

**INFEKSI SALURAN KEMIH DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD BANYUMAS PERIODE
AGUSTUS 2009 – JULI 2010**

Eko Pranoto, Anis Kusumawati, Indri Hapsari

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Puwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh,
PO BOX 202, Purwokerto 53182

ABSTRAK

Infeksi Saluran kemih (ISK) adalah keadaan dimana saluran perkemihan terinfeksi oleh patogen yang menyebabkan inflamasi. ISK biasa ditemukan pada masa anak anak hingga manula. Pasien ISK bergejala menerima terapi antimikroba. Ada banyak jenis antibiotika dari bermacam macam golongan dalam pengobatan ISK. Penelitian ini dianalisis menggunakan metode retrospektif pada 115 pasien rawat inap RSUD Banyumas Periode Agustus 2009 – Juli 2010 dan dibandingkan dengan Pedoman Diagnosa dan Terapi RSUD Banyumas. Hasil menunjukkan, penderita ISK adalah 12,17% pediatrik, 71,30% dewasa dan 16,52% Lansia. Sebanyak 74,78% pasien menunjukkan positif bakteriuria dan 25,12% negatif. Terdapat 12 jenis antibiotika yang digunakan dalam 115 kasus. Antibiotika Ceftriakson sebesar 59,38% merupakan antibiotika yang banyak digunakan.

Kata kunci: Antibiotika, Pasien, ISK, RSUD Banyumas

ABSTRACT

Urinary Tract Infection (UTI) is a condition in which the urinary tract is infected with a pathogen causing inflammation. UTI is commonly found on children to geriatric periods. Symptomatic UTI patient should receive an antimicrobial therapy. There is a lot of agents from many groups of antibiotic commonly used which are treat UTI.

This research analized with retrospectif methods to 115 hospitalized patient at RSUD Banyumas in August 2009 – July 2010 and compared to Pedoman Diagnosa dan Terapi RSUD Banyumas.

The result shows, UTI patient are 12,17% pediatic, 71,30% adult and 16,52% geriatric. In amount of 74,78% patient show positif bacteriuria and 25,12% negatif. There is twelve antibiotic agents are used by 115 cases. Ceftriaxone 59,38%, is popular antibiotic.

Keywords: Antibiotic, patient, UTI, RSUD Banyumas.

Pendahuluan

Infeksi saluran kemih (ISK) didefinisikan sebagai kondisi dimana saluran kemih terinfeksi oleh patogen yang menyebabkan peradangan atau inflamasi (Raju dan Tiwari, 2001). Saluran kemih sendiri adalah sistem organ yang memproduksi, menyimpan dan membuang urin. Pada manusia, sistem ini terdiri dari ginjal, ureter dan kandung kemih serta uretra. Letak saluran kemih dan gastro intestinal sangat berdekatan sehingga sangat besar kemungkinan terjadinya translokasi bakteri dari saluran cerna menuju saluran kemih. Apabila bakteri berpindah dan terdeteksi dalam urin maka disebut sebagai *bakteriuria*. Pada kasus tertentu ditemui gejala yang sama dengan ISK akan tetapi hanya ditemukan sedikit bakteri dalam urin (*low count bacteria*), keadaan ini dikenal sebagai uretral sindrom (Raju dan Tiwari, 2001). Kecilnya angka bakteri dalam urin diduga bisa menjadi fase awal ISK (Arav - bober *et al* dalam Martina dan Horl, 1999:2747). Pada umumnya penyebab utama ISK adalah *Escherecia coli*. Bakteri ini ditemukan secara luas pada penderita ISK , jumlahnya mencapai 50- 90 %. (Tessy dkk dalam Suyono, 2001:369).

Manajemen ISK membutuhkan diagnosis dini dan pengobatan antibiotika dengan segera untuk memperkecil keparahan gangguan ginjal yang terjadi. Antibiotika yang dipilih adalah antibiotika yang secara efektif menghilangkan bakteri dari *traktus urinarius* dengan efek minimal terhadap flora fekal dan vagina. Selain itu harus memiliki sifat-sifat dapat diabsorpsi dengan baik, ditoleransi oleh pasien, dapat mencapai kadar yang tinggi dalam urin, serta memiliki spektrum terbatas untuk mikroba yang diketahui atau dicurigai. Pemilihan antibiotika sangat penting dalam mengobati ISK karena kekeliruan pemilihan antibiotika dapat untuk meningkatkan toksisitas dan resistensi bakteri penyebab ISK.

