

Penggunaan Antibiotika Aminoglikosida pada Pasien Anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

The Use of Aminoglycoside Antibiotics in Pediatrics in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Wahyu Utamingrum¹, Ika Puspitasari^{2*}, Ida Safitri Laksanawati³, Endang Lukitaningsih⁴

¹Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Jl. KH Ahmad Dahlan, Kembaran, Banyumas, 53182, Indonesia.

²Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University

Sekip Utara, Yogyakarta 55281, Yogyakarta.

³Pediatric Department, Dr. Sardjito Hospital

Sleman, Yogyakarta 55281, Indonesia.

⁴Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University Sekip Utara, Yogyakarta, 55281, Indonesia.

*Corresponding author email: ika_tunggul@ugm.ac.id

Received 16-11-2021 Accepted 28-07-2022 Available online 31-07-2022

ABSTRAK

Antibiotik merupakan obat yang banyak diresepkan. Penggunaannya yang tidak tepat dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas dan toksistas obat serta dapat memperpanjang lama perawatan dan menambah biaya pengobatan. Penggunaan antibiotik pada pasien anak membutuhkan perhatian khusus karena beresiko mengalami *Adverse Drug Reactions* (ADRs). Antibiotik aminoglikosida merupakan antibiotik spektrum luas yang dapat digunakan untuk mengatasi infeksi saluran kemih, sepsis dan pneumonia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik aminoglikosida pada pasien anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Pelaksanaan penelitian dengan *ethical approval* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito. Sampel penelitian adalah pasien anak yang mendapatkan terapi antibiotik aminoglikosida amikasin dan gentamisin selama tahun 2020. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pasien terbanyak adalah pasien usia 0-12 bulan dengan jenis kelamin laki-laki. Sebanyak 66 % merupakan pasien rujukan, 35,4 % mendapatkan perawatan ≤ 10 hari, 66,2 % luaran terapi membaik dan diizinkan pulang berdasarkan keputusan dokter. Terapi antibiotik yang diperoleh sebanyak 63,1 % adalah terapi

empiris, 48,4% mendapatkan antibiotik selama ≥ 6 hari. Jenis antibiotik terbanyak yang digunakan adalah kombinasi antibiotik ampicilin dan gentamisin sesuai dengan pedoman terapi.

Kata kunci: Amikasin, aminoglikosida, antibiotik, gentamisin, pasien anak.

ABSTRACT

Antibiotics are drugs that are widely prescribed. Irrational use of antibiotics can increase morbidity, mortality and toxicity. It can prolong the length of treatment and increase the cost of therapy. Antibiotics in paediatrics require special attention because of the risk of Adverse Drug Reactions (ADRs). Aminoglycosides are broad-spectrum antibiotics used to treat urinary tract infections, sepsis and pneumonia. This study aims to describe aminoglycoside use in pediatric patients at Dr. Sardjito Hospital in Yogyakarta. This research is a descriptive observational study with retrospective data collection. The research was carried out at the Medical Records Installation of Dr. Sardjito hospital and conducted with ethical approval by the Faculty of Medicine, Public Health and Nursing Gadjah Mada University. The research sample was pediatric patients who received aminoglycoside antibiotic therapy of amikacin and gentamicin during 2020. It can be concluded that most patients are aged 0-12 months of the male gender. A total of 66% were referred patients, 35.4% received treatment for ten days, and 66.2% had improved therapy outcomes based on the physicians' assessment. Antibiotic therapy obtained as much as 63.1% was empirical therapy, and 48.4% received antibiotics for six days. The most common type of antibiotic used is a combination of ampicillin and gentamicin, per therapeutic guidelines.

Keywords: Amikacin, aminoglycoside, antibiotic, gentamicin, pediatric.

Pendahuluan

Sejak penemuannya, antibiotik menjadi obat yang bermanfaat untuk mengobati penyakit akibat infeksi bakteri. Peresepan antibiotik mendapatkan perhatian khusus secara internasional karena tingkat penggunaannya yang tinggi dan beresiko terhadap kejadian resistensi (WHO, 2014).

