

EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA SUATU RUMAH SAKIT PEMERINTAH DI KOTA PADANG

Dedy Almasdy, Deswinar dan Helen

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk mengevaluasi kerasionalan penggunaan antibiotik pada suatu rumah sakit pemerintah di Kota Padang. Penelitian ini berupa penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif, dilakukan terhadap penderita bronkopneumonia di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Ilmu Kesehatan Anak. Evaluasi didasarkan pada kriteria yang telah ditetapkan terlebih dahulu dengan menggunakan acuan standar terhadap indikasi, dosis, lama pemberian, serta adanya duplikasi penggunaan. Hasil penelitian menunjukkan adanya ketidaktepatan dosis kloramfenikol (4,65%) dan gentamisin (16,66%); ketidaktepatan lama pemberian sefotaksim, amoksisilin, gentamisin, ampisilin, dan kloramfenikol, masing-masingnya sebesar 50%, 30.95%, 22.22%, 18.92%, dan 6.98%; adanya duplikasi terapi (2,52%), serta adanya interaksi farmakokinetik (45,54%) dan interaksi farmakodinamik (53,16%).

Kata kunci: antibiotika, evaluasi penggunaan obat, farmasi klinik, Padang

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang menempati urutan teratas yang menyerang penduduk negara berkembang, termasuk Indonesia. Menurut laporan WHO tahun 1997, sebanyak 17 juta orang meninggal pertahunnya akibat penyakit ini, 9 juta diantaranya adalah anak-anak yang meninggal karena diare dan pneumonia (Watimena, 1991).

Salah satu kelompok obat-obatan yang digunakan dalam penanganan penyakit infeksi secara medis adalah antibiotika. Dewasa ini, seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, telah dikembangkan berbagai jenis antibiotika. Produksi antibiotika yang meningkat menyebabkan banyaknya jumlah antibiotika yang beredar di pasaran dengan mutu yang beragam (Depkes, 1992).

Persoalan utama dalam penggunaan antibiotik adalah penggunaan obat yang tidak rasional. Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan salah satu masalah

kesehatan di Indonesia. Hal tersebut tidak hanya menimbulkan efek yang merugikan secara klinik, tapi juga pemborosan dari aspek pembiayaan kesehatan (Arustyono, 1999).

Untuk menjamin mutu obat yang beredar di rumah sakit dilaksanakan berbagai program, salah satu diantaranya adalah evaluasi penggunaan obat (EPO). Program Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan suatu proses jaminan mutu yang terstruktur, yang dilakukan secara terus menerus dan secara organisasi diakui serta ditujukan untuk menjamin agar obat-obatan digunakan secara tepat, aman dan efektif. Salah satu unsur utama dari EPO adalah pemantauan yang sistematis, terencana dan terus menerus, serta analisis penggunaan obat yang sebenarnya untuk mencari solusi masalah yang timbul di rumah sakit dengan menggunakan kriteria yang dapat diukur dan objektif. Pemantauan ini dapat dilakukan secara konkuren, retrospektif maupun prospektif (ASHP, 1988 dan Hicks, 1994).

Penelitian ini merupakan bagian dari evaluasi penggunaan obat, bertujuan untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotika di IRNA Ilmu Kesehatan Anak salah satu rumah sakit pemerintah di kota Padang – Sumatera Barat. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar tindakan perbaikan dan merupakan masukan dalam

penetapan panduan penggunaan serta pengembangan kebijakan penggunaan antibiotika secara institusional maupun nasional. Selain itu penelitian ini juga dapat memberikan manfaat dalam penyusunan program pendidikan bagi tenaga dan mahasiswa kesehatan.

METODA PENELITIAN

1. Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif, yaitu data penggunaan antibiotika pada penderita bronkopneumonia yang dirawat pada IRNA Ilmu Kesehatan Anak di salah satu rumah sakit pemerintah di Kota Padang – Sumatera Barat.

