

Amikasin: Profil Penggunaan pada Pasien Dewasa Rawat Inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berdasarkan Fungsi Ginjal

Esti Dyah Utami^{1,2}, Ika Puspitasari^{3,4*}, Rizka Humardewayanti Asdie^{5,6},
Endang Lukitaningsih⁷, Andaru Dahesihdewi^{8,9}

Artikel Penelitian

¹Program Studi S3 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

³Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁴Rumah Sakit Akademik, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁵Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁶Bagian Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

⁷Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁸Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁹KSM Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

Korespondensi:

Ika Puspitasari
ika.puspitasari@gmail.com

Abstract: Amikacin is used for serious infection treatment, with a nephrotoxicity incidence of 3-13%. More than 90% of amikacin is excreted through the renal in unchanged form, thus accumulation may occur in renal dysfunction. This research is aimed to determine the amikacin usage profiles based on the patient's renal function and evaluate the association between a renal function with hospital discharge conditions and length of stay (LOS). This research was conducted by collecting the medical record data of adult inpatients at Dr. Sardjito Hospital treated with amikacin in 2020. A Chi-Square test was used to determine the proportion differences between 2 groups of patients with different renal functions, and the relationship of renal function with discharge condition and LOS. The majority of 78 subjects had normal renal function, with a diagnosis of mixed infection. Amikacin was used as definitive therapy, as an antibiotic combination, with a median dosage of 14.3mg/kgBW/day, 12 hours interval, and 5 days duration. Results showed that the CrCl, infection type, comorbid, amikacin intervals and duration had significantly different proportions ($p < 0.05$) between patients with normal renal function and those with renal dysfunction. Renal function was positively associated with the patient's discharge condition, but not with LOS.

Keywords: amikacin, usage profile, renal function, hospitalized patient.

Abstrak: Amikasin digunakan untuk pengobatan infeksi serius, dengan insidensi nefrotoksitasnya mencapai 3-13%. Lebih dari 90% amikasin diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah, dengan demikian akumulasi dapat terjadi pada disfungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan amikasin berdasarkan fungsi ginjal pasien serta mengevaluasi hubungan fungsi ginjal terhadap kondisi keluar rumah sakit (KRS) dan *length of stay* (LOS). Penelitian ini dilakukan dengan pengumpulan data rekam medis pasien dewasa rawat inap di RSUP Dr. Sardjito yang mendapatkan terapi amikasin selama tahun 2020. Uji *Chi-Square* digunakan untuk menentukan perbedaan proporsi penggunaan amikasin antara 2 kelompok pasien dengan fungsi ginjal berbeda, serta hubungan fungsi ginjal dengan kondisi KRS dan LOS. Mayoritas dari 78 subyek penelitian memiliki fungsi ginjal normal, dengan diagnosis terbanyak berupa infeksi campuran. Amikasin sebagian besar digunakan sebagai terapi definitif, sebagai kombinasi antibiotik, dengan median dosis 14,3mg/kgBB/hari, interval 12 jam, dan durasi 5 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *CrCl*, jenis infeksi, komorbid, interval dan durasi amikasin memiliki proporsi yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara pasien ginjal normal dan gangguan ginjal. Fungsi ginjal berasosiasi positif dengan kondisi keluar rumah sakit pasien, namun tidak berhubungan dengan LOS.

Kata kunci: amikasin, profil_penggunaan, fungsi_ginjal, pasien rawat inap

Pendahuluan

Antibiotik aminoglikosida bersifat bakterisidal, poten, dan berspektrum luas, dengan tingkat resistensi lebih rendah (1,2). Aminoglikosida yang sering digunakan yaitu gentamisin, tobramisin, dan amikasin (1), pada pasien GGK di RSUP Dr. Sardjito yaitu gentamisin, amikasin, dan streptomisin (3). Amikasin efektif melawan isolat resisten gentamisin dan tobramisin (4), digunakan dalam terapi infeksi serius seperti meningitis, pneumonia, dan sepsis (2,5), terutama akibat bakteri gram negatif resisten gentamisin (6), sesuai dengan restriksi formularium nasional (7). Aminoglikosida bersifat *dose dependent* namun memiliki indeks terapi sempit, sehingga semakin tinggi dosis pemberian maka kemampuan antibakterial meningkat, tetapi di sisi lain beresiko menimbulkan efek tidak diinginkan, antara lain ototoksisitas, nefrotoksisitas (1-10%), dan toksisitas neuromuskular (lebih jarang). Reaksi tidak dikehendaki lainnya (<1%) yaitu reaksi alergi, *dyspnea*, dan eosinofilia (1,8). Insidensi nefrotoksisitas akibat penggunaan amikasin cukup besar yaitu 3-13% (1,9).

Amikasin memiliki nilai fraksi obat tak berubah sebesar 0,94-0,98 (10), sehingga >90% akan diekskresikan tidak berubah dalam urin melalui ginjal. Nilai $t_{1/2}$ amikasin berkisar 2-3jam pada pasien dewasa fungsi ginjal normal (11,12). Akumulasi dapat terjadi pada pasien disfungsi ginjal, sehingga perlu penyesuaian dosis (13,14). Aminoglikosida menunjukkan *postantibiotic effect* (PAE), semakin besar dosis maka semakin lama PAE, sehingga *high-dose extended-interval dosing* sering diterapkan. Strategi pemberian dosis ini juga mengurangi resiko nefrotoksisitas dan meningkatkan kenyamanan (15). Menurut (16), *general dosage* amikasin adalah 15mg/kg/hari dalam dosis terbagi setiap 8-12jam secara IV atau IM, dengan modifikasi interval dosis pada pasien disfungsi ginjal. Dosis harus disesuaikan tergantung faktor usia, gangguan ginjal, terapi berkepanjangan yang dapat mempengaruhi resiko toksisitas, atau resiko konsentrasi subterapeutik (11).

Fungsi ginjal pasien merupakan salah satu faktor yang penting diperhatikan dalam penentuan regimen terapi amikasin. Amikasin merupakan antibiotik dengan tingkat sensitivitas

tinggi dibandingkan antibiotik lainnya, sehingga menjadi pilihan apabila antibiotik lain telah resisten, namun penelitian yang mengkaji khusus tentang amikasin di Indonesia masih sangat terbatas. Di sisi lain, masih tingginya angka ketidaktepatan penggunaan (43,8-84,31%) maupun pendosisan antibiotik (40,91-82%) di Rumah Sakit di Indonesia berdasar penelitian sebelumnya (3,17,18,19,20,21,22), mengindikasikan bahwa evaluasi penggunaan antibiotik di Rumah Sakit perlu dilakukan secara berkelanjutan, salah satunya adalah amikasin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan antibiotik amikasin pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2020 berdasarkan fungsi ginjal pasien, serta mengetahui hubungan antara fungsi ginjal terhadap kondisi KRS dan lama rawat inap (LOS) pasien.

Metode Penelitian

Penelitian *cross-sectional* ini dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data rekam medik (RM) pasien di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2020, menggunakan metode *total sampling*. Populasi penelitian: pasien dewasa rawat inap di RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2020 dengan diagnosis yang diindikasikan untuk terapi amikasin atau memiliki hasil kultur sensitif amikasin. Sampel penelitian: semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi: berusia ≥ 18 tahun, diagnosis penyakit infeksi, dan mendapatkan terapi amikasin. Data yang diambil berupa data karakteristik pasien dan penggunaan amikasin, yang dicatat dalam tabel pengumpul data. Gangguan ginjal (AKI/CKD), komorbid berupa penyakit kardiovaskular dan DM, ditentukan berdasar diagnosis dokter sebelum terapi amikasin. Data SCr awal merupakan data yang ada sebelum penggunaan amikasin. Jenis infeksi berdasar diagnosis yang berkaitan terapi amikasin, sedangkan jenis bakteri berdasar hasil kultur sebelum atau selama terapi amikasin dan sesuai dengan jenis infeksinya.

Analisis deskriptif dilakukan terhadap data karakteristik pasien dan profil terapi amikasin. Analisis statistik bivariat dengan Uji *Chi Square* (tingkat kemaknaan 5% ($\alpha=0,05$), 95% CI) untuk mengetahui perbedaan proporsi karakteristik pasien (JK, usia, CrCl, jenis infeksi, komorbid), profil terapi amikasin (jenis antibiotik, dosis,

frekuensi, dan durasi pemberian) antara pasien fungsi ginjal normal dan gangguan ginjal; serta mengetahui hubungan antara fungsi ginjal pasien terhadap kondisi Keluar Rumah Sakit (KRS) dan *Length of Stay* (LOS). Usia, dosis, frekuensi, durasi amikasin, dan LOS dikelompokkan dalam 2 kategori berdasar *median*. Nilai ClCr dibagi dalam 4 kriteria (>90; >60-90; >25-60; dan <25mL/min), sedangkan kondisi KRS dibagi membaik dan tidak membaik (menetap/memburuk/meninggal). Penelitian ini telah mendapatkan *ethical approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKMK UGM dengan No KE/FK/0885/EC/2020, serta izin dari RSUP Dr. Sardjito No LB.02.01/XI.2.2/29971/2020.

Hasil dan Diskusi

Gangguan ginjal merupakan keadaan fungsi organ ginjal yang mengalami penurunan sampai dengan tidak mampu bekerja lagi (23), diklasifikasikan menjadi *Acute Renal Failure* (ARF) dan *Chronic Kidney Disease* (CKD) (24). Berdasarkan diagnosis dari klinisi, 49 dari 78

(62,8%) subyek penelitian ini memiliki fungsi ginjal normal, dengan rentang serum kreatinin (SCr) dan klirens kreatinin (CrCl) sebelum terapi amikasin berturut-turut 0,84 mg/dL dan 75,1 mL/min, serta *median* berkisar 0,22-5,67mg/dL dan 12,08-439,90mL/min, seperti yang tercantum dalam **Tabel 1**. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan proporsi CrCl memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,001$) antara kelompok pasien fungsi ginjal normal dibandingkan gangguan ginjal. Terlihat jelas dalam **Tabel 3** bahwa dengan semakin menurunnya nilai CrCl, maka semakin sedikit proporsi pasien ginjal normal, sebaliknya semakin banyak persentase pasien gangguan ginjal. Kecepatan filtrasi glomerulus (GFR) ginjal dapat diukur dengan nilai CrCl. Penggunaan rumus *Cockcroft-Gault* masih direkomendasikan dalam memperkirakan fungsi ginjal untuk penyesuaian dosis (25). Nilai SCr bisa mengalami perubahan setiap hari, sehingga pengukuran serial kreatinin harus dilakukan tiap hari atau minimal tiap 3 hari, tergantung kondisi klinis pasien (26).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian di RSUP Dr. Sardjito

Karakteristik	Jumlah pasien (persentase) n=78	Median (range)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	50 (64,1)	
Perempuan	28 (35,9)	
Usia (tahun)		56,5 (19-85)
Fungsi Ginjal		
Normal	49 (62,8)	
Gangguan Ginjal	29 (37,2)	
SCr awal (mg/dL)		0,84 (0,22-5,67)
CrCl (mL/min) (Cockcroft-Gault)		75,1 (12,1-439,9)
Tipe Infeksi		
1 jenis infeksi	32 (41,0)	
≥2 jenis infeksi	46 (59,0)	
Bakteri Penyebab Infeksi		
1 jenis bakteri	36 (46,1)	
≥2 jenis bakteri	30 (38,5)	
Negatif / tidak ada hasil kultur bakteri	12 (15,4)	
Komorbid (CVD atau DM)		
Ya	47 (60,3)	
Tidak	31 (39,7)	
Lama Rawat Inap (hari)		22,5 (4-63)
Kondisi Keluar Rumah Sakit		
Membaik	36 (46,2)	
Tidak Membaik	42 (53,8)	

Keterangan: SCr = serum creatinine, CrCl = creatinine clearance, CVD = cardiovascular disease, DM = Diabetes Mellitus.

