

## Evaluasi Regimen Dosis Amikasin dan Kejadian Efek Nefrotoksik Pada Penggunaan Antibiotik Amikasin di Rumah Sakit Yogyakarta

*Evaluation of Amikasin Dosage Regiments and The Event of Nephrotoxic Effects on The Use of Amikasin Antibiotics in Yogyakarta Hospital*

Siti Rouchmana<sup>1</sup>, Djoko Wahyono<sup>2</sup>, Fita Rahmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Corresponding author: Djoko Wahyono; Email: wahyono\_djoko@yahoo.com

Submitted: 14-10-2020

Revised: 13-12-2021

Accepted: 15-12-2021

### ABSTRAK

Amikasin merupakan antimikroba golongan aminoglikosida yang efektif terhadap kuman gram negatif, namun memiliki efek samping pada ginjal (nefrotoksik). Pengaturan dosis yang tepat diperlukan untuk meminimalisir efek samping tersebut namun memberikan efek terapi yang maksimum. Penelitian bertujuan mengidentifikasi profil rasionalitas dosis amikasin dan mengetahui hubungan rasionalitas dosis amikasin dengan kejadian nefrotoksik pada pasien di rumah sakit di Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan rancangan *cohort retrospective* dengan penelusuran data rekam medis pasien yang menjalani rawat inap tahun 2017-2018 dari dua rumah sakit di Yogyakarta (RS Bethesda Yogyakarta dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta) sejumlah 80 subjek. Kriteria subjek penelitian meliputi rekam medis pasien yang menggunakan antibiotik amikasin minimal selama 3 hari, terdapat informasi serum kreatinin minimal 2 kali yaitu sebelum dan selama atau sesudah mendapatkan terapi amikasin. Penentuan rasionalitas dosis amikasin berdasarkan rumus perhitungan *Giusty Huyton* dan referensi DIH (*Drug Information Handbook*). Data dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher*. Hasil penelitian mendapatkan 43 (53,75%) pasien mendapatkan antibiotik amikasin dengan dosis rasional dan efek nefrotoksik ditemukan pada 6 pasien. Rasionalitas pendosisan amikasin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan efek nefrotoksik ( $p=1,000$ ). Berdasarkan hasil penelitian, perlunya peningkatan keterlibatan farmasis dalam penentuan dosis obat secara rasional untuk meminimalisir kejadian efek samping obat yang tidak diharapkan melalui pemantauan kadar serum kreatinin pasien selama penggunaan antibiotik aminoglikosida.

**Kata kunci:** Nefrotoksik; Rasionalitas dosis obat; Amikasin

### ABSTRACT

Amikacin is an aminoglycoside class antimicrobial that is effective against gram-negative bacteria, but has side effects on the kidneys (nephrotoxic). Correct dosage settings are needed to minimize these side effects but provide maximum therapeutic effects. This study aims to identify the rationality profile of amikacin dose and to determine the relationship between the rationality of amikacin dose and the incidence of nephrotoxicity in patients in hospitals in Yogyakarta. This study used a design *retrospective cohort* by tracing the medical record data of patients who were hospitalized in 2017-2018 from two hospitals in Yogyakarta (Bethesda Hospital Yogyakarta and Dr. Sardjito Yogyakarta Hospital) totaling 80 subjects. The criteria for the study subjects included the medical records of patients using amikacin antibiotics for at least 3 days, there was information on serum creatinine at least 2 times, namely before and during or after receiving amikacin therapy. Determination of the rationality of amikacin dosage is based on the calculation formula *Giusty Huyton* and the DIH reference (*Drug Information Handbook*). Data were analyzed statistically using the *Chi-square* test or *Fisher's exact*. The results showed that 43 (53.75%) patients received a rational dose of amikacin antibiotic and the nephrotoxic effect was found in 6 patients. The rationality of amikacin dosing did not have a significant relationship with the nephrotoxic effect ( $p=1,000$ ). Based on the results of the study, the need to increase pharmacist involvement in rational drug dosage determination is still needed to minimize the incidence of unwanted drug side effects by monitoring the patient's serum creatinine levels during aminoglycoside antibiotics.

**Keywords:** Nephrotoxic; Drug dose rationality; Amikacin

## PENDAHULUAN

Aminoglikosida merupakan antibiotik lini pertama yang digunakan untuk infeksi gram negatif dengan efek resistensi yang lebih sedikit dibandingkan antibiotik lain. Aminoglikosida merupakan alternatif terapi yang efektif terhadap kuman yang tidak sensitif terhadap antibiotik lain, meskipun memiliki efek toksik yang tidak diinginkan (Martínez-Salgado dkk., 2007; Oliveira dkk., 2009). Golongan aminoglikosida yang memiliki spektrum aktivitas antimikroba terluas yaitu amikasin. Amikasin aktif melawan sebagian besar aerob gram-negatif, diantaranya sebagian besar galur *Serratia*, *Proteus* dan *Enterobacteriaceae* dan *E.coli* yang resisten terhadap tobramisin dan gentamisin (Gilman, 2012).