Metode Penelitian

Definisi operasional penelitian

1. Pasien ISK adalah pasien yang didiagnosis Infeksi Saluran Kemih.
2. Penggunaan antibiotik meliputi golongan dan jenis obat, dosis, lama dan cara pemberian serta lama perawatan.
3. Tempat penelitian adalah RSUD Banyumas.

4. Pasien yang diteliti adalah pasien yang dirawat inap sejak Agustus 2009 - Juli 2010.
5. Metode pengumpulan data adalah metode retrospektif. Metode retrospektif adalah metode penelitian untuk menggali dan menjelaskan data data pada masa lampau (Arief, 2008:9)
6. Populasi berjumlah 115 pasien dengan bakteriuria positif dan negatif.
7. Penelitian menggunakan sampel total atau penelitian populasi (Nawawi, 1983:144)
8. Teknik analisis data dilakukan dengan membandingkan dengan Pedoman Diagnosa dan Terapi RSUD Banyumas, *Pharmacotherapy Handbook, Basic And Clinical Pharmacology 10th Edition, Harison principle of internal medicine 15th Edition, Guidelines on Urological Infection, Clinical Guidelines Diagnosis and Treatment Manual* dan *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Theurapethic 10th Edition.*

Jalannya penelitian
Survei

Tahap ini dimulai dari observasi lapangan unit Rekam Medis RSUD

Banyumas, tujuannya untuk mengetahui jumlah pasien sejak Agustus 2009 - Juli 2010 dengan diagnosis ISK.

Pengambilan data

Data yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif. Data pasien diambil berdasarkan jumlah pasien ISK pada pasien yang dirawat inap yang terangkum dalam kartu rekam medis di instalasi rawat inap. Data diambil dari seluruh populasi yaitu berjumlah 115 pasien dengan bakteriuria positif dan negatif.

Data yang diambil antara lain: nomor rekam medik, jenis kelamin, umur, lama perawatan, diagnosa, adanya penyakit penyerta lain, golongan dan macam obat yang diberikan, dosis obat yang diberikan, jalur pemberian dan jangka waktu pemakaian, tes laboratorium sebagai penunjang dan keadaan pulang pasien.

Analisis hasil

Data yang diambil dari sampel penelitian dianalisis dan dibandingkan dengan Pedoman Diagnosa dan Terapi RSUD Banyumas, *Pharmacotherapy Handbook, Basic And Clinical Pharmacology 10th Edition, Harison principle of internal medicine 15th Edition, Guidelines on Urological*

Infection, Clinical Guidelines Diagnosis and Treatment Manual dan Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic 10th Edition.

Hasil dan Pembahasan

Penelusuran Data

Data rekam medis yang diambil meliputi waktu masuk, diagnosis dan umur serta jenis kelamin. Selain itu penggunaan antibiotika meliputi jenis, golongan, dosis, rute pemberian dan uji urinalisis serta keadaan pulang pasien.

Karakteristik Pasien

1. Berdasarkan Bulan Masuk

Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik di RSUD Banyumas pada periode Agustus 2009 - Juli 2010 pasien dengan diagnosis ISK sebanyak 115 pasien. Pada bulan April 2010 terdapat penderita ISK terbanyak yaitu 22 pasien.

Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Jumlah pasien terbanyak terdapat pada kategori dewasa yaitu sebanyak 71,30% . Pada perempuan dewasa sebanyak 38,06 % dan pada laki laki dewasa sebanyak 33,04%.

Pada perempuan dewasa, ISK berhubungan dengan aktifitas seksual dan kondisi *postmenopause*. Penurunan

estrogen menyebabkan menipisnya dinding *urinary tract* sehingga melemahkan membran mukosa yang berakibat pada berkurangnya kemampuan menahan bakteri. Juga berdampak pada menurunnya faktor imun pada vagina yang dapat membatasi pertumbuhan *Escherecia coli*.

