

# Optimasi Penggunaan Antimikroba bagi Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat: Sebuah Tinjauan Literatur

Yovita Diane Titiesari<sup>1,2\*</sup>, Fany Febriani<sup>2</sup>

## Artikel Review

**Abstract:** Sepsis is one of a leading cause of death globally, and appropriate antimicrobial therapy is prominent to improve survival rate of septic patient. The pathophysiology of sepsis alongside with the use of therapeutic intervention such as renal replacement therapy could alter pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of certain antimicrobials, thus will lead to subtherapeutic dose and treatment failure. This literature review will study the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of antimicrobials and its changes in septic patient and to apply this knowledge to optimise the dose of commonly used agents such as beta-lactams, vancomycin, aminoglycoside, fluoroquinolones, tigecycline, and antifungals, to improve patient's safety.

**Keywords:** Sepsis, antimicrobials, pharmacokinetic, pharmacodynamic

<sup>1</sup> Departemen Farmasi Rumah Sakit Khusus Kanker MRCCC Siloam Semanggi Jakarta

<sup>2</sup> Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pelita Harapan Tangerang

### Korespondensi:

Yovita Diane Titiesari  
yovita.titiesari@gmail.com

**Abstrak:** Sepsis adalah salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, dan terapi antimikroba yang sesuai adalah salah satu kunci untuk meningkatkan keselamatan pasien sepsis. Patofisiologi sepsis dan penggunaan intervensi terapeutik seperti *renal replacement therapy* akan menyebabkan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik antimikroba pada pasien sepsis, yang dapat menyebabkan kondisi subterapeutik dan kegagalan terapi. Tinjauan literatur ini akan melihat aspek farmakokinetik dan farmakodinamik antimikroba serta perubahan aspek-aspek tersebut pada pasien sepsis dan mengaplikasikan pengetahuan ini untuk optimasi dosis antimikroba yang sering digunakan pada kondisi sepsis seperti beta-laktam, vankomisin, aminoglikosida, fluorokuinolon, tigesiklin, dan antijamur, untuk meningkatkan keselamatan pasien.

**Kata kunci:** Sepsis, antimikroba, farmakokinetik, farmakodinamik

## Pendahuluan

Sepsis merupakan suatu kondisi mengancam jiwa saat organ-organ vital tubuh mengalami kegagalan kerja sebagai akibat dari respon tubuh terhadap infeksi (1). Bagian dari sepsis yang melibatkan abnormalitas yang lebih intens pada sistem sirkulasi darah, selular, dan metabolisme disebut dengan syok sepsis (1). *World Health Organization* (WHO) mencatat 49 juta kasus sepsis di seluruh dunia pada tahun 2017, dengan angka kematian sekitar 11 juta kasus, sekitar 20 persen penyebab kematian secara global (1).

Mengingat sifatnya yang mengancam jiwa, diperlukan suatu penanganan yang cepat dan tepat bagi pasien sepsis untuk meningkatkan keselamatan pasien (2). *Surviving Sepsis Campaign*, suatu panduan penanganan pasien sepsis yang digunakan secara global, menyebutkan sejumlah aspek yang perlu diperhatikan dalam penanganan pasien sepsis, antara lain resusitasi cairan, pemberian terapi antimikroba, dan pengendalian sumber infeksi (2).

Antimikroba adalah salah satu terapi yang penting dalam menurunkan mortalitas pasien sepsis, dimana antimikroba harus diberikan secara cepat dan tepat (2,3). *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan antimikroba diberikan dalam jangka waktu satu jam sejak diagnosis sepsis ditegakkan, dimana setiap jam penundaan pemberian antimikroba pada pasien syok sepsis akan menurunkan keberlangsungan hidup pasien sebesar 7,6% (2,4). Sementara itu, ketepatan pemberian ditentukan dari kesesuaian pemilihan antimikroba serta dosis yang digunakan (2,3). Dosis yang terlalu tinggi berpotensi menimbulkan toksisitas bagi organ, sebaliknya dosis yang terlalu rendah akan menyebabkan kegagalan terapi dan resistensi antimikroba (3).

