

## Tingkat Rasionalitas Pendosisan Obat Berdasarkan Persamaan Jelliffe pada Pasien dengan *Acute Kidney Injury*

### *Drug Dosing Rationality Based on Jelliffe Equation in Acute Kidney Injury*

Dealinda Husnasya<sup>1</sup>, Mawardi Ihsan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Program Sarjana Program Studi Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

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

Submitted: 22-10-2018

Revised: 20-12-2018

Accepted: 20-12-2018

Korespondensi : Mawardi Ihsan : Email : mawardi\_ihsan@ugm.ac.id

### ABSTRAK

Pasien dengan *Acute Kidney Injury* (AKI) mengalami perubahan fungsi ginjal yang tidak stabil yang ditandai dengan ketidakstabilan nilai kreatinin serum sehingga memengaruhi konsentrasi obat di dalam tubuh. Oleh karena itu, penyesuaian dosis dan frekuensi obat menjadi perhatian penting. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi regimen dosis obat yang rasional pada pasien rawat inap dengan AKI. Penelitian ini merupakan studi observasi retrospektif dengan rancangan *cross sectional*. Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *simple random sampling* terhadap pasien yang dirawat inap dengan AKI selama 1 Januari s.d. 31 Desember 2017. Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk melihat proporsi dan gambaran rasionalitas regimen dosis obat-obat yang diberikan untuk pasien. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Sardjito Yogyakarta. Hasil penelitian menunjukkan bahwa proporsi regimen dosis obat-obat yang rasional yang diberikan pada 100 pasien rawat inap dengan AKI adalah sebesar 60,00% berdasarkan literatur dan 94,12% berdasarkan perhitungan konsentrasi tunak prediktif. Ketidakrasionalan regimen dosis karena interval pemberian sebesar 52,84%; dosis satu kali pemberian sebesar 17,05%; dan karena keduanya sebesar 30,11%. Ketidakrasionalan berdasarkan konsentrasi tunak prediktif menunjukkan bahwa kadar obat dalam darah kurang adalah sebesar 33,33% dan kadar obat berlebih 66,67%. Proporsi regimen dosis obat-obat yang rasional yang diberikan pada 100 pasien rawat inap dengan AKI berdasarkan literatur dan perhitungan konsentrasi tunak prediktif terbilang cukup tinggi. Namun demikian, beberapa regimen dosis masih diresepkan secara tidak rasional dengan bentuk ketidakrasionalan tersebut umumnya berupa interval pemberian yang tidak rasional dengan kadar obat yang berlebih.

Kata kunci: rasionalitas, regimen dosis, persamaan Jelliffe, *acute kidney injury*.

### ABSTRACT

Patients with Acute Kidney Injury (AKI) experience changes in unstable kidney function which is characterized by instability of serum creatinine values that affect the concentration of drugs in the body. Therefore, adjusting the dosage and frequency of the drug is an important concern. This study aimed to determine the proportion of rational drug dosage regimens in hospitalized patients with AKI. This research was a retrospective observation study with cross sectional design. Sample collection was carried out using simple random sampling method for patients who were hospitalized with AKI during January 1st till December 31, 2017. Data analysis was carried out descriptively to see the proportion and description of the rationality of each dosage regimen given to patients. This research was conducted at the dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta. The results showed that the proportion of rational drug dosage regimens given to 100 inpatients with AKI was 60.00% based on literature and 94.12% based on predictive steady-state concentration calculation. Irrationality of the dosing regimen because of administration interval was 52.84%; because of dose was 17.05%; and because of both were 30.11%. The irrationality based on predictive steady concentration showed that drug concentration below minimum effective concentration was 33.33% and over minimum toxic concentration was 66.67%. The proportion of rational drug dosage regimens given to 100 inpatients with AKI based on literature and calculation of predictive steady-state concentrations were quite high. However, some dosing regimens were still irrationally prescribed with the irrationality form were generally in the form of irrational delivery interval with excessive drug concentration.

Keywords: rationality, dose regimens, Jelliffe equation, *acute kidney injury*

## PENDAHULUAN

Sebuah penelitian yang dilakukan pada populasi pasien gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury*, AKI) mencatat insiden tahunan karena AKI sebesar 2.147 pasien per satu juta populasi<sup>1</sup>. Penelitian lain mengatakan pasien AKI yang tidak membutuhkan maupun membutuhkan dialisis masing-masing sebesar 3.841 dan 244 pasien per satu juta populasi<sup>2</sup>.

Angka kematian pasien yang didiagnosis AKI adalah sekitar 23,9% pada orang dewasa dan 13,8% pada anak-anak<sup>3</sup>. Pasien sakit kritis dengan AKI berat yang membutuhkan *Renal Replacement Therapy* (RRT) seperti hemodialisis juga memiliki angka ketergantungan dialisis ketika keluar rumah sakit sebesar 13-29%<sup>4</sup>. Komplikasi pada AKI meliputi hiperkalemia, metabolik asidosis, perdarahan saluran pencernaan, infeksi, dan komplikasi jantung<sup>5</sup>. Secara signifikan, pasien dengan AKI diketahui membutuhkan lama rawat inap sebesar 5-9 hari dan biaya yang dikeluarkan untuk pasien dengan AKI sebesar 7.690 dolar AS<sup>6</sup>.

Pasien dengan AKI mengalami perubahan fungsi ginjal yang tidak stabil yang ditandai dengan ketidakstabilan nilai kreatinin serum sehingga memengaruhi konsentrasi obat di dalam tubuh<sup>7</sup>. Penggunaan obat pada pasien dengan fungsi ginjal yang menurun dapat memperburuk kondisi penyakit karena beberapa alasan yakni: 1) menimbulkan toksisitas obat akibat ginjal gagal untuk mengekskresi obat atau metabolitnya, 2) sensitivitas terhadap beberapa obat meningkat, 3) timbul efek samping yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien gagal ginjal, dan 4) beberapa obat tidak lagi efektif. Sebagian besar masalah ini dapat dihindari salah satunya dengan melakukan penyesuaian dosis<sup>8</sup>.

Namun demikian, penelitian tentang pendosisan obat pada pasien dengan AKI atau pasien dengan fungsi ginjal yang tidak stabil belum banyak dilakukan. Sampai saat ini penelitian yang banyak dilakukan adalah

penelitian pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal secara umum. Beberapa penelitian di antaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Sinaga yang menunjukkan 85,71% penggunaan antibiotik tepat dosis pada pasien rawat inap, penelitian yang dilakukan oleh Sihombing mengatakan 11 dari 19 pasien wanita dan 14 dari 24 pasien pria menggunakan dosis digoksin yang melebihi kadar maksimal, dan penelitian yang dilakukan oleh Fahimi yang mengungkapkan bahwa selain dosis pemberian, frekuensi pemberian yang tidak sesuai pada pasien gangguan ginjal juga ditemukan sebesar 90,51% dari 158 kasus penggunaan antibiotik yang tidak rasional<sup>9-11</sup>.

Penelitian tentang pendosisan obat pada AKI yang telah dilakukan di antaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh McCoy yang mengevaluasi penggunaan intervensi terkomputerisasi untuk meningkatkan manajemen obat pada AKI dan Awdishu yang menilai tingkat ketidakseimbangan dosis antimikroba pada AKI menggunakan persamaan pengestimasi laju filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) yang berbeda<sup>12,13</sup>. Penyesuaian dosis dan frekuensi pada pasien dengan AKI merupakan perhatian penting terutama pada obat-obat yang mungkin sering digunakan dan memiliki jalur eliminasi utama di ginjal<sup>14</sup>, namun demikian belum ada penelitian yang secara langsung meneliti rasionalitas pendosisan obat-obat pada pasien dengan AKI. Oleh karena itu, penelitian bertujuan meneliti rasionalitas pendosisan obat pada pasien dengan AKI.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasi retrospektif dengan rancangan *cross sectional*. Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *simple random sampling* terhadap pasien rawat inap dengan AKI. Analisis data dilakukan secara deskriptif

untuk melihat proporsi dan gambaran rasionalitas regimen dosis tiap obat yang diberikan untuk pasien. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta dengan waktu pengambilan data Maret s.d. April 2018.

### Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis AKI dengan kode ICD-10 N.17 selama dirawat inap selama periode 1 Januari 2017 sampai dengan 31 Desember 2017. Sampel penelitian ini adalah sejumlah pasien sesuai hasil perhitungan besar sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien berusia  $\geq 18$  tahun, dengan atau tanpa hemodialisis, memiliki keterangan dosis dan interval dosis obat yang lengkap, serta lama rawat inap tidak lebih dari 14 hari<sup>6</sup>. Kriteria eksklusi penelitian adalah pasien dengan pemeriksaan kreatinin serum (SCr) hanya satu kali selama dirawat inap, tidak mendapat obat yang membutuhkan penyesuaian dosis menurut literatur, dan tidak memiliki data berat badan dan tinggi badan yang lengkap.

Penentuan besar jumlah sampel dilakukan dengan menggunakan rumus besar sampel<sup>15</sup>:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P) \cdot N}{d^2(N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

dengan nilai N (populasi AKI dalam penelitian) yang diketahui adalah 1.222 dan nilai P (proporsi dosis obat yang rasional) dan d (presisi) yang ditetapkan masing-masing adalah 0,5 dan 0,1; maka jumlah minimal sampel yang diperlukan adalah 90 pasien.

### Jalannya Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan *cross sectional* dengan cara mengambil data dari rekam medik pasien

rawat inap selama periode 1 Januari 2017 sampai dengan 31 Desember 2017. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *simple random sampling* terhadap daftar rekam medik pasien dengan AKI (ICD-10 N.17) yang memuat nomor rekam medik serta tanggal masuk dan tanggal keluar pasien. Data pasien menurut nomor rekam medik yang memenuhi kriteria eksklusi setelah dilakukan *sampling* tidak diambil sehingga pengambilan data dilakukan pada 100 rekam medik sebagai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi.

Klirens kreatinin pasien dihitung menggunakan rumus Jelliffe. Regimen dosis yang diperoleh dibandingkan dengan regimen dosis yang seharusnya diberikan berdasarkan klirens kreatinin pasien yang tercantum dalam *Drug Information Handbook* (DIH) tahun 2017. Parameter farmakokinetik beberapa obat terbanyak yang membutuhkan penyesuaian dosis didapat dari literatur untuk menghitung konsentrasi tunak maksimal ( $C_{max\ ss}$ ) dan konsentrasi tunak minimal ( $C_{min\ ss}$ ) prediktif. Kedua konsentrasi tunak tersebut dibandingkan dengan rentang terapi yang diketahui dari literatur.

### Analisis Data

Data numerik diolah dalam bentuk desimal, sedangkan data yang bersifat kategori diolah dalam bentuk proporsi. Kedua jenis data kemudian disajikan dalam bentuk tabel.

Nilai berat badan, usia, SCr pertama dan kedua, dan interval waktu pengambilan SCr pertama dan kedua pasien dimasukkan ke dalam perhitungan klirens kreatinin dengan menggunakan persamaan Jelliffe sebagai berikut:

$$E_{corr}^{SS} = E^{SS} (1,035 - 0,0337[SCr])$$

$$E = E_{corr}^{SS} \frac{(4 \cdot IBW \cdot [SCr_2 - SCr_1])}{\Delta t}$$

$$CrCl(mL/min/1,73 m^2) = \frac{E}{(14,4 \cdot SCr)}$$

dengan  $E^{ss} = Wt$  ( $[29,3 - 0,203 \text{ [usia]})$  pada laki-laki dan  $E^{ss} = Wt$  ( $[25,1 - 0,175 \text{ [usia]})$  pada perempuan. Berat badan ideal (*Ideal Body Weight*, IBW) digunakan apabila pasien memiliki kelebihan berat badan tingkat berat dengan indeks massa tubuh (IMT)  $>27 \text{ kg/m}^2$  seperti mengacu pada Pedoman Pelayanan Gizi di Puskesmas<sup>16</sup>.

