

Perbandingan Pemberian Obat Seftriakson dan Levofloksasin Terhadap Kadar Kreatinin Serum Pasien Pneumonia Rawat Inap di RS Citra Sari Husada Karawang Tahun 2017 - 2018

B Aprialdi¹, E Harfiani², H Yusmaini³

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

²Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

³Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

E-mail: bima.yudo@gmail.com

Abstrak. Pneumonia merupakan penyakit yang terjadi di seluruh dunia dengan kasus tersering pada usia anak-anak dan pra-lansia. Pneumonia dapat disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Penatalaksanaan diberikan terapi antibiotik seftriakson dan levofloksasin. Antibiotik ini memiliki efek samping nephrotoksitas. Nephrotoksitas dapat dilihat dari peningkatan kadar kreatinin sebelum dan sesudah pasien diberikan terapi antibiotik seftriakson dan levofloksasin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan obat seftriakson dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin serum pasien pneumonia rawat inap di RS Citra Sari Husada Karawang Tahun 2017-2018. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian berupa data rekam medis pasien pneumonia rawat inap kelompok usia 45-59 tahun di RS Citra Sari Husada Karawang, penelitian ini menggunakan metode pengambilan sampel *purposive sampling*. Data yang digunakan berjumlah 68 sampel. Dengan lama perawatan tercepat 5 hari dan tertinggi 13 hari dengan rata-rata 7,93 hari. Hasil uji *Mann-Whitney U* ditemukan hasil ($p = 0,268$) tidak terdapat perbedaan antara perbandingan pemberian obat seftriakson dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin serum pasien pneumonia. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara perbandingan pemberian antibiotik seftriakson dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin serum pasien pneumonia rawat inap di RS Citra Sari Husada Karawang Tahun 2017-2018.

1. Latar Belakang

Penyebaran mikroorganisme seperti bakteri, virus, dan jamur terus meningkat seiring berjalannya waktu. Infeksi yang terjadi seringkali menginfeksi organ-organ vital seperti jantung, paru-paru. Penyakit yang dapat menyerang paru-paru salah satunya adalah pneumonia. Pneumonia merupakan penyakit yang dapat terjadi di seluruh dunia dengan angka kejadian 450 juta kasus pertahun dan menyumbangkan 7% dari kematian total di dunia[1]. Di Indonesia, angka kejadian pneumonia tertinggi terjadi di Papua diikuti dengan Provinsi Bengkulu, Provinsi Papua Barat, dan Provinsi Jawa Barat. Di Jawa Barat, Kabupaten Karawang termasuk ke dalam daerah dengan angka kejadian tertinggi yaitu lebih dari 2% per tahun[2].

Penyakit pneumonia merupakan penyakit yang termasuk kedalam 10 besar penyebab kematian di kawasan Asia Tenggara. Di Indonesia, pneumonia merupakan penyebab kematian terbesar setelah penyakit kardiovaskuler dan TBC[3]. Penyakit ini sering terjadi pada anak-anak usia kurang dari 5 tahun dan kembali meningkat pada usia 25 – 64 tahun (56,05%)[4]. Pneumonia merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa*[5]. Sifat invasif yang dimiliki mikroorganisme tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada organ paru-paru manusia sehingga harus diberikan obat antibiotik untuk upaya pemusnahan bakteri[6]. *Infectious Disease Society Association / American Thoracic Society* (IDSA/ATS) menyatakan pneumonia baik rawat jalan, rawat inap, atau rawat inap ICU diharuskan untuk mengonsumsi obat antibiotik untuk memusnahkan mikroorganisme yang berlebihan/ tidak dibutuhkan oleh tubuh[7].

Antibiotik yang sering diberikan kepada pasien pneumonia yaitu seftriakson (47,46%) diikuti dengan levofloksasin (24,58%)[8]. Seftriakson merupakan antibiotik yang paling umum diberikan karena potensi antibakteri yang tinggi, bersifat spektrum luas, dan memiliki potensi toksisitas yang rendah. Seftriakson juga banyak diberikan karena memiliki efek terapi yang sama baiknya untuk bakteri Gram positif maupun Gram negatif[9]. Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang memiliki efek spektrum luas sehingga dapat digunakan untuk bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif[10].