2. Data dan Sumber Data

Data yang dikumpulkan meliputi; indikasi, dosis, lama pemberian, adanya duplikasi terapi dan interaksi obat. Sedangkan sumber data yang digunakan adalah catatan medis dari seluruh penderita Bronkopneumonia yang dirawat pada IRNA Ilmu Kesehatan Anak. Selain itu data juga diambil dari catatan perawat dan resep yang ditulis oleh dokter dan data pendukung lainnya

3. Prosedur Penelitian

a. Penetapan penderita

Penderita yang dipilih adalah penderita bronkopneumonia. Pemilihan penderita bronkopneumonia adalah karena berdasarkan literatur dan penelitian pendahuluan yang telah dilakukan, penyakit ini termasuk 10 penyakit terbanyak. Selain itu penyakit ini juga merupakan penyakit dengan morbiditas yang tinggi pada anak-anak (Kligman, 2000).

b. Pengembangan kriteria penggunaan obat.

Kriteria penggunaan obat yang digunakan sebagai tolok ukur untuk menilai ketepatan penggunaan obat dikembangkan dari Pedoman Diagnosa dan Terapi (PDT) dan Formularium Rumah Sakit (FRS). Selain itu juga digunakan, Pedoman Penggunaan Antibiotika Nasional (PPAN) dan pustaka-pustaka resmi lain yang terbaru.

c. Pengumpulan data

Data dikumpulkan dengan menggunakan lembaran pengumpul data. Semua data penggunaan obat dan data lain yang berkaitan dengan penggunaan obat, dicatat kembali pada lembaran data secara tepat dan lengkap tanpa penambahan atau pengurangan. Lembaran data ini selanjutnya menjadi dokumentasi penelitian.

e. Analisa Data

Data yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan standar penggunaan obat yang telah dikembangkan untuk menetapkan ketepatan penggunaan obat. Ketepatan tersebut meliputi; ketepatan indikasi, ketepatan dosis obat dan ketepatan lama pemberian. Selain itu juga dilakukan analisa

terhadap adanya duplikasi terapi dan adanya interaksi obat.

Tabel I memperlihatkan dari 2510 pasien, 98 (3,90%) diantaranya adalah pasien bronkopneumonia. Temuan ini sesuai dengan data nasional yang menyatakan bahwa bronkopneumonia ini termasuk kelompok penyakit 10 besar di Indonesia pada anak-anak (Kligman, 2000).

Selanjutnya pada dilakukan evaluasi ketepatan penggunaan antibiotika pada penderita bronkopneumonia yang mendapatkan rawat inap SMF Ilmu Kesehatan Anak. Ketepatan penggunaan yang dimaksud adalah dengan membandingkan temuan penggunaan antibiotika dengan kriteria penggunaan yang telah disusun sebelumnya. Analisa dilakukan secara kualitatif meliputi ketepatan indikasi, ketepatan dosis, ketepatan regimen, ketepatan lama pemberian, serta adanya kombinasi, duplikasi terapi dan interaksi dengan obat lain.

Tabel II menunjukkan bahwa pemberian antibiotika pada penderita bronkopneumonia sudah 100% tepat indikasi. Semua jenis antibiotika yang diberikan-yaitu kloramfenikol, amoksisilina, ampisilin, gentamisin, sefotaksim, sefiksim, eritromisin dan linkomisin-memang termasuk kelompok antibiotika yang diindikasikan untuk terapi bronkopneumonia, meskipun tidak semua jenis antibiotika tersebut direkomendasikan oleh PDT SMF Ilmu Kesehatan Anak FRS dan formolarium rumah sakit yang bersangkutan.

Pada analisa ketepatan penderita ini tidak ditemukan satupun obat yang tidak tepat penderit (100% tepat penderita). Tepatan penderita artinya obat yang diberikan tidak kontra indikasi dengan

HASIL DAN DISKUSI

penderita. Pemberian antibiotika harus mempertimbangkan kondisi patofisiologis dan penyakit lain yang diderita oleh pasien, sehingga akan dapat mempercepat kesembuhan dan mengurangi biaya pengobatan (Dolin, 1999). Pemberian antibiotika yang tepat penderita ini menunjukkan bahwa pada penderita bronkopneumonia sudah mendapatkan terapi sesuai dengan kondisi individual masing-masingnya, terutama karena mereka adalah anak-anak dengan segala keterbatasan fisiologisnya.

