

**GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN ANAK DI RUANG
NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT (NICU)**

Difa Intannia¹, Amelia Fiqrianty¹, Arita Rahmadarni MS¹, Rina Asti²

1: Program Studi Profesi Apoteker FMIPA ULM

2: Instalasi Farmasi RSUD Ratu Zalecha Martapura

Email: difaintannia@unlam.ac.id

Abstrak

Neonatus memerlukan penanganan dan perlakuan yang khusus karena memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien lain. Antibiotik merupakan salah satu jenis obat yang banyak digunakan pada neonatus di Neonatus Intensive Care Unit (NICU). Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran penggunaan antibiotik pada pasien neonatus di NICU. Jenis penelitian yang dilakukan adalah non eksperimental-deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif terhadap data rekam medis pasien neonatus yang dirawat inap di NICU antara bulan Juli 2016-April 2017. Jumlah rekam medik yang diambil pada penelitian ini adalah 35 rekam medik. Gambaran penggunaan antibiotik pada sampel yang diambil adalah sebagai berikut *Gentamycin* (36,49 %), *Cefotaxime* (36,49 %), *Cefixime* (12,16 %), *Amoxicillin* (6,75 %), *Ceftazidime* (6,75 %), dan *Metronidazole* (1,36 %). Rute pemberian antibiotik yang diberikan adalah 56.76% parenteral, 24.32% topikal (salep mata) dan 18.92% peroral.

Kata Kunci: Antibiotik, neonatus, NICU

ABSTRACT

*Neonates require special treatment because they have a higher risk of death than other patients. Antibiotics is one type of drug that is widely used in neonates in the Neonatus Intensive Care Unit (NICU). This study aims to describe profile use of antibiotics in neonate patients in the NICU department. Type of research was non experimental-descriptive with retrospective data from medical record of neonatal inpatient at NICU between July 2016-April 2017. The number of medical records taken in this study was 35 medical records. The profile of antibiotic use were *Gentamycin* (36.49%), *Cefotaxime* (36.49%), *Cefixime* (12.16%), *Amoxicillin* (6.75%), *Ceftazidime* (6.75%), and *Metronidazole* (1.36%). Routes of antibiotics given to the patient were 56.76% parenteral, 24.32% topical (eye-ointment) and 18.92% orally.*

Key Word: Antibiotik, neonates, NICU

PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan segolongan senyawa, baik alami maupun sintetik, yang memiliki efek menekan atau menghentikan suatu proses biokimia di dalam organisme, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri (PMK RI Nomor 2406, 2011). Antibiotik merupakan obat yang banyak digunakan karena banyaknya angka kejadian infeksi bakteri (Nelwan, 2009). Masalah yang sering menjadi sorotan dalam penggunaan antibiotik adalah kekebalan antibiotik yang merupakan dampak dari penggunaan antibiotik secara berlebihan dan tidak tepat guna, sehingga dapat meningkatkan meningkatkan biaya pengobatan dan efek samping antibiotik (Juwono, 2003).

Unit perawatan intensif neonatus merupakan sebuah ruang perawatan intensif neonatus dengan kegawatan atau kondisi sakit kritis di rumah sakit bagi pasien neonatus yang membutuhkan penanganan khusus dan memiliki risiko tinggi mengalami kematian. Neonatus memerlukan penanganan dan perlakuan yang khusus karena memiliki risiko kematian yang lebih tinggi

dibandingkan pasien lain (Powers, 2005). Antibiotik merupakan salah satu obat yang umum digunakan pada pasien neonatus di NICU, hasil penelitian yang dilakukan oleh Hsieh et al menunjukkan bahwa gentamicin, ampicillin dan vancomisin termasuk dalam 10 besar obat yang paling umum digunakan pada pasien neonatus di ruang perawatan intensive (Hsieh et al, 2014)

Terdapat perbedaan profil farmakokinetik dalam penggunaan antibiotik pada neonatus dan dewasa, salah satunya adalah volume distribusi beberapa jenis obat lebih besar pada neonatus dibanding dewasa sehingga waktu paruh eliminasi lebih lama (Putra, 2008). Kebutuhan terhadap data terkait penggunaan antibiotik dan profil farmakokinetika dan farmakodinamika penggunaan antibiotika pada neonatus penting. Diketahui penggunaan antibiotika pada neonatus sebagian masih off-label (Zing W & Possfay Barbe KM, 2012). Survey yang dilakukan di Prancis menunjukkan bahwa dari 41 NICU terdapat variasi signifikan terhadap pemberian dosis dan interval dosis antibiotik yang diberikan pada

neonatus (Leroux S et al, 2015). Oleh karena itu, perlu dilakukan pemilihan pemberian obat dengan dosis dan bentuk sediaan yang sesuai, dan perlu dilakukan monitoring terhadap pasien neonatus. Menurut penelitian Purnamawati pada tahun 2010 diperoleh bahwa penggunaan antibiotik terbanyak diruang NICU RSUP Fatmawati adalah Cefotaxim sebesar 21,43 % (Purnamawati, 2011). Berdasarkan latar belakang di atas, maka ingin dilakukan penelitian mengenai gambaran penggunaan antibiotik pada pasien neonatus yang dirawat inap di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) di salah satu rumah sakit wilayah Kalimantan Selatan.

METODE PENELITIAN

1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian non eksperimental dengan analisa deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Sumber data yang diolah dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU)

2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di salah satu rumah sakit daerah di

Kalimantan Selatan dengan mengambil rekam medis sampel pasien yang dirawat inap pada Juli 2016-April 2017

3. Populasi dan Sampel

- Populasi dalam penelitian ini adalah semua data rekam medik di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) periode Juli 2016-April 2017.
- Sampel dalam penelitian ini adalah catatan rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini, yaitu:
 - Kriteria Inklusi
 1. Catatan rekam medik pasien di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) yang menerima pengobatan antibiotik periode Juli 2016-April 2017
 2. Catatan rekam medik yang lengkap dan jelas terbaca.

KriteriaEksklusi

1. Catatan rekam medik yang tidak lengkap.
2. Catatan rekam medik yang tidak memuat antibiotik didalamnya.

4. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini berupa blangko isian yang memuat nomor rekam medis, jenis kelamin, umur, diagnosis, catatan pemberian antibiotik nama antibiotik (indikasi, dosis, frekuensi, lama pemberian, dan cara pemberian), serta outcome pasien.

5. Variabel Penelitian

Variabel yang diukur pada penelitian ini yaitu persentase penggunaan antibiotik

6. Definisi Operasional

Definisi operasional yang terdapat dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Antibiotik adalah agen yang digunakan untuk mencegah dan mengobati suatu infeksi karenabakteri.
2. Data rekam medis, yaitu keterangan baik yang tertulis maupun yang terekam tentang identitas pasien, pemeriksaan, diagnosa, pengobatan, serta segala pelayanan dan tindakan medis yang diberikan kepada pasien, dan pengobatan baik yang dirawat inap, rawat jalan maupun yang mendapatkan pelayanan gawat darurat.

3. Pasien adalah bayi dengan usia 1 hari - < 30 hari yang menerima antibiotik di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) periode Juli 2016 – April 2017.

7. Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data dilakukan secara analisa deskriptif, dan analisa kualitatif. Analisa deskriptif dilakukan dengan menguraikan data-data yang didapatkan dari catatan medik antara lain nama antibiotik (indikasi, dosis, frekuensi, lama pemberian, dan cara pemberian), data demografi (umur, jenis kelamin), data klinis, data laboratorium pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai gambaran penggunaan antibiotik di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) di salah satu rumah sakit di Kalimantan Selatan ini merupakan penelitian yang bersifat deskriptif, yaitu menggambarkan penggunaan antibiotik di ruang NICU dengan mencatat data rekam medis pasien di ruang NICU yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah catatan rekam medik pasien anak atau bayi di ruang NICU yang menerima pengobatan

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Sub Karakteristik	Jumlah	%
Jenis Kelamin	Perempuan	18	51,43
	Laki – Laki	17	48,57
Usia	1 Hari	27	77,14
	> 1 Hari	8	22,86
Jenis Persalinan	Non Spontan	32	91,43
	Spontan	3	8,57
Diagnosis	Neonatal Aterm	17	48,57
	Sup sepsis	11	31,48
	Rasio infeksi	9	25,71
	BBLC	8	22,85
	Asfiksia	8	22,85
	Hypotermi	5	14,28
	Ikt Neonatorum	3	8,57
	N. Preterm	3	8,57
	BBLR	9	5,71
	Pneumonia	2	5,71
	Nipospadia	1	2,85
	Respiratory Distress sindrom	1	2,85
	HIE (Hypoxic Ischemic Encephalopathy)	1	2,85
	Konjungtivis	1	2,85
Obs Sianosis Konvusi	1	2,85	
Anemia	1	2,85	
Rata-rata Lama Rawat Inap		6 hari	

antibiotik periode Juli 2016 - April 2017, serta catatan rekam medik yang lengkap dan jelas terbaca. Berdasarkan data yang diperoleh, jumlah sampel penelitian sebesar 35 rekam medik. Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Jumlah subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin kurang lebih seimbang. Sedangkan untuk

usia pasien anak diruang NICU adalah sebanyak 27 (77,14 %) pasien dengan usia 1 hari dan sebanyak 8 (22,86 %) pasien dengan usia lebih dari 1 hari. Menurut hasil yang diperoleh berdasarkan metode persalinan, jumlah subjek penelitian yang mengalami persalinan secara spontan adalah sebesar 3 pasien dan jumlah subjek penelitian yang mengalami persalinan secara non spontan sebesar 32 pasien. Persalinan secara non spontan seperti persalinan secara caesar atau vakum merupakan faktor pemicu terjadinya peningkatan risiko infeksi. Selain itu, bayi yang lahir secara prematur yang disebabkan air ketuban pecah, ibu yang mengalami preeklampsia juga dapat meningkatkan kejadian infeksi. Bayi prematur yang memiliki berat badan rendah dan organ tubuh yang belum sempurna, serta memiliki sistem imun yang rendah sehingga infeksi dengan mudah menyebar ke seluruh tubuh (Haryani, 2016).

Karakteristik subjek penelitian penelitian berdasarkan diagnosis diperoleh diagnosis terbanyak yaitu

neonatal aterm sebanyak 17 pasien (48,57 %). Neonatal aterm adalah seorang bayi yang lahir setelah usia kehamilan 37- 40 minggu. Diagnosis terbanyak kedua adalah sepsis. Sepsis pada neonatus adalah suatu bentuk penyakit yang ditandai dengan adanya infeksi bakteri secara sistemik pada bulan pertama kehidupan dengan kultur darah menunjukkan hasil yang positif. Tanda gejala sepsis pada neonatus adalah bayi tampak sakit, muntah, diare, hepatomegali dan perut kembung, dispnea, sianosis, takikardia, edema, dehidrasi, letargi, iritabel, kejang, ikterus, dan pendarahan (Yu & Monintja, 1997). Salah satu faktor risiko terjadinya sepsis pada neonatus adalah Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). Berat badan lahir sangat rendah (<1500 g berat lahir) memiliki kejadian sepsis lebih besar (11 per 1000 kelahiran hidup), nilai ini meningkat seiring dengan penurunan berat badan bayi (Stoll BJ et al, 2011).

Diagnosis terbanyak lainnya adalah asfiksia. Asfiksia pada neonatus merupakan stres pada bayi baru lahir karena tidak mendapatkan cukup oksigen. Secara klinis tampak bayi tidak dapat bernafas spontan dan

teratur segera setelah lahir. Ketuban pecah dini merupakan salah satu faktor penyebab asfiksia neonatorum dan infeksi. Hal ini disebabkan oleh hipoksia pada janin dalam uterus. Hipoksia dapat terjadi pada masa kehamilan, persalinan, atau segera setelah bayi lahir (Prawirohardjo, 2010). Selain itu, BBLR juga merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya asfiksia pada neonatus. BBLR menyebabkan immaturitas sistem imun berupa penekanan pembentukan γ -globulin oleh sistem limfoid (Guyton & Hall, 1997). Immaturitas sistem imun akan menyebabkan gangguan pada fungsi imunologi yang ditandai dengan adanya penurunan aktivitas fagosit pada sel darah putih dan penurunan produksi sitokin sehingga terjadi dari sistem imun pada bayi menurun. Penurunan sistem imun ini dapat memicu terjadinya infeksi pada bayi (Karnen Garna, 2006).

Gambaran penggunaan antibiotik yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 2

Tabel 2. Jenis Antibiotik Yang Banyak Digunakan

No	Jenis Antibiotik	Jumlah	Persentase
1.	Gentamycin	27	36,49 %
	Salep mata	18	24,33 %
	<i>Gentamycin</i>	9	12,16 %
2.	Injeksi	27	36,49 %
3.	<i>Gentamycin</i>	9	12,16 %
4.	Injeksi	5	6,75 %
5.	<i>Cefotaxime</i>	5	6,75 %
6.	<i>Cefixime</i>	1	1,36 %
	peroral		
	Amoxicillin per oral		
	Injeksi		
	<i>Ceftazidime</i>		
	Injeksi		
	<i>Metronidazole</i>		
	Jumlah	74	100%

Antibiotik merupakan obat yang umum digunakan di NICU. Jenis antibiotik yang paling sering digunakan adalah *Gentamycin* dan *Cefotaxime* dengan jumlah yang sama yaitu 27 satuan resep (36,49 %). Ampisilin, gentamisin dan sefotaksim merupakan antibiotik yang umum digunakan pada bayi sebagai terapi empiris. Pemberian antibiotik sebagai terapi empiris pada bayi, biasanya diberikan saat bayi menunjukkan tanda-tanda sepsis dan berlanjut sampai menunggu hasil kultur. (Clark RH et al, 2006).

Gentamycin yang digunakan di ruang NICU terbagi menjadi dua yaitu salep mata *Gentamycin* sebanyak 18 pasien (24,33 %) dan

injeksi *Gentamycin* 7 pasien (12,16 %). Diagnosis yang menggunakan salep mata *Gentamycin* pada penelitian ini adalah neonatal aterm, sepsis, BBLR, BBLC, rasio infeksi, konjungtivitis, hipotermi, neonatal preterm, dan asfiksia. Sedangkan diagnosis yang menggunakan injeksi *Gentamycin* pada penelitian ini adalah sepsis, neonatus aterm, ikterus, asfiksia, *Respiratory Distress sindrom*, nipospadia, pneumonia, rasio infeksi, anemia, dan hipotermi. Penggunaan *Gentamycin* pada neonatus merupakan lini pertama untuk pasien sepsis dengan lama penggunaan paling sedikit 10 hari (WHO, 2012).

Penggunaan salep *Gentamycin* tidak direkomendasikan pada bayi baru lahir karena dapat menyebabkan dermatitis kontak (Gil Binenbaum *et. al.*, 2010). Dermatitis kontak merupakan respon dari kulit dalam bentuk peradangan yang dapat bersifat akut maupun kronik, karena paparan dari bahan iritan eksternal yang mengenai kulit. Masalah ini sangat umum terjadi sebagai iritasi kulit terutama pada kulit neonatus. Setiap daerah kulit yang terkena iritasi atau alergi dapat rentan

terhadap ruam dermatitis kontak. Dermatitis kontak tidak menular, tetapi ruam bisa menyebar dari satu daerah yang terkontaminasi ke tempat lain pada tubuh neonatus. Kondisi kulit yang umum ini ditandai dengan gatal, peradangan, kemerahan dan kadang-kadang menyerupai luka bakar.

Gentamycin bekerja dengan cara menghambat sintesis protein bakteri. *Gentamisin* pada konsentrasi tinggi dapat membunuh bakteri. *Gentamycin* aktif melawan sebagian besar bakteri aerob Gram-negatif seperti *Pseudomonas*, *Klebsiella* dan *Escherichia coli*. *Gentamycin* diberikan dengan dosis awal 5 mg/kg BB setiap 36 jam untuk infeksi neonatal. Interval dapat dipersingkat berdasarkan penilaian klinis, seperti bayi tampak sakit dan kultur darah menunjukkan infeksi Gram-negatif *Gentamycin* mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) plasma 18 jam pada neonatus prematur, sedangkan pada orang dewasa waktu paruh *Gentamycin* hanya 2 jam. Pada neonatus yang cukup bulan, waktu paruh *Gentamycin* hanya 6 jam. Oleh karena itu, dosis *Gentamycin* pada neonatus harus dikurangi untuk mencegah

terjadinya toksistas. Metabolisme obat pada neonatus (khususnya prematur) belum berkembang seperti orang dewasa, karena enzim-enzim konjugasi hepar (seperti glukuronil transferase, asetiltransferase) dan esterase plasma dapat berfungsi seperti orang dewasa setelah paling sedikit 8 minggu kelahiran (Packham, 2012).