Ketepatan pemberian dosis antimikroba pada pasien sepsis adalah sesuatu yang cukup menantang dan harus memperhatikan faktor farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) dari masing-masing obat (2,3).

Farmakokinetik dari suatu antimikroba berkaitan dengan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi antimikroba tersebut di dalam tubuh dan menggambarkan perubahan

konsentrasi obat dalam tubuh dari waktu ke waktu (3,5,6). Sementara itu, farmakodinamik (PD) berbicara tentang korelasi dari konsentrasi antimikroba dalam tubuh terhadap efek yang ditimbulkan (3,6).

Profil PK/PD antimikroba pada pasien sepsis berbeda dengan pada pasien tanpa sepsis (3,5,7). Perubahan profil PK antimikroba pada pasien sepsis berkaitan antara lain dengan peningkatan volume distribusi ( $V_d$ ) dan perubahan bersihan obat di ginjal karena adanya kerusakan jaringan endotelial di pembuluh darah yang menyebabkan 'kebocoran' kapiler (*capillary leak*), pemberian resusitasi cairan, kondisi hipoalbuminemia, dan penggunaan alat seperti *renal replacement therapy* (RRT) (3,8). Perubahan profil PK ini akan mengubah juga profil PD dari antimikroba dan dengan demikian berpengaruh pada efek obat dalam mengatasi infeksi pada sepsis (3,5,8). Sekelompok peneliti dari 10 negara di Eropa dan Australia yang tergabung dalam *Defining Antibiotic Level in Intensive Care* (DALI) Study Group melakukan sebuah studi multinasional pada 361 pasien. Pasien dalam studi ini adalah pasien dewasa dengan diagnosis infeksi yang dirawat di unit rawat intensif dan menggunakan antibiotik golongan beta-laktam. Hasil pengukuran kadar obat dalam darah memperlihatkan bahwa 16% pasien dalam studi ini tidak memiliki target farmakodinamik yang diinginkan dari antimikroba beta-laktam yang diberikan (9).

Oleh karena itu, diperlukan suatu pemahaman mengenai perubahan PK/PD pada pasien sepsis dan bagaimana perubahan tersebut akan berpengaruh pada pemilihan dosis antimikroba yang tepat bagi pasien sepsis. Tinjauan literatur ini akan membahas mengenai prinsip PK/PD dalam terapi antimikroba, perubahan PK/PD antimikroba pada pasien sepsis, serta penggunaan profil PK/PD dalam menentukan dosis beberapa agen antimikroba yang tepat dan sesuai untuk pasien sepsis.

## Farmakokinetik dan Farmakodinamik Antimikroba Pada Pasien Sepsis

Proses PK yang dialami oleh suatu obat dalam tubuh didahului dengan proses absorpsi di saluran cerna apabila obat tersebut diberikan secara per oral. Pada pasien sepsis, absorpsi di

saluran cerna mengalami perubahan dikarenakan tubuh akan memprioritaskan aliran darah ke organ-organ vital, dan dengan demikian aliran darah ke saluran cerna menjadi berkurang dan dapat menurunkan laju absorpsi obat ke aliran darah sistemik (5-7). Oleh karena itu, pemberian antimikroba secara intravena lebih disarankan pada pasien sepsis dibandingkan pemberian per oral (6,7).

Proses selanjutnya adalah distribusi obat yang dinyatakan dalam volume distribusi dan bersihan (*clearance*) dari tubuh, yang tidak terlepas dari sifat hidrofilisitas dan lipofilisitas masing-masing antimikroba (3,7). Volume distribusi dari antimikroba pada pasien sepsis cenderung meningkat dibandingkan pada pasien tanpa sepsis (5,8). Hal ini disebabkan karena a) terjadinya kerusakan pada sel-sel endotelial pembuluh darah yang menyebabkan kebocoran pembuluh darah kapiler, b) terapi resusitasi cairan yang diterima pasien, c) kondisi hipoalbuminemia yang lazim terjadi pada pasien sepsis, d) penggunaan sirkuit ekstrakorporeal seperti *renal replacement therapy*, dan e) kondisi patologis lain yang menyertai seperti adanya

asites atau efusi pleura (3,7,8,10). Distribusi akan diikuti oleh proses metabolisme dan eliminasi antimikroba dari tubuh. **Tabel 1** menunjukkan klasifikasi antimikroba berdasarkan sifat hidrofilisitas, volume distribusi, dan bersihan serta perubahan yang terjadi pada pasien dengan sepsis.

