

**STUDI PENGARUH DOSIS DAN LAMA PENGGUNAAN TERAPI
AMINOGLIKOSIDA TERHADAP FUNGSI GINJAL**

***STUDY OF THE DOSAGE AND DURATION EFFECT OF
AMINOGLYCOSIDE THERAPY TO RENAL FUNCTION***

CAHYANI PURNASARI



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019



Optimization Software:
www.balesio.com

**STUDI PENGARUH DOSIS DAN LAMA PENGGUNAAN TERAPI
AMINOGLIKOSIDA TERHADAP FUNGSI GINJAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

CAHYANI PURNASARI

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019



TESIS

STUDI PENGARUH DOSIS DAN LAMA PENGGUNAAN TERAPI AMINOGLIKOSIDA TERHADAP FUNGSI GINJAL

Disusun dan diajukan oleh

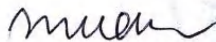
CAHYANI PURNASARI

Nomor Pokok P2500215004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 11 Januari 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,



Prof. Dr. rer nat Hj. Marianti A. Manggau., Apt.
Ketua




Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH
Anggota

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Farmasi



Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS., Apt

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Cahyani Purnasari

NIM : P2500215004

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 11 Januari 2019

Yang membuat pernyataan

Cahyani Purnasari



PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur penyusun panjatkan kepada Allah swt. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penelitian hingga tersusunnya tesis berjudul studi pengaruh dosis dan lama penggunaan terapi aminoglikosida terhadap fungsi ginjal.. Shalawat dan salam penyusun haturkan pula kepada Nabi Muhammad SAW. yang telah membawa rahmat bagi umat manusia.

Penelitian ini tidak luput dari berbagai hambatan dan keterbatasan penyusunan. Berkat bimbingan, dukungan, kerja sama, dan doa dari berbagai pihak, maka kendala-kendala yang penyusun hadapi selama penelitian pada akhirnya dapat diatasi. Oleh karena itu, dengan penghargaan yang setinggi-tingginya penyusun haturkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. rer nat Hj. Marianti A. Manggau., Apt. selaku pembimbing pertama atas segala keikhlasan dalam memberikan bimbingan dan motivasi kepada penyusun sejak rencana penelitian hingga terselesaikannya tesis ini.
2. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran bagi penyusun sejak rencana penelitian hingga terselesaikannya tesis ini.

3. Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, M.S., Apt. selaku penguji I, Ibu Dr. Hj. Wah Rahman, DESS., Apt. selaku penguji II, dan Ibu Prof. Dr.



Asnah Marzuki, M.Si., Apt. selaku penguji III, yang telah memberikan banyak masukan dan arahan demi perbaikan penyusunan tesis ini.

4. Bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Ibu Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS., Apt. sebagai Ketua Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah memberikan izin penelitian di Rumah Sakit tersebut.
7. Dosen dan Staf Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Program Studi Magister Farmasi.
8. Kepala Instalasi Farmasi dan Staf Instalasi Farmasi serta Kepala Instalasi Rekam Medik dan Staf Rekam Medik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah membantu proses penelitian di Rumah Sakit tersebut.
9. Kedua orang tua penyusun yang selalu menjadi inspirasi dan motivasi bagi penyusun, serta atas doa yang tak ternilai harganya.
10. Seluruh rekan seperjuangan Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar Angkatan 2015.
11. Sahabat-sahabat penyusun yang selalu menemani saat suka dan duka selama proses penyelesaian studi penyusun.



Penyusun akan selalu berdoa semoga segala bantuan yang telah
penyusun mendapat balasan terbaik dari Allah swt. Penyusun menyadari

bahwa tesis ini masih memiliki kekurangan dan kelemahan, namun besar harapan penyusun agar penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, Januari 2019

Penyusun



ABSTRAK

CAHYANI PURNASARI. *Studi Pengaruh Dosis Dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal* (dibimbing oleh **Marianti A. Manggau** dan **Hasyim Kasim**).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa pengaruh penggunaan aminoglikosida, yaitu streptomisin, gentamisin, dan kanamisin, terhadap fungsi ginjal pasien rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan melihat parameter fungsi ginjal yaitu kadar kreatinin dan ureum serum pasien. Selain itu penelitian ini juga menganalisa pengaruh dari obat-obatan lain yang bisa mempengaruhi fungsi ginjal.

Metode untuk penelitian ini adalah penelitian observasional non eksperimen dengan rancangan deskriptif-analitik. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif, dan didapatkan 32 orang sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil penelitian menunjukkan jenis obat antibiotika aminoglikosida yang paling sering digunakan pada pasien di rawat inap RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2017-November 2018 adalah streptomisin (56,25%), gentamisin (15,63%), dan kanamisin (21,8%). Berdasarkan uji statistik *One Way ANOVA* kadar kreatinin dan ureum dari ketiga kelompok obat tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan nilai ($U_r, p=0.133 > 0,05$; $C_r, p=0.246 > 0,05$). Tetapi dari ketiga kelompok obat tersebut streptomisin dan kanamisin menunjukkan penurunan kadar kreatinin sedangkan kelompok gentamisin menunjukkan peningkatan kadar kreatinin yang bisa diakibatkan oleh penggunaan gentamisin dalam dosis terbagi. Penurunan kadar kreatinin pada penggunaan streptomisin dan kanamisin bisa diakibatkan oleh penggunaan bersama obat-obatan yang bersifat antioksidan seperti n-asetilsistein, curcuma, dan vitamin C.

Kata Kunci: Aminoglikosida, streptomisin, gentamisin, kanamisin, kadar kreatinin, kadar ureum, fungsi ginjal.



ABSTRACT

CAHYANI PURNASARI. *Study Of The Dosage And Duration Effect Of Aminoglycoside Therapy To Renal Function* (supervised by **Marianti A. Manggau** dan **Hasyim Kasim**).

This study was aimed to analyze the effect of the use of aminoglycoside antibiotics, which are streptomycin, gentamicin, dan kanamycin, to the kidney function of the inpatients in Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital by using the kidney function parameters, blood creatinine dan urea, of patients. Furthermore this study also analyzed the effect of other drugs which could affect the kidney function.

The research method of this study was non-experimental, observational study and using descriptive analytic study design. Sampling was done by retrospective method and Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif, and managed to collect 32 samples that meet the inclusion criteria.

