

Evaluasi Kesesuaian Dosis dan Clinical Outcome Amikasin dan Gentamisin di Bangsal Nicu (*Neonatal Intensive Care Unit*) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Evaluation of The Suitable Dose and Clinical Outcome Amikacin and Gentamicin in Nicu Ward (Neonatal Intensive Care Unit) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Zita Dhirani Pramono¹, Ika Puspitasari^{2*}, Ida Safitri Laksanawati³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Corresponding author: Ika Puspitasari; Email: Ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 29-07-2020

Revised: 08-10-2020

Accepted: 13-10-2020

ABSTRAK

Penggunaan amikasin dan gentamisin menjadi pilihan antibiotik golongan aminoglikosida dengan indeks terapi sempit dalam terapi infeksi untuk neonatus dan penggunaannya perlu diikuti dengan monitoring terapi agar dapat mencegah toksisitas terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian dosis amikasin dan gentamisin pasien NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) dan mengevaluasi hasil terapinya yang dilihat dari perbaikan *clinical outcome* pasien. Penelitian ini dilakukan dengan desain *cross sectional* dan dilakukan penelusuran data rekam medik pasien neonatus mendapatkan terapi amikasin atau gentamisin saat menjalani rawat inap di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2017 - Desember 2018. Estimasi kadar didapatkan dari dosis pemberian dan dilakukan perhitungan farmakokinetika. *Clinical outcome* yang diamati yakni tanda-tanda vital dan analisis statistika *chi square* serta *multiple regression logistic* dilakukan untuk mengetahui hubungan keduanya. Pasien yang menerima amikasin dan gentamisin mengalami *clinical outcome* membaik berturut-turut sebanyak 18 pasien dan 28 pasien. Analisis bivariat menunjukkan tidak ada hubungan estimasi C_{max}/MIC amikasin dan gentamisin terhadap *clinical outcome* ($p > 0,05$). Selain itu hasil analisis bivariat pada variabel perancu didapatkan terdapat hubungan lama infeksi dan *length of stay* terhadap *clinical outcome*. Analisis *multiple logistic regression* didapatkan ada hubungan *length of stay* terhadap *clinical outcome* ($p = 0,021$).

Kata kunci: aminoglikosida; estimasi kadar; clinical outcome; NICU

ABSTRACT

Amikacin and gentamicin is the antibiotic choice of aminoglycosides with a narrow therapeutic index in the treatment of infections for neonates and their use needs to be followed by monitoring therapy in order to prevent toxicity from occurring. This study aims to evaluate the suitability of amikacin and gentamicin dosages in NICU (Neonatal Intensive Care Unit) patients and evaluate the therapeutic results seen from the improvement of the patient's clinical response. This research was conducted with cross sectional design and traced medical records of neonatal patients to receive amikacin or gentamicin therapy while inpatient at NICU Dr. Hospital. Sardjito Yogyakarta period January, 2017 – December, 2018. Estimated levels were obtained from dosing and pharmacokinetic calculations were performed. Clinical outcomes observed were vital signs and chi square analysis was performed to determine the relationship between the two. Patients who received amikacin and gentamicin experienced improved clinical outcomes in 18 and 28 patients, respectively. Bivariate analysis showed no correlation between the estimation of C_{max}/MIC amikacin and gentamicin levels with clinical outcome ($p > 0.05$). In addition, the results of bivariate analysis on confounding variables found an association between duration of infection and length of stay and clinical outcome. Multiple logistic regression analysis found that there was a correlation between length of stay and clinical outcome ($p = 0.021$).

Keywords: aminoglycoside; predicted concentration ; clinical outcome; NICU

PENDAHULUAN

Infeksi merupakan suatu penyakit yang dapat terjadi pada semua kalangan umur, termasuk neonatus atau bayi yang berumur 0-28 hari. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (2013) menyatakan bahwa angka prevalensi infeksi di Indonesia cukup tinggi, 3 penyakit tertinggi di Indonesia diantaranya adalah ISPA (25%), diare (7,0%), dan pneumonia (4,5%). *Severe sepsis* dan *septic shock* merupakan penyebab utama kematian di ICU. Penelitian studi retrospektif Wang dkk., (2016) menyatakan bahwa angka kematian tertinggi neonatus yang dirawat di NICU yakni 56,3% neonatus mengalami ISPA yang terjadi akibat 27% infeksi prematur dan 22% penyakit syaraf. Infeksi yang terjadi pada neonatus salah satunya terjadi akibat gizi buruk yang dapat ditunjukkan melalui angka gizi buruk pada balita pada tahun 2017 mencapai 3,8% dimana hanya menurun 0,4% dari tahun 2016 (KemenKes RI, 2018).

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak diresepkan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU). Ketika antibiotik digunakan dengan tepat, maka antibiotik dapat memberikan manfaat untuk kesembuhan suatu penyakit. Namun antibiotik digunakan secara berlebihan pada pasien NICU, maka hal tersebut akan meningkatkan risiko *multidrug resistant* terhadap organisme penyebab infeksi, invasif kandidiasis, *necrotizing enterocolitis*, keterlambatan dalam mengatasi sepsis dan bahkan dapat menyebabkan kematian (Cantey dkk., 2015). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Maulida dkk pada bulan Agustus 2013 - Agustus 2015, menunjukkan bahwa bakteri penyebab sepsis tertinggi di ruang PICU dan NICU Rumah Sakit X periode Agustus 2013- Agustus 2015 adalah *Pseudomonas sp.* (21,81%) dan *Klebsiella sp.* (21,81%) (Maulida, 2016).

Berdasarkan Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2011, penggunaan antibiotik lini pertama pada pasien neonatus yang mengalami infeksi yakni menggunakan ampicilin dan gentamisin, dan jika tidak membaik dalam waktu 72 jam maka akan diganti dengan antibiotik lini kedua ampicilin/ sulbaktam atau amikasin. Aminoglikosida merupakan salah satu golongan antibiotik yang dikenal secara luas dalam pengobatan klinis untuk infeksi gram negatif yang berat, diantaranya adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, dan *Pseudomonas aeruginosa*

(Avent dkk., 2011). Bialkowski dkk., (2016) menambahkan bahwa penelitian klinis menunjukkan untuk mencapai efek pengobatan gentamisin yang optimal, rasio gentamisin untuk konsentrasi maksimum (Cmax) dibandingkan dengan MIC (Cmax/MIC) yakni lebih dari 8-10 kali. Pacifici dan Marchini (2017a) menambahkan bahwa untuk mencapai pengobatan optimal dengan amikasin, kadar puncak harus mencapai 20-30 mg/L atau rasio Cmax/MIC lebih besar dari 8 kali lipat dan kadar minimal harus berkisar 2-5 µg/ml.

Evaluasi dosis pada pasien NICU lebih disarankan dilakukan dengan metode estimasi kadar dibandingkan dengan *blood sampling* sehingga dapat mencegah efek samping jangka panjang yang tidak diinginkan. Berdasarkan masalah diatas, maka perlu dilakukan penelitian terbaru terkait evaluasi kesesuaian dosis amikasin dan gentamisin dengan metode estimasi sehingga diperoleh informasi mengenai evaluasi pendosisan pada pasien terutama terkait *clinical outcome* yang terjadi pada pasien NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan rancangan observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional* yang dilakukan di NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara retrospektif dengan rekam medik pasien NICU yang dirawat selama 2017-2018. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik FKKMK UGM No KE/FK/0987/EC/2019.

Subyek Penelitian

Pengambilan subjek penelitian diambil menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan rekam medik pasien NICU periode 1 Januari 2017 - 31 Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi pasien neonatus (0-28 hari) yang mendapatkan terapi amikasin dan gentamisin lebih dari 72 jam, pasien neonatus dengan data rekam medik lengkap beserta pemberian terapi antibiotiknya dan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien neonatus yang meninggal dunia kurang dari 72 jam.

Clinical Outcome

Clinical outcome yang dievaluasi yakni adanya perbaikan dari tanda-tanda vital (suhu,

laju pernapasan) dan perbaikan *clinical outcome* lainnya menurut jenis infeksi masing-masing.

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk karakteristik pasien dan kesesuaian dosis penggunaan amikasin dan gentamisin disajikan dalam bentuk kategori dan disajikan dalam bentuk jumlah dan presentase pasien.

Amikasin dan Gentamisin merupakan golongan aminoglikosida yang sering diberikan secara intramuskular atau infus intravena berulang dan eliminasinya mengikuti kinetika orde pertama satu kompartemen terbuka sehingga dilakukan perhitungan estimasi kadar antibiotik dengan persamaan (1) dan (2)

$$C_{ss}^{maks} = \frac{Div}{Vd} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) \dots\dots\dots(1)$$

$$C_{ss}^{min} = C_{ss}^{maks} \cdot e^{-k\tau} \dots\dots\dots(2) \text{ (Bauer, 2008)}$$

Keterangan : C_{ss}^{maks} : kadar maksimum pada saat *steady state*; C_{ss}^{min} : kadar minimum pada saat *steady state*; *Div* : dosis antibiotik iv; *Vd* : volume distribusi; τ : interval pemberian antibiotic; *K* : tetapan eliminasi antibiotik.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan estimasi kadar dan variabel perancu terhadap *clinical outcome* menggunakan analisis *chi square* dengan interval kepercayaan (CI) 95%. Selain itu juga dilakukan analisis multivariat menggunakan *multiple logistic regression* untuk mengetahui hubungan variabel perancu terhadap *clinical outcome*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien NICU NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode 1 Januari 2017- 31 Desember 2018 sebanyak 171 pasien diantaranya memenuhi kriteria inklusi dan 213 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi. Pada 171 pasien NICU, sebanyak 143 pasien yang menggunakan rejimen amikasin dan 204 pasien yang menggunakan rejimen gentamisin.

Pasien NICU yang mengalami infeksi dan menggunakan rejimen amikasin dan gentamisin terbanyak berusia 0 hari, karena neonatus pada usia ini rentan untuk pertumbuhan bakteri, selain itu usia ini dimungkinkan memiliki daya tahan tubuh yang lebih rendah dengan kelompok lainnya, sehingga kelompok ini dapat mengalami sakit yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok umur yang lainnya (Katarnida

dkk., 2016). Selain itu pasien didominasi berjenis kelamin laki-laki sebanyak 104 pasien (60,8%), namun penelitian-penelitian sebelumnya belum menemukan bukti jelas pengaruh jenis kelamin sehingga tidak diketahui secara pasti pengaruh jenis kelamin terhadap angka pasien NICU yang menggunakan amikasin dan gentamisin. Sebanyak 101 pasien (59,1%) neonatus lahir dibawah 1500 gram dan diketahui pada penelitian Rózańska dkk. (2015) bahwa neonatus yang lahir dengan berat badan sangat rendah (700-1500 gram) sangat berisiko mengalami infeksi dan pasien yang lahir dengan berat kurang dari 750 gram merupakan pasien yang sangat berisiko mengalami infeksi. Pasien NICU memiliki lama perawatan (*length of stay*) lebih dari 10 hari lebih banyak dibandingkan kurang dari 10 hari, hal ini diketahui karena pada pasien NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta banyak mengalami banyak komplikasi dan lahir dengan berat badan sangat rendah serta prematur. Pasien yang dirawat dilakukan evaluasi komorbiditas menggunakan *Pediatric Comorbidity Index* (PCI) dan diketahui pasien terbanyak dengan indeks 0-4 sebanyak 117 pasien (68,4%). *Clinical outcome* pada pasien neonatus yang dirawat inap di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta didominasi oleh pasien yang memburuk dan meninggal sebanyak 135 pasien (78.9%) sedangkan pasien membaik sebanyak 36 pasien (21.1%).

Hadinegoro dkk. (2016) merekomendasikan gentamisin 5-7,5 mg/kg per hari dan amikasin 15 – 20 mg/kg/hari untuk pasien yang mengalami infeksi sepsis. NHS (2013) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (2011) juga merekomendasikan penggunaan gentamisin pada pasien pneumonia 7,5 mg/kg/hari. Pasien neonatus yang mengalami peritonitis juga direkomendasikan menggunakan gentamisin atau amikasin yang bisa mencakup organisme gram negatif pada pasien peritonitis dengan dosis gentamisin 0.6 mg/kg/hari secara *intermittent* dan 8 mg/L (*loading dose*) dilanjutkan 4 mg/L (*maintenance dose*) sedangkan amikasin 2 mg/kg/hari secara *intermittent* dan 25 mg/L (*loading dose*) dilanjutkan 12 mg/L (*maintenance dose*) (Li dkk., 2016).

Pasien neonatus yang dirawat di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang menggunakan amikasin dengan dosis yang sesuai sebanyak 96 pasien, diantara pasien

Tabel I. Karakteristik Pasien NICU yang menggunakan Amikasin dan Gentamisin di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2017 – Desember 2018

Variabel Karakteristik	Pasien NICU 2017 – 2018 n = 171 (%)
Usia Pasien	
0 hari	120 (70,2)
1-10 hari	39 (22,8)
>10 hari	12 (7,0)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	104 (60,8)
Perempuan	67 (39,2)
Berat Badan	
< 1500 gram	101 (59,1)
1500 – 2499 gram	41 (24,0)
≥ 2500 gram	29 (16,9)
Length of Stay	
<10 hari	82 (47,9)
≥10 hari	89 (52,1)
Usia Kehamilan	
≤ 33 minggu	108 (63,2)
34 – 36 minggu	25 (14,6)
≥ 37 minggu	38 (22,2)
Profil Penyakit Pasien	
1 jenis infeksi + ≤6 penyakit penyerta	73 (42,7)
1 jenis infeksi + >6 penyakit penyerta	27 (15,8)
≥2 jenis infeksi + ≤6 penyakit penyerta	41 (24,0)
≥2 jenis infeksi + >6 penyakit penyerta	30 (17,5)
Pediatric Comorbidity Index	
0-4 (rendah)	117 (68,4)
>4 (tinggi)	54 (31,6)
Clinical Outcome	
Membaik	36 (21,1)
Memburuk	135 (78,9)

Tabel II. Prevalensi Kesesuaian Dosis Amikasin dan Gentamisin

Kesesuaian Dosis		Clinical Outcome n (%)	
		Membaik	Memburuk
Amikasin	Sesuai	18 (18,8)	78 (81,3)
	Tidak Sesuai	7 (14,9)	40 (85,1)
Gentamisin	Sesuai	28 (24,8)	85 (75,2)
	Tidak Sesuai	17 (18,7)	74 (81,3)

tersebut yang mengalami *clinical outcome* membaik sebanyak 18 pasien (18,8%) dan 78 (81,3%) dan pasien neonatus yang menggunakan amikasin tidak sesuai dosis sebanyak 47 pasien, diantaranya 7 pasien (14,9%) mengalami *clinical outcome* membaik dan 40 pasien (85,1%) mengalami *clinical*

outcome memburuk. Penelitian Pérez dkk. (2011) pada pasien neonatus dengan apendisitis yang diberikan amikasin dengan dosis masing-masing 22,5 mg/kg setiap 24 jam dan 7,5 mg/kg setiap 8 jam dan didapatkan pasien yang mendapatkan dosis 22,5 mg/kg/24 jam lebih efektif dalam mencapai outcome klinis

Tabel III. Hubungan Estimasi Kadar Amikasin dan Gentamisin Terhadap *Clinical Outcome*

Variabel	<i>Clinical Outcome</i>		<i>p value</i>
	n (%)		
	Membaik	Memburuk	
Amikasin			
Cmax/MIC ≥ 10	13 (15,1)	73 (84,9)	0,146
<10	10 (28,6)	25 (71,4)	
Gentamisin			
Cmax/MIC ≥ 10	2 (22,2)	7 (77,8)	1,000*
< 10	36 (22,4)	125 (77,6)	

*Uji *fisher exact test* ; bermakna signifikan <0,05

dan lebih aman dalam pemberian rejimen antibiotiknya. Hasil evaluasi pendosisan pasien diketahui pada pemberian amikasin dan gentamisin didominasi oleh pemberian kurang dosis sehingga kemungkinan akan memicu resistensi dari pemberian antibiotik secara terus menerus.

Pasien neonatus yang dirawat di NICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan menggunakan amikasin dan gentamisin sebanyak 171 pasien dengan jumlah masing-masing pasien yang menggunakan rejimen amikasin sebanyak 143 pasien dan yang menggunakan rejimen gentamisin sebanyak 204 pasien dan yang menggunakan amikasin sebanyak 143 pasien. Berdasarkan penggunaan terapi empirik pasien neonatus, kombinasi ampisilin – gentamisin dan ampisilin sulbaktam – amikasin dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan infeksi (Camacho-gonzalez dkk., 2013; Fuchs dkk., 2018; Smith dan Benjamin, 2011). Perhitungan rasio Cmax/MIC dapat digunakan untuk mengetahui efikasi suatu antibiotik dalam tubuh pasien dan dapat meminimalkan risiko terjadinya efek samping pada penggunaan aminoglikosida seperti toksisitas pada ginjal (nefrotoksitas) dan ototoksitas dan konsentrasi minimum perlu dihitung untuk mengetahui nilai kadar konsentrasi minimal pada penggunaan antibiotik dengan dosis tertentu, sehingga dapat diketahui ketepatan pemberian dosis antibiotik yang diberikan pada pasien. (Hakim, 2015; Pacifici dan Pacifici, 2010).

Pada penelitian ini didapatkan hasil uji statistika, diketahui bahwa tidak ada hubungan estimasi Cmax/MIC amikasin terhadap *clinical outcome* ($p = 0,146$). Selain itu, uji statistik yang

dilakukan pada pasien yang menggunakan gentamisin diketahui bahwa tidak ada hubungan estimasi Cmax/MIC gentamisin terhadap *clinical outcome* ($p = 1,000$). Ketidaksesuaian hasil penelitian terhadap hipotesis penelitian dapat terjadi karena beberapa hal, yakni penggunaan kombinasi aminoglikosida dengan ampisilin maupun ampisilin sulbaktam, penggunaan antibiotik lain selama perawatan dimana narrow spectrum yang dapat mempengaruhi *clinical outcome* pasien, selain itu kondisi morbiditas dan fisiologis pasien selama perawatan. Selain itu, sifat fisika kimia obat juga mempengaruhi farmakokinetika dari pasien, sebagai contoh pada pasien yang mengalami pneumonia membutuhkan obat yang dapat menembus lapiran dan cairan di dalam paru-paru. Obat yang bersifat hidrofilik dibutuhkan pada pasien pneumonia sehingga dapat menembus ke cairan alveoli, sehingga kadar obat dalam paru-paru cukup untuk bekerja sebagai bakterisida (Patton, Fishburn, dan Weers, 2004). Interaksi amikasin dan gentamisin dengan obat lainnya seperti obat-obat yang memicu nefrotoksitas seperti NSAIDs dan obat anti kanker seperti cisplatin dan cephalatin dapat mengakibatkan acute kidney injury sehingga dapat mempengaruhi pula kerja obat dalam tubuh pasien (Teixeira, Sales dan Foresto, 2020).

