

## FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KETIDAK SESUAIAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA DENGAN UJI KEPEKAAN DI RUANG INTENSIF RUMAH SAKIT FATMAWATI JAKARTA TAHUN 2001 – 2002

Refdanita<sup>1</sup>, Maksum R<sup>2</sup>, Nurgani A<sup>3</sup>, Endang P<sup>3</sup>

1. Jurusan Farmasi, FMIPA, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta 12640, Indonesia

2. Departemen Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok 16424, Indonesia

3. Rumah Sakit Fatmawati Jakarta - Indonesia

### Abstrak

Telah dilakukan penelitian terhadap faktor yang mempengaruhi ketidak sesuaian penggunaan antibiotika dengan uji kepekaan di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati Jakarta dengan suatu desain penelitian kasus kontrol, dimana kasus adalah pasien yang causa penyakitnya resisten terhadap suatu antibiotika, menggunakan antibiotika tersebut dalam terapi. Kontrol adalah pasien yang causa penyakitnya resisten terhadap suatu antibiotika tetapi penggunaan antibiotika lain yang efektif. Subyek penelitian yang diperoleh adalah 34 kasus dan 41 kontrol. Faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotika tidak efektif adalah pekerjaan pasien (rasio odds = 0,25 dan 95 % CI 0,09 – 0,71). Jika dibandingkan dengan pasien yang tidak bekerja, maka yang bekerja mempunyai risiko 75 % lebih rendah dalam hal penggunaan antibiotika yang tidak efektif.

### Abstract

**Several Factors Influencing Irrational Antibiotics Treatments in Intensive Care Unit at Fatmawati Hospital Jakarta 2001 – 2002.** A study was conducted in the intensive care unit at Fatmawati Hospital, Jakarta, concerning a factor influencing the inappropriate use of antibiotics, proven by the resistance against a certain antibiotic, however this antibiotic was used for therapy. Cases in the control group were resistant cases against an antibiotic and therefore were given another antibiotic, against which the patients were sensitive. A total of 34 cases were selected as research subjects, whereas 41 cases were included in the control group. The factor influencing the use of antibiotics against which patient were resistant was “having a job of the patient” (odds ratio = 0,25 and 95 % CI 0,09 – 0,71). In comparison the group of patients with a job with the group without a job: the group with a job had a 75 % lower risk in using ineffective antibiotics.

*Keywords: case-control, antibiotics, sensitivity pattern, job of subject*

### 1. Pendahuluan

Antibiotika sebagai obat untuk menanggulangi penyakit infeksi, penggunaannya harus rasional, tepat dan aman. Penggunaan antibiotika yang tidak rasional akan menimbulkan dampak negatif, seperti terjadi kekebalan kuman terhadap beberapa antibiotika, meningkatnya efek samping obat dan bahkan kematian. Penggunaan antibiotika dikatakan tepat bila efek terapi mencapai maksimal sementara efek toksis yang berhubungan dengan obat menjadi minimum, serta perkembangan antibiotika resisten seminimal mungkin <sup>1</sup>.

Menurut Noer<sup>2</sup>, kenyataan menunjukkan bahwa di negara-negara yang sedang berkembang urutan penyakit utama nasional masih ditempati oleh berbagai penyakit infeksi yang memerlukan antibiotika sehingga dengan sendirinya akan terjadi permasalahan, bilamana penggunaan antibiotika tidak rasional. Pemakaian antibiotika tidak tepat akan memboroskan dana dan membahayakan kenyamanan pasien.

Prinsip umum penggunaan antibiotika sama seperti semua produk obat lainnya yaitu dapat memenuhi kriteria sebagai berikut, sesuai dengan indikasi penyakit, diberikan dengan dosis yang tepat, cara pemberian dengan interval waktu yang tepat, lama pemberian yang tepat, obat yang diberikan harus efektif, mutu terjamin dan aman, tersedia setiap saat dengan harga terjangkau<sup>3</sup>.

