

Evaluasi penggunaan antibiotik pada neonatus di NICU rumah sakit umum milik pemerintah daerah Banyumas

Dina Ratna Juwita^{1*}, Diyas Hanifah Indrawati¹, Fazrin Nur Soleha¹, Irsalina Nurul Putri¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v4i2.231>

Article Info

Received : 2023-03-18
Revised : 2023-09-15
Accepted : 2023-09-15

Abstract: Infection is one of the leading causes of death in neonatal patients. One of the causes of these infectious diseases is bacteria, so antibiotics are the primary therapy in treating infections. The harmful effects of improper administration of antibiotics are pathogenic bacterial resistance, unwanted drug reactions, and inefficient treatment costs. The purpose of this study was to evaluate the quality of antibiotic use in neonatal patients treated in the Banyumas District Government Hospital NICU from December 2019 to March 2020 by using the Gyssens flow criteria and knowing the outcome of antibiotic use. This research is descriptive and observational. Data obtained from medical records and patient monitoring data with prospective data collection techniques. The inclusion criteria of this study were neonatal patients who were admitted to the NICU and received antibiotics for prophylactic and curative treatment. The total number of respondents for this study is 56 patients. The Gyssens flow criteria evaluation results were obtained from 53 medical records (94%) categorized in category 0. There is one medical record each categorized in categories IV D (2%), IV B (2%), and III A (2%). Most of the use of antibiotics is rational. Antibiotics are not a determining factor for the outcome of patients with the same diagnosis and laboratory test results.

Keywords: Antibiotics, neonates, infection, NICU, Gyssens

Citation: Juwita, D. R., Indrawati, D. H., Soleha, F. N., & Putri, I. N. (2023). Evaluasi penggunaan antibiotik pada neonatus di NICU rumah sakit umum milik pemerintah daerah Banyumas. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 4(2), 63-68. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v4i2.231>

Pendahuluan

Lebih dari 60% kematian bayi terjadi pada periode neonatal dini (Putra, 2012). Angka Kematian Bayi (AKB) di Provinsi Jawa Tengah termasuk dalam 6 besar tertinggi di Indonesia. Data AKB Kabupaten Banyumas tahun 2018 sebesar 7,84 per 1.000 kelahiran hidup. Angka ini belum memenuhi target rencana pembangunan jangka menengah daerah kabupaten banyumas tahun 2013-2018 yang diharapkan yaitu sebesar 7,0/1.000 kelahiran hidup (Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas, 2019).

Menurut Putra (2012) 42% kematian neonatus disebabkan karena infeksi seperti: meningitis, sepsis, pneumonia, tetanus neonatorum, dan diare. Infeksi

rentan dialami bayi di fase awal kehidupan karena fungsi kekebalan tubuh yang belum sempurna (Kusumo, 2012). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, baik berupa kesalahan pemilihan jenis atau pengaturan dosis merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko kematian bayi.

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak diresepkan di NICU. Lebih dari 95% neonatus yang dirawat di unit NICU mendapatkan terapi antibiotik empiris (Hayatullah et al., 2017). Namun pada praktiknya masih ditemukan ketidakrasionalan dalam penggunaan antibiotik. Berdasarkan hasil penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai rumah sakit di Indonesia, ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi yang tepat (Purwaningsih et al., 2015). Menurut (Rukmana, 2018) hasil evaluasi rasionalitas penggunaan

Email: dinaratnajuwita@gmail.com (*Corresponding Author)

antibiotik pada pasien sepsis di ruang NICU Rumah Sakit Daerah Serang ditemukan penggunaan antibiotik yang kurang tepat sebanyak 93,1%. Ketidaktepatan tersebut meliputi pilihan antibiotik yang lebih efektif, penggunaan antibiotik terlalu singkat dan penggunaan antibiotik yang terlalu lama.

Mempertimbangkan ditemukan ketidaktepatan penggunaan antibiotik di ruang NICU, besarnya penggunaan antibiotik pada kelompok neonatus, serta data angka kematian bayi yang cukup tinggi, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut di berbagai rumah sakit di Indonesia. Penelitian ini dilakukan di RSUD Banyumas dan RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, karena merupakan Rumah Sakit rujukan terbesar dan milik pemerintah Kabupaten Banyumas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien neonatus yang dirawat di NICU Rumah Sakit milik Pemerintah di Banyumas.

