

Artikel

Meninjau Kembali Algoritma Gyssens : Sebuah Narrative Review

Taufiq Ramadhan*

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional; taufiq.ramadhan@stikesnas.ac.id

* Korespondensi: taufiq.ramadhan@stikesnas.ac.id;
penulis koresponden: Taufiq Ramadhan

Abstrak: Algoritma Gyssens merupakan salah satu metode evaluasi untuk menilai kualitas terapi antibiotik untuk data pengendalian resistensi antimikroba. Algoritma ini digunakan secara luas oleh para pakar di rumah sakit dan institusi pendidikan serta para mahasiswa dan peneliti yang tertarik untuk meningkatkan pengetahuan mereka terkait penggunaan antibiotik. Masih banyak ditemukan aspek-aspek yang dapat diperbaiki dan ditingkatkan untuk memperbaiki kualitas penelitian yang menggunakan Algoritma Gyssens. Persiapan yang lebih baik dari segi referensi, pengetahuan yang adekuat terkait masing-masing kategori, serta teknik pemaparan data dan hasil diharapkan dapat menjadi awal untuk perbaikan penelitian-penelitian yang akan datang.

Kata Kunci: antibiotik, evaluasi kualitas, gyssens

1. Pendahuluan

Pengobatan yang tidak rasional adalah masalah yang terjadi di seluruh dunia hingga saat ini, meskipun WHO sudah menggalakkan promosi penggunaan obat yang rasional sejak 1985[1]. Evaluasi penggunaan obat, baik secara kualitatif maupun kuantitatif, perlu dilakukan secara rutin dalam rangka mengidentifikasi penyebab pengobatan yang tidak rasional dan menyusun tatalaksana klinis yang dapat mengatasi hal tersebut[2]. Salah satu metode evaluasi yang dapat digunakan untuk evaluasi penggunaan obat adalah Algoritma Gyssens.

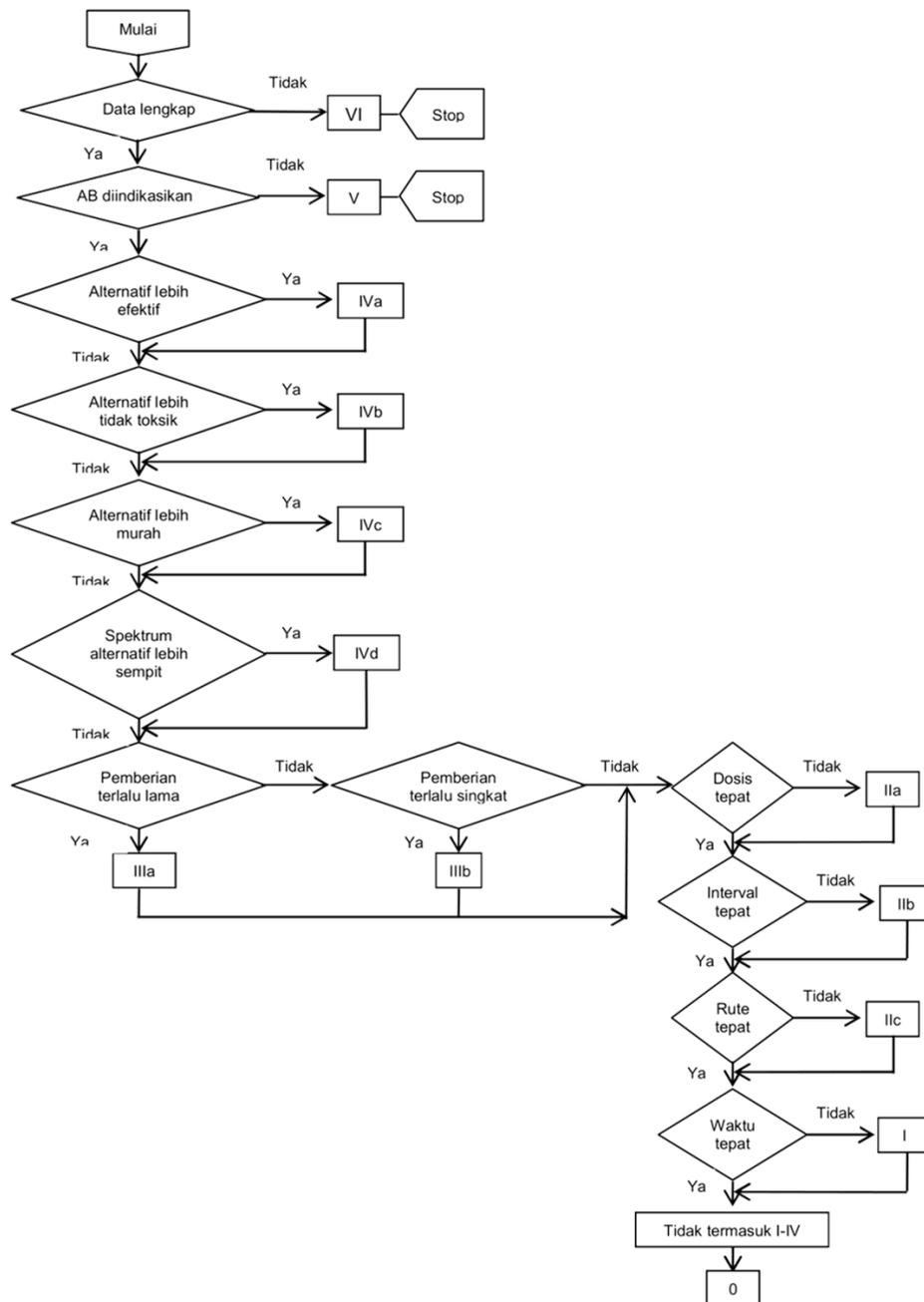
Algoritma Gyssens digunakan untuk menilai kesesuaian peresepan antibiotik, dengan cara mengelompokkan rejimen terapi antibiotik ke dalam kriteria ketidaksesuaian (*inappropriateness*) tertentu[3]. Algoritma ini merupakan metode yang digunakan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam surveilans kualitatif Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA)[4]. Algoritma Gyssens dikembangkan berdasarkan kriteria evaluasi yang pertama kali disusun oleh Kunin dkk (1973) untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik yang berlebih di Amerika Serikat kala itu[5]. Kriteria yang digunakan oleh Kunin dkk lebih menitikberatkan kepada pendapat dari klinisi yang dilibatkan dalam studinya, sementara kriteria dari Algoritma Gyssens telah diadaptasi untuk dapat menilai secara spesifik parameter ketidaksesuaian yang ada pada terapi tersebut[3,5], seperti yang dituliskan pada Tabel 1. Pada kriteria evaluasi dari Kunin dkk, terapi antibiotik yang masuk ke dalam kategori I dan II dapat dikatakan sudah tepat/rasional, sementara kategori III hingga V dapat dikatakan tidak tepat/tidak rasional.