Timbulnya resistensi atau kekebalan kuman terhadap antibiotika mempunyai suatu pengaruh pada biaya pelayanan kesehatan secara luas. Terapi yang tidak efektif menyebabkan peningkatan biaya yang berhubungan dengan kesakitan yang lama, lebih sering masuk rumah sakit dan masa dirawat di rumah sakit lebih lama, hal ini akan merugikan penderita secara ekonomi karena meningkatnya penderitaan manusia dan kehilangan produktivitas serta biaya perawatan akan menjadi tinggi<sup>1,4</sup>.

Kuman yang kebal terhadap antibiotika sering ditemukan pada penderita yang dirawat secara intensif. Penderita yang dirawat secara intensif biasanya memerlukan pemakaian fasilitas rumah sakit yang bersifat khusus seperti kateter, alat bantu pernapasan, alat monitor jantung dan lain-lain, sering terkontaminasi melalui alat-alat tersebut dengan kuman yang ada di rumah sakit dan biasanya kuman tersebut telah resisten terhadap antibiotika tertentu<sup>5</sup>.

Infeksi di rumah sakit sering terjadi pada pasien beresiko tinggi yaitu pasien dengan karakteristik tua, berbaring lama, memakai infus dalam jangka waktu lama, atau pemasangan kateter urin yang lama dan pada luka operasi.

Sumber penularan dan cara penularan terutama melalui tangan, melalui jarum suntik, kateter, kain kasa, cara keliru dalam menangani luka, serta peralatan operasi yang terkontaminasi dan lain lain<sup>2</sup>.

Pola kepekaan antibiotika akan mempengaruhi penggunaan antibiotika di rumah sakit. Pengaruh pola kepekaan tersebut terutama terhadap terapi empirik. Ketidak tepatan pemakaian antibiotika akan mempengaruhi angka kematian pasien. Pengaruh persepsian yang tidak tepat terhadap penyakit infeksi di ruang rawat intensif, memperlihatkan angka kematiannya sangat tinggi jika kuman patogen sudah resisten terhadap antibiotika yang dipilih (61,9 %), dibandingkan dosis tidak tepat angka kematian lebih kecil yaitu 28,4 %<sup>6,7</sup>.

Timbulnya kuman yang resisten diperkirakan karena adanya salah guna atau tidak rasional dan kurang bijaksananya pemakaian antibiotika seperti dosis kurang, penggunaan yang terlalu singkat, atau terlalu lama, digunakan hanya untuk profilaksis, pemilihan jenis antibiotika yang kurang tepat, tidak sesuai pola kepekaan dan sebagainya<sup>5</sup>.

Menurut Briceland et al.<sup>7</sup> frekuensi kesalahan persepsian yang terjadi terbanyak adalah kesalahan dosis (62 %), memberikan reaksi alergi (20 %), terapi ganda (7 %). Obat yang diresepkan yang mempunyai frekuensi kesalahan terbanyak adalah betalaktam (46 %), diikuti aminoglikosida (12 %), makrolida (6 %) dan anti fungi (5 %).

Pemilihan antibiotika ditentukan oleh keadaan klinis pasien, kuman-kuman yang berperan dan sifat obat antibiotika itu sendiri. Faktor yang perlu diperhatikan pada pemberian antibiotika dari segi keadaan klinis pasien adalah kegawatan atau bukan kegawatan, usia pasien, insufisiensi ginjal, gangguan fungsi hati, keadaan granulositopenia dan gangguan pembekuan darah<sup>5</sup>.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui distribusi faktor karakteristik pasien, faktor data medis pasien, mengetahui pengaruh faktor karakteristik pengaruh faktor data medis pasien terhadap ketidaksesuaian penggunaan antibiotika dengan uji kepekaan di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati Jakarta tahun 2001 – 2002.

## 2. Metode Penelitian

Desain penelitian adalah kasus kontrol yang didahului dengan penelitian pendahuluan untuk menghitung besar sampel minimal yang dikehendaki. Kasus adalah pasien yang resisten terhadap suatu antibiotika dan menggunakan antibiotika tersebut dalam terapi. Kontrol adalah pasien yang resisten terhadap suatu antibiotika tetapi menggunakan antibiotika lain yang efektif.

Populasi target adalah seluruh pasien yang dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati yang menerima antibiotika.

