

Penggunaan Injeksi Antibiotika Untuk Pencapaian Efek Terapi Optimal pada Pasien di Bangsal Anak

¹Yulia Vera, ²Adi Antoni

STIKes Aufa Royhan Kota Padangsidempuan
Yulivera38@gmail.com, 082366830922

ABSTRAK

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Terapi utama untuk infeksi adalah antibiotika. Masalah kesehatan pada anak-anak akan mempengaruhi pertumbuhan mereka dan kemungkinan anak-anak dirawat di rumah sakit sangat tinggi. Pediatrik mempunyai metabolisme organ yang belum sempurna, tidak dapat menerima pengobatan yang sama dengan orang dewasa. Terapi obat untuk anak perlu manajemen yang sempurna, mulai dari penegakan diagnosis, pemilihan obat, dosis, hingga pemantauan penggunaan obat. contoh penggunaan antibiotika yang tidak tepat antara lain pengobatan infeksi yang tidak responsif, terapi demam yang tidak diketahui penyebabnya, dosis yang tidak tepat, penggunaan antibiotika tunggal yang tidak tepat, informasi bakteriologi yang tidak memadai dalam penggunaannya. Penyiapan dan penyimpanan antibiotika harus sesuai dengan persyaratan farmasetik pada sediaan jadi maupun sediaan setelah direkonstitusi. Penyiapan dan penyimpanan antibiotika yang sesuai standar dimaksudkan untuk menjamin mutu sediaan pada saat digunakan pasien. Pemilihan pelarut harus memperhatikan kompatibilitas, misalnya: seftriakson tidak kompatibel dengan pelarut/larutan yang mengandung kalsium. Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti merasa penting untuk melakukan kajian penggunaan injeksi antibiotika untuk pencapaian efek terapi optimal pada pasien di RS X. penelitian yang dilakukan mengenai kajian untuk pencapaian efek terapi optimal di Bangsal Anak RS X. secara longitudinal selama bulan April 2013 sampai Juli 2013. Antibiotika yang paling banyak digunakan gentamisin.

Kata kunci : antibiotik, obat, rawat inap.

ABSTRACT

Antibiotics are substances produced by a microbe, especially fungi, which can inhibit or be able to eradicate other types of microbes. The main therapy for infection is antibiotics. Health problems in children will affect their growth and the possibility of children being hospitalized is very high. Pediatrics have rudimentary organ metabolism, cannot receive the same treatment as adults. Drug therapy for children needs perfect management, ranging from diagnosis, drug selection, dosage, to monitoring drug use. Examples of inappropriate use of antibiotics include treatment of infections that are not responsive, fever therapy with no known cause, incorrect dosage, improper use of a single antibiotic, inadequate bacteriological information in its use. The preparation and storage of antibiotics must be in accordance with pharmaceutical requirements in the finished preparations as well as after reconstitution. Preparation and storage of antibiotics according to standards is intended to ensure the quality of preparations when used by patients. The selection of solvents must pay attention to compatibility, for example: ceftriaxone is not compatible with solvents / solutions containing calcium. Based on the description above, the researcher feels it is important to conduct studies on the use of antibiotic injections to achieve optimal therapeutic effects in patients at RS X. research conducted on studies to achieve optimal therapeutic effects in the Children's Ward RS X. longitudinally during April 2013 to July 2013. The most widely used antibiotics are gentamicin.

Keywords: antibiotics, drugs, hospitalization

1. PENDAHULUAN

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. (Setiabudy, 2007). Terapi utama untuk infeksi adalah antibiotika. Hal ini dibuktikan, pada negara maju, semua pasien infeksi yang dirawat di rumah sakit mendapatkan antibiotika baik secara tunggal maupun kombinasi sedangkan di negara berkembang berkisar antara 30-80% (Duerink, *et al.*, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian Thawani, *et al.*, 2006 dilaporkan bahwa lebih dari 25% anggaran rumah sakit dikeluarkan untuk biaya penggunaan antibiotika (Thawani, *et al.*, 2006; Dipiro, *et al.*, 2009). Kesehatan anak merupakan indikator bagi kesehatan bangsa. Masalah kesehatan pada anak-anak akan mempengaruhi pertumbuhan mereka. WHO (2004) menjelaskan bahwa hampir 11 juta anak meninggal sebelum usia 5 tahun. World Vision Asia Pasifik (2009) melaporkan kasus yang sama di Kamboja, India, dan Laos. Di Amerika Serikat, 200 dari 1.000 anak meninggal sebelum usia 1 tahun (Unicef, 2006). Penyebab masalah ini bervariasi, seperti penyakit pernapasan akut, malaria, diare, campak, malnutrisi, disentri, pneumonia, difteri, dan batuk (Unicef, 2006; Kliegman, 2007).