Peningkatan volume distribusi pada pasien sepsis akan membuat konsentrasi dalam plasma lebih cepat menurun bagi antimikroba yang bersifat hidrofilik (3,7,11). Pasien sepsis juga sering menggunakan *renal replacement therapy* (RRT) seperti hemodialisis (HD) atau *continuous renal replacement therapy* (CRRT) dimana penggunaan terapi ekstrakorporeal seperti ini dapat meningkatkan bersihan antimikroba hidrofilik dari dalam tubuh (7,11). Peningkatan laju bersihan antimikroba dari tubuh dapat berpotensi menurunkan konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Hal ini terutama lebih sering terjadi pada antimikroba dengan bobot molekul yang kecil dan memiliki afinitas pengikatan protein yang rendah seperti antibiotik golongan beta-laktam (3,7,11).

**Tabel 1.** Karakteristik antimikroba berdasarkan sifat hidrofilisitas dan lipofilisitas (3,6,8,10)

Klasifikasi	Contoh	Karakteristik PK	Perubahan PK pada Pasien Sepsis
Antimikroba hidrofilik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotik beta-laktam (golongan karbapenem, golongan sefalosporin)</li> <li>• Antibiotik aminoglikosida (amikasin, gentamisin)</li> <li>• Glikopeptida (vankomisin)</li> <li>• Antijamur flukonazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume distribusi relatif kecil, sehingga obat cenderung berada dalam plasma</li> <li>• Mayoritas bersihan melalui ginjal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume distribusi meningkat</li> <li>• Bersihan dapat meningkat atau menurun, bergantung fungsi ginjal pasien</li> </ul>
Antimikroba lipofilik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorokuinolon (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)</li> <li>• Tigesiklin</li> <li>• Makrolida (azitromisin, klaritromisin)</li> <li>• Metronidazole</li> <li>• Linezolid</li> <li>• Antijamur vorikonazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume distribusi besar, sehingga obat dapat berpenetrasi ke intraseluler dan jaringan adiposa</li> <li>• Mayoritas bersihan melalui hati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada perubahan volume distribusi</li> <li>• Bersihan dapat meningkat atau menurun, bergantung fungsi hati pasien</li> </ul>

Kondisi hipoalbuminemia pada pasien sepsis dapat pula berkontribusi pada perubahan profil PK antimikroba, terutama yang memiliki afinitas pengikatan protein yang tinggi seperti seftriakson (8,12). Karena kurangnya kadar albumin dalam darah, maka obat akan lebih banyak berada dalam bentuk bebas dan dengan demikian akan mempercepat waktu paruh eliminasinya dari dalam tubuh (8). Seftriakson memiliki angka pengikatan protein hingga 80 hingga 95%, oleh sebab itu pemberian seftriakson pada pasien hipoalbuminemia umumnya membutuhkan dosis awal sebesar 2 gram diikuti dengan dosis lanjutan 1 gram setiap 8 jam untuk mencegah terjadinya subdosis (12).

Dari sisi PD antimikroba dapat diklasifikasikan menjadi *time-dependent*, *concentration dependent*, dan *concentration and time dependent* (3,8,10,13).

Efek dari antimikroba yang bersifat *time-dependent* seperti antibiotik golongan beta-laktam akan bergantung dari persentase waktu kumulatif dalam jangka waktu 24 jam dimana konsentrasi antimikroba tersebut di dalam serum berada di atas konsentrasi penghambatan minimal (*minimum inhibitory concentration/MIC*) ( $f T_{>MIC}$ ) (14). Oleh karena itu, efikasi tidaklah bergantung dari pemberian dosis yang meningkatkan konsentrasi di atas MIC, namun lebih kepada penggunaan interval dosis yang lebih sering dan dengan waktu pemberian yang panjang (3,13,14).