Populasi terjangkau adalah seluruh pasien yang dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati yang menerima antibiotika dan mempunyai hasil uji kepekaan.

Untuk kasus: pasien yang resisten terhadap antibiotika, menggunakan antibiotika tersebut dalam terapi, dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati tahun 2001- 2002.

Untuk kontrol: pasien yang resisten terhadap suatu antibiotika, tetapi menggunakan antibiotika lain yang efektif, dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati tahun 2001- 2002.

Untuk kasus: pasien yang menerima antibiotika, dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati, hasil uji kepekaan menunjukkan kuman sudah resisten terhadap antibiotika yang diterima.

Untuk kontrol: pasien yang menerima antibiotika, dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit Fatmawati, hasil uji kepekaan menunjukkan kuman masih sensitif terhadap antibiotika yang diterima.

Untuk kasus dan kontrol: pasien yang menerima antibiotika tetapi uji kepekaannya tidak lengkap, tidak jelas, tidak terbaca. Catatan medik pasien tidak lengkap, tidak jelas, tidak terbaca dan tidak ditemukan. Pasien tidak menggunakan antibiotika setelah uji kepekaan selesai.

Untuk menentukan besar sampel, digunakan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{2 \bar{p} \bar{q} (Z \alpha + Z \beta)^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$p_1 = \frac{p_0 \times OR}{1 + p_0 (OR - 1)} \quad (2)$$

Catatan :

**n** = besar sampel

$$\bar{p} = \frac{1}{2} (p_1 + p_0) \quad \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

**OR** = adalah prakiraan odds ratio

**Po** = adalah proporsi kontrol yang terkena pajanan yang sedang diteliti

**Z $\alpha$**  = adalah nilai standar distribusi normal yang sesuai dengan nilai  $\alpha$  0,1 dengan 2 arah (two sided)

**Z $\beta$**  = adalah nilai standar distribusi normal yang sesuai dengan nilai  $\beta$  0,2.

Penelitian awal yang dilakukan menghasilkan 34 kasus dan 20 kontrol dalam kurun waktu 2002, maka berdasarkan penelitian awal ini dilakukan perhitungan besar sampel terhadap 5 variabel penelitian yaitu jenis kelamin, pemakaian ventilator, tindakan operasi, penyakit utama dan penyakit penyerta.

Pada Tabel 1 terlihat sampel yang paling besar adalah 94 untuk kasus dan 94 untuk kontrol. Besar sampel inilah yang dipakai sebagai dasar besar sampel minimal penelitian kasus kontrol ini.

Analisis dilakukan berturut-turut adalah diskriptif tentang karakteristik subjektif penelitian, analisis bivariat, multivariat dan analisis power.

Analisis diskriptif yang dilakukan adalah perhitungan karakteristik seluruh kasus maupun kontrol dan perhitungan frekuensi faktor baik kasus maupun kontrol.

**Tabel 1. Jumlah sampel minimal**

No	Variabel	po	OR	Kasus	Kontrol
1	Ventilator	0,4	2,1428	87	87

2	Operasi	0,3	2,25	81	81
3	Penyakit utama	0,45	2,6666	66	66
4	Penyakit penyerta	0,4	2,1428	87	87
5	Jenis kelamin	0,65	0,4786	94	94

Analisis bivariat yang dilakukan adalah analisis dengan tabel 2 x 2 terhadap semua variabel bebas dan variabel ikat untuk menentukan berapa besar rasio odds serta interval kepercayaan 95 % dan nilai p, dalam rangka menentukan variabel yang layak untuk dilakukan analisis multivariate.

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dengan variabel ikat secara sekaligus dengan menggunakan software stata versi 7.0 dengan analisis regresi logistik untuk mendapatkan model yang paling memadai.

Analisis Power dimaksudkan bila uji statistika telah dilakukan tetapi tidak diperoleh suatu kebermaknaan.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Data yang diperoleh dari sub bagian rekam medik dan registrasi ruang rawat intensif tahun 2001–2002, menunjukkan seluruh pasien yang mempunyai hasil uji kepekaan sebanyak 205 pasien.

