perairan. Penggunaannya yang luas mengakibatkan tekanan selektif yang kuat, dan konsisten sehingga menyebabkan bakteri resisten akan bertahan dan menyebar^{3,4,5}

DISKUSI

Resistensi antibiotik didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal atau kadar hambat minimalnya. Antibiotik adalah obat yang dikenal, baik oleh kalangan medis, maupun masyarakat. Sayangnya, hampir semuanya mengenal antibiotik secara salah, dan ini terbukti bahwa antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan secara salah (*misused*). Masalah *inappropriate use of Antibiotic Editorial* merupakan masalah *irrational prescribing* yang paling besar di dunia, dari dahulu sampai sekarang, di rumah sakit maupun di komunitas.⁵

Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia khususnya di Rumah Sakit. Hal tersebut tidak hanya menimbulkan efek yang merugikan secara klinik, yakni menimbulkan seleksi kuman resisten, penggunaan antibiotik yang tidak bijak juga menimbulkan masalah berupa infeksi nosokomial khususnya oleh kuman yang resisten terhadap beberapa antibiotik sekaligus. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang gagal berespon terhadap pengobatan mengakibatkan perpanjangan penyakit (*prolonged illness*), meningkatnya resiko kematian (*greater risk of death*) dan semakin lamanya masa rawat inap di rumah sakit (*length of stay*). Ketika respon terhadap pengobatan menjadi lambat bahkan gagal, pasien menjadi infeksius untuk beberapa waktu yang lama (*carrier*). Konsekuensi logis berikutnya adalah meningkatnya morbiditas dan mortalitas yang diikuti dengan meningkatnya lama dan biaya rawat. Dampak penggunaan yang tidak



rasional atas obat lainnya selain meningkatnya kejadian efek samping seperti alergi pada pasien yang alergi dan interaksi obat, tentu merupakan pemborosan. Hal ini memberikan peluang yang lebih besar bagi galur resisten untuk menyebar kepada orang lain. Kemudahan transportasi dan globalisasi sangat memudahkan penyebaran bakteri resisten antar daerah, negara, bahkan lintas benua. Semua hal tersebut pada akhirnya meningkatkan jumlah orang yang terinfeksi dalam komunitas.^{6,7,8}

Resistensi terhadap antibiotik bisa bawaan atau di dapat. Pada resistensi bawaan, semua spesies bakteri bisa resisten terhadap suatu obat sebelum bakteri kontak dengan obat tersebut. Yang serius secara klinis adalah resistensi yang di dapat, dimana bakteri yang pernah sensitif terhadap suatu obat menjadi resisten.⁹ Resistensi terjadi ketika bakteri berubah dalam satu atau lain hal yang menyebabkan turun atau berkurangnya efektivitas obat, senyawa kimia atau bahan lainnya yang digunakan untuk mencegah atau mengobati infeksi. Bakteri yang mampu bertahan hidup dan berkembang biak, menimbulkan lebih banyak bahaya. Kepekaan bakteri terhadap kuman ditentukan oleh kadar hambat minimal yang dapat menghentikan perkembangan bakteri.¹⁰

Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain :

1. Faktor yang berhubungan dengan pasien. Misalnya anggapan wajib menggunakan antibiotik ketika sakit dan pilihan antibiotik berdasarkan harga.
2. Peresepan dalam jumlah besar, meningkatkan *unnecessary health care expenditure* dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru.
3. Penggunaan monoterapi dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
4. Perilaku hidup sehat terutama bagi tenaga kesehatan, misalnya mencuci tangan setelah memeriksa pasien atau desinfeksi alat-alat yang akan dipakai untuk memeriksa pasien.
5. Penggunaannya untuk hewan dan binatang ternak, antibiotik juga dipakai untuk mencegah dan mengobati penyakit infeksi pada hewan ternak. Dalam jumlah besar antibiotik digunakan sebagai suplemen rutin untuk profilaksis atau merangsang pertumbuhan hewan ternak. Bila dipakai dengan dosis subterapeutik, akan meningkatkan terjadinya resistensi.
6. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi.
7. Kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotika baru.
8. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotika.^{11,12}
9. Penggunaannya yang kurang tepat (irrasional) terlalu singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnosa awal yang



salah, dalam potensi yang tidak adekuat. Penggunaan obat yang tidak rasional bila:

- a. Peresepan berlebih (*over prescribing*).
Pemberian obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan. Contoh : pemberian antibiotik pada ISPA non pneumonia (yang umumnya disebabkan oleh virus).
- b. Peresepan kurang (*under prescribing*).
Pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian. Tidak diresepkannya obat yang diperlukan untuk penyakit yang diderita juga termasuk dalam kategori ini.
- c. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*).
Pemberian beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama. Dalam kelompok ini juga termasuk pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang diketahui dapat disembuhkan dengan satu jenis obat.
- d. Peresepan salah (*incorrect prescribing*).
Pemberian obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit, pemberian obat untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pada pasien, pemberian obat yang memberikan kemungkinan risiko efek samping yang lebih besar^{8,13,14,15}

Strategi Penanganan

Strategi penanganan maupun pencegahan yang dapat dilakukan yang pertama dan utama adalah terapi rasional. Penggunaan antibiotika secara rasional diartikan sebagai pemberian antibiotika secara tepat dan waspada terhadap efek samping serta memperhatikan *cost effectiveness* antibiotika.

Kriteria Penggunaan Obat Rasional adalah :

1. Tepat Diagnosis
Penggunaan obat dapat dikatakan rasional apabila diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan secara tepat maka pemilihan obat tidak sesuai dengan indikasi yang seharusnya.
2. Tepat Indikasi Penyakit
Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik, misalnya Antibiotik yang diindikasikan untuk infeksi bakteri, dengan demikian pemberian obat ini tidak dianjurkan untuk pasien yang tidak menunjukkan adanya gejala infeksi bakteri.
3. Tepat Pemilihan Obat
Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar, dengan demikian obat yang dipilih haruslah yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.
4. Tepat Dosis
Agar suatu obat dapat memberikan efek terapi yang maksimal diperlukan penentuan dosis, cara dan lama pemberian yang tepat. Besar dosis, cara dan frekuensi pemberian umumnya didasarkan pada



- umur dan/atau berat badan pasien.
5. Tepat cara Pemberian Obat
Obat harus digunakan sesuai dengan petunjuk penggunaan, waktu dan jangka waktu terapi sesuai anjuran.
 6. Tepat Pasien
Mengingat respon individu terhadap efek obat sangat beragam maka diperlukan pertimbangan yang seksama, mencakup kemungkinan adanya kontraindikasi, terjadinya efek samping, atau adanya penyakit lain yang menyertai. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan karena risiko terjadinya nefrotoksik pada kelompok ini meningkat secara bermakna.
 7. Tepat Informasi
Kejelasan informasi tentang obat yang harus diminum atau digunakan pasien akan sangat mempengaruhi ketaatan pasien dan keberhasilan pengobatan. Informasi yang diberikan meliputi nama obat, aturan pakai, lama pemakaian, efek samping yang ditimbulkan oleh obat tertentu, dan interaksi obat tertentu dengan makanan.
 8. Waspada terhadap efek samping
Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi.

9. *Cost effectiveness*

Penggunaan obat tanpa indikasi yang jelas, atau pemberian obat untuk keadaan yang sama sekali tidak memerlukan terapi obat, jelas merupakan pemborosan dan sangat membebani pasien. Disini termasuk pula peresepan obat yang mahal padahal alternative obat yang lain dengan manfaat dan keamanan sama dan harga lebih murah tersedia.^{16,17,18}

Kapan saat yang tepat memulai terapi antibiotika? Secara klinik memang sangat sulit memastikan bakteri penyebab infeksi yang tepat tanpa menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologi. Secara umum, klinisi tidak boleh memberikan terapi secara sembarangan tanpa mempertimbangkan indikasi atau malah menunda pemberian antibiotika pada kasus infeksi yang sudah tegak diagnosanya secara klinis meskipun tanpa hasil pemeriksaan mikrobiologi.^{19,20,21}

Berdasarkan ditemukannya kuman atau tidak, maka terapi antibiotika dapat dibagi dua, yakni terapi empiris dan terapi definitif. Terapi empiris adalah terapi yang diberikan berdasar diagnosa klinis dengan pendekatan ilmiah dari klinisi, sedangkan terapi definitif dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis yang sudah pasti jenis kuman dan spektrum kepekaan antibiotikanya.

Untuk menentukan penggunaan antibiotika dalam menangani penyakit infeksi, secara garis besar dapat dipakai strategi penggunaan antibiotik dibawah ini :



1. Penegakan diagnosis infeksi. Hal ini bisa dikerjakan secara klinis berdasarkan kriteria diagnosa ataupun pemeriksaan-pemeriksaan tambahan lain yang diperlukan. Gejala panas sama sekali bukan kriteria untuk diagnosis adanya infeksi.
 2. Kemungkinan kuman penyebabnya, dipertimbangkan dengan perkiraan ilmiah berdasarkan pengalaman setempat yang layak dipercaya atau epidemiologi setempat atau dari informasi-informasi ilmiah lain.
 3. Apakah antibiotika benar-benar diperlukan? Sebagian infeksi mungkin tidak memerlukan terapi antibiotika misalnya infeksi virus saluran pernafasan atas, keracunan makanan karena kontaminasi kuman-kuman enterik. Jika tidak perlu antibiotika, terapi alternatif apa yang dapat diberikan?
 4. Jika diperlukan antibiotika, pemilihan antibiotika yang sesuai berdasarkan spektrum antikuman, sifat farmakokinetika, ada tidaknya kontra indikasi pada pasien, ada tidaknya interaksi yang merugikan, bukti akan adanya manfaat klinik dari masing-masing antibiotika untuk infeksi yang bersangkutan berdasarkan informasi ilmiah yang layak dipercaya. Dari sisi bakteri, pertimbangkan *site of infection and most likely colonizing*, berdasarkan pengalaman atau *evidence based* sebelumnya bakteri apa yang paling sering, pola kepekaan antibiotika yg beredar lokal
 5. Penentuan dosis, cara pemberian, lama pemberian berdasarkan sifat-sifat kinetika masing-masing antibiotika dan fungsi fisiologis sistem tubuh (misalnya fungsi ginjal, fungsi hepar dan lain-lain). Perlu dipertimbangkan dengan cermat pemberian antibiotika misalnya pada ibu hamil dan menyusui, anak-anak, dan orang tua.
 6. Evaluasi efek obat. Apakah obat bermanfaat, kapan dinilai, kapan harus diganti atau dihentikan? Adakah efek samping yang terjadi?^{21,22}
- Selain hal-hal di atas, edukasi pasien juga merupakan hal yang penting untuk dilakukan. Pesan akan diterima dengan baik apabila disampaikan oleh pemimpin lokal atau orang yang dianggap berpengaruh. Pesan dapat disampaikan melalui berbagai media misalnya melalui iklan di televisi, radio, koran. Teknologi komunikasi yang baru juga memudahkan penyebaran informasi ini, misalnya internet, jejaring sosial, bahkan lewat *mobile messenger*.
- Perlu disebarluaskan bahwa tidak semua jenis penyakit dapat disembuhkan dengan pemberian antibiotik. Kalaupun perlu, pemakaian antibiotik harus sesuai dengan instruksi dokter baik dosis maupun rentang terapinya. Pada penyakit-penyakit kronis seringkali pasien menghentikan sendiri atau mengurangi terapinya ketika sudah merasakan perbaikan yang signifikan atas penyakitnya. Untuk mengatasi hal ini, diciptakanlah obat dalam *fixed*



dose combinations untuk mengurangi jumlah tablet atau kapsul yang harus diminum, kalender spesial, kemasan blister, DOTS (*directly observed therapy system*). Tenaga kesehatan harus lebih sadar terhadap *personal and environmental hygiene* agar infeksi bakteri tidak menyebar dari satu orang ke orang lain. Dokter misalnya, dapat mencuci tangan terlebih dahulu setelah memeriksa pasien yang satu sebelum beralih ke pasien yang lain. Bidan wajib menerapkan prinsip sepsis-asepsis dalam menolong persalinan. Alat-alat operasi, KB, ataupun piranti rumah sakit yang harus suci kuman wajib disterilisasi terlebih dahulu.^{21,22}

SIMPULAN

Dapat disimpulkan strategi penanganan resistensi antibiotik, sebagai berikut :