Kategori yang dikatakan tepat dan rasional pada Algoritma Gyssens hanyalah terapi antibiotik yang masuk ke dalam kategori 0.

Tabel 1. Perbandingan Kriteria Evaluasi dari Kunin dkk (1973) dan Gyssens (2005)

Kunin dkk (1973)	Gyssens (2005)
I. Sesuai dan sepakat dengan penggunaan antibiotik	0. Terapi antibiotik sudah tepat
II. Sepakat dengan penggunaan antibiotik, namun keuntungan yang didapat dari terapi kurang jelas	I. Waktu (<i>timing</i>) pemberian antibiotik tidak tepat
III. Sepakat dengan penggunaan antibiotik, namun ada antibiotik lain yang lebih sesuai (lebih murah atau lebih aman)	IIa. Dosis antibiotik tidak tepat
IV. Sepakat dengan penggunaan antibiotik, namun perlu ada penyesuaian dosis	IIb. Interval pemberian antibiotik tidak tepat
V. Tidak sepakat dengan penggunaan antibiotik	IIc. Rute pemberian antibiotik tidak tepat
	IIIa. Durasi penggunaan antibiotik terlalu lama
	IIIb. Durasi penggunaan antibiotik terlalu singkat
	IVa. Ada antibiotik lain yang lebih efektif
	IVb. Ada antibiotik lain yang lebih aman / kurang toksik
	IVc. Ada antibiotik lain yang lebih murah
	IVd. Ada antibiotik lain yang memiliki spektrum lebih sempit
	V. Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
	VI. Data yang ada tidak lengkap / tidak dapat dievaluasi

Evaluasi dengan Algoritma Gyssens dilakukan dengan menjawab serangkaian pertanyaan secara berurutan dari atas sampai bawah, seperti yang ditunjukkan pada alur kerja Algoritma Gyssens di Gambar 1. Jawaban dari pertanyaan tersebut akan menentukan kategori dari terapi antibiotik (kategori VI hingga 0). Evaluasi dihentikan apabila data tidak lengkap (kategori VI) atau tidak ditemukan indikasi pemberian antibiotik (kategori V), namun setiap terapi antibiotik bisa dimasukkan ke dalam beberapa kategori sekaligus apabila ditemukan beberapa ketidaksesuaian[3].



Gambar 1. Alur Kerja Algoritma Gyssens

Evaluasi dari penggunaan antibiotik umumnya dilakukan oleh seorang pakar di bidang penyakit infeksius dengan pertimbangan kompleksitas dari farmakoterapi penyakit infeksi [3]. Rekomendasi yang senada juga diberikan oleh pemerintah dalam Permenkes No 15 Tahun 2015 tentang PPRA, yang menyarankan bahwa penilai penggunaan antibiotik dilakukan oleh lebih dari satu orang tim PPRA dari rumah sakit (tenaga kesehatan yang kompeten dari unsur klinisi, keperawatan, farmasi, atau laboratorium mikrobiologi klinik) [4]. Evaluasi ini dapat dilakukan secara mandiri oleh rumah sakit, bekerja sama dengan institusi akademik yang terafiliasi dengan rumah sakit, atau oleh peneliti mandiri yang tidak terafiliasi.

Saat ini, penelitian dengan menggunakan Algoritma Gyssens sering dilakukan oleh mahasiswa tingkat diploma ataupun sarjana untuk kepentingan tugas akhir. Analisis dari Algoritma Gyssens yang dilakukan oleh mahasiswa secara mandiri tanpa adanya konsultasi/peninjauan ulang oleh pakar yang berpengalaman dalam bidang penyakit infeksius bisa jadi berdampak pada kurang validnya hasil evaluasi dari studi yang bersangkutan. Selain itu, perbedaan referensi serta latar belakang dari peneliti dan penulis resep antibiotik juga berpotensi menimbulkan interpretasi yang berbeda dari suatu rejimen terapi.

Narrative review ini bertujuan untuk melihat kembali aspek-aspek yang perlu dipersiapkan dan dipertimbangkan dalam melakukan evaluasi terapi antibiotik dengan Algoritma Gyssens, serta memberikan rekomendasi untuk memperbaiki kekurangan atau kesalahan yang dapat dilakukan oleh peneliti selama proses evaluasi.

2. Material dan Metode

Pencarian literatur pada *narrative review* ini dilakukan pada situs Google Scholar dan Portal Garuda, dengan kata kunci 'gyssens'. Secara umum, kriteria dari literatur yang disertakan dalam *narrative review* ini adalah 1) penelitian yang menggunakan Algoritma Gyssens dalam analisisnya, 2) penelitian bertempat di Indonesia, serta 3) dipublikasikan paling lama pada tahun 2023. Daftar judul penelitian serta ringkasan data yang didapatkan dari literatur dituliskan pada Tabel 2. Selain data Algoritma Gyssens, poin yang didalami pada setiap literatur dalam *narrative review* ini adalah referensi/acuan yang digunakan, teknik pemaparan data, pembahasan dari masing-masing kategori, serta saran atau rekomendasi yang dapat disusun dari penelitian tersebut.

