

KUALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA KASUS BEDAH SEBELUM DAN SESUDAH KAMPANYE PENGGUNAAN ANTIBIOTIK SECARA BIJAK DI SEBUAH RUMAH SAKIT PENDIDIKAN DI INDONESIA

Catharina¹, V. Rizke Ciptaningtyas² Winarto², Endang Sri Lestari²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Penggunaan antibiotik yang tidak bijak merupakan penyebab utama terjadinya resistensi antibiotik. Kampanye penggunaan antibiotik secara bijak merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan rumah sakit untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik di kalangan tenaga medis. **Tujuan :** Mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik pada pasien kasus bedah di sebuah Rumah Sakit Pendidikan di Pulau Jawa (RS. A) sebelum dan sesudah kampanye penggunaan antibiotik secara bijak. **Metode :** Penelitian merupakan *quasy experimental one group pre-test and post-test* dengan 68 sampel berupa catatan medik pasien kasus bedah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS. A. Data yang dibutuhkan untuk menilai kualitas penggunaan antibiotik didapat dari catatan medik, kemudian dilakukan *review* oleh Tim PPRA RS. A untuk menentukan kategori kualitas penggunaan antibiotik menurut Van der Meer dan Gyssens. Analisis data menggunakan uji *Chi-square*. **Hasil :** Penggunaan antibiotik bijak sebelum dan sesudah kampanye pada pasien kasus bedah di RS. A sebesar 8.7% dan 14%. Penggunaan antibiotik yang tidak bijak sebelum dan sesudah kampanye adalah sebesar 91.3% dan 86%. Terdapat peningkatan penggunaan antibiotik bijak, namun tidak signifikan. **Kesimpulan :** Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien kasus bedah di RS. A setelah kampanye penggunaan antibiotik mengalami peningkatan, namun masih belum sesuai dengan yang diharapkan.

Kata kunci : Kualitas Penggunaan Antibiotik, Pasien Bedah, Kriteria Van der Meer & Gyssen

ABSTRACT

AFTER THE QUALITY OF ANTIBIOTICS USE IN SURGERY PATIENTS BEFORE AND THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS CAMPAIGN IN A TEACHING HOSPITAL IN INDONESIA

Background: Inappropriate use of antibiotics is the key driver of antibiotic resistance. Prudent use of antibiotics campaign in hospital is essential to improve knowledge, attitude, and practice towards antibiotic use among healthcare providers to ensure appropriate use of antibiotics and to suppress the spread of antibiotic resistance **Aim:** Evaluate the quality of antibiotic use in surgery patients in a governmental teaching hospital in Java (Hospital A) before and after the prudent use of antibiotics campaign. **Methods:** A *quasy experimental one group pre-test and post-test* design used in this study with 68 medical records of surgery patients in Hospital A as samples. Clinical information was taken from the medical records and given to PPRA team of Hospital A to be reviewed and categorized in Van der Meer & Gyssens criteria. Chi-square test was used in data analysis. **Results:** Inappropriate antibiotics use before and after the campaign were 91.3% and 86%. Appropriate antibiotics use in surgery patients before and after the campaign were 8.7% and 14%. There was a slight raise

in the number of appropriate antibiotics use but it was not significant. **Conclusion:** The quality of antibiotic use in surgery patients in Hospital A after the campaign has increased, but still inappropriate

Keywords: quality of antibiotic use, Gyssens criteria, Surgery patients

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik timbul akibat penggunaan yang berlebihan dan tidak sesuai indikasi pada manusia maupun hewan ternak. Meskipun sudah ada kebijakan terkini terkait dengan penggunaan antibiotik, pemberian resep antibiotik yang tidak bijak oleh tenaga medis, tingginya tingkat *self-medication*, dan akses yang mudah untuk membeli antibiotik merupakan penyebab dari timbulnya resistensi.³ Penggunaan antibiotik yang tidak bijak ini akan berimbas pada peningkatan angka morbiditas, mortalitas, biaya pengobatan, dan lama perawatan di rumah sakit⁴