Aminoglikosida salah satu antibiotik yang paling besar dieliminasi melalui ginjal dalam bentuk aktif, serta memiliki efek samping yang mempengaruhi ginjal (nefrotoksik) dan jaringan pendengaran (ototoksik). Nefrotoksik aminoglikosida terjadi melalui 3 mekanisme, yaitu: toksisitas tubulus ginjal, penurunan fungsi filtrasi glomerulus dan penurunan aliran darah ke ginjal. Toksisitas tubulus ginjal merupakan mekanisme utama yang dapat menyebabkan nefrotoksitas (Martínez-Salgado dkk., 2007; Novoa dkk., 2011; Wargo dan Edwards, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh de Jager dan van Altena (2002) menunjukkan persentase terjadinya ototoksik yaitu 18% dari total pasien yang menerima pengobatan aminoglikosida dan terjadi nefrotoksik sebesar 1,9% serta 4,5% pada terapi aminoglikosida dan kanamisin. Pasien yang mengalami nefrotoksik memiliki durasi pengobatan yang lebih lama dan menerima dosis total yang lebih besar dari dosis yang dianjurkan. Pencegahan nefrotoksitas dan peningkatan efektivitas terapi antibiotik aminoglikosida dapat dilakukan dengan penyesuaian regimen dosis berdasarkan klirens kreatinin (ClCr) pasien (Alahdal dan Elberry, 2012). Peraturan Menteri Kesehatan (PerMenKes) menyebutkan klirens kreatinin digunakan untuk menentukan dosis antibiotik terutama untuk obat dengan indeks terapi sempit atau pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Departemen Kesehatan, 2011)

Beberapa penelitian menunjukkan penyesuaian dosis belum sepenuhnya dilakukan pada penggunaan antibiotika aminoglikosida. Penelitian Pratiwi (2018) menyatakan bahwa

dari 50 pasien yang mendapatkan terapi aminoglikosida, terdapat 9 pasien mendapatkan dosis aminoglikosida tidak rasional serta dari 28 pasien yang diamati terkait perubahan serum kreatinin terdapat lima pasien mengalami peningkatan kadar serum kreatinin, dua dari lima pasien tersebut mendapatkan dosis yang tidak rasional. Pramono (2020) melaporkan penelitian yang dilakukan pada pasien yang menjalani rawat inap di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta diketahui hasil evaluasi pendosisan pasien infeksi yang mendapatkan amikasin sebanyak 41 dari 47 pasien dan gentamisin sebanyak 87 dari 91 pasien pemberian dosis kurang dari dosis yang dianjurkan. Pencegahan nefrotoksitas antibiotik aminoglikosida dapat dilakukan dengan penyesuaian regimen dosis berdasarkan klirens kreatinin (ClCr) pasien (Alahdal dan Elberry, 2012).

Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang evaluasi regimen dosis amikasin sehingga diperoleh informasi mengenai evaluasi pendosisan amikasin pada pasien dan kejadian efek nefrotoksik pada penggunaan antibiotik amikasin di rumah sakit Yogyakarta.

## METODOLOGI

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cohort retrospective*. Pengambilan data dilakukan bulan April-Juli 2020 pada dua rumah sakit (RS Bethesda Yogyakarta dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta). Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dengan No.24/KEPK-RSB/1/20 dan Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan No:KE/FK/0822/EC/2019.

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian menggunakan data rekam medis pasien rawat inap di RS Bethesda Yogyakarta dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2018. Subjek penelitian berupa rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi pasien dewasa (>18 tahun) yang mendapatkan terapi antibiotik amikasin baik empirik maupun definitif, minimal selama 72 jam rawat inap, terdapat informasi kadar serum kreatinin minimal sebanyak 2x pada sebelum dan selama atau sesudah pemberian antibiotik amikasin. Pasien

hemodialisis dieksklusi dalam penelitian ini. Penentuan besar sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan *pilot study* dahulu di RS Bethesda Yogyakarta. Sejumlah 80 rekam medis pasien rawat inap memenuhi kriteria inklusi penelitian.

### Pengumpulan Data

Teknik pengambilan sampel penelitian dengan *convenience sampling* yang diperoleh dari rekam medik pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk mendapatkan rekam medis yang sesuai dimulai dengan penelusuran rekam medis pasien yang mendapatkan antibiotik amikasin pada tahun 2017-2018 yang diperoleh melalui bagian instalasi farmasi kemudian diteruskan kepada bagian instalasi catatan medik (ICM) untuk dilakukan pengumpulan data. Data rekam medik pasien dikumpulkan meliputi identitas pasien (jenis kelamin dan umur), diagnosis, data laboratorium (serum kreatinin dan *white blood cells*) dan peresepan antibiotik (nama obat, rute pemberian, dosis, frekuensi, dan lama pemberian obat). Data serum kreatinin pasien diukur oleh analis laboratorium sebanyak 2x yaitu sebelum penggunaan amikasin (*pre*) dan minimal 72 jam setelah penggunaan amikasin (*post*).