Penggunaan obat pada pasien anak membutuhkan perhatian khusus karena anak-anak memiliki resiko yang lebih tinggi dalam kejadian *Adverse Drug Reactions* (ADRs) maupun akibat

penyakit infeksi yang dialaminya. Hal tersebut terjadi karena sistem organ pada anak yang belum sempurna sehingga menyebabkan proses farmakokinetika obat akan berbeda dibandingkan dengan manusia dewasa. Selain itu, sistem kekebalan tubuh pada anak belum berfungsi sempurna, sehingga dampak infeksi yang dialami akan semakin berat (Chien dan Ho, 2011).

Antibiotik merupakan obat yang banyak diresepkan. Penggunaannya yang tidak tepat dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas dan toksistas obat

serta dapat memperpanjang lama perawatan dan menambah biaya pengobatan (Lee dkk., 2000; Tunger dkk., 2000). Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan penggunaan yang sesuai dengan penyebab infeksi dengan regimen dosis dan lama pemberian optimal, efek samping dan dampak resistensi minimal. Maka dari itu, pemberian antibiotik harus disertai dengan upaya menemukan penyebab infeksi dan pola sensitivitasnya (Menkes RI, 2015).

Diagnosis penyakit infeksi dilakukan dengan menentukan tempat terjadinya infeksi, menemukan penyebab infeksi baru kemudian menegakkan diagnosanya. Oleh karena itu dibutuhkan pemeriksaan jenis patogen penyebab infeksi menggunakan specimen yang tepat (Kemenkes RI, 2011; Leekha dkk., 2011).

Aminoglikosida adalah antibiotik spektrum luas dengan mekanisme aksi menghambat sintesis protein dan mengganggu integritas membran sel bakteri (Ashwlayan dkk., 2016). Antibiotik aminoglikosida pada pasien anak dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi. Penggunaannya ditujukan untuk penyakit infeksi saluran kemih, sepsis dan pneumonia (Purwaningsih dkk., 2015; Shiva dkk., 2018). Penggunaan antibiotik ini membutuhkan perhatian khusus karena berpotensi menyebabkan toksisitas terhadap sel ginjal, gangguan pendengaran dan gangguan keseimbangan. Aminoglikosida juga termasuk dalam antibiotik dengan

rentang terapeutik sempit (Kemenkes RI, 2011). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik aminoglikosida pada pasien anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Pelaksanaan penelitian dengan *ethical approval* No. KE/FK/0183/EC/2020 dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito pada bulan Mei-September 2021.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang menderita penyakit infeksi dan mendapatkan terapi antibiotik di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr. Sardjito pada periode bulan Januari-Desember tahun 2020. Sampel adalah seluruh pasien yang menderita infeksi yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1) Pasien anak usia 0-17 tahun, (2) Diagnosa penyakit sepsis, meningitis, dan pneumonia, dan (3) Mendapatkan terapi antibiotik aminoglikosida amikasin dan atau gentamisin secara intravena minimal 72 jam.

Alat dan Bahan

Dalam penelitian ini menggunakan rekam medik pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi. Data rekam medik pasien juga didukung

dengan data-data yang terdapat dalam aplikasi online SIMETRIS milik RSUP Dr. Sardjito. Data rekam medik dituliskan dalam Lembar Pengumpulan Data (LPD).

Jalannya Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dalam tujuh tahapan sebagai berikut:

1. Penelusuran referensi terkait penelitian
2. Pengajuan *ethical approval* di Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.
3. Pengajuan ijin penelitian di bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Dr. Sardjito
4. Identifikasi populasi dan sampel penelitian di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito
5. Skrining rekam medik sesuai kriteria inklusi penelitian
6. Pengambilan data rekam medik
7. Pengolahan data hasil penelitian secara deskriptif

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilaksanakan dengan cara menelusuri rekam medik pasien anak yang mendapatkan terapi antibiotik amikasin dan atau gentamisin pada periode 1 Januari hingga 31 Desember 2020. Pengambilan data diawali dengan melakukan skrining pasien anak yang mungkin mendapatkan terapi antibiotik aminoglikosida melalui aplikasi online SIMETRIS berdasarkan diagnosa penyakit sepsis dan pneumonia.

Jumlah pasien anak dengan diagnosa sepsis sebanyak 135 pasien, meningitis 72 pasien dan pneumonia 341 pasien. Berdasarkan kriteria inklusi, diperoleh jumlah sampel pasien dengan diagnosa sepsis 18 pasien dan pneumonia 47 pasien.

Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien diklasifikasikan berdasarkan usia, jenis kelamin, lama perawatan, rujukan, *clinical outcome*.

Data pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa sebagian besar pasien adalah usia 0-12 bulan. Usia tersebut rentan mengalami berbagai penyakit infeksi termasuk sepsis dan pneumonia.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik	Jumlah n = 65	Persentase (%)
Usia		
0-12 bulan	40	61,5
13-60 bulan	18	27,7
61-144 bulan	5	7,7
145-216 bulan	2	3,1
Jenis Kelamin		
Perempuan	30	46,2
Laki-laki	35	53,8
Lama perawatan		
≤10 hari	23	35,4
11-20 hari	16	24,6
21-30 hari	10	15,4
31-40 hari	7	10,8
41-50 hari	4	6,2
>50 hari	5	7,7
Rujukan		
Rujukan	43	66,2
Non rujukan	22	33,8
Clinical outcome		
Membaik	43	66,2
Memburuk	1	1,5
Meninggal	21	32,3

Di Indonesia kejadian pneumonia pada usia balita sekitar 13,6 persen setiap 1000 balita. Penyakit pneumonia menjadi penyebab kematian kedua di dunia. Hal tersebut terjadi karena daya tahan tubuh yang belum sempurna sehingga sangat memungkinkan terjadi pertumbuhan bakteri dan mengalami penyakit yang lebih berat dari kelompok usia yang lebih tinggi. Pada kelompok usia di bawah 1 tahun memiliki resiko kematian yang tinggi karena sepsis (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013; Katarnida dkk., 2016; Kawasaki, 2017; World Health Organization, 2015).

Diantara pasien dengan diagnosa sepsis, Sebagian diantaranya merupakan sepsis neonatus. Kondisi ini dapat terjadi karena beberapa hal, antara lain karena bayi dilahirkan dengan kondisi Ketuban Pecah Dini (KPD), belum cukup usia dalam kandungn atau prematur, Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), lahir dari ibu yang mengalami infeksi menular seksual atau infeksi saluran kemih saat kehamilan. Sepsis neonatus menjadi penyebab kematian tertinggi pada bayi yang lahir prematur (Bizzarro dan Gallagher, 2007; Gebremedhin dkk., 2016).

Sebagian besar pasien dengan sepsis dan pneumonia berjenis kelamin laki-laki. Hingga saat ini belum diketahui secara pasti dan masih dalam perdebatan mengenai adanya pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian kedua penyakit tersebut. Berdasarkan sebuah penelitian di Manado menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh

secara bermakna terhadap kejadian sepsis (Tambajong dkk., 2016).

Walaupun demikian, terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa angka kejadian sepsis pada perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki. Sebanyak 55,1 % pasien sepsis yang mendapatkan perawatan di PICU dan NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2017 adalah laki-laki (Fauzi dkk., 2018). Pasien NICU yang menggunakan amikasin dan Gentamisin di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2017-2018 adalah pasien laki-laki sebanyak 60,8 % dimana Sebagian besar diagnosanya adalah sepsis dan pneumonia (Pramono dan Laksanawati, 2020). Subjek sepsis berat dan syok sepsis terbanyak di RS Cipto Mangunkusumo adalah Pria sebesar 65,9 % (Katu dkk., 2017). Penelitian lain yang dilakukan di sebuah rumah sakit di Bandung, sebanyak 51,32 % pasiennya adalah laki-laki. Perempuan diketahui memiliki imunitas yang lebih baik dibandingkan laki-laki berkaitan dengan fungsi estrogen dan respon sel T helper 1 dalam tubuh walaupun tidak diketahui secara spesifik aktivitasnya (Muenchhoff dan Goulder, 2014; Pradipta dkk., 2013).

Lama perawatan di rumah sakit akan berpengaruh terhadap biaya perawatan selama di rumah sakit. Semakin panjang lama perawatan akan meningkatkan besarnya biaya perawatan. Lama perawatan dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu ketepatan penggunaan obat dan kompleksitas penyakit. ketepatan penggunaan obat dalam hal ini adalah ketepatan penggunaan antibiotik.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik untuk penyakit pneumonia yang sesuai dengan pedoman terapi akan menurunkan lama perawatan secara bermakna, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak sesuai pedoman akan meningkatkan lama rawat sebanyak 10,25 kali lipat (Munarsih dkk., 2018). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mempengaruhi secara signifikan pada pasien anak yang menderita pneumonia di salah satu rumah sakit di Rembang (Rahayu dkk., 2014).

