



Hubungan Kadar Obat Gentamisin Dalam Darah Terhadap *Outcome Clinic* Pada Pasien Anak Yang Menderita Pneumonia Di RSUD Ajibarang

Masita Wulandari Suryoputri*, Dewi Latifatul Ima dan Nialiana Endah Endriastuti

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno Kampus Karangwangkal, Purwokerto, Indonesia, 53212

*email korespondensi: masita.suryoputri@unsoed.ac.id

Diterima 08 Juni 2022, Disetujui 29 Oktober 2023, Dipublikasi 20 November 2023

Abstrak: Gentamisin merupakan obat dengan indeks terapi sempit yang perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam darah karena dapat berpengaruh pada luaran klinis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* pada pasien anak yang menderita pneumonia. Perhitungan kadar gentamisin dalam darah dapat dilakukan secara farmakokinetika berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian obat menggunakan rumus matematika. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional dan *retrospektif*. Pengumpulan data dilakukan selama 3 bulan di Instalasi Rekam Medik RSUD Ajibarang. Pengambilan data secara *total sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data statistik menggunakan uji *chi square* untuk mengetahui hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* responden. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 52 responden (96,3%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai kisaran terapi (0,5-10mg/L) dan 2 responden (3,7%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai kisaran terapi. Dari 52 responden yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai kisaran terapi (0,5-10mg/L) terdapat 21 responden memberikan *outcome clinic* membaik dan 31 responden memberikan *outcome clinic* belum membaik, sedangkan 2 responden yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai kisaran terapi terdapat 1 responden memberikan *outcome clinic* membaik dan 1 responden memberikan *outcome clinic* belum membaik. Kesimpulan: berdasarkan perhitungan estimasi kadar obat gentamisin, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak penderita pneumonia di RSUD Ajibarang ($p>0.05$).

Kata kunci: Gentamisin; *Outcome clinic*; Pneumonia

Abstract. The Correlation with Gentamicin Drug Levels in the Blood and Clinical Outcomes in Pediatric Pneumonia Patients at Ajibarang Regional Hospital. Gentamicin is a drug with a narrow therapeutic index that needs to be monitored for drug levels in the blood because it can affect the patient's clinical outcome. This study aimed to determine the relationship between gentamicin levels and clinical outcomes in pediatric patients with pneumonia. Calculation of gentamicin levels in the blood has been done pharmacokinetically based on the dose and frequency of drug administration using mathematical formulas. This study was an observational and retrospective study. Data collection was carried out for 3 months at Medical Record installation RSUD Ajibarang Hospital. Total sampling of data included inclusion and exclusion criteria. Statistical data analysis used the chi square test to determine the relationship between gentamicin levels and respondent's clinical outcomes. The results of this study showed that there were 52 respondents (96,3%) had C_{ss}^{ave} levels in accordance with the therapeutic range (0,5-10 mg/L) and 2 responden (3,7%) had C_{ss}^{ave} levels not in accordance with the therapeutic range. There were 21 respondents who gave good clinical outcomes and 31 respondents who gave poor clinical outcomes among the 52 respondents who had C_{ss}^{ave} levels within the therapeutic range (0.5-10 mg/L), and 1 respondent gave good clinic outcomes and 1 respondent gave bad clinic outcomes among the 2 respondents who had C_{ss}^{ave} levels outside the therapeutic range. The conclusion was according to calculate estimation of

gentamisin level, there was no significant correlation ($p>0.05$) between the estimated levels of C_{ss} and gentamicin and the clinical outcome of pediatric patients with pneumonia at RSUD Ajibarang Hospital.

Keywords: Gentamicin; *Outcome clinic*; Pneumonia

1. Pendahuluan

Pneumonia adalah penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang umumnya disebabkan oleh bakteri dan virus yang mempengaruhi alveoli serta cabang bronkial distal pada paru-paru. Pada orang yang terkena pneumonia, alveoli akan dipenuhi oleh cairan sehingga asupan oksigen terbatas (Torres *et al.*, 2021). Pneumonia menyumbang sekitar 16% dari 5,6 juta kematian balita dan menewaskan sekitar 880.000 anak pada tahun (UNICEF, 2018). Penemuan kasus pneumonia pada balita dengan jumlah yang tinggi terdapat pada tahun 2016 sebesar 65,27% (Kemenkes RI, 2018). Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Pneumonia sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Antibiotik merupakan terapi utama pneumonia yang disebabkan bakteri (Farida dan Soleqah, 2016). Bakteri penyebab pneumonia diantaranya *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci sp*, *Diplococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp*, dan *Pseudomonas sp* (Farida *et al.*, 2017). Terapi empirik antibiotik yang digunakan dalam terapi pneumonia diantaranya makrolida/tetrasiklin untuk patogen *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, dan *C. pneumoniae*, kombinasi floroquionolon/ β -lactam dengan makrolida/karbapenem untuk patogen MDR *S. pneumoniae*, dan aminoglikosida (gentamisin, amikasin, dan tobramisin) untuk patogen *S. aureus* dan bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas sp*, *Klebsiella Pneumoniae* dan *Acinetobacter baumannii* (Martha *et al.*, 2017). Pemberian gentamisin pada terapi pneumonia anak diberikan secara intravena bolus dengan dosis 3-7 mg/kg/24 jam (*one daily dose*) atau dosis 3-5 mg/kg 2-3 kali sehari (Winter, 2013).