Berdasarkan kriteria eksklusi, status tidak ditemukan adalah 58 pasien. Kriteria eksklusi, tidak memakai antibiotika setelah uji karena meninggal dunia sebanyak 72 kasus, sehingga diperoleh total subjek sebanyak 75 pasien.

Berdasarkan hal ini diperoleh 41 pasien yang menggunakan antibiotika efektif dan 34 pasien yang menggunakan antibiotika tidak efektif. Rincian data dapat dilihat pada Tabel 2.

Hari rawat pasien yang menggunakan antibiotika tidak efektif lebih lama dibandingkan pasien yang menggunakan antibiotika efektif. Rincian data dapat dilihat pada Tabel 3.

Variabel yang telah dianalisis dengan bivariat yang bisa dimasukkan ke dalam analisis multivariat adalah

**Tabel 2. Distribusi pemakaian antibiotika di ruang ICU**

Antibiotika	n	Persentase
Tidak efektif	34	45
Efektif	41	55

**Tabel 3. Rata-rata hari rawat pasien yang menggunakan antibiotika**

Antibiotika	Jumlah Sampel (n)	Rata-rata hari rawat
Tidak efektif	34	40
Efektif	41	32

variabel dengan nilai  $p < 0,25$  atau walaupun  $p > 0,25$  bila secara substansi medis diperlukan maka variabel tersebut tetap dimasukkan kedalam analisis ini. Variabel tersebut antara lain pekerjaan, penyakit penyerta, tindakan operasi, pemakaian ventilator dan jumlah leukosit.

Berdasarkan analisis multivariat seperti terlihat pada Tabel 4 dapat dibuat pernyataan sebagai berikut:

Bila dibandingkan dengan pasien yang tidak bekerja maka pasien yang bekerja mempunyai resiko menggunakan antibiotika tidak efektif 0,25 kali lebih kecil, dengan rentang nilai CI 0,09 – 0,71. Besarnya resiko tersebut telah disesuaikan dengan faktor penyakit penyerta, tindakan operasi, pemakaian ventilator dan jumlah leukosit.

Bila dibandingkan dengan pasien yang tidak ada penyakit penyerta maka pasien yang ada penyakit penyerta mempunyai resiko menggunakan antibiotika tidak efektif 0,84 kali lebih kecil, dengan rentang nilai CI 0,28 – 2,51. Besarnya resiko ini sudah disesuaikan dengan faktor pekerjaan, tindakan operasi, pemakaian ventilator dan jumlah leukosit.

Tabel 4. Hasil akhir beberapa dugaan faktor resiko kasus kontrol

	Kasus Antibiotika resisten ( N = 34 ) N %		Kontrol Antibiotika sensitif ( N = 41 ) n %		Rasio odds kasar	Rasio odds suaian	95% interval keper- cayaan	Nilai p
<b>Pekerjaan</b>								
- Tidak bekerja	26	76,47	18	43,90	1,00	1,00		0,01
- Bekerja	8	23,53	23	56,10	0,24	0,25	0,09 -0,71	
<b>Penyakit penyerta</b>								
- Tidak ada	10	29,41	11	26,83	1,00	1,00		0,80
- Ada	24	70,59	30	73,17	0,88	0,84	0,28-2,51	
<b>Tindakan operasi</b>								
- Tidak ada	11	32,35	15	36,59	1,00	1,00		0,70
- Ada	23	67,65	26	63,41	1,21	1,03	0,36-2,97	
<b>Pemakaian ventilator</b>								
- Tidak ada	25	73,53	26	63,41	1,00	1,00		0,29
- Ada	9	26,47	15	36,59	0,59	0,67	0,2 -1,99	
<b>Lekosit</b>								
- 4.000 - 10.000 / $\mu$ l	13	38,24	11	26,38	1,00	1,00		0,75
- >10. 000 / $\mu$ l	21	61,76	30	73,17	0,59	0,83	0,28-2,49	

Bila dibandingkan dengan pasien tanpa tindakan operasi maka pasien dengan tindakan operasi mempunyai resiko menggunakan antibiotika tidak efektif 1,03 kali lebih besar dengan rentang nilai CI 0,36 – 2,97. Besarnya kemungkinan tersebut telah disesuaikan dengan adanya faktor pekerjaan, penyakit penyerta, pemakaian ventilator dan jumlah lekosit.

Bila dibandingkan pasien yang tidak memakai ventilator maka pasien yang memakai ventilator mempunyai resiko menggunakan antibiotika tidak efektif 0,67 kali lebih kecil dengan rentang nilai CI 0,2 – 1,99. Besarnya resiko ini sudah disesuaikan dengan faktor pekerjaan, penyakit penyerta, tindakan operasi dan jumlah lekosit.

Bila dibandingkan pasien dengan jumlah lekosit 4000 – 10.000 /  $\mu$ l maka pasien dengan jumlah lekosit > 10.000/  $\mu$ l mempunyai resiko menggunakan antibiotika tidak efektif sebesar 0,83 kali lebih kecil, dengan rentang nilai CI 0,28 – 2,49. Besarnya kemungkinan ini sudah disesuaikan dengan faktor pekerjaan, penyakit penyerta, tindakan operasi dan pemakaian ventilator.

Tabel 5 menunjukkan bahwa pada kasus kontrol, yang dianalisis adalah pekerjaan, penyakit penyerta, tindakan operasi, pemakaian ventilator dan lekosit. Power untuk faktor pekerjaan 74 %, lekosit 12 %, pemakaian ventilator 11 %, tindakan operasi 4 % dan penyakit penyerta 2 %.

Jumlah seluruh pasien yang diambil sebagai kasus adalah 34 pasien dan sebagai kontrol 41 pasien. Untuk penelitian kasus kontrol jumlah sampel ini sangat tidak memadai. Hal ini disebabkan karena diantara pasien-pasien yang telah

memenuhi syarat sebagai sampel banyak yang meninggal dunia sebelum penggunaan antibiotika disesuaikan dengan uji kepekaan, oleh karena itu maka peneliti mengambil semua sampel yang ada dalam kurun waktu penelitian tetapi tetap dilakukan analisis statistika seperti pada kasus kontrol.

Pada penelitian ini diketahui bahwa pasien yang menggunakan antibiotika tidak efektif sebanyak 34 pasien dan yang sensitif 41 pasien, artinya dokter tidak menyesuaikan penggunaan antibiotika terhadap 34 pasien tersebut. Hal ini disebabkan karena pasien kurang mampu menebus obat dimana harga obat tersebut sangat mahal. Bila kondisi ini terjadi, diusahakan oleh staf ruang rawat semaksimal mungkin untuk memotivasi pihak keluarga agar menyediakan obat, sementara itu antibiotika tidak efektif tetap digunakan.

Hal lain yang menyebabkan keterlambatan penyesuaian antibiotika ini terutama untuk pasien dengan jaminan Askes dan Jamsostek dimana pasien ini harus diberikan obat sesuai dengan standar Askes (Asuransi Kesehatan)/

**Tabel 5. Power Analisis**

Power	Persentase
Pekerjaan	74
Leukosit	12
Ventilator	11
Operasi	4
Penyakit penyerta	2

Jamsostek (Jaminan Sosial Tenaga Kerja), tetapi ada suatu kondisi dimana dokter ruang rawat intensif boleh memberikan obat diluar standar tersebut jika hasil pengujian klinis mendukung bahwa pasien dalam kondisi klinis yang buruk dan memerlukan obat yang tidak tercantum dalam standar yang sudah ditentukan. Bila uji kepekaan sudah diperoleh antibiotika harus disesuaikan dengan pola kepekaan serta obat yang dipilih yang masih peka tetapi ada dalam daftar tersebut. Keadaan ini menyebabkan antibiotika tidak efektif tetap digunakan bila antibiotika yang efektif tidak terdapat dalam standar tersebut.

Faktor resiko yang terbukti mempengaruhi penggunaan antibiotika tidak efektif yang secara statistika sangat bermakna adalah pekerjaan. Keadaan ini mungkin disebabkan karena pekerjaan pasien akan mempengaruhi tingkat sosial ekonomi dan tingkat sosial ekonomi akan mempengaruhi daya beli serta mempengaruhi pola penggunaan antibiotika, tetapi kebermaknaan variabel ini hanya pembuktian secara statistika saja, bila ditinjau dari aspek klinik hal ini tidak memberikan makna secara klinik.