Penelitian di Swiss tahun 2010 menunjukkan 9-64% pasien yang di rawat di rumah sakit mendapatkan antibiotik terapeutik dan antibiotik profilaksis yang tidak sesuai. Studi prevalensi tersebut menunjukkan terdapat 37% pemberian antibiotik terapeutik dan 16,6% pemberian antibiotik profilaksis yang tidak sesuai indikasi. Pemberian profilaksis yang tidak sesuai indikasi tersebut meliputi: 9% tanpa indikasi; 1% kesalahan pemilihan jenis

antibiotik; 6,7 % durasi pemberian yang terlalu lama.⁴

Negara-negara di Asia dilaporkan memiliki angka prevalensi yang lebih tinggi dalam pemberian profilaksis antibiotik yang tidak rasional (48-100%) dibandingkan dengan negara maju (23,4%-55,2%). Hal ini dapat dilihat dari hasil sebuah penelitian di Malaysia pada tahun 2012 yang menunjukkan ada sebanyak 66,3% pemberian antibiotik profilaksis dan 42% pemberian antibiotik terapeutik yang tidak sesuai indikasi.⁵

Pemberian antibiotik profilaksis pada pasien yang akan menjalani prosedur bedah bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi daerah operasi (IDO) yang dapat memperpanjang masa perawatan di rumah sakit, meningkatkan *readmission rates* sebanyak dua kali lipat, dan dapat meningkatkan biaya pengobatan sebanyak tiga kali lipat.^{5,6}

Di rumah sakit, 98% pasien yang menjalani prosedur bedah diberikan antibiotik profilaksis dan hanya 68% penggunaannya yang sesuai dengan protokol.⁶ Pemberian antibiotik yang tidak sesuai ini akan berakibat pada

meningkatnya kegagalan terapi sebanyak 3-4 kali lipat.⁷

Dengan tersedianya data kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit dapat diketahui upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik tersebut. Kampanye penggunaan antibiotik secara bijak merupakan salah satu upaya untuk mengatasi resistensi antibiotik di rumah sakit. Rumah sakit Dr. Kariadi pada bulan Juli-November 2010 telah melakukan kampanye penggunaan antibiotik secara bijak melalui *Pilot Project*- Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PP-PPRA) dalam upaya untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik.⁸

Pada tahun 2012 dilakukan sebuah penelitian observasional untuk mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik setelah dilakukannya kampanye di tahun 2010 tersebut. Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan kualitas penggunaan antibiotik. Pemberian antibiotik yang termasuk kriteria *Gyssens I* di bangsal bedah mengalami penurunan sebesar 5,8% jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya oleh AMRIN *study*.^{8,9}

Berdasarkan uraian di atas, peneliti merasa perlu untuk melakukan penelitian terhadap kualitas penggunaan antibiotik

pada bangsal bedah di sebuah Rumah Sakit Pendidikan Negeri di Pulau Jawa A (RS. A) sebelum dan sesudah kampanye penggunaan antibiotik secara bijak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *quasy experimental one group pre-test and post test* dengan sampel penelitian rekam medis pasien kasus bedah di RS.A dengan kriteria inklusi adalah rekam medis pasien kasus bedah yang mendapat pengobatan antibiotik. Alat yang digunakan adalah form evaluasi kualitas penggunaan antibiotik (Van der Meer & Gyssen 2001) dan form ekstraksi data PPRA. Penelitian ini menggunakan analisis data dengan uji *Chi square*.

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian yang dilakukan sejak bulan April hingga Juli 2018 didapatkan 68 rekam medik pasien kasus bedah di RS. A dengan rincian 34 rekam medik pasien kasus bedah sebelum kampanye dan 34 rekam medik pasien kasus bedah sesudah dilaksanakannya kampanye. Dari 68 rekam medik pasien kasus bedah, didapatkan 185 peresepan (*prescription*) antibiotik. Sampel merupakan catatan medik pasien yang diprogramkan dan dilakukan operasi

kemudian diamati pemberian antibiotik sebelum operasi, setelah operasi, dan terapi pulang.

Dari 185 peresepan antibiotik pada pasien kasus bedah di RS. A didapatkan

penggunaan antibiotik terbanyak adalah Ceftriaxone, baik sebelum maupun sesudah kampanye penggunaan antibiotik secara bijak.

