



Kesesuaian Dosis Vankomisin pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3 dan 4 di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang

(*Vancomycin Dosing Adjustment on Patient's with Chronic Kidney Disease Stage 3 and 4 in Internal Ward of Dr. M. Djamil Padang Hospital*)

Muslim Suardi^{1*}, Marissa Sofjan¹, Raveinal²

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang

²RSUP Dr. M. Djamil Padang

Keywords:

Vancomycin,
dosing adjustment,
pharmacokinetic.

ABSTRACT: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic which almost completely eliminated by renal unchanged in the urine (>90%). Elimination of vancomycin is delayed in patients with renal insufficiency. The purposes of the research were to examine dosing adjustment and quantity individualized dose of vancomycin in patients with chronic kidney disease in Internal Ward of Dr. M. Djamil Padang Hospital based on pharmacokinetics dosing method. The study was designed by observational retrospective method conducted on patient's medical record during January 2015 – March 2016. A number of 21 patients were treated using vancomycin with chronic kidney disease stage 3 and 4. Results showed that 19.05% patients received exceed dose based on pharmacokinetic dosing method calculation. Clearance of vancomycin in patients with chronic kidney disease on stage of 3 and 4 were 1.88 ± 0.28 and 0.88 ± 0.21 L/h, respectively. The elimination half-life prolonged to patients with chronic kidney disease stage 3 and 4 were 14.11 ± 2.89 and 24.48 ± 5.44 , respectively. While accumulation factor in patients with chronic kidney disease on stage of 3 and 4 were 0.50 ± 0.1 and 0.67 ± 0.09 , respectively.

Kata Kunci:

vankomisin,
penyesuaian dosis,
farmakokinetik

ABSTRAK: Vankomisin merupakan antibiotika golongan glikopeptida yang dieliminasi dalam bentuk tidak berubah, terutama melalui ginjal (>90%). Eliminasi vankomisin berkurang pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji kesesuaian dosis dan menentukan takaran individu pasien penyakit ginjal kronik yang mendapat terapi vankomisin di bangsal penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini dilakukan secara observasi retrospektif terhadap data rekam medis pasien dari bulan Januari 2015 hingga Maret 2016. Dua puluh satu pasien yang menerima vankomisin merupakan penderita penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4. Hasil penyesuaian dosis berdasarkan *pharmacokinetic dosing method* menunjukkan 80,95% mendapatkan dosis sesuai sedangkan 19,05% pasien melebihi dosis individu. Berdasarkan perhitungan farmakokinetik nilai klirens vankomisin masing-masing untuk penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 masing-masing adalah $1,88 \pm 0,28$ L/jam dan $0,88 \pm 0,21$ L/jam. Nilai rata-rata waktu paruh eliminasi memanjang pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 masing-masing adalah $14,11 \pm 2,89$ jam; $24,48 \pm 5,44$ jam. Fraksi vankomisin yang tertinggal dalam tubuh masing-masing untuk penyakit ginjal kronik stadium 3 dan stadium 4 adalah $0,50 \pm 0,1$ dan $0,67 \pm 0,09$.

*Corresponding Author: Muslim Suardi (Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang)
email: suardimuslim@gmail.com

Article History:

Received: 04 Jun 2016
Published: 01 Nov 2016

Accepted: 10 Jun 2016
Available online: 26 Dec 2015

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ penting dalam mengatur kadar cairan dalam tubuh, keseimbangan elektrolit, dan pembuangan sisa metabolit dan obat dari dalam tubuh. Penurunan fungsi ginjal dapat mempengaruhi farmakokinetika obat, terutama obat yang mengalami eliminasi utama di ginjal [1].

Jumlah penderita penyakit ginjal kronik terus meningkat dan dianggap sebagai salah satu masalah kesehatan yang dapat berkembang pada dekade yang akan datang. Menurut United State Renal Data System di Amerika Serikat prevalensi penyakit ginjal kronis meningkat 20-25% setiap tahun [2].

Pasien dengan penyakit ginjal kronik membutuhkan pengembangan metode perhitungan dosis individu obat [3]. Banyak efek obat yang berubah oleh perubahan fisiologis yang terjadi pada gangguan fungsi ginjal. Kegagalan untuk menentukan dosis obat individu pada populasi ini dapat menyebabkan keracunan atau respon terapi menurun, yang menyebabkan kegagalan pengobatan. Pendekatan terapi obat individual akan menjamin hasil yang optimal [1].