### Analisis Data

Analisis data dilakukan beberapa tahapan, pertama menghitung *creatinine clearance* pasien berdasarkan rumus *Cockcroft and Gault*. Perhitungan *creatinine clearance* pasien dilakukan pada pasien dengan kadar serum kreatinin tidak normal (lebih dari 1,3 mg/dL pada pria, dan >1,1 mg/dL pada wanita), sedangkan pada pasien dengan serum kreatinin normal tidak dilakukan perhitungan ClCr karena kecepatan eliminasi normal sehingga dosis amikasin diberikan sesuai referensi *Drug Information Handbook* (DIH). Kedua setelah menghitung ClCr, selanjutnya menghitung rasionalitas dosis berdasarkan rumus *Giusty Huyton*, kemudian mengidentifikasi kejadian efek nefrotoksik dan terakhir mengevaluasi hubungan rasionalitas dosis amikasin dengan kejadian nefrotoksik.

### Perhitungan Klirens Kreatinin

Perhitungan klirens kreatinin dilakukan berdasarkan rumus *Cockcroft and Gault* sebagai berikut:

Perempuan:

$$\text{Clcr} \frac{\text{mL}}{\text{menit}} = \frac{140 - \text{usia (tahun)} \times \text{IBW (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \times 0,85$$

Laki-laki:

$$\text{Clcr} \frac{\text{mL}}{\text{menit}} = \frac{140 - \text{usia (tahun)} \times \text{IBW (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

Dimana *Ideal Body weight (IBW)* dihitung dengan rumus: Laki-laki: 50 kg {2,3 x (Tinggi Badan -150(cm))} x 2,3; Perempuan: 45,5 kg {2,3 x (Tinggi Badan -150(cm))} x 2,3

Penilaian rasionalitas dosis amikasin

Penilaian rasionalitas dosis amikasin menggunakan referensi *Drug Information Handbook* (DIH) edisi 23 tahun 2014 untuk pasien dengan SCr normal, sedangkan pasien dengan SCr tidak normal dilakukan perhitungan menggunakan rumus *Giusty Huyton* untuk selanjutnya melakukan perhitungan kadar tunak maksimum ( $C_{ss}^{max}$ ) dan kadar tunak minimum ( $C_{ss}^{min}$ ) secara intravena bolus lambat selama 30 menit. Rasionalitas pendosisan amikasin mengacu pada DIH (*Drug Information Handbook*) dan berdasarkan kadar tunak maksimum ( $C_{ss}^{max} = 20-40 \text{ mg/dL}$ ) dan kadar tunak minimum ( $C_{ss}^{min} = 5-10 \text{ mg/dL}$ ). Rumus perhitungan *Giusty Huyton* pada persamaan:

$$G = \frac{k_u}{k_n} = 1 - \left\{ 1 - \frac{Cl_{cr}^u}{Cl_{cr}^n} \right\}$$

Keterangan: G = Ratio fraksi obat yang diekskresikan ginjal dan klirens kreatinin dari penderita uremia (Ratio *Giusty-Hayton*).

Rumus perhitungan kadar tunak maksimum ( $C_{ss}^{max}$ ) dan kadar tunak minimum ( $C_{ss}^{min}$ ) secara intravena bolus lambat pada persamaan:

$$C_{ss}^{max} = \frac{D/t}{k \cdot V_d} (1 - e^{-kt}) \times \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ss}^{min} = C_{ss}^{max} \times e^{-k\tau}$$

Keterangan:  $C_{ss}^{max}$ : kadar maksimum pada saat steady state;  $C_{ss}^{min}$ : kadar minimum pada saat steady state; D : Dosis antibiotic; Vd : Volume distribusi;  $\tau$  : interval pemberian antibiotic; t: lama infus obat; T : Selisih antara interval pemberian obat dan lama infus obat (Bauer, 2008; Wahyono, 2013)

Dosis amikasin dikategorikan rasional apabila dosis yang diberikan sesuai dengan dosis referensi yang diacu yaitu DIH (*Drug Information Handbook*) dan kadar tunak maksimum serta kadar tunak minimum masuk dalam rentang terapi yaitu  $C_{ss}^{max} = 20-40 \text{ mg/dL}$

dan  $C_{ss}^{min} = 5-10$  mg/dL. Dosis amikasin dikategorikan tidak rasional apabila dosis amikasin yang diberikan kurang atau lebih dari dosis yang tertera pada referensi DIH (*Drug Information Handbook*) serta kadar tunak maksimum dan kadar tunak minimum berada di luar rentang terapi.