Metode

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif. Analisis kualitas peresepan antibiotik menggunakan metode Gyssens. Penelitian ini dinyatakan layak etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman dengan Nomor Registrasi KEPK: 381/KEPK/XI/2019.

Waktu dan Tempat Penelitian

Pengambilan data dilakukan pada bulan Desember 2019 - Maret 2020 yang dilakukan di Ruang NICU RSUD Banyumas dan RSUD Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien neonatus di Ruang NICU RSUD Banyumas dan RSUD Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto periode Desember 2019 - Maret 2020. Sedangkan sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien neonatus yang menerima pengobatan antibiotik di Ruang NICU RSUD Banyumas dan RSUD Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto pada periode Desember 2019 - Maret 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan data menggunakan metode purposive sampling yaitu menggunakan anggota sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subjek penelitian secara langsung. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien neonatal yang dirawat di ruang NICU selama periode penelitian dan menerima terapi antibiotik dengan tujuan profilaksis maupun kuratif. Sedangkan kriteria eksklusinya yaitu pasien neonatus tanpa *inform consent*

dari orang tua/ wali pasien dan pasien neonatus yang pulang paksa atau melanjutkan pengobatan di tempat lain.

Analisis Hasil

Evaluasi kualitas penggunaan antibiotik dilakukan dengan mengumpulkan data sekunder berupa data rekam medik pasien. Adapun data rekam medik yang diambil meliputi: nomor rekam medik, umur, berat badan lahir, tanggal masuk dan keluar ruang NICU, status keluar, diagnosa dokter, data klinis, data pemeriksaan laboratorium, data tes kultur, jenis antibiotik yang digunakan untuk terapi beserta informasi rute pemberian, dosis dan interval pemberian. Data yang diperoleh kemudian dilakukan penilaian kualitas penggunaan antibiotik yang akan dikategorikan berdasarkan kriteria alur *gyssens*.

Hasil dan Pembahasan

Pasien neonatus yang dirawat selama periode penelitian dari bulan Desember 2019 sampai dengan Maret 2020 adalah 72 pasien. Dimana jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 56 pasien, sedangkan pasien yang memenuhi kriteria eksklusi sebanyak 16 pasien karena tidak diperoleh *inform consent* dari orang tua/wali pasien.

Karakteristik Pasien

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	55,36
Perempuan	25	44,64
Usia Neonatus		
<i>Early Neonates</i>	45	80,36
<i>Late Neonates</i>	11	19,64
Berat Badan Lahir		
BBLER	1	1,79
BBLSR	12	21,43
BBLR	27	48,21
BBLC	16	28,57
Diagnosis Dokter		
Asfiksia	8	14,29
<i>Early Onset Sepsis</i>	28	50,00
<i>Late Onset Sepsis</i>	2	3,57
Pneumonia	10	17,86
TTN	2	3,57
RDS	6	10,71

Karakteristik pasien (Tabel 1) dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, berat badan lahir, dan diagnosa dokter. Berdasarkan jenis kelamin jumlah pasien yang mendapat terapi antibiotik terbanyak adalah laki-laki. Menurut (Nasir et al., 2015) dengan

melihat faktor seks dimana sebuah gen yang terletak pada kromosom X yang terlibat dengan fungsi timus atau dengan sintesis immunoglobulin, dimana perempuan memiliki jumlah ganda gen tersebut dibanding laki-laki yang menyebabkan jenis kelamin perempuan memiliki resistensi yang lebih kuat terhadap infeksi (Wilar et al., 2016).

Berdasarkan usia, pasien dengan rentang usia 0-7 hari atau *early neonates* memiliki persentase lebih tinggi dibandingkan pasien *late neonates*. Hal ini dikarenakan pasien usia 0 - 7 hari sangat rentan terkena infeksi yang bersifat nosokomial didapat dari saluran genital ibu (Zea-Vera & Ochoa, 2015).

Berat badan lahir bayi juga mempengaruhi besar kecilnya risiko terkena infeksi. Dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa pasien neonatus dengan klasifikasi BBLR memiliki jumlah tertinggi dibandingkan klasifikasi berat badan lahir yang lainnya. Menurut (Hartiningrum & Fitriyah, 2019) bayi yang lahir dengan berat badan lahir rendah berisiko lebih tinggi untuk mengalami mortalitas dan morbiditas dibandingkan bayi lahir dengan berat badan lahir normal atau cukup. Menurut penelitian (Sutan et al., 2014), BBLR dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kondisi ibu saat hamil (paritas, umur, status gizi), riwayat kehamilan yang kurang sehat (pernah melahirkan bayi BBLR dan aborsi), status ekonomi keluarga, asuhan *antenatal* yang buruk, dan kondisi janin itu sendiri. Seorang ibu dengan status ekonomi yang rendah cenderung memiliki kemampuan untuk mencari perawatan selama kehamilan yang rendah, sanitasi tempat tinggal yang buruk, serta asupan makanan yang kurang memadai untuk perkembangan janin. Hal ini dapat mempengaruhi berat badan lahir bayi. Faktor lain yang mempengaruhi besarnya kecilnya risiko bayi terkena penyakit infeksi adalah masa gestasi

(Dini et al., 2016). Bayi yang lahir prematur umumnya memiliki risiko lebih besar terkena infeksi dibandingkan dengan bayi yang lahir secara normal, hal ini dikarenakan bayi yang lahir secara normal sudah memiliki sistem imun yang lebih baik dari bayi prematur. Hal ini berkaitan dengan proses yang terjadi pada kehamilan trimester ketiga yaitu transfer antibodi dari Ibu ke bayi melalui plasenta, karena bayi prematur melewati beberapa atau seluruh tahapan trimester ketiga maka lebih sedikit antibodi yang terpindahkan ke bayi sebelum persalinan yang membuat bayi prematur lebih mudah terkena infeksi (Amanda Jaya et al., 2019).

Pengelompokan pasien berdasarkan diagnosa dokter pada pasien neonatus yang paling banyak ditemui pada rentang waktu penelitian adalah EOS (*Early Onset Sepsis*) atau Sepsis Awitan Dini (SAD). Angka kejadian SAD atau EOS sepuluh kali lebih tinggi pada bayi yang lahir dengan BBLSR dan bayi prematur. Semakin rendah berat badan lahir, semakin tinggi risiko terjadinya sepsis. Selama kehamilan janin terlindungi dari mikroorganisme flora normal di cairan ketuban ibu oleh plasenta, selaput ketuban dan faktor antibakterial. Mikroorganisme patogen dapat mencapai janin atau bayi baru lahir melalui berbagai cara. Infeksi genital pada ibu merupakan salah satu penyebab infeksi neonates melalui transmisi jalur maternal. Kolonisasi awal umumnya terjadi apabila ketuban pecah. Apabila ketuban pecah lebih dari 24 jam, mikroorganisme di vagina dapat berpindah dan menyebabkan peradangan plasenta, tali pusat dan membran janin (Wilar et al., 2016). Oleh karena itu, angka kejadian SAD atau EOS lebih banyak terjadi dibandingkan SAL atau LOS yang didapatkan pascanatal dari lingkungan, dimana angka kejadian tersebut dapat ditekan dengan upaya penanganan dari tenaga medis.

Pengelompokan jenis antibiotik

Tabel 2. Pengelompokan penggunaan antibiotik

No.	Golongan Antibiotik	Antibiotik	Diagnosa	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Penisilin	Ampisillin-sulbaktam	EOS RDS Asfiksia	5	5,21
2.	Glikopeptida	Vankomisin	Sepsis	1	1,04
3.	Penisilin	Ampisilin	RDS TTN Asfiksia	6	6,25
4.	Karbapenem	Meropenem	Pneumonia EOS LOS	8	8,33
5.	Sefalosforin	Seftriakson	Sepsis	1	1,04
6.	Sefalosporin	Sefotaksim	RDS	1	1,04
7.	Aminoglikosida	Gentamisin salep mata	Ophthalmia neonatrum	3	3,13