Tabel 2. Penelitian dengan Algoritma Gyssens di Indonesia

No	Peneliti	Penyakit / Objek Penelitian	Referensi	Ringkasan Hasil
1	Lestari dkk.[6]	Infeksi saluran pernafasan akut	Tidak disebutkan	- Kategori VI 13 % - Kategori IIa 10 % - Kategori 0 74 %
2	Rachmawati dkk.[7]	Pasien ICU/HCU	Tidak disebutkan	- Kategori VI 3 % - Kategori 0 89 %
3	Syah dkk.[8]	Pasien pasca operasi di ICU	Pedoman Penggunaan Antibiotik (Kemenkes RI)	- Kategori IVa 4,92 % - Kategori IVb 4,37 % - Kategori IIIb 14,21 % - Kategori 0 71,58 %
4	Indriasari dkk.[9]	COVID-19	Pedoman Tatalaksana COVID-19 (Kemenkes RI), Tatalaksana <i>Community-Acquired Pneumonia</i> (ATS/IDSA)	Terapi empirik : - Kategori IVa 39,68 % - Kategori IIIb 11,11 % - Kategori I 20,63 % - Kategori 0 23,02 % Terapi definitif :

				- Kategori V 33,33 % - Kategori IVa 13,78 % - Kategori 0 45,98 %
5	Juwita dkk.[10]	Penyakit paru obstruktif kronis	Pedoman Diagnosis & Tatalaksana PPOK di Indonesia Perhimpunan Dokter Paru Indonesia	Kategori IVa 41,14 % Kategori 0 56,33 %
6	Saskiya dkk.[11]	Pasien bedah digestif	Pedoman Penggunaan Antibiotik (Kemenkes RI)	Antibiotik profilaksis : - Kategori IVd 27,63 % - Kategori IIa 35,53 % - Kategori I 31,58 % - Kategori 0 2,63 % Antibiotik terapeutik : - Kategori IVa 40,30 % - Kategori IIb 19,40 % - Kategori 0 25,37 %
7	Winarni dkk.[12]	Demam tifoid	Buku Pedoman Pengendalian Penyakit Demam Tifoid (Kemenkes RI), <i>Clinical Pathway</i> RS FMC Tahun 2020	Sebelum penggunaan clinical pathway : - Kategori IVc 21,8 % - Kategori IIIb 39,1 % - Kategori 0 40 % Sesudah penggunaan clinical pathway : - Kategori IVa 21,8 % - Kategori IVc 9,1 % - Kategori IIIb 10,9 % - Kategori 0 57,3 %
8	Anggraini dkk.[13]	Pneumonia pada COVID-19	Tidak disebutkan	- Kategori IIIa 9,40 % - Kategori 0 90,60 %
9	Aviatin dkk.[14]	<i>Diabetic foot infection</i>	Tatalaksana <i>Diabetic Foot Infection</i> (IDSA-IWGDF), Pedoman Penggunaan Antibiotik RSCM	- Kategori I-V 46,0 % - Kategori 0 54,0 %
10	Dewi dan Sitorus[15]	COVID-19	Tidak disebutkan	- Kategori V 5,02 % - Kategori IIIa 30,57 % - Kategori 0 63,97 %
11	Afiani dan Desiani[16]	Pneumonia	Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Pneumonia Komuniti di Indonesia (PDPI)	- Kategori IIIb 9,6 % - Kategori IIb 4,8 % - Kategori I 4,8 % - Kategori 0 77,2 %
12	Amalia dkk.[17]	Infeksi saluran pernafasan akut	Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach (DiPiro dkk)	- Kategori IIIb 8,1 % - Kategori IIa 29,7 % - Kategori 0 62,2 %
13	Kristianti dkk.[18]	Pneumonia pada neonatus	Tidak disebutkan	- Kategori III (IIIa, IIIb) 14,81 %

				- Kategori II (IIa, IIb, IIc) 34,81 % - Kategori 0 49,62 %
14	Arrang J, dkk.[19]	Profilaksis bedah ortopedi	Pedoman Penggunaan Antibiotik (Kemenkes RI)	- Kategori IVd 6,8 % - Kategori I 9,1 % - Kategori 0 84,1 %
15	Arrang ST, dkk.[20]	COVID-19	Tidak disebutkan	- Kategori IIIa 4,3 % - Kategori I 3,1 % - Kategori 0 92,6 %
16	Molly dkk.[21]	Pasien ICU	Drug Information Handbook (Lexicomp), Tatalaksana sepsis & syok septik (SSC), Tatalaksana <i>community-acquired pneumonia</i> (ATS/IDSA)	- Kategori V 4 % - Kategori IVa 3 % - Kategori IIIb 24 % - Kategori 0 68 %
17	Mulyawantie dkk.[22]	Pneumonia pada anak	Tidak disebutkan	Sebelum PPRA : - Kategori IVc 11,3 % - Kategori IIIb 22,5 % - Kategori IIa 49,0 % - Kategori 0 13,9 % Sesudah PPRA : - Kategori IVc 27,9 % - Kategori IIIb 2,3 % - Kategori IIa 25,5 % - Kategori 0 31,91 %
18	Nabila dkk.[23]	Infeksi saluran kemih	PPAB RSUP Dr Sardjito Th 2019, Tatalaksana infeksi saluran kemih (IAUI), Tatalaksana <i>urinary tract infecion</i> (EAU)	- Kategori IVa 17,8 % - Kategori IIa 6,6 % - Kategori IIb 4,6 % - Kategori 0 66,4 %
19	Nastiti dkk.[24]	Pasien NICU & Perinatal	Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak (IDAI), Drug Information Handbook (Lexicomp)	- Kategori IIIb 3,77 % - Kategori IIa 8,68 % - Kategori IIb 1,89 % - Kategori 0 85,66 %
20	Putri dan Oktavilantika[25]	Demam tifoid	Tidak disebutkan	- Kategori IVb 3,1 % - Kategori IIIb 3,1 % - Kategori IIIa 3,1 % - Kategori IIa 4,6 % - Kategori 0 84,6 %
21	Rohmah dkk.[26]	Meningitis bakterial	PPK Neurologi (PERDOSSI), PPAB RSUP Fatmawati	- Kategori IIa 41,7 % - Kategori IIb 8,3 % - Kategori 0 45,8 %
22	Syahputri dkk.[27]	Pasien bedah	Tidak disebutkan	- Kategori 0 93 %
23	Yapanto dkk.[28]	Infeksi saluran kemih	Tatalaksana infeksi saluran kemih (IAUI)	- Kategori VI 4 % - Kategori IIa 10 %

- Kategori Iib 8 %

- Kategori 0 74 %

3. Hasil dan Pembahasan

Pencarian literatur yang dilakukan pada narrative review ini menghasilkan 23 judul penelitian yang memiliki karakteristik hasil yang mirip : tidak ada satupun judul yang menunjukkan bahwa seluruh terapi antibiotik yang diteliti merupakan terapi yang tepat dan rasional[6-28]. Temuan ini cukup wajar, mengingat penggunaan obat yang tidak rasional merupakan masalah yang terjadi di seluruh dunia, baik negara maju maupun negara berkembang[3]. Namun, analisis dengan Algoritma Gyssens tidak hanya sekedar kategori ketidakrasionalan antibiotik, karena dari setiap tahap mulai dari persiapan hingga pengambilan kesimpulan dapat berdampak pada kemanfaatan dari studi yang dilakukan. Pembahasan akan difokuskan pada 3 hal : pencarian/penetapan referensi, analisis per kategori, pemaparan data & luaran penelitian.