Secara farmakokinetik vankomisin hampir sempurna dieliminasi dalam bentuk tidak berubah di urin, terutama melalui filtrasi glomerulus (> 90%). Karena vankomisin dieliminasi terutama melalui filtrasi glomerulus, maka penurunan fungsi ginjal merupakan penyakit paling penting yang mempengaruhi farmakokinetika vankomisin. Bersihan vankomisin menurun secara proporsional dengan penurunan bersihan kreatinin. Berdasarkan hubungan antara fungsi ginjal dan bersihan vankomisin dapat digunakan untuk mendasari metode perhitungan dosis vankomisin [4].

Antibiotika vankomisin merupakan salah satu terapi lini pertama yang diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-*

resistant Staphylococcus aureus (MRSA) di banyak negara [5]. Vankomisin merupakan antibiotika glycopeptida utama untuk pengobatan MRSA dan telah digunakan secara luas sebagai antibiotika pada pasien diabetes mellitus dengan infeksi kulit dan jaringan lunak, pasien penyakit kritis dengan sepsis. Di samping itu, vankomisin dapat digunakan untuk infeksi komplikasi seperti meningitis, pneumonia, osteomyelitis, endocarditis [6,7].

Vankomisin termasuk antibiotika dengan indeks terapi sempit dan variabilitas yang besar [4]. Pada gangguan fungsi ginjal dosis antibiotik disesuaikan dengan bersihan kreatinin. Perhitungan dosis individu penting untuk obat dengan indeks terapi sempit yang sedang menderita penyakit ginjal, karena penurunan laju filtrasi glomerulus dapat meningkatkan konsentrasi vankomisin di dalam serum [8]. Hal ini perlu dipertimbangkan agar dosis vankomisin sesuai target pada "kisaran terapeutik" dalam upaya untuk meningkatkan efektivitas dan meminimalkan efek toksik potensial dari obat [6].

Penelitian mengenai kesesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal telah dilakukan di beberapa rumah sakit di Indonesia. Salah satu penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Moewardi Surakarta pada periode September - November 2007 menunjukkan 16,1% dosis antibiotik tidak disesuaikan pada pasien gagal ginjal [9]. Penelitian terkait juga telah dilakukan pada pasien jantung dengan disfungsi ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010 - Maret 2011 dimana terdapat 11 pasien wanita dan 14 pasien pria menggunakan dosis digoksin melebihi kadar maksimum digoksin [10].

Berdasarkan latar belakang di atas diperlukan penyesuaian dosis vankomisin berdasarkan aspek farmakokinetika agar tercapai tujuan terapi yang aman dan efektif, terutama pada pasien penyakit ginjal kronis. Penelitian ini menggunakan pharmacokinetic dosing method berdasarkan data

rekam medis pasien [4].

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data observasi retrospektif secara cross sectional dari catatan rekam medis dari Januari 2015 – Maret 2016 di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Kriteria inklusi

Data rekam medis pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 yang memperoleh terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang selama bulan Januari 2015 hingga Maret 2016.

Kriteria eksklusi

Data rekam medis pasien yang memiliki nilai klirens kreatinin >60 mL/menit dan <15 mL/menit.

Definisi Operasional

Dosis obat sesuai: jika dosis vankomisin sesuai berdasarkan perhitungan *pharmacokinetic dosing method* menggunakan data nilai bersihan kreatinin [4].

Dosis obat tidak sesuai: jika dosis vankomisin tidak disesuaikan berdasarkan perhitungan *pharmacokinetic dosing method* menggunakan data nilai bersihan kreatinin [4].

Pengumpulan dan Analisa Data

Data diambil dari rekam medik pasien. Data yang digunakan adalah umur, berat badan, tinggi badan, nilai serum kreatinin, dosis dan interval penggunaan vankomisin. Perhitungan dosis individu secara *pharmacokinetic dosing method*, dihitung dengan rumus:

Perkiraan Clearance

$$Cl = 0,695 (Cl_{cr}) + 0,05$$

Dimana Cl adalah klirens vankomisin dalam mL/menit/kg dan CrCl adalah klirens kreatinin dalam mL/menit/kg.