No.	Golongan Antibiotik	Antibiotik	Diagnosa	Frekuensi	Persentase (%)
8.	Aminoglikosida	Gentamisin tetes mata	Ophthalmia neonatrum	4	4,17
9.	Penisilin + aminoglikosida	Ampisilin + Gentamisin	EOS LOS Pneumonia Asfiksia RDS	40	41,67
10.	Penisilin + aminoglikosida	Ampisilin sulbaktam + amikasin	EOS LOS Pneumonia RDS	14	14,58
11.	Penisilin + sefalosporin	Ampisilin + sefotaksim	RDS asfiksia	1	1,04
12.	Karbapenem + Aminoglikosida	Meropenem + Amikasin	EOS Pneumonia	11	11,46
13.	Sefalosporin + Aminoglikosida	Sefotaksim + Gentamisin	Pneumonia	1	1,04
Total				33	100

Antibiotik tunggal yang paling banyak diresepkan yaitu meropenem dari golongan karbapenem (**Tabel 2**). Keuntungan dari penggunaan meropenem adalah memiliki spektrum yang luas dan memiliki potensi yang baik untuk digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan antibiotik lain. Keamanan dan keefektifan dari meropenem telah dievaluasi pada studi yang melibatkan 200 bayi dengan usia kurang dari 91 hari yang telah terkonfirmasi infeksi intra abdominal. Pada studi ini menyebutkan bahwa hanya 11% dari total pasien yang menerima meropenem sebagai monoterapi, hasil yang didapat yakni memiliki efikasi yang tinggi dan dapat ditoleransi dengan baik (Lutsar et al., 2020).

Antibiotik kombinasi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi gentamisin dan ampisilin. Menurut (Yulita Fitriani, 2011) ampisilin dan gentamisin merupakan kombinasi antibiotik yang direkomendasikan sebagai terapi profilaktik pada neonatus yang lahir dengan risiko infeksi. Menurut (Departemen Kesehatan RI, 2007) kombinasi aminoglikosida dan penisilin mempunyai spektrum antimikroba yang lebih luas dan umumnya efektif terhadap semua mikroorganisme penyebab infeksi. Kombinasi tersebut direkomendasikan karena dapat meningkatkan aktivitas antibakteri. Menurut penelitian (Sivanandan et al., 2011) menyebutkan bahwa kombinasi ampisilin dan gentamisin dapat memperluas spektrum antimikroba dan memiliki efek kerja yang sinergis antara keduanya. Penelitian (Bibi et al., 2013) menunjukkan kombinasi gentamisin dan ampisilin merupakan lini pertama pemberian antibiotik pada pasien sepsis, dimana kombinasi tersebut dapat meningkatkan keselamatan hidup sebesar 96%, sedangkan kasus kegagalannya hanya 4%.

Evaluasi penggunaan antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik pada penelitian ini berupa evaluasi kualitas dengan menggunakan kriteria alur gyssens dimana akan dinilai rasionalitas penggunaan antibiotiknya.

Hasil analisis yang didapat yaitu kategori 0 sebanyak 53 pasien (94,6%) artinya penggunaan antibiotik tepat atau bijak, kategori IVB sebanyak 1 pasien (1,8%) artinya terdapat pilihan antibiotik lain yang kurang toksik, dimana pasien terdiagnosa sepsis dan neonatal jaundice serta menerima terapi antibiotik seftriakson. Menurut (Pacifci, 2011) penggunaan antibiotika seftriakson dikontraindikasikan pada neonatus dengan jaundice karena dapat menggantikan bilirubin dari albumin binding sites sehingga menyebabkan kadar bilirubin tinggi dalam serum yang selanjutnya akan menyebabkan akumulasi bilirubin di jaringan. Penggunaan seftriakson dapat digantikan oleh antibiotik sefalosporin generasi ketiga lain seperti sefotaksim, dimana menurut Pacifci (2011) antibiotik sefalosporin merupakan antibiotik dengan toksisitas rendah kecuali seftriakson. Kategori IV D sebanyak 1 pasien (1,8%) yang artinya terdapat antibiotik yang spektrumnya lebih sempit. Riwayat antibiotik yang diberikan sejak tanggal 25 Desember 2019 hingga 27 Desember 2019 yakni kombinasi sefotaksim dan gentamisin. Menurut penelitian (Puspitasari et al., 2017) ampisilin sulbaktam dan sefotaksim memiliki efektifitas yang baik untuk pneumonia pediatrik dan tidak ada efek samping yang ditemukan pada kedua obat tersebut. Sefotaksim dan ampisilin sulbaktam efektif digunakan untuk pengobatan penyakit pneumonia, dan keduanya memiliki efektivitas yang baik. Namun ampisilin sulbaktam memiliki spektrum yang lebih sempit untuk pneumonia dibandingkan sefotaksim. Hal ini didukung