Penurunan estrogen juga menurunkan pertumbuhan laktobacili sehingga meningkatkan kolonisasi bakteri gram negatif di daerah periuretral (Howes, 2009). Selain itu alergi kulit terhadap komposisi kimia dalam sabun, krim vagina, *buble bath* atau bahan kimia lain yang digunakan pada daerah genital dapat menyebabkan luka yang juga dapat mencetuskan ISK.

Tabel 1. Tabel Bulan Masuk

Bulan	Tahun	Kasus	%
Agustus	2009	4	3,60
September	2009	4	3,60
Oktober	2009	4	3,60
Nopember	2009	10	9,00
Desember	2009	14	12,61
Januari	2010	9	8,10
Februari	2010	7	6,30
Maret	2010	11	9,90
April	2010	22	19,81
Mei	2010	4	3,60
Juni	2010	12	10,81
Juli	2010	10	9,00
		115	100%

Tabel 2. Tabel Usia dan Jenis Kelamin

Kategori	Umur	Jenis Kelamin				Total Pasien	
		Laki Laki	%	Perempuan	%	Jumlah	%
Pediatrik	0-16	5	4,34	9	7,82	14	12,17
Dewasa	17 - 64	38	33,04	44	38,06	82	71,30
Lansia	≥ 65	15	13,04	4	3,48	19	16,52

2. Berdasarkan Bakteriuria

Tabel 3. Tabel Berdasarkan Bakteriuria

Bakteriuria	Jumlah	%
+	86	74,78
-	29	25,12

ISK ditandai dengan kultur urin yang positif sedangkan keadaan sedikitnya bakteri merupakan fase awal atau transisi pada ISK (Raju dan Tiwari, 2001:2747). Pasien dengan kultur urin negatif dan sedikit juga diterapi menggunakan antibiotika. Keadaan kultur urin negatif dan sedikit tersebut dipengaruhi oleh enam faktor yaitu fisiologi, iatrogenik, pengurangan jumlah koloni, obstruksi dibawah tempat injeksi, infeksi terbatas pada uretra dan infeksi kronis (Tessy, dkk dalam Suyono, 2001:373).

Keadaan pulang pasien sangatlah perlu diperhatikan karena pasien dengan pengetahuan penyakit dan pola hidup pasien yang rendah dapat mengalami relaps ataupun reinfeksi setelah pengobatan ISK terdahulu selesai.

Tabel 4. Tabel Penyebab *Low Count Bacteriuria*.

Faktor Penyebab	Termasuk dalam faktor
Fisiologi	Diuresis berlebihan
	Bakteriuria intermeten
	Biakan bakteri pada fase dini
	Infeksi dengan multiplikasi lambat
Iatrogenik	Urin yang sangat asam
	Bakteriofag dalam urin
	Kemoterapi
	Biakan yang tidak sesuai
Pengurangan jumlah koloni	Kontaminasi urin dengan antiseptik
	Media tumbuh tidak sesuai
	Obstruksi dibawah tempat injeksi
Infeksi terbatas pada uretra	Infeksi kronis
	Infeksi kronis

Lama Inap dan Keadaan Pulang Pasien

Tabel 5. Tabel Lama Inap

Lama Inap (Hari)	Jumlah	%
1-3	41	35,65
≥ 4	74	64,35

Tabel 6. Tabel Keadaan Pulang Pasien

Keadaan Pulang	Total Pasien	
	Jumlah	%
Sembuh	11	9,56
Membaik	54	46,95
Seperti semula	22	19,13
Mati	-	-
Tidak ada keterangan	28	24,35

Penggunaan Antibiotika

Pasien yang terdiagnosis ISK di Instalasi Rawat Inap RSUD Banyumas di terapi menggunakan obat-obatan antibiotika. Menurut buku Pedoman Diagnosis dan Terapi yang dikeluarkan oleh RSUD Banyumas, antibiotika digunakan berdasarkan pola kuman yang ada. Secara keseluruhan terdapat dua pengobatan ISK, yaitu terapi satu jenis antibiotika dan terapi *multiple* antibiotika (Anonim, 2009).

1. Terapi Dengan Satu Jenis Antibiotika

Sebanyak 96 pasien diterapi menggunakan satu jenis antibiotika. Sedangkan antibiotika yang banyak digunakan adalah antibiotika dari golongan sefalosporin, penisilin dan fluorkuinolon.