Diagnosis yang menggunakan injeksi *Cefotaxime* adalah neonatal aterm, hipotermi, rasio infeksi, nipospadia, iktrus, sepsis, BBLR, BBLC, neonatal preterm, asfiksia, pneumonia, *Respiratory Distress sindrom*. *Cefotaxime* merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ke 3 yang umum digunakan untuk mengobati infeksi berat dalam dosis tinggi (25-33 mg/kg dua kali atau tiga kali/hari). *Cefotaxime* mempunyai khasiat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. *Cefotaxime* sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamase, maka *Cefotaxime* digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap Penisilin (Haque & Waqar, 2013).

Cefotaxime memiliki aktivitas spectrum yang lebih luas terhadap organisme gram

positif dan gram negatif. Aktivitas *Cefotaxime* lebih besar terhadap bakteri gram negatif sedangkan aktivitas terhadap bakteri gram positif lebih kecil, tetapi beberapa *Streptococci* sangat sensitif terhadap *Cefotaxime*. Antibiotik *Cefotaxime* ini dapat diberikan secara i.v. dan i.m. karena absorpsi di saluran cerna kecil. Waktu paruh meningkat pada neonatus dan penderita dengan gangguan ginjal berat, terutama untuk bentuk metabolit, dalam hal ini pengurangan dosis sangat diperlukan (Haque & Waqar, 2013).

Penggunaan cefotaxime sebagai terapi empiris dibandingkan dengan gentamisin pada 3 hari pertama usia bayi dapat meningkatkan angka mortalitas, bahkan pada bayi prematur. Efek samping lain pada penggunaan sefalosporin sebagai terapi empiris adalah risiko kandidiasis neonatal dan perubahan mikroflora pada usus. Namun, penggunaan cefotaxime dapat dipertimbangkan pada pasien neonatus yang menderita *cardiorespiratory compromise* dan daerah dengan kejadian *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) (Sivanandan S et al, 2011). Injeksi *Cefotaxime* secara rutin

digunakan dalam perawatan intensif neonatal untuk mengobati infeksi bakteri terutama infeksi nosokomial.(Duffi, 2002).

Antibiotik merupakan obat yang biasa digunakan di NICU. Jika penggunaan berlebihan terjadi di NICU akan menyebabkan perubahan pola resistensi bakteri. Paparan antibiotika neonatal dikaitkan dengan peningkatan risiko enterokolitis nekrotikanat (NEC) dan infeksi nosokomial (NI). Selain itu, penggunaan antimikroba dikaitkan dengan resistensi obat, peningkatan morbiditas, mortalitas, biaya, dan lama rawat inap (Soll *et. al*, 2015).

Pemberian terapi antibiotik pada pasien neonatus harus memperhatikan waktu, frekuensi dan lama pemberian sesuai rejimen terapi dan memperhatikan kondisi klinik pasien tersebut. Pada proses pemberian antibiotik, Apoteker dapat berperan pada penghentian pemberian antibiotik. Penghentian pemberian antibiotik dilakukan bila penggunaan sudah sesuai dengan kebijakan yang telah ditetapkan dan telah disetujui oleh Dokter. Rata-rata lama penggunaan antibiotik adalah 5-7 hari. Pemberian terapi antibiotik

tersebut juga harus mempertimbangkan aktivitas antibiotik agar dapat ditetapkan berapa lama penggunaan setiap antibiotik. Penggunaan antibiotik harus dipantau untuk mencegah pemberian antibiotik yang tidak rasional karena diberikan terlalu singkat atau terlalu lama. Lamanya pemberian antibiotik empiris adalah dalam jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (Haryani, 2016).

Parameter Farmakodinamik dari setiap antibiotik penting untuk menilai hubungan kadar-kadar antibiotik terhadap efek antibiotiknya. Penentuan dosis pada pasien neonatus ini ditentukan dengan dosis per kg berat badan pasien. Dosis yang diberikan pada setiap pasien nonatus di ruang NICU ini belum terlaksana dengan tepat karena masih adanya dosis *Gentamycin* dan *Cefotaxime* yang diberikan kurang dari dosis seharusnya. Bila dosis yang tepat sulit diberikan karena berat badan saat pasien yang memiliki bilangan pada satuannya, maka sebaiknya mengambil inisiatif untuk

membulatkan pada dosis yang lebih besar, karena sifat obat parenteral yang sering kali masih tertinggal dalam spuit. Aktivitas antibiotik yang berbeda juga menentukan bagaimana pemberian dosis rejimen seharusnya.