#### Identifikasi Efek Samping Nefrotoksik

Nefrotoksik didefinisikan sebagai adanya peningkatan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dL (0.045 mmol/L) dari nilai *baseline* yang diamati sebelum digunakan dan 48 jam setelah pemberian atau selama penggunaan aminoglikosida dan atau ada keterangan fungsi ginjal menurun dari klinisi atau dokter yang merawat. Faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping nefrotoksik meliputi usia, penggunaan antibiotik lain dan penyakit komorbid seperti diabetes melitus, hipertensi, CHF (*Congestive Heart failure*) dan sepsis. Faktor-faktor ini merupakan variabel pengganggu juga dianalisis dalam penelitian ini.

#### Evaluasi hubungan rasionalitas dosis amikasin dengan kejadian nefrotoksik

Analisis data penelitian menggunakan *Statistical Package for the Social Science (SPSS) Software*. Uji *Chi-square* digunakan untuk menentukan hubungan kesesuaian dosis dan kejadian nefrotoksitas. Bila syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi, digunakan uji *Fisher*. Pengaruh variabel pengganggu dianalisis menggunakan analisis *multivariate regresi logistic*. Tingkat signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini adalah  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh subjek sebanyak 80 kasus dengan diagnosis penyakit yang mengindikasikan penggunaan amikasin diantaranya sepsis, ulkus diabetes mellitus (DM), pneumonia, Infeksi luka operasi (ILO), fraktur, *tuberculosis* (TBC), abses perianal, meningoencephalitis, osteomyelitis, splenomegali dan tetanus. Informasi karakteristik pasien meliputi: usia, jenis kelamin, kadar serum kreatinin, penggunaan antibiotik kombinasi, serta ada tidaknya penyakit komorbid. Karakteristik subjek penelitian dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel Data yang diperoleh menunjukkan pasien yang mendapatkan terapi amikasin

berdasarkan jumlah usia terbanyak adalah pasien dewasa yaitu >18 tahun sampai dengan 59 tahun sebesar 51 pasien (63,7%) dan populasi lansia 60 tahun keatas sebesar 29 pasien (36,3%). Pasien dengan populasi remaja lebih banyak dari populasi lansia dikarenakan penggunaan antibiotik amikasin jarang diberikan pada lansia disebabkan oleh efek samping nefrotoksik antibiotik amikasin yang lebih rentan terjadi pada populasi lansia (Pratiwi, 2018).

Proporsi pasien yang mendapatkan terapi amikasin berdasarkan jenis kelamin laki-laki dengan total 50 pasien (62,5%) lebih banyak dari jenis kelamin perempuan dengan total 30 pasien (37,5%). Populasi laki-laki lebih banyak dikarenakan faktor hormon mempengaruhi kejadian infeksi. Hormon estrogen yang dominan pada perempuan mempunyai peran pada stimulasi kekebalan, baik seluler maupun humoral, sedangkan hormon androgen memicu anti-inflamasi. Hormon estrogen pada wanita akan mengeluarkan mediator inflamasi untuk menstabilkan dan meningkatkan reaksi imunitas bila terjadi infeksi. Hormon testosteron menghambat pengeluaran mediator inflamasi sehingga akan mengganggu respon inflamasi ketika terjadi infeksi (Falagas dkk., 2007).

Proporsi pasien yang mendapatkan terapi amikasin lebih banyak mendapatkan kombinasi dengan antibiotik lain sebanyak 74 pasien (92,5%) dibandingkan amikasin tunggal sebanyak 6 pasien (7,5%). Hal ini dikarenakan pemilihan aminoglikosida sebagai salah satu unsur dalam kombinasi antibiotik terutama bila dikombinasikan dengan beta laktam merupakan pilihan yang rasional karena mempunyai efek sinergi antara kedua kelompok antibiotik tersebut (Katzung, 2018). Pasien yang mendapatkan terapi amikasin lebih banyak memiliki penyakit komorbid sebanyak 42 pasien (52,5%) dibandingkan yang tidak memiliki penyakit komorbid sebanyak 38 pasien (47,5%). Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi amikasin dengan komorbid memiliki persentase yang lebih tinggi. Adapun komorbid yang diderita oleh pasien yang menerima antibiotik amikasin adalah hipertensi, diabetes mellitus, *Congestive Heart Failure*, dan sepsis.

Pasien yang mendapatkan terapi amikasin lebih banyak memiliki kadar serum

**Tabel I. Karakteristik Pasien Rawat Inap Pada Penggunaan Amikasin Tahun 2017-2018**

Karakteristik	Kerasional Peresepan		Total Persen (%)
	Rasional (n/%)	Tidak Rasional (n/%)	
<b>Usia (Tahun)</b>			
18 - 59	30 (58,8%)	21 (41,2%)	51 (63,7%)
> 59	13 (44,8%)	16 (55,2%)	29 (36,3%)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki - laki	28 (56%)	22 (44%)	50 (62,5%)
Wanita	15 (50%)	15 (50%)	30 (37,5%)
<b>Penggunaan AB Lain</b>			
Ada	39 (52,7%)	35 (47,3%)	74 (92,5%)
Tidak Ada	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (7,5%)
<b>Penyakit Komorbid</b>			
Ada	20 (47,6%)	22 (52,4%)	42 (52,5%)
Tidak Ada	23 (60,5%)	15 (39,5%)	38 (47,5%)
<b>Serum Kreatinin Awal</b>			
Normal	42 (68,9%)	19 (31,1%)	61 (76,3%)
Tidak Normal	1 (5,3%)	18 (94,7)	19 (23,7%)