3.1. Referensi

Konsep penggunaan obat yang rasional dari WHO adalah pasien mendapatkan obat yang sesuai dengan indikasi, dalam dosis yang sesuai, dalam jangka waktu yang cukup, serta dengan biaya yang paling rendah[1]. Meski demikian, faktor subjektivitas dalam menilai 'sesuai' atau 'tepat' tetap tidak bisa disingkirkan, karena setiap klinisi memiliki pertimbangan tersendiri berdasarkan apa yang ia amati pada pasien, seperti respon terapi, riwayat alergi, toksisitas, dan sebagainya. Hal ini bahkan belum memperhitungkan perbedaan ada di luar terapi seperti latar belakang ilmu klinisi, hasil studi klinis di lapangan, peraturan yang berlaku, ketersediaan terapi, hingga faktor-faktor non-teknis lainnya.

Untuk meminimalisasi dampak dari subjektivitas dalam peresepan obat, sebuah institusi kesehatan seperti rumah sakit atau klinik dapat menyusun sebuah acuan/referensi/standar yang disepakati dan diimplementasikan secara seragam oleh seluruh klinisi yang bertugas[29]. Adanya sebuah referensi tunggal akan memudahkan klinisi dalam menentukan arah terapi serta mengevaluasinya. Umumnya, terapi sebuah penyakit akan mengikuti tatalaksana internasional yang sudah ditinjau dan dipilah secara intensif hingga diakui di seluruh dunia, seperti tatalaksana community-acquired pneumonia dari American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)[30], atau tatalaksana perhimpunan dokter spesialis setempat yang menyusunnya berdasarkan tatalaksana internasional dan disesuaikan dengan kondisi negara setempat[31]. Selain itu, standar ini dapat disusun sendiri oleh rumah sakit berupa *clinical pathway*[12], atau pedoman/panduan penggunaan antibiotik rumah sakit. Implementasi dari acuan ini tidak akan menghilangkan peran dan kemampuan dari klinisi, namun justru dapat meningkatkan kualitas pelayanan secara keseluruhan[32].

Algoritma Gyssens mengelompokkan setiap terapi antibiotik ke dalam kategori yang berbeda, sesuai dengan acuan/referensi yang digunakan oleh peneliti. Referensi ini perlu dinyatakan dengan jelas oleh peneliti pada bagian Metode atau Pembahasan untuk memastikan reproduktibilitas serta ketepatan dari analisis yang dilakukan. Apabila peneliti gagal dalam menetapkan standar yang jelas untuk ketepatan rejimen terapi, maka hasil analisis dengan Algoritma Gyssens menjadi tidak valid. Ada enam penelitian dalam *narrative review* ini yang tidak menyebutkan secara jelas acuan yang digunakan peneliti dalam menentukan tepat atau tidaknya sebuah terapi antibiotik[6,7,13,15,18,20]. Tanpa menafikan keahlian dan latar belakang ilmu dari peneliti, penulis menyarankan untuk mengusung 3 prinsip dari pengobatan berbasis bukti (*evidence-based medicine*) dalam menilai kualitas sebuah terapi antibiotik : bukti terbaik yang ada, keahlian klinis individu, serta nilai/ekspektasi pasien[33].

3.2. Kategori Gyssens

3.2.1. Kategori VI

Langkah pertama dalam Algoritma Gyssens adalah menilai kelengkapan data dan informasi yang diperlukan untuk melakukan analisis dari terapi. Data yang dimaksud adalah data yang digunakan dalam pertanyaan berikutnya, seperti informasi kondisi pasien (terkait dengan indikasi terapi/kategori V), informasi jenis infeksi (terkait dengan pemilihan obat, informasi durasi, informasi dosis/interval/rute pemberian obat pada pasien, serta terakhir adalah waktu pemberian obat pada pasien. Apabila salah satu informasi tersebut tidak tersedia pada data terapi yang diakses peneliti, maka analisis harus dihentikan saat itu juga, sehingga obat masuk dalam kategori VI [3]. Ada tiga penelitian yang menemukan terapi antibiotik dalam kategori VI[6,7,28]. Yapanto dkk memasukkan 2 terapi ke dalam kategori VI karena adanya terapi antibiotik yang tidak tercatat dalam rekam medis[28], sementara Lestari dkk dan Rachmawati dkk tidak memberikan keterangan lain selain 'rekam medis tidak lengkap'[7,8].

Algoritma Gyssens adalah metode yang bersifat retrospektif[3], sementara setiap penelitian yang bersifat retrospektif akan memiliki risiko ketidaklengkapan atau hilangnya data[34]. Peneliti harus memastikan bahwa setiap data yang diperlukan, baik data fisik maupun elektronik, telah tersedia dan dapat diakses untuk menjamin keberlangsungan penelitian. Ketersediaan data dapat bervariasi tergantung dari sarana dan prasarana lokasi penelitian atau kebijakan instansi yang bersangkutan. Hal yang dapat dilakukan untuk mengantisipasi kekurangan informasi dalam studi dengan Algoritma Gyssens adalah dengan melakukan studi pendahuluan di lokasi yang dituju serta dengan menjalin komunikasi yang baik dengan staf/petugas yang terkait. Selain itu, kelengkapan data dapat dimasukkan ke dalam kriteria inklusi/eksklusi seperti yang dilakukan oleh Syah dkk[8], apabila data yang tidak lengkap ini menjadi perancu pada variabel penelitian[35].

3.2.2. Kategori V

Kategori V dalam Algoritma Gyssens menyoroti sebuah terapi antibiotik dari segi indikasi[3]. Apakah gambaran klinis pasien sesuai dengan gejala infeksi ? Atau apakah ada indikasi khusus untuk memulai terapi antibiotik ? Sama seperti kategori VI, apabila jawaban dari pertanyaan kategori V adalah 'Tidak', maka analisis dari terapi dihentikan. Untuk memastikan jawaban dari pertanyaan ini, peneliti perlu mendalami jenis terapi antibiotik yang sedang dihadapi, apakah itu terapi empirik, definitif, atau profilaksis[3]. Selain itu, peneliti juga perlu mengidentifikasi kriteria diagnosis dari penyakit yang akan diterapi dengan antibiotik, tidak hanya dengan berpatokan pada diagnosis kerja dari klinisi. Sebagai contoh, tatalaksana antibiotik profilaksis dari American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) menyatakan bahwa pembedahan dengan luka jenis kotor (*dirty*) dan terkontaminasi (*contaminated*) secara umum tidak memerlukan antibiotik profilaksis[36], sehingga pemberian antibiotik profilaksis pada kasus tersebut menjadi tidak tepat dan dapat diberikan kategori V.