Amoxicillin adalah golongan antibiotik Penisilin, dimana strategi terapi yang diberikan sebaiknya dengan memaksimalkan lama paparan, begitu juga *Cefotaxime* dan *Ceftazidime* yang merupakan golongan Sefalosporin. Sedangkan *Gentamycin* merupakan golongan Aminoglikosida yang sebaiknya strategi terapi diberikan dengan memaksimalkan kadar obat (Haryani, 2016).

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari hasil penelitian ini adalah penggunaan antibiotik pada pasien anak di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RSUD Ratu Zalecha Martapura periode Juli 2016-April 2017 adalah *Gentamycin* (36,49 %), *Cefotaxime* (36,49 %), Cefixime (12,16 %), *Amoxicillin* (6,75 %), *Ceftazidime* (6,75 %), dan *Metronidazole* (1,36 %).

UCAPAN TERIMA KASIH

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. 2006. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 117(6):1979–1987.
- Duffi . 2002. *Nosocomial infection important acute care nursing-sensitive outcomes indicators*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151989> diakses tanggal 18 Juni 2017
- Gil Binenbaum *et. al.*, 2010. *Periocular Ulcerative Dermatitis Associated With Gentamicin Ointment Prophylaxis In Newborns*. National Institutes of Health. Philadelphia.
- Haq, K. N. & Waqar. 2013. *Rational Use of Antibiotics in Neonates in Pakistan*. Pakistan Pediatric Association. Pakistan.
- Haryani, Septiani. 2016. *Evaluasi Terapi Obat pada Pasien Sepsis Neonatal Di Ruang Perinatologi RSUP Fatmawati Januari - Februari Tahun 2016*. Journal of Fatmawati Hospital, Jakarta.
- Hsieh EM et al. 2014. **Medication use in the neonatal intensive care unit**. *Am J Perinatol*. October ; 31(9): 811–822. doi:10.1055/s-0033-1361933
- Karmen, Garna. 2006. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-7. Balai Penerbit FK UI Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. 2010. *Buku Saku Pelayanan Kesehatan Neonatal*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Leroux S, et al. 2015. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child*;0:1–5.
- Moore, D. L. & Mac Donald, N. E. 2015. *Preventing Ophthalmia Neonatorum*. Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Canadian.
- Nelwan, R.H. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Interna Publishing Jakarta.
- Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, & Tasyaran M. A. 2005. *Changes In Antibiotic Use, Cost And Consumption After An Antibiotic Restriction Policy Applied By Infectious Disease Specialists*. *Jpn J Infect Dis*.
- Packham, K. 2012. *Antibiotics For Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics For The Prevention And Treatment Of Early-Onset Neonatal Infection*. The National Institute for Health and Clinical Excellence. London.
- Prawirohardjo. (2010) *Ilmu Kebidanan*. PT Bina Pustaka Sarwono. Jakarta.

- Purnamawati, Nurlisa. 2010. *Profil Peresepan Antibiotik di Instalasi Gawat Darurat Ruang ICU, NICU/PICU RSUP Fatmawati Periode Januari – Maret 2010*, Politeknik Kesehatan. Jakarta.
- Putra, I.B. 2008. *Prinsip Pemakaian Antimikroba Pada Bayi dan Anak*. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Sivanandan S et al. 2011. Review Article: Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *International Journal of Pediatrics*.
- Soll, Roger F., Edwards, W. H. 2015. *Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care*. American Academy Pediatrics. America.
- Sozen H, Gonen I, Sozen A, et.al. 2013. *Application Of ATC/DDD Methodology To Evaluate Of Antibiotic Use In A General Hospital In Turkey*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. 2011. Early-onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*; 127(5):817–826
- Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. 2005. *Turkish Antibiotic Utilization Study Group: A Multicenter Point-Prevalence Study: Antimicrobial Prescription Frequencies In Hospitalized Patients In Turkey*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*.
- WHO. 2012. *Maternal, Newborn, Child And Adolescent Health. Who Guidelines Review Committee*. Geneva.
- Yu & V.Y.H, Monintja H.E. 1997. *Infeksi Sistemik Pada Neonatus. Beberapa Masalah Perawatan Intensif Neonatus*. Balai Penerbit FK UI. Jakarta.
- Zingg W, Posfay-Barbe KM. 2012. Antibiotic use in children—off-label use. *Curr Drug Targets* ;13:885–92