Bahkan, kematian dapat dihindari melalui penanganan yang cepat (Unicef, 2006). Dari data di atas, kemungkinan anak-anak dirawat di rumah sakit sangat tinggi. Alasan ini rumah sakit harus memberikan perhatian khusus untuk menangani pasien anak. Pediatrik mempunyai metabolisme organ yang belum sempurna, tidak dapat menerima pengobatan yang sama dengan orang dewasa. Terapi obat untuk anak perlu manajemen yang sempurna, mulai dari penegakan diagnosis, pemilihan obat, dosis, hingga pemantauan penggunaan obat (Kliegman, 2007). Beberapa contoh penggunaan antibiotika yang tidak tepat antara lain pengobatan infeksi yang tidak responsif, terapi demam yang tidak diketahui penyebabnya, dosis yang tidak tepat, penggunaan antibiotika tunggal yang tidak tepat, informasi bakteriologi yang tidak memadai (Dipiro, *et al.*, 2009).

Agar antibiotika dapat digunakan secara tepat dan efektif, maka perlu dilakukan evaluasi dan pengawasan dalam penggunaannya (Lenski, 1998; Boucher, 2009; Dipiro, *et al.*, 2009; Mossialos, *et al.*, 2009; Wash, 2010). Penyiapan dan penyimpanan antibiotika harus sesuai dengan persyaratan farmasetik pada sediaan jadi maupun sediaan setelah direkonstitusi. Penyiapan dan penyimpanan antibiotika yang sesuai standar dimaksudkan untuk menjamin mutu sediaan pada saat digunakan pasien. Misalnya stabilitas larutan seftriakson yang direkonstitusi dengan larutan lidocain 1% stabil selama 24 jam bila disimpan pada suhu kamar (Association Pharmacist American, 2010).

Pemilihan pelarut harus memperhatikan kompatibilitas, misalnya: seftriakson tidak kompatibel dengan pelarut/larutan yang mengandung kalsium (Anonim, 2011). Tidak kalah penting pada saat merekonstitusi harus dipastikan obat larut secara sempurna untuk memastikan ketepatan dosis. Efek samping dapat terjadi pada jantung, berpotensi mengancam nyawa, aritmia dilaporkan dengan injeksi cepat (<1 menit) melalui vena sentral. Jangan menyuntikkan iv selama <3 menit. Kemungkinan reaksi hipersensitivitas, termasuk ruam (makulopapular eritematosa), pruritus, demam, eosinofilia, urtikaria, anafilaksis, eritema multiforme, sindrom *stevens-johnson*, dan nekrolisis (Anonim, 2011).

Raihana (2011) melaporkan berdasarkan uji sensitivitas bakteri terhadap pasien laparotomi di RS X yaitu 93,4% bakteri telah resisten terhadap ampicillin, 53,3% terhadap ampicillin sulbactam, 80% terhadap kloramfenikol, 70% terhadap eritromisin, 86,7% terhadap sulfametoksazol-trimetoprim, 73,3% terhadap seftotaksim, 66,7% terhadap siprofloksasin, 73,3% terhadap seftriakson, 60% terhadap seftazidim, 33,3% terhadap netilmisin, 66,7% terhadap sefoperazon, dan 33,3% terhadap meropenem. Lama penggunaan antibiotika meropenem berbeda mulai dari 1-24 hari. Lama penggunaan antibiotika yang sesuai dengan literatur sebanyak 16 orang pasien (36,4%). Volume pelarut untuk penyiapan injeksi meropenem di Bangsal Penyakit