Tabel I. Distribusi penyakit pasien rawat inap berdasarkan diagnosa penyakit

No	Diagnosa	Jumlah	Persentase
1	Gastroenteritis	225	8.96
2	Premature	170	6.77
3	Convulsions	145	5.78
4	Respiratory distress syndrome of newborn	135	5.38
5	Hiperbilirubin	125	4.98
6	Bronkopneumonia	98	3.90
7	Hipothermia of newborn	57	2.55
8	IHD	36	2.27
9	Aspirasi pneumonia	34	1.43
10	Thyloid	64	1.35
11	Lain-lain	1421	56.61
	Jumlah pasien SMF IKA	2510	100,00

Tabel II. Jumlah dan persentase ketidaktepatan (penderita, indikasi, dosis, regimen dan lama pemberian) penggunaan antibiotika pada penderita bronkopneumonia rawat inap SMF IKA Perjan RS. DR. M. Djamil Padang selama tahun 2002

No	Jenis Antibiotika	JPA	TTI		TTP		TTD		TTF		TTLP	
			Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%
1	Amoksisilin	42	0	0	0	0	0	0	0	0	13	30.95
2	Kloramfenikol	43	0	0	0	0	2	4.65	0	0	3	6.98
3	Ampisilin	37	0	0	0	0	0	0	0	0	7	18.92
4	Gentamisin	36	0	0	0	0	6	16.66	0	0	8	22.22
5	Sefotaksim	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3	50.00

Keterangan:

JPA :Jumlah Pengguna Antibiotika

TTI :Tidak Tepat Indikasi

TTP :Tidak Tepat Penderita

TTD :Tidak Tepat Dosis

TTF :Tidak Tepat Fekuensi Pemberian TTLP: Tidak Tepat Lama Pemberian

Pada analisa ketepatan dosis, ditemukan ketidaktepatan dosis pada penggunaan kloramfenikol sebesar 4,65% % dari 43 pasien yang menggunakannya dan pada penggunaan gentamisin sebesar 16,66% dari 34 orang penderita yang menggunakannya. Ketidaktepatan dosis pada penggunaan kloramfenikol disebabkan karena dosis yang diberikan lebih besar dari yang seharusnya (100 mg/kgBB/hari), sedangkan pada ketidaktepatan pada penggunaan gentamisin disebabkan karena dosis yang diberikan kurang dari yang seharusnya (2.5 mg/kgBB/hari). Pemberian kloramfenikol yang melebihi dosis dapat menimbulkan bahaya pada bayi dan anak-anak (terutama neonates), karena mekanisme konjugasi asam glukoronat-enzim yang berperan dalam proses degradasi dan detoksikasi kloramfenikol yang belum sempurna. Disamping itu juga dapat terjadi gangguan hematologis seperti penekanan sum-sum tulang belakang (Down, 1995; Katzung, 1998 dan Kaye, 1983).

Pada pasien yang diberikan gentamisin dengan dosis kurang tidak ditemukan adanya alasan yang mengharuskan dikurangnya pemberian antibiotika ini, misalnya bila individu mengalami gangguan fungsi ginjal karena mengingat bahaya akumulasi obat dan efek toksik (Down, 1995). Kurangnya dosis antibiotika yang diberikan akan dapat menyebabkan efek yang diinginkan tidak tercapai, sehingga mikroorganisme yang menginfeksi tidak mati, bahkan ini dapat menimbulkan resistensi (Chamber, 2001).

Pada evaluasi ketepatan regimen penggunaan antibiotika, didapatkan ketepatan regimen 100% sehingga dengan demikian yang tidak tepat sebesar 0%. Secara umum antibiotikaa seperti ampisilin diberikan setiap 6 jam dan amoksisilin, sefotaksim setiap 8 jam. Kloramfenikol diberikan setiap 6 jam atau dosis dibagi

dalam 4 kali pemberian. Sementara itu gentamisin dan sefiksिम diberikan setiap 12 jam atau 2 kali sehari. Eritromisin diberikan setiap 8 jam. Semua pengaturan atau regimen telah diberikan dengan tepat pada pasien bronkopneumonia SMF IKA. Ini menunjukkan kalau sudah ada keteraturan dalam pemberian antibiotikaa terhadap pasien.