Tabel 1. Tabel Distribusi Penggunaan Antibiotik

	Sebelum Kampanye	Sesudah Kampanye
	Jumlah Peresepan(%)	Jumlah peresepan(%)
Jenis Antibiotik		
Ceftriaxone	40 (43.5)	23(24.7)
Cefadroxil	6 (6.5)	18 (19.4)
Levofloxacin	1 (1.1)	0 (0)
Ciprofloxacin	7 (7.6)	19 (20.4)
Cefixime	10 (10.9)	6 (6.5)
Amoxicillin Syrup	0 (0)	(2.2)
Amoxicillin Tablet	3 (3.3)	3 (3.2)
Metronidazole	1 (1.1)	10 (10.8)
Cefotaxime	13 (14.1)	5 (5.4)
Cefazolin	7 (7.6)	7 (7.5)
Clindamycin	4 (4.3)	0 (0)
Tipe Terapi		
ADU	64 (69.6)	55 (59.1)
ADP	25 (27.2)	26 (28)
ADE	3 (3.3)	12 (12.19)

Keterangan: ADU (*Antimicrobial Drug Unknown Therapy*); ADP (*Antimicrobial Drug Prophylaxis*); ADE (*Antimicrobial Drug Emphiric Therapy*)

Penggunaan antibiotik profilaksis didapatkan sebanyak 51 peresepan dari total 185 peresepan dan penggunaan antibiotik profilaksis yang termasuk kategori 0 (bijak) adalah sebesar 27.5%.

Tabel 2. Tabel Analisis Tipe Terapi dan Kriteria Van der Meer & Gyssen

Kriteria	Tipe Terapi		
	ADE	ADP	ADU
Kualitas Antibiotik	Jumlah persepan (%)	Jumlah persepan (%)	Jumlah persepan (%)
Kategori 0	7 (46.7)	14 (27.5)	0 (0)
Kategori I-IV	6 (40)	37 (72.5)	0 (0)
Kategori V	2 (13.3)	0 (0)	119 (100)

Keterangan: ADU (*Antimicrobial Drug Unknown Therapy*); ADP (*Antimicrobial Drug Prophylaxis*); ADE (*Antimicrobial Drug Emphiric Therapy*)

Kualitas penggunaan antibiotik menurut kriteria Van der Meer & Gyssen kategori 0 sebesar 8.7% sebelum kampanye dan sebesar 14% sesudah kampanye. Sedangkan kualitas penggunaan antibiotik dengan kategori V (tanpa indikasi) sebesar 69.6% sebelum kampanye dan 61.3% sesudah kampanye.

Tabel 3. Tabel perbandingan kualitas penggunaan antibiotik menurut kriteria Van der Meer & Gyssen

Kriteria Kualitas Antibiotik	Sebelum Kampanye	Sesudah Kampanye
	Jumlah persepan (%)	Jumlah persepan (%)
Kategori 0	8 (8.7)	13 (14)
Kategori I	1 (1.1)	0 (0)
Kategori IIIB	2 (2.2)	0 (0)
Kategori IVA	13 (14.1)	23 (24.7)
Kategori V	64 (69.6)	57 (61.3)
Kategori IIIA & IVA	4 (4.3)	0 (0)

Dari hasil klasifikasi menurut kriteria Van der Meer & Gyssen, kualitas penggunaan antibiotik dikelompokkan menjadi bijak (kriteria 0) dan tidak bijak (kriteria I-V). Penggunaan antibiotik yang bijak mengalami peningkatan dari 8.7% sebelum kampanye menjadi 14% sesudah kampanye. Sedangkan penggunaan

antibiotik secara tidak bijak mengalami penurunan dari 91.3% menjadi 86%.

Tabel 4. Perbandingan Kualitas Penggunaan Antibiotik

Kualitas Penggunaan Antibiotik	Sebelum Kampanye	Sesudah Kampanye	P
	Jumlah persepan (%)	Jumlah persepan (%)	
Bijak	8 (8.7)	13 (14)	0.257
Tidak bijak:	84 (91.3)	80 (86)	
- V	64 (69.6)	57 (61.3)	
- I-IV	20 (21.7)	23 (24.7)	

DISKUSI

. Kampanye penggunaan antibiotik secara bijak merupakan salah satu cara untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit sehingga dapat menurunkan angka kejadian resistensi antibiotik.²³ Menurut penelitian sebelumnya oleh Norma Juwita di tahun 2012, kualitas penggunaan antibiotik di bangsal bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang mengalami peningkatan setelah dilaksanakannya *Pilot Project*-Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PP-PPRA) tahun 2010 jika dibandingkan dengan AMRIN *study* pada tahun 2001.⁸ Oleh karena itu RS. A mengadakan kampanye penggunaan antibiotik secara bijak pada tanggal 17 April 2018 dalam upaya untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik.

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik dari 68 catatan medik pasien kasus bedah RS. A dengan jumlah

persepan 185 dianalisis menggunakan kriteria Van der Meer dan Gyssens. Dari hasil penelitian didapatkan jenis antibiotik yang paling sering digunakan baik sebelum kampanye dan sesudah kampanye adalah Ceftriaxone yaitu 34.1% diikuti Ciprofloxacin dan Cefadroxil. Penggunaan Cefazolin sebagai profilaksis kasus bedah pada penelitian ini hanya sebesar 23.5% dari 51 persepan antibiotik profilaksis. Hal ini menunjukkan adanya ketidaksesuaian pemilihan antibiotik profilaksis untuk kasus bedah di RS. A dengan *guideline* WHO yang menggunakan Cefazolin sebagai pilihan utama antibiotik profilaksis pada kasus bedah.²⁴ Cefazolin merupakan *drug of choice* untuk profilaksis karena merupakan antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit dan efektif terhadap bakteri gram positif, terutama *Staphylococcus aureus* yang merupakan penyebab tersering infeksi daerah operasi (IDO)²⁵

Pada penelitian ini penggunaan antibiotik tanpa indikasi (*Antibiotic Drug Unknown Therapy*) sebelum kampanye adalah sebesar 69.6% dan mengalami penurunan menjadi 59.1% setelah kampanye. Penggunaan antibiotik dengan Kategori Gyssens V (tanpa indikasi) juga mengalami penurunan yaitu 64% menjadi 56% dan penggunaan antibiotik yang termasuk dalam Kategori Gyssens 0 (rasional) mengalami peningkatan dari 8% sebelum kampanye menjadi 13% sesudah kampanye. Dari hasil penilaian didapatkan adanya peningkatan kualitas penggunaan antibiotik, dilihat dari data yang di dapatkan yaitu pemberian antibiotik bijak sebelum kampanye sebesar 8.7% dan sesudah kampanye sebesar 14%. Meskipun demikian, penggunaan antibiotik pada kasus bedah di RS. A belum dapat dikatakan ideal, hal ini dapat dilihat dari jumlah pemberian antibiotik tidak bijak sesudah kampanye masih tinggi, yaitu sebesar 86%. Tingginya angka penggunaan antibiotik yang tidak bijak pada penelitian ini sejalan dengan penelitian di Iran pada tahun 2011 yang menunjukkan sebesar 98% pemberian antibiotik pada pasien kasus bedah tidak bijak.²⁶ Penelitian lain yang dilakukan di Malaysia juga menunjukkan tingginya penggunaan antibiotik secara tidak bijak di rumah sakit, yaitu sebesar

66.3% pemberian antibiotik profilaksis dan 42% pemberian antibiotik terapeutik tidak sesuai indikasi.⁵

Penggunaan antibiotik yang tidak bijak di kalangan tenaga kesehatan dapat disebabkan karena masih kurangnya edukasi dan pelatihan kepada mahasiswa kedokteran selama pendidikan pre-klinik dan pendidikan lanjutan kepada para dokter di rumah sakit.²⁷ Pengetahuan dan *awareness* para dokter mengenai resistensi antibiotik yang masih kurang merupakan salah satu masalah yang menyebabkan peningkatan angka resistensi antibiotik.^{27, 28} Sebuah studi kualitatif di Swedia pada tahun 2018 menunjukkan bahwa beberapa dokter tidak menganggap resistensi antibiotik sebagai masalah yang harus dihadapi setiap harinya dalam praktik kedokteran.²⁷

Oleh karena itu, untuk meningkatkan efektivitas program pencegahan resistensi antibiotik seperti yang telah tercantum dalam Permenkes Nomor 8 tahun 2015, perlu dilakukan pelaksanaan kampanye penggunaan antibiotik secara bijak yang berkala dan rutin sehingga dapat meningkatkan pengetahuan dan *awareness* para tenaga kesehatan mengenai pentingnya program pencegahan resistensi antibiotik dan pencegahan penyebaran resistensi bakteri.²³ Peran seorang *key*

person pada masing-masing bagian di rumah sakit juga dibutuhkan untuk mengendalikan dan mengawasi penggunaan antibiotik. Kesuksesan dari program pencegahan resistensi antibiotik tidak hanya membutuhkan adanya kampanye penggunaan antibiotik secara bijak, namun dibutuhkan komitmen dan kerjasama dari masing-masing tenaga medis, serta regulasi rumah sakit yang mendukung agar penggunaan antibiotik di rumah sakit kedepannya dapat mengalami perbaikan kualitas yang signifikan.

