

## DAFTAR PUSTAKA

Amoghmath, S, dan Majagi, SI. 2017. *Drug Induced Kidney Disease*. Open Acc J of Toxicol 2 (1).

Awdishu, L dan Mehta, RL. 2017. *The 6R's of Drug Induced Nephrotoxicity*. Biomed Central Nephrology 18.

Balakumar, P., Rohilla, A., Thangathirupthi, A. 2010. *Gentamisin-induced Nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it*. Pharmacologica Research 62. Hal 179-186.

Briguori, C., Quintavalle, C., De Micco, F., dan Condorelli, G. 2011. *Nephrotoxicity of Contrast Media and Protective Effects of Acetylcysteine*. Arch Toxicol 85. Hal 165-173.

Brunton, L., Chabner, B., dan Knollman, B. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12<sup>th</sup> Edition*. McGraw-Hill Companies Inc.

Chen, Luke F dan Kaye, Donald. 2009. *Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins, Rifamycins, and Aminoglycosides*. Infect Dis Clin N AM 23. Hal 1053-1075.

Dipiro, JT., Talbert, RL., Yee, CC., Matzke, GR., Wells, BG., dan Posey, ML. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 8<sup>th</sup> Edition*. McGraw-Hill Companies, Inc.

Finberg, RW dan Guharoy, R. 2012. *Clinical Use of Anti-Infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. Springer Science+Business Media.

Finberg, RW, Greenwood, D., Norrby, SR., dan Whitley, RJ. 2010. *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-Infective Agents and Their Use in Therapy 4<sup>th</sup> Edition*. Saunders-Elsevier Ltd.



Fuchs, TC, dan Hewitt, P. 2011. *Biomarkers for Drug-Induced Renal Damage and Nephrotoxicity-An Overview for Applied Toxicology*. The AAPS Journal Vol 13. Hal 615-628.

Katzung, Bertram G. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology 14<sup>th</sup> Edition*. McGraw Hill Education. New York.

Kellum, John A, *Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future*. Crit Care Clin Vol 31(4). Hal 621-632

Knotek, Mladen. 2009. *Drug-Induced Kidney Injury*. Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Vol 20 (1). Hal 54-58.

Lee, H., Sohn, YM., Ko, JY., Lee, SY., Jhun, BW., Park, HY., Jeon, K., Kim, DH., Kim, SY., Choi, JE., Moon, IJ., Shin, SJ., Park, HJ., dan Joh, WJ. 2017. *Once-daily Dosing of Amikasin for Treatment of Mycobacterium abscessus lung disease*. Int J Tuberc Lung Dis Vol 21. Hal 818-824.

Lopez-Novoa, JM., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, Al., Lopez-Hernandez, FJ. 2011. *New Insights into the Mechanism of Aminoglycoside Nephrotoxicity: AN Integrative Point of View*. Kidney International 79. Hal 33-45.

Moreira, MA., Nascimento, MA., Bozzo, TA., Cintra, C., da Silva, SM., Dalboni, MA., Mouro, MG., dan Higa, EMS. 2014. *Ascorbic Acid Reduces Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats through The Control of Reactive Oxygen Species*. Clinical Nutrition 33. Hal 296-301.

McKinnon, PS dan Davis, SL. 2004. *Pharmacokinetic dan Pharmacodynamic Issue in the Treatment of Bacterial Infectious Diseases*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Vol 23. Hal 271-288.

n, Charlene A. 2010. *Comprehensive Toxicology 2<sup>nd</sup> Edition*. Elsevier Ltd.



National Center for Biotechnology Information. *Compound Summary for CID 3647: Gentamicin*. Pubchem Open Chemistry Database. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gentamicin> diakses pada tanggal 11 Desember 2018)

National Center for Biotechnology Information. *Compound Summary for CID 6032: Kanamycin A*. Pubchem Open Chemistry Database. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/kanamycin> diakses pada tanggal 11 Desember 2018)

National Center for Biotechnology Information. *Compound Summary for CID 19649: Streptomycin*. Pubchem Open Chemistry Database. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/streptomycin> diakses pada tanggal 11 Desember 2018)

Shahrbaf, FG, dan Assadi, F. 2015. *Drug-Induced Renal Disorders*. Journal of Renal Injury Prevention 4(3). Hal 57-60.

Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale The Complete Drug Reference 36<sup>th</sup> Edition*. Pharmaceutical Press. London.

Trujillo, J., Chirino, YI., Molina-Jijon, E., Anderica-Romero, AC., Tapia, E., dan Pedraza-Chaverri. 2013. *Renoprotective Effect of the Antioxidant Curcuma: Recent Findings*. Redox Biology 1. Hal 448-456.

Uggur, S., Ulu, R., Dogukan, A., Gurel, A., Yigit, IP., Gozel, N., Aygen, B., dan Ilhan, N. 2015. *The Renoprotective Effect of Curcuma in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity*. Renal Failure 37. Hal 332-336.

Wargo, Kurt A dan Edwards, Jonathan D. 2014. *Aminoglycosides-Induced Nephrotoxicity*. Journal of Pharmacy Practice Vol 27. Hal 573-577.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Lembar Rekomendasi Persetujuan Kode Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

#### REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 569 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018

Tanggal: 21 Agustus 2018

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

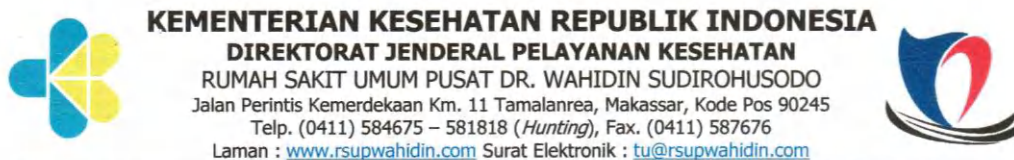
No Protokol	UH18080469	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>Cahyani Purnasari, S.Si, Apt</b>	Sponsor	<b>Pribadi</b>
Judul Peneliti	Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal		
No Versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>16 Agustus 2018</b>
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	<b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar</b>		
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>21 Agustus 2018</b> sampai <b>21 Agustus 2019</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan



## Lampiran 2. Lembar Surat Persetujuan Izin Penelitian



### KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

#### DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN

RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Jalan Perintis Kemerdekaan Km. 11 Tamalanrea, Makassar, Kode Pos 90245

Telp. (0411) 584675 – 581818 (*Hunting*), Fax. (0411) 587676

Laman : [www.rsupwahidin.com](http://www.rsupwahidin.com) Surat Elektronik : [tu@rsupwahidin.com](mailto:tu@rsupwahidin.com)

Nomor : **LB.02.01/2.2.2/19437/2018**

17 September 2018

Hal : **Permohonan Izin Penelitian**

Yth.

1. Ka. Inst. Farmasi
2. Ka. Inst. Rekam Medik

Dengan ini kami hadapkan peneliti :

Nama : **Cahyani Purnasari**  
 No. Pokok : **P2500215004**  
 Prog. Studi : **S2 Farmasi**  
 Fakultas : **Farmasi Unhas**

Yang bersangkutan akan melakukan penelitian dengan Judul **“Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal”** sesuai dengan permohonan peneliti dari **Dekan Farmasi Unhas** dengan nomor **3067/UN4.17/PL.00.00//2018**, tertanggal **06 Agustus 2018**. Penelitian ini berlangsung selama bulan **September s.d November 2018**, dengan catatan selama penelitian berlangsung peneliti :

1. Wajib memakai ID Card selama berada di lingkungan RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo
2. Wajib mematuhi peraturan dan tata tertib yang berlaku di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Tidak mengganggu proses pelayanan terhadap pasien.
4. Tidak diperkenankan membawa status pasien keluar dari Ruang Rekam Medik
5. Tidak diperbolehkan mengambil gambar pasien dan identitas pasien harus dirahasiakan

Demikian Surat ini dibuat untuk di pergunakan sebagaimana mestinya.

a.n. Direktur SDM dan Pendidikan  
 Kabag. Pendidikan dan Penelitian

**dr. Muh. Ilham Hamzah, DESS**  
 NIP 19700820200003 1 007

Catatan :

1. Pelaksanaan sesuai ketentuan
2. Kerahasiaan data terjaga
3. Hasil penelitian diserahkan ke Bag. Diklit



### Lampiran 3. Hasil Analisis Statistika

#### Hasil Analisis Penggunaan Aminoglikosida Terhadap Parameter Fungsi Ginjal

Studi pada penelitian ini menggunakan data hasil pemeriksaan laboratorium pada pemberian terapi aminoglikosida dengan obat streptomisin, gentamisin, dan kanamisin.

Tabel 3. Data ureum (BUN) sebelum dan sesudah terapi Streptomisin.

Kode Pasien	Jenis kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (10-50mg/dl)		
		Ur Sebelum	Ur Sesudah	$\Delta$ Ur
S1	L	16	18	2
S2	L	23	37	14
S3	L	25	36	11
S4	P	14	8	-6
S5	L	49	40	-9
S6	L	44	20	-24
S7	L	21	18	-3
S8	L	15	13	-2
S9	L	35	31	-4
S10	L	48	19	-17
S11	L	51	14	-37
S12	L	18	16	-2
S13	P	16	11	-5
S14	L	35	20	-15
S15	L	16	11	-5
S16	L	12	13	1
S17	P	29	28	-1
S18	P	25	11	-14





Tabel 4. Data ureum (BUN) sebelum dan sesudah terapi Gentamisin

Kode Pasien	Jenis kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (10-50mg/dl)		
		Ur Sebelum	Ur Sesudah	$\Delta$ Ur
G1	P	8	12	4
G2	L	19	28	9
G3	P	20	22	2
G4	P	24	19	-5
G5	L	10	11	1

Tabel 5. Data ureum (BUN) sebelum dan sesudah terapi Kanamisin.

Kode Pasien	Jenis Kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (10-50mg/dl)		
		Ur Sebelum	Ur Sesudah	$\Delta$ Ur
K1	P	15	15	0
K2	L	28	21	-7
K3	P	25	33	8
K4	L	25	15	-10
K5	L	16	22	6
K6	P	12	12	0
K7	L	21	32	11



Tabel 6. Data Kreatinin serum sebelum dan sesudah terapi Streptomisin.

Kode Pasien	Jenis kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (L<1.3;P<1.1 mg/dl)		
		Cr Sebelum	Cr Sesudah	$\Delta$ Cr
S1	L	0.7	0.7	0
S2	L	0.71	0.94	0.23
S3	L	0.97	0.9	-0.07
S4	P	0.45	0.5	0.05
S5	L	0.96	0.77	-0.19
S6	L	0.94	0.56	-0.38
S7	L	0.73	0.7	-0.03
S8	L	0.73	0.93	0.2
S9	L	0.53	0.42	-0.11
S10	L	0.9	0.73	0.17
S11	L	0.56	0.6	0.04
S12	L	0.66	0.3	-0.36
S13	P	0.51	0.3	-0.21
S14	L	0.74	0.5	-0.24
S15	L	0.6	0.4	-0.2
S16	L	0.62	0.6	0
S17	P	0.34	0.3	-0.04
S18	P	0.5	0.62	0.12

Tabel 7. Data Kreatinin serum sebelum dan sesudah terapi Gentamisin

Kode Pasien	Jenis kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (L<1.3;P<1.1 mg/dl)		
		Cr Sebelum	Cr Sesudah	$\Delta$ Cr
G1	P	0.48	0.58	0.01
G2	L	0.7	0.7	0
G3	P	0.24	0.36	0.12
G4	P	0.38	0.29	-0.09
G5	L	0.8	1.09	0.29





Tabel 8. Data Kreatinin serum sebelum dan sesudah terapi Kanamisin

Kode Pasien	Jenis Kelamin	Pemeriksaan Fungsi Ginjal (L<1.3;P<1.1 mg/dl)		
		Cr Sebelum	Cr Sesudah	$\Delta$ Cr
K1	P	0.65	0.5	-0.15
K2	L	0.78	0.5	-0.28
K3	P	0.6	0.7	0.1
K4	L	0.54	0.8	0.26
K5	L	0.75	0.88	0.13
K6	P	0.51	0.4	-0.11
K7	L	0.8	0.72	-0.8

Data laboratorium meliputi pemeriksaan fungsi ginjal berupa data serum kreatinin dan ureum. Data kemudian di uji statistik menggunakan *software* SPSS windows 23, menggunakan uji normalitas distribusi dengan *Test of Normality Kolmogorov-Smirnov* yang dilanjutkan dengan uji statistika T-test berpasangan (*Paired sample t-test*) dan *One Way ANOVA*.

#### 1. Uji Normalitas

Uji normalisasi data dilakukan dengan bantuan program komputer *SPSS 23.0 for windows*. Asumsi yang digunakan apabila nilai signifikansi (*Asymp.sign*)>*Alpha* 5% berarti data berdistribusi normal, sebaliknya apabila signifikansi (*Asymp.sign*)< *Alpha* 5%, maka data tersebut berdistribusi tidak normal.