1. Penggunaan obat secara rasional.
2. Penegakan diagnosis secara tepat, terutama penentuan etiologi penyakit.
3. Pertimbangkan kemungkinan kuman penyebab berdasarkan epidemiologi daerah setempat.
4. Pastikan apakah antibiotik benar-benar dibutuhkan.
5. Pemilihan antibiotik yang sesuai berdasarkan spektrum antibiotik.
6. Penentuan dosis, cara pemberian, serta lama penggunaan yang tepat.
7. Evaluasi efek obat.
8. Edukasi yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sulastrianah, Badaruddin F, Massi N. Rasionalitas penggunaan Antibiotik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Tahun 2011 [tesis]. Makassar Universitas Hasanudin. 2012.
2. Putra IB. Prinsip Pemakaian Antimikroba pada Bayi dan Anak. Medan. USU e-Repository [internet]. 2008 [Cited 2014 Okt 18]. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/3418/1/08E00607.pdf>
3. Akalin, E. H. The Evolution of Guidelines In An Era of Cost Containment. J Hosp infect. 2002; 50(1):S3-7
4. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs In Health Care System. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(4):638-56 [cited 2014 Okt 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265911/>
5. Almasdy D, Deswinar, Helen. Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Suatu Rumah Sakit Pemerintahan di Kota Padang. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III 2013. 2013;7- 15.
6. Siswati S. Analisis Penggunaan Antibiotika yang Tidak Rasional pada Balita Penderita Bukan Pneumonia di Kota Padang. Sainstek. 2009; 12(1):73-9. [cited 2014 Okt 13]. Available from: <http://ejournal.fip.unp.ac.id/index.php/sainstek/article/view/153>
7. Deshpande JD, Joshi M. Antimicrobial Resistance: The Global Public Health Challenge. International Journal of Student Research. 2011; 1(2): 41-4 [cited 2014 Okt 13]. Available from: http://www.ijsonline.com/temp/IntJS tudRes1241-5614199_153541.pdf
8. Neal, Michael J. Medical Pharmacology at a Glance. Edisi ke-5. Jakarta: Erlangga. 2006; 81.
9. Bari SB, Mahajan BM, Surana SJ. Resistance To Antibiotic: A Challenge In Chemotherapy. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2008; 42(1): 3-11.
10. Bisht R, Katiyar A, Singh R, Mittal P. Antibiotic Resistance-A Global Issue of Concern. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Volume 2. Issue 2. 2011;34-9 [cited



- 2014 Okt 13]. Available from: <http://www.ajpcr.com/Vol2Issue2/189.pdf>
11. Kemenkes RI. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotika. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011; [cited 2014 Nov 1]. Available from: http://www.binfar.depkes.go.id/dat/P_ermenkes_Antibiotik.pdf
12. Forsberg KJA, Reyes B, Wang EM, Selleck MO, Sommer G, Dantas. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. 2012; Science 337(6098): 1107-11 [cited 2014 Nov 1]. Available from: http://dantaslab.wustl.edu/Dantas_Pubs/2012_Forsberg_Soil_Science.pdf
13. Butler MS, Cooper MA. Antibiotics In The Clinical Pipeline In 2011. Journal of Antibiotics (Tokyo). 2011; 64(6): 413-25 [cited 2014 Nov 1]. Available from: <http://www.nature.com/ja/journal/v64/n6/full/ja201144a.html>
14. WHO. The Role Of Education In The Rational Use Of Medicine. New Dehli: World Health Organization. 2007; [cited 2014 Okt 10]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16792e/s16792e.pdf>
15. Direktorat Bina Obat Publik dan Farida H, Herawati, Hapsari, Notoatmodjo H, Hardian. Penggunaan Antibiotik Secara Bijak Untuk Mengurangi Resistensi Antibiotik, Studi Intervensi di Bagian Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi. Sari Pediatrik. 2008; 10(1):34- 41 [cited 2014 Okt 29]. Available from: <http://saripediatri.idai.or.id/pdfile/10-1-6.pdf>
16. Perbekalan Kesehatan. Materi Pelatihan Manajemen Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2010; [cited 2014 Nov 1]. Available from: http://binfar.depkes.go.id/dat/lama/1290657038_Materi%20PElatihan%20Manajemen%20Kefarmasian%20di%20Puskesmas.pdf
17. Borong MF. Kerasionalan Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap Anak Rumah Sakit M.M Dunda Limboto Tahun 2011 [skripsi]. 2012.
18. Chudlori B, Kuswandi M, Indrayudha. Pola Kuman dan Resistensinya Terhadap Antibiotika dari Spesimen Pus di RSUD Dr, Moewardi tahun 2012. Pharmacon. 2012; 13(2): 70- 6 [cited 2014 Okt 29]. Available from: <http://publikasiilmiah.ums.ac.id/bitstream/handle/123456789/3372/2012-13-2-70.pdf?sequence=1>
19. Sadikin ZDJ. Penggunaan Obat Rasional. J Indon Med Assoc. 2011; 61(4): 145-148. [cited 2014 Nov 1]. Available from: <http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/issue/view/60>
20. Leekha S, Terrel CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. Symposium On Antimicrobial Therapy. 2011; [cited 2014 Okt 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031442/>
21. Utami ER. Antibiotika, Resistensi dan Rasionalitas Terapi. El- Hayah.2011; 1(4):191- 98 [cited 2014 Okt 11]. Available from: <http://ejournal.uin-malang.ac.id/index.php/bio/article/view/1783>