Antimikroba *concentration-dependent* seperti golongan aminoglikosida memiliki profil farmakodinamik yang dipengaruhi oleh konsentrasi maksimal di dalam darah proporsional terhadap MIC ( $C_{max}/MIC$ ) (14). Dengan demikian jumlah obat yang diberikan per dosis pemberian menjadi kunci efikasi (3,10).

Sementara itu antimikroba yang memiliki profil farmakodinamik *concentration and time dependent* seperti golongan fluorokuinolon, tigesiklin, linezolid, serta antijamur golongan azol dan echinocandin efikasinya akan ditentukan oleh area under the curve (AUC) antimikroba dalam bentuk bebas (*free drug*) selama periode 24 jam proporsional terhadap MIC ( $AUC_{0-24}/MIC$ ) (3,13,14).

## Strategi Optimasi Dosis Antimikroba Pada Pasien Sepsis

Perubahan PK antimikroba akibat kondisi sepsis yang dialami pasien dapat menyebabkan dosis yang diberikan tidak cukup untuk melawan bakteri penyebab infeksi. Penggunaan dosis standar dapat menyebabkan kondisi subterapeutik dan dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi dan peningkatan efek samping obat (7,8,15). Optimasi dosis antimikroba pada pasien sepsis dapat dilakukan melalui pertimbangan aspek PD dari antimikroba terkait, serta perubahan sifat PK yang dialami masing-masing obat pada kondisi sepsis (8).

**Beta-laktam.** Antibiotik golongan beta-laktam, terutama yang memiliki spektrum kerja luas seperti meropenem, imipenem-silastatin, dan piperasilin-tazobaktam, adalah salah satu golongan obat yang banyak digunakan sebagai terapi empiris pada pasien sepsis (2). Antibiotik beta-laktam bersifat hidrofilik, sehingga volume distribusinya akan meningkat pada pasien sepsis, dan dengan demikian akan berpotensi menyebabkan terjadinya penurunan konsentrasi obat dalam darah (3). Selain itu, antibiotik beta-laktam termasuk ke dalam antibiotik *time-dependent* yang efikasi klinisnya bergantung kepada lamanya obat berada dalam MIC ( $f T_{>MIC}$ ) (14). Oleh karena itu, strategi yang dapat digunakan untuk optimasi dosis beta laktam pada pasien sepsis antara lain pemberian infus dengan durasi yang panjang (*extended or prolonged infusion*) serta pemberian dosis pendahuluan (*loading dose*) (3,7,11).

Secara teoritis, pemberian beta-laktam sebagai antibiotik *time-dependent* dalam durasi yang panjang bertujuan menjaga agar kadar antibiotik dalam darah akan selalu berada dalam MIC (10). Namun pada praktik klinis sehari-hari, hal ini bukanlah sesuatu yang mudah untuk dilakukan misalnya karena keterbatasan akses intravena yang dimiliki pasien sedangkan ada banyak obat yang harus diberikan. Sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis pada 22 penelitian acak terkendali (*randomized controlled trial/RCT*) yang dilakukan oleh Roberts dan kawan-kawan pada tahun 2019 mencoba melihat signifikansi klinis dari sisi angka mortalitas pada pemberian beta-laktam secara *prolonged infusion* (durasi pemberian infus minimal 3 jam)

