

Rasionalitas Regimen Dosis Gentamisin Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Dr. Kariadi Semarang (Kajian Terhadap Efektivitas Terapi Dan Peningkatan Serum Kreatinin)

Rationality of Gentamicin Dose Regiment in Hospitalized Patients at RSUP Dr. Kariadi Semarang (Study of Therapy Effectiveness and Increase of Serum Creatinine)

Arroyani Asa Dilaga, Djoko Wahyono, Fita Rahmawati*

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Fita Rahmawati: Email: malihahanun@yahoo.com

Submitted: 30-06-2021

Revised: 29-07-2021

Accepted: 29-07-2021

ABSTRAK

Gentamisin merupakan antibiotik dengan indeks terapi sempit serta bersifat nefrotoksik. Pencegahan nefrotoksisitas dan peningkatan efektivitas terapi dapat dilakukan melalui menyesuaikan regimen dosis. Penelitian bertujuan mengevaluasi rasionalitas dosis gentamisin serta mengetahui hubungan rasionalitas dosis dengan efektivitas terapi gentamisin dan efek peningkatan serum kreatinin. Penelitian menggunakan rancangan *cross sectional* dilakukan di RSUP Kariadi Semarang. Sejumlah 129 rekam medis pasien rawat inap tahun 2018- 2019 dipilih menggunakan tehnik *purposive sampling*. Kriteria inklusi meliputi usia pasien lebih dari 18 tahun, menggunakan gentamisin injeksi minimal 3 hari, data serum kreatinin minimal dua kali (sebelum dan selama menggunakan gentamisin). Kriteria efektivitas terapi membaik dan tidak membaik. Peningkatan serum kreatinin ditunjukkan dengan kenaikan sebesar 0,5 mg/dl atau lebih. Statistik bivariat *Fisher exact test* digunakan untuk mengetahui hubungan kedua variabel. Dosis rasional terdapat pada 19 (14,73%) pasien dengan hasil terapi 15 (11,63%) pasien membaik dan terjadi peningkatan sCr pada 5 (3,88 %) pasien. Dosis tidak rasional terdapat pada 110 (85,27%) pasien dimana 52 (40,31%) pasien membaik dan 31 (24,03%) pasien terjadi peningkatan sCr. Rasionalitas regimen dosis berhubungan dengan efektivitas terapi ($p < 0,05$) namun tidak berhubungan dengan peningkatan serum kreatinin ($p > 0,05$). Peran farmasi diperlukan dalam monitoring terapi pasien sehingga diharapkan dapat meningkatkan optimasi terapi dan menurunkan efek samping.

Kata kunci: Rasionalitas dosis; gentamisin; efektivitas terapi; peningkatan serum kreatinin

ABSTRACT

Gentamicin is antibiotic used as empirical therapy, especially for gram-negative bacterial. Gentamicin has narrow therapeutic index and nephrotoxicity. Prevention nephrotoxicity and increasing the effectiveness of gentamicin therapy can be done by adjusting the dosage regimen based on the patient's creatinine clearance value. This study aims to identify the rationality of gentamicin dose and determine the relationship between dose rationality and the effectiveness of gentamicin therapy and the effect of increasing serum creatinine in RSUP Dr. Kariadi Semarang. This study used a cross sectional design in RSUP Dr. Kariadi Semarang. A total of 129 medical records of hospitalized patients in 2018-2019 were selected using the purposive sampling technique. Inclusion criteria included the age of patient 18 years and over, there was information on serum creatinine at least twice (namely before and during or after receiving gentamicin therapy for at least 3 days/ 72 hours). effectiveness of therapy was divided into improve and not improve based of medical record. An increase in serum creatinine is defined as an increase in serum creatinine 0.5 mg/dL or more than from baseline values. Bivariate statistics Fisher exact test was used to determine the relationship between the two variables. A total of 19(14.73%) patients received a rational dose of gentamicin where 15 (11.63%) patients gave improved therapeutic and an increase in sCr of more than 0.5 mg/dl in 5 (3.88%) patients. A total of 110 (85.27%) patients received a irrational dose of gentamicin where 50 (38,76%) patients gave improved therapeutic results and an increase in sCr of more than 0.5 mg/dl in 31 (24,03%) patients. The rationale of the dose regimen had a significant relationship with the effectiveness of therapy ($p = 0.013$) and did not have a significant relationship with the effect

of increasing serum creatinine ($p = 0.555$). Pharmacists is needed improve in monitoring patient drug therapy so that it is expected to increase effectiveness therapy and reduce side effects.