Tabel 2. Pola Terapi Amikasin pada Subyek Penelitian di RSUP Dr. Sardjito

Pola Terapi	Jumlah rejimen (persentase) n = 98	Median (range)
Jenis Antibiotik		
Amikasin Tunggal	21 (21,4)	
Kombinasi Antibiotik	77 (78,6)	
Tipe Terapi Amikasin		
Empiris	35 (35,7)	
Definitif	55 (56,1)	
Empiris → Definitif	8 (8,2)	
Rute Pemberian		
Infus Intra Vena	83 (84,7)	
Injeksi Intra Vena / Intra Muskular	3 (3,1)	
Injeksi Subkonjungtiva	4 (4,1)	
Tetes Mata	8 (8,2)	
Dosis (mg/kgBB/hari)		14,3 (1,7-34,5)
<15	49 (50,0)	
15-20	33 (33,7)	
>20	6 (6,1)	
Tanpa keterangan*	10 (10,2)	
Interval Pemberian (jam)		12,0 (0,2-48,0)
8	20 (20,4)	
12	25 (25,5)	
24	41 (41,8)	
48	4 (4,1)	
Lain-lain	8 (8,2)	
Durasi Terapi (hari)		5,0 (1-19)
1-7	64 (65,3)	
8-14	31 (31,6)	
>14	3 (3,1)	

Keterangan: *dosis tidak tercantum dengan jelas dalam data rekam medis pasien

Karakteristik pada **Tabel 1** menunjukkan subyek yang mendapatkan terapi amikasin sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (64,1%) dengan rentang usia antara 19-85 tahun dan median 56,5 tahun. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya dengan subyek mayoritas laki-laki (27,28), namun berbeda dengan di RSCM dimana 52,2% pasien perempuan (29). Sesuai **Tabel 3**, proporsi jenis kelamin dan usia pasien tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,841$ dan $p=0,815$) antara kelompok pasien ginjal normal dan gangguan ginjal. Pada semua kriteria jenis kelamin maupun usia pasien, proporsinya relatif sama dan lebih banyak yang memiliki fungsi ginjal normal. Pasien dengan gangguan ginjal berjenis kelamin laki-laki (19 pasien) lebih banyak dibandingkan perempuan (10 pasien), sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya (22,30). *Indonesian Renal Registry* (IRR) juga menyatakan bahwa sejak tahun 2001-2012, jumlah pasien

laki-laki selalu lebih banyak dibandingkan perempuan (31). Penurunan fungsi ginjal pasien CKD lebih cepat terjadi pada laki-laki daripada perempuan (32).

Diagnosis dari klinisi berupa penyakit infeksi yang terkait dengan pemberian amikasin, mayoritas (59,0%) merupakan diagnosis *mixed infection* atau ≥ 2 jenis infeksi (**Tabel 1**). Amikasin paling banyak digunakan untuk terapi sepsis/syok sepsis+pneumonia (35,9%), disusul pneumonia saja (terutama HAP/VAP). Data ini menunjukkan bahwa sepsis/syok sepsis mayoritas infeksi berasal dari paru atau saluran pernafasan, sesuai hasil penelitian sebelumnya (27,29). Amikasin juga diberikan pada pasien ulkus kornea berat, ILO, TB ekstra paru MDR, ulkus DM, ISK, dan lain-lain. Laporan yang sama bahwa aminoglikosida sebagai terapi sepsis, pneumonia, ISK, ulkus DM, dan lain-lain (3).

Tabel 3. Hasil Analisis Karakteristik dan Pola Terapi Amikasin berdasarkan Fungsi Ginjal

Variabel	Fungsi Ginjal n (%)		p-Value ^a
	Ginjal Normal	Gangguan Ginjal	
Karakteristik Pasien (n = 78 pasien)			
Jenis Kelamin	Laki-laki	31 (62,0)	0,841
	Perempuan	18 (64,3)	
Usia	< 57 tahun	25 (64,1)	0,815
	≥ 57 tahun	24 (61,5)	
CrCl	>90 ml/min dan usia <60 tahun	20 (100,0)	<0,001*
	>60-90 ml/min atau usia ≥60 tahun	23 (79,3)	
	>25-60 ml/min	5 (31,3)	
	<25 ml/min	1 (7,7)	
Jenis Infeksi	1 infeksi	25 (78,1)	0,020*
	≥ 2 infeksi	24 (52,2)	
Komorbid (CVD/DM)	Ya	24 (51,1)	0,008*
	Tidak	25 (80,6)	
Pola Terapi Amikasin (n = 98 regimen)			
Jenis Antibiotik	Tunggal	11 (52,4)	0,243
	Kombinasi	51 (66,2)	
Dosis (n = 88)	< 15 mg/kgBB/hari	27 (55,1)	0,271
	≥ 15 mg/kgBB/hari	26 (66,7)	
Interval	≤12 hari	41 (77,4)	0,002*
	>12 hari	21 (46,7)	
Durasi	≤5 hari	28 (53,8)	0,040*
	>5 hari	34 (73,9)	