The result of this study indicated that the most frequently used aminoglycosides for inpatients in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital for Januari 2017-November 2018 periods, are streptomycin (56,25%), gentamicin (15,63%), and kanamycin (21,8%). Based on the *One Way ANOVA* test, the blood creatinine and urea level for those three antibiotics do not show a significant difference (Urea, $p=0.133 > 0,05$; Creatinin, $p=0.246 > 0,05$). But from those three antibiotics, streptomycin and kanamycin exhibited a decrease in creatinine levels whereas gentamicin showed an increase in creatinine level, that could be caused by the use of multiple-dose regimen. The decrease in creatinine level for streptomycin and kanamycin can be caused by the use of the antioxidant drugs like n-acetylcysteine, curcumin, and vitamin C.

Kata Kunci: aminoglycosides, streptomycin, gentamicin, gentamicin, blood creatinine level, blood urea level, kidney function.



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Aminoglikosida	6
1. Mekanisme Kerja	6
2. Farmakokinetika	7
3. Farmakodinamika	9



a. Streptomisin	11
b. Gentamisin	12
c. Kanamisin	13
4. Efek Samping	15
5. Efek Nefrotoksik Aminoglikosida	15
B. Drug Induced Kidney Disease	15
C. Kerangka Teori	22
D. Kerangka Konsep	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
A. Rancangan Penelitian	24
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	24
C. Populasi dan Sampel Penelitian	25
E. Teknik Pengumpulan Data	25
F. Definisi Operasional	26
G. Teknik Analisis Data	26
H. Skema Kerja	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
A. Karakteristik Subjek Penelitian	28
1. Data Pasien	28
2. Data Kombinasi terapi	29
B. Analisis Penggunaan Aminoglikosida terhadap	30
parameter Fungsi Ginjal	
Pengaruh dosis terhadap efek streptomisin,	33
gentamisin, dan kanamisin terhadap kadar	



kreatinin dan ureum	
2. Pengaruh lama penggunaan terapi dari streptomisin, gentamisin, dan kanamisin terhadap kadar kreatinin dan ureum	37
3. Pengaruh penggunaan obat golongan antioksidan bersama streptomisin, gentamisin dan kanamisin terhadap kadar kreatinin dan ureum	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	51
A. Kesimpulan	51
B. Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel	
1. Data Karakteristik Pasien	29
2. Kombinasi Obat yang Digunakan Bersama Aminoglikosida	30
3. Data ureum sebelum dan sesudah terapi streptomisin	58
4. Data ureum sebelum dan sesudah terapi gentamisin	59
5. Data ureum sebelum dan sesudah terapi kanamisin	59
6. Data kreatinin sebelum dan sesudah terapi streptomisin	60
7. Data kreatinin sebelum dan sesudah terapi gentamisin	60
8. Data kreatinin sebelum dan sesudah terapi kanamisin	61



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar	
1. Kurva konsentrasi vs waktu antibakteri	10
2. Struktur streptomisin	11
3. Struktur gentamisin	12
4. Struktur kanamisin A	13
5. Perbandingan rata-rata kadar kreatinin sebelum dan sesudah penggunaan obat aminoglikosida	32
6. Perbandingan rata-rata kadar ureum sebelum dan sesudah penggunaan obat aminoglikosida	32
7. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan streptomisin antara kelompok dosis	34
8. Perbandingan rata-rata ureum serum pasien untuk penggunaan streptomisin antara kelompok dosis	34
9. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan gentamisin antara kelompok dosis	35
10. Perbandingan rata-rata ureum serum pasien untuk penggunaan gentamisin antara kelompok dosis	35
11. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan kanamisin antara kelompok dosis	36
12. Perbandingan rata-rata ureum serum pasien untuk penggunaan kanamisin antara kelompok dosis	36



13. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan streptomisin antara kategori lama penggunaan	37
14. Perbandingan rata-rata ureum serum pasien untuk penggunaan streptomisin antara kategori lama penggunaan	38
15. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan Gentamisin antara kategori lama penggunaan	38
16. Perbandingan rata-rata ureum serum pasien untuk penggunaan Gentamisin antara kategori lama penggunaan	39
17. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan kanamisin antara kategori lama penggunaan	39
18. Perbandingan rata-rata kreatinin serum pasien untuk penggunaan kanamisin antara kategori lama penggunaan	40
19. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar kreatinin serum pada penggunaan obat streptomisin	43
20. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar ureum serum pada penggunaan obat streptomisin	43
21. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar kreatinin serum pada penggunaan obat gentamisin	44
22. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar ureum serum pada penggunaan obat gentamisin	44
23. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar kreatinin serum pada penggunaan obat kanamisin	44



24. Perbandingan pengaruh antioksidan terhadap rata-rata kadar ureum serum pada penggunaan obat kanamisin	45
25. Struktur kimia dari streptomisin, kanamisin, dan gentamisin, disertai dengan penanda gugus amino kationik	48



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran	
1. Lembar rekomendasi persetujuan kode etik	56
2. Lembar surat permohonan izin penelitian	57
3. Hasil data analisis statistik penggunaan antibiotika streptomisin, gentamisin dan kanamisin	58



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Antimikroba merupakan salah satu jenis obat yang paling sering digunakan. Salah satu masalah yang menjadi hambatan terbesar dalam kesuksesan penggunaan antimikroba adalah berkembangnya mikroba-mikroba resisten. Sejak awal era antibiotik, penggunaan antibiotika pada pasien dan hewan menyebabkan peningkatan kemunculan patogen resisten. Kini mikroba Gram-negatif dengan mekanisme resistensi yang baru semakin sering dilaporkan. Resistensi antibiotika mengakibatkan dampak negatif, seperti meningkatkan penggunaan antibiotika yang bersifat spektrum-luas, kurang efektif, atau antibiotika yang bersifat toksik (Katzung, Bertram G. 2018).

Salah satu jenis antibiotika yang bersifat toksik adalah antibiotika jenis aminoglikosida. Aminoglikosida merupakan salah satu jenis antibiotika tertua yang digunakan untuk menangani berbagai infeksi serius yang diakibatkan oleh bakteri gram negatif dan beberapa bakteri jenis gram-positif. Aminoglikosida adalah antibakteri yang bersifat bakterisidal.

Beberapa contoh obat-obatan yang masuk ke dalam golongan aminoglikosida antara lain streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, sisomicin, tobramisin, sisomicin, dan netilmisin. Antibiotika golongan aminoglikosida umumnya digunakan dalam kombinasi bersama antibiotika



beta-laktam untuk menangani infeksi serius yang diakibatkan bakteri Gram-negatif, dikombinasikan dengan vancomycin atau antibiotika beta-laktam untuk endocarditis gram-positif, dan untuk terapi tuberkulosis (Katzung, B, 2018; Wargo dan Edwards, 2015).