Keywords: Dosage rationale; gentamicin; therapeutic efficacy; increase in serum creatinine

PENDAHULUAN

Gentamisin merupakan antibiotika dengan stabilitas yang baik, memiliki efek bakterisidal cepat, menunjukkan efek bersinergi dengan antibiotik betalaktam, tingkat kejadian resisten rendah dan harga yang murah (Wargo dan Edwards, 2014). Gentamisin termasuk kategori antibiotik *concentration dependent* dimana dosis yang tinggi dibutuhkan untuk mencapai efek antibakteri. Gentamisin sebagian besar diekskresikan melalui ginjal sehingga pengaturan dosis perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal (Bauer, 2008). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pratiwi (2018) tentang evaluasi dosis aminoglikosida pada pasien gangguan ginjal kronis di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan terdapat adanya 41 (82%) kasus pendosisan tidak rasional dari 50 kasus.

Regimen penggunaan antibiotik yang tepat dapat menurunkan resistensi, meningkatkan efektivitas terapi, menurunkan kejadian efek samping dan menurunkan biaya terapi (Simoens, 2011; Li dkk., 2017). Pertimbangan parameter farmakokinetik terutama penyesuaian dosis agar kadar obat berada pada rentang kadar maximum dan minimum serta monitoring serum kreatinin (sCr) untuk melihat adanya kenaikan selama penggunaan gentamisin. Pencegahan nefrotoksisitas dan peningkatan efektivitas terapi antibiotik gentamisin dapat dilakukan dengan penyesuaian regimen dosis berdasarkan nilai klirens kreatinin (ClCr) pasien (Alahdal dan Elberry, 2012). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi rasionalitas dosis gentamisin serta mengetahui hubungan rasionalitas dosis dengan efektivitas terapi gentamisin dan efek peningkatan serum kreatinin.

METODE

Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *cross sectional* dengan menganalisis data rekam medik pasien rawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kehatan

RSUP DR. Kariadi Semarang No. 307/EC/KEPK-RSDK/2019.

Subyek penelitian

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa data rekam medis pasien rawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 2018-2019 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien rawat inap dengan usia 18 tahun ke atas yang menggunakan gentamisin injeksi minimal 3 hari/72 jam pemakaian dan terdapat data pemeriksaan laboratorium untuk serum kreatinin minimal sebanyak dua kali, sebelum dan sesudah pemakaian injeksi gentamisin. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien hemodialisis dan wanita hamil. Jumlah sampel penelitian minimal dihitung dengan rumus berikut (Dahlan, 2013):

$$n = \frac{Z^2 \times P(1 - P)}{d^2}$$

n= jumlah sampel; Z= tingkat kepercayaan 95% atau sig 0,05; P= proporsi makimal estimasi; d= sampling eror 10%

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5(1 - 0,5)}{0,1^2}$$

n= 96,04- 96

Jumlah minimal sampel pada penelitian ini 96 data rekam medis pasien. Pada penelitian ini digunakan 129 sampel rekam medis pasien rawat inap. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan tehnik *purposive sampling*.

Evaluasi dosis Gentamisin

Rasionalitas regimen dosis dilihat dari informasi pemberian dosis gentamisin yang tertera pada rekam medis. Rasionalitas dosis regimen ditentukan dalam beberapa tahap. Tahap pertama dilakukan penilaian terhadap serum kreatinin pasien. Pasien dengan nilai serum kreatinin normal maka penentuan dosis disesuaikan dengan referensi *Drug information Hand Book (DIH)* tahun 2015 (APhA's, 2015). Jika nilai serum kreatinin pasien lebih dari 1,3 mg/dl, regimen dosis rasional dilihat dari

estimasi perhitungan farmakokinetik menggunakan persamaan *Giusty-Huyton* yaitu masuk rentang nilai Cmax dan Cmin sesuai dengan penyakitnya. Dosis dikatakan rasional bila selisih pada rentang 10% dari dosis aturan yang diacu (Pratiwi, 2018).