Pada analisa ketepatan lama pemberian, ditemukan ketidaktepatan lama pemberian pada amoksisilin 30,95%, kloramfenikol 6,98%, ampisilin 18,92%, gentamisin 22,22% dan sefotaksim 50%. Secara umum ketidak tepatan lama-pemberian ini adalah karena lama pemberian antibiotika yang kurang dari yang telah ditetapkan oleh standar. Lama pemberian antibiotika yang pendek dapat menyebabkan munculnya kembali gejala klinis yang telah hilang, bahkan dapat juga menyebabkan timbulnya resistensi pasien karena tidak terjamin apakah mikroorganisme sudah musnah atau belum sehingga akan memperlama kesembuhan (Jawetz, 1984 dan Dzumba, 2003).

Tabel III memperlihatkan bahwa, umumnya pengobatan yang diberikan pada penderita bronkopneumonia adalah berupa kombinasi antara beberapa antibiotika. Menurut PDT SMF IKA Perjan rumah sakit tersebut, kombinasi antibiotika yang diberikan pada penderita bronkopneumonia adalah kombinasi antara ampisilin-kloramfenikol untuk anak-anak atau ampisilin-gentamisin untuk bayi kecil dari 3 bulan.

Kombinasi obat dapat bersifat sinergis atau antagonis. Kombinasi sinergis adalah dua obat yang diberikan bersama-sama dan menimbulkan efek yang lebih besar dari jumlah efek masing-masing obat bila diberikan secara terpisah pada pasien, sedangkan kombinasi yang bersifat antagonis terjadi apabila dua obat diberikan bersama-sama dan menimbulkan efek yang

berlawanan sehingga dapat mengurangi efek obat lain. Efek antagonis ini dapat diatasi dengan cara mengatur jadwal waktu pemberian kedua obat sehingga efek yang diperoleh lebih menguntungkan (Jawetz, 1984). Penggunaan antibiotika kombinasi ini sangat bermanfaat pada terapi infeksi empirik yang belum diketahui jenis mikroorganisme penyebab infeksi. Selain itu dapat juga untuk mengobati infeksi campuran dan memperlambat timbulnya resistensi (Jawetz, 1984; Chamber, 2001 dan Neu, 2003).

Pada penelitian ini dijumpai kombinasi sinergis yang meliputi kombinasi antara ampicilin-gentamisin, amoksisilin-gentamisin, kloramfenikol-eritromisin, ampicilin-kalfoxim, ampicilin-kloramfenikol, amoksisilin-kloramfenikol dan kloramfenikol-sefotaksim. Penggunaan ampicilin/amoksisilin-kloramfenikol merupakan kombinasi antibiotika pilihan untuk pengobatan bronkopneumonia. Namun jika diberikan sekaligus kedua antibiotika tersebut akan bersifat antagonis. Untuk mengatasi hal ini waktu penggunaannya harus dijarakkan, dimana pada kasus ini kloramfenikol digunakan setelah 1-2 jam pemberian amoksisilin atau ampicilin, sehingga efek yang diperoleh menjadi lebih baik, demikian pula halnya dengan kombinasi kloramfenikol-sefotaksim (Kaye, 1983).

Pada terapi penyakit infeksi dengan antibiotika tidak jarang terjadi duplikasi terapi. Duplikasi terapi dapat terjadi bila

dua obat yang diberikan mengandung zat aktif yang sama atau bila obat tersebut berasal dari golongan yang sama. Pada penelitian ini, sebagaimana diperlihatkan oleh Table IV, juga ditemukan penggunaan antibiotika secara duplikasi, yaitu ampicilin-sefotaksim dan ampicilin-kalfoxim[®] masing-masing sebesar 1,26%. Ampicilin dan sefotaksim (Kalfoxim[®]) merupakan antibiotika golongan β -Laktam. Adanya duplikasi terapi ini dapat meningkatkan resiko efek samping, reaksi obat yang merugikan, meningkatkan kemungkinan terjadinya toksisitas pada penderita, serta meningkatkan biaya pengobatan (Dolin, 1999).