Obat-obatan aminoglikosida menjadi pilihan karena memiliki efek bakterisidal yang cepat, stabil secara kimia, sinergis dengan antibiotika golongan beta-laktam, insiden resistensi yang rendah, dan biaya yang murah. Antibiotika golongan aminoglikosida termasuk antibiotika berspektrum luas, beberapa antibiotika aminoglikosida seperti streptomisin dan kanamisin sering digunakan sebagai terapi lini kedua dalam penyakit infeksi tuberkulosis pada kasus infeksi mikroba *multidrug-resistant* atau jika pasien alergi terhadap salah satu obat anti-tuberkulosis lini pertama. Pemakaian kombinasi antibiotika aminoglikosida dengan obat-obatan anti-tuberkulosis, seperti rifampisin, etambutol dan pirazinamida, biasanya diimbangi dengan penggunaan obat-obatan yang bersifat antioksidan seperti n-asetilsistein dan curcuma untuk mengurangi efek hepatotoksik dari obat-obatan anti-tuberkulosis tersebut (Dipiro, JT, et al., 2011).

Meskipun demikian aminoglikosida memiliki efek samping yang sangat terkenal, yaitu nefrotoksik dan ototoksik. Efek nefrotoksik dari aminoglikosida mencapai 10-25% dari total penggunaan terapi walaupun telah dilakukan pemantauan yang teliti. Efek nefrotoksik dari

kosida berasal dari kemampuannya merusak tubular ginjal. Efek



tersebut berkorelasi dengan jumlah total obat yang digunakan dan jangka waktu terapi obat (Dipiro, JT, et al., 2011; Lopez-Novoa, JM., et al. 2011).

Efek nefrotoksik dari aminoglikosida merupakan efek samping yang paling penting dan merugikan dari antibiotika aminoglikosida. Efek ini merupakan salah satu penyebab mengapa pada akhir tahun 1970-an terjadi penurunan penggunaan aminoglikosida dan peningkatan penggunaan berbagai antibiotika baru berspektrum luas seperti fluorokuinolon, karbapenem, cefalosporin generasi ke tiga dan empat, dan kombinasi beta laktam/inhibitor beta-laktamase. Walaupun terdapat banyak penelitian yang menunjukkan efek nefrotoksik dari aminoglikosida, belum ada penelitian yang menunjukkan perbedaan efek nefrotoksik antara streptomisin, gentamisin, dan kanamisin. Penelitian ini akan melibatkan pemantauan efek streptomisin, gentamisin, dan kanamisin terhadap fungsi ginjal pasien, memperhatikan jenis regimen yang digunakan di RSUD Wahidin Sudirohusodo (dosis terbagi atau dosis tunggal per hari) serta apakah terjadi perbedaan onset gejala nefrotoksik pada penggunaan ketiga antibiotik tersebut berdasarkan parameter tradisional fungsi ginjal (Wargo, KA dan Edwards, JD, 2014).

Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dilakukan pemantauan pengaruh dari dosis dan lama penggunaan terapi aminoglikosida terhadap fungsi ginjal serta pengaruh dari penggunaan bersama aminoglikosida

dengan obat-obatan antioksidan pada pasien di RS Wahidin
husodo.



B. Rumusan Masalah

Antibiotika golongan aminoglikosida merupakan antibiotika yang tergolong tua, yang kini sering digunakan karena banyak terjadi resistensi terhadap berbagai antibiotika yang tergolong lebih baru. Aminoglikosida efektif digunakan untuk menangani infeksi Gram-negatif, tetapi golongan ini memiliki efek nefrotoksik. Efek ini mengakibatkan pasien yang menggunakan obat ini harus dipantau oleh farmasis untuk menjaga agar dosis obat yang diberikan tidak akan membahayakan fungsi ginjal pasien. Oleh karena itu rumusan dalam penelitian ini melingkupi:

1. Apakah regimen dosis yang diberikan pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan menggunakan golongan obat ini menimbulkan efek pada fungsi ginjal pasien dengan memantau parameter fungsi ginjal seperti kadar kreatinin serum dan kadar urea (*blood urea nitrogen/BUN*).
2. Jika terjadi perubahan fungsi ginjal (yang ditandai oleh meningkatnya kadar kreatinin serum dan urea darah), berapa lama waktu terapi dengan aminoglikosida hingga efek tersebut terlihat?
3. Seberapa besar kejadian perubahan fungsi ginjal saat pasien dalam perawatan menggunakan antibiotik aminoglikosida ini dan melihat apakah ada pengaruh jika aminoglikosida digunakan bersama dengan obat-obatan yang bersifat antioksidan, seperti n-asetilsistein, curcuma, vitamin C.



C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah regimen dosis yang digunakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (regimen *single dose* atau *multiple dose*) bisa mengakibatkan efek perubahan pada fungsi ginjal pasien.
2. Jika terjadi gangguan ginjal pada pasien terapi aminoglikosida, berapa lama waktu terapi obat ini sampai terjadi perubahan fungsi ginjal pasien.
3. Untuk mengetahui seberapa besar persentase kejadian efek gangguan ginjal ini terjadi dan melihat apakah ada pengaruh jika aminoglikosida digunakan bersama dengan obat-obatan yang bersifat antioksidan, seperti n-asetilsistein, curcuma, dan vitamin C.

D. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan bisa memberikan gambaran dan penjelasan mengenai efek gangguan ginjal dengan penggunaan terapi antibiotika jenis aminoglikosida, yaitu streptomisin, gentamisin, dan kanamisin pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Melalui penelitian ini diharapkan pada masa mendatang agar farmasi klinik di rumah sakit dapat melakukan pemantauan dalam penggunaan antibiotik aminoglikosida agar dapat mengurangi terjadinya

yang tak diinginkan yang bisa dicegah sehingga tidak merugikan dan memberikan pengobatan yang tepat dan optimal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Aminoglikosida

Antibiotik golongan aminoglikosida melingkupi gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, kanamisin, streptomisin, paromomisin dan neomisin. Obat-obatan ini umumnya digunakan untuk mengobati infeksi yang diakibatkan oleh bakteri Gram negatif (Brunton, et al., 2011).

Aminoglikosida terdiri dari dua atau tiga gula amino yang terikat dalam ikatan glukosida kepada inti heksosa atau aminosiklitol. Aminosiklitol ini bisa berbentuk streptidin seperti pada streptomisin ataupun 2-deoksistreptamine seperti pada aminoglikosida lainnya. Golongan antibiotika ini bersifat larut air, stabil dalam larutan, dan lebih aktif dalam kondisi basa dibandingkan asam (McQueen, CA, 2010; Katzung, B, 2018).