Tahap berikutnya melakukan perhitungan dosis sesuai dengan kriteria diatas. Pada pasien dengan nilai serum kreatinin normal, ditentukan lebih dahulu nilai CrCl yang dihitung menggunakan rumus *Cockcroft-Gault* dan dibandingkan dengan pustaka DIH (2015). Menurut DIH (2015) perhitungan dosis gentamisin berdasarkan berat badan dan jenis penyakit infeksi. Dosis yang disarankan berdasarkan DIH untuk penyakit pneumonia, sepsis, infeksi intraabdominal, meningitis atau penyakit yang disebabkan *Pseudomonas* yaitu sebesar 5-7 mg/kgBB perhari dibagi setiap 8-24 jam; ulkus dan edokarditis yaitu sebesar 3 mg/kgBB perhari dibagi setiap 8-24 jam; ISK: 1,5-5 mg/kgBB perhari dibagi setiap 8-24 jam (APhA's, 2015).

Rumus *Cockcroft and Gault* (Wahyono, 2013):

$$ClCr = \frac{ml}{menit} = \frac{140 - usia (tahun) \times IBW (kg)}{72 \times serum \text{ kreatinin } (mg/dl)}$$

Pada pasien dengan nilai serum kreatinin pasien lebih dari 1,3 mg/dl, maka perhitungan estimasi kadar puncak Cmax dan palung Cmin gentamisin dilakukan dari perhitungan klirens kreatinin pasien terlebih dahulu yang menggunakan persamaan *Cockcroft and Gault*, dilanjutkan dengan perhitungan nilai volume distribusi pasien dimana nilai Vd gentamisin yaitu 0,25 L/kg.

Rentang nilai Cmax gentamisin disesuaikan dengan kondisi klinik penyakit pasien, dimana untuk infeksi pneumonia atau sepsis atau terinfeksi gram negative seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp* nilai Cmax nya yaitu 8-10 mg/L, infeksi intraabdominal nilai Cmax nya yaitu 5-7 m/L, sedangkan untuk infeksi saluran kemih (ISK), endocarditis, ulkus atau disebabkan bakteri gram positif mempunyai nilai rentang Cmax 3-5 mg/L (Bauer, 2008). Sedangkan nilai rentang Cmin gentamisin yaitu 0,5 - 2 mg/L (Wahyono, 2013).

Rumus Cmax (Wahyono, 2013):

$$Cmax = \frac{Dosis}{Vd} \times \frac{ClCru}{ClCrN}$$

Rumus Cmin (Wahyono, 2013):

$$Cmin = Cmax \cdot e^{-ku \cdot T}$$

Efektivitas terapi dan efek peningkatan serum kreatinin

Efektivitas terapi dibagi atas dua kategori yaitu membaik dan tidak membaik. Efektivitas terapi membaik apabila dalam rekam medis tertera hasil *assessment* dokter menyatakan pasien membaik setelah penggunaan antibiotika gentamisin. Sedangkan efektivitas tidak membaik apabila hasil *assessment* dokter menyatakan pasien tidak membaik atau tidak ada perubahan efektivitas terapi setelah penggunaan gentamisin.

Peningkatan serum kreatinin yaitu adanya peningkatan sCr lebih dari 0,5 mg/dL dari nilai *baseline*. Nilai *baseline* diamati sebelum menggunakan injeksi gentamisin, sedangkan peningkatan serum kreatinin diamati setelah 72 jam pemberian selama penggunaan gentamisin. Sedangkan serum kreatinin dikatakan tidak meningkat apabila tidak ada peningkatan sCr atau peningkatan sCr kurang dari 0,5 mg/dL dari nilai *baseline*, yang diamati sebelum penggunaan dan 72 jam setelah pemberian gentamisin (Paterson dkk., 1998; Koo dkk., 1996).

Variabel pengganggu

Beberapa hal dapat mempengaruhi efektivitas dan peningkatan sCr pada penelitian ini adalah usia, adanya penyakit infeksi penyerta, komorbid lain yaitu DM (Diabetes Melitus), hipertensi, gangguan hati, dan atau CHF (*Congestive Heart Failure*), penggunaan antibiotik atau obat lain yang memicu efek nefrotoksik dan yang mempengaruhi efektivitas terapi (Fleischmann dkk., 2015; Dipiro, 2008; Koda Kimble, 2009b; APhA's, 2015; Luna dkk., 2016).