Beragamnya komplikasi penyakit yang diderita pasien menyebabkan banyaknya obat yang diberikan (polifarmasi). Hal ini sering menyebabkan terjadi interaksi obat. Interaksi tersebut dapat berupa interaksi farmakokinetik atau interaksi farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah proses-proses yang dialami molekul obat kedalam tubuh sampai hilangnya obat tersebut, proses ini mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lain sehingga kadar obat tersebut dapat meningkat atau berkurang dalam plasma. Sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi bila pemberian bersama obat tersebut memodifikasi efek farmakodinamik salah satu atau keduanya, baik berupa aditif atau antagonis (Dennis, 1988).

Tabel III. Jumlah dan persentase penggunaan antibiotika kombinasi pada penderita bronkopneumonia

Kombinasi Obat	Jumlah	Persentase	Jenis Kombinasi
Amoksisilin – Kloramfenikol	29	36.71	Sinergis
Ampisilin – Gentamisin	22	27.85	Sinergis
Ampisilin – Kloramfenikol	12	15.19	Sinergis
Amoksisilin – Gentamisin	13	16.46	Sinergis
Kloramfenikol – Eritromisin	1	1.26	Sinergis
Kloramfenikol – Sefotaksim	1	1.26	Sinergis
Ampisilin – Kalfoxim	1	1.26	Sinergis
Total Pasien	79		

Tabel IV. Jumlah dan persentase adanya duplikasi penggunaan antibiotika pada penderita bronkopneumonia rawat inap SMF IKA Perjan RS. M. Djamil Padang selama tahun 2002

Jenis Duplikasi	Jumlah	Persentase
Ampisilin – Sefotaksim	1	1.26
Ampisilin – Kalfoxim	1	1.26
Total Pasien	79	2.52

Tabel V. Jumlah dan persentase kasus interaksi obat pada penderita bronkopneumonia rawat inap SMF IKA Perjan RS. DR. M. Djamil Padang selama tahun 2002

Interaksi Obat	Σ	%	Jenis Interaksi	Keterangan
Kloramfenikol – Parasetamol	4	5.06	Farmakokinetik	Memperpanjang waktu paruh kloramfenikol
Kloramfenikol – Luminal	3	3.79	Farmakokinetik	Mempercepat metabolisme kloramfenikol
Ripamfisin	30	37.9	Farmakodinamik	Mempercepat metabolisme kloramfenikol
Amoksisilin	12	7	Farmakodinamik	
Aminoglikosida	24	15.1	Farmokokinetik	Mengurangi efek aminoglikosida
Amoksisilin	9			
Kloramfenikol	30.3			Mengurangi efek amoksisilin
Ampisilin	7			Mengurangi efek ampisilin
Kloramfenikol				Mengurangi efek aminoglikosida
Ampisilin				
Aminoglikosida				
Total Pasien	79			

Table V memperlihatkan bahwa pada penelitian ini ditemukan interaksi farmakokinetik sebesar 45.54%, yaitu interaksi antara kloramfenikol-parasetamol, kloramfenikol-luminal, kloramfenikol-rifampisin, amoksisilin-aminoglikosida dan ampicilin-aminoglikosida. Disamping itu juga terdapat interaksi farmakodinamik sebesar 53.16 %, yang terdiri dari interaksi amoksisilin-kloramfenikol dan ampicilin-kloramfenikol. Efek toksik kloramfenikol akan dapat meningkat bila diberikan bersama dengan parasetamol, karena parasetamol dapat mengakibatkan waktu paruh kloramfenikol bertambah panjang sehingga kloramfenikol lebih lama berada dalam tubuh sehingga kalau tidak diwaspadai dapat menyebabkan toksisitas. Mekanisme terjadinya interaksi ini diduga disebabkan oleh persaingan pada tempat metabolisme (DEPKES, 2000 dan Hansten, 2000).