dibandingkan dengan infus intermiten (durasi pemberian infus maksimal 60 menit) pada pasien dengan sepsis. Pemberian beta-laktam dengan durasi infus panjang memberikan angka mortalitas 30% lebih rendah dibandingkan jika infus diberikan secara intermiten, terutama pada pemberian karbapenem dan piperasilin-tazobactam (16). Meskipun demikian, pemberian beta-laktam secara *prolonged infusion* patut memperhatikan beberapa hal praktis seperti stabilitas obat setelah pencampuran, inkompatibilitas obat dengan obat lain yang diberikan bersamaan, serta risiko tertinggalnya obat di selang infus (17). Sebagai contoh, sediaan injeksi meropenem yang memiliki izin edar di Indonesia memiliki waktu guna (*beyond use date*) larutan yang berbeda-beda setelah direkonstitusi atau dilarutkan. Sediaan meropenem dengan merk tertentu dapat memiliki waktu guna 8 jam pada suhu 22-25°C setelah dilarutkan sehingga infus dapat diberikan dalam durasi lebih panjang dari 3 jam. Namun sediaan meropenem dengan merk lain hanya memiliki waktu guna 1 jam setelah pelarutan pada suhu yang sama dan menyebabkan pemberian infus selama 3 jam tidak mungkin dilakukan. Adapun untuk menghindari tertinggalnya obat di selang infus, harus dilakukan pembilasan (*flushing*) selang infus setelah selesai pemberian obat (17).

Penggunaan dosis pendahuluan pada pemberian beta-laktam juga dapat menjadi salah satu strategi optimasi efek obat. Pemberian dosis standar karbapenem pada pasien kritis menunjukkan target terapi 100%  $f_{T>MIC}$  hanya tercapai pada 66,9% pasien (18). Pemberian dosis pendahuluan pada 24 hingga 48 jam pertama pemberian beta-laktam diharapkan dapat mencapai target 100%  $f_{T>MIC}$  (18). Dosis pendahuluan yang dapat dipertimbangkan adalah 1 gram setiap 8 jam untuk meropenem, 4,5 gram tiap 6 jam untuk piperasilin-tazobactam, dan 2 gram tiap 8 jam untuk seftazidim dan sefepime (18). Dalam praktik klinis, kondisi sepsis sering disertai adanya *acute kidney injury* (AKI) dan menyebabkan keengganan klinisi untuk memberikan dosis standar ataupun dosis pendahuluan yang dikhawatirkan dapat memberikan efek toksik bagi ginjal. Namun pada 24 hingga 48 jam pertama, risiko infeksi tidak teratasi akibat adanya subdosis antibiotik diduga lebih besar dibandingkan dengan risiko toksisitas

obat bagi ginjal (14). Pemberian dosis pendahuluan pada 24 hingga 48 jam pertama tanpa memperhatikan fungsi ginjal tetap disarankan untuk dilakukan untuk mencegah subdosis, dimana setelah waktu tersebut kemudian dosis lanjutan dapat diberikan sesuai dengan fungsi ginjal pasien (3,14,18).

**Vankomisin.** Vankomisin adalah salah satu antibiotik pilihan pada kasus infeksi, termasuk sepsis, yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif. Salah satu perhatian pada penggunaan vankomisin adalah efek samping nefrotoksik. Pemberian vankomisin secara infus berkelanjutan (*continuous infusion*) memberikan efek nefrotoksik yang lebih rendah jika dibandingkan pemberian secara infus intermiten (19,20). Administrasi obat tetap harus memperhatikan aspek kompatibilitas, dimana vankomisin memiliki data inkompatibilitas jika diberikan bersama dengan piperasilin-tazobactam dan imipenem. Untuk semakin meningkatkan keamanan dan meminimalkan efek nefrotoksik, pemberian vankomisin juga disarankan dipandu dengan pemantauan kadar obat dalam darah (19).

**Aminoglikosida.** Antibiotik golongan aminoglikosida seperti amikasin dan gentamisin bersifat hidrofilik dengan profil PD *concentration-dependent* (15). Optimasi dosis pada pasien dengan sepsis dapat dilakukan melalui interval dosis yang diperpanjang, misalnya *once daily dosing* dengan tujuan mencapai konsentrasi awal yang tinggi (3,10,21). Dari sisi profil efek samping, pemberian *once daily dosing* juga dapat menurunkan efek samping nefrotoksitas pada penggunaan amikasin karena mempersingkat kontak antara obat dengan korteks ginjal (10).