Sebagian besar pasien adalah pasien rujukan dari rumah sakit lain. Hal ini dikarenakan RSUP Dr. Sardjito merupakan rumah sakit rujukan pusat. Rujukan dapat dilakukan secara vertikal maupun horizontal. Rujukan vertikal merupakan proses merujuk dari fasilitas pelayanan Kesehatan primer menuju ke rumah sakit kabupaten atau kota. Rumah sakit kabupaten dapat melakukan rujukan ke rumah sakit rujukan provinsi, dimana setiap provinsi memiliki satu rumah sakit pusat rujukan (Wibisana, 2019).

Data *clinical outcome* pasien merupakan kondisi pasien saat keluar rumah sakit. Kondisi membaik saat pasien diizinkan pulang karena menunjukkan perbaikan respon menurut dokter dan atau menunjukkan perbaikan tanda-tanda vital seperti suhu tubuh menjadi normal (36,5-37,5°C), laju pernapasan 16-20 kali per menit, angka leukosit 4.000-10.000/mm³. Untuk kasus

pneumonia didukung dengan hasil pemeriksaan radiodiagnostik rontgen dada. Kondisi memburuk adalah kondisi dimana kondisi pasien mengalami penurunan, masih membutuhkan perawatan tetapi keluarga pasien membawa pulang paksa. Pasien dinyatakan meninggal secara medis oleh dokter.

Hal-hal yang dapat mempengaruhi *clinical outcome* adalah rasionalitas penggunaan obat dan kondisi klinik pasien. Penggunaan antibiotik secara rasional diketahui mempengaruhi luaran terapi secara signifikan pada pasien pneumonia anak. Pasien yang memburuk dan meninggal diketahui memiliki penyakit penyerta dan kondisi fisiologis yang buruk sehingga dapat mempengaruhi efek obat dalam tubuh (Rahayu dkk., 2014).

Profil Penggunaan Antibiotik

Setiap pasien mendapatkan lebih dari satu jenis antibiotik empiris maupun definitif selama masa perawatan. Kategori antibiotik empiris adalah antibiotik yang diberikan sebelum ada data hasil uji mikrobiologi, sudah ada hasil uji mikrobiologi tetapi kuman tidak tumbuh (negatif), tidak terdapat hasil uji mikrobiologi selama masa perawatan atau antibiotik tidak diberikan lagi ketika sudah ada hasil uji mikrobiologi.

Tabel 2. Profil penggunaan antibiotik

Antibiotik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis pemberian antibiotik		
Terapi empiris	41	63,1
Terapi empiris dan definitif	24	36,9
Jenis penggunaan antibiotik^a		
Tunggal	78	42,9
Kombinasi	104	57,1
Durasi pemberian antibiotik^b		
≤ 2 hari	15	8,2
3-5 hari	79	43,4
≥ 6 hari	88	48,4
Jenis antibiotik^a		
Gentamisin	1	0,5
Ampisilin+Gentamisin	47	25,8
Ampisulbaktam+Gentamisin	3	1,6
Ceftriakson+Gentamisin	1	0,5
Cloksasilin+Gentamisin	1	0,5
Ceftazidim+Gentamisin	1	0,5
Amikasin	3	1,6
Ampisilin+Amikasin	3	1,6
Ampisulbaktam+Amikasin	7	3,8
Cefotaksim+Amikasin	2	1,1
Meropenem+Amikasin	3	1,6
Ceftazidim+Amikasin	1	0,5
Meropenem+Azitromisin+Amikasin	2	1,1
Ciprofloxasin+Kotrimoksazol+Metronidazol+Amikasin	1	0,5
Ciprofloxasin+Kotrimoksazol+Metronidazol+Ceftazidim+Amikasin	1	0,5
Antibiotik lain ^c	105	57,7

^aSetiap pasien bisa mendapatkan lebih dari satu jenis antibiotik

^bDurasi pemberian antibiotik setiap jenis antibiotik

^cAntibiotik lain adalah rejimen selain gentamisin dan amikasin

Data dalam **Tabel 2** menunjukkan bahwa setiap pasien mendapatkan antibiotik empiris. Hanya 24 pasien yang mendapatkan terapi antibiotik definitif. Kondisi pasien berperan dalam menentukan awal mulainya pemberian terapi antibiotik. Pasien sepsis atau syok septik harus segera diberikan antibiotik empiris lalu

dilakukan pengambilan spesimen untuk pemeriksaan mikrobiologi (Kemenkes RI, 2011).

