

Penyesuaian Dosis dan Potensi Interaksi Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Kemih dengan Penyakit Ginjal Kronis

Nisa Maria¹, Larasati Arrum Kusumawardani^{1*}, Dinar Syifa Ulya Rinaldi¹, Hindun Wilda Risni¹

Artikel Penelitian

Abstract: *Urinary Tract Infection (UTI) can worsen the condition of patients with comorbid diseases, such as Chronic Kidney Disease (CKD). Generally, UTI patients with CKD who are hospitalized receive antibiotic therapy. However, the use of antibiotics could potentially cause Drug-Related Problems (DRP) due to the nephrotoxicity of some antibiotics, interference in drug pharmacokinetics, and the large number of drugs prescribed in CKD patients. This cross-sectional study aims to examine appropriate dosage adjustment and potential drug interactions in UTI patients with CKD in a district hospital in Jakarta. A total of 78 samples were obtained using the total sampling technique. Patient secondary data from prescriptions, medical records, and patients' laboratory results from 2018-2022 were collected retrospectively. The DRP analysis showed that 13 patients (17.1%) received inappropriate antibiotic doses and 34 (43.6%) had potential drug interactions. Statistical analysis using Chi-square test showed that inappropriate antibiotic dose adjustments were more frequently found in patients with CKD stage 4-5 ($p=0.041$; $OR=4.744$) and length of stay >6 days ($p=0.032$; $OR=5.067$). Meanwhile, potential for antibiotic drug interactions were more frequently found in female patients ($p=0.007$; $OR=4.667$), CKD stage 4-5 ($p=0.024$; $OR=3.208$), number of comorbidities other than CKD >2 ($p=0.046$; $OR=2.827$), and number of drugs >10 ($p=0.031$; $OR=3.061$). The hospital has implemented good antibiotic administration practices in UTI patients with CKD, but it can be improved by monitoring drugs and patients closely, especially dose adjustment and potential drug interaction of antibiotics.*

Keywords: *antibiotic, urinary tract infection (UTI), chronic kidney disease (CKD), dose adjustment, potential drug interaction*

Abstrak: Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan suatu penyakit infeksi yang dapat memperburuk kondisi pasien dengan penyakit komorbid seperti Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Pasien ISK dengan PGK yang dirawat inap umumnya mendapatkan terapi antibiotik. Namun, penggunaannya berpotensi menimbulkan Masalah Terkait Obat (MTO) karena adanya risiko nefrotoksisitas pada beberapa antibiotik, gangguan terhadap farmakokinetik obat, dan banyaknya peresepan obat pada pasien PGK. Studi *cross-sectional* ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian dosis dan potensi interaksi obat pada pasien ISK dengan PGK rawat inap pada salah satu RSUD di DKI Jakarta. Sejumlah 78 sampel penelitian diperoleh menggunakan teknik *total sampling*. Data sekunder pasien meliputi resep, rekam medis, dan hasil laboratorium pasien periode tahun 2018-2022 diambil secara retrospektif. Analisis MTO menunjukkan bahwa 13 pasien (17,1%) menerima dosis antibiotik tidak sesuai dan 34 pasien (43,6%) mengalami potensi interaksi obat. Uji statistik menggunakan Chi-square menunjukkan bahwa ketidaksesuaian dosis antibiotik lebih sering ditemukan pada kelompok PGK *stage* 4-5 ($p=0,041$; $OR=4,744$) dan lama rawat inap >6 hari ($p=0,032$; $OR=5,067$) serta kejadian potensi interaksi obat antibiotik lebih banyak dialami oleh pasien berjenis kelamin perempuan ($p=0,007$; $OR=4,667$), PGK *stage* 4-5 ($p=0,024$; $OR=3,208$), jumlah riwayat komorbid selain PGK >2 ($p=0,046$; $OR=2,827$), dan jumlah obat >10 ($p=0,031$; $OR=3,061$). RSUD tersebut sudah menerapkan praktik pemberian antibiotik pasien ISK-PGK dengan baik namun dapat

¹ Laboratorium Farmasi Klinik dan Sosial, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kota Depok, Jawa Barat, Indonesia

Korespondensi:

Larasati Arrum Kusumawardani
larasati.arrum@farmasi.ui.ac.id



ditingkatkan lagi dengan melakukan pemantauan obat dan pasien secara ketat, terutama terkait penyesuaian dosis dan potensi interaksi obat antibiotik.

Kata kunci: antibiotik, infeksi saluran kemih (ISK), penyakit ginjal kronis (PGK), penyesuaian dosis, potensi interaksi obat

Pendahuluan

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah kondisi klinis untuk menggambarkan sebuah infeksi yang melibatkan setiap bagian dari saluran kemih, yaitu ginjal, ureter, kandung kemih, dan uretra (1). Infeksi tersebut umumnya disebabkan oleh invasi mikroorganisme patogen ke dalam saluran kemih, baik saluran kemih bagian atas maupun bagian bawah. Mikroorganisme patogen penyebab infeksi saluran kemih dapat berupa bakteri gram positif atau bakteri gram negatif. Namun, sekitar 90% kasus ISK secara umum disebabkan oleh *E.coli* yang merupakan bakteri gram negatif (2). Pada tahun 2019, hasil analisis data Global Burden of Disease Study menunjukkan bahwa terdapat 404,61 juta kasus dan 236.790 angka kematian akibat ISK secara global (3).

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan kerusakan ginjal baik struktur dan atau fungsinya yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih (4). Pasien ini berisiko tinggi untuk mengalami infeksi, termasuk ISK, karena keadaan peradangan kronis pada pasien yang dapat melemahkan respons imun tubuh terhadap infeksi (5). Salah satunya mungkin disebabkan oleh konsentrasi uromodulin yang menurun secara progresif. Uromodulin bertindak sebagai penghambat pembentukan batu ginjal dan sebagai antimikroba kuat melalui defensi spesifik-ginjal. Kadar uromodulin yang rendah pada urin dapat meningkatkan risiko pasien PGK terkena ISK dan urosepsis karena kurangnya defensi. Pasien PGK lansia (eGFR 15–44 ml/min/1.73m²) menunjukkan tingkat rawat inap yang tinggi karena infeksi urogenital (+180% dibandingkan dengan pasien non-PGK) dan urosepsis (6). Selain itu, diketahui bahwa penyakit ISK merupakan penyebab utama kematian kedua pada pasien PGK sehingga diperlukan terapi yang memadai untuk mengobati ISK pada pasien PGK (7).

Terapi utama ISK adalah menggunakan antibiotik (8). Beberapa pasien ISK dengan PGK

yang menerima antibiotik membutuhkan penyesuaian dosis karena risiko nefrotoksisitas (9). Pasien juga banyak menerima obat lain selain antibiotik yang dapat meningkatkan risiko interaksi obat yang tidak diinginkan (10). Terjadinya hal-hal tersebut pada pasien PGK dapat menurunkan keberhasilan terapi antibiotik dan menyebabkan perburukan kondisi klinis pasien. Oleh sebab itu, pemilihan jenis, penggunaan dosis, dan potensi interaksi obat antibiotik yang diberikan pada pasien ISK dengan PGK perlu diperhatikan dan disesuaikan dengan benar agar dapat meminimalisasi terjadinya efek samping yang tidak diinginkan.

Penelitian di China menunjukkan bahwa kesalahan dosis terkait antibiotik pada pasien PGK sebesar 38,8-60,3% (11). Temuan tersebut sejalan dengan data yang telah dipublikasikan sebelumnya di Yordania yang menemukan 36,25% pasien PGK menerima antibiotik tanpa penyesuaian dosis ginjal (12). Sementara itu, studi di Indonesia mengenai evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik pada seluruh pasien ginjal kronik di RSUD Sultan Imanuddin menunjukkan bahwa terdapat ketepatan obat sebesar 70% dan ketepatan dosis sebesar 84,3% (13). Beberapa literatur di atas memperlihatkan bahwa cukup banyaknya publikasi penelitian terkait evaluasi pemberian obat antibiotik pada pasien PGK secara umum. Meskipun terjadi peningkatan jumlah populasi pasien dengan PGK, literatur mengenai manajemen ISK pada pasien PGK masih sangat terbatas (14).

Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi penyesuaian dosis dan potensi interaksi antibiotik pada pasien ISK dengan PGK rawat inap di suatu RSUD DKI Jakarta pada tahun 2018 – 2022. Penelitian ini juga mengidentifikasi faktor yang memengaruhi penyesuaian dosis dan interaksi untuk memberikan gambaran terkini mengenai penggunaan antibiotik pasien ISK dengan PGK di rumah sakit.

Metode

Desain dan Sampel Penelitian

Penelitian observasional ini dilakukan dengan desain *cross-sectional*, yaitu dilakukan satu kali pengumpulan data tanpa melakukan *follow-up*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif pada Januari - Mei 2023 berupa data sekunder mengenai jenis, dosis, dan jumlah obat antibiotik serta serum kreatinin pasien yang didapatkan dari resep, hasil laboratorium, dan rekam medis pasien. Data diambil dari satu rumah sakit umum daerah yang terletak di lokasi DKI Jakarta.

Metode *total sampling* dilakukan pada seluruh pasien ISK dengan PGK rawat inap di RSUD DKI Jakarta pada tahun 2018-2022. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu pasien yang menerima antibiotik untuk penanganan ISK; pasien dewasa berumur >18 tahun; pasien dengan PKG stadium 1-5, termasuk pasien yang menjalani dialisis. Untuk kriteria eksklusinya adalah pasien dengan riwayat pengobatan atau data rekam medik tidak lengkap meliputi identitas pasien (nama, usia, jenis kelamin), diagnosis dan karakteristik obat (nama obat, dosis, frekuensi, rute) dan data laboratorium (serum kreatinin); pasien transplantasi ginjal; pasien yang dirujuk ke rumah sakit lain dan pasien yang pulang atas permintaan sendiri (APS). Berdasarkan kriteria tersebut, didapatkan 78 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Analisis data secara statistik pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *software* Microsoft Excel dan IBM SPSS *Statistic* 25.0 dengan nilai *alpha* sebesar 5% dan interval kepercayaan sebesar 95%. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan persentase karakteristik pasien, profil pengobatan antibiotik untuk ISK, kesesuaian dosis dan potensi interaksi. Selain itu, untuk melihat berbagai faktor yang dapat memengaruhi penyesuaian dosis pada pasien gangguan ginjal dan potensi interaksi obat, dilakukan analisis berupa bivariat dengan *chi-square*. Variabel kovariat yang dianalisis dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, *stage* PGK, jumlah riwayat komorbid selain PGK, jumlah komorbid selain PGK, lama rawat inap, dan jumlah obat.

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dan izin etik dari rumah sakit dengan nomor (1080/TM.09.45).

Evaluasi Kesesuaian Dosis Antibiotik dan Potensi Interaksi Obat

Analisis kesesuaian dosis dilakukan dengan cara menghitung nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dari serum kreatinin hasil laboratorium pertama kali saat pasien dirawat inap menggunakan persamaan CKD-EPI. Setelah itu, regimen dosis antibiotik yang diberikan dibandingkan dengan referensi utama berupa *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners, 5th Edition*; Panduan Tatalaksana Infeksi Saluran Kemih Dan Genitalia Pria 2021; dan IBM Micromedex.

Analisis potensi interaksi obat dilakukan dengan cara melihat data penggunaan obat antibiotik yang tercantum pada data resep dan catatan pengobatan pasien, kemudian dilakukan pengecekan yang utamanya menggunakan Medscape Drug Interaction Checker dan IBM Micromedex. Potensi interaksi obat yang terjadi dibagi menjadi lima kategori berdasarkan tingkat signifikansi klinis, yaitu kategori A (*unknown*), B (*minor*), C (*moderate*), D (*major*), dan X (*contraindicated*).

Hasil dan Diskusi

Karakteristik Sampel Penelitian

Dari 78 pasien, didapatkan pasien ISK dengan PGK pada kelompok pasien dewasa (>18-60 tahun) sebanyak 52,6% dan pasien usia >60 tahun sebanyak 47,4%. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian lain di Bangladesh, yaitu prevalensi ISK dengan PGK lebih banyak terjadi pada kelompok usia 51-60 tahun (15). