

Evaluasi Dosis, Interaksi dan Efek Samping Penggunaan Sefoperazon pada Pasien Geriatri di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang

Muslim Suardi, Rose Dinda Martini, Widya Putri

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang

muslimsuardi@yahoo.com

ABSTRAK

Sefoperazon merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang dieliminasi terutama di hati dan sisanya sekitar 30% diekresikan melalui ginjal. Penggunaan sefoperazon pada pasien geriatri menjadi perhatian khusus dalam pengobatan karena pada pasien golongan ini terjadi penurunan fungsi organ dan fisiologis sehingga berpengaruh pada farmakokinetika dan farmakodinamika obat. Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menghitung parameter farmakokinetika dan penyesuaian dosis sefoperazon dikaitkan dengan fungsi hati dan ginjal pada pasien geriatri. Penelitian ini dilakukan pada pasien geriatri yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang dengan menggunakan data retrospektif dari bulan Januari 2015 hingga Mei 2016, dan data dianalisis secara deskriptif. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan 34 orang pasien yang menerima sefoperazon dengan data rekam medik yang lengkap. Dosis yang diterima 34 orang pasien telah sesuai dengan fungsi hati dan ginjal, lama pemberian sefoperazon adalah dalam rentang dari 2 hingga 27 hari. Tidak ada interaksi farmakokinetika sefoperazon dengan obat lain yang digunakan secara bersamaan, anemia merupakan efek samping yang paling berpotensi (44,11%) dan penyakit pada sistem pencernaan yang paling banyak menggunakan sefoperazon (20%).

PENDAHULUAN

Pasien geriatri atau lansia perlu mendapat perhatian khusus dalam pengobatan, hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan fungsi organ. Penurunan fungsi ginjal, hati, dan jantung akan meningkatkan kadar obat dalam darah. Di samping itu jumlah penduduk yang berusia 60 tahun keatas cukup besar. World Health Organization (WHO) pada tahun 2010 menyatakan bahwa jumlah penduduk yang berusia 65 tahun atau lebih sekitar 524 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 1,5 miliar pada tahun 2050. Jumlah ini diasumsikan akan lebih tinggi pada negara berkembang. Saat ini, lansia merupakan segmen dengan pertumbuhan tercepat dari populasi dunia. Jumlah orang di seluruh dunia yang berumur 65 tahun atau lebih pada tahun 2008 diperkirakan 506 juta orang dan pada tahun 2040 akan meningkat menjadi 1,3 miliar (Kaye *et.al*, 2010). Jumlah lansia di Indonesia yaitu 18.584.905 jiwa (7,59 % dari total penduduk), yang terdiri dari perempuan 10.046.073 (54%) dan laki-laki 8.538.832 (46%) (Anonim, 2012). Sumatera Barat merupakan provinsi dengan jumlah lansia yang cukup besar.

Berdasarkan data Susenas tahun 2012, jumlah lansia di Sumatera Barat adalah 393.862 jiwa.

Menurut Undang-Undang RI No.13 tahun 1998 dan PP No.43 tahun 2004, kelompok umur lansia adalah masyarakat yang telah mencapai usia 60 (enam puluh) tahun keatas (Anonim 2004). Pada pasien lansia ini terjadi penurunan fungsi organ dan fisiologis sehingga berpengaruh pada farmakokinetika dan farmakodinamika obat (Cusack, 2004). Pengaruh perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika pada lansia ini dapat menyebabkan terjadinya akumulasi obat (Bauer, 2008) dan berlanjut menjadi toksik (Mitchel *et.al*, 2011). Pada lansia ada beberapa parameter farmakokinetika yang harus diperhatikan seperti aktivitas enzim sitokrom P450, metabolic clearance, ikatan protein plasma, ikatan protein jaringan, proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat (Mangoni *et.al*, 2003 & Aymanns *et.al*, 2010). Penurunan fungsi fisiologis pada lansia seperti aliran plasma ginjal, filtrasi glomerulus, curah jantung, kapasitas bernafas yang turun sekitar 10-30% sehingga pada lansia ini memerlukan pertimbangan khusus dalam memberikan obat-obatan (Shargel *et.al*, 2005).

Obat antibiotik merupakan salah satu golongan obat yang sering digunakan oleh pasien geriatri. Hal ini berhubungan dengan banyaknya kasus infeksi seperti infeksi saluran kemih maupun infeksi saluran pernafasan pada pasien geriatri (Katzung, 2012).

Sefoperazon dengan cepat diserap di saluran cerna dan segera mencapai konsentrasi tinggi setelah penggunaan per oral. Ia diekresikan terutama melalui empedu. 30% dari dosis diekresikan dalam bentuk tidak berubah melalui filtrasi glomerulus dalam waktu 12-24 jam. Proporsi ini dapat meningkat pada pasien dengan penyakit hati atau empedu (Sweetman, 2009). Schwartz *et.al* pada tahun 1988, melaporkan bahwa eliminasi sefoperazon dan sulbactam lebih lambat dan bervariasi pada pasien geriatri. Hal ini disebabkan fungsi organ eliminasi pasien geriatri sering terganggu atau tidak stabil. Farmakokinetika obat ini dapat menggambarkan fungsi ginjal dan hati pasien geriatri. Akumulasi obat di dalam tubuh sangat mungkin terjadi ketika proses eliminasi obat terganggu dan hal ini dapat menimbulkan hal-hal yang tidak diinginkan, tidak hanya untuk obat-obat dengan indeks terapi sempit tetapi juga pada obat dengan pemberian dosis berulang seperti antibiotika.

Meyers *et.al* (1987) telah meneliti terkait farmakokinetika sefoperazon pada pasien geriatri dibandingkan dengan pasien muda, namun penelitian tentang parameter farmakokinetika dan penyesuaian dosis dalam penggunaan sefoperazon pada pasien geriatri belum pernah dilakukan.

Dari hasil observasi lapangan yang dilakukan selama bulan Desember 2015, sefoperazon merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien geriatri yaitu 62 orang pasien. Karena itu antibiotik sefoperazon menjadi pilihan dalam melakukan penelitian ini. Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian tentang perhitungan parameter farmakokinetika dan penyesuaian dosis dalam

penggunaan sefoperazon pada pasien geriatri di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang perlu dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung parameter farmakokinetika dan penyesuaian dosis sefoperazon dikaitkan dengan fungsi hati dan ginjal pada pasien geriatri di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang Januari 2015 – Mei 2016.

METODA

Penelitian ini dilakukan dengan metode observasi bersifat deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif.

Definisi Operasional

Pasien geriatri adalah pasien yang berusia ≥ 60 tahun yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Dosis adalah dosis sefoperazon yang diterima oleh pasien geriatri yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Interaksi farmakokinetika adalah interaksi farmakokinetika antara sefoperazon dengan obat lain yang diberikan secara bersamaan kepada pasien geriatri yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Potensi efek samping adalah efek samping sefoperazon yang berpotensi terjadi pada pasien geriatri yang dilihat dari data labor pasien. Penurunan fungsi hati adalah penurunan fungsi hati pasien geriatri yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang yang dilihat dari nilai Child Pugh Score (CPS) pasien. Penurunan fungsi ginjal adalah penurunan fungsi ginjal pasien geriatri yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang yang dilihat dari nilai kreatinin klirens pasien.

Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien geriatri di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang pada bulan Januari 2015 hingga Mei 2016. Sampel penelitian ini adalah semua pasien geriatri yang menerima terapi sefoperazon di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang pada bulan Januari 2015 hingga Mei 2016 yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi meliputi pasien dengan usia ≥ 60 tahun yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang yang menerima terapi sefoperazon. Kriteria eksklusi yakni pasien dengan usia ≥ 60 tahun yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang yang menerima terapi sefoperazon namun data rekam medik tidak lengkap.