Penggunaan antibiotik memiliki efek terhadap penurunan fungsi ginjal dan kejadian paling sering menyebabkan nefritis interstisial akut[11]. Seftriakson dan levofloksasin memiliki efek terhadap penurunan fungsi ginjal, dapat dilihat dari penurunan laju filtrasi glomerulus dan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum pasien. Penggunaan antibiotik dapat menyebabkan terjadinya cedera ginjal akut pada pasien rawat inap dengan presentase sebesar 26%[12]. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang perbandingan pemberian obat seftriakson dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin serum pasien rawat inap pneumonia di RS Citra Sari Husada Karawang Tahun 2017 - 2018.

2. Metode Penelitian

2.1. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Citra Sari Husada Karawang tahun 2017 – 2018. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif dengan desain penelitian yang digunakan adalah *Cross Sectional*, yaitu pengumpulan data untuk mendapatkan kelompok antibiotik seftriakson dan levofloksasin dengan efek terhadap ginjal dilihat berdasarkan kadar kreatinin serum.

2.2. Populasi Sampel

Semua pasien dewasa yang didiagnosis pneumonia dan di rawat inap di Rumah Sakit Citra Sari Husada Karawang tahun 2017 - 2018.

2.3. Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *non-probability sampling*, yaitu subjek yang dipilih adalah subjek yang berkaitan dengan topik penelitian dan tidak dipilih secara *random*. Desain *non-probability sampling* yang digunakan adalah *purposive sampling*, yaitu pemilihan sekelompok subjek didasarkan atas ciri tertentu yang dianggap mempunyai hubungan yang erat dengan ciri populasi yang sudah diketahui sebelumnya, sehingga sampel yang diambil sesuai dengan kriteria-kriteria yang sudah ditetapkan berdasarkan tujuan penelitian. Berdasarkan rumus besar sampel untuk uji beda proporsi didapatkan jumlah sampel yang dibutuhkan sebesar 68 responden.

2.4. Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder, yaitu data Rekam Medis pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Citra Sari Husada Karawang selama tahun 2017 - 2018.

2.5. Prosedur Penelitian

Peneliti meminta persetujuan rumah sakit untuk membuka data rekam medis dan melakukan pengelompokan data pasien untuk pengambilan data variabel yang dibutuhkan. Setelah itu, peneliti memilih responden yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan pengolahan data menggunakan SPSS,

2.6. Analisis Data

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan metode analitik dengan uji *t-test independent*. Tingkat kemaknaan 0.05, dengan ketentuan bila nilai $p < 0,05$ maka hubungan antara variabel dikatakan bermakna.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik Responden

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan metode analitik dengan uji non-parametrik Chisquare Exact Test. Tingkat kemaknaan 0.05, dengan ketentuan bila nilai $p < 0,05$ maka hubungan antara variabel dikatakan bermakna. Karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar responden berusia ≥ 19 tahun yaitu sebanyak 44 orang (73,3%).

Tabel 1. Jenis Kelamin Responden

Karakteristik	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	32	47,1
Perempuan	36	52,9
Total	68	100,0

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa responden dalam penelitian ini berjenis kelamin laki-laki sebanyak 32 orang (47,1%) sedangkan perempuan 36 orang (52,9%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tjekyan pada tahun 2012 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang menunjukkan bahwa pasien perempuan (56,3%) lebih banyak dari laki-laki (43,7%), tetapi tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Alfonso pada tahun 2016 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan RS Advent Manado yang menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih (60%) lebih banyak dibandingkan perempuan (40%)[13]. Angka kejadian pneumonia dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor luar seperti merokok, tidak melakukan vaksinasi, tidak menjaga kebersihan tangan ataupun batuk tidak menutup mulut[14].

Tabel 2. Gambaran Rata-rata Usia pada Responden Penelitian

Karakteristik	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia	45	59	54,01	4,654

Berdasarkan tabel 2, diketahui bahwa usia pasien yang dijadikan responden adalah pasien dengan kelompok usia pra-lansia yaitu 45 hingga 59 tahun. Dari hasil perhitungan rata-rata ditemukan rata-rata usia pasien adalah 54,01 tahun kejadian ini terjadi karena semakin tingginya usia maka sistem metabolisme tubuh sudah mengalami kelemahan organ. Nugroho (2006) menyebutkan bahwa seiring dengan bertambahnya usia maka fungsi ginjal akan mengalami penurunan karena sistem metabolisme tubuh pada usia lebih dari 40 tahun dapat menyebabkan kehilangan beberapa nefron ginjal. Sehingga kelompok pra-lansia memungkinkan terjadinya peningkatan kadar kreatinin lebih rentan karena kondisi tersebut. Pasien pneumonia pada umumnya diberikan terapi antibiotik. Selain terapi antibiotik, pasien pneumonia pun sering mengalami peningkatan suhu tubuh yang harus diperbaiki menggunakan obat simptomatis yaitu obat demam (antipiretik) seperti asetaminofen dan ibuprofen[15].