Keterangan: CrCl = creatinine clearance, CVD = cardiovascular disease, DM = Diabetes Mellitus, ^a = Berdasarkan hasil uji Chi-square, * = Berbeda signifikan secara statistik (p-value < 0,05)

Amikasin digunakan pada infeksi serius (tulang, saluran nafas, endokarditis, dan septikemia) akibat organisme resisten gentamisin atau tobramisin, dan infeksi mikobakteri (8). Proporsi jenis infeksi memiliki perbedaan signifikan antar kelompok fungsi ginjal (p=0,020). Pasien dengan diagnosis 1 jenis infeksi sebagian besar memiliki ginjal normal (78,1%). Kelompok gangguan ginjal dengan 1 jenis infeksi hanya 7 pasien, sedangkan 22 pasien memiliki diagnosis ≥2 jenis infeksi (**Tabel 3**). Ini menunjukkan kecenderungan pasien gangguan ginjal rentan mengalami lebih banyak infeksi. Pasien gangguan ginjal kronis merupakan pasien yang rentan terhadap infeksi, baik infeksi bakteri maupun virus (3).

Pada **Tabel 1**, hasil kultur dari sampel darah/sputum/urin/dasar luka menunjukkan penyebab infeksi terbanyak yang ditemukan adalah 1 jenis bakteri (36 pasien), 15,4% diantaranya *A. baumannii* dan 7,7% *K. pneumonia*.

Penyebab infeksi yang terdiri ≥2 jenis bakteri juga didominasi kedua bakteri tersebut bersama bakteri lain seperti *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. maltophilia*, *K. kristinae*, *E. coli*, *E. cloacae*, dan lain-lain. (29) melaporkan hasil serupa bahwa bakteri terbanyak pada pasien sepsis ialah *K. pneumonia*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* dan *E. coli*. Aminoglikosida mengatasi infeksi bakteri gram negatif, termasuk MDR strain seperti MRSA, *vancomycin-resistant*, *pandrug resistant P. aeruginosa*, *A. baumannii*; *Pseudomonas* spp., *Mycobacterium* spp, anggota *Enterobacteriaceae*, *Providencia* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., dan *Serratia* spp. (1,2,4,33). Kelebihan amikasin yaitu memiliki tingkat resistensi lebih rendah, karena strukturnya menyebabkan lebih tahan terhadap enzim penginaktivasi aminoglikosida yang diproduksi bakteri, sehingga amikasin sensitif terhadap strain bakteri yang resisten aminoglikosida lain. Amikasin juga punya struktur yang mengurangi efek toksisitas sehingga relatif aman (2,34,35).

Tabel 1 juga memperlihatkan bahwa komorbid berupa penyakit kardiovaskuler dan atau Diabetes Mellitus (DM) dialami oleh sebagian besar subyek (47 pasien atau 60,3%). Terdapat perbedaan bermakna pada proporsi komorbid antar kelompok fungsi ginjal ($p=0,008$). Pasien tanpa komorbid mayoritas (80,6%) fungsi ginjalnya normal, sedangkan pasien dengan komorbid (CVD/DM) proporsinya hampir sama antar kedua kelompok. Pasien gangguan ginjal cenderung lebih banyak memiliki komorbid (23 pasien) daripada tanpa komorbid yang hanya 6 pasien (**Tabel 3**). Penelitian lain melaporkan 22,4% subyek memiliki komorbid Diabetes (27), 50% mengalami hipertensi dan 12,5% CHF (36). Faktor resiko CKD terbanyak adalah DM dan hipertensi (23). Tekanan darah tinggi yang terus-menerus dapat mempengaruhi fungsi ginjal, begitu pula kadar glukosa darah yang tidak terkontrol menahun dapat merusak pembuluh darah ginjal (37).

Dari 78 subyek penelitian, 15 pasien diantaranya mendapatkan lebih dari 1 regimen amikasin yang berbeda, sehingga diperoleh total 98 regimen. Sebagaimana terlihat pada **Tabel 2**, amikasin lebih banyak diberikan dalam kombinasi dengan antibiotika lain (78,6%), sedangkan 21,4% terapi amikasin tunggal. Proporsi jenis antibiotik (tunggal dan kombinasi) relatif sama yaitu pada pasien ginjal normal lebih banyak dibandingkan gangguan ginjal, namun tidak berbeda bermakna ($p=0,243$) (**Tabel 3**). Penelitian sebelumnya menyatakan terapi aminoglikosida 20% tunggal dan 80% kombinasi (3). Aminoglikosida digunakan pada pasien penyakit kritis, terutama kombinasi dengan antibiotik lain (36). Pada penelitian ini antibiotika terbanyak yang dikombinasi dengan amikasin yaitu: Meropenem, Metronidazol, Vankomisin, dan Trimetoprim/ sulfametoxazol. Golongan lainnya adalah sefalosporin, quinolon, dan obat antituberkulosis. Sebagian kombinasi hanya dilakukan beberapa hari awal atau akhir penggunaan Amikasin. Kombinasi amikasin dengan vankomisin atau sefalosporin dapat beresiko meningkatkan toksisitas. Amikasin berinteraksi dengan amfoterisin B, kapreomisin, sefalosporin (generasi 2, 3, 4), cisplatin, loop diuretik, anti inflamasi non-steroid (AINS), dan vankomisin, karena dapat meningkatkan kadar atau efeknya, sehingga bisa meningkatkan

toksisitas amikasin. Pemberian amikasin bersama sefalosporin atau AINS beresiko meningkatkan nefrotoksisitas (8,38,39), sedangkan kapreomisin atau vankomisin beresiko meningkatkan nefrotoksisitas dan ototoksisitas (39).

Aminoglikosida digunakan dalam terapi infeksi serius, baik secara empiris maupun definitif (1). Kebijakan penggunaan amikasin di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sesuai dengan restriksi nasional, yaitu digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten gentamisin berdasarkan hasil kultur (terapi definitif). Sedangkan amikasin sebagai terapi empiris dapat diberikan atas persetujuan komite PPRA. Hasil penelitian sesuai **Tabel 2** menunjukkan bahwa 35,7% amikasin digunakan untuk terapi empiris, karena pada saat terapi amikasin dimulai belum terdapat hasil kultur bakteri atau hasil kulturnya negatif (kuman tidak tumbuh). Mayoritas amikasin ditujukan sebagai terapi definitif yaitu terdapat pada 56,1% regimen, sedangkan 8,2% merupakan terapi empiris kemudian berubah menjadi definitif karena hasil kultur keluar pada periode terapi amikasin. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik empiris adalah data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di RS, kondisi klinis, ketersediaan antibiotik, dan kemampuan menembus jaringan/organ terinfeksi (39). Hal tersebut diterapkan juga di RSUP Dr. Sardjito, dimana panduan penggunaan antibiotik (PPAB) empiris dapat diakses dalam sistem informasi manajemen terintegrasi rumah sakit (SIMETRIS) RSUP Dr. Sardjito. Terapi antibiotik empiris diberikan pada kasus infeksi yang belum diketahui jelas jenis kumannya, misal pada kasus gawat karena sepsis atau pasien imunokompromais (40). Antibiotik empiris diberikan selama 48-72 jam, kemudian dievaluasi berdasarkan data mikrobiologis, kondisi klinis dan data penunjang (39). Terapi definitif digunakan dalam mengatasi infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya, bertujuan mengeradikasi pertumbuhan bakteri (39,40).

Amikasin mayoritas diadministrasikan melalui rute infus Intra Vena (84,7%), namun dalam catatan medik tidak tercantum lama pemberian infus. Rute secara injeksi IV/IM merupakan terapi pada 2 pasien TB MDR dan 1

pasien ulkus kornea, sedangkan rute IS dan tetes mata semuanya diberikan pada pasien ulkus kornea berat. Aminoglikosida bersifat polar (hidrofilik), sulit menembus membran, absorpsi secara oral buruk (kadar absorpsi sangat rendah sekitar 1%), sehingga diberikan secara parenteral (IM atau IV) dan topikal (2,8,41). Tidak ada aminoglikosida yang diindikasikan diberikan secara IV-bolus, karena khawatir peningkatan kadar puncak tiba-tiba dapat menyebabkan toksisitas, seperti ototoksitas. Laporan terkait penggunaan IV bolus amikasin juga sangat terbatas (42). Pemberian amikasin 7,5mg/kg selama 2 menit pada sukarelawan sehat menghasilkan kadar puncak serum potensial toksik 68-122 µg/mL (43). Rute IV bolus berulang jarang digunakan karena resiko lebih besar, sehingga pemberian secara infus IV konstan dalam waktu pendek (30-60 menit), diulang pada interval waktu tertentu (44). Pemberian amikasin untuk pasien dewasa secara infus IV dengan melarutkan amikasin sulfat dalam NaCl 0,9% atau D5%, kemudian diinfus 30-60 menit (8,16).

Dalam penelitian ini, sebagian besar regimen amikasin diberikan dengan dosis antara 500-1000mg/hari. Berdasarkan berat badan pasien, dosis <15, 15-20, dan >20 mg/kgBB/hari terdapat pada 49, 33, dan 6 regimen (**Tabel 2**). 10 regimen tanpa keterangan dosis semuanya pada pasien ulkus kornea yang diberikan sebagai tetes mata atau IS, karena tidak adanya kejelasan dosis dan sediaan obat yang tertera. *Usual dosage range* amikasin pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal normal = 5-7,5 mg/kg/dosis setiap 8 jam, atau 15-20 mg/kg *daily dose*, dosis dapat berbeda untuk indikasi spesifik lain (8). Hasil literatur review menunjukkan *range* dosis amikasin yang diberikan 11-15 mg/kg/hari, dimana 13 dari 17 studi menggunakan dosis 15mg/kg/hari (45). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada proporsi dosis amikasin antar kelompok fungsi ginjal, karena dosis <15 maupun ≥15 mg/kgBB/hari lebih banyak persentasenya pada pasien ginjal normal. Hal ini mungkin terkait penyesuaian dosis amikasin pada gangguan ginjal yang dilakukan dengan modifikasi interval pemberian. Apabila pasien gangguan ginjal menggunakan antibiotik *concentration-dependent*, maka penyesuaian dosis secara umum harus dipertahankan dengan memperpanjang interval pemberian. Obat yang sebagian besar

diekskresi melalui ginjal dapat terakumulasi sampai tingkat toksik pada pasien gangguan ginjal, jika dosis atau frekuensi tidak disesuaikan (46).