Gentamisin merupakan salah satu golongan aminoglikosida dengan indeks terapi sempit sehingga membutuhkan pemantauan kadar obat dalam darah (Diasinos *et al.*, 2015). Pemantauan kadar obat dalam darah merupakan pengukuran konsentrasi obat di dalam darah untuk memantau kadar terapi agar tetap berada dalam rentang terapi (Kovacevic *et al.*, 2016). Cara untuk mengukur kadar obat dalam darah yaitu dengan pengambilan sampel darah secara langsung dan secara matematika melalui pendekatan farmakokinetika dengan rumus *concentration steady-states* (C_{ss}) dan *concentration peak* (C_{max}), karena pemantauan kadar obat dalam darah menggunakan teknik pengambilan sampel darah secara langsung memerlukan biaya yang relatif mahal, memerlukan alat khusus serta harus menentukan waktu pengambilan sampel darah yang tepat (Suryoputri *et al.*, 2020). Dengan didapatkannya estimasi kadar obat di dalam darah, diharapkan dapat mencapai terapi yang optimal (Lintong *et al.*, 2013).

Estimasi kadar gentamisin dalam darah pada 31 pasien sebanyak 21 pasien (64,52%) memiliki nilai C_{ss}^{max} lebih dari 10 mg/L dan sebanyak 10 pasien (32,26%) memiliki nilai C_{ss}^{ave} kurang dari 0,5 mg/L (Endriastuti *et al*, 2015). Setelah pemberian gentamisin 3 hari estimasi kadar gentamisin dalam darah yang sesuai dengan kisaran terapeutik pada pasien anak penderita pneumonia berat sebanyak 8 pasien memperlihatkan *clinical outcome* sembuh dan 23 pasien tidak sembuh, serta tidak ada hubungan yang signifikan ($p > 0,005$) antara estimasi kadar obat gentamisin dengan *clinical outcome* pada pasien anak penderita pneumonia berat.

Pemantauan kadar obat gentamisin perlu dilakukan untuk memperoleh terapi yang optimal dan meminimalisir kejadian yang tidak diinginkan seperti ototoksisitas yaitu kerusakan permanen pada pendengaran dan vestibular, jika kadar puncak gentamisin melebihi 10 mg/mL (Shargel *et al.*, 2016). Tanda dari ototoksisitas pendengaran yaitu penurunan ketajaman pendengaran pada jangkauan percakapan, perasaan penuh atau tekanan di telinga, tinnitus. Ototoksisitas vestibular mengakibatkan hilangnya keseimbangan. Selain itu, penggunaan gentamisin juga mengakibatkan nefrotoksisitas yang memiliki sifat sedikit reversibel (Bauer *et al.*, 2008). Pemantauan kadar obat gentamisin dapat dilakukan dengan menghitung estimasi kadar gentamisin berdasarkan nilai C_{ss}^{min} , C_{ss}^{ave} dan C_{ss}^{max} pada pasien. Penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUD Ajibarang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai estimasi kadar gentamisin dalam darah di RSUD Ajibarang.

2. Bahan dan Metode

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional dan menggunakan data retrospektif dari data rekam medis RSUD Ajibarang Periode Januari 2018-Desember 2020. Pengumpulan data melalui data rekam medik pasien berupa: identitas pasien (usia, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan), data subjektif (demam, sesak nafas, batuk, pilek), tanda-tanda vital (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil) dan data penunjang (foto thorax). Perkiraan kadar gentamisin didapat dengan menggunakan rumus *Consentration Steady-State* (C_{ss}) secara farmakokinetika.

2.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan sekitar 8 bulan dengan pengambilan data selama 3 bulan (April-Juli 2021) pada pasien rawat inap di bagian rekam medis RSUD Ajibarang.

2.3. Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian merupakan seluruh data rekam medis pada pasien anak rawat inap berdiagnosis pneumonia yang menggunakan gentamisin secara intravena periode Januari 2018

sampai Desember 2020 di RSUD Ajibarang.

Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. Sampel penelitian merupakan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain pasien anak rawat inap berusia 0-18 tahun, pasien anak rawat inap yang berdiagnosis pneumonia, pasien rawat inap lebih dari 3 hari, pasien anak yang menggunakan gentamisin secara iv bolus, dan pasien anak yang memiliki data rekam medik yang lengkap berupa Identitas pasien (usia, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan), dan data perbaikan klinis berupa : data subjektif (demam, sesak nafas, batuk, pilek), tanda-tanda vital (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil) dan data penunjang (foto thorax). Perhitungan kadar gentamisin di dapatkan dari data rekam medis pasien, yaitu dosis gentamisin iv bolus dan interval pemberian obat, serta pustaka menentukan nilai serum kreatinin, klirens, volume distribusi, dan laju eliminasi obat. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa, pasien anak yang menggunakan gentamisin secara intravena dan oral, serta pasien anak yang tidak memiliki data perbaikan klinis yang lengkap.

2.4. Analisis Data Penelitian

2.4.1. Analisis Data Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menghitung perkiraan kadar gentamisin dalam darah dalam keadaan tunak dengan menggunakan perhitungan estimasi *concentration steady-state*. Perhitungan perkiraan kadar gentamisin dalam darah iv bolus secara farmakokinetika menggunakan rumus pada Persamaan 1.

$$C_{ss}^{ave} = \frac{Div}{Vd.k.\tau} \text{ (a)} \quad C_{ss}^{max} = \frac{Div}{Vd} \left(\frac{1}{1-e^{-k.\tau}} \right) \text{ (b)} \quad C_{ss}^{min} = \frac{Div}{Vd} \left(\frac{1}{1-e^{-k.\tau}} \right) \cdot e^{-k.\tau} \text{ (c)}$$

Persamaan 1. Perhitungan perkiraan kadar gentamisin dalam darah iv bolus secara farmakokinetika (Winter, 2013). Keterangan: C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat dalam darah (mg/L) (a), C_{ss}^{max} = kadar maksimal obat dalam darah (mg/L) (b), C_{ss}^{min} = kadar minimum obat dalam darah (mg/L) (c), D_{iv} = dosis iv bolus gentamisin (mg), τ = interval dosis pemberian (jam), Vd = volume distribusi (L) dan k = tetapan laju eliminasi obat (/jam).

2.4.2. Analisis data Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menguji hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu perkiraan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin pasien anak pneumonia yang dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu sesuai rentang terapi (0,5-10 mg/L) dan tidak sesuai rentang terapi ($\leq 0,5$ mg/L atau ≥ 10 mg/L). Variabel terikat berupa *outcome clinic* responden. *Outcome clinic* responden dikatakan membaik jika responden tidak demam, tidak sesak nafas, tanda-tanda vital normal (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium normal (leukosit, eosinofil dan basofil) dan kondisi saat keluar rumah sakit dengan status sembuh/membaik (Torres *et al.*, 2021). *Outcome clinic* responden dikatakan

belum membaik jika responden masih mengalami demam/sesak nafas dengan atau tanpa tanda-tanda vital normal, dan dengan atau tanpa data laboratorium normal. Penilaian *outcome* terapi dilakukan setelah 72 jam (tiga hari) penggunaan antibiotik yang pertama diberikan kepada pasien anak penderita pneumonia. Apabila hasil interpretasi data diperoleh $p < 0.05$, maka H_0 ditolak yang berarti tidak ada hubungan antara kadar obat gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak penderita pneumonia.

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari pihak RSUD Ajibarang dengan No 445.1/1264/III/2021. Selain itu, penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan *ethical approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto dengan No 328/EC/KEPK/III/2021.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik Responden

Karakteristik responden pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik yang diperoleh dari penelitian digolongkan berdasarkan usia, dan jenis kelamin. Karakteristik usia responden dikategorikan menjadi 4 yaitu : usia 0-27 hari masuk dalam kategori neonates, usia 28 hari-1 tahun masuk dalam kategori bayi, usia 2-11 tahun masuk kategori anak, dan usia 12-18 tahun masuk daam kategori remaja (FDA, 2014).

Karakteristik usia responden yang menderita pneumonia paling banyak responden berusia 28 hari-1 tahun (70,4%) (Tabel 1.). Hasil penelitian ini didukung oleh Kaunang *et al.*, (2016) bahwa penderita pneumonia anak yang dirawat di ruangan intensive anak berusia < 1 tahun dan penelitian Bestari dan Karuniawati (2019) menyatakan bahwa pasien pneumonia pada balita paling banyak berusia 0-5 tahun (89%). Hasil penelitian Hartati *et al.*, (2012) didapatkan faktor risiko yang berhubungan secara bermakna yaitu usia balita, riwayat pemberian ASI, status gizi balita dan kebiasaan merokok keluarga. Kegiatan edukasi tentang peningkatan pemberian ASI dan nutrisi kepada orangtua balita perlu ditingkatkan untuk mencegah terjadinya pneumonia. Faktor lain yang mempengaruhi mudah terpaparnya pneumonia pada anak adalah rentannya sistem kekebalan tubuh anak pada usia tersebut sehingga mudah terinfeksi oleh penyakit yang ditularkan melalui udara, sistem imunitas anak yang belum berfungsi secara sempurna, dan pola tingkah laku anak yang lebih banyak berisiko terpapar bakteri (Kaparang *et al.*, 2014).

Jenis kelamin pada karakteristik responden menunjukkan jumlah responden laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah responden perempuan yaitu 31 responden (57,4%) dan 23 responden (42,6%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Kaparang *et al.*, (2014) yang melaporkan bahwa pasien pneumonia anak lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan yaitu 30 pasien (56,60%) dan 23 pasien (43,40%). Selain itu,

didukung oleh penelitian Bestari dan Karuniawati (2019) menyatakan bahwa pasien pneumonia anak paling banyak menyerang laki-laki (60%) dibandingkan perempuan (40%). Menurut Muenchhoff dan Goulder (2014) perempuan memiliki tingkat kekebalan humoral dan seluler yang lebih kuat dalam merespon infeksi dibandingkan dengan laki-laki dan diameter saluran pernapasan anak laki-laki lebih kecil dibandingkan anak perempuan, sehingga laki-laki lebih rentan terkena pneumonia dibandingkan perempuan.

Tabel 1. Karakteristik Usia Responden Pediatrik Penderita Pneumonia di RSUD Ajibarang.

Karakteristik Responden	Jumlah (n=54)	Persentase (%)
Usia		
0-27 hari	3	5,6
28 hari-1 tahun	38	70,4
2-11 tahun	13	24,1
12-18 tahun	0	0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	57,4
Perempuan	23	42,6
Dosis pemberian		
< 3 mg/kg/hari	4	7,4
3-7 mg/kg/hari	43	79,6
>7 mg/kg/hari	7	13,0
Durasi pemberian		
< 7 hari	51	94,4
7-14 hari	3	5,6
> 10 hari	0	0

Karakteristik dosis pemberian responden menunjukkan bahwa responden paling banyak mendapatkan dosis 3-7 mg/kg/hari yaitu 43 responden (79,6%) (Tabel 1). Hal tersebut sesuai dengan Winter (2013) dosis gentamisin pada pediatri 3-7 mg/kg dengan interval 24 jam karena memiliki efikasi baik dan risiko ototoksisitas lebih kecil. Gentamisin merupakan antibiotik golongan *concentration dependent killing* serta memiliki *post antibiotics effect* yang mana memiliki efek antibakteri yang tahan lama setelah konsentrasi obat berkurang dibawah nilai KHM (Konsentrasi Hambat Minimum) sehingga pada pemberian dengan interval 24 jam akan menunjukkan hasil yang efektif dan akan meminimalkan efek toksik dibandingkan pemakaian 2-3 kali sehari (Cahyani *et al.*, 2019). Berat badan pasien sangat berperan penting dalam pemberian dosis gentamisin. Pemberian dosis yang kurang akan menyebabkan obat berada dalam keadaan subterapeutik sehingga tidak akan memberikan efek terapi dan pemberian dosis obat diatas rentang dapat menyebabkan efek toksik (Endriastuti *et al.*, 2015).

Responden paling banyak menggunakan gentamisin dengan durasi pemberian < 7 hari (94,4%) (Tabel 1). Durasi pemberian regimen antibiotik selama rawat inap untuk pneumonia yaitu 5 - 10 hari disesuaikan dengan perbaikan klinis pasien. Pada pneumonia yang dimungkinkan akibat bakteri atipikal rekomendasi terapi antibiotik adalah 10 – 14 hari (Tambun

et al., 2019). Selain itu, menurut Rakhmadi *et al.*, (2018) lama perawatan penderita pneumonia dipengaruhi oleh derajat pneumonia, semakin tinggi derajat pneumonia maka semakin lama perawatan yang akan didapatkan oleh pasien.

3.2. Perhitungan Kadar Gentamisin secara Farmakokinetika

Perhitungan kadar gentamisin secara farmakokinetika membutuhkan data berupa dosis, interval penggunaan, BB, dan usia pasien. Informasi yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah k (tetapan laju eliminasi) dan V_d (volume distribusi) dengan nilai berdasarkan literature. Parameter *outcome clinic* yang dapat dilihat yaitu perbaikan data subjektif (demam, sesak nafas), tanda-tanda vital (suhu, nadi, dan *respiration rate*), dan data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil). Perhitungan kadar gentamisin responden penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Jumlah responden yang memiliki perkiraan kadar C_{ss}^{ave} sesuai dengan rentang terapi (0,5 - 10 mg/L) lebih banyak dibandingkan jumlah responden yang memiliki perkiraan kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai dengan rentang terapi yaitu 52 responden (96,3%) dan 2 responden (3,7%) (Tabel 2). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) bahwa jumlah pasien yang memiliki kadar estimasi C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah sesuai kisaran terapi (0,5-10 mg/L) lebih banyak dibandingkan jumlah pasien yang memiliki kadar estimasi C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah tidak sesuai kisaran terapi (0,5-10 mg/L) yaitu 31 pasien (100%) dan 0 pasien (0%). Pada penelitian ini, jika dilihat kadar maksimum pada keadaan tunak (C_{ss}^{max}) terdapat 3 responden (5,55%) yang memiliki kadar lebih dari 10 mg/L dan semua responden memiliki kadar minimum pada keadaan tunak (C_{ss}^{min}) kurang dari 0,5 mg/L. Apabila perkiraan kadar C_{ss}^{max} gentamisin diatas nilai MTC (*Minimum Toxicity Concentration*) maka gentamisin dapat menimbulkan bahaya toksisitas, dan apabila kadar C_{ss}^{min} gentamisin didalam darah dibawah nilai MEC (*Minimum Effectivity Concentration*) maka gentamisin tidak menimbulkan efek terapi (Hakim, 2016). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) menyatakan bahwa jumlah pasien anak yang memiliki nilai estimasi C_{ss}^{min} gentamisin $< 0,5$ mg/L lebih sedikit dibandingkan jumlah pasien anak yang memiliki nilai estimasi C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L yaitu 10 pasien (32,35%) dan 20 pasien anak (64,52%). Rentang terapeutik suatu obat yaitu kisaran konsentrasi obat dalam plasma atau darah untuk memberikan efektivitas maksimal dan efek toksik minimal (Winter, 2013). Faktor yang mempengaruhi perbedaan kadar obat yaitu adanya perbedaan dosis yang diberikan, kombinasi obat, variabilitas antar individu, parameter farmakokinetika seperti : volume distribusi, serum kreatinin, klirens, dan tetapan laju eliminasi obat yang mengacu pada pustaka (Hakim, 2016). Pemberian dosis gentamisin yang kurang efektif dapat mencapai nilai $C_{ss}^{min} < 0,5$ mg/L dan $C_{ss}^{max} > 10$ mg/L

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L.

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
1	AFA1	7 bulan	40	24	8	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
2	HQA2	1 tahun	50	24	15,8	7,2	0,45	10,548**	0,976	$2,15 \times 10^{-4}$
3	NLSA3	1 tahun 4 bulan	40	24	6,6	7,2	0,55	20,202**	1,530	$3,737 \times 10^{-5}$
4	HNA4	1 tahun 9 bulan	60	24	7,8	7,2	0,55	25,641**	1,942	$4,743 \times 10^{-5}$
5	AYN5	2 tahun 3 bulan	50	24	9,6	7,2	0,55	17,361**	1,315	$3,211 \times 10^{-5}$
6	AMA6	2 tahun	80	24	12	7,2	0,55	22,222**	1,683	$4,111 \times 10^{-5}$
7	AQP7	1 tahun	70	24	9,6	7,2	0,45	24,306**	2,250	$4,955 \times 10^{-4}$
8	ADP8	5	70	24	14	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
9	FK9	3 bulan	40	24	8	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
10	FR10	8 bulan	6	24	8,3	7,2	0,45	2,409**	0,223*	$4,913 \times 10^{-5}$
11	FA11	4 tahun 8 bulan	80	24	15	7,2	0,45	17,778**	1,646	$3,624 \times 10^{-4}$
12	AF12	1 tahun 7 bulan	50	24	9,3	7,2	0,55	17,921**	1,357	$3,315 \times 10^{-5}$
13	AYA13	29 hari	20	24	4,6	7,2	0,45	14,492**	1,341	$2,955 \times 10^{-4}$
14	ASR14	1 tahun 7 bulan	40	24	8,5	7,2	0,55	15,686**	1,188	$2,901 \times 10^{-5}$
15	MKN15	4 tahun 11 bulan	80	24	16	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
16	MA16	1 tahun 6 bulan	20	24	8,2	7,2	0,55	8,130	0,615	$1,504 \times 10^{-5}$
17	MVO17	3 bulan	50	24	7,2	7,2	0,45	23,148**	2,143	$4,719 \times 10^{-4}$
18	AKS18	2 tahun 1 bulan	45	24	9,2	7,2	0,55	16,304**	1,235	$3,0163 \times 10^{-5}$

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L (Lanjutan).

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
19	NEES19	2 tahun 2 bulan	55	24	10,5	7,2	0,55	17,460**	1,322	$3,230 \times 10^{-5}$
20	MZA20	2	84	24	12	7,2	0,55	23,333**	1,767	$4,316 \times 10^{-5}$
21	HMA22	1 bulan	11.5	24	2,3	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
22	AKM23	11 bulan	45	24	9	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
23	GA24	2	60	24	11,9	7,2	0,55	16,806**	1,273	$3,109 \times 10^{-5}$
24	MAA26	1	40	24	7,8	7,2	0,45	17,094**	1,582	$3,485 \times 10^{-4}$
25	RA27	5 bulan	25	24	5,1	6	0,45	19,607**	1,815	$3,998 \times 10^{-4}$
26	AA28	1 tahun 2 bulan	65	24	9	7,2	0,55	24,074**	1,823	$4,453 \times 10^{-5}$
27	AA29	8 bulan	50	24	9,8	7,2	0,45	17,006**	1,574	$3,467 \times 10^{-4}$
28	ANA30	5 bulan	26.5	24	5,3	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
29	ZM31	6 tahun 10 bulan	80	24	15	6	0,55	21,333**	1,616	$3,946 \times 10^{-5}$
30	ARM33	1 tahun	50	24	9,4	7,2	0,45	17,730**	1,641	$3,615 \times 10^{-4}$
31	AS36	3 tahun 5 bulan	80	24	11,2	7,2	0,55	23,809**	1,803	$4,404 \times 10^{-5}$
32	AHN37	2 bulan	40	24	5,1	7,2	0,45	26,143**	2,420	$5,330 \times 10^{-4}$
33	AA38	10 bulan	50	24	8	7,2	0,45	20,833**	1,929	$4,247 \times 10^{-4}$
34	AC39	1 tahun 7 bulan	60	24	8,9	7,2	0,55	22,471**	1,702	$4,157 \times 10^{-5}$
35	AS40	1 bulan	30	24	4,4	7,2	0,45	22,727**	2,104	$4,634 \times 10^{-4}$
36	AAR42	2	70	24	10	7,2	0,55	23,333**	1,767	$4,316 \times 10^{-5}$
37	ANA43	6 bulan	30	24	6,3	7,2	0,45	15,873**	1,469	$3,236 \times 10^{-4}$
38	IFR44	7 Bulan	60	24	10,5	7,2	0,45	19,047**	1,763	0,000388381
39	WNG45	2 tahun 5 bulan	70	24	14	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L (Lanjutan).

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
40	AEH46	2 tahun 3 bulan	50	24	10	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
41	BNW47	1 hari	12.5	24	2,5	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
42	FRN48	8 bulan	6	24	8,3	7,2	0,45	2,409	0,223*	$4,913 \times 10^{-5}$
43	SAN49	1 tahun 11 bulan	50	24	10,2	7,2	0,55	16,339**	1,237	$3,022 \times 10^{-5}$
44	NZA50	1 bulan	17	24	5,3	7,2	0,45	10,691**	0,989	$2,18 \times 10^{-4}$
45	HNI52	1 tahun 1 bulan	50	24	9,8	7,2	0,45	17,006**	1,574	$3,467 \times 10^{-4}$
46	SUR53	1 bulan	18	24	3,6	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
47	QMM54	27 hari	15	25	3,6	7,5	0,45	13,889**	1,234	$2,831 \times 10^{-4}$
48	AAS55	6 bulan	18	24	8,1	7,2	0,45	7,407	0,685	$1,51 \times 10^{-4}$
49	GNP57	1 tahun	60	24	8,7	7,2	0,45	22,985**	2,128	$4,687 \times 10^{-4}$
50	ARAR58	6 bulan	40	24	7	7,2	0,45	19,045**	1,763	$3,883 \times 10^{-4}$
51	RSSF59	4 bulan	40	24	5,4	7,2	0,45	24,692**	2,286	$5,034 \times 10^{-4}$
52	NN60	1 Tahun 4 bulan	50	24	9,1	7,2	0,55	18,312**	1,387	$3,388 \times 10^{-5}$
53	AR61	7 bulan	50	24	7	7,2	0,45	23,809**	2,205	$4,854 \times 10^{-4}$
54	BNUL62	10 bulan	40	24	7,3	7,2	0,45	18,264**	1,691	$3,724 \times 10^{-4}$

dapat beresiko toksik sehingga menimbulkan efek samping obat berupa nefrotoksisitas (Bradley *et al.*, 2011). Menurut Pagana *et al.*, (2015) nilai k dan serum kreatinin pasien anak penderita pneumonia dengan fungsi ginjal normal, ditentukan berdasarkan usia. Nilai k pada bayi premature hingga 1 tahun (0.33), bayi cukup bulan hingga 1 tahun (0.45), bayi usia 1 -12 tahun (0.55), anak perempuan usia 13 – 21 tahun (0.55), anak laki-laki usia 13 – 21 tahun (0.70). Nilai serum kreatinin pada anak usia 12 – 18 tahun (0.5-1.0 mg/dL), anak usia 2-11 tahun (0.3-0.7 mg/dL), bayi usia 28 hari – 23 bulan (0.2 – 0.4 mg/dL) dan bayi berusia 0-27 hari (0.3-1.2 mg/dL). Menurut Bauer (2008) nilai volume distribusi disesuaikan dengan usia anak, yaitu anak berusia < 5 tahun (0.3 – 0.4 L/kgBB) dan anak berusia > 5 tahun (0.25 L/kgBB).

Selain itu, faktor lain yang menyebabkan kurang berhasilnya terapi pneumonia pada anak dengan menggunakan gentamisin meliputi malnutrisi, terjadinya komplikasi atau diagnosis lain yang memperburuk kondisi pasien seperti : sepsis (Bradley *et al.*, 2011). Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Pneumonia yang disebabkan oleh jamur jarang terjadi, tetapi hal ini mungkin terjadi pada individu dengan masalah sistem imun yang disebabkan AIDS, obat – obatan immunosupresif atau masalah kesehatan lain. Patofisiologi dari pneumonia oleh jamur mirip dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri. Virus yang tersering menyebabkan pneumonia adalah *Respiratory Syncial Virus* (RSV). Meskipun virus-virus ini kebanyakan menyerang saluran pernapasan bagian atas, pada balita gangguan ini bisa memicu pneumonia (Misnadiarly, 2008). Salah satu golongan antibiotik yang dapat digunakan untuk mengobati pneumonia pada anak adalah antibiotik golongan aminoglikosida seperti gentamisin. Pemberian gentamisin pada terapi pneumonia anak diberikan secara intravena bolus dengan dosis 3-7 mg/kg/24 jam (*one daily dose*) atau dosis 3-5 mg/kg 2-3 kali sehari (Winter, 2013). Gentamisin merupakan salah satu golongan aminoglikosida dengan indeks terapi sempit sehingga membutuhkan pemantauan kadar obat dalam darah dan memiliki aktivitas yang baik dalam melawan infeksi gram negatif (Diasinos *et al.*, 2015).

Penggunaan gentamisin memerlukan TDM (*Therapeutics Drug Monitoring*) untuk memantau kadar terapi agar tetap berada di dalam rentang terapi. Pelaksanaan TDM memerlukan biaya yang relatif mahal sehingga dapat dilakukan dengan cara melalui pendekatan secara farmakokinetika, dengan menggunakan rumus *Consentration Steady State* (Winter, 2013). *Therapeutics Drug Monitoring* memiliki fungsi untuk mengoptimalkan terapi pada pasien melalui monitoring kadar obat didalam darah setelah pemberian dosis tertentu dengan cara menggunakan perhitungan farmakokinetika, selain itu dapat berguna untuk menilai kepatuhan, efektivitas, luaran klinis dan meminimalkan toksisitas (Junaid *et al.*, 2018).

3.3. Hubungan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dengan *outcome clinic*

Perhitungan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin responden dihubungkan dengan *outcome clinic* yang dihasilkan oleh responden selama penggunaan obat. Berdasarkan Tabel 3. menunjukkan bahwa terdapat 52 responden (96,3%) yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai dengan kisaran terapi (0,5-10 mg/L) dimana 21 responden (40,38%) mendapatkan *outcome clinic* membaik dan 31 responden (59,62%) mendapatkan *outcome clinic* belum membaik. Selain itu, Tabel 3. juga menunjukkan bahwa sebanyak 2 responden (3,7%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai dengan kisaran terapi (0,5-10 mg/L) dimana 1 responden (50%) mendapatkan *outcome clinic* membaik dan 1 responden (50%) mendapatkan *outcome clinic* belum membaik.

Tabel 3. Hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak pneumonia di RSUD Ajibarang.

Kadar gentamisin	<i>Outcome Clinic</i>		Total	<i>P value</i>
	Membaik	Belum Membaik		
Tidak sesuai kisaran terapi ($C_{ss}^{ave} < 0,5$ dan $C_{ss}^{ave} > 10$ mg/L)	1	1	2	0.073
Sesuai kisaran terapi (C_{ss}^{ave} 0,5-10 mg/L)	21	31	52	
Total	22	32	54	

Analisis hubungan perkiraan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin terhadap *outcome clinic* menggunakan uji statistik yaitu uji *chi-square*. Berdasarkan hasil uji *chi square* didapat $p > 0.05$ ($p = 0.073$) yang berarti bahwa ada tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah dengan *outcome clinic* pada pasien anak penderita pneumonia di RSUD Ajibarang. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara estimasi kadar gentamisin dengan *clinical outcome* yang dilihat dari perbaikan parameter pada pasien anak yang menderita pneumonia berat.

Faktor yang dapat mempengaruhi besaran kadar C_{ss}^{ave} yaitu perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk memetabolisme atau mengeliminasi obat, adanya variasi dalam absorpsi, adanya penyakit lain yang diderita oleh pasien serta interaksi antara obat dengan obat maupun obat dengan makanan (Wahyono, 2013). Berdasarkan hasil perhitungan kadar obat gentamisin dalam darah secara farmakokinetika, terdapat pasien yang memiliki kadar obat didalam darah berada di luar rentang terapi tetapi memiliki *outcome clinic* yang baik. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan tingkat keparahan penyakit dan kondisi masing-masing individu, sehingga dapat mengakibatkan adanya perbedaan *outcome clinic* yang dicapai. Selain itu beberapa faktor farmakokinetika yang dapat mempengaruhi kadar obat didalam darah juga dapat mempengaruhi *outcome clinic* setelah pemberian dosis suatu obat seperti faktor genetik yaitu perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk melakukan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi, adanya penyakit penyerta, dan penggunaan obat secara

politerapi yang dapat menimbulkan interaksi farmakokinetik yang berpotensi mengurangi efektivitas masing-masing obat (Hazarika *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2019). Selain itu menurut Pérez-Blanco *et al.*, (2021) yang menyebutkan bahwa golongan obat dengan indeks terapi sempit yang memiliki variabilitas farmakokinetika individu yang besar terkait dengan fungsi ginjal, berat badan, albumin, dan usia pasien. Sifat farmakodinamika juga dapat mempengaruhi *outcome clinic* dimana pada kadar yang sama, obat dapat memberikan efek farmakologi yang berbeda karena dipengaruhi oleh kepekaan reseptor (Mozayani *et al.*, 2015).

Penelitian ini tentunya memiliki kekurangan dan keterbatasan. Perhitungan kadar gentamisin di dalam darah pada pasien anak pneumonia hanya secara farmakokinetika, sehingga belum bisa menggambarkan seutuhnya kadar obat gentamisin di dalam darah. Variabilitas antar individu dapat mempengaruhi estimasi kadar obat gentamisin dalam darah menyebabkan rentang terapi tidak tercapai dan dapat mempengaruhi respon terapi pada pasien. Faktor penggunaan obat secara politerapi juga menjadi salah satu keterbatasan dalam penelitian ini, karena perhitungan kadar obat hanya dilakukan pada obat gentamisin saja sedangkan terdapat pasien yang menggunakan obat secara politerapi atau kombinasi obat, sehingga *outcome clinic* yang dicapai belum tentu seutuhnya terjadi karena efek dari obat gentamisin. Selain itu, pada responden penelitian ini tidak dilakukan uji kultur bakteri untuk mengetahui bakteri penyebab pneumonia.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah terhadap *outcome clinic* pada pasien anak yang menderita pneumonia di RSUD Ajibarang. Hasil analisis pada penelitian ini hanyalah perhitungan kadar gentamisin secara farmakokinetika, karena banyak faktor yang mempengaruhi *outcome clinic* pasien yang bersifat individu seperti adanya perbedaan kemampuan organ dari setiap individu dalam memetabolisme dan mengeliminasi obat, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai variabel penelitian untuk diuji lebih lanjut.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto (LPPM UNSOED) yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Penelitian Skim Peningkatan Kompetensi Tahun 2021 dengan nomor kontrak T/876/UN23.18/PT.01.03/2021. Terima kasih kepada pihak RSUD Ajibarang bagian diklat dan rekam medis atas ijin penelitian yang diberikan, serta adik-adik mahasiswa (Septiana Resti, Katleya Maharani, Zacky) yang telah membantu mengumpulkan data penelitian kami.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

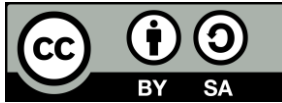
- Bauer, L. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed.* New York: McGraw-Hill Companies.
- Bestari, M. P., dan Karuniawati, H. (2019). Evaluasi Rasionalitas dan Efektifitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pneumonia Pediatrik di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Pusat Jawa Tengah. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 62–71. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v14i2.6524>
- Bradley, J.S., Byington, C.L., Shah, S.S., Alverson B., Carter, E.R., and H. C. (2011). The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by The Pediatric Infectious Diseases Society and The Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines Clinical Infectious Diseases Advances Access*, 1–43.
- Cahyani, P., Manggau, Marianti., A, dan Kasim, H. (2019). Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 22(3), 76–80. <https://doi.org/10.20956/mff.v22i3.5807>
- Diasinos, N., Baysari, M., Kumar, S., and Day, R. O. (2015). Does The Availability Of Therapeutic Drug Monitoring, Computerised Dose Recommendation And Prescribing Decision Support Services Promote Compliance With National Gentamicin Prescribing Guidelines? *Internal Medicine Journal*, 45(1), 55–62.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas). Jakarta. Diakses tanggal 12 April 2022
- Endriastuti, N. E., Wahyono, D., dan Sukarno, R. (2015). Evaluasi Pendosisan Gentamisin Pada Pasien Anak Pneumonia Berat Evaluation of Gentamicin Doses for Treating Children With Severe Pneumonia N. *Jurnal Management dan Pelayanan Farmasi*, 5(1), 27-32. <https://doi.org/10.22146/jmpf.25>.
- Farida, Y., dan Soleqah, A.D. (2016). Identifikasi Potensi Interaksi Obat-Antibiotik Pada Peresepan Pneumonia. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(2), 90-101. <https://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v1i2.1940>
- Farida, Y., Trisna, A., dan Nur, D.W. (2017). Studi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia di Rumah Sakit Rujukan Daerah Surakarta. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1) 44-52. <https://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v2i1.5240>.
- FDA. (2014). *Pediatric Exclusive Study Age Group*. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/data-standards-manual-monographs/pediatric-exclusivity-study-age-group>. Diakses pada tanggal 12 April 2021.
- Hakim, Lukman. (2016). *Farmakokinetika klinik*. 2nd ed. Bursa Ilmu. Yogyakarta.
- Hartati, S., Nurhaeni, N., dan Gayatri, D. (2012). Faktor Risiko Terjadinya Pneumonia pada Anak Balita. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 15(1): pp 13–20. <https://doi.org/10.7454/jki.v15i1.42>
- Hazarika, I. (2015). Therapeutic Drug Monitoring (TDM): An Aspect of Clinical Pharmacology and Pharmacy Practice. *Research & Reviews: A Journal of Pharmacology*, 5(3), 27–34.
- Junaid, T., Wu, X., Thanukrishnan, H., and Venkataramanan, R. (2019). Therapeutic Drug Monitoring, 425-436, in : Cooper, J.C., Li, Hong., Gharat, M., Khalifa, S., Tarn, T., and Maine, L.L. (Eds.). *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Amsterdam : Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00030-1>.
- Kaparang, P. C., Tjitrosantoso, H., and Yamlean, P. V. Y. (2014). Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan Pneumonia Anak Di Instalasi Rawat Inap

- Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *Pharmacon*, 3(3), 247–254. <https://doi.org/10.35799/pha.3.2014.5391>
- Kaunang, C. T., Runtuuwu, A. L., dan Wahani, A. M. (2016). Gambaran Karakteristik Pneumonia Pada Anak Yang Dirawat Di Ruang Perawatan Intensif Anak RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode 2013 – 2015. *Jurnal e-Clinic*, 4(2), 1-9. <https://doi.org/10.35790/ec1.4.2.2016.14399>
- Kovacevic, T., Avram, S., Milakovic, D., Spiric, N., and Kovacevic, P. (2016). Therapeutic Monitoring Of Amikacin And Gentamicin In Critically and Noncritically Ill Patients. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(3), 65-69. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.183260>.
- Lintong, P. M., Loho, L. L. dan Anggran, H. (2013). Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Wistar setelah diinduksi dengan Aspirin. *Jurnal Biomedik*, 5(1), 210–226. <https://doi.org/10.35790/jbm.5.1.2013.2044>
- Martha, G. Blackford., Mark, L. Glover., and Michael. D. Reed. (2017). Lower Respiratory Tract Infections, in : Dipiro, T.J., Yee, G.C., Haines, S.T., Nolin, T.D., Ellingrod, V.K., and Posey, M. (Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6511–6513. New York: Mc Graw Hill.
- Misnadiarly. (2008). *Penyakit Infeksi Saluran Napas: Pneumonia pada Anak Balita, Orang Dewasa, Usia Lanjut*. Jakarta : Pustaka Obor Populer.
- Mozayani, A. and Branum, G. (2015). Pharmacology of Legal and Illicit Drugs Book, in: Payne, J., and Byard, J. R. W. (Eds.), *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*, 123-131. Amsterdam : Elsevier
- Muenchhoff, M., and Goulder, P. J. R. (2014). Sex Differences In Pediatric Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*, 209 (3), S120-S126. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu232>.
- Pagana, K.D., Pagana, T.J., and Pagana, T.N. (2019). *Diagnostic and Laboratory Test Reference*. 12th ed. United State of America: Elsevier Inc.
- Pérez-Blanco, J. S., Eva, M.S.F., Maria, V.C., Jose, M.L., and Ana, M. (2021). Evaluation Of Current Amikacin Dosing Recommendations And Development Of An Interactive Nomogram: The Role Of Albumin. *Pharmaceutics*, 13(2), 1–13. doi: 10.3390/pharmaceutics13020264.
- Rakhmadi, D., Hariyanto, T., dan Sulasmini. (2018). Perbedaan Lama Hari Rawat Inap Pasien Pneumonia dengan Non Pneumonia di Ruang Perawatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Kotaberu. *Nursing News : Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 3(3): 766–775. <https://doi.org/10.33366/nn.v3i3.1387>.
- Shargel, L and Yu, A. B. (2016). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies.
- Suryoputri, M. W., Mustikaningtias, I., dan Maharani, L. (2020). Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(2), 105 - 117. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.2.105>.
- Tambun, S. H., Puspitasari, I., dan Laksanawati, I. S. (2019). Evaluasi Luaran Klinis Terapi Antibiotik pada Pasien Community Acquired Pneumonia Anak Rawat Inap. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 9(3), 213-224. <https://doi.org/10.22146/jmpf.47915>.
- Tan, X. (2019). Pharmacokinetics. In *Pearls Of Laboratory Medicine*.
- Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M.S., Menendez, R., Chalmers, J.D., Wunderink, R.G, and Van der Poll, T., (2021). Pneumonia. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1) 1-28. <https://doi.org/doi: 10.1038/s41572-021-00259-0>.

UNICEF. (2018). *Pneumonia*. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/id/topics/pneumonia>. Diakses pada tanggal 12 April 2021.

Wahyono, D. (2013). *Farmakokinetika Klinik : Konsep Dasar dan Terapan dalam Farmasi Klinik* (Pertama). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Winter, Michael E. (2013). *Farmakokinetika Klinis Dasar*; alih bahasa Maria Caecilia Nanny Setiawati, Mutiarawati, Sesilia Andriani Keban; editor edisi bahasa Indonesia, July Manurung, Juli Ita Panggabean, Sintha Rachmawati. 5th ed. Jakarta: EGC.



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).