Dalam RS Sapirook. belum sesuai dengan literatur, Pemilihan meropenem berdasarkan uji kultur 37 (84,1%) dan 7 (15,9%) pasien pemberian tidak berdasarkan uji kultur. Rahman (2011) melaporkan bahwa dari 67 pasien pediatrik rawat inap yang terdapat di RS Sapirook. 76,62% menggunakan gentamisin dalam rentang waktu pemakaian yang disarankan, 64,71% dosis yang diberikan sesuai dengan standar rumah sakit, 88,24% dosis sesuai dengan literatur. Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti merasa penting untuk melakukan kajian penggunaan injeksi antibiotika untuk pencapaian efek terapi optimal pada pasien di Bangsal Anak RS Sapirook.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain studi *longitudinal*. *Longitudinal* merupakan suatu desain penelitian dengan melakukan monitoring / pemantauan terhadap terapi obat yang digunakan dan perbaikan klinis yang ditunjukkan oleh pasien setiap harinya selama kurang lebih empat bulan (April – Juli 2013).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan mengenai kajian untuk pencapaian efek terapi optimal di Bangsal Anak RS X. secara longitudinal selama bulan April 2013 sampai Juli 2013 diperoleh data sebagai berikut:

Data demografi sosial yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin dan umur. Pasien yang diobservasi berjumlah 60 orang, terdiri dari 34 orang laki-laki (56,7%) dan 26 orang perempuan (43,3%). Berdasarkan umur pasien 30 hari–1 tahun 30 orang (50%), 1–5 tahun 16 orang (26,7%), 5 tahun–14 tahun 14 orang (23,3%). Rata-rata lama hari rawatan pasien ($9,82 \pm 5,84$) hari.

Antibiotika yang paling banyak digunakan selama periode penelitian yaitu gentamisin 25 orang (41,7%), kemudian menyusul antibiotika lainnya yaitu amoksisilin 19 orang (31,7%), ampicillin 17 pasien (28,3%), seftriakson 15 orang (25%), meropenem 14 orang (23,3%), kloramfenikol 12 pasien (20%), metronidazol 2 orang (3,3%), seftazidim 1 orang (1,7%).

Berdasarkan kategori Gyssens ditemukan 0 pasien (0%) termasuk dalam kategori VI yaitu untuk rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi, ditemukan 10 orang (16,7%) mendapatkan antibiotik tanpa indikasi medis (kategori V), ditemukan 14 pasien (23,3%) mendapatkan antibiotika tidak spektrum sempit (kategori IVD), ditemukan 14 orang pasien (23,3%) mendapatkan antibiotika dimana ada antibiotika lain yang lebih murah (kategori IVC), ditemukan 14 orang pasien (23,3%) yang mendapatkan antibiotika dimana ada antibiotika lain yang kurang toksik/lebih aman (kategori IVB), ditemukan 16 orang pasien (26,7%) mendapatkan antibiotik dimana ada antibiotika lain yang lebih efektif (kategori IVA), ditemukan 16 orang pasien (26,7%) yang mendapatkan antibiotika terlalu singkat (kategori IIIB), ditemukan 17 orang pasien (28,3%) yang penggunaan antibiotika terlalu lama (kategori IIIA), ditemukan 17 orang pasien (28,3%) antibiotika yang tidak tepat cara/rute pemberian (kategori IIC), ditemukan 20 orang pasien (33,3%) yang penggunaan antibiotika tidak tepat interval pemberian (kategori IIB), terdapat 25 orang pasien (41,7%) penggunaan antibiotika tidak tepat dosis (kategori IIA), ditemukan 27 orang pasien (45%) penggunaan antibiotika tidak tepat waktu (kategori I), ditemukan 23 orang pasien (38,33%) penggunaan antibiotika yang tepat/bijak (kategori 0).

Berdasarkan evaluasi *clinical outcome* dilihat dari 60 pasien terdapat 55 orang pulang dengan sembuh, 5 orang pasien pulang dengan membaik dan tidak ada pasien yang meninggal dunia.

Dilakukan uji kultur pada 4 orang dari 60 orang pasien. Ditemukan 3 diantaranya adanya bakteri dalam sampel tersebut, antibiotika yang diberikan sesuai dengan hasil kultur, dan 1 diantaranya tidak ada ditemukannya bakteri.

Distribusi antibiotika yang digunakan pasien selama rawatan yaitu 57 pasien (95%) menggunakan antibiotika sebagai terapi empiris dan 3 pasien (5%) sebagai terapi definitif (Tabel 4.4).