Analisis Data

Hubungan rasionalitas pendosisan dengan efektivitas terapi dan peningkatan serum kreatinin dianalisis menggunakan *Fisher exact test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejumlah 129 data rekam medik pasien rawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 2018-2019. memenuhi kriteria inklusi.

Pada tabel 1 menunjukkan jenis kelamin laki-laki terdapat 68 pasien dan jumlah pasien jenis kelamin perempuan terdapat 61 kasus. Jumlah rentang usia terbanyak adalah usia 18-60 tahun yaitu sebesar 87 kasus dan geriatri (lebih dari 60 tahun) sebanyak 42 kasus, sedangkan rata-rata usia pasien dalam penelitian ini adalah $52,9 \pm 16,1$ tahun. Populasi geriatri lebih rentan terkena infeksi karena adanya penurunan sistem imun baik humoral maupun termediasi sel, namun populasi ini juga rentan mengalami nefrotoksitas akibat penggunaan gentamisin sehingga antibiotik tersebut jarang diberikan pada geriatri (Alldredge dkk., 2013 ; Weiskopf dkk., 2009).

Tabel I menunjukkan jumlah pasien laki-laki dalam penelitian ini lebih banyak dibandingkan perempuan terutama pada penyakit infeksi saluran pernafasan seperti pneumonia hal ini dapat disebabkan karena faktor risiko merokok, bertambahnya usia, dan penyakit kronik lainnya. Kebiasaan merokok dapat merusak epitel pada saluran nafas yang berfungsi menahan masuknya bakteri patogen (Falagas dkk., 2007).

Penyakit infeksi utama adalah penyakit infeksi yang menjadi tujuan utama terapi dan menjadi alasan pemberian antibiotik gentamisin. Penggunaan antibiotik gentamisin dapat diberikan secara definitif maupun empiris dengan memperhatikan data klinis dan epidemiologis yang tersedia (America dkk., 2007). Dalam penelitian ini infeksi utama yang paling banyak yaitu kasus pneumonia baik HAP (*Hospital acquired pneumonia*), HAP *late onset*, CAP (*Community associated pneumonia*) maupun VAP (*Ventillator associated pneumonia*). Gentamisin merupakan salah satu antibiotik empiris HAP untuk pasien resiko tinggi mortalitas atau menerima antibiotik IV (Intra Vena) 90 hari sebelumnya (Kalil dkk., 2016). Penyakit infeksi lainnya berupa sepsis, infeksi saluran kemih, ulkus diabetik, endokarditis infektif, intraabominal, meningitis.

Penggunaan gentamisin dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi. Bukti yang ada menunjukkan keuntungan yang lebih tinggi untuk terapi kombinasi pada pemilihan antibiotik empiris untuk perluasan cakupan dibandingkan efek sinergi atau pencegahan resistensi pada terapi definitif (Tamma dkk., 2012). Pemberian terapi kombinasi gentamisin dengan antibiotik lain terdapat 122 kasus dan pemberian getamisin secara tunggal terdapat 7

kasus. Kombinasi gentamisin dengan antibiotik lain juga dapat meningkatkan efektivitas terapi, memperluas spektrum terapi, mendapatkan mekanisme aksi yang berbeda dan menghindari risiko *multi drug resistance* (MDR) (Nicolle, 2005).

Hasil uji Fisher menunjukkan usia, jenis kelamin, serum kreatinin pasien, pola penggunaan antibiotik gentamisin, penyakit infeksi utama tidak berpengaruh terhadap efektivitas terapi ($p > 0,05$), hal ini berarti variabel tersebut tidak mempengaruhi efektivitas sebagai variabel yang diteliti. Sedangkan komorbid mempengaruhi hasil efektivitas terapi ($p < 0,05$) ditunjukkan pada tabel I.

Rasionalitas Regimen Dosis

Gentamisin sebagian besar diekskresikan melalui ginjal sehingga pengaturan dosisnya disesuaikan dengan fungsi ginjal (Bauer, 2008). Pada penelitian ini ditemukan ketidakrasionalan dosis sebesar 110 (85,27%) kasus dari 129 kasus dan regimen dosis yang rasional terdapat 19 (14,73%) kasus (Tabel 2). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi (2018) yang menyatakan bahwa dari 50 pasien yang mendapatkan terapi aminoglikosida, terdapat 9 (18%) pasien mendapatkan dosis aminoglikosida rasional. Penelitian Pramono (2020) yang dilakukan pada pasien rawat inap di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menyebutkan hasil evaluasi pendosisan pasien infeksi yang mendapatkan amikasin sebanyak 41 (87,23%) dari 47 pasien dan gentamisin sebanyak 87 (95,60%) dari 91 pasien mendapatkan pemberian dosis kurang dari dosis yang dianjurkan.