Berdasarkan **Tabel 2**, amikasin terbanyak (41 regimen) diberikan dalam dosis tunggal harian (tiap 24 jam), disusul setiap 12 dan 8 jam. Amikasin dengan interval setiap 48 jam diberikan pada 4 pasien gangguan ginjal yang memiliki nilai SCr awal tinggi (berkisar 1,41-5,52). Interval lain-lain merupakan amikasin tetes mata dan IS dengan aturan pemberian setiap 15menit-2jam. Dosis tunggal harian memiliki efektivitas sama dibandingkan *multiple dose*, dengan kemungkinan nefrotoksik lebih rendah. Keuntungan *daily dose* adalah mengoptimalkan rasio *Cmax/MIC*, *AUC/MIC*, *PAE*, dan pengurangan biaya (1). Aminoglikosida bersifat *concentration dependent* dan memiliki *postantibiotic effect* (PAE) lama, sehingga pemberian sekali sehari dengan dosis terapi maksimal dapat meningkatkan efikasi, memaksimalkan efek bakterisid dan PAE (46,47). Interval terapi amikasin pada HAP/VAP adalah setiap 24 jam (47). Interval pemberian memiliki proporsi yang berbeda signifikan ($p=0,002$) antara pasien gangguan ginjal dan ginjal normal. Amikasin dengan interval ≤12 jam (*multiple daily dose*) sebagian besar diberikan pada pasien ginjal normal, sedangkan interval >12 jam (*daily dose*) terbanyak pada gangguan ginjal (**Tabel 3**). Hal ini menunjukkan bahwa telah dilakukan upaya penyesuaian interval pemberian amikasin pada sebagian besar pasien gangguan ginjal, namun masih ada sebagian lain yang perlu dievaluasi dosisnya. *General dosing* amikasin diberikan dalam dosis terbagi setiap 8-12 jam, dan modifikasi interval dosis berdasar fungsi ginjal adalah diberikan setiap 8, 12, 24, 48, dan 72 jam berturut-turut untuk pasien dengan CrCl >90mL/min dan berusia <60 tahun, 60-90mL/min atau usia ≥60 tahun, 25-60, 10-25, dan <10mL/min, serta setelah dialisis pada *End Stage Renal Disease* (ESRD).

Durasi pemberian amikasin bervariasi antara 1-19 hari, dan sebagian besar regimen diberikan dalam durasi <7 hari (65,3%), hanya 3 regimen yang diberikan >14 hari. Hal ini sudah baik, karena pengobatan >7 hari berpeluang lebih besar meningkatkan resiko nefrotoksitas (26).

Efek samping dapat meningkat pada durasi terapi >14 hari dan meningkatkan nefrotoksisitas 50% (48). Hasil *Chi-square* diperoleh proporsi durasi pemberian amikasin antara kelompok fungsi ginjal normal dan gangguan ginjal berbeda secara bermakna ($p=0,040$). Proporsi durasi amikasin ≤ 5 hari relatif sama pada kedua kelompok fungsi ginjal, namun pemberian >5 hari jauh lebih besar pada pasien ginjal normal (**Tabel 3**). Hal ini menunjukkan kecenderungan amikasin lebih lama diberikan pada pasien fungsi ginjal normal. Terdapat 14 pasien yang hanya memperoleh Amikasin selama 1-2 hari, semua karena pasien meninggal dunia, mengalami sepsis/syok sepsis ditambah diagnosis lain, dan 7 diantaranya dengan gangguan ginjal. Durasi amikasin paling lama 19 hari, yaitu pada pasien *post* kecelakaan lalu lintas, sebagai terapi definitif untuk indikasi HAP berdasar hasil kultur sputum *A. baumannii* sensitif amikasin. Pasien berusia 20 tahun ini memiliki fungsi ginjal normal dan KRS dengan kondisi membaik.

Pasien yang KRS dengan kondisi tidak membaik pada penelitian ini lebih dominan (42 pasien atau 53%), 41 diantaranya meninggal dunia. Rentang LOS pasien antara 4-63 hari, *median* 22,5 hari dan sebagian besar dirawat inap >15 hari. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian pada neonatus dimana 52,1%

memiliki LOS ≥ 10 hari dan 78,9% dengan *clinical outcome* memburuk/meninggal (49). LOS pasien paling singkat adalah 4 hari yaitu pasien dengan diagnosis syok sepsis, CAP, ISK, menderita kanker rektosigmoid T4N0M1 dan CKD, yang baru 1 hari mendapat terapi empiris amikasin kemudian meninggal. LOS paling lama mencapai 63 hari pada pasien *post* kecelakaan lalu lintas, dengan perdarahan otak (EDH, ICH), hipertensi, LTMV, *contusio pulmo*, dan efusi pleura. Pasien dengan fungsi ginjal normal ini mendapat terapi definitif amikasin selama 10 hari untuk indikasi pneumonia bilateral (VAP dengan MDRO), dan pasien KRS dengan kondisi membaik.

Hasil penelitian pada **Tabel 4** menunjukkan bahwa pada pasien dewasa yang mendapatkan terapi amikasin, terdapat hubungan signifikan antara fungsi ginjal dengan kondisi KRS yaitu berupa asosiasi positif ($p=0,003$, OR 4,58), namun tidak signifikan berhubungan dengan lama rawat inap. Hal ini berarti bahwa pasien dengan gangguan ginjal memiliki *odds* 4,58 kali lipat untuk KRS dalam kondisi tidak membaik, dibandingkan pasien ginjal normal. Pasien ginjal normal 59,2% KRS dalam kondisi membaik, sedangkan pasien gangguan ginjal lebih banyak KRS dengan kondisi tidak membaik (75,9%) yaitu meninggal.