Antibiotik dapat diberikan secara empiris dan definitif. Antibiotik empiris diberikan untuk infeksi yang belum diketahui secara pasti bakterinya. Pemberiannya dalam jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya

apabila belum ada data mikrobiologi harus dilakukan evaluasi berdasarkan kondisi klinis dan data penunjang lainnya. Penggunaan antibiotic jempiris jangka panjang dapat meningkatkan resiko resistensi. Pertimbangan pemberian antibiotik empiris, yaitu, tempat terjadinya infeksi, jenis bakteri yang mungkin menyebabkan terjadinya infeksi, dan antibiogram.

Antibiotik defintif digunakan untuk kasus infeksi yang sudah diketahui bakteri penyebabnya. Pemberiannya setelah 72 jam apabila sudah terdapat data mikrobiologinya. Uji mikrobiologi yang dilakukan adalah uji kultur bakteri untuk menentukan bakteri penyebab infeksi dan uji sensitivitas bakteri untuk menentukan jenis antibiotik yang tepat (Kemenkes RI, 2011; Leekha dkk., 2011).

Data hasil uji mikrobiologi berupa *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Kategori yang diberikan adalah *Susceptible* (S), *Intermediate* (I) atau *Resistant* (R). Antibiotik yang dipilih adalah antibiotik kategori S dengan tetap mempertimbangkan aspek efektivitas, efesiensi, keamanan terhadap pasien (Leekha dkk., 2011).

Antibiotik dapat diberikan tunggal maupun kombinasi. Berdasarkan data **Tabel 2** menunjukkan lebih banyak terapi antibiotik kombinasi yang digunakan. Kombinasi antibiotik menggunakan antibiotik dengan target aksi berbeda sehingga aktivitasnya akan semakin baik. Pemberian antibiotik kombinasi dapat dilakukan dengan pertimbangan sebagai berikut: (1) Efek

sinergis antibiotik dalam melawan pertumbuhan bakteri sehingga dapat meningkatkan aktivitas antibiotik, (2) Pemberian antibiotik pada kondisi kritis, (3) Mengatasi beberapa infeksi yang tidak dapat diatasi dengan pemberian antibiotik monoterapi, dan (4) Memperluas spektrum antibiotik (Leekha dkk., 2011).

Rekomendasi lama penggunaan antibiotik pada pasien anak berbedabeda. Pada penelitian ini, lama penggunaan antibiotik terbanyak adalah ≥ 6 hari, dimana lama penggunaan terpanjang adalah 15 hari. Rekomendasi penggunaan antibiotik untuk pasien sepsis dan pneumonia pada pasien anak adalah 7-10 hari (Fuchs dkk., 2011; Same dkk., 2021).

Antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien adalah kombinasi ampisilin dan gentamisin yang diberikan secara intravena. Kombinasi ini dapat diberikan pada terapi antibiotik empiris maupun defintif. Berdasarkan pedoman terapi sepsis pada pasien anak dari WHO, kombinasi ampisilin dan gentamisin intravena dapat diberikan pada pasien neonatus dan anak yang memiliki resiko infeksi bakteri termasuk sepsis setidaknya selama 2 hari. Terapi dapat dilanjutkan selama 7-10 hari apabila terdapat data hasil pemeriksaan mikrobiologi yang mendukung. Kombinasi obat ini diketahui memiliki manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi ceftrikson tunggal dan kombinasi antara kotrimoksazol dengan gentamisin. Alternatif terapi antibiotik untuk sepsis pada pasien anak dapat

menggunakan amikasin tunggal. Pada kondisi *Multi Drug Resistance* (MDR) dapat menggunakan antibiotik fluorokuinoon seperti Ciprofloksasin dan levofloksasin. Kasus infeksi bakteri *Enterobacteriaceae Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) dapat menggunakan alternatif golongan Karbapenem seperti meropenem atau imipenem atau piperasilin/tazobactam (Fuchs dkk., 2011).