Berdasarkan uji normalitas, diketahui bahwa signifikansi skor sebelum dan sesudah pemberian obat pada pemeriksaan kadar keratin dan ureum adalah lebih dari 0,05. Data penelitian ini memiliki sebaran data normal karena memiliki

probabilitas (*p value*) lebih besar dari 0,05, sehingga data dapat digunakan penelitian selanjutnya.



## 2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan bantuan program komputer *SPSS 23.0 for windows*. Tujuan dilakukan *Test of Homogeneity* untuk mengetahui apakah sampel yang digunakan mempunyai varian yang sama. Jika sampel tidak mempunyai varian yang sama, maka tidak dapat dilakukan uji. Hipotesisnya sebagai berikut :

$H_0$  : Kadar kreatinin/ ureum antara obat streptomisin, gentamisin, dan kanamisin memiliki varian yang sama (homogen).

$H_1$  : Kadar kreatinin/ ureum antara obat streptomisin, gentamisin, dan kanamisin memiliki varian yang yang berbeda (heterogen).

Kriteria pengambilan keputusan dalam uji homogenitas ini adalah apabila signifikansi  $> 0,05$  berarti varian bersifat homogen ( $H_0$  diterima), sebaliknya apabila signifikansi  $< 0,05$  berarti varian bersifat heterogen ( $H_a$  ditolak).

Berdasarkan uji homogenitas yang telah dilakukan menggunakan uji *levene statistic* diketahui bahwa signifikansi kadar ureum yaitu 0.308 lebih dari 0.05, dengan demikian varian dalam penelitian ini kadar ureum antara obat streptomisin, gentamisin, dan kanamisin memiliki varian yang sama. Nilai signifikansi kadar kreatinin yaitu 0.484 lebih dari 0.05, dengan demikian varian dalam penelitian ini kadar kreatinin antara obat streptomisin, gentamisin, dan kanamisin memiliki varian yang sama. Karena kadar keratin dan ureum masing-masing homogen maka data dapat digunakan untuk penelitian menggunakan *One Way ANOVA*.

## 3. Uji Hipotesis

### a. Paired t Test

Hasil dari uji statistik tersebut diperoleh bahwa:

- 1) Hasil analisis untuk aminoglikosida yaitu pemberian streptomisin menggunakan Uji paired sampel t-test menunjukkan bahwa hanya pada variabel ureum (Ur) memiliki nilai signifikan  $0.039 < 0,05$  yang berarti rata-rata kadar ureum sebelum dan sesudah pemberian streptomisin berbeda secara signifikan. Namun kadar kreatinin (Cr) memiliki nilai signifikansi



0.077 > 0.05 yang berarti kedua kadar kreatinin sebelum dan sesudah pemberian streptomisin tidak berbeda secara signifikan

- 2) Hasil analisis untuk aminoglikosida yaitu pemberian gentamisin menggunakan Uji paired sampel t-test menunjukkan bahwa baik pada kadar ureum (Ur) maupun kadar kreatinin (Cr) memiliki nilai signifikan masing-masing lebih dari 0.05 yaitu 0.387 dan 0.258 yang berarti rata-rata kadar ureum dan kadar kreatinin sebelum dan sesudah pemberian gentamisin tidak berbeda secara signifikan.
- 3) Hasil analisis untuk aminoglikosida yaitu pemberian kanamisin menggunakan Uji paired sampel t-test menunjukkan bahwa baik pada kadar ureum (Ur) maupun kadar kreatinin (Cr) memiliki nilai signifikan masing-masing lebih dari 0.05 yaitu 0.710 dan 0.909 yang berarti rata-rata kadar ureum dan kadar kreatinin sebelum dan sesudah pemberian kanamisin tidak berbeda secara signifikan.

#### b. One Way ANOVA

Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa pada kadar ureum diperoleh nilai  $p=0.133 > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima, hal ini berarti pemberian obat aminoglikosida (streptomisin, gentamisin, dan kanamisin) tidak berbeda signifikan untuk kadar ureum.

Pada kadar kreatinin diperoleh nilai  $p=0.26 > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima, hal ini berarti pemberian obat aminoglikosida (streptomisin, gentamisin, dan kanamisin) tidak berbeda signifikan untuk kadar kreatinin.