Ada 3 penelitian dalam *narrative review* ini yang melaporkan sejumlah terapi dalam kategori V[9,15,21]. Indriasari dkk melaporkan adanya 29 terapi antibiotik (33,33 %) masuk ke dalam kategori V dari kelompok pasien definitif, karena hanya ditemukan jamur atau tidak ditemukan mikroorganisme yang tumbuh dari kultur sel yang dilakukan [9]. Penelitian Dewi dan Sitorus serta Molly dkk melaporkan beberapa terapi yang termasuk kategori V, namun tanpa keterangan lebih lanjut[15,21].

3.2.3. Kategori IVa, IVb, IVc, IVd

Kategori IV adalah pertanyaan dari Algoritma Gyssens yang menyangkut pemilihan jenis antibiotik. Terdapat 10 penelitian yang melaporkan adanya terapi yang masuk ke dalam kategori IVa, IVb, IVc, atau IVd dalam jumlah yang signifikan[8,9,10,11,12,19,21,22,23,25]. Pembahasan pada kategori IV sangat bergantung pada penyakit dan kondisi pasien yang sedang dihadapi peneliti, sehingga hal utama yang perlu dipersiapkan peneliti dalam kategori ini adalah informasi yang lengkap dari pasien, penyakit, serta obat yang akan diberikan.

Kategori IVa berfokus pada efikasi dari antibiotik itu sendiri[3], apakah mikroorganisme penyebab infeksi masih sensitif/tidak resisten terhadap obat, dan apakah ada antibiotik lain yang lebih efektif ? Umumnya tatalaksana terapi akan merekomendasikan antibiotik yang memiliki cakupan pada patogen penyebab yang sering ditemukan pada penyakit tersebut. Sebagai contoh adalah *Escherichia coli* pada sistitis akut non komplikata, apabila tidak ada resistensi, maka salah satu terapi yang direkomendasikan adalah trimetoprim-sulfametoksazol yang memiliki aktivitas pada bakteri tersebut[38]. Pada kasus spesifik seperti infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, resistensi intrinsik yang tinggi dari bakteri ini menyebabkan pilihan obat terbatas pada antibiotik dengan aktivitas anti-pseudomonal seperti seftazidim[37]. Aspek lain yang dapat dipertimbangkan adalah faktor penetrasi jaringan, mengingat antibiotik perlu terdistribusi dengan baik pada jaringan yang terinfeksi sebelum dapat memberikan efek kemoterapeutik[39].

Kategori IVb berfokus dari sisi keamanan, dalam hal ini adalah toksisitas dan reaksi alergi/hipersensitivitas. Antibiotik golongan aminoglikosida sering disorot karena indeks terapinya yang sempit serta sangat tergantung pada ginjal dalam proses eliminasinya, sehingga menjadi kontraindikasi bagi sebagian pasien dengan kondisi tertentu [3]. Kategori IVc cukup jelas karena menyangkut dengan biaya obat.

Kategori IVd berfokus dari spektrum atau cakupan dari antibiotik. Penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit dapat mengatasi bakteri penyebab infeksi tanpa membunuh bakteri lain yang mungkin memiliki efek menguntungkan bagi tubuh[40]. Penggunaan antibiotik spektrum luas seringkali tidak bisa dihindari dalam kondisi darurat atau mengancam jiwa seperti sepsis [41], namun ketidakseimbangan mikrobioma yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik spektrum luas dapat berdampak pada penyakit serius lainnya seperti *Clostridioides difficile associated diarrhea* (CDAD)[40]. Pertimbangan spektrum sempit ini juga menjadi alasan digunakannya sefazolin sebagai antibiotik profilaksis lini pertama dari sebagian besar tindakan bedah[36].

3.2.4. Kategori IIIa, IIIb

Kategori III berkaitan dengan durasi atau lama penggunaan antibiotik. Terdapat 13 penelitian yang melaporkan angka kategori IIIa atau IIIb dalam jumlah yang signifikan [8,9,12,13,15,16,17,18,20,21,22,24,25]. Sama seperti pemilihan jenis obat, durasi terapi merupakan pembahasan spesifik dari penyakit dan kondisi pasien tertentu. Sebagai contoh, durasi terapi infeksi tulang atau osteomyelitis dapat berkisar antara 4 minggu hingga seumur hidup, tergantung dari perkembangan penyakit serta berbagai faktor pada pasien [44]. Untuk antibiotik profilaksis, mayoritas prosedur bedah cukup memerlukan pemberian dosis tunggal tanpa pemberian ulang[36].

Salah satu mekanisme penyebaran resistensi antimikroba yang telah lama diteliti adalah '*selective pressure*', yaitu ketika antibiotik akan membunuh semua bakteri yang masih sensitif dan membiarkan bakteri yang resisten untuk tumbuh dengan leluasa [42]. Pengurangan durasi terapi antibiotik untuk kasus-kasus tertentu terbukti dapat mengurangi penyebaran resistensi antimikroba[43]. Namun demikian, angka durasi optimal dari setiap terapi tidak dapat diketahui secara pasti, sehingga seringkali durasi terapi disesuaikan dengan perbaikan kondisi dari pasien [3].

Durasi terapi dapat berpotensi menimbulkan masalah dalam analisis dengan Algoritma Gyssens, berkaitan dengan sifat studi retrospektif. Sumber informasi yang digunakan peneliti terbatas pada catatan rekam medis dari pasien di suatu instansi kesehatan, sehingga apabila pasien mendapatkan terapinya dari berbagai sumber/lokasi, peneliti dapat menemui kesulitan dalam memverifikasi terapi yang sebenarnya digunakan oleh pasien. Ketidaklengkapan informasi yang tersedia dalam rekam medis juga dapat mengganggu proses analisis.