3.2. Hasil Analisis Univariat

Tabel 3. Gambaran Lama Rawat Inap pada Responden Penelitian

Karakteristik	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Waktu Perawatan	5	13	7,93	2,010

Tabel 3 menunjukkan gambaran lama rawat inap pasien pneumonia pra-lansia di RS Citra Sari Husada. Hasil penelitian ditemukan bahwa pasien rata-rata dirawat inap selama 7,93 hari, hasil ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Kato pada tahun 2016 yang menyebutkan bahwa pemberian antibiotik sudah dapat mulai menimbulkan peningkatan kadar kreatinin pada hari ke-4 dan menurut Decker pada tahun 2017 juga menyebutkan bahwa kadar kreatinin sudah dapat terlihat peningkatan sejak 7 hari pemberian antibiotik. Selain itu, penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Kato (2016) yang menyebutkan bahwa rata-rata pasien pneumonia dirawat inap selama 7,4 hari[16][17].

Tabel 4. Gambaran Antibiotik Yang Banyak Digunakan

Karakteristik	N	%
Antibiotik		
Seftriakson	46	67,6
Levofloksasin	22	32,4
Total	68	100,0

Tabel 4 menunjukan pemberian antibiotik yang banyak digunakan pada pasien pneumonia kelompok pra-lansia di instalasi rawat inap di RS Citra Sari Husada Karawang bulan Januari 2017 – Desember 2018 menunjukan hasil bahwa terdapat 46 pasien (67,6%) yang menggunakan antibiotik seftriakson dan 22 pasien (32,4%) yang menggunakan antibiotik levofloksasin. Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang paling banyak digunakan, karena antibiotik ini memiliki aktivitas yang sama baiknya untuk melawan bakteri Gram positif dan Gram negatif dan bakteri anaerob seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Haemophilus influenza*[18]. Levofloksasin adalah obat golongan kuinolon yang memiliki mekanisme kerja menghambat DNA-gyrase. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Safitri

(2015) di Klaten yaitu pasien pneumonia pada usia lanjut paling banyak diberikan antibiotik seftriakson 7 kasus (15,22%) dan antibiotik levofloksasin 7 kasus (15,22%)[14]. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Farida dkk pada tahun 2017 di Surakarta, terdapat 36 pasien dewasa yang diberikan terapi antibiotik dan diantaranya terdapat 23 pasien (37,09%) diberikan penatalaksanaan antibiotik seftriakson diikuti dengan antibiotik levofloksasin sebanyak 6 pasien (9,68%)[18].

Tabel 5. Gambaran Kadar Kreatinin pada Responden Penelitian

Karakteristik	Minimum	Maximum	Mean	Median
Selisih Kreatinin <i>pre</i> dan <i>post</i>	0.000	0.73	0.254	0.12818

Tabel 5 menunjukkan selisih kadar kreatinin yang diakibatkan oleh pemberian antibiotik seftriakson atau levofloksasin di instalasi rawat inap di RS Citra Sari Husada Karawang bulan Januari 2017 – Desember 2018 menunjukkan hasil bahwa terdapat peningkatan kadar kreatinin setelah diberikan seftriakson dan levofloksasin dengan rata-rata peningkatan sebesar 0,254 dan terdapat pasien yang tidak mengalami perubahan kadar kreatinin tetapi terdapat juga yang mengalami peningkatan mencapai 0,73. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Kwon pada tahun 2015 terdapat 59 pasien (49,17%) yang ditemukan mengalami peningkatan kadar kreatinin dalam darah. Penelitian lain yang dilakukan oleh Cano pada tahun 2012 menyebutkan bahwa pasien yang mengalami peningkatan kadar kreatinin hingga masuk ke dalam kelompok tinggi yaitu 29 pasien (15,4%)[19][20].