Regimen dosis hasil penyesuaian yang seharusnya diberikan untuk pasien diketahui dari studi literatur menggunakan DIH tahun 2017. Rasionalitas regimen dosis ditentukan dengan cara membandingkan regimen dosis yang diterima pasien dengan regimen dosis hasil penyesuaian yang seharusnya diberikan untuk pasien. Regimen dosis meliputi dosis sekali pemberian dan interval dosis pemberian. Regimen dosis yang diterima pasien dikatakan rasional jika sama dengan atau mendekati regimen dosis hasil penyesuaian yang seharusnya diberikan berdasarkan literatur. Ketidakrasionalan meliputi dosis satu kali pemberian, interval pemberian obat, atau keduanya bernilai lebih dari atau kurang dari hasil penyesuaian yang seharusnya diberikan berdasarkan literatur.

Penilaian rasionalitas regimen dosis juga dilakukan dari sisi farmakokinetika klinik dengan menghitung  $C_{maks\ ss}$  dan  $C_{min\ ss}$  prediktif beberapa obat dengan proporsi regimen dosis yang tidak rasional terbesar (berdasarkan literatur). Parameter farmakokinetik yang didapat dari literatur dimasukkan ke dalam rumus perhitungan  $C_{maks\ ss}$  dan  $C_{min\ ss}$  sesuai rute pemberian obat masing-masing.

Nilai  $C_{maks\ ss}$  dan  $C_{min\ ss}$  dibandingkan dengan rentang terapi tiap obat untuk menilai rasionalitas regimen dosis. Regimen dosis dikatakan rasional apabila  $C_{maks\ ss}$  dan  $C_{min\ ss}$  berada dalam konsentrasi rentang terapi obat.

Regimen dosis dikatakan tidak rasional jika kadar obat berlebih atau kurang. Kadar obat berlebih dikatakan jika  $C_{maks\ ss}$  sama dengan atau melebihi konsentrasi toksik minimal (KTM) dan kadar obat kurang dikatakan jika  $C_{min\ ss}$  kurang dari konsentrasi efektif minimal (KEM). Perhitungan proporsi dan gambaran rasionalitas regimen dosis dilakukan dengan rumus: jumlah penggunaan obat yang rasional dibagi dengan jumlah penggunaan obat total dikali seratus persen.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Perubahan fungsi ginjal yang fluktuatif yang ditandai secara khas dengan ketidakstabilan nilai kreatinin serum umum terjadi pada pasien dengan AKI. *Acute Kidney Injury* merupakan kondisi patologi di mana fungsi ginjal mengalami penurunan dengan cepat dan bersifat reversibel. Konsentrasi obat di dalam darah terpengaruh akibat fungsi ginjal yang tidak stabil tersebut. Penyesuaian regimen dosis obat-obat yang jalur eliminasi utamanya melalui ginjal menjadi perhatian penting karena alasan tersebut sehingga penelitian ini mencoba mengetahui proporsi regimen dosis obat yang rasional pada pasien rawat inap dengan AKI.

Populasi pasien dewasa (usia  $\geq 18$  tahun) dengan diagnosis AKI yang dirawat inap di RSUP. dr. Sardjito selama periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2017 tercatat sejumlah 1.222 orang. Rekam medik yang diambil sebanyak 175 rekam medik. Sebanyak 75 rekam medik masuk dalam kriteria eksklusi karena pemeriksaan nilai SCr hanya dilakukan satu kali selama dirawat inap, pasien tidak mendapat obat yang membutuhkan penyesuaian dosis menurut literatur, dan atau data berat badan dan tinggi badan tidak lengkap. Data rekam medik yang menjadi sampel penelitian adalah sebanyak 100 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi.

Tabel I. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Rerata ± SD (N=100)
Usia (tahun)	58,00 ± 14,00
Berat Badan (kg)	58,00 ± 13,00
Tinggi Badan (cm)	159,00 ± 8,00
Indeks Masa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	22,68 ± 4,59
Lama Rawat Inap (hari)	9,00 ± 3,00
Jumlah Obat yang Diterima tiap Pasien	11,00 ± 5,00
Serum Kreatinin (mg/dL) (N=279)	2,73 ± 2,28
Klirens Kreatinin (mL/menit) (N=179)	31,93 ± 20,75
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>	
Laki-laki	60 (60)
Perempuan	40 (40)
<b>Kelompok Usia, n (%)</b>	
Dewasa (18-44 tahun)	14 (40)
Pralansia (45-59 tahun)	38 (38)
Lansia (60-69 tahun)	24 (24)
Lansia Risiko Tinggi (≥70 tahun)	24 (24)
<b>Indeks Masa Tubuh (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>	
Kurus (<18,5)	17 (17)
Normal (18,5–25,0)	58 (58)
Gemuk (25,1–27)	11 (11)
Obesitas (>27)	14 (14)
<b>Penyakit Lain**, n (%)</b>	
Gangguan Elektrolit	36 (36)
Hiponatremia	17 (17)
Hipokalemia	14 (14)
Hiperkalemia	11 (11)
Hipertensi	39 (39)
Hipoalbuminemia	28 (28)
Pneumonia	26 (26)
Diabetes Mellitus	25 (25)
Anemia	24 (24)
Penyakit Ginjal Kronik	17 (17)
Infeksi Saluran Kemih	17 (17)
Sepsis	14 (14)
Penyakit Jantung Koroner	12 (12)
STEMI*	9 (9)

Keterangan: \*STEMI=ST-Elevation Myocardial Infarction; \*\*satu pasien bisa memiliki lebih dari satu penyakit.

**Deskripsi Penelitian**

Karakteristik sampel penelitian terhadap 100 pasien dengan AKI (Tabel I). Sampel penelitian ini umumnya adalah pasien

laki-laki; tergolong pralansia dengan rerata usia 58,0 ± 14,0 tahun; memiliki IMT normal dengan rerata IMT 22,68 ± 4,59 kg/m<sup>2</sup>; dengan penyakit penyerta gangguan elektrolit (hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia);

hipertensi; dan hipoalbuminemia. Sampel penelitian juga umumnya menjalani rawat inap selama  $9,0 \pm 3,0$  hari dengan rerata jumlah obat yang diterima  $11,0 \pm 5,0$  dan rerata klirens kreatinin  $31,93 \pm 20,75$  mL/menit (rerata SCr  $2,73 \pm 2,28$  mg/dL).

Rerata lama rawat inap pasien adalah  $9 \pm 3$  hari dengan batas lama rawat inap terlama adalah 14 hari. Hal ini sesuai dengan suatu penelitian yang hasilnya adalah bahwa pasien dengan AKI diketahui membutuhkan lama rawat inap sebesar 5-9 hari<sup>6</sup>. Penelitian tersebut juga menjadi dasar kriteria inklusi penelitian yang membatasi lama rawat inap tidak lebih dari 14 hari untuk menghindari terambilnya pasien dengan kasus AKI sangat berat yang mungkin menyebabkan terapi yang diterima pasien menjadi sangat kompleks sehingga membuat hasil penelitian menjadi kurang homogen.

Hal ini menunjukkan bahwa pasien laki-laki yang terdiagnosis AKI lebih banyak dibandingkan pasien perempuan. Penelitian lain mengungkapkan bahwa insiden AKI lebih besar terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan pasien perempuan, namun pasien perempuan memiliki angka mortalitas akibat AKI lebih tinggi dibandingkan laki-laki<sup>17</sup>.

Jumlah pasien rawat inap dengan AKI pada kelompok usia pralansia (45-59 tahun) paling besar dibandingkan dengan kelompok usia lain yakni sejumlah 38 pasien atau 38% dari total sampel di mana persentase pasien pada kelompok usia dewasa (18-44 tahun), lansia (60-69 tahun), dan lansia risiko tinggi ( $\geq 70$  tahun) berturut-turut sebesar 14%, 24% dan 24% dari total sampel. Pasien berusia  $\geq 65$  tahun lebih berisiko terkena AKI diduga karena fungsi ginjal akan berubah bersamaan dengan pertambahan usia di mana sesudah usia 40 tahun akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus secara progresif hingga usia 70 tahun. Pasien dengan AKI rentan terhadap berbagai gangguan asam-basa dan gangguan

elektrolit yang berhubungan dengan pelepasan vasopresin dan aktivitas angiotensin II, serta penurunan aliran darah ginjal<sup>18, 19, 20, 21</sup>. Gangguan elektrolit juga diduga bukan hanya sebagai akibat dari gangguan ekskresi urine, tetapi juga terkait beberapa faktor di antaranya patofisiologi penyakit yang terjadi bersamaan, pengobatan dalam jangka panjang, dan terapi pengganti ginjal (RRT).

### **Proporsi Obat yang Perlu Perhatian Dalam Hal Dosis pada Penurunan Fungsi Ginjal**

Penggunaan obat pasien berdasarkan peresapan di rawat inap pada penelitian ini dibagi menjadi dua kategori berdasarkan karakteristiknya terhadap fungsi ginjal yaitu obat yang perlu perhatian dan tidak perlu perhatian dalam hal dosis pada penurunan fungsi ginjal. Obat yang perlu perhatian dalam hal dosis pada penurunan fungsi ginjal adalah obat dengan fraksi ekskresi (fe)  $\geq 70\%$  atau obat yang dikatakan dalam sumber informasi obat perlu dilakukan penyesuaian dosis pada penurunan fungsi ginjal. Proporsi karakteristik obat yang diterima pasien (Tabel II).

Fraksi ekskresi obat (fe) menunjukkan besaran obat dalam bentuk tidak terikat dengan protein. Obat yang tidak terikat dengan protein dapat berikatan dengan reseptor sehingga menghasilkan efek terapi. Penggunaan obat dengan nilai fe yang besar dan indeks terapi yang sempit memengaruhi konsentrasi toksik pada pasien dengan gangguan ginjal sehingga membutuhkan perhatian. Lima belas obat terbanyak yang perlu perhatian dalam hal dosis pada penurunan fungsi ginjal yang banyak diresepkan meliputi parasetamol, seftazidim, ranitidin, siprofloksasin, aspirin, metoklopramid, bisoprolol, alopurinol, meropenem, asam traneksamat, ketorolak, kaptopril, levofloksasin, flukonazol, dan spironolakton.

Tabel II. Karakteristik Obat yang Diterima Pasien

Karakteristik Obat pada Penurunan Fungsi Ginjal	Jumlah Obat n	Proporsi (%)
Tidak memerlukan perhatian dalam hal dosis	774	64,77
Memerlukan perhatian dalam hal dosis	421	35,23
<b>Total</b>	1.195	100,00

Suatu penelitian yang telah dilakukan menunjukkan gambaran terkait obat-obat yang diberikan untuk pasien dengan gagal ginjal dengan bioavailabilitas ekstra renal <0,3 atau dengan kata lain fraksi terekskresi >70%<sup>19</sup>. Golongan obat yang sering diberikan untuk pasien dengan gagal ginjal dengan kriteria fraksi terekskresi >70% secara berturut-turut adalah digoksin, antibiotik, obat kardiovaskuler, *H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist*, antimikotik, dan antivirus<sup>19</sup>.

#### Rasionalitas dan Karakteristik Ketidakrasionalan Regimen Dosis Obat Berdasarkan Literatur

Sumber informasi obat dan *Drug Information Handbook* (DIH) tahun 2017 menunjukkan bahwa terdapat 38 nama obat dari 100 data rekam medik yang membutuhkan penyesuaian dosis pada penurunan fungsi ginjal. Kebutuhan penyesuaian dosis total adalah sebesar 440 kasus yang artinya dari 100 pasien terdapat 440 kasus yang membutuhkan penyesuaian dosis berdasarkan perhitungan klirens kreatinin menggunakan rumus Jelliffe. Satu pasien dapat menjalani pemeriksaan SCr lebih dari dua kali sehingga analisis rasionalitas perlu dilakukan kembali pada regimen dosis obat yang diberikan tiap pemeriksaan SCr berikutnya.

Persamaan Cockcroft dan Gault umumnya digunakan untuk memperkirakan klirens kreatinin, namun persamaan tersebut menjadi tidak akurat pada AKI. Penggunaan persamaan Cockcroft-Gault terbatas pada kejadian ketika SCr berada pada keadaan tunak yaitu tidak mengalami perubahan SCr sebesar 10%-15% dari nilai awal dalam waktu

24 jam<sup>20</sup>, tetapi pasien AKI mengalami perubahan fungsi ginjal yang tidak stabil yang ditandai dengan adanya fluktuasi pada produksi kreatinin disertai dengan volume distribusi yang meningkat pesat. Hal tersebut mungkin dapat disebabkan oleh banyak faktor yang di antaranya adalah massa otot dan penggunaan obat<sup>21</sup>. Persamaan Jelliffe lebih sesuai dalam memperkirakan klirens kreatinin dengan mempertimbangkan perubahan SCr dalam jangka waktu tertentu dibandingkan dengan persamaan yang hanya mencakup konsentrasi kreatinin tunggal<sup>20</sup>.

Proporsi regimen dosis yang rasional dan tidak rasional secara terperinci (Tabel III). Penilaian regimen dosis obat yang hanya berdasarkan literatur dinilai memiliki kekurangan yakni penilaian regimen dosis obat tidak mempertimbangkan aspek klinik pasien sehingga dapat menyebabkan regimen dosis dianggap tidak rasional berdasarkan literatur padahal klinik pasien membaik dan tidak mengalami toksisitas obat.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebelas obat dengan angka penggunaan terbanyak dalam penelitian ini adalah seftazidim, alopurinol, siprofloksasin, asam traneksamat, kaptopril, meropenem, levofloksasin, ketorolak, flukonazol, spironolakton, dan sefiksim. Proporsi keseluruhan pendosisan yang rasional pada penelitian ini adalah 60%, dengan proporsi rasional tertinggi dan terendah masing-masing adalah alopurinol (82,86%) dan sefiksim (0,00%).

Penelitian tentang pendosisan obat pada yang sudah banyak dilakukan sampai saat ini adalah penelitian pada pasien dengan

Tabel III. Rasionalitas Regimen Dosis Berdasarkan Literatur

Nama Obat	Penggunaan		Rasionalitas	
	Total	Rasional	Tidak	
	N	n (%)	n (%)	
Alopurinol	35	29 (82,86)	6 (17,14)	
Flukonazol	10	7 (70,00)	3 (30,00)	
Spironolakton	10	7 (70,00)	3 (30,00)	
Siprofloksasin	32	22 (68,75)	10 (31,25)	
Meropenem	19	11 (57,89)	8 (42,11)	
Seftazidim	55	22 (40,00)	33 (60,00)	
Ketorolak	11	3 (27,27)	8 (72,73)	
Levofloksasin	17	4 (23,53)	13 (76,47)	
Kaptopril	22	3 (13,64)	19 (86,36)	
Asam Traneksamat	23	2 (8,70)	21 (91,30)	
Sefiksिम	10	0 (0,00)	10 (100,00)	
Lainnya	196	154 (78,57)	42 (21,43)	
<b>Total</b>	<b>440</b>	<b>264 (60,00)</b>	<b>176 (40,00)</b>	

penurunan fungsi ginjal secara umum dan menggunakan persamaan Cockroft-Gault. Oleh karena itu, hasil penelitian ini sulit dibandingkan konsistensinya dengan penelitian lain terutama penelitian yang mengestimasi rasionalitas pendosisan obat pada pasien dengan AKI. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penelitian awal untuk mengembangkan metode pendosisan yang rasional pada pasien dengan AKI.

Hasil penelitian Falconnier *et al.*, (2001) memberikan hasil yang berbeda yang mana proporsi keseluruhan pendosisan yang rasional pada penelitiannya adalah 33% dengan angka penggunaan terbanyak dalam penelitiannya adalah digoksin, antibiotik, obat kardiovaskuler, agen pengeblok H<sub>2</sub>, antimikotik, dan antivirus dengan proporsi rasional terendah dan tertinggi masing-masing adalah agen pengeblok H<sub>2</sub> (5%) dan digoksin (89%)<sup>19</sup>. Alahdal *et al.*, (2012) juga melaporkan hasil yang berbeda yaitu bahwa obat dengan angka persepan tertinggi adalah furosemide dengan proporsi rasional terendah

dan tertinggi masing-masing adalah vankomisin (0%) dan siprofloksasin (100%)<sup>22</sup>.

Dalam hal antibiotik, obat yang paling banyak diresepkan dalam penelitian ini adalah seftazidim dengan proporsi rasional terendah dan tertinggi masing-masing pada sefiksिम (0%) dan siprofloksasin (68,75%). Sinaga *et al.*, (2017) memberikan informasi yang berbeda bahwa antibiotik yang paling banyak diresepkan adalah seftriakson, namun penelitian tersebut tidak memberikan informasi antibiotik apa yang memiliki proporsi rasional terendah dan tertinggi<sup>9</sup>. Penelitian ini menarik untuk dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Fahimi *et al.*, (2012). Antibiotik dengan angka persepan terbanyak pada penelitian ini adalah seftazidim, sedangkan pada penelitian tersebut, persepan terbanyak adalah siprofloksasin. Namun demikian, seftazidim merupakan antibiotik dengan persepan ketiga terbanyak setelah siprofloksasin dan vankomisin. Kemudian dalam hal proporsi rasional tertinggi, antibiotik dengan proporsi

rasional tertinggi pada penelitian ini adalah siprofloksasin, sedangkan pada penelitian tersebut, siprofloksasin justru merupakan antibiotik dengan proporsi rasional terendah. Meskipun kedua hasil tersebut sangat berlawanan, tetapi proporsi rasional siprofloksasin pada penelitian tersebut masih lebih tinggi dibandingkan penelitian ini (70,90% vs 68,75%)<sup>11</sup>.

Perbedaan-perbedaan hasil penelitian yang telah dijelaskan sebelumnya diduga disebabkan oleh perbedaan dalam hal subjek penelitian dan persamaan pengestimasi klirens kreatinin yang digunakan yaitu pasien dengan penurunan fungsi ginjal secara umum dan persamaan Cockcroft-Gault. Penelitian yang dilakukan oleh Awdishu *et al.*, (2018) mencoba menilai derajat selisih pendosisan pada berbagai persamaan pengestimasi yang salah satunya adalah persamaan Jelliffe yang dimodifikasi pada pasien dengan AKI. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa proporsi pendosisan obat yang tepat adalah 68% dengan peresepan terbanyak pada seftazidim dengan proporsi rasional terendah pada gansiklovir (54%) dan tertinggi pada piperasilin/tazobaktam (94%). Penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian tersebut pada peresepan antibiotik terbanyak yaitu seftazidim dan proporsi pendosisan obat yang relatif serupa (60,00% vs 68,00%), sedangkan dalam hal proporsi rasional tertinggi, meskipun piperasilin/tazobaktam menjadi antibiotik dengan proporsi rasional tertinggi, siprofloksasin menjadi antibiotik dengan proporsi rasional kedua dan masih lebih tinggi dibandingkan penelitian ini (90,00% vs 68,75%)<sup>13</sup>.

Obat yang mengalami perubahan regimen dosis menjadi dari yang sebelumnya tidak rasional menjadi rasional pada penelitian ini hanya sebanyak 5 kasus (1,14%). Hal tersebut menandakan bahwa kemungkinan klinisi cenderung kurang mempertimbangkan perubahan dosis berdasarkan fungsi ginjal. Suatu penelitian

yang telah dilakukan oleh Alahdal *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa 53,1% dosis obat yang membutuhkan penyesuaian pada pasien dengan gangguan ginjal tidak disesuaikan oleh klinisi. Beberapa alasan yang menyebabkan klinisi kurang memperhatikan penyesuaian dosis ini adalah mungkin kurangnya perhatian klinisi pada konsekuensi dari gangguan ginjal atau kurangnya pengetahuan klinisi terhadap obat-obat yang membutuhkan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal. Alasan lain yang mungkin adalah bahwa klinisi tidak menghitung klirens kreatinin dan kurang memperhatikan perlunya penyesuaian dosis obat<sup>22</sup>.

Peresepan dengan interval pemberian yang tidak rasional paling sering terjadi yakni sebanyak 52,84%. Hal ini salah satunya dapat diakibatkan oleh keterbatasan sistem pemberian obat di RSUP dr. Sardjito yang umumnya pemberian obat dilakukan paling sering 8 jam mengikuti pergantian jaga perawat meskipun interval pemberian obat yang disarankan tiap 6 jam atau bahkan kurang dari itu.

Tabel IV menjabarkan lebih lanjut mengenai rincian ketidakrasionalan berupa dosis satu kali pemberian, interval pemberian, maupun keduanya terhadap obat-obat dengan regimen dosis tidak rasional yang memiliki proporsi besar. Pemberian dosis yang tidak tepat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dapat menimbulkan toksisitas obat, peningkatan sensitivitas terhadap beberapa obat, timbulnya efek samping obat yang tidak dapat ditoleransi, dan tidak lagi efektifnya beberapa obat<sup>8</sup>.

#### **Rasionalitas dan Karakteristik Ketidakrasionalan Regimen Dosis Obat Berdasarkan Perhitungan Konsentrasi Tunak Prediktif (Css)**

Rasionalitas regimen dosis obat juga dianalisis menggunakan rumus perhitungan konsentrasi tunak prediktif (Css) berupa  $C_{maks\ ss}$  dan  $C_{min\ ss}$  terhadap obat-obat

Tabel IV. Ketidakrasionalan Regimen Dosis Berdasarkan Literatur

Nama Obat	Tidak Rasional	Rincian Ketidakrasionalan		
		Dosis	Interval	Dosis dan Interval
		N	n (%)	n (%)
Seftazidim	33	3 (9,09)	19 (57,58)	11 (33,33)
Asam Traneksamat	21	1 (4,76)	4 (19,05)	16 (76,19)
Kaptopril	19	0 (0,00)	13 (68,42)	6 (31,58)
Levofloksasin	13	2 (15,38)	10 (76,92)	1 (7,69)
Sefiksim	10	4 (40,00)	1 (10,00)	5 (50,00)
Siprofloksasin	10	0 (0,00)	10 (100,00)	0 (0,00)
Ketorolak	8	0 (0,00)	2 (25,00)	6 (75,00)
Meropenem	8	3 (37,50)	4 (50,00)	1 (12,50)
Alopurinol	6	2 (33,33)	4 (66,67)	0 (0,00)
Flukonazol	3	2 (66,67)	1 (33,33)	0 (0,00)
Spiroolakton	3	0 (0,00)	2 (66,67)	1 (33,33)
Lainnya	42	13 (30,95)	23 (54,76)	6 (14,29)
<b>Total</b>	176	30 (17,05)	93 (52,84)	53 (30,11)

yang bersifat tidak rasional berdasarkan literatur dengan memperhatikan parameter farmakokinetik yang disesuaikan dengan masing-masing rute pemberian obatnya. Perhitungan konsentrasi tunak prediktif obat dilakukan sebagai estimasi konsentrasi obat dalam darah melalui pendekatan farmakokinetik untuk mengetahui apakah konsentrasi obat pada regimen dosis yang diberikan oleh klinisi berada dalam rentang terapeutik. Penilaian dengan pendekatan ini bersifat lebih individual<sup>23</sup>.

Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) yang digunakan dalam perhitungan konsentrasi tunak prediktif obat dalam penelitian ini merupakan waktu paruh pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang diperoleh dari literatur. Hal tersebut dilakukan karena waktu paruh pada pasien AKI berubah-ubah mengingat fungsi ginjal pada pasien dengan AKI bersifat tidak stabil.

Rasionalitas regimen dosis obat berdasarkan konsentrasi tunak prediktif (Tabel VII). Daftar konsentrasi efektif minimal, rentang terapi, dan konsentrasi toksik minimal obat-obat yang dianalisis (Tabel V dan VI).

Ketidakrasionalan regimen dosis obat berdasarkan konsentrasi tunak prediktif digambarkan dengan kadar obat kurang dan kadar obat berlebih. Regimen dosis dikatakan kadar obat kurang jika  $C_{min}$  ss kurang dari konsentrasi efektif minimal atau konsentrasi penghambatan minimal (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) yang nilainya diketahui dari literatur jika obat merupakan antibiotik. Regimen dosis dikatakan kadar obat berlebih jika  $C_{maks}$  ss lebih sama dengan atau lebih dari konsentrasi toksik minimal.

Pada penelitian ini terdapat beberapa obat yang tidak dapat dianalisis seperti Asam Traneksamat karena terbatasnya informasi parameter farmakokinetika Asam Traneksamat pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal sehingga analisis rasionalitas Asam Traneksamat tidak dimasukkan ke dalam (Tabel VII). Suatu penelitian menyatakan bahwa penyesuaian dosis berdasarkan pertimbangan farmakokinetik tidak selalu tepat dilakukan. Penyesuaian regimen dosis tidak selalu dapat dilakukan berdasarkan pertimbangan farmakokinetik pada beberapa obat seperti obat golongan ACE Inhibitor atau  $\beta$ -blocker karena variabilitas

Tabel V. Daftar KEM/MIC Beberapa Obat

Nama Obat	Patogen	KEM/MIC
<b>Nonantibiotik</b>		
Alopurinol <sup>24</sup>	-	Tidak ditemukan
Kaptopril <sup>24</sup>	-	Tidak ditemukan
Ketorolak <sup>24</sup>	-	Tidak ditemukan
<b>Antibiotik</b>		
Flukonazol <sup>24,25</sup>	Cryptococcus sp. dan C. Albicans	0,125 mg/L sampai >64 mg/L
Levofloksasin <sup>26</sup>	P. aeruginosa	MIC 50: 0,75 mg/L
	K. pneumoniae	MIC 50: 0,094 mg/L
Sefiksim <sup>27</sup>	S. pneumonia	MIC 50: ≤0,06 mg/L
Seftazidim <sup>28</sup>	Pseudomonas sp.	MIC 50: 2 mg/L
Siprofloksasin <sup>26</sup>	P. aeruginosa	MIC 50: 0,19 mg/L
	K. pneumoniae	MIC 50: 0,047 mg/L

Tabel VI. Daftar Rentang Terapi dan KTM Beberapa Obat

Nama Obat	Patogen	Rentang Terapi	KTM
<b>Nonantibiotik</b>			
Alopurinol <sup>24</sup>	-	2,8-55,8 mg/L	Tidak ditemukan
Kaptopril <sup>24</sup>	-	0,05-0,5 mg/L	5,0-6,0 mg/L
Ketorolak <sup>24</sup>	-	0,5-3 mg/L	5 mg/L
<b>Antibiotik</b>			
Flukonazol <sup>24,25</sup>	Cryptococcus sp. dan C. Albicans	Tidak diketahui	95 mg/L
Levofloksasin <sup>26</sup>	P. aeruginosa	Tidak diketahui	Tidak ditemukan
	K. pneumoniae	Tidak diketahui	Tidak ditemukan
Sefiksim <sup>27</sup>	S. pneumonia	Tidak diketahui	Tidak ditemukan
Seftazidim <sup>28</sup>	Pseudomonas sp.	Tidak diketahui	Tidak ditemukan
Siprofloksasin <sup>26</sup>	P. aeruginosa	Tidak diketahui	Tidak ditemukan
	K. pneumoniae	Tidak diketahui	Tidak ditemukan

Tabel VII. Ketidakrasionalan Regimen Dosis Berdasarkan Konsentrasi Tunak Prediktif

Nama Obat	Rasional	Tidak Rasional		
		Total	Kadar Obat	Kadar Obat
			Kurang	Berlebih
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Seftazidim (N=33)	31 (93,94)	2 (6,06)	2 (100,00)	0 (0,00)
Kaptopril (N=19)	19 (100,00)	0 (0,00)	-	-
Levofloksasin (N=13)	13 (100,00)	0 (0,00)	-	-
Sefiksim (N=10)	10 (100,00)	0 (0,00)	-	-
Siprofloksasin (N=10)	10 (100,00)	0 (0,00)	-	-
Alopurinol (N=6)	6 (100,00)	0 (0,00)	-	-
Ketorolak (N=8)	5 (62,50)	3 (37,50)	0 (0,00)	3 (100,00)
Flukonazol (N=3)	2 (66,67)	1 (33,33)	0 (0,00)	1 (100,00)
<b>Total</b>	<b>96 (94,12)</b>	<b>6 (5,88)</b>	<b>2 (1,96)</b>	<b>4 (3,92)</b>

farmakodinamik yang besar sehingga pemberian dosis obat tersebut sebaiknya disesuaikan dengan titik akhir klinik seperti tekanan darah atau denyut jantung. Selain itu pasien dengan fungsi ginjal yang berubah-ubah memiliki nilai SCr yang berubah sangat cepat sehingga mungkin mengakibatkan estimasi fungsi ginjal menjadi tidak tepat<sup>19</sup>.