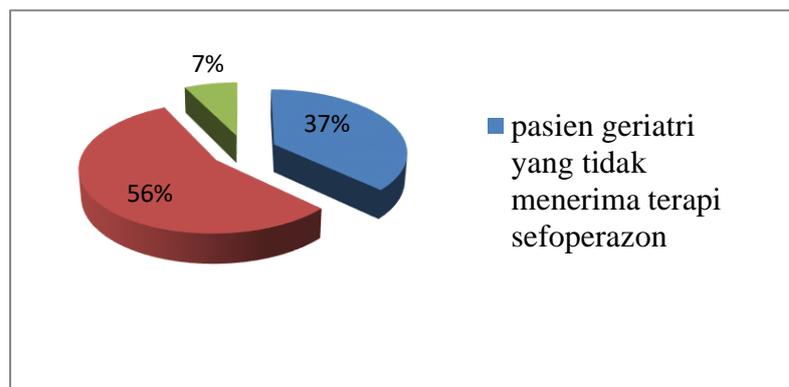
Data diambil data dari rekam medik pasien meliputi, nama, umur, jenis kelamin, tinggi, bobot badan, obat lain yang diterima, dosis yang diterima dan lama pemberian, diagnosis, data laboratorium pasien, kreatinin klirens, dan data untuk perhitungan CPS yakni bilirubin total, serum albumin, waktu protrombin, asites dan ensefalopati hepatic. Evaluasi kesesuaian dosis pasien dan lama pemberian dengan

data rekam medik yang tersedia. Analisis interaksi farmakokinetika sefoperazon dengan obat yang lain yang diterima pasien geriatri. Pengelompokan penyakit yang paling banyak menerima terapi sefoperazon pada pasien geriatric dan analisis potensi efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan antibiotik sefoperazon.

Data yang dikumpulkan didapat dari rekam medik pasien dengan menggunakan catatan medik pasien dan kartu instruksi obat (KIO) pasien yang menjalani rawat inap dari bulan Januari 2015 hingga Mei 2016. Data dianalisis secara deskriptif. Data disajikan dalam bentuk tabel dan diagram kemudian dianalisis. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan standar yang telah ditetapkan terlebih dahulu. Hasil perbandingan akan menunjukkan kerasionalan penggunaan obat yang ditinjau dari kesesuaian dosis yang diberikan kepada pasien, lama pemberian, interaksi farmakokinetika obat dan potensi efek samping yang timbul. Kesimpulan diambil berdasarkan analisis penggunaan pada fungsi hati dan ginjal pasien geriatri di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dibandingkan dengan literature.

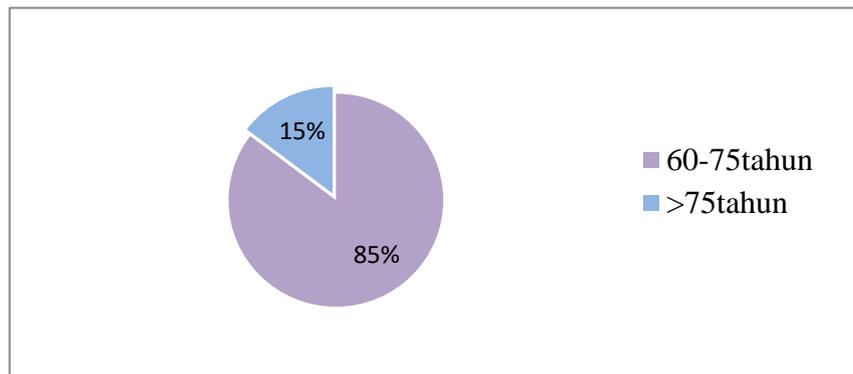
HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien geriatri yang dirawat di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Januari 2015 hingga Mei 2016 adalah 467 orang. Pasien geriatri yang menerima terapi sefoperazon dengan data rekam medik yang tidak lengkap sebanyak 260 orang (55,67%), pasien geriatri yang menerima terapi selain sefoperazon sebanyak 173 orang (37,04%), dan pasien geriatri yang menerima terapi sefoperazon dengan data rekam medik lengkap (inklusi) sebanyak 34 orang (7,28%) (Gambar 1). Sedikitnya jumlah pasien yang memiliki data rekam medik yang lengkap dikarenakan pemeriksaan data labor disesuaikan dengan kondisi penyakit pasien tersebut. Banyaknya penggunaan sefoperazon di RSUP Dr. M. Djamil Padang ini disebabkan karena sefoperazon merupakan antibiotik yang masuk dalam daftar obat Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS).