Golongan sefalosporin banyak digunakan pada pasien ISK di RSUD Banyumas. Sebanyak lima jenis agen antibiotika golongan ini digunakan dan

ceftriakson merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan. Golongan sefalosporin memiliki mekanisme mengganggu pembentukan dinding sel bakteri dengan jalan penghambatan sintesa peptidoglikan (Tjay dan Raharja, 2002:68).

Pada keadaan normal peptide akan berikatan dengan glukon dengan bantuan enzim transpeptidase untuk membentuk dinding sel. Sepalosporin akan berikatan dengan enzim transpeptidase sehingga ikatan peptidoglikan tidak terjalin dengan baik yang mengakibatkan dinding sel tidak terbentuk dengan sempurna. Hal ini mengakibatkan bakteri *lisis* karena tidak bisa beradaptasi dengan lingkungan. Ceftriakson adalah antibiotika Sefalosporin generasi 3 yang banyak digunakan untuk penyakit infeksi.

Ceftriaxon merupakan antibiotika beta laktam yang memiliki aktifitas tinggi melawan gram negatif namun aktifitasnya kurang melawan stafilokokus. Dibandingkan generasi satu dan dua, aktifitas terhadap bakteri gram negatif jauh lebih baik serta stabil terhadap beta laktamase (Grabe *et al*, 2009:103).

Tabel 7. Tabel Terapi Dengan Satu Jenis Antibiotika

Golongan	Jenis	Rute		Total Pasien		% Total Golongan
		Oral	Injeksi	Jumlah	%	
Sepalosporin	Ceftriakson	-	57	57	59,38	70,83
	Cefixime	2	-	2	2,08	
	Cefotaxime		4	4	4,17	
	Cefadroksil	5	-	5	5,21	
Fluorkuinolon	Ciprofloksasin	6	8	14	14,58	17,71
	Levofloksasin	-	3	3	3,13	
Penisilin	Amoksisilin	6	-	6	6,25	11,46
	Ampisilin	1	4	5	5,21	
		20	76	96		

Ceftriakson parenteral digunakan pada keadaan pasien yang datang ke Rumah Sakit dalam keadaan parah (Chamber dalam Hardman *et al*, 2010:1160). Sehingga dibutuhkan efek obat akan sangat yang cepat untuk mengurangi gejala yang diakibatkan seama proses infeksi. Selain itu kelebihan penggunaan obat dengan rute parenteral adalah masuknya obat secara langsung kedalam sirkulasi tanpa mengalami *first pass effect*.

Sepalosporin oral seperti cefadroksil dan cefixime diberikan saat kasus ISK menjadi lebih ringan. Biasanya diberikan jika terjadi resistensi bakteri terhadap Amoxicilin dan Trimetropin-Sulfometoksazol (Well *et al*, 2006). Golongan Fluoroquinolon tidak banyak digunakan dalam pengobatan ISK di RSUD Banyumas. Kemungkinan penyebabnya adalah antibiotika

golongan fluorkuinolon dianggap mahal (Nguyen dalam Broudwald *et al*, 2003:199).

Fluoroquinolon memiliki efek samping yang relatif sedikit dan resistensi bakteri tidak berkembang dengan cepat (Chamber dalam Hardman *et al*, 2010). Fluoroquinolon berkasiat bakterisid pada fase pertumbuhan bakteri berdasarkan penghambatan enzim DNA Gyrase sehingga sintesis DNA tidak tercapai (Tjay dan Raharja, 2002:138).

2. Terapi *Multiple* Antibiotik

Terdapat 19 pasien yang menggunakan terapi *multiple* antibiotika. *Double* antibiotika digunakan oleh 14 pasien, sedangkan *Triplle* antibiotika digunakan oleh 5 pasien. Antibiotika yang digunakan adalah antibiotika dari golongan sepalosporin, penisilin dan fluorkuinolon serta

aminoglikosida, makrolida dan tiampenikol.

Total terdapat 12 jenis antibiotika yang digunakan dalam 115 kasus pengobatan ISK. 10 diantaranya sesuai dan di pakai dalam 112 kasus (97,39%), dan 2 diantaranya digunakan dalam 3 kasus (2,61%) tidak sesuai dengan pustaka. Antibiotika yang tidak sesuai adalah azitromisin dan tiampenikol.