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pasien terbanyak adalah pasien usia 0-12 bulan dengan jenis kelamin laki-laki. Sebanyak 66% merupakan pasien rujukan, 35,4% mendapatkan perawatan ≤ 10 hari, 66,2% luaran terapi membaik. Terapi antibiotik yang diperoleh sebanyak 63,1% adalah terapi empiris, 48,4% mendapatkan antibiotik selama ≥ 6 hari. Jenis antibiotik terbanyak yang digunakan adalah kombinasi antibiotik ampicilin dan gentamisin sesuai dengan pedoman terapi.

Daftar Pustaka

- Ashwlayan VD, Singh G, Pradesh U. 2016. Analysis of aminoglycosides. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 39: 282–293.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, Laporan Nasional 2013.
- Bizzarro MJ, Gallagher PG. 2007.

Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Seminars in Perinatology*. 31: 26–32.

- Chien JY, Ho RJY. 2011. Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Evaluation of pharmacokinetic properties in special populations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100: 53–58.
- Fauzi R, Nuryastuti T, Sari IP, 2018. Evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) dan Pediatric Intensive Care Unit (PICU) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Universitas Gajah Mada.
- Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, van den Anker JN. 2011. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*. 2011: 175–177.
- Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. 2016. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched case control study. *PLoS ONE*. 11: 1–10.
- Katarnida SS, Karyanti MR, Oman DM, Katar Y. 2016. Pola sensitifitas bakteri dan penggunaan antibiotik. *Sari Pediatri*. 15: 122.
- Katu S, Suwanto S, Pohan HT, Abdullah M. 2017. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotik empirik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis di Bangsal Rawat Inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2: 96.
- Kawasaki T. 2017. Update on pediatric sepsis: A review. *Journal of Intensive Care*. 5: 1–12.

- Kemenkes RI. 2011. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik. Indonesia.
- Lee CC, Loo LW, Lam MS. 2000. Case reports of nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 29: 119–126.
- Leekha S, Terrell CL, dan Edson RS. 2011. General principles of antimicrobial therapy, dalam: *Mayo Clinic Proceedings*. 156–167.
- Menkes RI. 2015. Permenkes RI No. 8 Tahun 2015 Tentang program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit, Hukor Depkes RI. Indonesia.
- Muenchhoff M, Goulder PJR. 2014. Sex differences in pediatric infectious diseases. *Journal of Infectious Diseases*. 209: 120–126.
- Munarsih FC, Natadidjaja RI, Syamsudin S. 2018. Pengaruh pemberian antibiotik berdasar panduan terhadap lama tinggal pada pasien pneumonia komunitas di rumah sakit. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 5: 141.
- Pradipta IS, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, Abdulah R. 2013. Antibiotic resistance in sepsis patients: Evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American Journal of Medical Sciences*. 5: 344–352.
- Pramono ZD, Laksanawati, Puspitasari I, Safitri S. 2020. 'valuasi kesesuaian dosis dan clinical outcome amikasin dan gentamisin di PICU (Pediatric Intensive Care Unit) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Universitas Gajah Mada.
- Purwaningsih AEDA, Rahmawati F, Wahyono D. 2015. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pediatri rawat inap. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 5: 211–218.
- Rahayu YD, Wahyono D, Mustofa. 2014. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran pada pasien anak penderita pneumonia. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 4: 264–270.
- Same RG, Amoah J, Hsu AJ, Hersh AL, Sklansky DJ, Cosgrove SE, Tamma PD. 2021. The association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 10: 267–273.
- Shiva F., Ghanaie R, Shirvani F, Armin S, Tabatabaei SR, Fahimzad SA, Fallah F, PourMoshtagh H, Karimi A. 2018. Pattern of antibiotic usage in children hospitalized for common infectious diseases. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 6: 1–7.
- Tambajong RN, Lalenoh DC, Kumaat L. 2016. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manadoperiode Desember 2014 – November 2015. *e-CliniC*. 4: 354-358.
- Tunger O, Dinc G, Ozbakkaloglu B, Atman UC, Algun U. 2000. Evaluation of rational antibiotic use. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 15: 131–135.
- WHO, 2014. Antimicrobial resistance. *Global Report on Surveillance*. *Bulletin of the World Health Organization*, 61: .
- Wibisana W. 2019. Penguatan sistem pelayanan kesehatan. Kementerian PPN/Bappenas.
- World Health Organization. 2015. *World Health Statistic*.