Gambar 1. Diagram presentase jumlah pasien geriatri yang dirawat di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang.

Distribusi pasien geriatri berdasarkan rentang usia pasien adalah sebagai berikut: pasien dengan rentang usia 60-75 tahun (*elderly age*) sebanyak 29 orang atau 85,29% dan pasien dengan usia >75 tahun (*old age*) sebanyak 5 orang atau 14,71%. Pasien dengan usia >75 tahun mengalami penurunan fisiologis yang lebih dibandingkan pasien yang berusia <75 tahun, sehingga kemungkinan terjadinya komplikasi pun menjadi lebih besar.



Gambar 2. Diagram persentase jumlah pasien geriatri berdasarkan kelompok usia yang memenuhi kriteria inklusi

CPS pasien dengan skor 8-9 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 19 orang atau 55,88% dan skor ≥ 10 sebanyak 15 orang atau 44,11%. Dosis sefopezon yang diterima oleh seluruh pasien sebanyak 34 orang telah sesuai dengan penyesuaian dosis berdasarkan perhitungan CPS. Semua pasien tersebut memiliki data rekam medik yang lengkap.

Data kreatinin klirens pasien yang diperoleh dari 34 pasien yang memenuhi kriteria inklusi >80 mL/menit atau fungsi ginjal normal, 50-80 mL/menit atau kerusakan ginjal ringan, 30-50 mL/menit atau kerusakan ginjal sedang, <30-15 mL/menit atau kerusakan ginjal berat, dan <15 mL/menit atau gagal ginjal masing-masing adalah sebanyak 20,59; 17,65; 20,59; 29,41; dan 11,76 % (Tabel 1).

Tabel 1. Presentase Bersihan Kreatinin

No	Bersihan Kreatinin (mL/menit)	Jumlah Kejadian	Presentase (%)
1.	>80	7	20,59
2.	50-80	6	17,65
3.	30-50	7	20,59
4.	<30	10	29,41
5.	<15	4	11,76
Total		34	100,00

Data lama pemberian antibiotik sefoperazon untuk 34 pasien menunjukkan pasien yang menerima terapi sefoperazon selama <10 hari sebanyak 25 orang atau 73,53%, pasien yang menerima terapi sefoperazon selama 10-20 hari sebanyak 7 orang atau 20,58%, dan pasien yang menerima terapi sefoperazon selama >20 hari sebanyak 2 orang atau 5,88%.

Tabel 2. Presentase Lama Pemberian Sefoperazon

No	Lama pemberian	Jumlah Kejadian	Presentase (%)
1.	<10 hari	25	73,54
2.	10-20 hari	7	20,58
3.	>20 hari	2	5,88
Total		34	100,00

Dilihat dari data labor pasien, jumlah pasien yang berpotensi mengalami efek samping neutropenia, limfositosis, dan leukositosis, masing-masing adalah sebanyak 4 orang atau 11,76 %; 5 orang atau 14,70 %, dan 9 orang atau 26,47 %. Sementara yang berpotensi mengalami trombositopenia dan anemia masing-masing adalah sebanyak 11 orang atau 32,35 % dan 15 orang atau 44,11 %.

Data interaksi farmakokinetika antara sefoperazon dengan obat lain yang digunakan oleh pasien geriatri secara bersamaan dan interaksi farmakokinetika antara sefoperazon dengan makanan dan minuman menunjukkan tidak satupun yang digunakan pasien berinteraksi dengan sefoperazon.