oleh guideline IDSA (Infectious Diseases Society of America) bahwa penggunaan golongan penisilin seperti ampicilin untuk pneumonia pediatrik lebih direkomendasikan. Kategori III A sebanyak 1 pasien (1,8%) artinya penggunaan antibiotik terlalu lama. Pasien didiagnosa EOS, ditemukan kultur bakteri gram negatif basil. Dengan riwayat antibiotik lini pertama ampicilin sulbaktam dan amikasin selama 4 hari, kemudian diganti menjadi meropenem dan amikasin selama 19 hari di ruang NICU. Amikasin yang digunakan pada pasien total terdapat 23 hari. Pemeriksaan penunjang seperti kultur darah merupakan standar baku dalam penegakkan diagnosis sepsis. Namun demikian, terdapat kendala seperti kultur mikroorganisme penyebab sering kali menunjukkan hasil yang tidak memuaskan. Selain itu hasil yang didapat baru dapat diketahui sekitar 3 - 5 hari. Sehingga penggunaan antibiotik harus dilanjutkan sampai mendapat hasil kultur untuk menyesuaikan antibiotik. Rekomendasi terapi lini pertama yang bisa digunakan adalah kombinasi ampicilin dan gentamisin. Menurut (Departemen Kesehatan RI, 2007) penggunaan kombinasi ampicilin dan gentamisin merupakan kombinasi yang dianjurkan untuk digunakan sebagai antibiotik empirik, karena akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

Luaran terapi pasien neonatus

Tabel 3. Luaran terapi pasien

No.	Kondisi	Jumlah	Persentase (%)
1.	Dalam Perbaikan	34	60,71
2.	Meninggal	22	39,29
Total		56	100

Dilihat dari **Tabel 3**, luaran terapi jumlah pasien dalam perbaikan lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang meninggal dunia. Dimana jumlah pasien dalam perbaikan sebanyak 34 pasien (60,71%), sedangkan pasien yang meninggal dunia sebanyak 22 pasien (39,29%). Namun jika dilihat dari penggunaan antibiotik pada diagnosa yang sama, bukan merupakan faktor penentu luaran terapi pasien. Hal ini dikarenakan luaran terapi bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kondisi klinis pasien, keterlambatan hasil kultur mikroba, dan kondisi ibu.

Kesimpulan

Hasil evaluasi kualitas penggunaan antibiotik pada pasien neonatus di ruang NICU Rumah Sakit Umum Milik Pemerintah Daerah Banyumas selama periode penelitian disimpulkan bahwa sebagian besar penggunaan antibiotika telah rasional dan luaran terapi menunjukkan bahwa keadaan pasien paling banyak

setelah keluar dari ruang NICU yaitu pasien dalam keadaan membaik. Penggunaan antibiotik bukan merupakan faktor penentu outcome dari pasien yang memiliki diagnosa yang sama dan hasil pemeriksaan laboratorium pasien.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dibiayai oleh Proyek Penelitian Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Universitas Muhammadiyah Purwokerto sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Pemula : A.11-III/442-S.Pj./LPPM/XI/2019, tanggal 27 November 2019.

Daftar Pustaka

- Amanda Jaya, I. G., Bikin Suryawan, I. W., & Pramitha Rahayu, P. (2019). Hubungan prematuritas dengan kejadian sepsis neonatorum yang dirawat di ruang perinatologi dan neonatal intensive care unit (NICU) RSUD Wangaya kota Denpasar. *Intisari Sains Medis*, 10(1). <https://doi.org/10.15562/ism.v10i1.319>
- Bibi, S., Chisti, M. J., Akram, F., & Pietroni, M. A. (2013). Ampicillin and Gentamicin Are a Useful First-line Combination for the Management of Sepsis in Under-five Children at an Urban Hospital in Bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 30(4). <https://doi.org/10.3329/jhpn.v30i4.13418>
- Departemen Kesehatan RI. (2007). *Penatalaksanaan Sepsis Neonatrum*. Bakti Husada.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas. (2019). *Profil Kesehatan Kabupaten Banyumas tahun 2018*.
- Dini, F. N., Andayani, P., & Rosida, L. (2016). Hubungan Antara Masa Gestasi Dan Kejadian Sepsis Neonatorum Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Juni 2014-Juni 2015. *Berkala Kedokteran*, 12(2), 175. <https://doi.org/10.20527/jbk.V12i2.1865>
- Hartiningrum, I., & Fitriyah, N. (2019). Bayi Berat Lahir Rendah (Bblr) Di Provinsi Jawa Timur Tahun 2012-2016. *Jurnal Biometrika Dan Kependudukan*, 7(2), 97. <https://doi.org/10.20473/jbk.V7i2.2018.97-104>
- Hayatullah, M. K., Tjipta, G. D., Sianturi, P., Azlin, E., Lubis, B. M., Syamsidah, & Wahyuni, F. (2017). Terapi Antibiotika Empiris Pada Neonatus. *Majalah Kedokteran Nusantara*, 107-110.

- Kusumo, P. D. (2012). Kolonisasi Mikrobiota Normal Dan Pengaruhnya Pada Perkembangan Sistem Imunitas Neonatal. *Majalah Ilmiah Widya*, 56-63.
- Lutsar, I., Chazallon, C., Trafojer, U., De Cabre, V. M., Auriti, C., Bertaina, C., Calo Carducci, F. I., Canpolat, F. E., Esposito, S., Fournier, I., Hallik, M., Heath, P. T., Ilmoja, M.-L., Iosifidis, E., Kuznetsova, J., Meyer, L., Metsvaht, T., Mitsiakos, G., Pana, Z. D., ... Giaquinto, C. (2020). Meropenem Vs Standard Of Care For Treatment Of Neonatal Late Onset Sepsis (Neomero1): A Randomised Controlled Trial. *Plos One*, 15(3), E0229380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229380>
- Nasir, N., Jamil, B., Siddiqui, S., Iqbal, N. T., Khan, F., & Hussain, R. (2015). Mortality In Sepsis And Its Relationship With Gender. *Pakistan Journal Of Medical Sciences*, 31(5). <https://doi.org/10.12669/pjms.315.6925>
- Pacifici, G. M. (2011). Pharmacokinetics Of Cephalosporins In The Neonate: A Review. *Clinics*, 66(7), 1267-1274. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000700024>
- Purwaningsih, A. E. D. A., Rahmawati, F., & Wahyono, D. (2015). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Rawat Inap. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 5(3), 211-218.
- Puspitasari, D., Hasmono, D., & Rahman, T. (2017). Ampicillin Sulbactam And Cefotaxime Are Similarly Effective In Pediatric Pneumonia. *Folia Medica Indonesiana*, 52(2), 116. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i2.5225>
- Putra, S. R. (2012). *Asuhan Neonatus Bayi Dan Balita Untuk Keperawatan Dan Kebidanan*. D-Medika.
- Rukmana, R. W. (2018). *Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Sepsis Di Intensive Care Unit (Icu) Rsud Dr. Moerwadi Surakarta*. Fakultas Farmasi Ums.
- Sivanandan, S., Soraisham, A. S., & Swarnam, K. (2011). Choice And Duration Of Antimicrobial Therapy For Neonatal Sepsis And Meningitis. *International Journal Of Pediatrics*, 2011, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2011/712150>
- Sutan, R., Mohtar, M., Mahat, A. N., & Tamil, A. M. (2014). Determinant Of Low Birth Weight Infants: A Matched Case Control Study. *Open Journal Of Preventive Medicine*, 04(03), 91-99. <https://doi.org/10.4236/ojpm.2014.43013>
- Wilar, R., Daud, D., As'ad, S., Febriani, D. B., & Mina, M. (2016). A Comparison Of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin And Immature To Total Neutrophil Ratio For Diagnosing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Paediatrica Indonesiana*, 56(2), 107. <https://doi.org/10.14238/pi56.2.2016.107-10>
- Yulita Fitriani, V. (2011). Studi Penggunaan Antibiotika Pada Neonatus Di Nicu Rsal Dr. Ramelan Surabaya. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 1(2), 161-167. <https://doi.org/10.25026/itpc.v1i2.24>
- Zea-Vera, A., & Ochoa, T. J. (2015). Challenges In The Diagnosis And Management Of Neonatal Sepsis. *Journal Of Tropical Pediatrics*, 61(1), 1-13. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu079>