McKinnon dan Davis (2004) menjelaskan bahwa penggunaan aminoglikosida dengan konsentrasi puncak gentamisin $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ berhubungan dengan *clinical outcome* yang lebih baik. Selain itu, McKinnon dan Davis menambahkan nilai Cmax/MIC 10:1 dikaitkan dengan peningkatan klinis pada pasien yang mengalami infeksi. Sementara studi terdahulu

Tabel IV. Hubungan Variabel Perancu terhadap *Clinical Outcome* Pasien

Variabel		<i>Clinical Outcome</i>		<i>p value</i>
		n (%)		
		Membaik	Memburuk	
<i>Pediatric Index</i>	<4	33 (22,8)	112 (77,2)	0,290
<i>Comorbidity</i>	≥4	11 (16,4)	56 (83,6)	
Jenis Terapi Antibiotik	Terapi Empiris	34 (21,4)	125 (78,6)	0,696
	Terapi Empiris +Definitif	10 (18,9)	43 (81,1)	
Lama Infeksi	<10 hari	13 (17,3)	62 (82,7)	0,005*
	≥10 hari	16 (29,1)	39 (70,9)	
<i>Length of Stay</i>	<10 hari	8 (8,9)	82 (71,3)	0,000*
	≥10 hari	36 (29,5)	86 (70,5)	

*diuji dengan uji *chi Square*, bermakna signifikan <0.05

yang membandingkan dosis sekali sehari dengan dosis terbagi jarang menunjukkan perbedaan dalam hasil klinis, kemungkinan karena sebagian besar studi telah menggunakan agen β-laktam secara bersamaan. Sulit untuk mengevaluasi dampak rejimen dosis alternatif dari kedua agen saja karena keduanya bersinergis. Kombinasi aminoglikosida dapat meningkatkan laju aktivitas bakterisida beta laktam dan vankomisin yang relatif lambat, contohnya agen dinding sel bakteri saja seperti penisilin, ampicilin, atau vankomisin hanya paling baik bekerja secara bakterisida pada enterococci, dan aminoglikosida monoterapi pada konsentrasi yang dapat dicapai dalam serum pada dosis standar menunjukkan aktivitas penghambatan saja, namun kombinasi keduanya dalam menghasilkan aktivitas bakterisida dengan cepat, sinergi keduanya dapat menyebabkan peningkatan penetrasi aminoglikosida dan antibiotik lain yang dikombinasikan (Levison dan Levison, 2013).

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel perancu dan clinical outcome serta dilakukan *analisis multiple logistic regression* sebagai analisis multivariat untuk mengetahui hubungan antar kedua variabel. Hasil *p value* pada uji Chi Square terkait faktor lainnya terhadap clinical outcome dapat diketahui berturut-turut yakni PCI sebesar 0,381, jenis terapi antibiotik sebesar 0,845, lama infeksi sebesar 0,005 dan lama perawatan di rumah sakit sebesar 0,000.

Simonsen dkk. (2014) menyatakan bahwa pada bayi lahir berat badan sangat

rendah memiliki 20% tingkat kematian yang berhubungan dengan sepsis. Umur kehamilan, jenis kelamin dan komorbiditas memiliki nilai risiko relatif 3 kali lebih besar pada neonatal yang lahir dengan berat badan sangat rendah dengan penyakit sepsis dan bayi dengan berat badan lahir sangat rendah yang dapat bertahan hidup berisiko akan menjalani perawatan dalam waktu lama di rumah sakit dengan morbiditas jangka panjang. Simonsen menambahkan pada neonatal yang prematur mengalami dekompensasi fisiologis akut sehingga kemungkinan akan mengalami hipotensi, gangguan pernapasan, hiper dan hipoglikemia, dan koagulasi intravaskular diseminata sehingga membutuhkan perawatan serta transfusi darah yang meningkatkan risiko terjadinya sepsis. Berdasarkan literatur diatas dapat diketahui bahwa komorbiditas pasien mempengaruhi kondisi infeksi yang diderita pasien sehingga luaran klinik pun terpengaruhi.