Berdasarkan perkiraan perhitungan farmakokinetika untuk penggunaan gentamisin, dari 25 orang pasien yang

menggunakan terdapat 5 orang pasien (20%) yang mendapatkan dosis yang tinggi, dimana konsentrasi obat dalam darah melebihi konsentrasi maksimal toksisitas yaitu 14 µg/ml (Lampiran 22, 23, 24, 25, 26 dan 27). Delapan belas orang pasien (72%) yang menggunakan lebih dari 5 hari (beresiko ototoksikisita dan nefrotoksikisitas).

Dari 60 pasien terdapat 19 orang pasien (31,7%) yang menggunakan amoksisilin, merupakan injeksi serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai tetapi jumlah pelarut dan penyimpanan sisa sediaan injeksi belum sesuai dengan literatur. Ditemukan 17 orang pasien (28,3%) yang menggunakan ampisillin, merupakan injeksi serbuk kering, pelarut yang digunakan sudah sesuai tetapi jumlah pelarut dan penyimpanan sisa sediaan injeksi belum sesuai dengan literatur, 25 orang pasien (41,7%) yang menggunakan gentamisin, merupakan injeksi yang telah berbentuk larutan, penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai dengan literatur, 12 orang pasien (20%) yang menggunakan kloramfenikol, merupakan injeksi serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai dan penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai tetapi jumlah pelarut belum sesuai dengan literatur, 14 orang pasien (23,3%) yang menggunakan meropenem, merupakan injeksi serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai dan penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai tetapi jumlah pelarut belum sesuai dengan literatur. Dua orang pasien (3,3%) yang menggunakan metronidazol, merupakan injeksi yang telah berbentuk larutan, penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai dengan literatur, dan 15 orang pasien (25%) yang menggunakan seftriakson, merupakan injeksi serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai dan penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai tetapi jumlah pelarut belum sesuai dengan literatur. Sebelas orang pasien (18,3%) yang menggunakan sefotaksim, merupakan injeksi serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai dan penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai tetapi jumlah pelarut belum sesuai dengan literatur, 1 orang pasien (1,7%) yang menggunakan seftazidim, merupakan injeksi

serbuk kering, jenis pelarut yang digunakan sudah sesuai dan penyimpanan sisa sediaan injeksi sudah sesuai tetapi jumlah pelarut belum sesuai dengan literatur.

Untuk obat injeksi yang cara pemberiannya iv perlahan diantaranya seftriakson 15 orang (25%), sefotaksim 11 orang (20%), seftazidim 1 orang (1,7 %) dan meropenem 14 orang (20%) masing-masing 3-5 menit dan untuk kloramfenikol 12 orang (18,3%) ≥ 1 menit, tidak sesuai dengan kenyataan yang ada. Dimana lama penyuntikan yang ada di RSUP DR. M. Djamil Padang yaitu kurang dari 1 menit.

Setelah dilakukan analisa statistik menggunakan Chi-Square, maka didapatkan hubungan yang bermakna antara antibiotika dengan umur ($p < 0,05$), dan tidak adanya hubungan yang bermakna antara antibiotika yang digunakan dengan jenis kelamin antibiotika dengan lama rawatan. ($p > 0,05$)(Tabel 4.6).

Penelitian terhadap kajian untuk pencapaian efek terapi optimal injeksi antibiotika pada pasien rawat inap di bangsal anak RS X secara longitudinal selama bulan April 2013 sampai Juli 2013. Pengumpulan data secara *prospektif* dilakukan dengan metode *purposive sampling* dalam artian seluruh pasien yang menggunakan injeksi antibiotika yang memenuhi kriteria inklusi

4. KESIMPULAN

1. Antibiotika yang paling banyak digunakan gentamisin yaitu 25 orang pasien (41,7%) (*narrow therapeutic window*). Antibiotika yang paling sedikit digunakan seftazidim yaitu 1 orang pasien (1,7%).
2. Berdasarkan kategori Gyssens dapat disimpulkan bahwa 37 pasien (61,7%) mendapatkan injeksi antibiotika secara tidak tepat.
3. Berdasarkan evaluasi *clinical outcome* 55 orang (91,7%) pulang dengan sembuh dan 5 orang (8,3%) pasien pulang dengan membaik dan tidak ada pasien yang meninggal.
4. Jenis pelarut antibiotika yang digunakan sudah sesuai dengan literatur. Jumlah pelarut dan waktu penyimpanan masih ada yang belum sesuai dengan literatur. Untuk obat

yang diinjeksikan perlahan belum sesuai dengan literatur.