1. Mekanisme Kerja

Antibiotika golongan aminoglikosida merupakan inhibitor sintesis protein yang bersifat bakterisidal. Molekul obat masuk ke dalam sel melalui kanal porin pada membran luar sel, lalu masuk ke dalam sitoplasma melalui proses transfer aktif di membran sel melalui proses

memerlukan oksigen. Gradien elektrokimia transmembran akan energi untuk proses transfer aktif tersebut, selain itu proses



transfer tersebut terhubung dengan suatu pompa proton. pH ekstraselular yang rendah kondisi anaerobik akan menghambat transfer membran dengan cara menurunkan gradien. Transfer aktif tersebut bisa ditingkatkan dengan penggunaan obat-obatan yang aktif pada dinding sel seperti penicillin dan vancomycin; peningkatan efek ini berbasis pada efek sinergis dari antibiotik golongan tersebut dengan golongan aminoglikosida (Brunton, et al., 2011; Katzung, B, 2018).

Di dalam sel, aminoglikosida akan mengikat protein ribosom subunit 30. Sintesis protein dihambat oleh aminoglikosida melalui paling tidak tiga cara: 1) menghalangi inisiasi pembentukan peptida kompleks, 2) menyebabkan kesalahan pembacaan mRNA yang akan mengakibatkan asam amino yang salah dirangkai ke dalam rantai peptida, menghasilkan protein non-fungsional, dan 3) menguraikan polisom menjadi monosom-monosom yang tak berfungsi. Aktivitas-aktivitas ini terjadi hampir secara bersamaan, dan efek gabungannya bersifat satu-arah atau tak bisa dibalikkan dan akan mengakibatkan kematian sel (Brunton, et al., 2011; Katzung, B, 2018).

2. Farmakokinetika

Aminoglikosida merupakan kation yang sangat polar mengakibatkan absorpsi yang buruk dalam saluran gastrointestinal,

dari 1% dari dosis terabsorpsi setelah pemberian per oral atau golongan obat ini tidak diinaktivasi di usus dan dieliminasi secara dif dalam feses. Tetapi, obat-obatan ini bisa diabsorpsi dengan



baik jika terbentuk ulser. Aminoglikosida umumnya diberikan secara intravena dalam bentuk infus selama 30-60 menit. Setelah injeksi intramuskular, aminoglikosida akan terabsorpsi dengan baik, menghasilkan konsentrasi puncak dalam darah dalam waktu 30-90 menit. Setelah melalui fase distribusi yang singkat, konsentrasi puncak serum identik dengan dengan konsentrasi setelah injeksi intravena. Waktu paruh serum normal aminoglikosida adalah 2-3 jam, meningkat hingga 4-48 jam pada pasien dengan gangguan ginjal. Aminoglikosida dieliminasi hanya sebagian dan tak teratur dalam proses hemodialisis, contohnya hanya 40-60% untuk gentamisin, dan eliminasinya lebih rendah lagi melalui dialysis peritoneal. Aminoglikosida adalah senyawa yang sangat polar, sulit masuk ke dalam sel dengan cepat. Sebagian besar senyawa ini sulit masuk ke dalam sistem saraf pusat dan mata. Jika telah terjadi inflamasi aktif sebelumnya maka konsentrasi obat dalam cairan serebrospinal bisa mencapai 20% dari kadar obat plasma, dan pada meningitis neonatal, kadarnya bisa lebih tinggi lagi. Injeksi intratekal dan intraventrikular dibutuhkan untuk mendapatkan kadar obat yang tinggi dalam cairan serebrospinal. Bahkan setelah pemberian secara parenteral konsentrasi dari aminoglikosida tidak begitu tinggi pada sebagian besar jaringan kecuali korteks ginjal. Konsentrasi dalam sebagian besar sekresi juga tidak begitu tinggi; konsentrasi obat dalam empedu bisa mencapai 30%

sentrasi darah. Pada terapi berdurasi panjang, difusi ke dalam



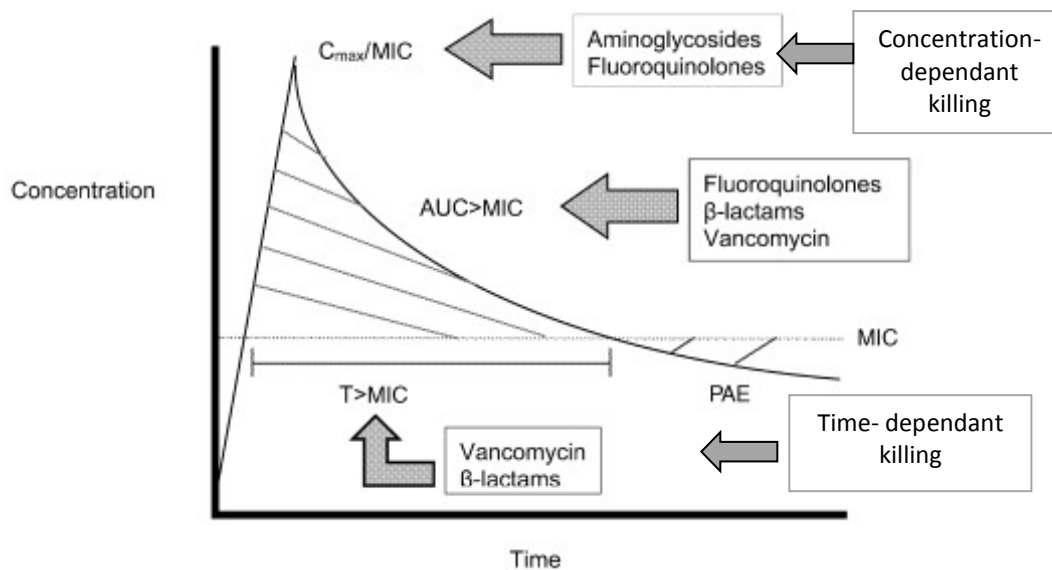
cairan pleural atau sinovial bisa mencapai 50-90% dari konsentrasi plasma (Brunton, et al., 2011; Katzung, B, 2018).

