

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Isu dan ancaman kesehatan global yang paling berbahaya dan berpotensi menyebar tanpa batas di seluruh dunia adalah *anti microba resistant* (AMR) atau resistensi antimikroba yang disebabkan oleh penyakit infeksi. Bersamaan dengan itu, fungsi antibiotik yang seharusnya digunakan pada pengobatan karena infeksi bakteri sering disalahgunakan oleh masyarakat tanpa peresepan dari dokter dan tanpa informasi yang jelas. Tingginya penyalahgunaan antibiotik ini berdampak pula terhadap tingginya tingkat resistensi antibiotik (Kemenkes, 2020). Secara umum, dampak yang ditimbulkan oleh resistensi antibiotik ini adalah biaya perawatan yang semakin meningkat, masa rawat yang lebih panjang serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Shankar, 2016). Apabila AMR terus menerus dibiarkan maka akan berpotensi menimbulkan MDRO atau *Multiple Drug Resistant Organism*.

Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) mencatatkan pada tahun 2013, 2016 dan 2019, resistensi antimikroba yang terjadi di Indonesia meningkat secara signifikan. Dari tahun 2013 sebanyak 40 persen, kemudian meningkat menjadi 60 persen ditahun 2016 hingga pada tahun 2019 tingkat resistensi antimikroba mencapai 60,4 persen. Pemicu utama kejadian tersebut adalah dikarenakan adanya penggunaan antibiotik yang tidak rasional sehingga berujung tidak terkendalinya penggunaan antibiotik

yang mengakibatkan meningkatnya kejadian resistensi antimikroba (Kemenkes, 2020).

The Global Point Prevalance Survey (Global-PPS) melakukan uji persebaran dari 303 rumah sakit di 53 negara dan didapatkan hasil bahwa terdapat tiga golongan antibiotik yang paling banyak diresepkan yaitu golongan penisilin dengan penghambat laktamase, sefalosporin generasi ketiga dan fluorokuinolon. Secara global, penisilin dengan penghambat laktamase banyak diresepkan di Eropa Barat dan Utara, sedangkan sefalosporin generasi ketiga terutama seftriakson banyak diresepkan di negara-negara Asia, Amerika Latin dan Eropa Selatan dan Timur (Versporten et al., 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Malaysia mulai tahun 2018 hingga 2020, konsumsi sefalosporin meningkat secara signifikan pada tahun 2020 yang ditunjukkan dengan nilai DDD yaitu sebesar 54,572/100 *patient-days* (Tan et al., 2022). Di Jepang, konsumsi antibiotik terbanyak juga merujuk pada antibiotik golongan sefalosporin generasi kedua dan ketiga serta golongan penisilin (Tsutsui et al., 2018). Selain Malaysia dan Jepang, penelitian yang dilakukan di Korea Selatan juga menunjukkan hasil bahwa konsumsi sefalosporin generasi ketiga menduduki nilai tertinggi dengan nilai DDD sebesar 18,8% atau 173,26/1000 *patient-day* dan diikuti oleh sefalosporin generasi kedua, fluorokuinolon serta penisilin (Kim et al., 2020).

Di Indonesia nilai konsumsi antibiotika tergolong masih tinggi. Walaupun untuk jenis antibiotika yang banyak digunakan adalah sama yaitu antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga, golongan sefalosporin generasi kedua dan inhibitor beta laktam. Penelitian di RSUD dr Slamet Martodirjo Pamekasan, antibiotik dengan nilai DDD tertinggi yaitu sebesar 34,5DDD/100 *patient-days* adalah seftriakson (Rokhani et al., 2021). Sedangkan penelitian pada RSUD M. Natsir Kota Solok, besaran nilai DDD seftriakson mencapai 25,053DDD/100 *patient-days* (Azyenela et al., 2022). Penelitian yang sama dilakukan di sebuah rumah sakit swasta di Karawang juga menunjukkan hasil bahwa sefalosporin generasi ketiga terutama seftriakson menduduki peringkat tertinggi dengan besaran nilai DDD 67,851DDD/100 *patient-days* (Astuti & Arfania, 2018).

Evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit seperti yang tertulis pada PMK no.8 th 2015 dilakukan oleh Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba secara kuantitatif dengan menggunakan metode ATC/DDD dan secara kualitatif dengan menggunakan metode Gyssens (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Kedua metode ini saling bersinergi sebagai penilaian terhadap kerasionalan penggunaan antibiotik. Secara spesifik, metode DDD ini digunakan untuk mengukur intensitas obat terutama antibiotik yang dikonsumsi oleh masyarakat sehingga dapat dilakukan monitoring penggunaan antibiotik di suatu wilayah ataupun negara. Data ini juga berguna untuk mengidentifikasi penggunaan obat yang kurang tepat (*misuse*), dosis yang terlalu rendah (*underuse*) maupun dosis yang

berlebihan (*overuse*) serta dapat digunakan untuk melakukan perbandingan penggunaan obat baik dalam nasional maupun global (Versporten et al., 2018).

Rumah sakit merupakan tempat dimana antibiotik digunakan secara luas untuk menangani infeksi dengan berbagai macam diagnosisnya. Pada penelitian ini, peneliti memilih melakukan penelitian di ruang perawatan bedah RSUD Genteng dikarenakan sebagian besar pasien yang dirawat inap merupakan pasien dengan tingkat infeksi tinggi yang disebabkan tindakan pembedahan dan juga dikarenakan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. Soetomo menunjukkan bahwa 42% penggunaan antibiotik terindikasi kurang tepat pada pasien yang mendapatkan tindakan pembedahan (Tao et al., 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang dapat disimpulkan pada penelitian ini, yaitu apakah seftriakson injeksi yang merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga juga menempati posisi tertinggi sebagai antibiotik yang paling banyak digunakan seperti penelitian yang dilakukan di beberapa Rumah Sakit di Indonesia apabila dihitung menggunakan metode DDD/100 *patient-days*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui profil penggunaan antibiotik pada pasien yang dirawat di ruang perawatan bedah RSUD Genteng pada periode tahun 2020-2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui besaran angka kuantitas penggunaan antibiotik golongan beta laktam yang digunakan sebagai terapi untuk pasien rawat inap selama mendapatkan perawatan di ruang perawatan bedah RSUD Genteng pada periode tahun 2020-2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

Hasil yang didapat dari penelitian ini bisa digunakan untuk menambah wawasan intelektual bagi peneliti tentang berbagai macam antibiotik terutama yang termasuk kedalam golongan beta laktam yang digunakan sebagai terapi pada pasien sedang menjalani perawatan di ruang perawatan bedah RSUD Genteng pada periode tahun 2020-2022.

1.4.2 Manfaat bagi instansi pendidikan

Bagi instansi pendidikan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi untuk dijadikan dasar pada penelitian selanjutnya.

1.4.3 Manfaat bagi RSUD Genteng Banyuwangi

Hasil dari penelitian ini hendaknya dapat digunakan sebagai bahan acuan saat akan melakukan evaluasi secara kualitatif demi membuat kebijakan terkait penggunaan antibiotik guna mendukung program yang dicanangkan oleh WHO demi mencegah dan meningkatnya resistensi antimikroba di ruang lingkup RSUD Genteng.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Antibiotik (l. *anti* = lawan, *bios* = hidup) merupakan golongan senyawa antimikroba yang berefek dapat menekan maupun menghentikan sebuah proses biokimia yang terjadi pada organisme, terutama dalam proses infeksi yang disebabkan bakteri sehingga toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (Tjay, 2007). Pada awalnya, antibiotik didapatkan dari hasil isolasi mikroorganisme, akan tetapi pada saat ini antibiotik juga bisa didapatkan dari tanaman tingkat tinggi ataupun dari hewan. Selain dari hasil isolasi mikroorganisme, sumber-sumber berikut juga dapat menghasilkan antibiotik yaitu *Actinomycelates* (58,2%), jamur (18,1%), tanaman tinggi (12,1%), binatang (1,8%), *Eubacteriales* terutama *Bacilli* (7,7%), *Pseudomonales* (1,2%) maupun ganggang atau lumut (0,9%) (Tjay, 2007).

2.2 Prinsip penggunaan antibiotik

Antibiotik tidak boleh diberikan kepada pasien sebagai terapi tanpa pertimbangan yang matang. Tepat indikasi, tepat dosis, tepat pemberian harus dipertimbangkan dengan sebaik-baiknya demi mencegah terjadinya resistensi. Pertimbangan yang paling utama saat akan memberikan antibiotik sebagai pilihan terapi harus didasarkan pada beberapa prinsip, yaitu (Kementrian Kesehatan RI, 2013)

1) Penyebab infeksi

Hasil pemeriksaan mikrobiologis dan juga uji kepekaan kuman merupakan hal yang paling mendasar saat akan memberikan antibiotik sebagai pilihan terapi. Akan tetapi pemeriksaan mikrobiologis sangat besar kemungkinan tidak dapat dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai menderita infeksi. Oleh karena itu, untuk beberapa jenis penyakit yang dicurigai merupakan infeksi berat dan perlu dilakukan penanganan dengan segera, setelah pengambilan sampel bahan biologik untuk biakan dan pemeriksaan kepekaan kuman, pemberian terapi antibiotik bisa dilakukan meskipun tanpa menunggu hasil dari biakan. Hal ini didasarkan pada *educated guess* yang mana menyebutkan bahwa pemberian antibiotik dapat diberikan tanpa pemeriksaan mikrobiologis.

2) Faktor Pasien

Faktor pasien atau bisa disebut juga dengan kondisi umum pasien menjadi prinsip kedua dalam pemberian terapi antibiotik. Pemberian terapi antibiotik bisa didasari dengan beberapa hal, antara lain fungsi ginjal, fungsi hati, riwayat alergi, daya tahan terhadap infeksi (status imunologis), daya tahan terhadap obat, beratnya infeksi, usia, penggunaan pengobatan konkomitan, merupakan seorang ibu hamil atau menyusui atau pun sedang mengkonsumsi kontrasepsi oral.

2.3 Aktivitas dan Spektrum Antibiotik

Antibiotik terbagi menjadi dua macam berdasarkan sifat toksisitas selektifnya, yaitu bakteristatik dan bakterisida. Bakteristatik adalah antibiotik yang mempunyai sifat menghambat bakteri untuk tumbuh (contohnya kloramfenikol, tetrasiklin, sulfonamid, trimethoprim dan klindamisin). Sedangkan bakterisida adalah antibiotik yang mempunyai sifat mematikan bakteri (contohnya penisilin, sefalosporin, streptomisin, gentamisin dan neomisin). Selain berdasarkan sifat toksisitas selektifnya, antibiotik juga terbagi menjadi dua berdasarkan sifat aktivitasnya, yaitu antibiotik berspektrum luas (*broad spectrum*) yaitu sifat antibiotik yang bisa menghambat pertumbuhan dan mematikan bakteri (bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif) dan antibiotik berspektrum sempit (*narrow spectrum*) yaitu sifat antibiotik yang hanya akan aktif pada beberapa jenis bakteri saja. Contoh antibiotik spektrum luas adalah tetrasiklin sedangkan contoh antibiotik spektrum sempit adalah penisillin G (Lullmann et al., 2000).

2.4 Farmakodinamik dan Farmakokinetik Antibiotik

Farmakokinetik (PK) merupakan bahasan tentang perjalanan antibiotik di dalam tubuh, sedangkan farmakodinamik (PD) merupakan bahasan tentang hubungan antara kadar dan efek antibiotiknya. Parameter PK pada awalnya digunakan untuk menentukan dosis terapi antibiotik tanpa mengindahkan parameter PD. Namun setelah itu dilakukan pengkajian ulang ternyata parameter PD mempunyai peranan yang sama

dan bahkan lebih penting apabila dibandingkan dengan PK (Kemenkes, 2020).