Klasifikasi penyakit pasien geriatri yang menerima terapi sefoperazon (34 orang) berdasarkan sistem organ ICD-10 menunjukkan penyakit terbanyak yang diderita pasien adalah pada sistem pencernaan (20%), sistem respirasi (19%), endokrin dan metabolik (12%), Penyakit Infeksi (11%), penyakit darah (11%), sistem kardiovaskular (8%), neoplasma (7%), sistem genitourinari (7%), Jaringan kulit dan subkutan (3%), sistem saraf (1%), dan penyakit nutrisi (1%).

Dua dari 34 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi tidak saja mengalami gangguan fungsi ginjal yang berat namun juga mengalami gangguan fungsi hati berat dengan nilai CPS ≥ 10 yaitu pasien nomor 9 dengan kreatinin klirens 12,9 mL/menit dan CPS 10 serta pasien nomor 28 dengan kreatinin klirens 14,11 mL/menit dan CPS 11. Data ini menunjukkan bahwa pasien tersebut mengalami penurunan fungsi hati berat sekaligus gangguan ginjal berat. Eliminasi obat (sefoperazon) lebih lambat dibandingkan hanya mengalami gangguan fungsi hati saja sehingga kemungkinan terjadinya akumulasi obat pada pasien ini lebih besar. Boscia (1983) menyatakan bahwa pasien dengan gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan penurunan eksresi yang berat sehingga penyesuaian dosis diperlukan.

Dari hasil penelitian diperoleh data bahwa pasien yang menerima terapi sefoperazon <10, 10-20, dan >20 hari masing-masing adalah sebanyak 25, 7, dan 2 orang. Penggunaan sefoperazon ini berdasarkan Tatro (2003) yaitu 48-72 jam dan bisa dilanjutkan hingga 10 hari. Lama pemberian terapi dari sefoperazon ini juga disesuaikan dari kondisi penyakit pasien. Bailey (1981) menyatakan bahwa sefoperazon dapat digunakan untuk beberapa penyakit infeksi dengan penggunaan selama 5-10 hari. Kaplowitz (1983) melaporkan penggunaan sefoperazon terhadap 15 pasien dengan beberapa penyakit saluran pernafasan bawah seperti pneumonia, abses paru, bronkitis, pemburukan pada bronkitasis, terapi yang digunakan selama 5-28 hari. Jadi dapat disimpulkan lama pemberian sefoperazon pada pasien geriatri di IRNA Bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang adalah tepat.

Efek samping sefoperazon meliputi mual, muntah, diare, *renal dysfunction*, neutropenia, limfositosis, leukositosis, trombositopenia, anemia, anemia aplastis, hepatitis, hipersensitif, dll. Dalam penelitian ini yang diamati adalah potensi efek samping dari antibiotik ini, potensi ini dilihat dari data laboratorium pasien. Dari penelitian yang dilakukan efek samping yang paling berpotensi adalah anemia, trombositopenia, leukositosis, dan limfositosis masing-masing 15, 11, 9, dan 5 orang, diikuti oleh neutropenia, neutrofil batang, dan neutrofil segmen, masing-masing 4 orang.

Baek *et.al*, (2009) menyatakan bahwa sefoperazon-sulbactam dapat menyebabkan anemia haemolitik (*Drug Induced Immune Hemolytic Anemia*), namun penelitian ini masih pada tahap *case-report*, dan belum ada data pasti yang mendukung. Berdasarkan *Food and*

Drug Administration (FDA) *research* dari tahun 2004-2012 didapatkan hasil bahwa sefoperazon-sulbactam dapat menyebabkan trombositopenia. Menurut *David's Comprehensive Handbook of Laboratory and Diagnostic Test With Nursing Implication* (2015), sefoperazon dapat menyebabkan efek samping neutropenia, leukositosis dan limfositosis.