Hasil uji *Fisher's exact test* menunjukkan terdapat hubungan antara rasionalitas dengan efektivitas terapi ($p < 0,05$). Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pratiwi (2018) tentang evaluasi dosis aminoglikosida pada pasien gangguan ginjal kronis di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan rasionalitas pendosisan aminoglikosida tidak berpengaruh secara signifikan pada efek terapi ($p > 0,05$), hal ini dapat disebabkan jumlah kasus pada penelitian ini lebih banyak sehingga bisa mempresentasikan lebih baik.

Ketidakrasionalan regimen dosis pada pasien dengan kreatinin normal disebabkan oleh dosis yang kurang (*underdose*)

Tabel I. Data karakteristik pasien penggunaan gentamisin di RSUP Dr. Kariadi tahun 2018- 2019

Karakteristik	Jumlah Kasus (%)		
	Total kasus (N = 129)	Efektivitas terapi membaik	Efektivitas terapi tidak membaik
Jenis Kelamin			
Laki-laki	68 (52,71%)	34 (26,36%)	34 (26,36%)
Perempuan	61 (47,29%)	33 (25,58%)	28 (21,71%)
Usia (tahun)			
18-60	87 (67,44%)	49 (37,98%)	38 (29,46%)
>60	42 (32,56%)	18 (13,95%)	24 (18,60%)
Serum kreatinin (mg/dL)			
< 1,3	98 (75,97%)	51 (39,53%)	47 (36,43%)
>1.3	31 (24,03%)	16 (12,40%)	15 (11,63%)
Penggunaan antibiotik			
Tunggal	7 (%)	1 (0,78%)	6 (4,65%)
Kombinasi	122 (%)	66 (51,16%)	55 (42,64%)
Penyakit Infeksi Utama			
Sepsis	13 (10,08%)	3 (2,33%)	10 (7,75%)
Pneumonia	80 (62,02%)	41 (31,78%)	39 (30,23%)
Infeksi saluran kemih	4 (3,10%)	3 (2,33%)	1 (0,78%)
Ulkus diabetes mellitus	6 (4,65%)	5 (3,88%)	1 (0,78%)
Endokarditis Infektif	6 (4,65%)	3 (2,33%)	3 (2,33%)
Infeksi intra abdominal	9 (6,98%)	5 (3,88%)	4 (3,10%)
Meningitis	3 (2,33%)	1 (0,78%)	2 (1,55%)
Lain-lain	8 (6,20%)	6 (4,65%)	2 (1,55%)
Komorbid			
Tidak ada	91 (70,54%)	55 (42,64%)	36 (27,91%)
Ada	38 (29,46%)	12 (9,30%)	26 (20,16%)

Keterangan : Uji Fisher's Exact Test

Tabel II. Hubungan antara rasionalitas pendosisan gentamisin dengan efektivitas terapi

Rasionalitas Dosis	Efektivitas Terapi		Total N (%)	P	OR
	Membaik N (%)	Tidak membaik N (%)			
Rasional	15 (11,63)	4 (3,10)	19 (14,73)	0,013	4,183
sCr Normal	11 (8,53)	4 (3,10)			
sCr >1,3 mg/dl	4 (3,10)	0 (0)			
Tidak rasional	50 (38,76)	60 (46,51)	110 (85,27)		
sCr Normal					
Dosis berlebih	0 (0)	1 (32,56)			
Dosis kurang	40 (31,00)	42 (32,56)			
sCr >1,3 mg/dl					
Dosis berlebih	0 (0)	1 (0,78)			
Dosis kurang	10 (7,75)	14 (10,85)			
Interval pendek	0 (0)	2 (1,55)			

Uji Fisher's Exact Test

berdasarkan regimen dosis yang diperoleh dari referensi *Drug Information Handbook* (APhA's, 2015). Tabel II menunjukkan ketidakrasionalan regimen dosis pada pasien dengan kreatinin normal terdapat 83 dari 110 kasus. Delapan puluh tiga kasus terdiri dari dosis kurang (*underdose*) dengan efektivitas membaik sebanyak 40 kasus dan tidak membaik sebanyak 42 kasus serta dosis berlebih dengan efektivitas tidak membaik sebanyak 1 kasus. Sebagian besar regimen dosis yang rasional memiliki efektivitas terapi membaik, hal ini telah sesuai karena pemberian antibiotik dengan dosis rasional akan memberikan efek terapi yang optimal, mencegah terjadinya resistensi dan efek samping (Tunger dkk., 2003).

Ketidakrasionalan regimen dosis pada pasien dengan kreatinin lebih dari 1,3 mg/dl terdapat 27 kasus, hal ini disebabkan kadar nilai C_{max} tidak berada pada rentang terapi demikian juga nilai C_{min} yang berada dibawah kadar terapi minimal, hal ini dapat menyebabkan efek terapi tidak tercapai (APhA's, 2015). Efektivitas dalam eradikasi bakteri akan semakin meningkat dengan bertambahnya kadar antibiotika (Finch dkk., 2010). Terdapat dua kasus pasien dengan penurunan fungsi ginjal dengan pemberian interval gentamisin yang terlalu pendek (dosis 80mg /12 jam) dari yang seharusnya (120 mg/24 jam), hal ini tidak disarankan karena dapat memicu akumulasi gentamisin pada ginjal yang dapat menyebabkan nefrotoksisitas (Bauer, 2008). Gentamisin bersifat *concentration-dependent* sehingga pengoptimalan pendosisan dapat dilakukan dengan pemberian dosis maksimal dengan interval diperpanjang. Optimalisasi pendosisan gentamisin dilakukan dengan pemberian dosis maksimal dengan interval yang disesuaikan kondisi ginjal (Alldredge dkk., 2013).

Efektivitas terapi tidak membaik pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti adanya komorbid atau penyakit lain seperti sepsis dan malignansi. Pasien sepsis mengalami perubahan farmakokinetika terutama pada obat yang bersifat hidrofilik yaitu peningkatan V_d obat yang dapat menyebabkan tidak tercapainya kadar puncak untuk mengeradikasi bakteri sehingga dibutuhkan kenaikan dosis (Mahmoudi dkk., 2013). Adanya malignansi dapat meningkatkan keparahan infeksi serta angka mortalitas. Penelitian Luna dkk., (2016) menunjukkan peningkatan

mortalitas pada infeksi pneumonia dengan komorbid malignansi sebesar 15,8%.

Peningkatan Serum Kreatinin

Salah satu aspek yang dinilai untuk potensi nefrotoksisitas yaitu kenaikan kadar serum kreatinin pada pemberian terapi gentamisin. Nilai serum kreatinin normal untuk orang dewasa adalah 0,5- 1,3 mg/dL (Kemenkes RI, 2011).

Gentamisin dieliminasi melalui ginjal dalam bentuk aktif dan memiliki potensi nefrotoksisitas yang cukup besar seiring dengan bertambahnya usia pasien (Schentag dkk., 2006). Akumulasi gentamisin dapat menyebabkan nefrotoksisitas di tubulus proksimal yang ditandai dengan terjadinya peningkatan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dL dari nilai *baseline* (Alldredge, dkk., 2013; Bauer, 2008; John Hopskin Medicine, 2015).

Hasil analisis yang diperoleh pada tabel 3 menggunakan uji *Chi square test* menunjukkan rasionalitas dosis tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan serum kreatinin ($p>0,05$). Hal ini disebabkan jumlah kasus regimen dosis gentamisin tidak rasional sebesar 86,05% terkait dengan dosis kurang/ *underdose* sehingga tidak terjadi peningkatan serum kreatinin. Namun demikian pemberian antibiotika dengan dosis yang kurang/*underdose* dapat menyebabkan timbulnya resistensi sehingga akan mempengaruhi efektivitas terapi secara tidak langsung.

Pasien dengan serum kreatinin lebih dari 1,3 mg/dl serta mengalami peningkatan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dL dari nilai *baseline* terdapat 10 pasien. Usia pasien 18- 60 tahun sebanyak 4 pasien dan usia 60 tahun keatas sebanyak 6 pasien Sedangkan pasien dengan serum kreatinin normal yang mengalami peningkatan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dl dari nilai *baseline* terdapat 26 pasien. Usia pasien 18- 60 tahun sebanyak 17 pasien dan usia 60 tahun keatas sebanyak 9 pasien. Pada geriatri fungsi tubulus ginjal menurun, jumlah sel tubulus ginjal menurun dan aliran darah ginjal menurun sekitar 50%. Secara fungsional, terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) sekitar 45% pada geriatri (Paul, 2006).

Penggunaan gentamisin lebih dari 7 hari sebanyak 26 pasien dari 36 pasien. Salah satu faktor resiko terjadinya nefrotoksisitas adalah

Tabel III. Hubungan Regimen Dosis Gentamisin dengan Peningkatan Serum Kreatinin

Regimen Dosis Gentamisin	Peningkatan Scr		Total N (%)	P
	Meningkat N(%)	Tidak Meningkat N(%)		
Rasional	5 (3,88)	14 (10,85)	19 (14,73)	0,555
Tidak rasional	31 (24,03)	79 (61,24)	110 (85,27)	

Keterangan : Uji *Chi square test*

durasi yang lama dari penggunaan gentamisin. Hal ini dapat meningkatkan resiko akumulasi gentamisin pada parenkim. Penurunan kecepatan filtrasi glomerulus biasanya tidak akan muncul sampai 7-10 hari pemakaian. Salah satu cara meminimalisir peningkatan kadar serum kreatinin pada penggunaan gentamisin dapat dilakukan dengan membatasi penggunaan selama kurang dari 7 hari, melakukan pemantauan farmakokinetik obat dan menghindari pemberian dosis lebih besar (Wargo dan Edwards, 2014).

Pada penelitian ini 36 pasien yang mengalami kenaikan serum kreatinin lebih dari 0,5 mg/dl dari nilai *baseline* memiliki komorbid hipertensi, *chronic heart failure* (CHF), diabetes mellitus (DM), *acute kidney injury* (AKI), sepsis, hipoalbumin. Diabetes mellitus, hipertensi dan sepsis merupakan salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya penurunan fungsi ginjal pada pasien. Hipertensi dan diabetes mellitus merupakan faktor inisiasi kerusakan ginjal yaitu faktor yang mengawali kerusakan pada organ ginjal (Naughton, 2008).

Pada penelitian ini juga terdapat penggunaan obat lain yang memicu peningkatan serum kreatinin seperti lanzoprazol, omeprazol, ampicillin sulbactam, ramipril, furosemid, ceftriaxon, cefoperazon sulbactam yang merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga. Lansoprazol dan omeprazole dapat menimbulkan nefritis interstitial akut. Ampisilin-sulbaktam menimbulkan nefritis interstitial akut atau glomerulonefritis; dan ramipril dapat mempengaruhi hemodinamik intraglomerular. Penggunaan furosemid bersamaan dengan gentamisin dapat meningkatkan resiko nefrotoksik. Furosemid dapat mengurangi klirens, mempengaruhi volume distribusi dan meningkatkan akumulasi gentamisin pada jaringan di ginjal (APhA's, 2015).

Penelitian ini terdapat kelemahan berupa estimasi kadar aminoglikosida dalam darah dihitung menggunakan parameter

farmakokinetik yang berasal dari referensi sehingga belum dapat menggambarkan keadaan pasien sebenarnya.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan dosis rasional hanya terdapat pada 14,73%. Rasionalitas pendosisan gentamisin berpengaruh pada efektivitas terapi ($p < 0,05$) (OR: 4,183 dan CI: 95%) serta tidak berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan serum kreatinin ($p > 0,05$). Peran farmasis sangat diperlukan dalam monitoring terapi pasien sehingga diharapkan dapat meningkatkan optimasi terapi dan menurunkan efek samping.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada fakultas farmasi yang telah memberikan dana penelitian, sehingga penelitian dapat terselesaikan dengan baik.