3. Dosis

Cara pemberian aminoglikosida secara tradisional diberikan dalam dua hingga tiga dosis terbagi dalam sehari untuk pasien dengan fungsi ginjal normal. Tetapi pemberian dosis sehari dalam satu injeksi menjadi lebih disukai dalam situasi klinis untuk paling tidak dua alasan, yaitu aminoglikosida memiliki kemampuan *concentration dependent killing* (CDK), kemampuan dimana konsentrasi obat yang lebih tinggi mampu membunuh lebih banyak bakteri dan membunuh dalam waktu yang lebih cepat. Selain itu golongan aminoglikosida memiliki *postantibiotic effect* (PAE), efek dimana aktivitas antibakteri antibiotik ini bertahan setelah konsentrasi antibiotik berada di bawah kadar konsentrasi inhibisi minimum (MIC); durasi efek ini bergantung pada konsentrasi obat. Semua jenis aminoglikosida memiliki efek PAE dan efek ini paling kuat pada antibiotik golongan aminoglikosida dibandingkan dengan antimikroba golongan lainnya. *Postantibiotic effect* dari aminoglikosida bisa bertahan selama beberapa jam. Kemampuan dari aminoglikosida ini membuat antibiotik ini menjadi lebih efektif jika diberikan dalam satu dosis besar dibandingkan jika diberikan dalam beberapa dosis terbagi (Brunton, et al., 2011;

, B, 2018; Finberg, RW dan Guharoy, R, 2012).





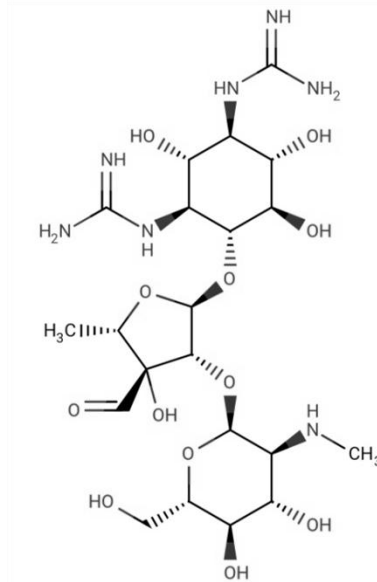
Gambar 1. Kurva konsentrasi vs waktu dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC), menunjukkan perbedaan antibakteri yang bersifat *concentration dependant killing* dan *time dependant killing* (McKinnon, PS dan Davis SL, 2004).

Aminoglikosida dieliminasi melalui ginjal dan ekskresi obat ini secara langsung bersifat proporsional dengan klirens kreatinin. Untuk menghindari akumulasi obat dan kadar toksik obat, dosis tunggal aminoglikosida umumnya dihindari jika pasien mengalami gangguan ginjal. Jika klirens kreatinin melebihi 60 ml/menit, maka dosis tunggal 5-7 mg/kg gentamisin atau tobramicin direkomendasikan, dan 15 mg/kg untuk amikasin. Untuk pasien dengan klirens kreatinin kurang dari 60 ml/menit, maka dosis tradisional bisa diterapkan. Dosis gentamisin dan tobramicin harus disesuaikan agar mempertahankan kadar puncak antara 5 dan 10 mcg/ml (biasanya antara 8 dan 10 mcg/ml pada infeksi yang lebih serius)

koncentrasi terkecil sebelum dosis selanjutnya <2 mcg/mL (optimal <1 mcg/mL) (Katzung, B, 2018).



a. Streptomisin



Gambar 2. Struktur streptomisin (National Center for Biotechnology Information, 2018).

Streptomisin diisolasi dari salah satu *strain* bakteri *Streptomyces griseus*. Streptomisin berbeda dengan golongan aminoglikosida lainnya karena memiliki senyawa aminosiklitol dalam bentuk streptidine, yang merupakan derivat dari senyawa streptamin, dan tidak berada dalam posisi sentral seperti pada senyawa aminoglikosida lainnya (Katzung, B, 2018).

Streptomisin biasanya digunakan bersama dengan antimikroba lain karena senyawa ini kurang aktif jika dibandingkan dengan obat-obatan lain yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri batang aerobik Gram-negatif. Untuk mengobati endokarditis bakterial streptomisin

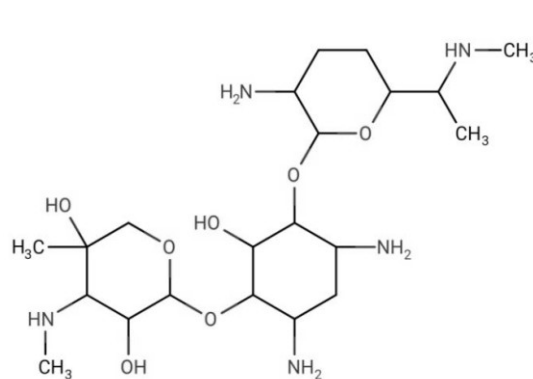
biasakan dengan antibiotika golongan penisilin. Streptomisin juga
 kan agen lini kedua untuk terapi tuberkulosis aktif dan harus selalu
 biasakan dengan satu atau dua antimikroba lain yang sesuai



dengan strain mikroba penyebab infeksi. Dosis untuk pasien dengan fungsi ginjal normal adalah 15 mg/kg hingga maksimum 1g per hari melalui injeksi intramuskular selama 2-3 bulan dan dua atau tiga kali seminggu setelahnya. Dosis maksimum harian sebaiknya diturunkan menjadi 500-750 mg/hari pada orang dewasa yang berusia lebih dari 40 tahun dan pada pasien yang berbobot kurang dari 50 kg (Brunton, LC dan Knollman, B, 2011; Sweetman, 2009).

Pada terapi infeksi non-tuberkulosis, streptomisin diberikan dengan dosis dewasa 1-2 g/hari dalam dosis terbagi, tergantung tingkat keparahan infeksi. Dosis anak-anak adalah 20-40 mg/kg per hari (maksimum 1g per hari), biasanya diberikan dalam 2-4 dosis terbagi (Sweetman, 2009).

b. Gentamisin



Gambar 3. Struktur gentamisin (National Center for Biotechnology Information, 2018).

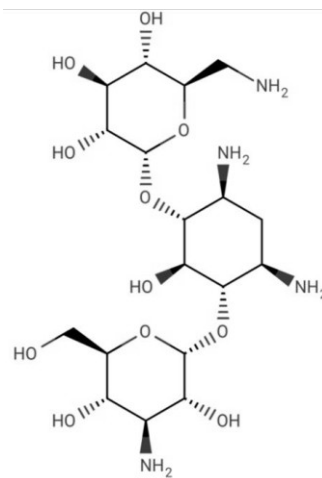
Gentamisin diisolasi dari bakteri *Micromonospora purpurea*.
dengan streptomisin, inti aminosiklitol dari senyawa ini berbentuk



2-deoksistreptamin Gentamisin efektif melawan mikroorganisme Gram positif dan negatif (Katzung, B, 2018).