5. Lima puluh tujuh orang pasien (95%) menggunakan antibiotika sebagai terapi empiris dan 3 orang pasien (5%) sebagai terapi definitif.
6. Berdasarkan perkiraan perhitungan farmakokinetika dari 25 orang pasien yang menggunakan gentamisin terdapat 5 orang pasien (20%) yang mendapatkan dosis tinggi (konsentrasi obat dalam darah ≥ 14 $\mu\text{g/ml}$). Delapan belas orang pasien (72%) yang menggunakan lebih dari 5 hari (beresiko ototoksisitas dan nefrotoksisitas).
7. Analisa statistik menunjukkan adanya hubungan yang bermakna anantara antibiotika dengan umur ($p < 0,05$), tidak adanya hubungan yang bermakna antara antibiotika yang digunakan dengan jenis kelamin dan antibiotika dengan lama rawatan. ($p > 0,05$).
8. Uji kultur dan sensitivitas terhadap bakteri disarankan agar dilakukan pada semua pasien untuk dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan antibiotika sehingga terapi antibiotika yang digunakan merupakan terapi definitif.
9. Kepada pihak rumah sakit disarankan untuk menyusun prosedur tetap (protap) cara melarutkan dan pemberian injeksi antibiotika yang benar sebelum diinjeksikan kepada pasien.

5. REFERENCE

- Anonim. (2006). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Ed.5. Jakarta. Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Anonim. (2009)^A. *The Essential Resource For Clinical Use Of Medicines In Children*. BMJ Group Tavistock Square. London WC1H 9JP. UK.
- Anonim. (2009)^B. *Drug Information Handbook 18th edition*. USA: Lexi-Comp.
- Anonim. (2010)^A. *Pedoman Pelayanan Medis*. Ed.1. ISBN 978-979-8421-49-5.
- Anonim. (2010)^B. *Building on The Strengths of Australian Males*. Departement of Health and Ageing. Australian Government.
- Anonim. (2011). *AHFS Drug Information Essentials*. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda. Maryland.
- Astrazeneca. (2007). *Product Monograph of Merrem*. Ontario: Astrazeneca Canada Inc.
- Atkinson A.J., D.R. Abernethy, C.E. Daniels, R.L. Dedrick & S.P. Martkey. (2007). *Drug Absorption and Bioavailability*. Ed.2. Academic Press.
- Bailie G.R., C.A. Johnson, N.A. Mason, & W.L.S. Peter. (2004). *Medfacts Pocket Guide of Drug Interaction*. Ed.2. Nephrology Pharmacy Associates.
- Benedetti M.S., R. Whomsley, M. Canning. (2007). Drug Metabolism In The Paediatric Population And In The Elderly. *Drug Discov Today*. 12(15-16):599-610
- Bauer L.A. (2006). *Clinical Pharmacokinetics Handbook*. Washington: McGram Hill
- Bauer, L.A. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Washington: McGram Hill
- Boucher, H.W. (2009). Bad Bugs No Drugs: No Eskape: An update from the infection diseases society of America. *Clin.Infec.Dis*. 48(1): 1-12
- Brunton L.L., B. Keith, B. Donald, & B. Iain . (2008). *Goodman & Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*. The McGraw-Hill.
- Brunton L.L., P. Keith, B. Donald, & B. Iain. (2011). *Goodman & Gilman Manual Farmakologi dan Terapi*. Jakarta. Kedokteran EGC.
- Choonara I. (2005). Drug Metabolism in the Neonate. *J.Arab Neonatal Forum*. (2): 1-4