Dalam menentukan jenis dan dosis antibiotik yang tepat sebagai terapi maka pemahaman tentang sifat farmakodinamik dan farmakokinetik antibiotik sangat diperlukan. Hal ini dikarenakan demi menekan angka resistensi antibiotik karena *misuse*. Antibiotik harus memiliki beberapa sifat supaya dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakteristatik atau bakterisida. Sifat tersebut adalah (Kemenkes, 2020)

- 1) Aktivitas mikrobiologi. Antibiotik baru bisa bekerja secara efektif apabila terikat pada tempat tertentu yaitu tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penisilin pada protein).
- 2) Kadar antibiotik pada tempat yang dicurigai terjadi infeksi harus cukup tinggi. Karena semakin tinggi kadar antibiotik maka semakin banyak pula tempat ikatannya pada sel bakteri.
- 3) Antibiotik harus tetap berada pada tempat ikatannya dalam waktu yang cukup memadai sehingga dapat diperoleh efek yang adekuat.
- 4) Kadar hambat minimal. Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Antibiotik mempunyai dua kelompok apabila didasarkan pada sifat farmakokinetik yang dimilikinya, yaitu

- 1) *Time dependent killing*. Pada kelompok ini, antibiotik diharuskan mempunyai kadar antibiotik yang terkandung dalam darah berada di atas KHM (kadar hambat minimum) paling tidak selama 50%

interval dosis. Antibiotik yang termasuk dalam kelompok ini adalah golongan penisilin, sefalosporin maupun makrolida.

- 2) *Concentration dependent* yang berarti bahwa apabila semakin tinggi kadar antibiotik yang terkandung dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Tetapi kegagalan terapi dapat terjadi apabila antibiotik yang diberikan gagal mencapai kadar dalam serum atau dibawah KHM pada tempat infeksi atau jaringan. Hal seperti inilah yang menjadi salah satu penyebab terjadinya resistensi antimikroba.

2.5 Mekanisme Kerja Antibiotik

Kinerja utama dari antibiotik adalah menghalangi terjadinya sintesis protein sehingga kuman tidak dapat berkembang atau musnah (Drs. Tan Hoan Tjay, 2007). Terdapat empat klasifikasi golongan antibiotik apabila didasarkan pada mekanisme kerjanya, yaitu

2.5.1 Kerja Antimikroba Melalui Penghambatan Sintesis Dinding Sel

1) Penghambatan pada Transpeptidasi

Mekanisme kerja antibiotik yang termasuk golongan ini adalah yang pertama mengikat obat terhadap reseptor sel. Beberapa antibiotik yang mempunyai mekanisme kerja dengan menghambat proses transpeptidase yaitu antibiotik golongan sefalosporin dan penisilin (Bertram, 2002).

2) Penghambatan Sintesis Prekursor Peptidoglikan

Di dalam membran sitoplasma pada awalnya proses ini terjadi. Oleh karena itu, antibiotik yang memiliki cara kerja ini harus bisa menembus membran supaya pengobatan menjadi efektif. Beberapa antibiotik yang mempunyai cara kerja seperti ini yaitu vankomisin, basitracin dan ristocetin (Bertram, 2002).

2.5.2 Kerja Antimikroba Melalui Penghambatan Fungsi Sel Membran

Membran sitoplasma melindungi semua sel yang hidup dan bertindak sebagai sawar permeabilitas yang selektif, melakukan fungsi transpor aktif serta mengontrol komposisi dalam sel. Apabila fungsi dari membran sitoplasma rusak, makromolekul dan ion lolos dari sel maka sel akan rusak atau mengalami kematian. Contoh mekanisme kerja ini adalah kerja dari polimiksin pada bakteri gram negatif dan juga antibiotika polien yang bekerja pada jamur (Bertram, 2002).

2.5.3 Kerja Antimikroba Melalui Penghambatan Sintesis Protein

Sebagian besar antibiotik memiliki cara kerja antimikroba dengan menghambat sintesis protein. Golongan antibiotik yang memiliki cara kerja ini adalah golongan aminoglikosida, tetrasiklin, makrolida, kloramfenikol maupun linkomisin (Bertram, 2018).

2.5.4 Kerja Antimikroba Melalui Penghambatan Sintesis Asam Nukleat

a) Rifampin (*antimicrobial*)

Mekanisme kerja rifampin untuk menghambat pertumbuhan bakteri adalah dengan berikatan kuat pada RNA polymerase yang bergantung pada DNA bakteri. Cara kerja rifampin bisa juga disebut dengan menghambat sintesis RNA bakteri. Mutasi kromosom dengan sangat cepat yang menyebabkan perubahan dalam RNA polymerase disebut-sebut sebagai mekanisme resistensi pada obat ini (Bertram, 2018).

b) Kuinolon dan Fluokuinolon

Menghambat kerja DNA girase (topoisomerase II) yang merupakan enzim untuk membuka dan menutup lilitan DNA adalah mekanisme kerja dari golongan ini. Obat dari golongan kuinolon ini biasanya digunakan sebagai terapi terapeutik dari infeksi saluran kemih, prostatitis, penyakit seksual, infeksi gastrointestinal dan abdominal, infeksi saluran nafas, infeksi tulang, sendi dan jaringan lunak serta infeksi lainnya (Hardman, 2017).

c) Sulfonamide

Sulfonamide masuk ke dalam reaksi sebagai pengganti PABA pada bakteri yang rentan dan berkompetisi untuk pusat aktif enzim. Akibat yang ditimbulkan adalah dengan terbentuknya asam folat yang tidak fungsional sehingga mencegah pertumbuhan sel bakteri lebih lanjut (Bertram, 2018). Sifat farmakologis sulfonamide diklasifikasikan berdasarkan kecepatan

absorpsi dan eksresinya yaitu obat yang diabsorpsi dan dieksresi dengan cepat seperti sulfisoksazol dan sulfadiazin, obat yang diabsorpsi dengan buruk apabila diberikan per oral sehingga aktif di lumen usus, seperti sulfasalazin, obat yang diberikan secara topikal seperti sulfasetamida, mafenid, perak sulfadiazin dan sulfonamida kerja panjang seperti sulfadoksin, yang diabsorpsi dengan cepat, tetapi dieksresi secara lambat. Obat golongan sulfonamida biasanya diberikan sebagai terapi terapeutik antara lain untuk infeksi saluran kemih, nekardiosis, toksoplasmosis maupun profilaksis (Hardman, 2017).

d) Trimetoprim (turunan sulfonamide)

Mekanisme kerja trimetoprim dalam menghambat asam dihidrofolat reduktase pada bakteri memiliki efisiensi hingga 50.000 kali lebih besar apabila dibandingkan dengan enzim yang sama pada sel mamalia. Penggunaan sulfonamide dan trimethoprim secara kombinasi dapat menghasilkan penghambatan sekuensial pada jalur ini dan mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas yang sinergis (Bertram, 2018). Obat golongan trimethoprim biasanya digunakan sebagai terapi terapeutik pada infeksi saluran kemih, infeksi bakteri pada saluran nafas, infeksi gastrointestinal, infeksi yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii*, profilaksis bagi pasien neutropenik dan infeksi lainnya (Hardman, 2017).

e) Pirimetamin

Mekanisme kerja pirimetamin adalah dengan cara menghambat protozoal dihidrofolat reduktase. Akan tetapi pirimetamin menjadi lebih aktif terhadap enzim sel mamalia sehingga obat ini lebih toksik daripada trimetopim. Pilihan terapi dengan kombinasi antara pirimetamin dan sulfonamide merupakan pilihan pengobatan yang digunakan pada toksoplasmosis dan beberapa infeksi protozoa (Bertram, 2018).