Perkiraan Volume Distribusi

Volume rata-rata distribusi vankomisin adalah 0,7 L/kg.

Perkiraan elimination rate constant (ke) dan half-life (t_{1/2})

$$k_e = Cl / V$$

(k_e dalam jam⁻¹)

Persamaan yang digunakan untuk menghitung regimen dosis individual

$$\tau = (\ln C_{ssmax} - \ln C_{ssmin}) / k_e$$

$$D = C_{ssmax} V (1 - e^{-k_e \tau})$$

τ dalam jam, D dalam mg.

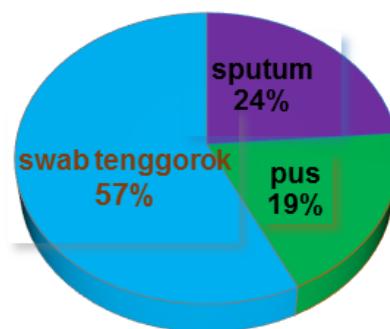
Setelah penghitungan penyesuaian dosis dilakukan dengan menggunakan *pharmacokinetic dosing method*, hasil yang diperoleh dibandingkan dengan dosis yang diterima pasien di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data dianalisis secara deskriptif dan dilakukan perhitungan jumlah persentase dan disajikan dalam bentuk tabulasi dan diagram.

HASIL DAN DISKUSI

Berdasarkan penelitian kesesuaian dosis vankomisin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 yang dilakukan secara retrospektif pada rekam medis pasien selama periode Januari 2015 - Maret 2016 di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang diperoleh 21 data yang memenuhi kriteria inklusi Distribusi jenis kelamin dari 21 subjek penelitian adalah 9 pasien laki-laki (42,86%) dan 12 pasien perempuan (57,14%).

Tabel 1. Demografi dan data klinis pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang, Januari 2015 – Maret 2016

Demografi dan data klinis	Jumlah
Pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium 3 dan 4	21
Laki –laki	9 (42,86%)
Perempuan	12 (57,14%)
Umur (tahun) median (IQR)	64 (58 – 71)
Bobot badan (kg) median (IQR)	54 (50 – 60)
SCr (mg/dL) median (IQR)	1,4 (1,2 – 1,92)
Clcr (mL/menit), median (IQR)	39,74 (29,09 – 42,13)
Clcr pada penyakit ginjal kronik stadium 3 median (IQR)	41,49 (37,4 – 43,72)
Clcr pada penyakit ginjal kronik stadium 4 median (IQR)	22,28 (18,36 – 24,25)



Gambar 1. Diagram data hasil pemeriksaan mikrobiologi pasien selama periode Januari 2015 - Maret 2016

Jumlah pasien penyakit ginjal kronis stadium 3 dan 4 yang menerima terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan usia adalah 2 orang (9,52%) berusia 20–44 tahun, 9 orang (42,86%) berusia 45–64 tahun, 10 orang (47,62%) berusia > 65 tahun

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan vankomisin pada 21 orang pasien yang telah positif pada saat dilakukan uji kultur kuman atau uji sensitivitas antibiotik dengan bakteri patogen *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Bakteri MRSA ditemukan 57% (12 orang pasien) pada swab tenggorok, 24% (5 orang

pasien) pada sputum, 19% (4 orang pasien) pada pus. Data ini dapat terlihat pada Gambar 1.

Lama hari rawatan pasien selama di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang berkisar antara 1 hingga 9 hari. Lama rawatan 1–5 hari berjumlah 10 orang (47,62%), 6 – 10 hari berjumlah 11 orang (52,38%).