**Fluorokuinolon.** Antibiotik golongan fluorokuinolon, contohnya siprofloksasin, levofloksasin, dan moksifloksasin bersifat lipofilik dengan penetrasi yang baik ke organ seperti paru-paru, kulit, dan tulang (3). Sifat lipofilik ini membuat volume distribusi fluorokuinolon hampir tidak mengalami perubahan pada pasien sepsis (3). Antibiotik golongan ini bersifat *concentration-dependent*, sehingga penggunaan dosis yang optimal menjadi salah satu kunci keberhasilan terapi (10). Penelitian farmakokinetik observasional yang dilakukan oleh Roberts dan kawan-kawan pada

pasien dewasa dengan syok sepsis di Copenhagen, Denmark (n= 49) yang menggunakan siprofloksasin tunggal maupun kombinasi dengan dosis 800 mg per hari (400 mg diberikan setiap 12 jam) menunjukkan AUC/MIC yang tidak mencapai target terutama untuk infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* (22). Dosis siprofloksasin yang lebih besar, misalnya 1200 mg per hari (400 mg diberikan setiap 8 jam atau 600 mg diberikan setiap 12 jam) dapat dipertimbangkan pada infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, namun dengan tetap memperhatikan risiko terjadinya efek samping pada pasien (22).

**Tigesiklin.** Tigesiklin adalah antibiotik turunan tetrasiklin yang memiliki spektrum kerja terhadap bakteri *multi-drug resistant* (MDR) seperti *Acinetobacter* dan *Klebsiella*, namun tidak aktif dalam melawan *Pseudomonas aeruginosa* (23). Faktor PK yang penting dari tigesiklin adalah rasio AUC/MIC (24). Sebuah studi retrospektif yang dilakukan pada pasien yang dirawat di suatu unit rawat intensif pada periode Juni 2009 hingga Mei 2012 membandingkan efek pemberian tigesiklin dosis standar (dosis awal 100 mg dilanjutkan dosis lanjutan 50 mg setiap 12 jam) dibandingkan dosis tinggi (dosis awal 200 mg dilanjutkan dosis lanjutan 100 mg setiap 12 jam). Hasilnya, pada pasien dengan *ventilator-associated pneumonia* (VAP) akibat infeksi *Klebsiella* atau *Acinetobacter* didapatkan penggunaan dosis tinggi tigesiklin memberikan efek eradikasi mikroba dan perbaikan kondisi klinis yang lebih baik (24). Namun perlu diperhatikan bahwa tidak ada perbedaan dari segi mortalitas pasien, dan tigesiklin pada penelitian tersebut tidak diberikan monoterapi, melainkan dikombinasikan dengan antibiotik lain seperti kolistin, gentamisin, atau amikasin.

**Anti jamur.** Anti jamur golongan *echinocandin* seperti mikafungin dan anidulafungin memiliki profil farmakokinetik yang tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal (3). Pemberian anidulafungin memerlukan dosis pendahuluan, sedangkan mikafungin tidak membutuhkan dosis pendahuluan. Sebuah studi dengan jumlah populasi kecil (n=31) yang dilakukan di suatu rumah sakit di Spanyol menunjukkan mikafungin dalam dosis 150 mg per hari, lebih besar dari dosis lazimnya yaitu 100

mg per hari, mungkin diperlukan untuk mengatasi infeksi jamur *Candida albicans* dan *Candida glabrata* pada pasien sakit kritis dengan obesitas (25).

Vorikonazol memiliki sifat lipofilik yang menyebabkan profil farmakokinetiknya tidak mengalami perubahan yang berarti pada pasien sepsis (3). Sementara itu, flukonazol bersifat hidrofilik dan biasanya memerlukan dosis pendahuluan untuk mencapai target AUC/MIC, misalnya 12 mg per kilogram bobot badan yang diikuti dosis pemeliharaan sebesar 6 mg per kilogram bobot badan (3).