Tindakan operasi, penyakit penyerta, pemakaian ventilator, jumlah leukosit besar dari normal, menurut Noer<sup>2</sup> dan Dipiro<sup>5</sup> bahwa faktor-faktor ini berpeluang sebagai faktor resiko, dalam penelitian ini tidak terbukti. Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel tidak memadai.

Namun bila ditinjau dari tingkat keparahan pasien yang dapat dilihat dari data hasil uji laboratorium, walaupun tidak bermakna secara statistika tetapi kecenderungannya dapat diperkirakan. Secara klinis diperlukan bila seorang pasien dengan kadar hemoglobin, hematokrit lebih kecil dari normal maka pasien ini dapat dinyatakan menderita anemia disebabkan depresi sumsum tulang. Hal ini akan menurunkan daya tahan tubuh pasien. Bila diberikan antibiotika yang sensitif, ada kemungkinan antibiotika tersebut menjadi resisten.

Berdasarkan hal ini dapat diperkirakan bagaimana jika seorang pasien diberikan antibiotika resisten. Jadi dapat dikemukakan bahwa penggunaan antibiotika dilaksanakan harus benar-benar rasional. Tingkat keparahan pasien dapat juga dihubungkan dengan hari rawat. Penelitian ini menemukan hari rawat pasien yang diberi antibiotika tidak efektif secara rata-rata lebih lama dari hari rawat pasien yang diberi antibiotika efektif, walaupun tidak bermakna secara statistika. Menurut WHO<sup>1</sup>, pemberian antibiotika resisten dapat memperlama hari rawat, hal ini akan merugikan pasien secara ekonomi.

Pasien dengan tindakan operasi, penyakit penyerta, menggunakan ventilator dengan tingkat keparahan berat, dapat diperkirakan jika pasien ini diberikan antibiotika tidak efektif, tentu akan mempunyai hari rawat yang lebih lama bahkan dapat menyebabkan kematian. Menurut bahwa tugas seorang farmasis klinik di rumah sakit adalah mengevaluasi

penggunaan obat, memberikan informasi tentang penggunaan obat yang rasional baik kepada sejawat dokter maupun kepada pasien. Sejawat dokter dapat diinformasikan, disebabkan antibiotika tidak efektif sangat membahayakan pasien, jika terdapat penggunaan antibiotika, tidak dapat disesuaikan dengan pola kepekaan sebaiknya penggunaan antibiotika tidak efektif tersebut dihentikan, sebab akan memperparah pasien. Pasien dapat diberikan informasi tentang bahaya penggunaan antibiotika tidak efektif, jika tetap digunakan dapat menimbulkan hal yang tidak diinginkan, serta segeralah menyediakan antibiotika yang dianjurkan.

Pada penelitian ini hanya faktor pekerjaan saja yang merupakan faktor resiko, maka disini dilakukan analisis power karena sampel minimal tidak dapat dipenuhi dan agar kemaknaan dapat dicapai. Tetapi ternyata setelah dilakukan analisis power ini ditemukan power untuk faktor pekerjaan 74,0 %, leukosit 12,0 %, pemakaian ventilator 11,0 %, tindakan operasi 4,0 % dan penyakit penyerta 2,0 %.

#### 4. Kesimpulan

Faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotika tidak efektif adalah pekerjaan, dimana pasien bekerja terlindungi dari penggunaan antibiotika tidak efektif sebesar 0,25 kali atau 75 % lebih rendah.

#### Daftar Acuan

1. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization, 2001: 1– 55.
2. Noer S, et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996: 531-542.
3. World Health Organization. *The Rational Use Drugs*. World Health Organization, 1987: 1-5
4. Reed SD, Laxminarayan R, Black DJ, Sullivan SD. Economic Issue and Antibiotic Resistance in the Community. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 148-154.
5. Di Piro JT, Talbert, RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 2387-2399.