Perhitungan nilai bersihan kreatinin dengan metoda Cockcroft-Gault dan Salazar-Corcoran pada 21 orang pasien, diperoleh 15 orang pasien (71,43%) dengan nilai bersihan kreatinin 30–59 mL/menit, 6 orang pasien (28,57%) dengan nilai bersihan kreatinin 15–29 mL/menit. Berdasarkan

Tabel 2. Range dosis vankomisin yang diterima pasien

No	Kriteria Penyakit Ginjal Kronik	Dosis Vankomisin	Jumlah pasien
1	Stadium 3 (n = 15)	2 x 1000 mg/hari	12 (27,91%)
		1 x 1000 mg/hari	3 (6,97%)
2	Stadium 4 (n = 6)	2 x 1000 mg/hari	5 (11,63%)
		1 x 1000 mg/hari	1 (2,33%)

Tabel 2. Perhitungan dosis individu menurut *pharmacokinetic dosing method*

No	Kriteria Penyakit Ginjal Kronik	D (mg) Median, IQR	τ (jam) Me- dian, IQR
1	Penyakit ginjal kronik stadium 3 (n = 15)	769,8 (702,1 – 846,7)	15 (11,5 – 16)
2	Penyakit ginjal kronik stadium 4 (n = 6)	693 (619,5 – 767,8)	26 (22,5 – 28)

data nilai bersihan kreatinin pasien, nilai parameter farmakokinetika vankomisin dapat dihitung. Data nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh yaitu:

1. Pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dengan nilai bersihan kreatinin antara 30–59 mL/menit diperoleh harga profil $t_{1/2}$, K_e , dan AUC adalah: $14,11 \pm 2,89$ jam, $0,051/\text{jam}$, $542,90 \pm 81,48$ mgjam/L. Jumlah fraksi obat, D_{maks} , D_{min} $0,50 \pm 0,1\%$, $2066,15 \pm 415,17$ mg, $1066,15 \pm 415,17$ mg. C_{maks} , C_{min} , C_p : $55,44 \pm 9,77$ mg/L, $28,25 \pm 9,26$ mg/L, $27,19 \pm 4,19$ mg/L. Klirens vankomisin, hari tercapai akumulasi serta indeks akumulasi vankomisin: $1,88 \pm 0,28$ L/jam, hari ke $11,4 \pm 2,82$ dengan indeks $2,07 \pm 0,42$.
2. Pasien penyakit ginjal kronik stadium 4 dengan nilai bersihan kreatinin antara 15–29 mL/menit diperoleh harga profil $t_{1/2}$, K_e , dan AUC adalah: $24,48 \pm 5,44$ jam, $0,025/\text{jam}$, $1034,11 \pm 112,54$ mgjam/L. Jumlah fraksi obat, D_{maks} , D_{min} $0,67 \pm 0,09\%$, $3196,91 \pm 802,97$ mg, $2196,91 \pm 802,97$ mg. C_{maks} , C_{min} , C_p : $86,26 \pm 18,57$ mg/L, $51,40 \pm 19,51$ mg/L, $27,36 \pm 3,13$ mg/L. Klirens vankomisin, hari tercapai akumulasi serta indeks akumulasi vankomisin: $0,88 \pm 0,21$ L/jam, hari ke $17 \pm 4,93$ dengan indeks $3,2 \pm 0,8$.

Dosis Vankomisin yang diberikan pada pasien sebanyak 17 orang pasien (78,05%) memperoleh dosis 2 x 1000 mg/hari dan 4 orang pasien (19,51%) dengan dosis 1 x 1000 mg/hari. Persentase hasil penyesuaian dosis pasien di bangsal penyakit dalam yang menggunakan terapi vankomisin setelah dihitung dengan *pharmacokinetic dosing method* sejumlah 80,95% dengan dosis sesuai sedangkan 19,05% melebihi dosis individu vankomisin.

Menentukan kesesuaian dosis individu pada pasien penyakit ginjal kronik yang menggunakan terapi vankomisin di RSUP Dr. M. Djamil Padang bertujuan untuk memperoleh gambaran apakah dosis vankomisin yang digunakan sesuai dosis individu agar dapat menghindari kemungkinan terjadinya akumulasi obat dalam tubuh pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 dan 4 di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Pengambilan data dilakukan secara observasi retrospektif dari data rekam medis pasien mulai dari Januari 2015 – Maret 2016 yang menggunakan terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Pada penelitian ini diperoleh 21 data pasien yang menggunakan terapi vankomisin secara retrospektif. Diantaranya 9

pasien subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki (42,86%) dan 12 pasien perempuan (57,14%). Sedangkan berdasarkan usia pasien yang menerima terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 2 orang (9,52%) berusia 20–44 tahun, 9 orang (42,86%) berusia 45–64 tahun, 10 orang (47,62%) berusia > 65 tahun.

Pada penelitian ini terlihat pasien berjenis kelamin wanita lebih banyak. Dari segi usia terlihat persentase usia 50 tahun ke atas lebih banyak. Beberapa studi menunjukkan wanita memiliki prognosis lebih buruk terhadap infeksi aliran darah. Pengaruh jenis kelamin terhadap kecendrungan penyakit infeksi terlihat bahwa wanita yang lebih tua cenderung memiliki resiko lebih tinggi dari pada laki-laki yang lebih tua, menunjukkan berkurangnya sistem imun setelah menopause. Berkurangnya hormon estrogen yang membantu respon imun diduga menyebabkan kecendrungan resiko wanita lebih tua tertular penyakit [11].

Pengujian telah dilakukan dengan uji kultur kuman atau uji sensitivitas antibiotik dan bakteri patogen *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ditemukan 57% (12 orang pasien) pada swab tenggorok, 24% (5 orang pasien) pada sputum, 19% (4 orang pasien) pada pus. Terapi yang digunakan pada 21 orang pasien yang telah positif *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah vankomisin. Vankomisin merupakan terapi lini pertama pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA dan masuk daftar obat yang tercantum pada formularium nasional 2015 untuk pasien jaminan kesehatan nasional [12].

Lamahirawatan pasien selama menggunakan terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang berkisar antara 1 hingga 9 hari. Persentase terbanyak lama hari rawatan adalah 6–10 hari sebesar 52,38%. Hal ini masih sesuai dengan standar pada formularium

nasional selama 10 hari/kasus.

Perhitungan nilai bersihan kreatinin dengan persamaan Cockcroft-Gault dapat digunakan pada 19 orang pasien dan 2 orang dengan metoda Salazar-Corcoran untuk pasien >30% dari bobot badan ideal. Berdasarkan data nilai bersihan kreatinin dapat ditentukan penyesuaian dosis vankomisin agar tercapai terapi yang efisien dan aman. Vankomisin termasuk antibiotika dengan indeks terapi sempit dan resiko efek samping yang ditimbulkan berupa nefrotoksik, karena itu perlu dilakukan penyesuaian dosis individu terhadap pasien penyakit ginjal kronik. Vankomisin diekresikan 90% di ginjal melalui filtrasi glomerulus. Klirens vankomisin menurun secara proporsional dengan penurunan klirens kreatinin [4,6,13].

Dari hasil perhitungan diperoleh bahwa pada penderita penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan $t_{1/2}$ lebih panjang. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium tiga terlihat $t_{1/2}$ adalah $14,11 \pm 2,89$ jam. Begitu juga untuk pasien dengan penyakit ginjal stadium empat $t_{1/2}$ menjadi $20,43 \pm 5,44$ jam. Dibandingkan dengan literatur $t_{1/2}$ vankomisin pada pasien dengan fungsi ginjal normal menurut literatur adalah 3–13 jam dengan rata-rata 6 jam [14].

Waktu paruh ($t_{1/2}$) lebih panjang dikarenakan oleh kecepatan eliminasi yang melambat pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Pada penyakit ginjal kronik stadium 3 kecepatan eliminasi menjadi 0,051/jam, sedangkan stadium 4 berkisar 0,025/jam, sementara pada kecepatan eliminasi vankomisin pada pasien normal berdasarkan literatur adalah 0,115/jam, penurunan kecepatan eliminasi menyebabkan penurunan kemampuan ginjal mengeliminasi obat sehingga fraksi obat di dalam tubuh menjadi lebih besar. Fraksi obat menggambarkan jumlah obat yang tertinggal saat akan memberikan dosis berikutnya, sehingga obat yang tertinggal sebelum pemberian berikutnya

menjadi lebih besar, terjadi peningkatan kadar maksimal, kadar minimal, *Area Under Curve* (AUC). Peningkatan D_{maks} , D_{min} , AUC, akan meningkatkan C_{maks} , C_{min} , sehingga waktu yang dibutuhkan tubuh untuk mencapai dosis maksimal juga semakin lama.