3.3. Analisis Bivariat

Tabel 6. Perbandingan Seftriakson dan Levofloksasin terhadap Selisih Kadar Kreatinin Menggunakan Uji Wilcoxon

	Z	Asymp. Sig (2-tailed)
Seftriakson	-5.885	0.000
Levofloksasin	-4.050	0.000

Tabel 6 menunjukkan bahwa terdapat pengaruh (p value = 0,000) terhadap kadar kreatinin setelah pemberian seftriakson ataupun levofloksasin. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara seftriakson dengan selisih kadar kreatinin. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Suardi dan Sari (2017) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara pemberian antibiotik seftriakson terhadap kadar kreatinin. Dilihat dari peningkatan kadar kreatinin dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Seftriakson memiliki ikatan protein plasma sebesar 80-95%, obat yang mengikat protein akan tertahan dalam plasma karena obat yang terikat dengan protein tidak dapat berdifusi ke dalam jaringan dan akan dieliminasi pada laju yang lebih lambat. Obat yang terikat protein akan memiliki laju eliminasi yang lebih lambat karena hanya sedikit obat yang dapat di eksresi lewat ginjal. Jika laju filtrasi glomerulus terganggu dapat menimbulkan adanya akumulasi cairan dan dapat menyebabkan perpanjangan waktu eliminasi dari obat tersebut sehingga akan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah[21].

Hasil analisis bivariat menggunakan uji *Wilcoxon* diperoleh hasil yaitu p value sebesar 0,000. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara levofloksasin dengan selisih kadar kreatinin. Hal ini sesuai dengan penelitian Pratiwi (2013) yaitu pasien dengan pemberian levofloksasin yang dilakukan secara berkelanjutan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal oleh karena itu laju filtrasi glomerulus pasien harus di pantau setiap beberapa waktu tertentu untuk menentukan dosis obat levofloksasin, jika terdapat penurunan fungsi ginjal dapat dilakukan

pengurangan dosis antibiotik levofloksasin baik peroral maupun intravena. Penilaian terhadap fungsi ginjal dapat dilakukan dengan memeriksa laju filtrasi glomerulus ataupun kadar kreatinin dalam darah[22]. Kreatinin merupakan metabolisme endogen yang berguna untuk menilai fungsi glomerulus. Kreatinin diproduksi dalam jumlah yang sama setiap hari dengan nilai normal $< 1,5\text{mg/dL}$ [23]. Levofloksasin dapat diberikan secara oral dan intravena, obat ini memiliki waktu paruh 6-8 jam dan ekskresi terjadi di ginjal sebanyak $>85\%$. Waktu eliminasi/paruh dari levofloksasin dapat memanjang jika terjadi penurunan fungsi ginjal (bersihan kreatinin $\leq 80\text{mL/menit}$) sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis jika sudah terjadi penurunan fungsi ginjal[23]

Tabel 7. Perbandingan antara Pemberian Antibiotik dengan Kadar Kreatinin

	N	Mean Rank	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Antibiotik			-1.107	0.268
Seftriakson	46	32.72		
Levofloksasin	22	38.23		
Total	68			

Tabel 7 menunjukkan hasil analisis bivariat menggunakan uji *Mann Whitney* diperoleh *p value* sebesar 0,268. Hasil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian seftriakson dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Purnasari, dkk pada tahun 2018 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar kreatinin sebelum dan sesudah pemberian obat-obatan antibiotik [12].

Hasil dari penelitian ini ditemukan tidak terdapatnya perbedaan yang signifikan antara pemberian seftriakson terhadap kadar kreatinin dan levofloksasin terhadap kadar kreatinin, kedua antibiotik ini memiliki pengaruh terhadap peningkatan kadar kreatinin tetapi ketika kedua antibiotik tersebut dibandingkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan hal ini dikarenakan kedua obat tersebut diekskresikan melalui ginjal sehingga pemberian yang dilakukan secara terus menerus dan berkelanjutan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal sehingga terdapat bersihan yang tidak dapat diekskresi dan masuk ke aliran darah yang akhirnya menyebabkan peningkatan kadar kreatinin. Seftriakson merupakan obat antibiotik yang memiliki waktu paruh sekitar 6,5 jam untuk anak-anak dan dengan bertambahnya usia waktu paruh obat ini akan bertambah lama hingga 12,5 jam sehingga eliminasi yang dilakukan melalui urin dan ginjal akan menjadi lebih lama dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah semakin tinggi. Sedangkan levofloksasin merupakan obat antibiotik yang memiliki waktu paruh berkisar 5-8 jam dan dieliminasi di ginjal dan hati[24]