Gentamisin biasa digunakan untuk mengobati infeksi serius yang diakibatkan oleh bakteri Gram negatif yang resisten terhadap obat-obatan lain, khususnya bakteri seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp, *Serratia marcescens*, *Proteus* sp, *Acinobacter* sp, dan *Klebsiella* sp. Obat ini biasanya digunakan bersama obat lain sebagai kombinasi karena bisa menjadi tidak efektif untuk infeksi di luar saluran urin. Gentamisin diberikan dalam bentuk gentamisin sulfat tetapi dosis diekspresikan untuk basa gentamisin. Untuk berbagai infeksi, dosis gentamisin adalah 3-5 mg/kg setiap 8 jam diberikan secara intramuskular, tetapi pemberian sekali sehari juga sama efektifnya untuk beberapa organisme dan kemungkinan berefek toksik juga lebih rendah (Brunton, LC dan Knollman, B, 2011; Katzung, B, 2018; Sweetman, 2009).

c. Kanamisin



4 . Struktur kanamisin A (National Center for Biotechnology Information, 2018).



Kanamisin adalah antibiotik aminoglikosida yang diisolasi dari bakteri *Streptomyces kanamyceticus*. Kanamisin terdiri dari tiga komponen, kanamisin A, B dan C. Kanamisin A adalah komponen utama dari kompleks kanamisin dan merupakan senyawa antibiotik yang aktif. Seperti gentamisin, kanamisin juga merupakan aminoglikosida dengan inti 2-deoksistreptamin (Katzung, B, 2018).

Penggunaan kanamisin semakin menurun karena spektrum aktivitas obat ini terbatas jika dibandingkan dengan aminoglikosida lain dan juga merupakan salah satu aminoglikosida yang paling toksik. Kanamisin paling sering digunakan untuk terapi *multi-drug resistant* tuberkulosis, walaupun bisa juga digantikan dengan aminoglikosida lain seperti amikasin, bergantung sensitivitas dari bakteri kausatif. Kanamisin biasanya diberikan secara intramuskular dengan dosis standar untuk orang dewasa pada kasus infeksi akut adalah 15 mg/kg/hari hingga maksimum 1.5 g/hari dalam dua atau tiga dosis terbagi, tetapi untuk terapi tuberkulosis 15 mg/kg diberikan secara intramuskular dan dalam dosis tunggal per hari (Brunton, LC dan Knollman, B, 2011; Katzung BG, 2018; Sweetman, 2009).

Injeksi intramuskular tunggal dengan dosis 2g telah digunakan pada terapi penyakit gonorea resisten penisilin. Sedangkan paa terapi dan profilaksis infeksi gonokokkus pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu

a gonorea, dosis 25/kg hingga maksimum 75mg, bisa diberikan dosis intramuskular tunggal (Sweetman, 2009).



4. Efek Samping

Efek samping dari aminoglikosida bersifat *time* dan *concentration-dependent*. Toksisitas tidak akan terjadi kecuali batas konsentrasi tertentu terlampaui, tetapi begitu batas konsentrasi tersebut tercapai, waktu setelah tercapainya batas ini menjadi sangat kritis. Ambang batas ini tidak bisa dipastikan dengan jelas, tetapi jika konsentrasi obat sebelum dosis selanjutnya melebihi 2 mcg/ml efek toksik diprediksi dapat terjadi. Pada dosis yang relevan dalam kondisi klinis, konsentrasi yang melebihi batas tersebut bertahan lebih lama pada pemberian dosis terbagi dibandingkan dengan pemberian dosis besar tunggal (Katzung, B, 2018).

Semua aminoglikosida bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Efek ini memiliki kemungkinan lebih besar akan terjadi jika terapi dilanjutkan selama lebih dari 5 hari, dalam dosis tinggi, pada pasien usia lanjut, dan pasien dengan gangguan ginjal. Penggunaan bersama dengan diuretik *loop* seperti furosemid atau agen antimikroba nefrotoksik lainnya, seperti vankomisin dan amfoterisin, bisa meningkatkan kemungkinan nefrotoksik dan kalau bisa penggunaan bersama dihindari (Brunton, et al., 2011; Katzung, B, 2018).

5. Efek Nefrotoksik Aminoglikosida

Insiden nefrotoksik dari aminoglikosida semakin meningkat sejak obat ini pertama kali diperkenalkan, hingga kini mencapai 10-15% pada pasien yang menjalani terapi walaupun telah diiringi dengan kontrol dan pemantauan. Manifestasi klinik umum dari toksisitas aminoglikosida adalah



disfungsi ekskresi renal non-oligurik atau bahkan poliurik yang diiringi dengan peningkatan kreatinin plasma, urea, dan produk-produk metabolik lainnya, serta proteinuria, enzimuria, aminoaciduria, glykosuria, dan perubahan elektrolit (Lopez-Novoa, JM, et.al, 2011).

Obat golongan aminoglikosida yang efek nefrotoksiknya paling sering diteliti adalah gentamisin. Efek nefrotoksik gentamisin terjadi akibat akumulasi selektif dari obat di tubulus renal proksimal yang mengakibatkan hilangnya integritas *brush border*. Nefrotoksisitas gentamisin melibatkan pembentukan radikal bebas di ginjal, penurunan mekanisme pertahanan antioksidan, nekrosis tubular akut, dan disfungsi ginjal (Balakumar, P, et al., 2010).

B. Drug-Induced Kidney Disease

Dalam dunia farmasi, ginjal merupakan salah satu organ yang paling sering dipantau dalam evaluasi praklinis. Hal ini disebabkan ginjal berperan penting dalam ekskresi dan detoksifikasi obat, yang menyebabkan organ ini sebagai salah satu organ utama yang akan menunjukkan respons toksik terhadap obat. Paparan obat dan/atau metabolit dalam kadar yang tinggi pada ginjal bisa mengakibatkan kerusakan sel akibat aliran darah yang tinggi, klirens, dan metabolisme zat xenobiotik (Fuchs, TC, dan Hewitt, P, 2011).

Nefrotoksik yang diakibatkan oleh obat atau *drug induced toxicity* merupakan salah satu kontributor penyakit ginjal yang



melingkupi gagal ginjal akut (*acute kidney injury* atau AKI) dan penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease* atau CKD). Gagal ginjal akut merupakan faktor risiko independen terhadap mortalitas pasien bahkan saat hanya terjadi penurunan kecil pada fungsi ginjal, yang akan memperpanjang masa perawatan pasien di rumah sakit yang pada akhirnya akan meningkatkan biaya terapi pasien. Salah satu faktor yang berperan dalam gagal ginjal adalah penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik (Awdishu, L, dan Mehta, ML, 2017; Knotek, M, 2009).