2.6 Penggolongan Antibiotik

Selain berdasarkan aktifitas spektrum dan mekanisme kerjanya, antibiotik juga dapat digolongkan berdasarkan pada struktur kimianya, yaitu (Kemenkes, 2020)

a) Beta laktam

- Penisilin, misalnya penisilin, isoksazolil penisilin, ampisilin, ampisilin sulbaktam, amoksisilin
- Sefalosporin, misalnya sefadroksil, sefiksim, sefuroksim, seftriakson
- Monobaktam (beta-laktam monosiklik), misalnya azteonam
- Karbapenem, misalnya imipenem, meropenem

b) Tetrasiklin

- Tetrasiklin, oksitetrasiklin dan doksisisiklin

c) Makrolida

- Eritromisin, azitromisin dan klaritromisin

- d) Linkomisin
 - Linkomisin dan klindamisin
- e) Kloramfenikol
 - Kloramfenikol dan tiamfenikol
- f) Aminoglikosida
 - Streptomisin, amikasin, kanamisin, gentamisin dan neomisin
- g) Sulfonamida
 - Sulfadizin, sulfisoksazol dan kotrimoksazol (kombinasi trimethoprim dan sulfametoksazol)
- h) Kuinolon
 - Asam naliksidat
 - Fluorokuinolon, misalnya siprofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin dan levofloksasin
- i) Glikopeptida
 - Telkoplanin dan vankomisin
- j) Antimikrobakteium
 - Rifampisin, pirazinamid dan isoniazid
- k) Golongan lainnya
 - Polimiksin B, basitrasin dan oksazolidindion

2.7 Antibiotik Golongan Beta Laktam

Indonesia merupakan salah satu negara di Asia yang menggunakan antibiotik golongan beta laktam sebagai terapi terapeutik terbanyak.

Golongan beta laktam dinilai mempunyai spektrum yang luas sebagai antibakteri dengan kemampuan membunuh bakteri gram positif dan negatif dan beberapa bakteri anaerob lainnya yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* dan *Pseudomonas* (Maradiya et al., 2010).

Antibiotik golongan beta laktam seringkali digunakan sebagai terapi untuk banyak jenis penyakit infeksi, terutama septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran empedu, peritonitis maupun infeksi saluran urin. Antibiotik yang termasuk dalam golongan beta laktam mempunyai struktur kimiawi, mekanisme kerja dan toksisitas yang hampir sama. Akan tetapi, terdapat perbedaan antara golongan penisillin dan sefalosporin yaitu antibiotik golongan sefalosporin lebih stabil terhadap banyak β -laktamase bakteri sehingga memiliki spektrum yang lebih besar. Mekanisme kerja sefalosporin dan sefamisin yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan cara yang sama seperti penisilin. Akan tetapi, sefalosporin tidak aktif terhadap bakteri enterokokus dan *L. monocytogenes* (Maradiya et al., 2010).

Subkelas dari antibiotik yang termasuk dalam golongan beta laktam ini adalah (Bush & Bradford, 2016)

- 1) Penisillin
- 2) Sefalosporin
- 3) Karbapenem
- 4) Monobaktam

2.7.1 Penisilin

Penisilin diisolasi dari bakteri *Penicillium notatum*, *P.chrysogenum*. Inti dari penisilin adalah asam 6-aminopenisilinat (6-APA). Kestabilan antibiotik yang termasuk dalam golongan ini dipengaruhi oleh keadaan asam lambung dan enzim penisilinase (beta laktamase). Sedangkan kristal natrium dari penisilin G mengandung sekitar 1600 unit per mg (1 unit = 0,6 mcg).

Penisilin ada beberapa klasifikasi yang membuat obat dari golongan ini memiliki perbedaan terhadap aktivitas kerjanya. Klasifikasi dari penisilin, yaitu

Tabel 2.1 Klasifikasi penisilin (Kemenkes, 2020)

Kelompok	Contoh obat	Sifat
Penisilin	• Penisilin G • Penisilin V • Penisilin benzatin	▪ Sangat aktif terhadap bakteri kokus gram positif ▪ Dihidrolisa oleh penisilase ▪ Pemberian Penisilin G secara i.v ▪ Pemberian Penisilin V secara oral ▪ Pemberian Penisilin benzatin secara i.m
Penisilin antistafilokokus	• Metisilin • Nafsilin • Penisilin isoksazolil • Oksasilin	▪ Pemberian secara i.v ▪ Tahan terhadap beta laktamase stafilokokus ▪ Diekskresi lewat empedu
Penisilin spektrum luas	• Ampisilin • Amoksisilin • Tikarsilin • Piperasilin	▪ Aktivitas lebih besar terhadap bakteri gram negatif ▪ Penambahan inhibitor beta laktamase seperti asam klavulanat pada amoksisilin dapat memulihkan aktivitas terhadap banyak bakteri penghasil beta laktamase

Mekanisme kerja antibiotik golongan penisilin adalah analog D-alanil-D-alanin alami secara kovalen mengikat tempat aktif enzim

transpeptidase sehingga menghambat reaksi transpeptidasi, menghentikan sintesis peptidoglikan dan menyebabkan kematian sel. Dinding sel terdiri dari suatu ikatan-ikatan silang kompleks polimer polisakarida dan polipeptida (disebut peptidoglikan). Polisakarida mengandung gula amino N asetilglukosamin (NAG) dan asam N asetil muramat (NAM). Sebuah peptide 5 asam amino dihubungkan ke gula NAM. Peptida ini berakhir di D-alanil-D-alanine. Protein pengikat penisilin (enzim transpeptidase) mengeluarkan alanine terminal dalam proses pembentukan ikatan silang dengan peptide didekatnya. Pembentukan ikatan silang memberi dinding sel rigiditas strukturalnya.

2.7.2 Sefalosporin

Berdasarkan klasifikasi dan aktivitasnya, sefalosporin terbagi menjadi beberapa generasi, yaitu (Kementrian Kesehatan RI, 2013)

a) Sefalosporin generasi pertama

Obat yang termasuk dalam golongan sefalosporin generasi pertama yaitu sefadroksil, sefazolin, sefalekssin, sefalotin, sefafirin ataupun sefradin. Obat-obatan ini sangat aktif terhadap kokus gram positif seperti pneumokokus, streptokokus viridan dan grup streptokokus A hemolitikus dan *S. aerus* rentan terhadap obat golongan ini. Sebagian besar anaerob mulut bersifat sensitif tetapi kelompok *B. Fragilis* bersifat resisten (Hardman, 2017). Sefalosporin generasi pertama ini mempunyai aktivitas sedang terhadap bakteri gram negatif. Untuk pemberian per oral biasanya

sefaleksin ataupun sefadroksil yang diindikasikan untuk infeksi saluran kemih yang tidak memberikan interaksi terhadap obat yang lainnya, infeksi saluran nafas, infeksi kulit dan jaringan lunak serta sebagai pilihan apabila alergi terhadap golongan penicillin (Drs. Tan Hoan Tjay, 2007).

b) Sefalosporin generasi kedua

Obat yang termasuk golongan sefalosporin generasi kedua adalah sefaklor, sefamadol, sefanisid, sefuroksim, sefprozil, loracarbef dan seforanid. Secara umum, obat sefalosporin generasi kedua memiliki spektrum antibiotik yang hampir sama dengan generasi pertama. Akan tetapi, sefalosporin generasi kedua ini mempunyai spektrum yang lebih luas terhadap bakteri gram negatif jika dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama, meskipun tetap kurang aktif daripada sefalosporin generasi ketiga (Kementrian Kesehatan RI, 2013). Semua obat yang termasuk golongan sefalosporin generasi kedua ini aktif melawan *B. Fragilis*. Obat golongan ini kurang aktif terhadap enterokokus atau *P aeruginosa* (Bertram, 2018).

c) Sefalosporin generasi ketiga

Obat yang termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga adalah sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoxime, seftriakson, sefiksim, seftibuten, moksalaktam. Obat generasi ketiga ini memiliki spektrum yang lebih diperluas kepada bakteri gram negatif dan dapat

menembus susunan saraf pusat (Bertram, 2018). Sefalosporin generasi ketiga ini kurang aktif terhadap kokus gram positif apabila dibandingkan dengan obat yang termasuk generasi pertama. Akan tetapi sefalosporin generasi ketiga ini lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk galur penghasil β -laktamase (Kementrian Kesehatan RI, 2013).

d) Sefalosporin generasi keempat

Obat yang termasuk golongan sefalosporin generasi keempat adalah sefepim dan sefpirom yang memiliki spektrum aktivitas lebih luas apabila dibandingkan dengan generasi ketiga dan tahan terhadap hidrolisis oleh β -laktamase. Obat golongan ini sangat berguna untuk pengobatan empiris infeksi serius pada pasien rawat inap apabila mikroorganismenya gram positif, *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas* merupakan penyebab yang potensial (Hardman, 2017).

Parameter farmakokinetik dibutuhkan untuk beberapa obat golongan sefalosporin. Hal ini dikarenakan untuk menghindari terjadinya kesalahan dalam pemberian dosis maupun rute pemberian dalam penggunaan obat dari golongan sefalosporin (Kementrian Kesehatan RI, 2013).

Berdasarkan sifat farmakokinetiknya, antibiotik golongan sefalosporin dibedakan menjadi dua golongan, yaitu sefalosporin per oral dan sefalosporin perparenteral. Pemberian sefalosporin per oral biasanya diberikan karena dapat diabsorpsi melalui saluran cerna contohnya

sefaleksin, sefradin, sefaklor dan sefadroksil. Selain itu, sefalosporin lainnya hanya dapat diberikan per parenteral. Beberapa antibiotik yang termasuk golongan sefalosporin generasi ketiga semisal sefotaksim, seftriakson, serta seftizoksim bisa digunakan sebagai pilihan terapi terapeutik untuk pengobatan meningitis purulenta. Hal ini dikarenakan, obat tersebut dapat mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal. Kebanyakan antibiotik golongan sefalosporin dieksresi dalam bentuk utuh lewat urin, kecuali sefoperazon yang sebagian besar dieksresi melalui empedu. Sehingga dalam pemberiannya sebaiknya dosis disesuaikan terutama bagi pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Semua golongan antibiotik mempunyai beberapa efek samping, begitu juga dengan antibiotik golongan sefalosporin. Reaksi alergi merupakan efek samping yang sering ditemukan apabila sedang dalam pengobatan menggunakan sefalosporin. Sedangkan pada beberapa kasus, reaksi anafilaksis juga dapat terjadi dengan disertai spasme bronkus dan urtikaria. Sedangkan pada pasien dengan alergi penisilin berat, reaksi silang biasanya juga dapat terjadi. Efek samping lainnya yang dapat terjadi setelah penggunaan antibiotik golongan sefalosporin adalah menurunnya fungsi ginjal (nefrotoksik). Sekalipun sefalosporin merupakan zat yang nefrotoksin, antibiotik golongan aminoglikosida dan polimiksin jauh lebih toksik. Reaksi nefrotoksisitas dapat dengan mudah terjadi apabila sefalosporin dikombinasikan dengan aminoglikosida.

2.8 Defined Daily Dose (DDD)

2.8.1 Definisi

Defined Daily Dose atau yang disingkat DDD adalah sebuah metode penghitungan pemakaian antibiotik rata-rata perhari pada pasien dewasa. Tujuan dari evaluasi menggunakan metode ini adalah hanya untuk melihat tren penggunaan antibiotik selama pasien menjalani rawat inap sehingga bisa menentukan uji kualitatif untuk melihat benar atau tidaknya pemberian antibiotik. DDD hanya ditetapkan untuk antimikroba yang mempunyai kode ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Sedangkan nilai DDD telah ditetapkan secara internasional. Metode ini mengubah dan menyeragamkan kuantitas produk antibiotik seperti kemasan tablet, injeksi vial maupun botol dalam perkiraan kasar dari pemaparan obat yang disebut dengan dosis harian (World Health Organization, 2017). Meskipun begitu, DDD tidak selalu mencerminkan dosis harian yang direkomendasikan atau diresepkan.

2.8.2 Manfaat *Defined Daily Dose* (DDD)

Penggunaan obat rasional itu jika pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kondisi kebutuhan klinisnya dengan dosis yang juga sesuai dengan kebutuhannya dan dengan harga yang terjangkau (World Health Organization, 2017). Oleh karena itu, untuk mencegah terjadinya penggunaan obat yang tidak rasional dan untuk mencegah terjadinya resistensi karena *misuse* ataupun *overuse*, maka metode DDD dipilih sebagai alat pengevaluasinya.

Sehingga manfaat DDD bisa disimpulkan sebagai alat yang digunakan untuk melakukan pemantauan penggunaan antibiotik dalam rangka meningkatkan kualitas penggunaan obat, mengetahui tingkat konsumsi penggunaan antibiotik serta dapat digunakan untuk mengetahui kemungkinan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik (WHO, 2022).

Meskipun begitu, metode DDD ini mempunyai kelemahan antara lain ialah tidak menggambarkan penggunaan atau dosis harian yang sebenarnya, belum tersedia lengkap untuk berbagai macam jenis obat (topikal, vaksin, anestesi umum ataupun local) dan juga belum ada penggunaan pada anak-anak (World Health Organization, 2017).

Untuk memperoleh data yang baku sehingga dapat dibandingkan dengan data yang didapat pada tempat lain maka WHO merekomendasikan klasifikasi penggunaan antibiotik menggunakan kode ATC *classification* (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (Gyssens, 2005).

2.8.3 ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)

Sistem klasifikasi ATC bertujuan untuk mengelompokkan zat medis aktif menurut organ ataupun sistem tempat zat tersebut bekerja serta menurut sifat terapeutik, farmakologis dan kimianya tanpa dipengaruhi oleh variasi genetik dari setiap etnik. Sehingga penelitian penggunaan obat dengan meningkatkan kualitas penggunaan dapat dinilai dengan benar. Dalam sistem ini, obat diklasifikasikan kedalam lima kelompok yang berbeda, yaitu (WHO, 2022)

1) ATC level 1

Level ini merupakan level yang paling luas dengan memiliki empat belas kelompok anatomis atau farmakologi utama. Kode pada level pertama ditandai dengan pemberian huruf, misalnya “B” yang menandai *Blood and blood forming organs*.

Tabel 2.2 Kelompok utama anatomis (Gyssens, 2005)

A	<i>Alimentary tract and metabolism</i>
B	<i>Blood and blood forming organs</i>
C	<i>Cardiovascular system</i>
D	<i>Dermatologicals</i>
G	<i>Genito urinary system and sex hormones</i>
H	<i>Systemic hormonal preparations, excl, sex hormones and insulins</i>
J	<i>Antiinfectives for systemic use</i>
L	<i>Antineoplastic and immunomodulating agents</i>
M	<i>Musculo-skeletal system</i>
N	<i>Nervous system</i>
P	<i>Antiparasitic products, insecticides and repellents</i>
R	<i>Respiratory system</i>
S	<i>Sensory organ</i>
V	<i>Various</i>

2) ATC level 2

Pada level ini berisi sub kelompok farmakologis atau terapi yang terdiri dari dua digit angka.

3) ATC level 3 dan 4

Level ini berisi subgroup kimia, farmakologis atau terapi yang terdiri dari satu huruf.

4) ATC level 5

Level ini berisi tentang zat kimia yang terdiri dari dua digit angka.

Contoh: ATC J01CA01 merupakan kode ATC untuk ampisilin. Makna dari kode tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 2.3 Kode struktur ATC ampisilin (Kemenkes, 2020)

J	Antiinfeksi untuk sistemik (Level 1 yang merupakan kelompok utama anatomi)
J01	Antibakteri yang digunakan untuk pemakaian sistemik (Level 2 yang merupakan kelompok utama farmakologi)
J01C	Antibiotik Beta Laktam (Penisillin) (Level 3 yang merupakan subkelompok farmakologi)
J01CA	Penisillin dengan spektrum yang luas (Level 4 yang merupakan subkelompok kimia)
J01CA01	Ampisilin (Level 5 yang merupakan zat kimia)

Kode ATC suatu obat berbeda-beda tergantung dari bentuk sediaan hingga rute pemberian. Tetapi tidak semua obat dengan kode ATC dapat dihitung dengan DDD. Kelompok obat utama tanpa DDD adalah

- Obat topikal (kebanyakan produk obat dalam kelompok ATC D)
- Serum (ATC kelompok J06)
- Vaksin (ATC kelompok J07)
- Agen neoplastik (ATC kelompok L01)
- Anestesi umum dan lokal (ATC kelompok N01)
- Oftalmologi dan otologis (sebagian besar produk dalam kelompok ATC S)
- Ekstrak alergen (ATC kelompok V01) dan
- Media kontras (ATC kelompok V08)

2.8.4 Indikator DDD

Angka Pemanfaatan Obat (*Drug Utilization*) 90% yang dinyatakan dalam DDD pada umumnya dilaporkan pada unit yang mengontrol

perbedaan ukuran populasi. Ini memberikan ukuran paparan atau intensitas terapeutik dalam populasi tertentu sehingga memungkinkan adanya perbandingan diberbagai periode waktu dan kelompok populasi (WHO, 2022).