Interaksi antara kloramfenikol dengan luminal akan dapat mempercepat metabolisme kloramfenikol dan menaikkan kadar plasma luminal, hal ini disebabkan karena luminal dapat berfungsi sebagai “*enzym inducer*” yang dapat menginduksi enzim hati (Down, 1995 dan Neu, 2003),

sedangkan interaksi antara kloramfenikol dengan rifampisin dapat mempercepat metabolisme kloramfenikol. Disamping itu interaksi antara ampicilin-aminoglikosida akan dapat menyebabkan berkurangnya efek aminoglikosida, seperti gentamisin, ini terjadi karena pemberian ampicilin yang bersamaan dengan gentamisin dapat menyebabkan terurainya gentamisin secara fisiko kimia (Stockley, 1995). Kombinasi kedua antibiotika ini telah tercantum dalam Pedoman Penggunaan Antibiotika Nasional (PPAB) dan Pedoman Diagnosa dan Terapi SMF IKA dengan syarat pemakaian harus dijarakkan. Dalam hal ini ampicilin yang diberikan terlebih dahulu, 1-2 jam kemudian baru digunakan gentamisin (Trissel, 1980). Interaksi antara ampicilin/amoksisilin dengan kloramfenikol akan dapat menurunkan efek ampicilin/amoksisilin, dimana ampicilin dan amoksisilin yang bersifat bakterisid hanya dapat bekerja pada bakteri yang berada dalam keadaan aktif sedangkan kloramfenikol yang bersifat bakteriostatik dapat menginaktifkan bakteri. Jadi untuk mengatasinya hal tersebut maka pada SMF IKA penggunaannya harus dijarakkan (Kaye, 1983)

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa masih terdapat berbagai ketidakrasionalan, duplikasi dan interaksi dalam penggunaan antibiotika pada

penderita bronkopneumonia di instalasi rawat inap Ilmu Kesehatan Anak suatu rumah sakit pemerintah di Kota Padang.

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Hospital Pharmacy (ASHP), 1988, ASHP guidelines on the pharmacist's role in drug-use evaluation, *American Journal of Hospital Pharmacy*, **45**, February.
- Arustyono, 1999, *Promoting rational use of drug at the community health centre in Indonesia*, Departemen of International Health School of Public Health, Boston.
- Chamber, H.F, 2001, “Antimicrobial Agen”, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed., The Mc. Grow Hill Co. Inc, New York.
- Dennis, W., Raisch, J., 1988, ”Association of length of stay and total Hospital charges with antimicrobial regimen change”, *American Journal of Hospital Pharmacy*, **45**, April.

- Departemen Kesehatan RI, 1992, *Pedoman Penggunaan antibiotika Nasional*, edisi.1, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Sagung Seta, Jakarta.
- Dolin, R., 1999, "Terapi dan Profilaksis Infeksi Bakterial", dalam Isselbacher (editor), Harrison : *Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Vol. 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Down, B. and Marks, 1995, *Biokimia Kedokteran Dasar*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hicks, W. E., 1994, *Practice Standards of ASHP, 1994-1995*, The American Society of Hospital Pharmacist Inc, Bethesda.
- Jawetz, E., 1984, *Mikrobiologi Untuk Profesi Kesehatan*, edisi 16, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Katzung, B.G., 1998, *Farmakologi dasar dan Klinik*, edisi 6, Alih Bahasa Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Kaye, D. and Rose, F., 1983, *Fundamental of Internal Medicine*, The Mosby Company, London.
- Kliegman, B. and Nelson, A., 2000, *Ilmu Kesehatan Anak*, edisi 15, diterjemahkan oleh A. S Wahab, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Neu. C. *Antimicrobial Chemoterapy* <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch011.htm>. diakses pada 26 Juni 2003.
- Stockley, H.I., 1995, *Drug Interaction*, Ed.3, Blackwell Scientific Publishing, London.
- Trissel, L.A, 1980, *Handbook of Injectable Drugs*, 2nd Ed, American Society of Hospital Pharmacies Inc, Bethesda
- Watimena, J.R., N.C, Sugiarto dan M.B. Widiyanto, 1991, *Farmakodinamik dan Terapi Antibiotik*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.