Nefrotoksisitas bersifat luas, merefleksikan kerusakan pada berbagai segmen nefron berdasarkan mekanisme kerja dari masing-masing obat. Cedera glomerular dan tubular merupakan target dalam toksisitas obat dan bisa mengakibatkan perubahan fungsional akut atau kronis. Tetapi standar definisi dari penyakit ginjal yang diakibatkan oleh obat atau *drug induced kidney disease* (DIKD) masih kurang sehingga menyulitkan pemantauan dan pelaporan. Manifestasi dari DIKD sering tak dikenali, khususnya saat obat digunakan dalam masa waktu yang singkat (Awdishu, L, dan Mehta, ML, 2017).

Insiden nefrototoksik yang disebabkan obat-obatan mencapai 14-26% pada kasus pasien dewasa dan 16% pada kasus pasien pediatrik. Nefrotoksisitas didefinisikan sebagai kenaikan 0.5 mg/dL atau 50% dari kreatinin serum dalam periode waktu 24-72 jam dengan waktu terpapar

imum 24-48 jam. DIKD bisa dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu tipe A dan tipe B. Tipe A bersifat *dose-dependent* sedangkan tipe B



merupakan reaksi idiosinkratik. Reaksi *dose-dependent* bisa diprediksi berdasarkan sifat farmakologis dari obat, sedangkan reaksi idiosinkratik sulit untuk diprediksi karena berdasarkan reaksi dari pasien. Contohnya, risiko nefrotoksik akibat penggunaan aminoglikosida meningkat seiring meningkatnya konsentrasi obat dan durasi penggunaan obat sedangkan efek nefritis interstisial akibat inhibitor pompa proton merupakan reaksi idiosinkratik yang tak bisa diprediksi sehingga sulit untuk dicegah (Awdishu, L, dan Mehta, ML, 2017; Amoghmath, S, dan Majagi, SI, 2017).

Manifestasi DIKD mencakup abnormalitas asam-basa, ketidakseimbangan elektrolit, sedimen urin abnormal, proteinuria, piuria, dan/atau hematuria. Tetapi bentuk manifestasi DIKD yang paling umum adalah penurunan nilai laju filtrasi glomerulus (GFR), yang mengakibatkan peningkatan kreatinin serum (Scr) dan kadar nitrogen urea darah (BUN) dan beberapa indikator lain dari cedera ginjal akut dan kronis. Diagnosis awal DIKD biasanya tertunda karena berdasarkan peningkatan kreatinin serum dan BUN, jika ada hubungan sementara antara cedera ginjal dan paparan obat yang berpotensi nefrotoksik. Hal ini konsisten dengan definisi kualitatif klasik dari gagal ginjal akut, yang berbasis pada peningkatan kreatinin serum yang tiba-tiba atau penurunan *output* urin. (Dipiro, et al., 2011).

Kriteria minimum untuk cedera ginjal akut antara lain peningkatan serum sebanyak ≥ 0.3 mg/dl ($27 \mu\text{mol/L}$) yang terlihat dalam waktu atau peningkatan kreatinin serum ≥ 1.5 kali kadar awal kreatinin



yang terjadi dalam waktu 7 hari, atau volume urin $<0.5\text{ml/kg/jam}$ selama 6 jam (Dipiro, et al., 2011; Kellum, 2015).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) mengklasifikasikan DIKD menjadi akut (1-7 hari), sub-akut (8-90 hari), dan kronis (>90 hari). Nefrotoksisitas yang diakibatkan oleh pemberian berbagai obat bisa dibedakan berdasarkan mekanismenya, seperti:

1. Mengubah hemodinamika intraglomerular

Mengganggu kemampuan ginjal untuk meregulasi tekanan glomerular secara, terjadi penurunan tekanan, dan mengakibatkan *dose-dependent vasoconstriction* pada arteriola aferen. Contoh obat-obatan yang bisa menimbulkan efek ini: anti inflamasi non-steroid (AINS), inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE), inhibitor renin-angiotensin (*angiotensin-renin blockers*/ARB), inhibitor kalsineurin seperti siklosporin dan takrolimus.

2. Toksisitas tubular renal

Mengganggu fungsi mitokondria dengan cara meningkatkan stres oksidatif dan menghasilkan radikal-radikal bebas. Contoh obat-obat yang bisa mengakibatkan efek ini antara lain aminoglikosida, amfotericin B, antiretroviral dan cisplatin.

3. Diakibatkan oleh inflamasi di glomerulus, sel-sel tubular renal, dan interstisium sekitar.

glomerulonefritis bisa diakibatkan oleh obat-obat seperti emas, n, interferon alfa, litium, AINS, propiltiourasil, dan pamidronat.



Nefritis interstisial akut dapat diakibatkan oleh obat-obatan seperti alopurinol, beta laktam, kuinolon, sulfonamide, vankomisin, acyclovir, indinavir, diuretik *loop* dan tiazida, AINS, fenitoin, dan inhibitor pompa proton. Nefritis interstisial kronik akibat reaksi hipersensitif bisa disebabkan oleh obat-obatan seperti inhibitor kalsineurin (takrolimus dan siklosporin), litium, aspirin, dan paracetamol.

4. Nefropati kristal

Menggunakan obat-obatan yang menghasilkan kristal tak larut dalam urin. Obat-obatan yang bisa menimbulkan efek ini antara lain antimikroba (ampicillin, ciprofloxacin, sulfonamide), antiviral (acyclovir, ganciclovir, indinavir), metotreksat, dan triamteren. (Amoghmath, S dan Majagi, SI, 2017; Knotek,M, 2009)

Pasien-pasien dengan riwayat gangguan ginjal, yang didefinisikan dengan laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate/GFR*) kurang dari 60 mL/menit/1.73 m², gagal jantung, sepsis, dan penurunan volume intravaskular, rentan mengalami nefrotoksisitas. Antibiotika golongan aminoglikosida, anti inflamasi non steroid (AINS), *contrast agent*, dan inhibitor ACE adalah obat-obatan yang paling umum menyebabkan AKI pada pasien rawat inap. Risiko nefropati yang diinduksi oleh *contrast agents* sangat tinggi pada pasien diabetes dan penyakit ginjal kronis diabetik (ShahrbaF, GS, dan Assadi, F,2015).