Sesuai dengan buku *Guidelines on Urological Infection*, golongan tiampenikol tidak pernah digunakan

untuk mengobati ISK. Penggunaan tiampenikol kemungkinan terjadi pada saat pertama kali pasien datang dengan gejala yang serupa dengan gejala penyakit infeksi pada umumnya.

Azitromisin tidak termasuk dalam obat yang digunakan untuk mengobati *Cystitis*, *pyelonephritis*, ISK komplikasi, *Reccurent* dan *Asymptomatic*, tetapi digunakan pada pengobatan penyakit urologi lainnya yaitu epididymis (Grabe *et al.*,2009:95).

Tabel 8. Tabel Terapi *multiple* Antibiotika

Pasien	Antibiotika											
	Cipr	Ceft	Cefi	Cefo	Amox	Azit	Ampi	Gent	Cefd	Tiam	Cefz	Lev
263040		*							*			
494459							*			*		
453920		*	*								*	
509778	*											*
521724	*	*										
529619	*	*										
921134			*				*					
526479	*								*			
456877		*				*						
523806	*	*						*				
550287		*	*									
504072	*											*
526056	*	*										
525881			*		*		*					
520985		*				*						
275329			*	*	*							
292449			*	*								
524787			*	*								
523168	*	*	*									
Jumlah	8	10	8	3	2	2	2	1	2	1	1	2

Ket: Ceft (Ceftriakson) , Cipr (Ciprofloksasin), Cefi (Cefiksim), Cefo (Cefatoksिम), Amok (Amoksisilin), Lev (Levoploksasin), Cefd (Cefadroksil), Cefz (Ceftazidime), Amp (Ampisilin), Genta (Gentamisin).

Tabel 9. Tabel Kesesuaian Antibiotika

Jenis	Satu jenis Antibiotik	Multiple Antibiotik	Kesesuaian	
			Sesuai	Tidak
Ceftriakson	57	9	*	
Cefixime	2	8	*	
Cefotaxime	4	3	*	
Cefadroksil	5	2	*	
Ceftizidine	-	1	*	
Ciprofloksasin	14	22	*	
Levofloksasin	3	5	*	
Amoksisilin	6	8	*	
Ampisilin	5	7	*	
Azitromisin	-	2		*
Gentamisin	-	1	*	
Tiampenikol		1		*

2. Kesesuaian Dosis Antibiotika

Tabel 10. Tabel Kesesuaian Dosis Antibiotika

Antibiotika	Rute	Dosis Pustaka	Dosis Pemberian	Jml Pasien	Kesesuaian		Keterangan
					Sesuai	Tidak Sesuai	
Ceftriakson	I	1-2g/24J	500 mg/12 J	2	*		
	I		1000 mg/12 J	62	*		
	I		2000 mg/12 J	2		*	Over dosis
Cefotaksim	I	2gr/4-8J	1000 mg/12 J	7	*		
Cefiksim anak	O	8-12mg/kgbb/hari	2,5 mg/12 J	1			NA
	O		20 mg/12 J	1			NA
	O		50 mg/12 J	1			NA
Cefiksim Dewasa	O	400mg/24J	100 mg/12 J	6	*		
	O		200 mg/12 J	1	*		
Cefadroksil	O	1gr/12J	500 mg/12 J	4		*	Tidak memenuhi dosis
Ceftozidime	O	2gr/8J	1000 mg/12 J	3	*		
	I		1000 mg/8 J	1		*	Tidak memenuhi dosis
Ciprofloksasin	I	200-400mg/12J	200 mg/12 J	10	*		
	I		500 mg/12 J	2		*	Over dosis
	I		1000 mg/12 J	1		*	Over dosis
	O	500mg/12J	500 mg/12 J	6	*		
	O		500 mg/24 J	1	*		
Levofloksasin	O		1000 mg/12 J	2		*	Over dosis
	I		1000 mg/12 J	3			Tidak ada pembanding
	I		1000 mg/24 J	1			Tidak ada