**Tabel II. Rasionalitas Pendosisan Antibiotik Amikasin**

Rasionalitas Pendosisan	Jumlah kasus	Persentase (%)
Rasional	43	53,75
Tidak Rasional	37	46,25
dosis terlalu tinggi	18	48,65
dosis terlalu rendah	19	51,35
Total	80	100

kreatinin awal normal yaitu sebesar 61 pasien (76,3%) dibandingkan dengan kadar serum kreatinin tidak normal sebesar 19 pasien (23,7%). Kadar serum kreatinin (SCr) normal adalah 0,7-1,3 mg/dL pada pria dan 0,6-1,1 mg/dL pada wanita. Kadar serum kreatinin (SCr) tidak normal adalah >1,3 mg/dL untuk pria dan > 1,1 mg/dL untuk wanita. Kreatinin serum laki-laki lebih tinggi daripada perempuan karena massa otot yang lebih besar pada laki-laki. Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatinin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena dipengaruhi oleh protein dari diet. *The National Kidney Disease Education Program* merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus (Verdiansah, 2016). Aminoglikosida merupakan salah satu antibiotik yang paling besar dieliminasi melalui ginjal dalam bentuk aktif, serta memiliki efek samping yang

mempengaruhi ginjal (nefrotoksik) dan jaringan pendengaran (ototoksik) (Novoa dkk., 2011). sehingga pemberian terapi amikasin perlu dilakukan monitoring klirens kreatinin dan penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal. Pemberian antibiotik aminoglikosida pada pasien dengan monitoring klirens kreatinin dapat membantu klinisi untuk melakukan pencegahan dan penatalaksanaan lebih awal agar mencegah progresivitas gangguan ginjal.

#### **Rasionalitas Dosis Amikasin dan Pengaruhnya terhadap Efek Nefrotoksik**

Aminoglikosida sebagian besar diekskresikan melalui ginjal sehingga pengaturan dosis perlu dilakukan disesuaikan dengan fungsi ginjal (Bauer, 2008). Rasionalitas pendosisan amikasin mengacu pada DIH (*Drug Information Handbook*) edisi 23 tahun 2014 dan berdasarkan kadar C<sub>max</sub> dan C<sub>min</sub>. Persentase rasionalitas pendosisan amikasin yang telah diamati dapat dilihat pada II.

Pada Tabel dapat dilihat ketidakrasionalan pendosisan amikasin sebesar

**Tabel III. Perubahan Serum Kreatinin Sebelum dan Sesudah Penggunaan Amikasin**

No	Usia (Tahun)	SCr Sebelum (mg/dL)	SCr Sesudah (mg/dL)	Perubahan SCr (mg/dL)
1	60	0,48	1,1	0,62
2	28	1,13	1,89	0,76
3	53	1,08	1,7	0,62
4	72	0,57	1,12	0,55
5	52	0,74	1,26	0,52
6	69	2,45	3,71	1,26

46,25% atau sebanyak 37 pasien dan pasien yang mendapatkan dosis yang rasional sebanyak 43 pasien (53,75%). Dosis dikatakan rasional bila keseluruhan pendosisan sesuai dengan referensi DIH edisi 23 tahun 2014 dan atau berdasarkan perhitungan *Giusty Huyton* kadar Cmax dan Cmin masih dalam rentang terapi. Dosis masih dikatakan rasional jika selisih dosis yang diberikan dengan aturan yang diacu memiliki rentang 10%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Pratiwi (2018) yang mengidentifikasi 9 dari 50 pasien mendapatkan dosis aminoglikosida tidak rasional. Penelitian Pramono (2020) melaporkan hasil evaluasi pendosisan pasien infeksi yang mendapatkan amikasin sebanyak 41 dari 47 pasien dan gentamisin sebanyak 87 dari 91 pasien pemberian dosis kurang dari dosis yang dianjurkan. Penelitian Alahdal dan Elberry (2012) menambahkan dari 502 obat yang diamati, sebanyak 196 obat (39%) membutuhkan penyesuaian dosis dimana 92 obat (46,9%) dilakukan penyesuaian dosis dan 104 obat (53,1%) tidak dilakukan penyesuaian dosis. Sebagian besar obat yang membutuhkan penyesuaian dosis adalah antibiotik (39,8%). Penelitian Kato dkk (2017) menyarankan pemberian dosis amikasin 15 mg/kgBB sekali sehari sebagai dosis awal untuk mencapai target farmakodinamik dengan toksisitas lebih rendah.

Aminoglikosida biasanya diberikan secara intravena sebagai infus 30-60 menit, menghasilkan kadar puncak dalam darah 30-90 menit, waktu paruh normal aminoglikosida 2-3 jam, meningkat 24-48 jam pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Semua aminoglikosida bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Nefrotoksitas menyebabkan peningkatan kadar serum kreatinin atau berkurangnya klirens kreatinin, meskipun indikasi paling awal sering berupa peningkatan serum aminoglikosida. Nefrotoksitas biasanya

reversibel dan ringan. Efek ini terjadi pada 5-20% pasien yang mendapatkan aminoglikosida lebih dari 5 hari. Toksisitas aminoglikosida memerlukan penyesuaian dosis (Katzung, 2012)

Hubungan antara rasionalitas dosis amikasin dan kejadian nefrotoksik dianalisis menggunakan *Chi-Square*. Tabel IV menunjukkan hubungan rasionalitas dosis amikasin dan pengaruhnya terhadap fungsi ginjal (efek nefrotoksik). Hasil yang diperoleh menunjukkan pasien yang mendapatkan dosis rasional dan tidak mengalami efek samping penurunan fungsi ginjal sebanyak 40 pasien (93,0%), mengalami efek samping sebanyak 3 pasien (7%). Sedangkan pasien yang mendapatkan dosis tidak rasional dan tidak mengalami efek samping sebanyak 34 pasien (91,89%) dan mengalami efek samping sebesar 3 pasien (8,11%). Data pengamatan pasien yang mengalami peningkatan SCr dapat dilihat pada tabel III.

Pada tabel III terdapat enam pasien mengalami peningkatan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dL dari *baseline* (mengalami efek nefrotoksik). Efek nefrotoksik terjadi lebih banyak pada pasien dengan serum kreatinin normal sebanyak 5 pasien dan serum kreatinin tidak normal sebanyak 1 pasien. Efek nefrotoksik terjadi pada pasien dengan usia 18-59 tahun sebanyak 3 pasien dan usia >59 tahun sebanyak 3 pasien. Peningkatan serum kreatinin terlihat berturut-turut pada hari ke-6, ke-5, ke-8, ke-10, ke-5, dan ke-4 setelah pemakaian antibiotik amikasin. Peningkatan kadar serum kreatinin dapat terjadi karena beberapa hal seperti keadaan patologi yang menyebabkan kenaikan atau penurunan volume distribusi. Obat yang bersifat polar akan sulit menembus membrane sehingga distribusi obat ke dalam jaringan akan lebih lambat misalnya obat golongan aminoglikosida. Jika berat badan

**Tabel IV. Hubungan Rasionalitas Pendosisan Amikasin Terhadap Efek Nefrotoksik**

Rasionalitas dosis amikasin	Efek nefrotoksik		Total	<i>P</i> <0,05
	Tidak Ada n (%)	Ada n (%)		
Rasional	40 (93,0%)	3 (7%)	43 (53,75%)	1,000*
Tidak Rasional	34 (91,89%)	3 (8,11%)	37 (46,25%)	
Total	74 (92,5%)	6 (7,5%)	80 (100%)	

Keterangan: \*Uji Fisher's Exact Test

**Tabel V. Hasil Analisis Bivariate dengan Fisher's Exact Test Pengaruh Sosiodemografi Penelitian terhadap Efek Samping**

Karakteristik	Efek samping		$\chi^2$ <i>p</i> <0,25
	Mengalami Efek samping (n/%)	Tidak Mengalami Efek samping (n/%)	
<b>Usia</b>			
18 – 59	3 (5,9%)	48 (94,1%)	0,662
> 59	3 (10,3%)	26 (89,7%)	
<b>Penggunaan Antibiotika Lain</b>			
Ada	5 (6,8%)	69 (93,2%)	0,384
Tidak Ada	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
<b>Penyakit Komorbid</b>			
Ada	3 (7,1%)	39 (92,9%)	1,000
Tidak Ada	3 (7,9%)	35 (92,1%)	

Keterangan: karena tidak ada variabel yang memenuhi syarat uji lanjutan *multivariate* sehingga tidak perlu dilakukan uji *multivariate*.

digunakan untuk menentukan besarnya dosis, maka dapat terjadi kelebihan estimasi pendosisan. Pemberian dosis besar dan interval panjang akan menyebabkan terjadinya fluktuasi yang besar antara kadar puncak dan kadar palung, sehingga dapat terjadi kemungkinan melebihi kadar toksik. Kadar obat yang berada dibawah maupun diatas rentang terapeutik akan mengakibatkan toksisitas maupun inefektivitas suatu obat (Wahyono, 2013). Meminimalisir peningkatan kadar serum kreatinin pada penggunaan aminoglikosida dapat dilakukan dengan membatasi penggunaan selama kurang dari 7 hari, melakukan pemantauan farmakokinetik obat dan menghindari pemberian dosis lebih besar (Wargo dan Edwards, 2014).