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>
- Allredge, B. K., Corelli, R. dan L., Ernsts, M. E., Gugliemo, B. J., Jacobson, P. A. , Kradjan, W. A., D. (Editor), 2013. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincort William & Wilkins, Philadelphia.
- America, I.D.S. of, Mandell, L.A., Wunderink, R.G., Anzueto, A., Bartlett, J.G., Campbell, G.D., dkk., 2007. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults 44: S27-72. URL:

- <https://www.thoracic.org/statements/resources/tb-opi/idsaats-cap.pdf>
- APhA's, 2015. *Drugs Information Handbook*, 24th ed. Lexicomp, United State.
- Bauer, L.A., 2008. *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2nd ed. Mc Graw-Hill Medical, New York.
- Dahlan, Sopiudin M. 2013. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Jakarta: Salemba Medika
- Dinh, T. dan Veves, A., 2008. The influence of gender as a risk factor in diabetic foot ulceration. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 20: 127–131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942414/>
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., dan Posey, L.M., 2017. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Mc Graw-Hill Education Medical, New York.
- Falagas, M.E., Mourtoukou, 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://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611107001527>
- Finch, R.G., Greenwood, D., Norrby, S.R., dan Whitley, R.J., 2010. *Antibiotic and Chemotherapy*, NINTH EDIT. ed. Saunders Elsevier, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis Sydney Toronto.
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N.K.J., Hartog, C.S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., dkk., 2015. *Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-Treated Sepsis – Current Estimates and Limitations*. 193(3):259-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414292/>
- Humes, H.D., Harrinoton, J.T., dan Kassirer, J.P., 1988. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International*, 33: 900–911. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/82177291.pdf>
- Kalil, A.C., Metersky, M.L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D.A., Palmer, L.B., dkk., 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, 63: 61–111. URL: <https://www.thoracic.org/statements/resources/tb-opi/hap-vap-guidelines-2016.pdf>
- Li, J., Xie, S., Ahmed, S., Wang, F., Gu, Y., Zhang, C., dkk., 2017. Antimicrobial Activity and Resistance: Influencing Factors. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 1–11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5468421/>
- Luna, C.M., Palma, I., Niederman, M.S., Membriani, E., Giovini, V., Wiemken, T.L., dkk., 2016. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*, 13: 1519–1526. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.201512-848OC>
- Mahmoudi, L., Niknam, R., Mousavi, S., Ahmadi, A., Honarmand, H., Ziaie, S., dkk., 2013. Optimal Aminoglycoside Therapy Following the Sepsis : How Much Is Too Much ? *Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2013)*, 12: 261–269. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813230/>
- Naughton, C.A., 2008. Drug-Induced Nephrotoxicity. *American Family Physician*, 78, Number: 743–750. URL: https://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.html?utm_source=yahoo&utm_medium=referral&utm_campaign=in-text-link
- Nicolle, L.E., 2005. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol 2005*, 16: 349–360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159518/>
- Paterson, D.L., Robson, J.M.B., dan Wagener, M.M., 1998. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *Journal of General Internal Medicine*, 13: 735–739. URL: <https://link.springer.com/article/10.1046/j.1525-1497.1998.00224.x>
- Paul E. Marik, MD, F., 2006. Management of the critically ill geriatric patient. *Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins*, 34: S176–S182. URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2006/09001/Management_of_the_critically_ill_geriatric_patient.2.aspx

- 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 Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Pratiwi, T.A., 2018. Evaluasi Pendosisan Aminoglikosida Terhadap Efektivitas Dan Fungsi Ginjal Pada Pasien Dengan Gangguan Ginjal Kronis . Universitas Gadjah Mada.
- Simoens, S., 2011. Factors Affecting the Cost Effectiveness of Antibiotics. *Chemotherapy Research and Practice*, 2011: 1–6. URL: <https://downloads.hindawi.com/archive/2011/249867.pdf>
- Tamma, P.D., Cosgrove, S.E., dan Maragakis, L.L., 2012. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 25: 450–470. URL: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.05041-11>
- Tunger, O., Karakaya, Y., Cetin, C.B., Dinc, G., dan Borand, H., 2003. Rational antibiotic use. *J Infect Developing Countries*, 3: 88–93. URL: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/54>
- Wahyono, D., 2013. *Farmakokinetika Klinik: Konsep Dasardan Terapan Dalam Farmasi Klinik*. Gadjah Mada University Press.
- 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/>
- Weiskopf, D., Weinberger, B., dan Grubeck-loebenstein, B., 2009. The aging of the immune system 22: 1041–1050. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>