Tabel 4. Hubungan Fungsi Ginjal Pasien dengan Kondisi Keluar Rumah Sakit dan LOS

Variabel	Kondisi KRS n (%)		p-Value (Odds Ratio) ^a	Lama Rawat Inap n (%)		p-Value (Odds Ratio) ^a	
	Tidak Membaik	Membaik		≥ 23 hari	< 23 hari		
Fungsi Ginjal ^a	Gangguan Ginjal	20 (40,8)	0,003* (4,58)	23 (46,9)	26 (53,1)	0,318	
	Ginjal Normal	22 (75,9)		7 (24,1)	17 (58,6)		12 (41,4)
CrCl ^a	>90 ml/min dan usia <60 tahun	9 (45,0)	0,183	14 (70,0)	6 (30,0)	0,178	
	>60-90 ml/min atau usia ≥ 60 tahun	13 (44,8)		16 (55,2)	11 (37,9)		18 (62,1)
	>25-60 ml/min	10 (62,5)		6 (37,5)	8 (50,0)		8 (50,0)
	<25 ml/min	10 (76,9)		3 (23,1)	7 (53,8)		6 (46,2)

Keterangan: KRS = keluar rumah sakit, CrCl = creatinine clearance, ^a = Berdasarkan hasil uji *Chi-square*, * = Berbeda signifikan secara statistik ($p\text{-value} < 0,05$)

Hubungan fungsi ginjal dengan LOS sebenarnya juga memperlihatkan tren yang sama dengan kondisi KRS, namun persentasenya tidak berbeda jauh antar kelompok. Nilai CrCl juga tidak memiliki hubungan bermakna terhadap kondisi

KRS dan LOS. Kondisi pasien dengan CrCl >60mL/min terlihat lebih banyak yang membaik, kemudian seiring menurunnya CrCl, persentase pasien yang tidak membaik semakin besar. Sedangkan LOS pasien cukup bervariasi

proporsinya antar kelompok. Pada CrCl >90mL/min, 70,0% pasien dirawat inap \geq 23 hari, sedangkan pasien dengan CrCl <90mL/min lebih banyak yang <23 hari. Mengingat rata-rata kondisi pasien mengalami penyakit serius, hasil tersebut mungkin menunjukkan bahwa pasien dengan CrCl yang masih baik dan berusia <60 tahun, dapat bertahan lebih lama dibandingkan pasien dengan nilai CrCl rendah. Pasien dengan LOS singkat belum tentu KRS dalam kondisi membaik, begitu pula sebaliknya. Hal ini terbukti pada pasien dengan LOS paling singkat (4 hari) yang KRS karena meninggal, sedangkan pasien dengan LOS terlama (63 hari) KRS dengan kondisi membaik. Pada pasien dengan penurunan GFR, SCr akan terakumulasi sesuai derajat kerusakan ginjal, sehingga nilai CrCl bisa digunakan sebagai parameter pemantauan fungsi ginjal dan penyesuaian dosis (30,50). Amikasin tidak mengalami metabolisme dan cepat diekskresi bersama urin (94-95%). Waktu paruh pada ginjal normal sekitar 2 jam (1,4-2,3 jam) sedangkan pada pasien anuria dan ESRD mencapai 28-86 jam. $T_{1/2}$ pada pasien dengan nilai ClCr 30-50, 10-30, <10, hemodialisis berturut-turut 7,3; 16,0; 31,6; 85 jam, sehingga dosis perlu disesuaikan (8,51). Berdasarkan hasil penelitian secara keseluruhan, maka perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait evaluasi dosis amikasin berdasar fungsi ginjal pasien.

Kesimpulan

Profil penggunaan Amikasin pada pasien dewasa rawat inap di RSUP Dr. Sardjito tahun 2020 sebagian besar sebagai terapi definitif, dalam kombinasi dengan antibiotik lain, rute IV infus, serta median dosis 14,3mg/kgBB/hari, interval 12,0 jam, dan durasi 5,0 hari. Proporsi nilai CrCl, jenis infeksi, komorbid (CVD/DM), interval dan durasi pemberian amikasin berbeda signifikan antara pasien dengan ginjal normal dan gangguan ginjal. Fungsi ginjal pasien berhubungan signifikan berupa asosiasi positif dengan kondisi keluar rumah sakit, namun tidak berkorelasi dengan lama rawat inap. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi ketepatan dosis amikasin berdasarkan fungsi ginjal pasien, serta korelasinya dengan outcome klinis dan toksisitasnya.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah PDD tahun 2021. Terima kasih kepada dr. Intan Pristian Yuliyani dan Istiana Muflihah yang telah membantu proses pengambilan data di RS.

Referensi

1. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics, and monitoring for toxicity: Aminoglycosides: review and monitoring. *Internal Medicine Journal*. 2011; 41:441-449
2. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6:1-18.
3. Pratiwi TA. Evaluasi Pendosisan Aminoglikosida terhadap Efektivitas dan Fungsi Ginjal pada Pasien dengan Gangguan Ginjal Kronis. (Tesis). Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 2018
4. Zazo H, Martín-Suárez A, Lanao JM. Evaluating amikacin dosage regimens in intensive care unit patients: A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2013; 42: 155-160
5. Petitcollin A, Dequin PF, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016; 71:3482-3486
6. PIONAS. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Pusat Informasi Obat Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2015. Diakses online 15 Januari 2022 di: <https://pionas.pom.go.id/ioni/monografi/amikasin>
7. Kemenkes RI. *Formularium Nasional, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/659/2017*. Jakarta:

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017
8. Dana WJ, Fuller MA, Goldman MP, Golembiewsky JA, Gonzales JP, Lowe JF, and Snoke J. *Drug Information Handbook*, 22nd edition. Ohio: Lexicomp; 2013
 9. Nezic L, Derungs A, Bruggisser M. Therapeutic Drug Monitoring of Once Daily Aminoglycoside Dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70(7): 829-837
 10. Corbett AH, Golembiewsky JA, Gonzales JP, Johnson S, Lowe JF, Rybaczyk A, Snoke J. *Drug Information Handbook*, 26th edition. United States: Wolters Kluwer, Inc; 2017
 11. Sweetman S. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th ed. Pharmaceutical Press; 2009
 12. Pacifici GM, Pacifici GM. Clinical Pharmacokinetics of aminoglycoside in the neonate: a review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 65: 419-427
 13. Lewis JS, Bush K. *Antibacterial Agents*, in Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. John Wiley&Sons, Inc; 2015. p.1169-1211.
 14. Doogue MP, Polasek TM. Drug Dosing in Renal Disease. *Clin Biochem Rev*. 2011; 32: 69-73
 15. Whalen K, Field C, Radhakrisnan R. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 7th ed. Wolters Kluwer; 2019
 16. Medscape. *Amikacin (Rx) Administration*; 2020. Diakses online 09 Februari 2020 di <https://reference.medscape.com/drug/amikacin-342516#11>
 17. Jatmiko TP. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik untuk terapi infeksi di bangsal rawat inap penyakit dalam RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. (Tesis). Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 2011
 18. Katarnida SS, Dewi M, Yusticia K. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Suliarti Saroso, Jakarta. *Sari Pediatri*. 2014; 15
 19. Marsono Y. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Dengan Metode Gyssens Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Dokter Moewardi Surakarta Tahun 2013. (Skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2015
 20. Sugiyono. Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif terhadap Clinical Outcome dan Gambaran Antibiogram pada Pasien Ulkus Diabetik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. (Tesis). Yogyakarta: S2 Ilmu Farmasi UGM; 2016
 21. Manik MPL. Analisis Pola Resistensi dan Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris serta Analisis Biaya pada Pasien Pneumonia Nosokomial di Ruang ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. (Tesis). Yogyakarta: Program S2 Ilmu Farmasi UGM; 2018
 22. Cahyani RD. Evaluasi Penyesuaian Dosis Antibiotik Pada Pasien Geriatri Dengan Chronic Kidney Disease. (Skripsi). Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 2019
 23. Joy MS, Kshirsagar A, Franceschini N. *Chronic Kidney Disease: Progression-Modifying Therapies*, in DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition. New York: McGraw Hill Inc; 2008. p.745-763
 24. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7th ed. USA: McGraw Hill Companies; 2008
 25. National Kidney Disease Education Program. *CKD & Drug Dosing: Information for Providers*, NIDDK; 2015. Diakses online 16 Maret 2018 di: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinicaltools/patient-education-outreach/ckd-drug-dosing-providers>
 26. Lovering AM, Reeves DS. *Aminoglycoside and Aminocyclitols*; 2003. p.145-159
 27. Ruiz J, Ramirez P, Company MJ, Gordon M, Villarreal E, Concha P, et al. Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *Journal of Global Antimicrobial*

- Resistance*. 2018; 12: 90–95
28. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant J-Y, Roberts JA, et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019; 63: e00993-19.
 29. Aliska G, Setiabudy R, Purwastyastuti, Karuniawati A, Sedono R, Dewi TU, Azwar MK. Optimal Amikacin Levels for Patients with Sepsis in Intensive Care Unit of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2017; 49(3): 227-235
 30. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrology*. 2015; 16(158): 1-9
 31. PERNEFRI. *Program Indonesia Renal Registry*, 5th Report of Indonesian Renal Registry; 2012
 32. Siblinger SR, Neugarten J. The Impact of Gender on the Progression of Chronic Renal Disease. *American Journal of Kidney Disease*. 1995; 25(4): 515- 533
 33. D'Arcy DM, Casey E, Gowing CM, Donnelly MB, Corrigan OI. An open prospective study of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients during treatment with continuous venovenous haemodiafiltration. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2012; 13(14)
 34. Magnet S, Blanchard JS. Molecular Insight into Aminoglycoside Action and Resistance. *Chem. Rev*. 2005; 105(2): 477-498
 35. Chittapragada M, Robert S, Ham YW. Aminoglycosides: Molecular insights on the Recognition of RNA and Aminoglycoside Mimics. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2009; 3: 21–37
 36. Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Lefrant JY, et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60: 4901–4909
 37. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M. *Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: FKUI; 2006
 38. Tatro DS. *Drug Interaction Facts, The Authority on Drug Interactions*. California: Wolters Kluwer; 2012
 39. Kemenkes RI. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011
 40. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goosens H, Pittet D. Ready for a World Without Antibiotics? The Pensieres Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2012; 1(11): 1-13
 41. Craig WA. Optimizing Aminoglycoside Use. *Critical care clinics*. 2011; 27: 107-121
 42. Spencer S, Ipema H, Hartke P, Krueger C, Rodriguez R, Gross AE, Gabay M. Intravenous Push Administration of Antibiotics: Literature and Considerations. *Hospital Pharmacy*. 2018; 1–13
 43. Yates RA, Mitchard M, Wise R. Disposition studies with amikacin after rapid intravenous and intramuscular administration to human volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1978; 4: 335-341
 44. Wahyono D. *Farmakokinetika Klinik: Konsep Dasar Dan Terapan Dalam Farmasi Klinik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2013
 45. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, et al. Amikacin Use and Therapeutic Drug Monitoring in adults: Do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71(10): 2754-259
 46. Stein SM. *BOH'S Pharmacy Practice Manual*, Third Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott William&Wilkins; 2010
 47. Kalil A, Metersky M, Klompas M, Muscedere J. 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. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America*. 2016; 63: e61–e111.
48. Denamur S, Boland L, Beyaert M, Verstraeten SL, Fillet M, Tulkens PM, et al. Subcellular mechanisms involved in apoptosis induced by aminoglycoside antibiotics: insight on p53, proteasome and endoplasmic reticulum. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016; 309: 24-36
49. Pramono ZD. Evaluasi Kesesuaian Dosis dan Clinical Outcome Amikasin dan Gentamisin di NICU (Neonatal Intensive Care Unit) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Tesis*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 2020
50. Shargel L, Yu ABC. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2016
51. 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. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014; 77: 3–11