3.2.5. Kategori IIa, IIb, IIc, & I

Kategori terakhir sebelum sebuah terapi dikatakan tepat dan rasional adalah kategori II dan I. Kategori II berfokus pada aspek-aspek rejimen terapi dari antibiotik, seperti dosis (IIa), interval pemberian (IIb), dan rute pemberian (IIc), sementara kategori I berfokus pada timing atau waktu spesifik untuk pemberian antibiotik [3]. Terdapat 14 penelitian dalam *narrative review* ini yang melaporkan terapi kategori II dan I dalam jumlah yang signifikan [6,9,11,16,17,18,19,20,22,23,24,25,26,28]. Dosis, interval, serta rute pemberian umumnya disertakan dalam rekomendasi/tatalaksana suatu terapi, sehingga peneliti bisa berfokus pada referensi yang digunakan sebagai acuan.

Rejimen terapi sangat terkait dengan parameter farmakokinetika dari obat. Levofloksasin memiliki waktu paro sekitar 7,4 jam sehingga memungkinkannya digunakan sekali sehari (tiap 24 jam), berbeda dengan siprofloksasin yang memerlukan pemberian dua kali sehari (tiap 12 jam) karena waktu paronya lebih singkat (4 jam) [45]. Penyesuaian dosis atau interval mungkin diperlukan untuk beberapa kasus yang menyangkut gangguan fungsi organ tertentu, atau penyakit dengan keparahan tertentu.

Timing atau waktu pemberian antibiotik paling banyak didiskusikan dalam ruang lingkup terapi profilaksis. Secara umum, antibiotik profilaksis diberikan kepada pasien 30-60 menit sebelum dilakukan insisi [46]. Waktu pemberian antibiotik ini umumnya memiliki toleransi hingga 120 menit [3], untuk memastikan bahwa terdapat antibiotik dalam kadar yang cukup selama jalannya operasi. Peneliti perlu memahami bahwa dokumentasi waktu pemberian antibiotik umumnya dilakukan pada lembar laporan operasi atau pada checklist operasi, sehingga waktu yang tercatat bisa jadi tidak valid karena tidak segera ditulis pada hari operasi atau adanya halangan lain.

3.3. Pemaparan Data & Luaran Penelitian

Algoritma Gyssens telah memudahkan peneliti dalam mengkategorikan permasalahan atau ketidaksesuaian yang ada dalam terapi, namun peneliti masih harus mempublikasikan datanya secara lengkap dan faktual ditambah dengan luaran spesifik yang dihasilkan oleh penelitiannya. Hal ini menjadi tantangan tersendiri, mengingat data yang akan dipublikasikan sangat beragam, mulai dari karakteristik pasien, pola persepsian obat, aspek-aspek spesifik dari rejimen terapi, serta hal-hal lain yang menjadi pembahasan oleh peneliti.

Hal yang dapat dilakukan untuk membantu penyajian data antara lain dengan penggunaan tabel, chart, atau ilustrasi yang dapat disematkan dalam naskah publikasi [47]. Selain itu, data yang ada sulit untuk diringkas dapat disimpan dalam dokumen terpisah (*supplementary document*). Pembaca dari publikasi nantinya akan tetap dapat menerima gagasan yang ingin dimunculkan peneliti, dan di saat yang sama menyediakan data yang lengkap dan tertata [48]. Salah satu penelitian dalam *narrative review* ini tidak menyajikan data dengan tabel ataupun ilustrasi [28]. Hal ini berpotensi mengurangi kemudahan pembaca dalam menarik informasi-informasi penting yang ada dalam naskah publikasi.

Di tengah banyaknya hasil dan data yang didiskusikan pada penelitian, satu komponen yang terkadang kurang mendapat perhatian adalah tindak lanjut atau luaran yang dihasilkan dari data/analisis yang telah dilakukan. Apakah hasil dari penelitian bisa digunakan sebagai dasar untuk penyusunan kebijakan baru? Atau apakah hasil penelitian ini masih belum dapat memecahkan rumusan masalah yang telah dicanangkan? Apabila hasil penelitian akhir ternyata memerlukan penelitian susulan untuk mencapai kesimpulan yang memuaskan, terdapat format EPICOT+ untuk membantu merumuskan rekomendasi dan kesimpulan dari penelitian yang telah diadakan[49]. Format EPICOT+ adalah singkatan dari Evidence, Population, Intervention, Comparison, Outcome, & Time, dilengkapi dengan dampak penyakit serta jenis studi yang sesuai.

4. Kesimpulan

Analisis dengan Algoritma Gyssens merupakan metode yang komprehensif dalam menilai ketepatan suatu terapi antibiotik. Melalui persiapan referensi yang relevan, pengetahuan yang adekuat terkait masing-masing kategori, serta penyusunan naskah publikasi yang tertata, peneliti akan dapat meningkatkan kemanfaatan dari analisis yang telah mereka lakukan dan membantu dalam pengendalian resistensi antimikroba yang terus meluas.

5. Patents

Kontribusi Penulis: jelaskan kontribusi penulis di dalam manuskrip yang didaftarkan untuk diterbitkan ini. Sebagai contoh, "Pengembangan konsep, X.X. and Y.Y.; metodologi, X.X.; piranti lunak, X.X.; administrasi proyek, X.X.; Pencari sumber dana, Y.Y dan hal-hal lain yang dianggap menjadi peran masing-masing penulis. Seluruh penulis menyatakan telah membaca manuskrip dan setuju untuk dipublikasikan di *Bencoolen Journal of Pharmacy*.

Persantunan dan Pendanaan: Penulis mengucapkan terima kasih kepada apt. Diah Pratimasari, M.Farm. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional atas informasi yang diberikan terkait pengiriman naskah publikasi.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization, *Promoting rational use of medicines : core components*. 2002. [Daring]. Tersedia pada: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf
- [2] Kementerian Kesehatan, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011.
- [3] I. C. Gyssens, "Audits for Monitoring the Quality of Antimicrobial Prescriptions," dalam *Antibiotic Policies: Theory and Practice*, I. M. Gould dan J. W. M. van der Meer, Ed., New York: Kluwer Academic, 2005, hlm. 197–226.
- [4] Kementerian Kesehatan RI, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit*. Indonesia, 2015.