Pada saat terjadi kerusakan atau gangguan pada ginjal, an tersebut biasanya mempengaruhi kedua ginjal dalam tubuh.

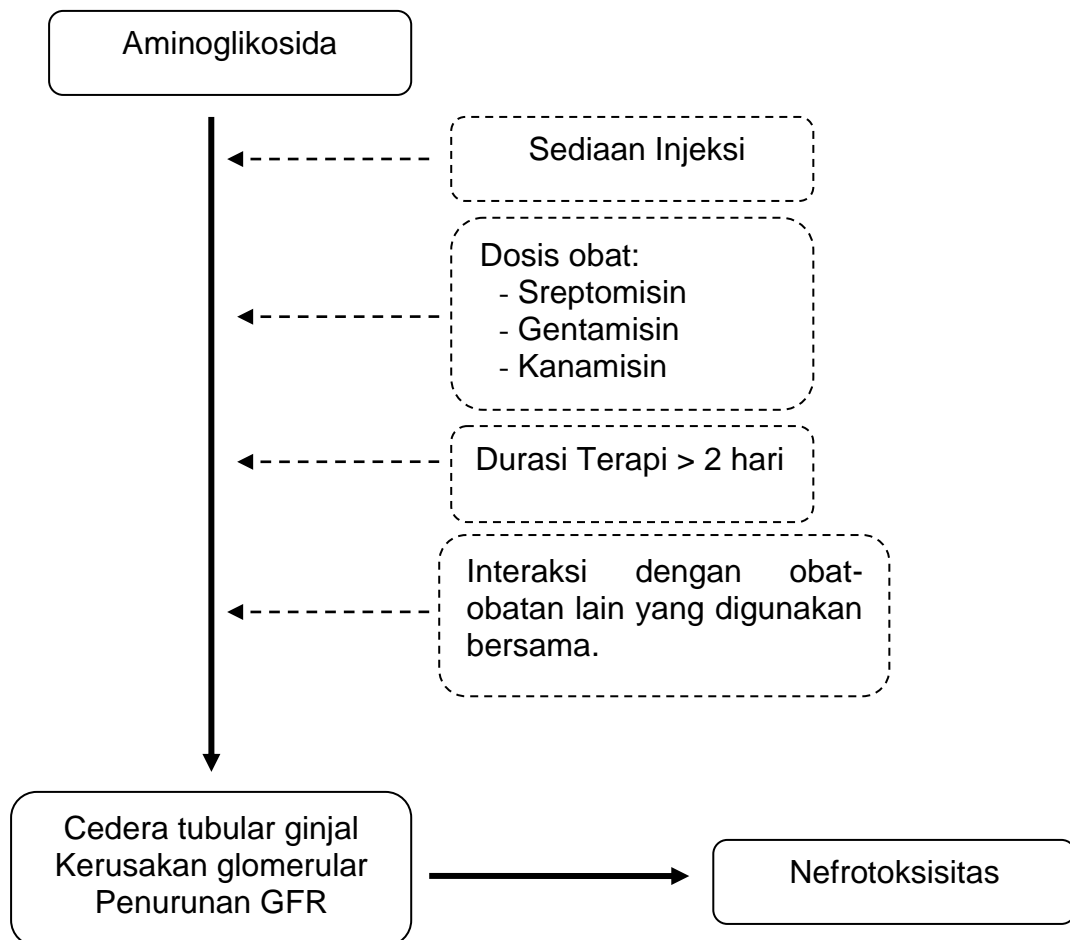


Jika kemampuan ginjal untuk menyaring darah berkurang, produk-produk ekskresi tubuh dan cairan berlebih yang harus dikeluarkan akan bertumpuk dalam tubuh. Walaupun berbagai bentuk dari DIKD tidak menunjukkan gejala hingga sudah mencapai tingkat yang parah, terdapat enam penanda umum/tradisional, yaitu:

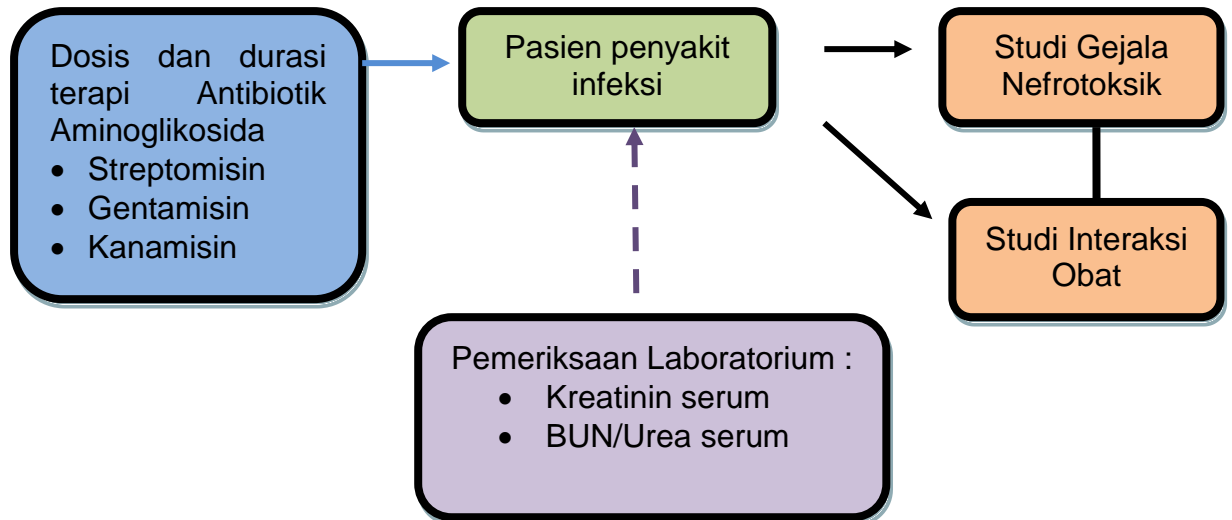
1. Kadar BUN dan kreatinin dalam darah berada di luar kisaran normal.
2. Laju filtrasi glomerulus berkurang (GFR<60%)
3. Terdapat protein dan/atau darah di urin
4. Tekanan darah tinggi
5. Sering buang air kecil atau nyeri saat urinasi
6. Pembengkakan pada kaki, tangan, dan daerah sekitar mata (Fuchs, TC, dan Hewitt, P, 2011).



C. Kerangka Teori



D. Kerangka Konsep



→ : hubungan variabel bebas

→ : hubungan variabel terikat

→ : variabel kendali