Strategi lain yang dapat digunakan untuk optimasi dosis penggunaan antimikroba pada pasien sepsis adalah melalui pengukuran kadar obat dalam darah (*therapeutic drug monitoring/TDM*) (26). Melalui pengukuran secara langsung terhadap kadar antimikroba yang ada dalam serum, dapat dilakukan prediksi dosis yang akan diberikan dengan tujuan mencapai target AUC atau MIC dengan minimalisasi efek samping (26). Pengambilan keputusan mengenai dosis antimikroba yang akan diberikan juga dapat dibantu oleh *artificial intelligence* (AI) seperti *software* untuk *model-informed precision dosing* (MPID) yang menggunakan algoritma matematis dan statistik dari data kondisi klinis pasien dan kadar obat dalam serum pasien secara individual (27). Pada ketiadaan TDM dan MPID, aplikasi pengetahuan tentang PK/PD antimikroba pada pasien sepsis adalah cara terbaik untuk optimasi dosis antimikroba.

## Kesimpulan

Profil PK/PD antimikroba yang digunakan pada pasien sepsis akan mengalami perubahan baik karena kondisi patofisiologis yang dialami ataupun adanya intervensi terapeutic seperti penggunaan *renal replacement therapy*. Dosis antimikroba yang diberikan pada pasien sepsis harus memperhatikan perubahan ini untuk mencegah subdosis dan kegagalan terapi, dimana dosis dapat bervariasi pada masing-masing individu pasien sesuai kondisi klinis. Aplikasi pengetahuan tentang perubahan PK/PD pada pasien sepsis dari masing-masing antimikroba dapat digunakan untuk mencapai target pengobatan, meningkatkan kesuksesan

pengobatan, dan dengan demikian akan meningkatkan tingkat keselamatan bagi pasien sepsis. Peningkatan akses kepada pengukuran kadar obat dalam darah serta *artificial intelligence* diharapkan dapat semakin meningkatkan optimasi dosis antimikroba pada pasien sepsis.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Unit dan segenap tim *Critical Care Unit* RS Khusus Kanker Siloam Semanggi Jakarta atas pengalaman klinis yang sangat berharga dan membantu dalam penyusunan tinjauan literatur ini.

### Referensi

1. World Health Organization (WHO). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. 2020. 56 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, Critical Care Medicine. 2017. 486–552 p.
3. Fujii M, Karumai T, Yamamoto R, Kobayashi E, Ogawa K, Tounai M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(5):415–30.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*. 2006;34(6):1589–96.
5. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. 2013;1067–84.
6. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-franklin KE, Forni A. Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient. 2012;1327–36.
7. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial management in patients with sepsis: A review. *J Infect Dis*. 2021;222(Suppl 2):S132–41.
8. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents ☆. 2014;77:3–11.
9. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Apr;58(8):1072–83.
10. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Apr 1;66(suppl\_2):ii25–31. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkq516>
11. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172–89.
12. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. 2011;50(2):99–110.
13. Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, Roberts JA. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):555–65.
14. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;79(1):77–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2>

- 014.01.015
15. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. 2009;37(3).
  16. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(1):108–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1)
  17. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M, Roberts JA. Subtleties in practical application of prolonged infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;45(5):461–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.01.007>
  18. Williams P, Beall G, Cotta MO, Roberts JA. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;55(2). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.018>
  19. Chu Y, Luo Y, Quan X, Jiang M, Zhou B. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(4):591–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.09.001>
  20. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N, Division ID, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. 2012;(October 2011):17–24.
  21. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Brunining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:936–42.
  22. Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Sjövall F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1662–9.
  23. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-Sparing Antibiotic Regimens for Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit. 2013;56:697–700.
  24. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care.* 2014;18(3).
  25. Maseda E, Grau S, Luque S, Suárez-de-la-rica A, Montero-feijoo A, Salgado P, et al. Population pharmacokinetics / pharmacodynamics of micafungin against *Candida* species in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. 2019;(2018):1–9.
  26. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498–509.
  27. Kantasiripitak W, Daele R Van, Gijzen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? Search Strategy and Selection Criteria. 2020;11(May).