- Dalimunthe A. (2009). *Interaksi Obat-Obat Antimikroba*. Medan. Fakultas Farmasi USU.
- Depkes RI. (2011). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotika*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan DEPKES RI.
- Descloux E., I. Durieu¹, P. Cochat, D.V. Durand, J. Ninet, N. Fabien & R. Cimaz. (2009). Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Jur.Oxford*. 48(7): 779-784.
- Dipiro J.T., R. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells & L.M. Posey. (2009). *Pharmacotherapy Handbook* ed.7th. New York. Mc Graw Hill.
- Dipiro J.T., R. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells & L.M. Posey. (2008) *Pharmacotherapy: a pathophysiology approach*. 7th Ed. New York. Mc Graw Hill.
- Dorland W.A & Newman. (1997). *Kamus Kedokteran Dorland*. Ed.6. Jakarta. EGK.
- Duerink O., U. Hadi, E.S. Lestari, D. Roeshadi, H. Wahyono, N. Nagelkerke, R.V.D. Meulen & P.V. Broek. (2000). Infection Control in Indonesian Hospital; a Tool to Asses Knowledge, Attitude and Behavior of Indonesian Healthcare Worker with Respect to Infection Control. *Submitted for Publication AMRIN-Study*. (5): 90-98.
- Elin Y.S., R. Andrajati, J.I. Sigit, I.K, Adnyana, A.A.P. Setiadi & Kusnandar. (2008). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta. PT ISFI.
- Fernandez E., R. Perez, A. Hernandez, P. Tejada, M. Arteta & J.T. Ramos. (2011). Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *J.Pharmaceutics*. 3(1): 53-72.
- Going S.B., T.G. Lohman, E.C. Cussler, D.P Williams, J.A. Morrison & P.S Horn. (2011). Percent Body Fat and Chronic Disease Risk Factors in U.S. Children and Youth. *Am.J.Prev.Med*; 41(4S2):S77-S86.
- Gyssens I.C. (2011). Antibiotic Policy. *Int.J.Antimicrob.Agents*. (38):11-20.
- Gyssens I.C., E.J. Gerlig, M.J. Donny, J.A.V.D. Vlietd, A.V. Kampene, P.J.V.D. Broekf, Y.A. Heksterb, & J.W.M.V.D. Meera. (1996). Optimizing Antimicrobial Drug Use in Surgery: an Intervention Study in a Dutch University Hospital. *J.Antimicrob.Therapy*. 38(6): 1001-1012.
- Hasan R.A., W. Abuhammour, & G.Y. Zureikat. (2009). The Relationship Between Body Weight and Objective Measures of Airway Obstruction in Children. *Pediatric.Med.J*. (3): 26-30.
- Jacobs R. F., G.L. Kearns, A.L. Brown, J.M. Trang, & R.B. Kluza. (1984). Renal Clearance of Imipenem in Children. *Eur.J.Clin.Microbial*. 3(5): 471-474
- Katzung B.G. (2004). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. United Stated. The McGraw-Hill Companies.
- Kare B. (2008). *Stockley's Drug Interaction*. Ed.8. London. Pharmaceutical Press.
- Kemenkes RI. (2011). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotika*. Jakarta. Kemenkes RI.
- Kliegman R.M., Bonita, Stanton, S.G. Joseph, N. Schor, & R.E. Behrman. (2007). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed. 18. Vol 13. ISBN: 978-4160.
- Koren G., P.S. Hesslein & S.M. Macleod. (1984). Digoxin Toxicity Associated with Amiodarone Therapy in Children. *J.Ped*. (3): 104-467.
- Lawrence. (2007). *United States Pharmacopoeia*. Ed.3. The United States Pharmacopoeial Convention.