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa karakteristik pasien pneumonia pada penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 36 orang (52,9%) dengan rata-rata usia responden 54,01 tahun $\pm 4,654$ tahun dengan distribusi lama rawat inap responden adalah 7,93 hari $\pm 2,010$. Dengan antibiotik yang banyak digunakan adalah seftriakson yaitu sebanyak 46 pasien (67,6%) sedangkan levofloksasin sebanyak 22 pasien (32,4%) dengan pasien yang mengalami peningkatan kreatinin melebihi 1,2 mg/dL untuk laki-laki dan lebih dari 1,0 mg/dL untuk perempuan yaitu sebanyak 32 pasien (47,1%) dan yang masih dalam batas normal sebanyak 36 pasien (52,9%). Pada uji *t-test* dependen ditemukan terdapat peningkatan kadar kreatinin yang bermakna/signifikan ($p=0,000$) setelah diberikan antibiotik seftriakson maupun levofloksasin, tetapi ketika kedua obat tersebut dibandingkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna/signifikan antara pemberian seftriakson ($p=0,000$) dan levofloksasin ($p=0,000$) terhadap selisih kadar kreatinin pasien pneumonia usia pra-lansia di RS Citra Sari Husada Karawang. Tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna/signifikan antara pemberian seftriakson dibandingkan dengan pemberian levofloksasin

($p=0,268$) terhadap kadar kreatinin pasien pneumonia usia pra-lansia di RS Citra Sari Husada Karawang.

Daftar Pustaka

- [1] Lantu MG, Loho E, Ali RH. Gambaran Foto Toraks Pada Efusi Pleura Di Bagian/Smf Radiologi Fk Unsrat Rsup Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode November 2014 – Oktober 2015. *e-CliniC*; 4. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.35790/ecl.4.1.2016.10966.
- [2] Riskesdas. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. *Kemntrian Kesehat Republik Indones* 2018; 1–100.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotika Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- [4] Wulansari N, Mahawati E, Hartini E. Kajian Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia di Bangsal Paru RSUP Dr. M. Djamil Padang Dengan Metoda Gyssens Bulan Januari-Desember 2017.
- [5] Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M SS. *Buku Ajar Ilmu. Penyakit Dalam Jilid II edisi V. Jakarta: Interna Publishing. 2009.*
- [6] Yunarto N. Revitalisasi Penggunaan Obat Generik. *Farmasains J Farm dan Ilmu Kesehat*; 1. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.22219/far.v1i2.1170.
- [7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27–S72.
- [8] Bulan G, Desember J, Yelly P, et al. Pneumonia di Bangsal Paru RSUP DR . M . Djamil Padang Dengan Metoda Radika Vionita. 2018; 1–3.
- [9] Deasy. *Pada Pasien Pneumonia Dewasa Di Instalasi Rawat Inap Rsud Dr . Moewardi Surakarta Rawat Inap Rsud Dr . Moewardi Surakarta*, https://eprints.uns.ac.id/28632/1/M3513016_pendahuluan.pdf (2016).
- [10] Setiabudi R. Pengantar Antimikroba, dalam Farmakologi dan Terapi Edisi 5. *Jakarta: Balai Penerbit FKUI.*
- [11] Huo X, Meng Q, Wang C, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.02.005.
- [12] Purnasari C, Manggau MA, Farmasi F, et al. Studi Pengaruh Dosis Dan Lama Penggunaan. 2018; 22: 76–80.
- [13] Alfonso. Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis.
- [14] Safitri S. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Di Instalasi Rawat Inap Rs “X” Klaten Tahun 2015. *CoreAcUk*, <https://core.ac.uk/download/pdf/148617687.pdf> (2015).
- [15] Nugroho. Komunikasi dalam Keperawatan Gerontik.
- [16] Kato H, Hamada Y, Hagihara M, et al. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 $\mu\text{g/mL}$ serum trough concentration. *J Infect Chemother* 2016; 22: 308–313.
- [17] Decker BS, Molitoris BA. *Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity*. Third Edit. Elsevier. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95646-0.
- [18] Farida Y, Trisna A, Nur D. Study of Antibiotic Use on Pneumonia Patient in Surakarta Referral Hospital. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res* 2017; 2: 44.
- [19] Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 605–609.
- [20] Cano EL, Haque NZ, Welch VL, et al. Incidence of Nephrotoxicity and Association With Vancomycin Use in Intensive Care Unit Patients With Pneumonia: Retrospective Analysis of

- the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* 2012; 34: 149–157.
- [21] Shargel, L, Andrew, BC & Sussanna W. *Applied Biopharmaceutics and Biopharmakokinetics* 5th Ed.
- [22] Pratiwi RR& AW. Pengetahuan mengenai antibiotika di kalangan mahasiswa ilmu-ilmu kesehatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- [23] BPOM RI. Cravit Kaptab Salut selaput 750 mg_Levofloksasin_DKL1711645109A1_2018 (1).pdf.
- [24] Sharma PC; Jain A; Fluoroquinolones antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects.