

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

Evaluation of Dosing Suitability and Clinical Outcome Amikacin and Gentamicin in Picu Ward (Pediatric Intensive Care Unit) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Novrilia Atika Nabila¹, Ika Puspitasari^{2*}, Ida Safitri Laksanawati³

¹ Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

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

Submitted: 01-09-2020

Revised: 07-12-2020

Accepted: 07-12-2020

ABSTRAK

Pemakaian amikasin dan gentamisin yang memiliki kisaran terapi sempit perlu dilakukan monitoring terapi. Monitoring terapi dilakukan melalui tinjauan secara farmakokinetika dengan menghitung estimasi kadar. Penelitian ini bertujuan untuk melihat estimasi kadar amikasin dan gentamisin pada pasien PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) dan mengetahui hubungannya terhadap *clinical outcome* pasien. Penelitian ini merupakan penelitian *observational* dengan desain *cross sectional*. Subjek penelitian ini adalah pasien pediatrik yang di rawat di PICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2017 – 2019. Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 54 pasien. Data yang diamati adalah regimen pengobatan amikasin maupun gentamisin, *clinical outcome*, hasil kultur dan sensitifitas, komorbiditas, serum kreatinin (SCr), dan kejadian nefrotoksitas. Estimasi kadar dilakukan dengan perhitungan berdasarkan dosis, serta Vd dan t_{1/2} eliminasi yang bersumber dari pustaka. Hasil estimasi kadar diamati berdasarkan parameter PK-PD yaitu kesesuaian rasio C_{max}/MIC. Hasil dari penelitian ini menunjukkan pada penggunaan amikasin mencapai target rasio C_{max}/MIC sebanyak 17 (74%) pasien, dan pada penggunaan gentamisin sebanyak 16 (46%) pasien. Hasil analisis bivariat tidak menunjukkan signifikansi secara statistik ($p > 0,05$) antara hubungan rasio C_{max}/MIC terhadap *clinical outcome* maupun kesesuaian dosis terhadap *clinical outcome*. Selain itu hasil analisis bivariat juga tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara variabel perancu terhadap *clinical outcome*. Tanda-tanda nefrotoksitas terdapat pada 3 (6%) pasien.

Kata kunci: Estimasi Kadar; Amikasin dan Gentamisin; Pasien PICU; *Clinical outcome*; Nefrotoksitas

ABSTRACT

The use of amikacin and gentamicin which have a narrow therapeutic range requires monitoring therapy. Therapeutic monitoring is carried out through a pharmacokinetic review by calculating the estimated levels. This study aims to determine the estimation of amikacin and gentamicin levels in PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) patients and to determine their relationship to the patient's clinical outcome. The incidence of nephrotoxicity was observed. This study is an observational study with a cross sectional design. The subjects of this study were pediatric patients who were treated at the PICU Dr. Sardjito Yogyakarta for the period 2017 - 2019. The number of patients who met the inclusion and exclusion criteria was 54 patients. The data observed were amikacin and gentamicin treatment regimens, clinical outcomes, culture results and sensitivity, comorbidities, serum creatinine (SCr), and incidence of nephrotoxicity. The results of the concentration estimation were observed based on PK-PD parameters, namely the suitability of the ratio of C_{max} / MIC. The results of this study showed that the use of amikacin achieved the target C_{max} / MIC ratio of 17 (74%) patients. The use of gentamicin achieved the target C_{max} / MIC ratio of 16 (46%) patients. The results of bivariate analysis did not show statistical significance ($p > 0.05$) between the correlation between the C_{max} / MIC ratio on clinical outcomes and dose suitability for clinical outcomes. The results of bivariate analysis also did not show a significant relationship between confounding variables and clinical outcomes. Signs of nephrotoxicity were present in 3 (6%) patients.

Keywords: Estimated Levels; Amikacin and Gentamicin; PICU Patients; Clinical Outcomes; Nephrotoxicity

PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak diresepkan di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Sepsis merupakan suatu infeksi yang sering terjadi pada pasien yang dirawat di

PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*). Bakteri penyebab sepsis tertinggi di PICU adalah *Pseudomonas* sp. (21,81%) dan *Klebsiella* sp. (21,81%) yang mana merupakan bakteri gram negatif (Maulida dkk., 2016). Aminoglikosida

seperti amikasin dan gentamisin merupakan antibiotik yang direkomendasikan untuk terapi karena infeksi bakteri gram negatif yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan, sepsis berat dan syok sepsis akibat infeksi nosokomial atau kongenital (Katzung dkk., 2009; Mahmoudi dkk., 2013; Mareville dkk., 2012). Lebih jauh lagi, pada pasien pediatri penggunaan amikasin yaitu pada terapi infeksi neonatal, *cystic fibrosis*, episode demam neutropenia pada pasien kanker, pembedahan gastrointestinal, endokarditis bakterial, dan infeksi system syaraf pusat karena bakteri gram negatif. Konsentrasi amikasin dalam darah, organ pencernaan, jaringan lunak, ruang sendi, tulang, ruang peritoneal dan urin diketahui sangat baik, namun konsentrasinya dalam cairan serebrospinal tidak menentu apabila diberikan secara monoterapi. Penggunaan amikasin secara luas dan rasional pada pasien pediatri karena keamanan dan keefektifitasan dibandingkan agen lainnya (Arshad dkk., 2011; Mareville dkk., 2012).

Potensi bakterisidal dari amikasin dan gentamisin tergantung pada konsentrasi puncaknya (C_{max}) dalam plasma (Brunton dkk., 2011). Rasio MIC (*Minimum Concentration Inhibitor*) merupakan salah satu parameter PK-PD yang digunakan pada antibiotik yang sifatnya *concentration dependent* untuk memperkirakan aktivitas antibiotik, rasio C_{max} terhadap MIC > 8 dibutuhkan agar efektif secara klinis (Roberts and Lipman, 2006). MIC setiap bakteri berbeda-beda tergantung pola kuman dan antibiogram di suatu wilayah. Pada setting ICU dimana bakteri yang paling sering menginfeksi adalah *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* clinical breakpoint dari MIC adalah 8 mcg/mL (Mareville dkk., 2012; Taccone dkk., 2010).

Amikasin dan gentamisin memiliki kisaran terapi sempit dimana perubahan sejumlah kecil dosis obat dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan atau bahkan menimbulkan efek toksik (Picard dkk., 2014). Potensi toksisitas amikasin dan gentamisin yang paling penting adalah nefrotoksitas dimana terjadi pada 10-25 % pasien, nefrotoksitas tergantung pada konsentrasi dalam darah dan total dosis yang diberikan (Lopez-Novoa dkk., 2011; Engler dkk., 2013). Potensi toksisitas semakin meningkat jika kadar puncak gentamisin lebih dari 12-14 mg/L. Konsentrasi minimal (C_{min}) yang terus meningkat (> 2 mg/L)

pada gentamisin dapat menyebabkan efek nefrotoksitas. Penggunaan amikasin dan gentamisin memerlukan pengawasan level obat dalam plasma dan penyesuaian dosis untuk mencegah timbulnya efek toksik (Kang dan Lee, 2009).

Terapi obat pada pasien di PICU memerlukan perhatian khusus. Pasien di PICU merupakan pasien dengan kondisi *critically ill*, karena terdapat potensi perubahan profil farmakokinetik seperti perubahan aliran darah, disfungsi organ eliminasi, dan perubahan volume cairan kompartemen. Usia pasien, berat badan dan luas permukaan tubuh yang akurat dibutuhkan untuk memastikan dosis yang tepat bagi pasien pediatri. Banyaknya penggunaan amikasin dan gentamisin pada pasien pediatri memerlukan studi tentang efikasi dan keamanan yang berhubungan dengan dosis yang diberikan. Khususnya pada kasus yang mengancam jiwa seperti sepsis dan syok septik, dosis antibiotik yang adekuat merupakan hal yang paling penting (Arshad dkk., 2011; Mareville dkk., 2012; Pichala dkk., 2013). Hal tersebut menjadikan penting dan perlunya dilakukan pengawasan konsentrasi obat, penentuan dosis optimal dan monitoring terapi obat pada pasien.

Saat ini di rumah sakit umumnya belum tersedia sumber daya untuk melakukan pengukuran konsentrasi obat dalam darah secara langsung (*Therapeutic Drug Monitoring*), untuk mengetahui konsentrasi obat dalam darah dapat menggunakan metode estimasi farmakokinetika. Dilatarbelakangi oleh pentingnya monitoring terapi penggunaan amikasin dan gentamisin pada pasien di PICU yang merupakan pasien *critically ill*, maka perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian dosis serta hubungan estimasi kadar amikasin dan gentamisin terhadap *clinical outcome* dan kejadian nefrotoksitas pada pasien anak di PICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *observational* dengan rancangan deskriptif – analitik dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan pengambilan sampel serta data penelitian dilakukan secara retrospektif berdasarkan data rekam medik

pasien PICU yang dirawat dalam periode 2017 - 2019. Data yang diamati dari rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah regimen antibiotik amikasin/gentamisin, *clinical outcome*, hasil kultur dan sensitifitas, komorbiditas, serum kreatinin (SCr), dan kejadian nefrotoksitas. Dosis amikasin dan gentamisin dibandingkan dengan literatur untuk melihat kesesuaiannya. Perhitungan kadar dihitung menggunakan metode estimasi farmakokinetika. Kadar yang didapatkan berupa konsentrasi maksimum (C_{max}) selanjutnya dihitung rasio C_{max}/MIC untuk kemudian dibandingkan dengan rasio C_{max}/MIC teoritis. Hasilnya kemudian dianalisis dengan statistik bivariat untuk melihat hubungannya dengan *clinical outcome*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik FKMK UGM No KE/FK/0987/EC/2019.

Subyek penelitian

Subyek penelitian ini adalah pasien anak yang dirawat di PICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang menggunakan amikasin maupun gentamisin pada periode 1 Januari 2017 - 31 Desember 2019. Pengambilan subjek penelitian diambil menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan rekam medik pasien PICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia 1 bulan - 18 tahun, dan mendapatkan terapi amikasin atau gentamisin dan memiliki data rekam medis yang lengkap (identitas pasien, diagnosis, tindakan medis, serum kreatinin, hasil kultur, regimen terapi amikasin dan gentamisin, serta perkembangan kondisi pasien harian untuk menentukan *clinical outcome*). Adapun yang menjadi kriteria eksklusi yaitu, pasien yang menggunakan amikasin atau gentamisin dengan durasi < 72 jam, pasien dengan luka bakar, *cystic fibrosis*, dan yang mengalami gangguan renal seperti *chronic renal failure* dan harus menjalani hemodialisis.

Untuk mengetahui minimal besar sampel yang memenuhi inklusi menggunakan rumus (Dahlan, 2016) :

$$n = \frac{Z^2 \alpha / 2}{4d^2}$$

Dimana : n : besar sampel penelitian; $Z_{\alpha/2}$: derivat baku alfa, kesalahan tipe I = 5% = 1,96

d : derajat akurasi (10% = 0,1) maka jumlah sampel yang diambil yaitu :

$$n = \frac{1,96^2}{4 \times (0,1)^2} = 96 \text{ pasien}$$

Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel sebesar 96 pasien. Berdasarkan hasil penelitian hanya diperoleh 54 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Ada sebanyak 14 sampel dengan data yang tidak lengkap seperti data pemeriksaan fungsi ginjal seperti Scr yang tidak lengkap sehingga tidak dapat dihitung selisih peningkatan atau penurunan SCr, selain itu ada pasien dengan data pemeriksaan kultur dan sensitifitas yang tidak lengkap dan sesuai. Meskipun tidak memiliki data yang lengkap namun pada penelitian ini sampel tersebut tetap dapat digunakan karena memiliki data yang dibutuhkan seperti regimen terapi amikasin atau gentamisin serta perkembangan kondisi harian sehingga dapat diketahui *clinical outcome* dari pasien tersebut.

Pengambilan dan pengolahan data

Kesesuaian dosis amikasin dan gentamisin pada penelitian ini dilakukan dengan membandingkan dengan dosis pada literatur (*Drug Information Handbook* dan PPAB RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2018). Dosis yang direkomendasikan pada penggunaan pada pasien pediatrik adalah 3 - 7.5 mg/kgBB/hari untuk gentamisin dan pada amikasin direkomendasikan dosis 15 - 25 mg/kgBB/hari (Lexicomp, 2018). Rekomendasi dosis tersebut sudah mencakup kisaran dosis untuk infeksi intraabdominal, pneumonia (HAP), meningitis, sepsis, infeksi saluran kemih, dan endokarditis.

Perhitungan estimasi kadar dihitung menggunakan metode estimasi farmakokinetika. Perhitungan estimasi kadar amikasin dan gentamisin memerlukan data dosis, frekuensi dan durasi penggunaan amikasin/gentamisin serta berat badan dan usia pasien. Volume distribusi (V_d) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) yang digunakan bersumber dari pustaka. Amikasin dan gentamisin sering diberikan secara infusi *intermittent* dan eliminasinya mengikuti kinetika orde pertama kompartemen terbuka sehingga dilakukan perhitungan estimasi kadar menggunakan persamaan sebagai berikut:

Estimasi kadar amikasin dan gentamisin dalam darah pada keadaan *steady state* untuk *maintenance dose* (Bauer, 2008; Winter, 2004a).

$$C_{ss}^{max} = \frac{D/t}{K \cdot Vd} (1 - e^{-K \cdot t}) \times \frac{1}{1 - e^{-K \cdot \tau}}$$

$$C_{ss}^{min} = C_{max}^{\infty} \times e^{-K \cdot T}$$

Estimasi kadar amikasin dan gentamisin dalam darah pada keadaan untuk *loading dose* (Bauer, 2008; Winter, 2004)

$$C_{max1} = \frac{D/t}{K \cdot Vd} (1 - e^{-K \cdot t})$$

$$C_{min1} = C_{max1} \times e^{-K \cdot \tau}$$

Keterangan: C_{max1} : kadar maksimum pada saat injeksi pertama dengan *loading dose* (mcg/mL); C_{min1} kadar minimum pada saat injeksi pertama dengan *loading dose* (mcg/mL); C_{ss}^{max} : kadar maksimum pada saat *steady state* (mcg/mL); C_{ss}^{min} : kadar minimum pada saat *steady state* (mcg/mL); D : dosis antibiotik iv (mg); Vd : volume distribusi (L); τ : interval pemberian antibiotik (jam); t : lama infusi obat (jam); T : selisih antara interval pemberian obat dan lama infusi obat (jam); K : tetapan eliminasi antibiotik

Hasil perhitungan estimasi kadar kemudian dikategorikan berdasarkan parameter PK-PD (farmakokinetik – farmakodinamik) berupa kesesuaian dengan target rasio C_{max}/MIC . Nilai MIC pada penelitian ini didapatkan dari *Clinical Laboratory Standards Institute 2018* (CLSI 2018). Rasio $C_{max}/MIC \geq 8$ dianggap sebagai tingkat amikasin yang optimal, sedangkan untuk gentamisin rasio nya adalah $\geq 8-10$. Sebagian besar patogen umum di ICU dan PICU memiliki *clinical breakpoint* MIC 8 mcg/mL, sehingga kadar terapeutik optimumnya jika konsentrasi maksimum (C_{max}) amikasin ≥ 64 mcg/mL (Burdet dkk., 2015). Untuk mencapai efek yang optimal pada penggunaan gentamisin untuk pasien *critically ill* diperlukan rasio $C_{max}/MIC \geq 8-10$ dan konsentrasi maksimum gentamisin yang adekuat ≥ 16 mcg/mL (Cobussen dkk., 2019).

Fungsi renal diketahui dengan menggunakan nilai serum kreatinin untuk anak ≥ 2 tahun dan menghitung estimasi *glomerular filtration rate* dengan Schwartz formula pada anak ≥ 2 tahun (Best dkk., 2011). Kejadian nefrotoksisitas dinilai dari 2 parameter yaitu

kenaikan kadar SCr $\geq 0,5$ mg/dL dari nilai *baseline* atau penurunan eGFR ≥ 25 % dari nilai *baseline* setelah penggunaan amikasin maupun gentamisin minimal 3 hari (Best dkk., 2011; Kiel dkk., 2008; Picard dkk., 2014).

Penyakit penyerta diklasifikasikan tingkat keparahannya berdasarkan indeks PCI (*Pediatric Comorbidity Index*) yang merupakan suatu metode klasifikasi komorbid khusus pasien pediatrik yang dapat mempengaruhi resiko mortalitas pasien rawat. inap rumah sakit (Tai dkk., 2006). Skor PCI dapat menggambarnya tingkat komorbiditas pasien dengan mengklasifikasikan skor total pasien dan selanjutnya dapat dianalisis hubungannya terhadap *clinical outcome*. Skor komorbid adalah sebagai berikut:

Bobot skor 1: granulositosis, pneumonia, hidrocefalus, pireksia, koagulopati, *septicaemia*, DM tipe I, aritmia, *mild hepatopathy*, *pulmonary contusion*, *obesity*.

Bobor skor 2: *pneumocystis*, *acidosis*, *hypertension*, *malnutrition*, *cerebrovascular events*, *traumatic brain injury*, *candidiasis*, *renal disease*, *lymphoma*, *solid tumor without metastasis*, and *congenital heart disease*.

Bobot skor 4: *heart failure*, *leukemia*, *shock state*, *asphyxia*, *associated genetic syndromes*, *HIV/AIDS*, *solid tumor with metastasis*, *diabetes insipidus*, and *brain cancer*.

Observasi *clinical outcome*

Clinical outcome merupakan kondisi pasien yang dinilai setelah mendapatkan terapi antibiotik amikasin atau gentamisin ≥ 72 jam (tanpa adanya jeda pemberian) dengan melihat kondisi klinis, dan kriteria perbaikan *clinical outcome* untuk masing – masing penyakit, selain itu pernyataan klinisi yang menyatakan pasien tersebut membaik atau tidak membaik yang tertulis dalam rekam medis pasien.

Membaik adalah *clinical outcome* yang menunjukkan adanya perbaikan parameter *clinical outcome* dibandingkan parameter *clinical outcome baseline* setelah minimal 72 jam *post therapy* amikasin atau gentamisin berdasarkan kriteria berikut:

Pneumonia: perbaikan hasil foto *thorax*, saturasi oksigen normal (95-100 %) atau berkurangnya periode desaturasi, jumlah angka leukosit $\leq 10.000/mm^3$, didukung dengan perbaikan tanda – tanda vital berupa suhu tubuh $\leq 38^\circ C$, laju pernafasan/RR $\leq 22x/menit$. Parameter utama adalah perbaikan hasil foto

thorax, parameter lainnya akan menjadi tolak ukur apabila tidak terjadi perubahan pada hasil foto *thorax*.

Infeksi sistemik: *mean arterial pressure* (MAP > 65 mmHg), kadar *procalcitonin* < 0.5 ng/mL, serum laktat < 2 mmol/L (normal 0.5-1 mmol/L), didukung dengan tanda - tanda vital berupa tekanan darah sistolik > 95 mmHg, suhu tubuh (suhu tubuh ≥ 36 °C and ≤ 38 °C). Parameter utama adalah normalnya MAP dan serum laktat (Ryoo dkk., 2018).

Meningoensefalitis dan ensefalitis: suhu tubuh ≥ 36 °C and ≤ 38 °C, perbaikan status mental pasien, tidak terjadi status epileptikus (kejang dengan durasi > 5 menit atau kejang berulang dengan kehilangan kesadaran > 5 menit), penurunan frekuensi kejang, dan trombosit ($>100,000/\text{mm}^3$) (Thakur dkk., 2013). Parameter utama adalah perbaikan status mental, suhu tubuh normal dan penurunan frekuensi kejang pasien.

Infeksi *intra-abdomen*: angka leukosit ≥ 5000 and $\leq 15,000$ sel/ mm^3 , suhu tubuh ≥ 36 °C and ≤ 38 °C, SOFA *score* ≤ 3 perbaikan fungsi motorik gastrointestinal (defekasi/flatus), perbaikan orientasi pasien (Ahmed dkk., 2020; Alqarni dkk., 2018).

Infeksi saluran kemih: angka leukosit ≥ 5000 and $\leq 15,000$ sel/ mm^3 , suhu tubuh ≥ 36 °C and ≤ 38 °C, analisa urin menunjukkan nilai normal (bakteri, nitrit, leukosit esterase) atau berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi kultur urin negatif ($\leq 10^5$ CFU/mL) (Kitano dkk., 2020).

Belum membaik adalah apabila tidak ada perbaikan *clinical outcome* dibandingkan *baseline* setelah penggunaan amikasin atau gentamisin selama minimal 72 jam.

Analisis data

Analisis data dilakukan dalam dua tahap yaitu analisis deskriptif dan analisis analitik. Untuk mengetahui hubungan antara kesesuaian estimasi kadar dan kesesuaian dosis terhadap *clinical outcome* pada penelitian ini dilakukan dengan uji *Chi-square* atau uji *Fisher*, selain itu juga akan dilakukan analisis *case based* pada pasien tertentu. Untuk menghindari bias akibat *confounding variable* (variabel perancu) terhadap *clinical outcome*, maka ditetapkan variabel perancu berupa usia, tingkat komorbiditas/skor PCI, status gizi, LOS (*Length of Stay*), dan *mixed infection*/jumlah jenis infeksi, yang selanjutnya akan dianalisis bagaimana pengaruh hubungannya dengan

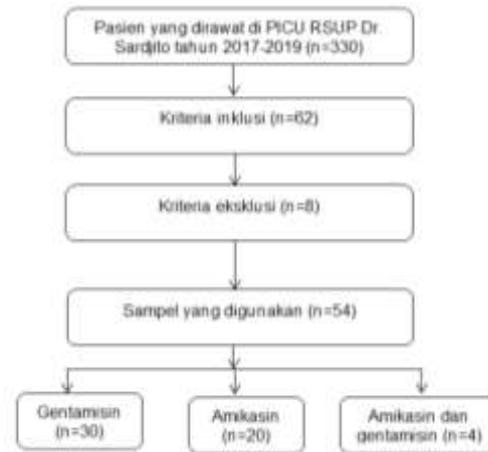
clinical outcome menggunakan uji *chi-square*, *Fisher* dan *Kruskall-wallis*. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah 5% ($\alpha = 0,05$) dengan *Confidence Interval* yang ditetapkan adalah 95%. Jika $p \leq \alpha$ maka terdapat hubungan antar variabel dan jika $p \geq \alpha$ maka tidak ada hubungan antar variabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan melakukan penelusuran data rekam medis pasien yang dirawat di PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) yang menggunakan terapi dengan antibiotik gentamisin atau amikasin selama periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2019. Sebanyak 330 jumlah pasien yang di rawat dalam rentang waktu tersebut, namun hanya 54 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 62 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, namun terdapat 8 pasien yang di eksklusi karena menggunakan amikasin atau gentamisin dengan durasi kurang dari 72 jam. Ada sebanyak 14 sampel dengan data yang tidak lengkap, seperti sampel dengan hasil kultur yang tidak sesuai atau sampel dengan data laboratorium tidak lengkap.

Berdasarkan hasil data penelitian pada tabel I, menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik amikasin dan gentamisin pada pasien PICU paling banyak pada anak yang berusia 1 bulan – 12 bulan 51% (27 pasien). Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Katarnida dkk., (2016) yang menyatakan bahwa kelompok usia ini dimungkinkan memiliki daya tahan tubuh yang lebih rendah dengan kelompok lainnya, sehingga mereka dapat mengalami sakit yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok umur lain.

Kisaran lama rawat inap pasien pengguna amikasin dan gentamisin di PICU pada penelitian ini adalah 3-60 hari, sedangkan kisaran lama pemberian antibiotik amikasin dan gentamisin adalah 3-15 hari. Lama rawat inap pasien pengguna amikasin dan gentamisin di PICU pada penelitian ini paling banyak adalah 3-10 hari yaitu sebanyak 21 pasien (39%). Jumlah pasien dengan lama rawat inap 3-10 hari paling besar namun >50% pasien dalam penelitian ini meninggal. Menurut Kramer and Zimmerman, (2011); Pollack dkk., (2018) *length of stay* pasien yang dirawat di ruang intensif dipengaruhi faktor-faktor yang bervariasi termasuk keparahan penyakit, keberagaman



Gambar 1. Skema Subyek Penelitian

Tabel I. Karakteristik pasien PICU

Karakteristik	Jumlah (n=54)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
0 - 1	27	51%
> 1 - 5	12	23%
> 5 - 18	14	21%
Jenis kelamin		
laki - laki	23	43%
perempuan	31	57%
Length of Stay (hari)		
3 - 10	21	39%
11 - 25	17	31%
26 - 40	7	13%
> 40	9	17%
Status gizi		
Baik	32	59%
Buruk	22	41%
Durasi penggunaan amikasin dan gentamisin (hari)		
1 - 3	11	20%
4 - 7	26	48%
8 - 14	15	28%
>14	2	4%

diagnosa dan faktor-faktor yang berasal dari pasien.

Berdasarkan karakteristik status gizi pasien pada tabel I menunjukkan gizi buruk dialami oleh 17 pasien (31%), gizi kurang dialami oleh 5 pasien (9%), dan gizi baik dialami oleh 32 pasien (59%). Penelitian Johnson dkk., (2008) melaporkan sebanyak > 50% pasien anak penderita pneumonia berat di rumah sakit mengalami malnutrisi yang menjadi faktor risiko meningkatnya angka kematian pasien anak.

Berdasarkan hasil evaluasi variabel-variabel yang dapat beresiko atau mempengaruhi *clinical outcome* pasien PICU yang menerima amikasin dan gentamisin, pada tabel II diperoleh nilai ($p>0,05$), sehingga dalam penelitian ini diperoleh hasil bahwa status gizi, banyak jenis infeksi dan tingkat komorbiditas tidak memiliki pengaruh terhadap *clinical outcome* pasien. Berdasarkan uji *Kruskall Wallis* dalam analisis frekuensi lama rawat inap dan usia pasien didapatkan hasil nilai $p>0,05$, sehingga dalam penelitian ini diperoleh hasil

Tabel II. Hasil Analisa variabel perancu terhadap *clinical outcome*

Variabel	<i>Clinical outcome</i>		Nilai p
	Membaik	Belum Membaik	
Usia (tahun)			
0 - 1	11	16	0,202**
> 1 - 5	3	9	
> 5 - 18	2	12	
3 - 10	4	17	
Length of Stay (hari)			
11 - 25	6	11	0,252**
26 - 40	4	3	
> 40	2	7	
Status gizi			
Baik	7	25	0,132*
Buruk	9	13	
Jumlah infeksi			
1 - 3	13	35	0,346***
> 3	3	3	
Skor PCI (<i>Pediatric Comorbidity Index</i>)			
1-5 (<i>low</i>)	5	9	0,735**
≥ 6 (<i>high</i>)	11	29	

Keterangan: *Uji *Chi Square*: tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); **Uji kruskal Wallis: tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); *** Uji *Fisher Exact*: tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$)

Tabel III. Hasil analisis *Chi-Square* skor PCI pasien PICU terhadap *clinical outcome*

		<i>Clinical outcome</i>		p	OR	95% C.I.	
		Membaik	Belum Membaik			Upper	Lower
Total	PCI 1-5 (low)	5	9	0,735*	1,46	0,401	5,347
Skor PCI	PCI ≥ 6 (high)	11	29				

Keterangan: *Uji *Chi-square*: tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); C.I.: *Confidence Interval*; OR: *Odds Ratio*

bahwa faktor lama rawat inap (LOS/*Length of Stay*) dan usia pasien tidak memiliki pengaruh terhadap *clinical outcome* pasien. Hasil analisis diatas berbeda dengan penelitian sebelumnya, bahwa faktor-faktor seperti status gizi, tingkat komorbiditas, LOS, dan usia memberikan pengaruh terhadap *clinical outcome* pasien PICU (Kaur dkk., 2014; Nangalu dkk., 2016; Pollack dkk., 2018).

Pasien di PICU memiliki banyak penyakit penyerta, pada penelitian ini pasien PICU memiliki rata - rata 9 penyakit penyerta. Penyakit penyerta pasien *pediatric* diklasifikasikan tingkat keparahannya berdasarkan indeks PCI (*Pediatric Comorbidity Index*) (Tai dkk., 2006). Skor PCI dapat menggambarkan tingkat komorbiditas pasien dengan mengklasifikasikan skor total pasien dan

selanjutnya dapat dianalisis hubungannya terhadap *clinical outcome*. Hasil analisis skor PCI terhadap *clinical outcome* dapat dilihat pada tabel III dan IV.

Hasil perhitungan statistik yang ditunjukkan pada tabel III diperoleh nilai $p>0,05$ sehingga secara statistik tidak terdapat hubungan antara komorbid dengan *clinical outcome* pasien PICU yang menerima amikasin dan gentamisin. Begitu juga pada hasil analisis *Fisher* pada untuk sub kelompok amikasin/gentamisin, tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap *clinical outcome*. Hasil pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian oleh Kaur dkk., (2014) yang menyatakan bahwa ada hubungan antara komorbiditas dan *clinical outcome*. Pasien dengan skor PCI ≥ 6 memiliki *outcome* belum

Tabel IV. Hasil analisis Fisher skor pasien PICU sub kelompok amikasin dan gentamisin terhadap clinical outcome

		Clinical outcome		p	OR	95% C.I.	
		Membaik	Belum Membaik			Upper	Lower
Amikasin	PCI 1-5 (low)	2	3	0,631	1,73	0,22	13,67
	PCI ≥ 6 (high)	5	13				
Gentamisin	PCI 1-5 (low)	3	6	0,886	1,125	0,23	5,667
	PCI ≥ 6 (high)	8	18				

Keterangan: *Uji Fisher: tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$); C.I.: Confidence Interval; OR : Odds Ratio

Tabel V. Hasil analisis Fisher exact kesesuaian dosis amikasin dan gentamisin terhadap clinical outcome

		Clinical outcome		P	OR	95% C.I.	
		Membaik	Belum Membaik			Upper	Lower
Amikasin	Sesuai	5 (22,7%)	11 (50%)	1,00*	0,909	0,123	6,715
	Tidak sesuai	2 (9,1%)	4 (18,2%)				
Gentamisin	Sesuai	10 (28%)	20 (57%)	0,292*	0,667	0,518	0,859
	Tidak sesuai	0 (0%)	5 (14,3%)				

Keterangan: *Uji Fisher exact: tidak signifikan secara statistik ($P > 0,05$); C.I.: Confidence Interval; OR : Odds Ratio

membaik sebanyak 29 pasien, sehingga pasien dengan tingkat komorbiditas tinggi dominan memiliki *clinical outcome* belum membaik, dibandingkan dengan pasien dengan skor PCI 1-5 (skala rendah). Nilai *odd ratio*/OR dihitung untuk melihat potensi skor PCI terhadap hasil terapi. Nilai OR diperoleh sebesar 1,46 yang artinya skor PCI 1 – 5 memiliki kemungkinan membaik lebih besar 1,46 kali dibandingkan skor PCI ≥ 6. Hasil OR pada analisis subkelompok juga tidak berbeda jauh yakni berturut – turut sebesar 1,73 dan 1,125.

Pada penelitian ini berdasarkan analisa uji Fisher didapatkan nilai $p > 0,05$ untuk kelompok amikasin dan gentamisin, sehingga dapat disimpulkan bahwa kesesuaian dosis antibiotik tidak memberikan pengaruh terhadap *clinical outcome* pasien. Nilai *odds ratio* yang didapatkan sebesar 0,909, nilai *odds ratio* ini menunjukkan penggunaan antibiotik dengan dosis yang sesuai memiliki kecenderungan untuk memberikan *clinical outcome* membaik sebesar 0,9 kali lebih besar dibandingkan dengan penggunaan antibiotik dengan dosis tidak sesuai.

Pada penggunaan antibiotik amikasin dan gentamisin dengan dosis sesuai terdapat ≥50 % *outcome* klinik belum membaik. Besarnya

jumlah pasien dengan hasil *clinical outcome* belum membaik tersebut dapat dihubungkan dengan karakteristik pasien yang dirawat di ruang PICU yaitu pasien mempunyai tingkat komorbiditas yang tinggi dengan rata-rata 9 macam penyakit penyerta baik infeksi maupun non infeksi, selain itu berdasarkan klasifikasi dengan indeks PCI menunjukkan pasien dengan tingkat morbiditas tinggi sebesar 74 %, sehingga *outcome* klinik yang dihasilkan bisa saja merupakan *outcome* klinik yang dipengaruhi komorbiditas. Penggunaan antibiotik belum menunjukkan perbaikan klinis bisa dikarenakan adanya resistensi antibiotik yang digunakan. Hal ini sesuai dengan hasil analisis mikroba MDRO pada penelitian ini dimana didapatkan hasil 56% dari sampel yang diujikan merupakan isolat MDRO.

Dosis amikasin atau gentamisin tidak selalu mencerminkan kadar obat yang sebenarnya ada di dalam darah. Pada kasus-kasus dimana pasien mengalami gangguan fungsi organ dan komplikasi penyakit maka dosis dan kadar obat dalam darah dapat bervariasi. Dalam hal inilah diperlukan TDM atau pengukuran konsentrasi obat dalam darah agar pemberian obat kisaran terapi sempit

Tabel VI. Kesesuaian dengan Target C_{max} Pada Pasien *Critically Ill*

	Kesesuaian dengan target C_{max} pasien <i>critically ill</i> n (%)
Amikasin (n=23)	
Sesuai ($C_{max} \geq 64$ mcg/mL)	16 (70)
Tidak sesuai ($C_{max} < 64$ mcg/mL)	7 (30)
Gentamisin (n=35)	
Sesuai ($C_{max} \geq 16$ mcg/mL)	24 (69)
Tidak sesuai ($C_{max} < 16$ mcg/mL)	11 (31)

Tabel VII. Rasio C_{max} /MIC amikasin dan gentamisin

	Kesesuaian dengan target rasio C_{max} /MIC n (%)
Amikasin (n=23)	
Sesuai (rasio C_{max} /MIC ≥ 8)	17 (74)
Tidak sesuai (rasio C_{max} /MIC < 8)	6 (26)
Gentamisin (n=35)	
Sesuai (rasio C_{max} /MIC ≥ 8 -10)	16 (46)
Tidak sesuai (rasio C_{max} /MIC < 8 atau > 10)	19 (54)

seperti gentamisin dapat diberikan dengan tepat (Aliska dkk., 2017)

Pada pemberian antibiotik golongan aminoglikosida di PICU kebanyakan diberikan dengan *loading dose* dan dilanjutkan dengan *maintenance dose*. Konsentrasi maksimum (C_{max}) gentamisin pada pemberian *once daily* dengan dosis 5 – 7 mg/kg/24 jam adalah 15-30 mcg/mL, sedangkan konsentrasi palung di bawah kadar 1 μ g/mL (Burton and Schentag, 2006). Pada penelitian ini rata-rata C_{max} pada pemberian gentamisin *loading dose* dengan dosis (7- 8 mg/kgBB) adalah 27 mcg/mL dan kadar palung 0,288 mcg/mL, maka kadar tersebut sesuai dengan target kadar kisaran terapi untuk pemberian *once daily dosing*. Selain itu C_{min} pada pemberian amikasin dengan dosis > 15 mg/kg/24 jam pada pemberian *once daily dosing* akan diperoleh konsentrasi minimum < 1 mcg/mL, dan pada penelitian ini pasien yang menerima dosis > 15 mg/kg/24 jam menunjukkan konsentrasi minimum pada rentang 0,18 – 1,28 mcg/mL.

Pada penelitian ini parameter PK - PD yang digunakan adalah C_{max} /MIC, untuk mencapai target nilai rasio maka diperlukan tercapainya C_{max} target. Dilakukan pengukuran C_{max} amikasin dan gentamisin, hasilnya dapat dilihat pada tabel VI.

Pada penggunaan amikasin, konsentrasi maksimum (C_{max}) tertinggi adalah 82 mcg/mL, dengan rentang (21,6 – 82 mcg/mL), proporsi pasien dengan $C_{max} > 64$ mcg/mL adalah yang paling besar yaitu sebanyak 16 (70 %). Hasil yang didapatkan dari penelitian sama dengan hasil penelitian Taccone dkk., (2010), dimana 70% pasien mencapai C_{max} diatas 64 mcg/mL. Dari tabel VI diketahui terdapat 7 (30%) pasien yang tidak mencapai target $C_{max} > 64$ mcg/mL, ketujuh pasien tersebut menerima dosis standar (15-18 mg/kgBB), sedangkan pasien dengan *loading dose* (> 20 - 25 mg/kgBB) seluruhnya mencapai target C_{max} . Sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Taccone dkk., (2010) pasien yang diberikan dosis amikasin sebesar > 25 mg/kgBB semua dapat mencapai target C_{max} . Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *loading dose* dapat membantu untuk mencapai C_{max} target sehingga efek yang optimal dapat tercapai. Penelitian Duszynska dkk., (2013) mengemukakan bahwa pada pasien dengan kondisi sepsis di *intensive care* yang mengalami peningkatan volume distribusi membutuhkan *loading dose* lebih dari 25 mg/kgBB untuk mencapai kadar yang optimal.

Konsentrasi maksimum (C_{max}) tertinggi gentamisin adalah 39 mcg/mL (3,58 – 39

Tabel VIII. Hasil analisis Fisher kesesuaian rasio C_{max}/MIC terhadap *Clinical outcome*

		<i>Clinical outcome</i>		P	OR	95% C.I.	
		Membaik	Belum Membaik			Upper	Lower
Amikasin	Mencapai target (rasio $C_{max}/MIC \geq 8$)	6 (26,1%)	11 (47,8%)	0,621*	2,727	0,256	29,06
	Tidak mencapai	1 (4,3 %)	5 (21,7%)				
Gentamisin	Mencapai target (rasio $C_{max}/MIC \geq 8 - 10$)	5 (14,3%)	11 (31,4 %)	0,98**	0,985	0,235	4,127
	Tidak mencapai	6 (17,1%)	13 (37,1%)				

Keterangan: *Uji Fisher exact: tidak signifikan secara statistik ($P > 0,05$); **Uji Chi-square: tidak signifikan secara statistik ($P > 0,05$); C.I.: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

mcg/mL), dengan proporsi pasien dengan $C_{max} \geq 16$ mcg/mL adalah yang paling besar yaitu sebanyak 24 (69 %) pasien. Terdapat 11 (31%) pasien yang tidak mencapai target $C_{max} \geq 16$ mcg/mL, seluruh pasien tersebut menerima dosis standar (2 - 6 mg/kgBB), sedangkan pasien dengan *loading dose* (7 - 8 mg/kgBB) seluruhnya mencapai target C_{max} . Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh (Cobussen dkk., 2019) yaitu pada regimen dosis 7 mg/kg 96,5% pasien mencapai target $C_{max} \geq 16$ mg/L. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *loading dose* dapat mempercepat terapainya C_{max} target sehingga efek dari obat tersebut akan optimal.

Dari 23 pasien yang menerima amikasin, sebanyak 17 (74%) pasien memiliki hasil rasio C_{max}/MIC lebih dari 8 atau mencapai konsentrasi amikasin yang optimum. Hasil tersebut tidak jauh dari hasil yang diperoleh oleh Duszynska dkk., (2013), yang melaporkan sebanyak 63% pasien dengan sepsis mencapai rasio $C_{max}/MIC > 8$. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang sesuai yaitu pada setiap pasien yang menerima amikasin dan didapatkan rasio $C_{max}/MIC < 8$ memiliki $C_{max} < 64$ mg/mL, dan pada pasien dengan $C_{max} > 64$ mcg/mL semua memiliki rasio $C_{max}/MIC > 8$.

Untuk mencapai efek yang optimal pada penggunaan gentamisin untuk pasien sepsis maka diperlukan target rasio $C_{max}/MIC \geq 8-10$ (Cobussen dkk., 2019). Dari 35 pasien yang menerima gentamisin, terdapat 16 (46%) pasien yang memiliki rasio C_{max}/MIC sesuai ($\geq 8-10$), sedangkan 19 (54%) pasien belum mencapai target rasio C_{max}/MIC . Diperoleh hasil yang tidak mencapai target $> 50\%$ ini dapat

disebabkan tidak hanya karena rasio yang diperoleh rendah, namun juga rasio > 10 masuk kedalam kriteria rasio tidak sesuai.

Karakteristik farmakokinetik antibiotik pada pasien yang dirawat di PICU berbeda signifikan dibandingkan dengan pasien dengan orang sehat atau pasien dengan *mild disease/non critically ill* (Fukuoka and Aibiki, 2008). Pada pasien *critically ill*, sangat penting dalam memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan patofisiologis dalam parameter farmakokinetik dan farmakodinamik dari antibiotik yang diberikan (Pichala dkk., 2013). Oleh karena rasio C_{max}/MIC merupakan parameter yang menggambarkan keoptimalan terapi, maka dilakukan analisis hubungan antara kesesuaian rasio C_{max}/MIC dengan *clinical outcome* pasien.

Dari tabel VIII dapat diketahui hasil analisis dengan uji Fisher maupun *Chi-square* menunjukkan bahwa pada kelompok amikasin maupun gentamisin didapatkan hasil $p > 0,05$, berarti kesesuaian rasio C_{max}/MIC tidak berpengaruh secara signifikan terhadap *clinical outcome*. Selain itu pada pasien yang menggunakan amikasin didapatkan hasil *odds ratio* lebih besar dibandingkan dengan pasien yang menggunakan gentamisin. Nilai *odds ratio* yang didapatkan adalah 2,7, yang berarti kelompok dengan rasio $C_{max}/MIC \geq 8$ pada pasien yang menggunakan amikasin memiliki kecenderungan untuk memberikan *clinical outcome* membaik sebesar 2,7 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan $C_{max}/MIC < 8$.

Terdapat 11 dari 17 pasien yang menggunakan amikasin dengan hasil mencapai target rasio C_{max}/MIC yang belum menunjukkan

Tabel VII. Karakteristik pasien pasien PICU dengan tanda - tanda nefrotoksisitas

Kode	Underlying Diagnosis	Durasi	C _{max} (mcg/ mL)	C _{min} (mcg/ mL)	↑ Kadar SCr (mg/dL)	↓ eGFR (mL/min /1.73 m ²)	Pemakaian obat nefrotoksik	Outcome
P8	Sepsis berat ISK kompleks Post Op Dosis Amikasin (LD 25 mg/kg/24 jam)	1 hari	83,66	0,327	+ 1,86 + 0,91	-8,23 -2,06	Sefotaksim	Belum membaik
		6 hari	62,74	0,245				
P27	Syok sepsis ALL Demam neutropeni Dosis Gentamisin (5 mg/kg/24 jam)	7 hari	4,516	0,711	+ 1,08	17,07	Seftriakson Cyclophosp hamide	Belum membaik
P44	Sepsis Pneumonia berat Ensefalitis Dosis Gentamisin (7.5 mg/kg/24 jam)	1 hari	26,77	0,105			Sefotaksim Rifampicin	Belum membaik
		4 hari	16,73	0,065	+ 2,63	-93,5		

adanya perbaikan *clinical outcome* infeksi, yaitu pada pasien P4, P7, P8, P14, P17, P25, P30, P34, P46, P47, dan P49. Apabila pasien mencapai target rasio C_{max}/MIC ≥ 8 maka hal tersebut menggambarkan keoptimalan terapi, namun apabila pasien belum mengalami perbaikan secara klinis, hal tersebut dikarenakan beberapa faktor. Pada kelompok yang tidak mencapai target C_{max}/MIC namun diketahui memiliki perbaikan *clinical outcome* dimungkinkan karena beberapa hal, yaitu adanya *coverage* dari kombinasi antibiotik lain yang digunakan, selain itu dapat dikarenakan MIC dari bakteri yang besar sehingga rasio C_{max} terhadap MIC yang

didapatkan tidak mencapai target meskipun C_{max} sudah mencapai target.

Pasien P4, P7, P25 merupakan pasien dengan tingkat komorbiditas yang tinggi karena memiliki skor *Pediatric Comorbidity Index* > 6, semakin tinggi skor PCI maka akan semakin tinggi mortalitas pasien. Ketiga pasien tersebut pada perhitungan estimasi kadar dan rasio C_{max}/MIC mencapai target namun belum menunjukkan adanya perbaikan klinis, yang dapat dipengaruhi adanya komorbid yang dimiliki pasien. Komorbiditas berhubungan dengan *clinical outcome* pasien (Kaur dkk., 2014). Mortalitas dua kali lebih tinggi pada

pasien anak dengan penyakit penyerta/komorbid (13,9%) jika dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki penyakit penyerta (6,4%) (El Halal dkk., 2012).

Terdapat 4 pasien yang dirawat dengan diagnosa paska operasi, yaitu pasien P4 (KASAI), P8 (*post colostomy post anoplasty*), P17 (KASAI dan re-laparotomi), P25 (atresia esofagus post trasposisi kolon). Pasien P8, P17 dan P25 juga mengalami sepsis dan syok sepsis paska operasi, kondisi sepsis dapat mempengaruhi Vd pasien, selain itu pasien bedah mengalami peningkatan volume distribusi menjadi lebih dari 0,25 L/kg. Adanya peningkatan Vd mempengaruhi konsentrasi maksimum amikasin, sehingga sulit mencapai efek yang optimum.

Kondisi sepsis dapat mempengaruhi farmakokinetik amikasin yang juga dapat berefek pada farmakodinamikanya (Aliska dkk., 2017). Dari 11 pasien diatas, 10 pasien diantaranya mengalami sepsis dan syok septik. Pasien dengan keadaan *critical ill* (sepsis/syok sepsis) terjadi hipermetabolik sehingga meningkatkan konsumsi oksigen, curah jantung dan aliran darah pada ginjal, adanya peningkatan aliran darah ke ginjal akan meningkatkan klirens amikasin. Pada pasien sepsis lebih cenderung terjadi peningkatan Vd, peningkatan Vd dapat mempersulit obat mencapai konsentrasi maksimum dalam tubuh, hal ini dapat mempengaruhi efektifitas amikasin dan *clinical outcome* pasien (Taccone dkk., 2010).

Infeksi yang didapatkan di ICU biasanya merupakan infeksi akibat bakteri patogen dengan sifat lebih resisten (Van Eldere, 2003). Terdapat 5 pasien dengan patogen resisten yaitu pada pasien P4 (*Staphylococcus epidermidis* MRSE), P7, P30 dan P49 (*Klebsiella pneumoniae* ESBL positif), P8 dan P17 (*Eschericia coli* ESBL positif), dimana P4, P7, P17, dan P30 merupakan pasien yang diduga mengalami MDRO. Meskipun pasien tersebut memiliki kadar amikasin sesuai kisaran terapi, kondisi tersebut dapat menjadi faktor penyulit adanya perbaikan klinis, karena adanya kemungkinan terapi antibiotik yang diberikan resisten terhadap organisme penyebab infeksi.

Pasien P49 mengalami *prolonged fever* sepsis disertai ARDS berat. Pasien dengan durasi demam yang lama dapat terjadi peningkatan eliminasi amikasin yang disebabkan oleh perubahan fisiologi tersebut,

hal tersebut dapat menjadi faktor penyebab amikasin tidak efektif dalam mengeradikasi bakteri (Djuwarno, 2014). Kondisi sepsis mempengaruhi peningkatan Vd dari pasien tersebut sehingga akan lebih sulit untuk mencapai kadar terapi optimum. Pasien ini juga mengalami perburukan pneumonia yang dengan bertambahnya periode desaturasi, kondisi sepsis memburuk ditandai dengan adanya *gastro-intestinal bleeding*. Hasil kultur dengan sampel ET menunjukkan organisme *Klebsiella pneumoniae* ESBL positif. Kondisi meningoensefalitis pasien juga memburuk ditandai dengan pasien mengalami status epileptikus. Komplikasi dan perburukan penyakit tersebut dapat menjadi penyebab pasien belum mengalami perbaikan klinis, meskipun estimasi kadar menunjukkan $C_{max} \geq 64$ mcg/mL (75 mcg/mL) dan rasio C_{max}/MIC yang sesuai target, yaitu ≥ 8 . Pasien ini menerima *loading dose* 25 amikasin dengan mg/kg/hari, dosis tersebut sudah sesuai karena menurut (Taccone *et al.*, 2010a) *loading dose* amikasin ≥ 25 mg/kg diperlukan untuk mengoptimalkan konsentrasi maksimum (C_{max}) dan meningkatkan kemampuan bakterisidal amikasin pada pasien *critically ill* karena adanya peningkatan Vd. Pada pasien ini amikasin dikombinasikan dengan meropenem dosis 200 mg/8 jam dan diberikan selama 3 hari, kemudian karena kondisi pasien memburuk antibiotik diganti menjadi ciprofloxacin dan azitromisin, namun antibiotik tersebut juga belum dapat mengatasi infeksi dan komplikasi yang dialami pasien sehingga akhirnya pasien meninggal akibat ARDS.

Pada penggunaan gentamisin terdapat 11 dari 16 pasien yang menggunakan gentamisin dengan hasil mencapai target rasio C_{max}/MIC namun belum menunjukkan adanya perbaikan *clinical outcome* infeksi, yaitu pada pasien P9, P11, P24, P27, P37, P40, P42, P43, P44, P51, dan P53. Belum adanya perbaikan klinis dapat disebabkan karena beberapa faktor yakni faktor penyakit, adanya perburukan panyakit, dan jenis patogen yang resisten. Pada ke-11 pasien tersebut tidak ada pasien dengan hasil kultur mikroorganisme dengan indikasi resisten, lima pasien diantaranya menunjukkan hasil kultur negative atau tidak adanya pertumbuhan kuman.

Skor PCI berbanding lurus dengan komorbiditas, yang artinya semakin tinggi nilai PCI maka akan semakin tinggi pula morbiditas

dan mortalitas pasien. Dari sebelas pasien yang disebutkan diatas, terdapat 7 pasien yang di klasifikasikan dalam skor PCI tinggi, yaitu pasien P9, P27, P40, P42, P51, dan P53. Ketujuh pasien tersebut pada perhitungan estimasi kadar dan rasio C_{max}/MIC mencapai target namun belum menunjukkan adanya perbaikan klinis, yang dapat dipengaruhi adanya komorbid yang dimiliki pasien yang ditunjukkan dengan skor PCI yang tinggi. Komorbiditas berhubungan dengan *clinical outcome* pasien, dimana komorbiditas pasien yang tinggi dapat menyebabkan tidak terjadinya perbaikan *clinical outcome* (Kaur dkk., 2014).

Terdapat 4 pasien dari 11 pasien diatas yang merupakan pasien dengan pneumonia disertai *congenital heart disease* (CHD) berupa *atrial septal defect*, *ventricular septal defect*, *patent ductus arteriosus*, yaitu pasien P11, P40, P42, dan P53. Pasien dengan CHD memiliki kecenderungan mengalami pneumonia karena adanya gangguan anatomi dan fisiologi akibat CHD, selain itu pada anak dengan CHD biasanya akan terjadi *recurrent pneumonia*. Pada pasien P11 tidak ada perubahan kondisi klinis pasien, dan tidak terdapat perburukan kondisi pasien setelah 72 jam menggunakan gentamisin, sedangkan pada pasien P42 dan P53 terdapat perburukan kondisi yang ditandai dengan frekuensi desaturasi oksigen yang meningkat, tidak ada perbaikan dari foto *thorax* serta pemeriksaan fisik paru, kondisi klinis pasien memburuk seperti batuk, demam, sesak yang memberat, serta tanda – tanda vital tidak stabil. Pada pasien P53 pneumonia memburuk hingga sepsis dan syok sepsis diikuti dengan komplikasinya berupa AKI dan *gastro-intestinal bleeding*. Pada pasien P40 perburukan kondisi pneumonia ditandai dengan asidosis respiratorik. Keempat pasien ini mendapatkan terapi kombinasi gentamisin (5-8 mg/kg/hari) dan ampisilin (50 mg/kg/6 jam) yang merupakan regimen standar pneumonia bagi pasien pediatrik yang dirawat di PICU. Pada pasien P11, setelah 3 hari penggunaan regimen tersebut tidak diperoleh adanya perubahan klinis yang signifikan dan regimen diganti menjadi seftriakson. Dari hasil estimasi kadar diketahui bahwa keempat pasien tersebut mencapai konsentrasi maksimum yang adekuat bagi pasien dengan kondisi *critically ill* yaitu ≥ 16 mcg/mL, serta mencapai target $C_{max}/MIC \geq 8-10$, meskipun telah mencapai target, namun belum ada perbaikan secara

klinis, hal ini dapat disebabkan karena adanya komorbid berupa CHD dan kondisi klinis pasien masing-masing yang mengalami berburukan dan komplikasi.

Terdapat 7 dari 11 pasien diatas yang mengalami sepsis dan syok sepsis dan AKI yang kemudian menjadi penyebab kematian beberapa pasien. Adanya perburukan menjadi syok sepsis dan AKI ditandai dengan peningkatan *procalcitonin* > 100 ng/mL. Dengan dosis 5-8 mg/kg/hari pasien tersebut mencapai konsentrasi maksimum yang adekuat bagi pasien dengan kondisi *critically ill* yaitu ≥ 16 mcg/mL, serta mencapai target $C_{max}/MIC \geq 8-10$. Sifat hidrofilik dari aminoglikosida dapat menyebabkan perubahan volume distribusi dalam kondisi tertentu, seperti sepsis, yang dapat menurunkan konsentrasi puncak dan efek obat (Roberts and Lipman, 2006). Pada pasien dengan sepsis atau syok sepsis terjadi peningkatan *cardiac index* dan pergeseran cairan interstisial sehingga menghasilkan volume distribusi (Vd) yang lebih besar dan dapat mengurangi kadar antibiotik dalam plasma (Van Eldere, 2003). Apabila terjadi peningkatan Vd, maka akan membutuhkan dosis yang lebih besar untuk mencapai kadar optimal. Meskipun pada perhitungan estimasi menunjukkan bahwa sesuai kisaran terapi, namun Vd yang digunakan pada perhitungan tersebut bukanlah Vd sebenarnya, maka adanya *clinical outcome* yang tidak sesuai dengan hasil estimasi kadar yang sesuai utamanya dikarenakan faktor tersebut.

Efek samping yang paling sering dijumpai dan relatif mudah dideteksi pada amikasin dan gentamisin adalah nefrotoksitas. Pada penelitian ini terdapat 3 (6%) pasien yang dikategorikan mengalami penurunan fungsi ginjal yang menandakan adanya kejadian nefrotoksitas, dimana ketiga pasien ini mengalami adanya peningkatan SCr $> 0,5$ m/dL, dan penurunan eGFR $\geq 25\%$ dari nilai *baseline*. Penurunan fungsi ginjal ini dapat disebabkan karena penggunaan amikasin atau gentamisin, atau karena faktor lain seperti penggunaan bersamaan dengan obat yang bersifat nefrotoksik, atau adanya perburukan kondisi pasien.

Pasien dengan kode P8 mengalami penurunan fungsi renal yang terdeteksi pada hari ke-3 pasien mendapatkan amikasin. Terjadi peningkatan SCr sebesar 1,86 mg/dL pada hari ke 3 dari nilai *baseline* menjadi 3,41 mg/dL

(GFR 9,77). Selanjutnya masih terjadi peningkatan SCr pada hari ke 4 sebesar 0,91 mg/dl menjadi 4,32 mg/dL (GFR = 7,71), pada hari ke-5 pasien mulai mengalami penurunan SCr (peningkatan GFR). Pasien ini mendapatkan 2 regimen dosis amikasin, yaitu *loading dose* (25 mg/kg/24 jam) yang digunakan pada 24 jam pertama dan dosis *maintenance* (18 mg/kg/24 jam) selama 6 hari. Dengan dosis yang diberikan pasien memiliki nilai estimasi kadar obat $C_{max} > 60$ mcg/mL, dan $C_{min} < 5$ mcg/mL, yang mana $C_{min} > 5$ mcg/mL merupakan ambang potensial toksisitas amikasin (Taccone dkk., 2010). Adanya nefrotoksitas dapat disebabkan kadar maksimum pada pasien ini yang melebihi kadar > 60 mcg/mL. Selanjutnya pasien menggunakan obat yang memicu nefrotoksitas yaitu sefotaksim (50 mg/kg/6 jam), dimana tanda – tanda penurunan fungsi ginjal terdeteksi pada penggunaan sefotaksim hari ke-5, terakhir adalah kondisi pasien yang mengalami ISK kompleks lalu menjadi sepsis, dan mengalami syok sepsis disertai AKI fase failure yang menyebabkan kematian.

Pasien selanjutnya adalah P27, pasien ini mengalami peningkatan SCr sebesar 1,08 mg/dL dan penurunan GFR ≥ 25 % sebanyak 17,07 mL/min/1,73m² menjadi 25,13 mL/min/1,73 m² pada hari kedua penggunaan gentamisin. Dilakukan empat kali pemeriksaan SCr dan hasilnya menunjukkan kadar yang fluktuatif, namun peningkatan SCr pada pemeriksaan lain tersebut tidak signifikan ($> 0,5$ mg/dL). Pasien ini merupakan pasien dengan ALL dan mengalami demam neutropenia, oleh karena itu P28 mendapatkan terapi dengan gentamisin (5 mg/kg/24 jam) yang merupakan standar terapi demam neutropenia di RSUP Dr. Sardjito. Dengan dosis yang diberikan didapatkan hasil perhitungan estimasi kadar maksimum 4,516 mcg/mL yang sedikit dibawah rentang normal yaitu 5-10 mcg/mL, dan kadar minimum 0,711 yang merupakan kadar normal karena masih berada dibawah ambang potensi toksisitas yaitu > 2 mcg/mL. Adanya penurunan fungsi ginjal dapat disebabkan karena, pasien menggunakan 2 macam obat yang tergolong *drug-induced nephrotoxicity*, yaitu seftriakson (1000 mg/12 jam) yang digunakan kombinasi dengan gentamisin dan tanda nefrotoksitas terdapat pada hari ke-3 penggunaan seftriakson serta penggunaan *cyclophosphamide* sebelum terapi dengan gentamisin, selain itu kondisi klinis pasien berupa demam neutropeni

persisten, sepsis dan perburukan penyakit menjadi syok sepsis disertai AKI dapat memengaruhi kadar SCr pasien.

Pasien terakhir adalah pasien P44, pasien ini mengalami peningkatan kadar SCr yang signifikan, yakni sebesar 2,63 mg/dL dari *baseline* menjadi 3,2 mg/dL dan penurunan GFR ≥ 25 % sebanyak 93,5 ml/min/1.73m² menjadi 20 mL/min/1,73m², adanya peningkatan SCr terjadi pada hari kelima penggunaan gentamisin. Pada pasien ini dilakukan tiga kali pengukuran, dan pengukuran terakhir didapatkan peningkatan kadar SCr yang signifikan. Pasien ini mendapatkan *loading dose* dengan dosis 7,5 mg/kg/24 jam, diikuti dengan dosis *maintenance* (5 mg/kg/24 jam). Pada dosis tersebut baik *loading dose* maupun *maintenance dose* didapatkan hasil estimasi kadar C_{max} lebih dari kisaran terapi atau > 10 mcg/mL, namun hasil estimasi C_{min} menunjukkan bahwa masih dibawah ambang batas toksisitas (< 2 mcg/mL). Faktor lain yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal yaitu, pasien menggunakan 2 macam obat yang tergolong *drug-induced nephrotoxicity*, yaitu sefotaksim dan rifampicin. Tanda penggunaan nefrotoksitas pada penggunaan sefotaksim diketahui pada penggunaan hari ke-5, sedangkan pada rifampicin pada hari ke-3. Selain itu kondisi klinis berupa syok sepsis disertai komplikasi AKI juga dapat memengaruhi penurunan fungsi ginjal.

Ketiga kasus di atas menunjukkan adanya kemungkinan efek samping dari penggunaan gentamisin atau amikasin atau ada pengaruh obat lain atau interaksi obat yang mengakibatkan efek samping. Estimasi kadar minimum (C_{min}) pada ketiga pasien tersebut sesuai, tidak ada yang melebihi kadar ambang batas potensi nefrotoksik, meskipun memiliki C_{max} diatas kisaran terapi pada pasien P8 dan P44. Kondisi pasien seperti sepsis, perburukan penyakit menjadi syok sepsis dan AKI dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dengan parameter yang sama dengan kejadian nefrotoksitas.

Jumlah sampel yang rendah dan belum dapat menggambarkan kondisi populasi secara keseluruhan merupakan keterbatasan penelitian yang dapat menjadi faktor belum sesuai hasil dari penelitian ini dibandingkan dengan teori. Jumlah sampel yang relatif sedikit dapat menjadi faktor nilai p yang diperoleh tidak signifikan dan sulitnya mencari hubungan

antara kesesuaian dosis amikasin dan gentamisin dan kesesuaian rasio C_{max}/MIC terhadap *clinical outcome*. Keterbatasan penelitian lainnya kadar amikasin dan gentamisin yang dihitung merupakan nilai estimasi yang mungkin berbeda dengan nilai sebenarnya. Nilai Vd yang diambil untuk perhitungan estimasi juga merupakan Vd yang bersumber dari pustaka, sehingga tidak 100% dapat menggambarkan kondisi pasien sebenarnya.

Secara statistik hasil penelitian ini belum dapat digunakan untuk populasi yang lebih luas karena keterbatasan jumlah sampel, sehingga harus dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar agar hasil penelitian semakin valid. Namun secara umum metode perhitungan kadar dengan tinjauan farmakokinetika ini dapat digunakan untuk memudahkan dalam melakukan pemantauan kadar obat khususnya antibiotik golongan aminoglikosida dan kaitannya dengan potensi nefrotoksisitas dan toksisitas lainnya, apabila di rumah sakit belum tersedia sumberdaya untuk melakukan TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*).

KESIMPULAN

Estimasi kadar amikasin dan gentamisin dalam darah yang mencapai target rasio C_{max}/MIC sebanyak 17 (74%) pasien pada penggunaan amikasin, dan pada penggunaan gentamisin sebanyak 16 (46%) pasien. Hasil analisis bivariat tidak menunjukkan signifikansi secara statistik ($p > 0,05$) antara hubungan rasio C_{max}/MIC terhadap *clinical outcome* maupun kesesuaian dosis terhadap *clinical outcome*. Selain itu hasil analisis bivariat juga tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara variable perancu terhadap *clinical outcome*. Tanda-tanda nefrotoksisitas terdapat pada 3 (6%) pasien.

UCAPAN TERIMAKASIH

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

DAFTAR PUSTAKA

Ahmed, S., Wilcox, M.H., Kirby, A., 2020. Measuring outcomes in complicated intra-abdominal infections. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 36, 1–4.
Aliska, G., Setiabudy, R., Karuniawati, A., Sedono, R., Dewi, T.U., Azwar, M.K., 2017. Optimal

Amikacin Levels for Patients with Sepsis in Intensive Care Unit of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones* 10.
Alqarni, A., Kantor, E., Grall, N., Tanaka, S., Zappella, N., Godement, M., Ribeiro-Parenti, L., Tran-Dinh, A., Montravers, P., 2018. Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Crit. Care* 22.
Arshad, A., Rehman, S., Zaka, M., Tahir Mahmood, K., 2011. Rational Use of Amikacin in Children. *J. Pharm. Sci. Res.* 3.
Bauer, L., 2008. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. McGraw-Hill Education.
Best, E.J., Gazarian, M., Cohn, R., Wilkinson, M., Palasanthiran, P., 2011. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 827–832.
Burdet, C., Pajot, O., Couffignal, C., Armand-Lefèvre, L., Foucrier, A., Laouénan, C., Wolff, M., Massias, L., Mentré, F., 2015. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 75–83.
Brunton, L., Lazo, J., Parker, K., 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eleventh Edition. McGraw Hill Professional.
Burton, M.E., Schentag, J., 2006. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, fourth. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
Cobussen, M., Stassen, P.M., Posthouwer, D., van Tiel, F.H., Savelkoul, P.H.M., Havenith, T., Haeseker, M.B., 2019. Improving peak concentrations of a single dose regime of gentamicin in patients with sepsis in the emergency department. *PLoS ONE* 14.
Dahlan, M.P., 2016. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. *Epidemiologi Indonesia*, Jakarta.
Djuwarno, E.N., 2014. Hasil Evaluasi Penggunaan Gentamisin Untuk Terapi Pneumonia Pada Pasien Geriatri Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Pusat

- Dr. Sardjito Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada.
- Duszynska, W., Taccone, F.S., Hurkacz, M., Kowalska-Krochmal, B., Wiela-Hojeńska, A., Kübler, A., 2013. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit. Care Lond. Engl.* 17, R165.
- El Halal, M.G. dos S., Barbieri, E., Filho, R.M., Trotta, E. de A., Carvalho, P.R.A., 2012. Admission source and mortality in a pediatric intensive care unit. *Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med.* 16, 81–86.
- Engler, D., Schellack, N., Naude, A., Gous, A.G.S., 2013. Use of amikacin in neonates and related ototoxicity. *Prof. Nurs. Today* 17, 24–27.
- Fukuoka, N., Aibiki, M., 2008. Recommended dose of arbekacin, an aminoglycoside against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, does not achieve desired serum concentration in critically ill patients with lowered creatinine clearance. *J. Clin. Pharm. Ther.* 33, 521–527. h
- Johnson, A.-W.B.R., Osinusi, K., Aderole, W.I., Gbadero, D.A., Olaleye, O.D., Adeyemi-Doro, F.A.B., 2008. Etiologic agents and outcome determinants of community-acquired pneumonia in urban children: a hospital-based study. *J. Natl. Med. Assoc.* 100, 370–385.
- Kang, J.S., Lee, M.H., 2009. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J. Intern. Med.* 24, 1–10.
- Katarnida, S.S., Karyanti, M.R., Oman, D.M., Katar, Y., 2016. Pola Sensitifitas Bakteri dan Penggunaan Antibiotik. *Sari Pediatri* 15, 122–6.
- Katzung, B., Masters, S., Trevor, A., 2009. *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th Edition. McGraw-hill.
- Kaur, G., Vinayak, N., Mittal, K., Kaushik, J.S., Aamir, M., 2014. Clinical outcome and predictors of mortality in children with sepsis, severe sepsis, and septic shock from Rohtak, Haryana: A prospective observational study. *Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med.* 18, 437–441.
- Kiel, Patrick J, Lo, M., Stockwell, D., Patel, G.P., 2008. An Evaluation of Amikacin Nephrotoxicity in the Hematology/Oncology Population: *Am. J. Ther.* 15, 131–136.
- Kitano, Y., Wakatake, H., Saito, H., Tsutsumi, K., Yoshida, H., Yoshida, M., Takita, M., Yoshida, T., Masui, Y., Taira, Y., Fujitani, S., 2020. Clinical outcomes of urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a retrospective observational study comparing patients with and without systemic inflammatory response syndrome. *Acute Med. Surg.* 7, e472.
- Kramer, A.A., Zimmerman, J.E., 2011. The relationship between hospital and intensive care unit length of stay. *Crit. Care Med.* 39, 1015–1022.
- Lexicomp, 2018. *Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*. Wolters Kluwer.
- Lopez-Novoa, J.M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A.I., Lopez-Hernandez, F.J., 2011. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 79, 33–45.
- Mahmoudi, L., Mohammadpour, A.H., Ahmadi, A., Niknam, R., Mojtahedzadeh, M., 2013. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17, 285–291.
- Mareville, J., Gay, J., Cliquennois, E., Herbaux, C., Pasquier, F., Allorge, D., Blondiaux, N., Berthon, C., Alfandari, S., 2012. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in acute myeloid leukaemia patients. *Scand. J. Infect. Dis.* 44, 398–401.
- Maulida, M., Prof. Dr. M. Kuswandi, S., Ratna Yuliani, M.B.S., 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 (s1). Universitas Muhammadiyah Surakarta. http://eprints.ums.ac.id/43323/10/LA_MPIRAN.pdf
- Nangalu, R., Pooni, P.A., Bhargav, S., Bains, H.S., 2016. Impact of malnutrition on pediatric risk of mortality score and outcome in

- Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med.* 20, 385–390.
- Picard, W., Bazin, F., Clouzeau, B., Bui, H.-N., Soulat, M., Guilhon, E., Vargas, F., Hilbert, G., Bouchet, S., Gruson, D., Moore, N., Boyer, A., 2014. Propensity-Based Study of Aminoglycoside Nephrotoxicity in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 7468–7474.
- Pollack, M.M., Holubkov, R., Reeder, R., Dean, J.M., Meert, K.L., Berg, R.A., Newth, C.J.L., Berger, J.T., Harrison, R.E., Carcillo, J., Dalton, H., Wessel, D.L., Jenkins, T.L., Tamburro, R., 2018. Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Length of Stay: Factors Associated with Bed Utilization and Development of a Benchmarking Model. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 19, 196–203.
- Roberts, J.A., Lipman, J., 2006. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin. Pharmacokinet.* 45, 755–773.
- Ryoo, S.M., Kang, G.H., Shin, T.G., Hwang, S.Y., Kim, K., Jo, Y.H., Park, Y.S., Choi, S.-H., Yoon, Y.H., Kwon, W.Y., Suh, G.J., Lim, T.H., Han, K.S., Choi, H.S., Chung, S.P., Kim, W.Y., 2018. Clinical outcome comparison of patients with septic shock defined by the new sepsis-3 criteria and by previous criteria. *J. Thorac. Dis.* 10, 845–853.
- Taccone, F.S., Laterre, P.-F., Spapen, H., Dugernier, T., Delattre, I., Layeux, B., De Backer, D., Wittebole, X., Wallemacq, P., Vincent, J.-L., Jacobs, F., 2010a. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Lond. Engl.* 14, R53.
- Tai, D., Dick, P., To, T., Wright, J.G., 2006. Development of pediatric comorbidity prediction model. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 160, 293–299.
- Thakur, K.T., Motta, M., Asemota, A.O., Kirsch, H.L., Benavides, D.R., Schneider, E.B., McArthur, J.C., Geocadin, R.G., Venkatesan, A., 2013. Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology* 81, 793–800.
- Van Eldere, J., 2003. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 347–352.
- Winter, M.E., 2004a. *Basic Clinical Pharmacokinetics*, fourth. ed. Lippincott Williams & Wilkins.