- Lenski R.E. (1998). Bacterial Evolution and The Cost of Antibiotic Resistance. *In. Microbial.* 1: 265-270.
- Lestari W. (2011). Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Sistem ATC/DDD dan Kriteria Gyysens di Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR.M. Djamil Padang. Tesis. Padang. Fakultas Farmasi Pascasarjana Universitas Andalas.
- Linday L.A., M.A. Engle, & M.M. Reidenberg. (1981). Maturation and Renal Digoxin Clearance. *Clin.Pharm.Ther.* 30(6):735-738.
- Macintyre S., K. Hunt, & H. Sweeting. (1996). Gender Differences in Health: are Things Really as Simple as They Seem. *Mrc.Med.Sociology.* 42(4): 417-624.
- Mcevoy G.K., E.K. Snow, J. Miller, L. Kester, & O.H. Welsh (2009). *The American Society Hospital Formulary Service® (AHFS)*. Amer Soc of Health System.
- Sweetman S. (2011). *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press.
- Merit E.C, & G.H. Massachusetts. (2006). *Clinical Trial Ceftriaxone in Subjects Wits ALS. The.Official.J.of the American.Academy.of.Neurology.*
- Mcleod H.L., M.V. Relling., W.R. Crom, K. Silverstein, S. Groom, J.H. Rodman, G.K. Rivera, W.M. Crist, & W.E. Evans. (1992). Disposition of Antineoplastic Agents in the Very Young Child. *Br.J.Canc.Suppl.* 18: 9-23
- Mossialos E., C. Morel, S. Edward, J. Berenson, Toyama M.G, & D. Brogam. (2009). *Policies and Incentives for Promoting Innovation Research*. London. London School and Political Sciences.
- Neal M.J. (2006). *At Glance Farmakologi Medis*. Ed.5. Jakarta. Erlangga.
- Philip O.A., E.K James, G.T William. (2002). *Handbook of Clinical Drug Data*. Ed.10. New York. The McGraw-Hill Companies.
- Rahman K. (2011). Pemakaian Gentamisin pada Pasien Pediatrik di IRNA D PERISTI (HCU = High Care Unit) di RSUP DR. M. Djamil Padang. Skripsi. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
- Raihana N. (2011). Profil Kultur dan Uji Sensitivitas Bakteri Aerob dari Infeksi Luka Operasi Laparatomi di Bangsal Bedah RSUP DR. M. Djamil Padang. Tesis. Padang. Fakultas Farmasi Pascasarjana Universitas Andalas.
- Restinia M. (2012). Evaluasi Klinik Penggunaan Antibiotika secara Longitudinal pada Pasien Infeksi di Bangsal Penyakit Umum HUSM Kelantan. Tesis. Padang. Fakultas Farmasi Pascasarjana Universitas Andalas.
- Rudolph A.M., J.I.E, Hoffman, & C.D. Rudolph. (2006). *Buku Ajar Pediatrik Rudolph's*. Ed.20. Vol.1. Penerbit buku kedokteran EGC.
- Setiabudy R. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Ed.5. Jakarta. Universitas Indonesia.
- Schroder J., V. Kahlke, K.H. Staubach, P. Zabel & F.Stuber. (1998). Gender Differences in Human Sepsis. *Iarch Surg.* 133: 1200-1205.
- Sweetman C.S. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference*. Ed.36. London. Chicago Pharmaceutical Press.
- Tatro D.S. (2003). *Drug Facts and Comparisons*. Publisher Steven K. Hebel, RPh.
- The United Nations Children's Fund (UNICEF). World Health Organization (WHO). (2006). *Management of Sick Children By Community*.
- Thawani V., G. Kunda & B.F. Paranjpe. (2006). *Antibiotics*:

- Pharmacoepidemiology of Antibiotics, our Experience. *Regional Health Forum WHO South East Asia Region*. 2(2): 1343.
- Trissel L.A. (2009). *Handbook on Injectable Drugs*. Ed.15. American Society Of Health System Pharmacists.
- Wanis M. (2010). *IV Reconstitution Video*. Flv. Under permission Lee Anna, Obos Rph & Melinda Reed Rph, MBA. Albany College of Pharmacy and Health Sciences.
- UNICEF. (2006). Nutrition: The Foundation of Survival and Development Progress for Children. A Report Card on Nutrition.
- WHO. (2006). *Carbamazepine in Childhood Epilepsy*. Report Prepared for The World Health Organization.
- WHO. (2010). *Gender, Women And Primary Health Care Renewal*. World Health Organization.
- WHO. (2011). *Regional Strategy on Prevention and Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization.
- Wine E., S.S.R, E.L. Silver, B. Weiss,R.R. Shaoul, R. Shamir, D. Wasserman, , A. Lerner, M. Boaz & A. Levine. (2004). Pediatric Crohn's Disease and Growth Retardation: The Role of Genotype, Phenotype and Disease Severity. *American.Academic.Pediatric*. (5)114.
- Yaffe J.F. (1980). *Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles* in Pediatric Practice. New York. Grune and Stratton.
- Yufi A.B. (2012). Analisis Regimen Dosis dan Cara Penyiapan Meropenem pada Pasien Rawat Inap di Irna Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang, Skripsi. Padang. Fakultas Farmasi Universitas Andalas.