Interaksi farmakokinetika yang dilihat adalah interaksi farmakokinetika antara sefoperazon dengan obat yang digunakan secara bersamaan dengan sefoperazon dan interaksi sefoperazon dengan makanan dan minuman, namun tidak satupun yang dikonsumsi oleh pasien berinteraksi dengan sefoperazon. Berdasarkan data dari *Stockleys Drug Interaction Pocket Companion* (2008) dan *Drug.com* menyebutkan bahwa antibiotik sefoperazon dapat berinteraksi dengan beberapa obat seperti, amikasin, probenesid, anisindion, black cohosh, bumetanid, kloramfenikol, genistein, ritonavir, ethinyl estradiol, dikumarol, entekavir, ethacrinic acid, etanol, furosemid, gentamisin, heparin, indium in-111 oxyquinoline, kanamisin, mestranol, mikofenolat mofetil, asam mikofenolat, neomisin, netilmisin, nimodipin, pemetrexed, streptomisin, tipranavir, tobramisin, torsemid, typhoid vaccine live, dan warfarin.

Dari klasifikasi penyakit berdasarkan sistem organ ICD-10 didapatkan hasil penyakit yang paling banyak diterapi menggunakan sefoperazon adalah penyakit pada sistem pencernaan, respirasi, dan endokrin/metabolik, masing-masing sebanyak 20, 19, dan 12 %, penyakit infeksi, darah, dan sistem kardiovaskuler masing-masing sebanyak 11, 11, dan 8 %. Neoplasma, sistem genitourinari, jaringan kulit, sistem syaraf dan penyakit nutrisi masing-masing sebanyak 7, 7, 3, 1, dan 1 %.

Menurut A to Z Drug Fact tahun 2003 dan menurut Patankar *et.al*, 2012, sefoperazon diindikasikan untuk beberapa penyakit seperti, infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran urin, infeksi kulit dan struktur kulit, inflamasi pada pelvis, endometritis, dan septicemia. Menurut *Gould's Pathophysiology for The Health Professions Fifth Edition* sefoperazon dapat digunakan sebagai terapi pada penyakit pada sistem pencernaan. Selain sefoperazon, dapat juga digunakan obat-obatan lainnya seperti amoksisilin, tetrasiklin, metronidazol, klaritromicin untuk penyakit pada sistem pencernaan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kaplowitz (1983) terhadap 15 pasien dengan beberapa penyakit saluran pernafasan bawah seperti pneumonia, abses paru, bronkitis, pemburukan pada bronkitasis yang mendapatkan terapi sefoperazon dan terapi digunakan selama 5-28 hari hasilnya 9 pasien telah menyelesaikan pengobatan dengan sempurna, dan 6 pasien mengalami perubahan klinis yang signifikan, jadi dapat disimpulkan bahwa sefoperazon efektif terhadap infeksi saluran pernafasan.

Bailey (1981) melaporkan bahwa sefoperazon dapat digunakan untuk beberapa penyakit infeksi dengan penggunaan selama 5-10 hari. Selain itu, sefoperazon juga efektif digunakan dalam pengobatan neoplasma (Klastersky, 1988). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Aamir *et.al*, 2011, dalam pengobatan penyakit *diabetic foot ulcer* pengobatan yang efektif adalah sefoperazon atau kombinasi dengan sulbactam sebesar 38 % diikuti dengan seftriakson sebesar 33 %. Antibiotik ini aktif terhadap bakteri patogen *Staph. Aereus*, *E coli*, *Pseudomonas sp*, dan *MRSA*. Selain itu sefoperazon dan sulbactam juga efektif terhadap penyakit infeksi berat dengan kelainan hematologi (Horiuchi *et.al*, 1989).

KESIMPULAN

Dosis sefoperazon yang diberikan kepada pasien geriatri telah sesuai dengan fungsi hati dan ginjal pasien, namun terdapat 2 orang pasien dengan CPS >10 dan nilai kreatinin

klirens < 15 mL/menit. Pada 2 orang pasien tersebut, sebagian besar obat tidak dieliminasi dan besar kemungkinan terjadinya akumulasi obat dalam tubuh. Lama pemberian sefoperazon sudah tepat, dan pemberiannya bervariasi disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit pasien. Anemia merupakan efek samping penggunaan sefoperazon yang paling berpotensi terjadi pada pasien geriatri. Interaksi farmakokinetika tidak ditemukan antara sefoperazon dengan obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan pada pasien geriatri. Penyakit yang paling banyak menerima terapi sefoperazon adalah penyakit pada sistem pencernaan.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim. 2004. Peraturan Pemerintah No 43 Tahun 2004 tentang Pelaksanaan upaya peningkatan kesejahteraan sosial lanjut. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Anonim. 2012. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

Aymanns, C., Frieder, K., Sebastian, M., Bertram, H., & David, C. 2010. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*, Vol. 5: pp. 314-327.

Baek, E.J., Lee, S., Kim, S., Choi, H.K., & Kim, H.O. 2009. A case of immune hemolytic anemia induced by ceftizoxime and cefobactam (sulbactam/cefoperazone). *Korean J Lab Med*, Vol. 29, No. 6: pp. 578-584.

Bailey, R.R., Barbara, P., Elspeth, B., Vicky, B., & Reddy, J. 1981. Cefoperazone in the treatment of severe or complicated infections. *Drug*, Vol. 1: pp. 76-86.

Bauer, L.A. 2008. Applied clinical pharmacokinetics (2nd ed). Washington: McGraw Hill.

Boscia, J.A., Oksana, M.K., Richard, S., William, D.K., Matthew, E.L., & Donald, K. 1983. Cefoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 23, No. 3: pp. 385-389.

Cusack, B.J. 2004. Pharmacokinetics in older person. *Am J Ger Pharmacotherapy*, Vol. 2, No. 4: pp. 274-302.

Horiuchi, A. Hirofumi, H., Takashi, K., Teruo, K., Tohru, M., Kojiro, Y., Hiroya, K., & Kiyoyasu, N. 1989. Efficacy of sulbactam/cefoperazone for the treatment of infections in patients with hematologic disease. *Diag Microbio Inf Dis*, Vol. 12, No. 4: pp. 215-219.

Kaplowitz, L.G., & Sarrubi, F.A. 1983. Treatment of lower respiratory tract infections with cefoperazone. *Clin Ther*, Vol. 5, No. 3: pp.243-250.

Katzung, B.G. 2012. Basic & clinical pharmacology (12th ed). New York: McGraw Hill.

Kaye, A.D., Amir, B., & Jaret, T.S. 2010. Pain management in the elderly population: a review. *Ochsner J*, Vol. 10, No. 3: pp.179-187.

Klastersky, J. 1988. Cefoperazone in the treatment of infections in cancer patients. *Am J Med*, Vol. 85, No. 1: pp. 9-16.

Mangoni, A.A., & Jackson, H.D. 2003. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principle and practical application. *Br J Clin Pharmacol*, Vol. 57, No.1: pp. 6-14.

Meyers, B.R., Meryl, H.M., Roberts, G.D., Elina, S.C., Melody, T.S., & Shalom, Z.H. 1987. Pharmacokinetics of cefoperazone in ambulatory elderly volunteers compared with young adults. *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 31, No. 6: pp. 925-929.

Mitchell, S.J., Alice, E.K., & Sarah, N.H. 2011. Age related changes in the hepatic pharmacology and toxicology of paracetamol. *Current Gerontology Ger Res*, Vol. 2011: pp. 1-14.

Schwartz, J.I., Luis, E.J., Kenneth, A.B., Mary, E.M., & Donald, P.R. 1988. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 3, No. 5: pp. 730-735.

Shargel, L, Andrew B.C., & Sussanna W.U. 2005. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* fifth edition. Boston: Appleton Century Croft.

Stockley, I.H. 2008. *Stockley's drug interaction*. (8th ed). London: Pharmaceutical Press.
Stringer, J.L. 2006. *Basic concepts in pharmacology*. New York: McGraw Hill.

Sweetman, S.C. 2009. *Martindale the complete drug reference* (36th ed). London: Pharmaceutical Press.

Tatro, D.S. 2003. *A to Z drug facts*. San Fransisco: Facts and Comparisons.

Undang-Undang Republik Indonesia No.13 Tahun 1998 tentang kesejahteraan manusia, Bab I, Pasal 1: ayat 2,3,4.

World Health Organization. 2010. *Global health and aging*. Washington, DC: World Health Organization.