Angka Pemanfaatan Obat (DU 90%) harus disajikan dengan menggunakan penyebut yang relevan untuk konteks kesehatan seperti jumlah DDD per 1000 penduduk per hari (*DDD per 1000 inhabitants per day*), DDD per penduduk per tahun (*DDD per inhabitant per year*) atau juga sebagai DDD per 100 hari tempat tidur (*DDD per 100 bed days*) (WHO, 2022).

a) *DDD per 1000 inhabitants per day*

Merupakan data penjualan atau resep yang disajikan dalam DDD per 1000 penduduk per hari yang dapat memberikan perkiraan kasar proporsi populasi penelitian yang mendapatkan obat setiap hari dengan kelompok obat tertentu. Angka 10 DDD per 1000 penduduk per hari dapat diinterpretasikan apabila dalam kelompok perwakilan 1000 penduduk, rata-rata 10 DDD obat digunakan pada hari tertentu dalam tahun yang dianalisis. Atau ini dapat dinyatakan sebagai 10/1000 (1%) dari populasi yang menerima obat setiap hari di tahun ini (WHO, 2022).

b) DDD *per 100 bed days*

DDD per 100 hari tempat tidur hanya dapat diterapkan pada penggunaan obat yang didapatkan oleh pasien rawat inap. Definisi *bed days* mungkin saja berbeda antara rumah sakit ataupun negara. Definisi umum tentang *bed days* adalah jumlah hari dimana pasien dirawat atau pasien bermalam di rumah sakit. Perhitungan sehari (pasien dirawat untuk prosedur medis atau operasi di pagi hari dan dipulangkan sebelum malam hari) terkadang dihitung sebagai satu hari rawat atau terkadang juga dikecualikan. Indikator ini cukup berguna untuk *benchmarking* antar ruang di dalam rumah sakit ataupun dengan rumah sakit lainnya (WHO, 2022).

c) DDD *per patient*

Indikator ini sering dihitung dalam database farmakoepidemiologi dan menyatakan intensitas pengobatan menurut periode studi yang ditentukan. Jika dosis aktual yang digunakan setara dengan DDD, maka DDD/pasien juga akan menyatakan jumlah hari perawatan dalam periode tertentu (WHO, 2022).

2.8.5 Perhitungan *Defined Daily Dose* (DDD)

Berdasarkan PMK no.8 tahun 2015, audit kuantitatif penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan cara melakukan perhitungan menggunakan metode DDD/100 *patient-days*. Bagi penggunaan antibiotik di rawat inap rumah sakit menggunakan DDD/100 *patient-days* (100 hari

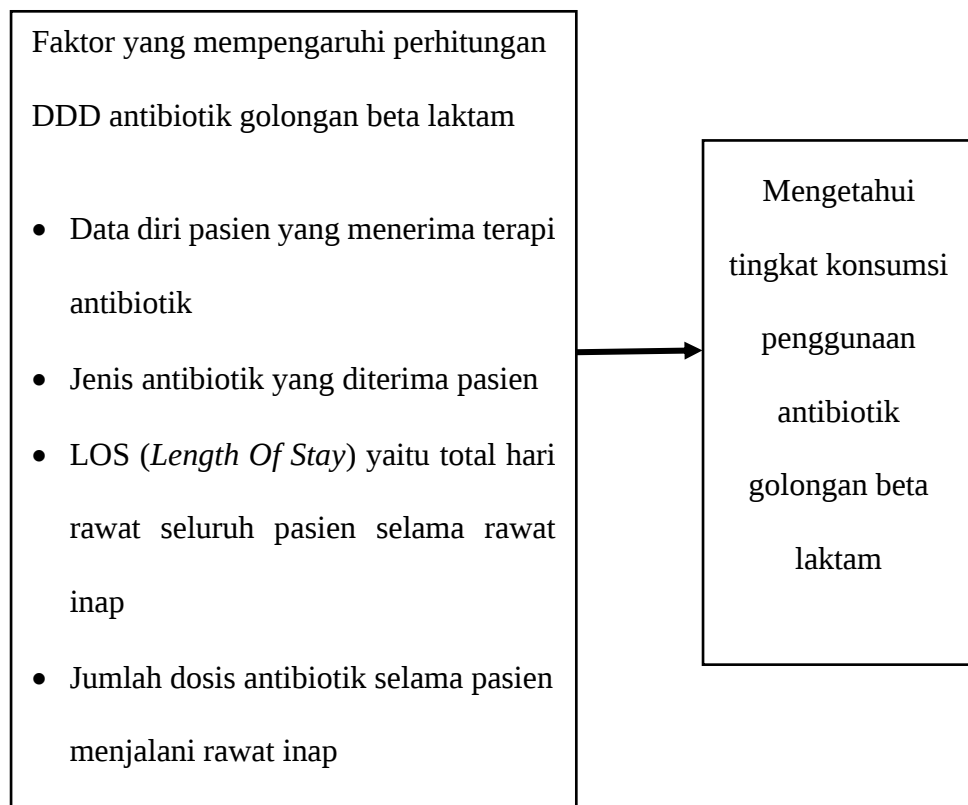
rawat inap). Untuk melakukan perhitungan menggunakan metode DDD/100 *patient-days* diperlukan beberapa data penunjang, antara lain

- Data diri pasien yang menerima terapi antibiotik pada periode tertentu
- Jenis antibiotik yang diterima pasien
- LOS (*Length Of Stay*) yaitu total hari rawat seluruh pasien
- Jumlah dosis antibiotik selama pasien menjalani rawat inap

Cara perhitungan menggunakan metode DDD/100 *patient-days* adalah sebagai berikut

$$\frac{\text{Jumlah gram total antibiotik yang digunakan pasien}}{\text{Nilai DDD berdasarkan standar WHO}} \times \frac{100}{\text{Total LOS}}$$

2.9 Kerangka Teori



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observatif dengan metode deskriptif analitis terhadap rekam medis pasien yang mendapatkan terapi antibiotik golongan beta laktam serta pengambilan data bersifat retrospektif. Jenis penelitian ini dipilih untuk mendeskripsikan masalah penggunaan antibiotik yang ada di RSUD Genteng, khususnya untuk melihat kuantitas penggunaan antibiotik golongan beta laktam yang telah dihitung menggunakan metode DDD (*Defined Daily Dose*).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Genteng di bagian instalasi rekam medik pada bulan Maret hingga April 2023. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien yang dirawat di ruang perawatan bedah pada periode tahun 2020-2022.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah rekam medik seluruh pasien yang dirawat di ruang perawatan bedah RSUD Genteng pada periode tahun 2020-2022. Jumlah populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah sebanyak

Tabel 3.1 Jumlah populasi penelitian

Tahun	Jumlah populasi
2020	550
2021	368
2022	298
Total	1.216

Sebelum dilakukan sampling, peneliti memberikan beberapa batasan atau kriteria eksklusi dan inklusi bagi subyek penelitian. Adapun kriterianya adalah sebagai berikut:

a) Kriteria Inklusi

- 1) Rekam medik pasien penerima terapi antibiotik dengan rentang usia antara ≥ 18 tahun hingga 70 tahun yang lengkap.
- 2) Mendapatkan terapi antibiotik golongan beta laktam dalam pemberian secara sistemik.

b) Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dewasa dan geriatri yang dialih rawat ke ruangan lain.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah data pasien rawat inap yang mendapatkan terapi antibiotik golongan beta laktam dalam pemberian secara sistemik yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan data sampel dilakukan dengan metode *cluster sampling* yaitu metode sampling dimana peneliti membagi populasi ke dalam beberapa kelompok berdasarkan kategori atau karakteristik yang natural. Pengambilan data sampel menggunakan rumus Slovin (Notoatmodjo, 2012):

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan : n : jumlah minimal sampel
 N : jumlah populasi
 E : *Error sampling* (5%)
 1 : Konstanta

Berdasarkan rumus di atas, maka dapat dihitung sampel dari jumlah populasi yang ada yaitu

$$n = \frac{1216}{1 + 1216 \cdot (0,05)^2}$$

$$n = 300,99$$

Berdasarkan hasil perhitungan, didapatkan hasil sebanyak 300,99 rekam medik sebagai jumlah minimal sampel yang harus diperoleh pada saat penelitian. Untuk meningkatkan validasi hasil penelitian, maka jumlah rekam medik yang digunakan peneliti sebanyak 301 rekam medik.

Untuk menentukan sampel yang diambil setiap tahun, maka jumlah sampel dapat dihitung dengan rumus

$$n(tahun) = \frac{N(tahun)}{total\ N} \times n$$

Jadi, jumlah total sampel yang diambil setiap tahun adalah sebagai berikut

$$n\ 2020 = \frac{550}{1216} \times 301$$

$$\mathbf{n\ 2020 = 136\ rekam\ medik}$$

$$n\ 2021 = \frac{368}{1216} \times 301$$

$$\mathbf{n\ 2021 = 91\ rekam\ medik}$$

$$n\ 2022 = \frac{298}{1216} \times 301$$

$$\mathbf{n\ 2022 = 74\ rekam\ medik}$$

3.1 Alat dan Bahan Penelitian

3.3.4 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Lembar Pengumpul Data (LPD) yang berisi karakteristik pasien, data pemeriksaan pasien dan profil penggunaan antibiotik yang didapatkan pasien selama menjalani rawat inap di ruang bedah RSUD Genteng.

3.3.5 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah data rekam medik pasien yang dirawat di ruang perawatan bedah RSUD Genteng pada periode 2020, 2021 dan 2022.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel merupakan objek penelitian yang bervariasi, misalnya umur, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan dan lain-lain (Sugiyono, 2011). Variabel dalam penelitian ini adalah variabel tunggal yaitu Penggunaan Antibiotik Golongan Beta Laktam Menggunakan Metode DDD di Ruang Perawatan Bedah RSUD Genteng.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3.2 Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Indikator	Alat Ukur	Skala Data
Penggunaan antibiotik golongan beta laktam yang dihitung menggunakan metode DDD	Rekam medik pasien yang mendapatkan terapi antibiotik pada tahun 2020, 2021 dan 2022	1. Jenis antibiotik golongan beta laktam 2. Jumlah penggunaan antibiotik yang digunakan oleh setiap pasien 3. Total hari rawat pasien 4. Kode ATC antibiotik golongan beta laktam 5. Nilai DDD yang ditetapkan oleh WHO	Lembar Pengumpul Data	Ratio

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian dalam melakukan pendekatan kuantitatif adalah dengan menggunakan lembar rekam pemberian antimikroba. Data yang diambil merupakan data yang tertulis di rekam medik pasien meliputi nama pasien, tanggal lahir pasien, nomor rekam medik, nama antibiotik, regimen dosis, lama pemberian, LOS (*Length Of Stay*) dan total penggunaan antibiotik.

3.7 Tatacara Penelitian

3.7.1 Persiapan

Tahapan persiapan dimulai dengan melakukan pengamatan serta pengumpulan informasi terkait topik yang akan diteliti di RSUD Genteng. Selanjutnya melakukan studi untuk menentukan apakah masalah yang diambil layak untuk diteliti. Kemudian dilanjutkan dengan penyusunan proposal penelitian.

3.7.2 Permohonan Izin

Permohonan izin penelitian dikeluarkan oleh Direktur RSUD Genteng.

3.7.3 Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan dengan cara mencatat pemberian antibiotik pasien yang dicatat pada lembar rekam pemberian antimikroba yang meliputi nama pasien, tanggal lahir pasien, nomor rekam medik pasien, tanggal masuk rumah sakit, tanggal keluar rumah sakit, dokter penanggung

jawab pasien, diagnosa pasien serta tanda-tanda vital pasien. Kemudian dilakukan pengambilan data penggunaan antibiotik yang meliputi nama antibiotik, jenis terapi, dosis regimen, rute pemberian antibiotik, aturan pemakaian antibiotik dan lama pemberian antibiotik. Data yang diambil disesuaikan dengan definisi operasional dan kriteria inklusi yang telah ditentukan.

3.7.4 Pengolahan Data dan Analisa Hasil

Analisis data dilakukan dengan dua cara yaitu metode deskriptif dan metode kuantitatif yang diolah menggunakan *Ms. Excel* dari Microsoft. Analisa deskriptif digunakan untuk menggambarkan data yang telah terkumpul. Data pasien yang sudah dituliskan pada lembar pengumpul data yang meliputi nama pasien, tanggal lahir, nama antibiotik, dosis regimen, lama pemberian, LOS (*Length Of Stay*) dan total pemberian antibiotik yang disajikan dalam bentuk tabel.

Sedangkan analisa kuantitatif akan disajikan juga dalam bentuk tabel dan dilakukan dengan menggunakan metode DDD untuk menghitung banyaknya penggunaan antibiotik. Perhitungan ini menggunakan perhitungan DDD/100 *patient-days* yang sesuai dengan standar yang ditetapkan oleh WHO. Rumus perhitungan metode DDD/100 *patient-days* adalah (Kemenkes, 2020).

$$\frac{\text{Jumlah gram total antibiotik yang digunakan pasien}}{\text{Nilai DDD yang sudah ditetapkan oleh WHO}} \times \frac{100}{\text{Total LOS}}$$

Keterangan : Nilai LOS (*Length Of Stay*) merupakan lama hari rawat pasien yang dihitung mulai dari pasien masuk rumah sakit hingga pasien keluar dari rumah sakit yang didapat dari data rekam medik pasien.