Penelitian ini tentunya memiliki beberapa keterbatasan. Regimen dosis yang dianalisis dalam penelitian ini adalah regimen dosis berdasarkan persepan dokter di mana dokter mungkin saja menggunakan referensi dalam menentukan regimen dosis pada pasien AKI yang berbeda dari referensi yang digunakan dalam penelitian ini. Analisis rasionalitas regimen dosis obat pada penelitian ini juga belum memperhatikan aspek klinik pasien padahal mungkin saja klinik pasien membaik dan tidak mengalami toksisitas obat, tetapi regimen dosis dinilai tidak rasional berdasarkan literatur.

## KESIMPULAN

Proporsi regimen dosis obat-obat yang rasional yang diberikan pada 100 pasien rawat inap dengan AKI berdasarkan literatur dan perhitungan konsentrasi tunak prediktif terbilang cukup tinggi. Namun demikian, beberapa regimen dosis masih diresepkan secara tidak rasional dengan bentuk ketidakrasionalan tersebut umumnya berupa interval pemberian yang tidak rasional dengan kadar obat yang berlebih.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1292-1298.
2. Hsu C, McCulloch C, Fan D, Ordonez J, Chertow G, Go A. Community-Based Incidence of Acute Renal Failure. *Kidney Int.* 2007;72:208-212.
3. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-1493.
4. Bell M, SWING, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling C-R. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2007;33(5):773-780.
5. Suhardi. Kegawatan pada Gagal Ginjal Akut. In: *Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam.* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, Fakultas Kedokteran; 2000:62-67.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V., Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-3370.
7. Jelliffe R. Estimation of Creatinine Clearance in Patients with Unstable Renal Function, without a Urine Specimen. *Am J Nephrol.* 2002;22(4):320-324.
8. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Gagal Ginjal. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. <http://pionas.pom.go.id/ioni/lampiran-3-gagal-ginjal>. Published 2015. Accessed September 22, 2017.
9. Sinaga C, Tjitrosantoso H, Fatimalawi. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotik pada Pasien Gagal Ginjal di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Pharmacon.* 2017;6(3):2302-2493.
10. Sihombing JP, Hakim L, Kusharwanti AMW. Evaluasi Dosis Digoksin Pada Pasien Gagal Jantung dengan Disfungsi Ginjal di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2011;1(3):207-210.
11. Fahimi F, Emami S, Farokhi FR. The Rate of Antibiotic Dosage Adjustment in Renal Dysfunction. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(1):157-161.
12. McCoy AB, Waitman LR, Gadd CS, et

- al. A Computerized Provider Order Entry Intervention for Medication Safety During Acute Kidney Injury: A Quality Improvement Report. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):832-841.
13. Awdishu L, Connor AI, Bouchard J, Macedo E, Chertow GM, Mehta RL. Use of Estimating Equations for Dosing Antimicrobials in Patients with Acute Kidney Injury Not Receiving Renal Replacement Therapy. *J Clin Med.* 2018;7(8):211-220.
  14. Kenward R, Tan CK. Penggunaan Obat Pada Gangguan Ginjal. In: Aslam M, Tan CK, Prayitno A, eds. *Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional Dan Penghargaan Pilihan Pasien.* Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Gramedia; 2003.
  15. Lemeshow S, Hosmer Jr. DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of Sample Size in Health Studies.* Chichester: John Wiley & Sons; 1990.
  16. Direktorat Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak. *Pedoman Pelayanan Gizi Di Puskesmas.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
  17. Obialo CI, Crowell AK, Okonofua EC. Acute Renal Failure Mortality in Hospitalized African Americans: Age and Gender Considerations. *J Natl Med Assoc.* 2002;94(3):127-134.
  18. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:377-384.
  19. Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug Dosage in Patients with Renal Failure Optimized by Immediate Concurrent Feedback. *J Gen Intern Med.* 2001;16(6):369-375.
  20. Stamatakis MK. Acute Kidney Injury. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT, eds. *Pharmacotherapy: Principles & Practice.* Fourth. New York: McGraw Hill; 2016:387-398.
  21. Sunder S, Jayaraman R, Mahapatra HS, et al. Estimation of Renal Function in the Intensive Care Unit: the Covert Concepts Brought to Light. *J Intensive Care.* 2014;2(31):1-7.
  22. Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of Applying Drug Dose Adjustment by Physicians in Patients with Renal Impairment. *Saudi Pharm J.* 2012;20(3):217-220.
  23. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24(1):1-10.
  24. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and Toxic Blood Concentrations of Nearly 1,000 Drugs and Other Xenobiotics. *Crit Care.* 2012;16(4):R136.
  25. Lemos J de A, Costa CR, de Araújo CR, Souza LKH e, Silva M do RR. Susceptibility Testing of Candida Albicans Isolated from Oropharyngeal Mucosa of HIV+ Patients to Fluconazole, Amphotericin B and Caspofungin. Killing Kinetics of Caspofungin and Amphotericin B Against Fluconazole Resistant and Susceptible Isolates. *Brazillian J Microbiol.* 2009;40:163-169.
  26. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin Against Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies. *PLoS One.* 2016;11(6):1-10.
  27. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther.* 2016;5(2):139-153.

28. Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e02252-16.