- [5] C. M. Kunin, T. Tupasi, dan W. A. Craig, "Use of Antibiotics A Brief Exposition of the Problem and Some Tentative Solutions," *Ann Intern Med*, vol. 79, hlm. 555–560, 1973, [Daring]. Tersedia pada: <http://annals.org/>
- [6] K. A. Lestari, L. Batubara, dan W. Sari, "Evaluation of antibiotic use in patients with acute respiratory tract infection using the Gyssens Method at DR Drajat Prwiranegara Regional Hospital, Serang, from September to December 2022," *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*, vol. 6, no. 1, hlm. 41–55, 2024.
- [7] H. Rachmawati, M. Muktamiroh, D. Hasmono, A. P. Kusumaningtyas, S. L. Yunita, dan L. Yusetyani, "Antibiotic Use Evaluation in ICU/HCU of Muhammadiyah University General Hospital Malang using DDD and Gyssens Methods," *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, hlm. 177–181, Mei 2023, doi: 10.21776/ub.jkb.2023.032.03.7.
- [8] R. Syah, A. A., dan D. Almasdy, "QUALITATIVE ANALYSIS OF ANTIBIOTIC USE IN POSTOPERATIVE PATIENTS IN THE ICU (INTENSIVE CARE UNIT) ROOM OF HOSPITAL X IN ACEH IN 2022," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, vol. 9, no. 3, hlm. 7–16, Mar 2024, doi: 10.47760/ijpsm.2024.v09i03.002.
- [9] Indriasari, E. Oktaliansah, dan R. I. Munazat, "Rationality of antibiotic use in COVID-19 patients in the ICU of Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung; a cohort study," *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*, vol. 28, no. 1, hlm. 115–125, Feb 2024, doi: 10.35975/apic.v28i1.2384.
- [10] D. A. Juwita, D. Almasdy, dan P. Apriani, "Evaluation of Antibiotics on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patient in Lung Hospital, West Sumatera, Indonesia," 2023. [Daring]. Tersedia pada: www.ijisrt.com
- [11] P. A. Saskiya, Taufiqurohman, dan C. Wiedyaningsih, "Characteristics of patients associated with antibiotic use among gastrointestinal surgery at the Academic Hospital, Universitas Gadjah Mada," *Indonesian Journal of Biomedicine and Clinical Sciences*, vol. 56, no. 01, Feb 2024, doi: 10.22146/inajbcs.v56i01.12181.
- [12] G. Winarni, S. Kumala, dan H. U. R., "The Impact of Clinical Pathway Application on The Quality and Quantity of Antibiotic Use in Inpatient Patients With Typhoid Fever at Fmc Bogor Hospital," *Contagion: Scientific Periodical Journal of Public Health and Coastal Health*, vol. 4, no. 2, hlm. 260–279, Mar 2023, doi: 10.30829/contagion.v4i2.14921.
- [13] W. Anggraini, F. R. Fauzia, A. Suryadinata, B. Ma'arif, N. N. S. Budayanti, dan F. R. Dewi, "Qualitative Evaluation on the Use of Pneumonia Antibiotics for Covid-19 Patients at X Hospital Bali in 2020," *Borneo Journal of Pharmacy*, vol. 6, no. 3, hlm. 314–319, Agu 2023, doi: 10.33084/bjop.v6i3.2855.
- [14] M. Aviatin, R. Sauriasari, E. Yunir, dan H. W. Risni, "Evaluation of the Use of Antimicrobial Therapy for Treating Diabetic Foot Infections in an Indonesia Referral Hospital: A Retrospective Cohort Study," *Infect Chemother*, vol. 55, hlm. 80–89, 2023, doi: 10.3947/ic.2022.0084.

- [15] A. K. Dewi dan M. F. Sitorus, "Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pasien Covid-19 Menggunakan Metoda Gyssens dan ATC/DDD di RSAU Dr. M. Salamun Kota Bandung," *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, vol. 8, no. 2, hlm. 713–722, 2023.
- [16] T. Afiani dan E. Desiani, "Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pneumonia dengan Metode Gyssens di Instalasi Rawat Inap," *BENZENA Pharmaceutical Scientific Journal*, vol. 02, no. 01, 2023.
- [17] A. N. Amalia, A. Susanto, dan A. Umayah, "Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pasien Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) Pada Anak Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X Tahun 2021," *Media Informasi Penelitian Kabupaten Semarang*, vol. 5, no. 1, hlm. 59–80, 2023, doi: 10.55606/sinov.v5i1.556.
- [18] C. J. Kristianti *dkk.*, "Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Neonatus dengan Infeksi Pneumonia Menggunakan Metode Gyssens di Rumah Sakit X Kota Bandung," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, vol. 3, no. 3, hlm. 2775–3670, 2023, doi: 10.37311/ijpe.v3i3.22370.
- [19] J. Arrang, B. Setiawan, dan A. S. Pramitaningastuti, "PENGUNAAN ANTIBIOTIK PROFILAKSIS DENGAN METODE GYSSENS PADA PASIEN BEDAH ORTOPEDI DI RUMAH SAKIT X PROVINSI BANTEN," *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, vol. 6, no. 2, hlm. 139–143, Jan 2024, doi: 10.52216/jfsi.vol6no2p139-143.
- [20] S. T. Arrang, L. Buntoro, dan D. Notario, "Evaluation of the Use of Antibiotics in the COVID-19 Ward at A North Jakarta Hospital," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, vol. 13, no. 2, hlm. 113–120, 2023, doi: 10.22435/jki.v13i2.6539.
- [21] P. Molly, F. H. Susanto, dan D. P. Nugraha, "EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN ICU Intensive Care Unit DI RUMAH SAKIT MITRA SEHAT DENGAN METODE DDD Defined Daily Dose DAN GYSSENS," *Sainsbertek Jurnal Ilmiah Sains & Teknologi*, vol. 4, no. 1, hlm. 24–31, Sep 2023, doi: 10.33479/sb.v4i1.254.
- [22] V. Mulyawantie, H. U. Ramadaniati, P. Sarnianto, dan T. Hidayat, "Evaluasi Pelaksanaan Pengendalian Resistensi Antimikroba Dalam Meningkatkan Kualitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap Pneumonia Anak," *Jurnal Keperawatan Profesional (KEPO)*, vol. 4, no. 2, hlm. 173–181, Nov 2023, doi: 10.36590/kepo.v4i2.825.
- [23] L. Nabila, I. Puspita Sari, R. Humardewayanti Asdie, dan E. Purwaningtyastuti, "Evaluasi Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Terhadap Clinical Outcome dan Lama Perawatan Pada Pasien Dewasa Dengan Infeksi Saluran Kemih," *Majalah Farmaseutik*, vol. 20, no. 1, hlm. 11–19, 2024, doi: 10.22146/farmaseutik.v20i1.76845.
- [24] N. S. Nastiti, I. Puspitasari, dan N. A. Nurulita, "Evaluasi Pola dan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Neonatus di Ruang NICU dan Perinatal RSUD Banjarnegara," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, vol. 13, no. 1, hlm. 12–19, 2023, doi: 10.22 435/jki.v13i1.5293.