(Kuppala dkk., 2011) menambahkan bahwa perawatan dini yang berkepanjangan dengan terapi antibiotik dapat diindikasikan untuk pasien dengan lahir prematur dengan kemungkinan sepsis tinggi. Adanya paparan awal peradangan, bakteri, dan infeksi mungkin memiliki efek menguntungkan yang bertahan lama, sepsis di antara neonatus prematur tampak protektif terhadap perkembangan penyakit asma masa kecil (Raymond dkk., 2017). Adanya hubungan lama infeksi dan *clinical outcome* pasien dibuktikan dengan Analisis bivariat pada hubungan lama infeksi dan *clinical outcome* yang diketahui memiliki

Tabel V. Uji Multivariat Variabel Perancu terhadap *Clinical Outcome* Pasien

	Sig	Exp (B)	95% CI for EXP (B)	
			Lower	Upper
Lama Infeksi	0,996	0,996	0,344	2,888
<i>Pediatric Index Comorbidity</i>	0,467	1,430	0,545	3,747
Jenis Terapi	0,840	0,901	0,326	2,485
<i>Length of Stay</i>	0,021*	0,239	0,071	0,806
<i>Constant</i>	0,000	9,323		

hubungan antar keduanya ($p= 0,005$). Namun pada hasil uji regresi logistik tidak ditemukan hubungan antar variabel ($p= 0,996$).

Penelitian Raymond dkk. (2020) pada pasien *gastrochisis* terhadap lama perawatan pasien di rumah sakit didapatkan nilai signifikansi $<0,0001$, sehingga terdapat hubungan pada lama perawatan pasien di rumah sakit dan *clinical outcome* pasien *gastrochisis*. Penelitian lain di Filadelfia pada pasien sepsis neonatus yang dirawat NICU dapat diketahui bahwa pasien sepsis yang memiliki rata-rata lama perawatan 95 hari dibandingkan dengan pasien non sepsis selama 49 hari, dan diketahui secara statistika bermakna secara signifikan sehingga pasien sepsis neonatus dirawat lebih lama dibandingkan dengan pasien non sepsis dan lama perawatan selama di rumah sakit berpengaruh terhadap *clinical outcome* (Schmatz dkk., 2020). Hasil uji multivariat menggunakan regresi logistik didapatkan hasil bahwa lama perawatan pasien di rumah sakit menjadi faktor yang menentukan *clinical outcome* pasien. Berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu dapat diketahui lama perawatan pasien di rumah sakit berhubungan dengan *clinical outcome* pasien, karena semakin lama perawatan di rumah sakit semakin meningkat risiko mortalitas dan morbiditas pada pasien neonatus.

Pasien yang menerima baik terapi empiris maupun empiris dan definitif tidak berhubungan dengan *clinical outcome* pasien, hal ini dapat dilihat berdasarkan uji chi square dengan nilai signifikansi sebesar 0,845. Sejatinya pasien neonatus yang diberikan antibiotik empiris berhubungan dengan risiko efek samping seperti kolonisasi usus, meningkatnya resistensi, serta meningkatnya kolonisasi kandida dan terjadinya kandidiasis invasif (Tziella dkk., 2015). Hal ini juga terjadi

pada pasien neonatus pada penelitian yang harus menggunakan flukonazol akibat adanya kandidiasis. Namun Tziella dkk., menambahkan antibiotik empirik dapat diberikan pada pasien neonatus yang memiliki tanda dan gejala sepsis non spesifik yang serius.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien yang menggunakan gentamisin mengalami *clinical outcome* membaik dibandingkan dengan amikasin. Komorbiditas yang kompleks mempengaruhi keberhasilan terapi infeksi pasien di NICU. Selain itu, hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara estimasi C_{max}/MIC terhadap *clinical outcome* aminoglikosida ($p > 0,05$).

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada RSUP.dr.Sardjito Yogyakarta sebagai tempat penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Avent, M. L., Roger B. A., Cheng, A., dkk., 2011, Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics, 41: 441-449.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013. Riset Kesehatan Dasar.
- Bauer, L.A., 2008. *Applied Clinical Pharmacokinetics 2nd Ed.* The MacGraw-Hill Medical.
- Camacho-gonzalez, A, 2013, Neonatal infections Disease: Evaluation of Neonatal Sepsis', *Pediatric Clinical North America North America*, 60(2): 367-389.
- Cantey, J. B., Wozniak, P. S. dan Sánchez, P. J., 2015, Prospective Surveillance of

- Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(3): 267–272.
- Fuchs, A., Bielicki, S., Mathur, S., dkk., 2018, Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children, *Paediatrics and International Child Health*. Taylor & Francis, 38: S3–S15.
- Hadinegoro, S.R.S., Chairulfatah, A., Latief, A., dkk. 2016. Diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. *Pedoman Nas. pelayanan Kedokt. Ikat. Dr. Anak Indones.* 1–47.
- Hakim, L., 2015. *Farmakokinetika Klinik*. Bursa Ilmu Yogyakarta.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2011. *Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia* 81: 230–233.
- Katarnida, S.S., Karyanti, M.R., Oman, D.M., dkk., 2016. Pola Sensitifitas Bakteri dan Penggunaan Antibiotik. *Sari Pediatr.* 15, 122.
- KemenKes RI, 2018. *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia*.
- Kuppala, V.S., Meinzen-Derr, J., Morrow, A.L., dkk., 2011. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *Bone* 159 : 720–725.
- Levison, M.E.L., dan Levison, J.H., 2013. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents, 23:1–2.
- Li, P.K.T., Szeto, C.C., Piraino, B., dkk., 2016. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit. Dial. Int.* 36: 481–508.
- Maulida, M., 2016. *Pola Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik Pada Penderita Sepsis Bayi Di Ruang PICU Dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten Periode Agustus 2013-Agustus 2015*, Tesis, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- McKinnon, P.S., Davis, S.L., 2004. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infections diseases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23: 271–288.
- NHS, 2013. *Antimicrobial Policy for Neonates age 1 day to 1 month* The Rotherham NHS Foundation Trust Barnsley Hospital NHS Foundation Trust 2013, *Penicillin Allergy I Neonates*, 15: 1–48.
- Pacifici, G. M. dan Pacifici, G. M., 2010, Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate : a review, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65 (4): 419–427.
- Pérez, V., Saéñz, D., Madriz, J., 2011, A double-blind study of the efficacy and safety of multiple daily doses of amikacin versus one daily dose for children with perforated appendicitis in Costa Rica, *International Journal of Infectious Diseases*, 15(8): 569–575.
- Raymond, S., Rincon, J., Wynn, J., 2017), Impact of early-life exposures to infections, antibiotics, and vaccines on perinatal and long-term health and disease, *Frontiers in Immunology*, 8(6): 1–7.
- Raymond, S., Hawkins, S., Peter, S., 2020, Predicting Morbidity and Mortality in Neonates Born With Gastroschisis, *Journal of Surgical Research*. Elsevier Inc, 245: 217–224.
- Rózańska, A., Wójkowska-Mach, J., Adamski, P., 2015, Infections and risk-adjusted length of stay and hospital mortality in Polish Neonatology Intensive Care Units, *International Journal of Infectious Diseases*, 35: e87–e92.
- Schmatz, M., Srinivasan, L., Grundmeier, R.W., Elci, O.U., Weiss, S.L., Masino, A.J., Tremoglie, M., Ostapenko, S., Harris, M.C., 2020. Surviving Sepsis in a Referral Neonatal Intensive Care Unit: Association between Time to Antibiotic Administration and In-Hospital Outcomes. *J. Pediatr.* 217: 59–65.e1.
- Simonsen, K.A., Anderson-Berry, A.L., Delair, S.F., dkk., 2014. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 21–47.
- Smith, P.B., dan Benjamin, D.K., 2011. Choosing the right empirical antibiotics for neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 96, 1–3.
- Teixeira, G., Sales, M. and Foresto, R. D., 2020, Drug-induced nephrotoxicity, 66(Suppl 1) : 82–90.
- Tziialla, C., Borghesi, A., Serra, G., Stronati, M., Corsello, G., 2015. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital. J. Pediatr.* 41: 1–6.

Zita Dhirani Pramono, et al

Wang, C.H., Du, L.Z., Ma, X.L., dkk., 2016. Analysis of in-hospital neonatal death in the

tertiary neonatal intensive care unit in China: A multicenter retrospective study. *Chin. Med. J. (Engl)*. 129: 2652–2658.