Berdasarkan uji Fisher's Exact Test menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara rasionalitas dosis amikasin dengan kejadian efek samping (*p*>0,05). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Pratiwi (2018) menyatakan peningkatan SCr tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan rasionalitas

dosis dan estimasi kadar aminoglikosida dalam darah terkait kadar palung dan puncak. Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat mempengaruhi terjadinya nefrotoksitas, seperti usia, komorbid penyakit, penggunaan aminoglikosida multidosis atau menggunakan lebih dari 3 hari, serta menggunakan antibiotik yang bersifat nefrotoksik. Data analisis *bivariate* untuk mengetahui hubungan variabel pengganggu atau perancu terhadap efek nefrotoksik dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel V menyajikan hasil analisis *bivariate* dengan Fisher's Exact Test pengaruh sosiodemografi. Karakteristik usia tidak berpengaruh signifikan terhadap timbulnya efek nefrotoksik (*p*=0,662). Namun demikian persentase jumlah subjek yang mengalami nefrotoksik lebih besar pada subjek lansia (10.3 %) dibandingkan subjek dengan usia yang lebih muda (5.9%). Rachman dkk (2011) menyatakan bahwa pada usia lanjut organ-organ tubuh secara keseluruhan mengalami penurunan terutama fungsi ginjal dan hati. Kecepatan aliran darah ginjal pada usia dewasa

349-485 ml/menit, pada usia lanjut 349-485 ml/menit yang berkurang dari 628-689 ml/menit, laju filtrasi glomerulus menurun antara 0,40-1,02 ml/menit setiap tahunnya (Aymanns dkk., 2010). Proses penuaan alami menyebabkan penurunan fungsi ginjal glomerulus sebanyak 30-35%, yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal sampai 50%. Kadar kreatinin serum bisa normal atau mendekati normal karena adanya penurunan massa otot, tetapi bersihan kreatinin akan menurun (Wiffen dkk., 2010).

Hasil analisis *bivariate* pada karakteristik penyakit komorbid tidak ditemukan hasil yang signifikan ( $p=1,000$ ) yang berarti tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara komorbid dengan efek nefrotoksik amikasin. Penelitian Arsono (2005) menyatakan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg dan kadar kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl, dapat menyebabkan kejadian gagal ginjal terminal sebesar 27%. Kejadian gagal ginjal terminal pada penderita DM dengan hipertensi diastolik mencapai 15 kali dibandingkan dengan tekanan darah diastolik yang normal dan risiko kejadian karena kadar kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl mencapai 11 kali.

Pada faktor penggunaan antibiotik lain juga tidak terdapat pengaruh yang signifikan ( $p=0,384$ ). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Hidayati dkk (2016) menyatakan penggunaan antibiotik yang diekskresikan sebagian besar melalui ginjal tidak memperlihatkan dampak yang buruk pada fungsi ginjal pasien. Berdasarkan hasil uji *bivariate Fisher's Exact Test* pada tabel IV tidak diperoleh karakteristik sosiodemografi yang memenuhi syarat untuk dilanjutkan dengan uji *multivariate* ( $p<0,25$ ), sehingga analisis dapat dihentikan sampai tahap *bivariate*.

Penelitian ini menunjukkan tidak ada pengaruh rasionalitas pendosisan amikasin dengan kejadian efek nefrotoksik. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor yaitu waktu pengamatan kadar serum kreatinin setelah penggunaan amikasin yang relatif singkat. Namun secara klinik menggambarkan rasionalitas pendosisan amikasin mempengaruhi fungsi ginjal. Penyesuaian dosis perlu dilakukan untuk meminimalisir kejadian efek nefrotoksik ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus melalui serum kreatinin yang meningkat. Jika kemampuan penyaringan ginjal melalui filtrasi glomerulus berkurang, maka terjadi peningkatan serum kreatinin yang

mencerminkan gangguan ginjal (Endriastuti, 2014).

Keterbatasan pada penelitian ini (*study limitations*) berupa jumlah subjek penelitian yang lebih besar dan evaluasi terhadap faktor lain yang mempengaruhi timbulnya nefrotoksitas perlu dilakukan untuk melihat pengaruh dosis aminoglikosida terhadap timbulnya nefrotoksitas secara komprehensif serta estimasi kadar amikasin dalam darah dihitung menggunakan parameter farmakokinetik yang berasal dari literatur sehingga belum tentu menggambarkan keadaan pasien sebenarnya.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 37 (46,25%) pasien mendapatkan amikasin dengan dosis tidak tepat. Hal ini perlu mendapatkan perhatian dari farmasis bangsal untuk meningkatkan perannya dalam mendukung penggunaan obat yang rasional. Perlu penelitian lebih lanjut dengan mengukur kadar aminoglikosida (amikasin) dalam darah pasien untuk menetapkan dosis yang tepat bagi pasien untuk meminimalkan efek nefrotoksik dari penggunaan amikasin.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Farmasi UGM atas dana penelitian melalui Hibah Penelitian Tesis. Ucapan terimakasih juga diucapkan kepada RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta dan RS Bethesda Yogyakarta sebagai tempat penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alahdal, A.M. dan Elberry, A.A., 2012, Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **20**: 217-220, URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016411001162>
- Arsono, S., 2005, Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Kejadian Gagal Ginjal Terminal (Studi Kasus Pada Pasien RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto). URL:<http://eprints.undip.ac.id/5252/>
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., dan Czock, D., 2010, Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clinical*