- [25] S. A. Putri dan D. M. Oktavilantika, "Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit 'X' Indramayu Dengan Metode Gyssens," *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*, vol. 1, no. 1, hlm. 1–13, Jan 2023, doi: 10.35760/jff.2023.v1i1.8066.
- [26] S. D. Rohmah, R. Andrajati, dan L. T. Yudhorini, "Qualitative Evaluation of Antibiotic Use in Bacterial Meningitis Patients using the Gyssens Method," *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, vol. 8, no. S1, hlm. 169–178, Jan 2023, doi: 10.30604/jika.v8is1.1693.
- [27] N. A. W. Syahputri, E. Girsang, dan A. Napih Nasution, "Analysis of the Use of Antibiotic Therapy in Surgical Patients at Royal Prima Marelana Hospital," *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, vol. 9, no. 12, hlm. 11808–11817, Des 2023, doi: 10.29303/jppipa.v9i12.5419.
- [28] A. M. Yapanto, L. Batubara, dan W. Sari, "Evaluation of antibiotic utilization in urinary tract infection patients using Gyssens Method at DR. Drajat Prawiranegara Regional General Hospital, Serang, in the Year 2022," *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*, vol. 6, no. 1, hlm. 1–21, 2024.
- [29] R. W. Sundariningrum, D. B. Setyanto, dan R. I. Natadidjaja, "Evaluasi Kualitatif Antibiotik Metode Gyssens dengan Konsep Regulasi Antimikroba Sistem Prospektif RASPRO pada Pneumonia di Ruang Rawat Intensif Anak," *Sari Pediatri*, vol. 22, no. 2, hlm. 109–114, 2020.
- [30] C. Armstrong, "Community-Acquired Pneumonia: Updated Recommendations from the ATS and IDSA.," *Am Fam Physician*, vol. 102, no. 2, hlm. 121–124, Jul 2020, [Daring]. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32667166>
- [31] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, *Panduan Umum Praktek Klinis Penyakit Paru dan Pernafasan*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021. Diakses: 14 Mei 2024. [Daring]. Tersedia pada: <https://bukupdpi.klikdpi.com/wp-content/uploads/2022/08/BUKU-PUPK-PDPI-2021.pdf>
- [32] I. Oliveira *dkk.*, "Systematic review on the impact of guidelines adherence on antibiotic prescription in respiratory infections," *Antibiotics*, vol. 9, no. 9. MDPI AG, hlm. 1–19, 1 September 2020. doi: 10.3390/antibiotics9090546.
- [33] H. Szajewska, "Evidence-Based Medicine and Clinical Research: Both Are Needed, Neither Is Perfect," *Ann Nutr Metab*, vol. 72, hlm. 13–23, Apr 2018, doi: 10.1159/000487375.
- [34] N. R. Anthonisen, "Retrospective Studies," *Can Respir J*, vol. 16, no. 4, hlm. 117–118, 2009, doi: 10.1155/2009/704292.
- [35] M. A. Pourhoseingholi, A. R. Baghestani, dan M. Vahedi, "How to control confounding effects by statistical analysis.," *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, vol. 5, no. 2, hlm. 79–83, 2012, [Daring]. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834204>

- [36] D. W. Bratzler *dkk.*, “Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery,” *Surg Infect (Larchmt)*, vol. 14, no. 1, hlm. 73–156, Feb 2013, doi: 10.1089/sur.2013.9999.
- [37] Ikatan Ahli Urologi Indonesia, *Tata Laksana Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria*, 3 ed. Ikatan Ahli Urologi Indonesia, 2020.
- [38] K. Poole, “Pseudomonas aeruginosa: Resistance to the max,” *Front Microbiol*, vol. 2, no. APR, 2011, doi: 10.3389/fmicb.2011.00065.
- [39] A. K. Thabit, D. F. Fatani, M. S. Bamakhrama, O. A. Barnawi, L. O. Basudan, dan S. F. Alhejaili, “Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 81, hlm. 128–136, 2019, doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
- [40] R. A. Alm dan S. D. Lahiri, “Narrow-spectrum antibacterial agents—benefits and challenges,” *Antibiotics*, vol. 9, no. 7. MDPI AG, hlm. 1–8, 1 Juli 2020. doi: 10.3390/antibiotics9070418.
- [41] L. Evans *dkk.*, “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021,” *Crit Care Med*, vol. 49, no. 11, hlm. e1063–e1143, Nov 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [42] M. N. Honkonen, Z. Shehab, dan E. P. Armstrong, “Bone and Joint Infections,” dalam *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10 ed., J. T. Dipiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey, Ed., New York: McGraw-Hill, 2016, hlm. 5199–5227.
- [43] M. Kolář, K. Urbánek, dan T. Látal, “Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance,” *Int J Antimicrob Agents*, vol. 17, no. 5, hlm. 357–363, Mei 2001, doi: 10.1016/S0924-8579(01)00317-X.
- [44] Y. Mo, M. Oonsivilai, C. Lim, R. Niehus, dan B. S. Cooper, “Implications of reducing antibiotic treatment duration for antimicrobial resistance in hospital settings: A modelling study and meta-analysis,” *PLoS Med*, vol. 20, no. 6, hlm. e1004013, Jun 2023, doi: 10.1371/journal.pmed.1004013.
- [45] J. Turnidge, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones,” 1999.
- [46] D. Baseel, J. Kim, S. Mohammed, A. Lowe, dan J. Siddiqi, “The Ideal Time to Administer Pre-operative Antibiotics: Current and Future Practices,” *Cureus*, Mei 2022, doi: 10.7759/cureus.24979.
- [47] P. A. Krawiec, “The use of tables, illustrations, and graphs for effective research presentation,” *Journal of Vascular Nursing*, vol. 13, no. 3, hlm. 92, Sep 1995, doi: 10.1016/S1062-0303(05)80034-2.
- [48] M. Pop dan S. L. Salzberg, “Use and mis-use of supplementary material in science publications,” *BMC Bioinformatics*, vol. 16, no. 1. BioMed Central Ltd., 3 November 2015. doi: 10.1186/s12859-015-0668-z.
- [49] P. Brown *dkk.*, “How to formulate research recommendations,” *BMJ*, vol. 333, no. 7572, hlm. 804–806, Okt 2006, doi: 10.1136/bmj.38987.492014.94.