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan, yaitu kampanye penggunaan antibiotik secara bijak di rumah sakit harus dilakukan secara berkala sehingga tidak dapat dilakukan hanya dalam satu kali pelaksanaan, penelitian ini membutuhkan kepatuhan dokter spesialis, perawat, dan tenaga medis lainnya untuk mengikuti rangkaian program kampanye dari awal hingga akhir, dan belum tersedianya Pedoman Penggunaan Antibiotik RS. A yang dapat dijadikan acuan, sehingga dapat menyebabkan pemberian jenis antibiotik yang tidak sesuai.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kualitas penggunaan antibiotik di RS. A sesudah kampanye mengalami

peningkatan (5.3%), namun masih belum sesuai dengan yang diharapkan karena angka penggunaan antibiotik yang tidak bijak masih tinggi.

Saran

Perlu diadakannya kampanye penggunaan antibiotik secara bijak dan monitoring evaluasi oleh Tim PPRA RS. A secara rutin kepada dokter agar kualitas penggunaan antibiotik dapat meningkat secara signifikan dan perlu adanya *key person* di masing-masing bagian di Rumah Sakit untuk memudahkan pelaksanaan penggunaan antibiotik secara bijak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010; 1: 134.
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015; 40: 277-83.
3. Parathon H, Kuntaman K, Widiastoety TH, et al. Progress towards antimicrobial resistance containment and control in Indonesia. *BMJ.* 2017; 358: j3808.
4. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital

- in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One*. 2010; 5: e14011.
5. Lim MK, Lai PS, Ponnampalavanar SS, et al. Antibiotics in surgical wards: use or misuse? A newly industrialized country's perspective. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9: 1264-71.
 6. Vessal G, Namazi S, Davarpanah MA and Foroughinia F. Evaluation of prophylactic antibiotic administration at the surgical ward of a major referral hospital, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2011; 17: 663-8.
 7. Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 438-43.
 8. Juwita N. Kualitas penggunaan antibiotika di Bangsal Bedah dan Obstetri-Ginekologi setelah kampanye penggunaan antibiotik secara bijak. *Fakultas Kedokteran UNDIP*. 2012.
 9. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, et al. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008; 14: 698-707.
 10. Waridiarto DS. Kualitas penggunaan antibiotik pada kasus bedah orthopedi di bangsal bedah RSUP Dr. Kariadi. *Fakultas Kedokteran UNDIP*. 2015; 4.
 11. Adani FR. Kualitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Bedah Digestif Di RSUP Dr Kariadi Semarang. *Fakultas Kedokteran UNDIP*. 2015: 3.
 12. Sari D. Kualitas Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Kejadian Infeksi daerah operasi di Bangsal Bedah RS Dr. Kariadi Semarang Periode Januari-Juni 2013. *Fakultas Kedokteran UNDIP*. 2013.
 13. Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia . Farmakologi dan Terapi ed. 5. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. 2012.
 14. Newman D. *Kamus Kedokteran Dorland*. Jakarta: EGC, 2010.
 15. Lloyd W and Palmer B. Antibiotic Prescribing Policy. *Royal United Hospital Bath (RUH)*. 2010.
 16. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Peraturan menteri kesehatan republik indonesia nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang: Pedoman Umum Penggunaan*

- Antibiotik*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
17. SBU. *Antibiotic Prophylaxis for Surgical Procedures: A Systematic Review*. Stockholm 2010.
18. SIGN. Antibiotic prophylaxis in surgery : A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. 2008.
19. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI
20. Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 Suppl: 11-20.
21. WHO. Antimicrobial Resistance : Global report on surveillance. 2014.
22. WHO. who global strategy for containment of antimicrobial resistance.
23. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 tentang : Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
24. WHO. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva.2016.
25. Dale W. Bratzler EPD, Keith M. Olsen, Trish M. Perl, Paul G. Auwaerter, Maureen K. Bolon, Douglas N. Fish, Lena M. Napolitano, Robert G. Sawyer, Douglas Slain, James P. Steinberg and Robert A. Weinstein. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013; 70: 195-283.
26. Hatam N, Askarian M, Moravveji AR and Assadian O. Economic burden of inappropriate antibiotic use for prophylactic purpose in shiraz, iran. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2011; 13: 234-8.
27. Machowska A and Lundborg CS. DRIVERS OF IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN EUROPE. Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet Stockholm, Sweden, 2018.
28. Tangcharoensathien V, Chavantik S and Sommanustweechai A. Complex determinants of inappropriate use of antibiotics. *Butt World Health Organization*. 2018; 96: 141-4.