- Journal of the American Society of Nephrology*, **5**: 314–327. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056753/>
- Bauer, L.A., 2008., *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Mc Graw-Hill Medical, New York.
- De Jager, P. dan van Altena, R., 2002. Hearing Loss and Nephrotoxicity in Long-Term Aminoglycoside Treatment in Patients with Tuberculosis. URL:<https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/2002/00000006/00000007/art00012#> (diakses tanggal 27/6/2019).
- Departemen Kesehatan, 2011, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. URL : <https://farmalkes.kemkes.go.id/en/peraturan/permenkes/>
- Endriastuti, N.E., 2014, Hasil Evaluasi Pendosisan Gentamisin pada Pasien Pneumonia Berat di Bangsal Anak Rawat Inap RSUP DR. Sardjito Yogyakarta, Gajah Mada Yogyakarta, Yogyakarta.
- Falagas, M.E., Mourtzoukou, E.G., dan Vardakas, K.Z., 2007. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine*, **101**: 1845–1863. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544265/>
- Gilman, G., 2012. *Dasar Farmakologi Terapi*, 10th ed. EGC, Jakarta.
- Hidayati, H., Arifin, H., dan Raveinal, R., 2016, Kajian Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis dengan Gangguan Ginjal. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **2**: 129–137. URL: <http://jsfk.ffarmasi.unand.ac.id/index.php/jsfk/article/view/75>
- Hoste, E.A.J., Lameire, N.H., Vanholder, R.C., Benoit, D.D., Decruyenaere, J.M.A., dan Colardyn, F.A., 2003, Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**: 1022–1030. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660337/>
- Karnatovskaia, L.V. dan Festic, E., 2012. Sepsis: A Review for the Neurohospitalist. *The Neurohospitalist*, **2**: 144–153. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726110/>
- Kato, H., Hagihara, M., Hirai, J., Sakanashi, D., Suematsu, H., Nishiyama, N., dkk., 2017. Evaluation of amikacin pharmacokinetics and pharmacodynamics for optimal initial dosing regimen. *Drugs in R&D*, **17**: 177–187. URL:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40268-016-0165-5.pdf>
- Katzung, B.G., 2012. *Farmakologi Dasar Dan Klinik: Terjemah Basic and Clinical Pharmacology Twelve Edition*, 12th ed. Buku Kedokteran EGC.
- Katzung, B.G., 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th ed. Mc Graw-Hill Education, Departement of Cellular & Molecular Pharmacology University of California, San Francisco.
- Martínez-Salgado, C., López-Hernández, F.J., dan López-Novoa, J.M., 2007. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **223**: 86–98. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07002207>.
- Novoa, J.M.L., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A.I., dan Lopez-Hernandez, F.J., 2011, New Insights into The Mechanism of Aminoglycoside Nephrotoxicity: An Integrative Point of View | Elsevier Enhanced Reader. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861826/> (diakses tanggal 21/5/2019).
- Oliveira, J.F.P., Silva, C.A., Barbieri, C.D., Oliveira, G.M., Zanetta, D.M.T., dan Burdmann, E.A., 2009. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**: 2887–2891. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704674/>
- Pramono, Z.D., 2020, Evaluasi Kesesuaian Dosis dan Clinical Outcome Amikasin dan Gentamisin di NICU (Neonatal Intensive Care Unit) RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA, Magister Farmasi Klinik, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Pratiwi, T.A., 2018, Evaluasi Pendosisan Aminoglikosida terhadap Efektivitas dan Fungsi Ginjal pada Pasien dengan Gangguan fungsi Ginjal, Univeritas Gajah Mada, Yogyakarta.

- Rachman, F., Julianti, H.P., Dan Pramono, D., 2011, Berbagai Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Lansia, Faculty of Medicine. URL : <http://eprints.undip.ac.id/33002/>
- Verdiansah, 2016, Pemeriksaan Fungsi Ginjak. *CKD-237*, 43, no 2. URL: <http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/25>
- Wahyono, D., 2013, *Farmakokinetik Klinik: Konsep Dasar Dan Terapan Dalam Farmasi Klinik*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wargo, K.A. dan Edwards, J.D., 2014. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. *Journal of Pharmacy Practice*, **27**: 573–577. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199523/>
- Wiffen, P., Mitchell, M., Snelling, M., dan Stoner, N., 2010. *Terjemah Oxford Handbook of Clinical Pharmacy : Farmasi Klinis Oxford*, Edisi pertama. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.