Dosis lazim dewasa vankomisin pada pasien dengan fungsi renal yang normal adalah 2 gram/hari dengan pemberian 1 gram tiap 12 jam sebagai infus intravena selama 1–2 jam. Secara umum respon terlihat dalam 48 sampai 72 jam pada infeksi yang sensitif [14]. Eliminasi vankomisin diperlambat pada pasien dengan gangguan ginjal, karena itu penyesuaian dosis vankomisin diperlukan untuk pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Akumulasi vankomisin dapat terjadi jika dosis tidak diubah sesuai tingkat kerusakan ginjal [4]. Secara farmakokinetika terdapat hubungan linear antara bersihan vankomisin dan bersihan kreatinin dapat dijadikan pedoman penyesuaian dosis [15].

Pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 3 diperoleh rata-rata dosis individu yang seharusnya adalah $768,3 + 92,7$ mg, dengan interval $14,1 + 2,89$ jam. Dosis yang diberikan 2×1000 mg/hari pada 12 orang pasien, dan 3 orang pasien dengan dosis 1×1000 mg/hari. Pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 4 diperoleh rata-rata dosis individual yang seharusnya adalah $702,9 + 95,9$ mg, dengan interval $24,5 + 4,97$ jam. Sedangkan dosis yang diberikan masih 2×1000 mg/hari pada 5 orang pasien, dan 1 orang pasien dengan dosis 1×1000 mg/hari. Berdasarkan perhitungan secara farmakokinetika terdapat 19,05 % pasien menggunakan dosis vankomisin yang melebihi dosis individu. Terdapat 4 orang pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium 4 yang melebihi dosis individu, sedangkan pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium 3 masih menerima dosis sesuai range dosis individu.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian bahwa dosis vankomisin yang melebihi dosis individu berdasarkan “pharmacokinetic dosing method” adalah 19,05% yang terdiri dari 4 orang pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium 4.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A.B. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (6th ed.). New York, The Mc Graw-Hill Book Company Inc.
2. Tandil, M., Mongan, A. & Manopo, F. (2014). Hubungan Antara Derajat Penyakit Ginjal Kronik Dengan Nilai Agregasi Trombosit di RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manado. *J. e-Biomedik*, 2(2), 509-513.
3. Panwar, B., Johnson, V.A., Patel, M. & Balkovetz, D.F. (2013). Risk of vancomycin-induced nephrotoxicity in the population with chronic kidney disease. *The American Journal of Medical Sciences*, 345(5), 396-399.
4. Bauer, L.A. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics* (2nd ed.). New York, The Graw-Hill Companies.
5. Khudaibergenova, M.S. (2015). Antimicrobial use at a multi-disciplinary hospital. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, Suppl 1, S13-S14.
6. Rybak, M., Lomaestro, B., Rotschafer, J.C., Moellering, Jr.R., Craig, W. & Billeter, M. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66, 82-98.
7. Butranova, O.I., Razdrogina, T.N. (2015). Antibiotics for skin and soft tissues infections in type 2 diabetes mellitus. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, Suppl 1, S57-S58.
8. Departemen Kesehatan. (2011). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
9. Yulianti, T., Hakim, L. & Putranto, W. (2007). Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Rawat Inap di RSUP Dr. Moewardi Surakarta Periode September–November 2007 (Tesis). Yogyakarta: UGM.
10. Sihombing, J.P., Hakim, L. & Kusharwanti, W. (2011). Evaluasi Dosis Digoksin Pada Pasien Gagal Jantung dengan Disfungsi Ginjal di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. *Journal of Management and Pharmacy Practice*, 1(3).

11. Humphreys, H., Fitzpatrick, F. & Harvey, B.J. (2015). Gender differences in rates of carriage and bloodstream infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: are they real, do they matter and why? *Clinical Infectious Diseases*, 61(11), 1708-1714.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2015). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 02.02/Menkes/523/2015 tentang Formularium Nasional. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
13. Gupta, A., Biyani, M. & Khaira, A. (2011). Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Netherlands Journal of Medicine*, 69(9), 379-383.
14. Sweetman, S.C. (2009). *Martindale : The Complete Drug Reference* (36th ed.). Pharmaceutical Press London.
15. Vandecasteele, S.J, De Vriese, A.S. (2010). Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney International*, 77, 760-764.