Amoksisilin dewasa	I	500mg/8J	500 mg/8 J	1	*		pembanding
Amoksisilin Anak	O	50-100mg/kgbb/hari	1000 mg/8 J 3X500 mg	1		*	Over dosis NA
	O		3X100 mg	1			NA
	O		2X250 mg	2			NA
	O		3X1 cth	1			NA
	O		10 mg/kgbb/hari	1		*	Tidak memenuhi dosis
Ampisilin Anak	I	60-300mg/kgbb/hari	4X225 mg	1			NA
	I		4X500 mg	1			NA
	I		1X50 mg	1			NA
	I		4X400 mg	1			NA
	I		4X250 mg	1			NA
	O		4X150 mg	1			Tidak ada pembanding
	O		100 mg/Kgbb	1			Tidak ada pembanding
Ampisilin Dewasa	I	1gr/6J	4X250 mg	1		*	Tidak memenuhi dosis
Gentamisin	I	1mg/kgbb/8J	2X80 mg	1			NA

Ket: I: injeksi, O: Oral, J: Jam

3. Kesesuaian Penggunaan *Multiple* Antibiotika

Tabel 11. Kesesuaian Penggunaan *Multiple* Antibiotika

<i>Multiple</i>	Jumlah	Kesesuaian		Keterangan
		Sesuai	Tidak sesuai	
Ceft- Cipro	3	*		
Ceft- cefiksim	1	*		
Cefi - cefato	2			Tidak ada pembanding
Cefi - cefato- amok	1			Tidak ada pembanding
Ceft- cipro cefi	1	*		
Cipro- levo	2	*		
Ceft- cefad	1	*		
Ceft-cefi-cefta	1			Tidak ada pembanding
Cefi- ampi	1			Tidak ada pembanding
Cipro-cefad	1	*		
Ceft- cipro-genta	1			Tidak ada pembanding
Cefi- amok-ampi	1			Tidak ada pembanding
Tiam - Ampi	1		*	
Azit - Ceft	2		*	

Ket: Ceft (Ceftriakson), Cipro (Ciprofloksasin) Cefi (Cefiksim), Cefato (Cefatoksim), Amok (Amoksisilin), Levo (Levoploksasin), Cefad (Cefadroksil), Cefta (Ceftazidime), Ampi (Ampisilin), Genta (Gentamisin), Tiam (Tiampenikol), Azit (Azitromisin).

Kesimpulan

Antibiotika yang digunakan dalam pengobatan ISK di Instalasi Rawat Inap RSUD Banyumas Periode Agustus 2009 – Juli 2010 terdiri dari 12 jenis yang berasal dari 6 golongan. Ceftriakson adalah antibiotika golongan sefalosporin generasi 3 yang paling banyak digunakan dalam mengobati ISK di Instalasi Rawat Inap RSUD Banyumas periode Agustus 2009 – Juli 2010. Terdapat ketidaksesuaian penggunaan antibiotika dalam pengobatan ISK, yaitu penggunaan Azitromisin dan Tiampenikol.

Daftar Pustaka

- Anonim. 2009. *Pedoman Diagnosa dan Terapi RSUD Banyumas*. Pemerintah Kabupaten Banyumas.
- Arief MTQ.2008. *Pengantar Metodologi Penelitian Untuk Ilmu Kesehatan*. Surakarta: UNS press
- Grabe M, Bishop M.C, Cek M, Lobel B, Naber KG, Palau J, Tenke P, Wagenlehner W. 2009. *Guidelines on Urological Infection*. European Association of Urology.
- Hellerstein S. 2009. *Urinary Tract Infection*.
- Howes DS. 2009. *Urinary Tract Infection, Females*. www. Emedicine.com
- Nawawi H.1983. *Metode Penelitian Bidang Social*.UGM Press
- Nguyen HTMD. *Bacterial Infection of The Genitourinary Tract*.p: 193-218. Dalam Brounwald E, Fauci AS, Kasper DL, Huser SL, Longo DL, Jameson JL.2003. *Harison Principle of Internal Medicine 15th Edition*. McGrawhill. USA
- Raju SR, Tiwari SC. 2001. *Urinary Tract Infection*. Journal, Indian academy of clinical medicine Vol 2 no 4.
- Tessy A, Ardaya, Suwanto. *Infeksi Saluran Kemih*. Dalam Suyono S. 2001. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2 Edisi 3*. FKUI. Jakarta
- Tjay TH dan Raharja K. 2002. *Obat Obat Penting*. Gramedia.Jakarta
- Well BG, Dipiro JT, Swinghammer TL, Hamilton CW.2006. *Pharmacotherapy Handbook*. McgrawHill. USA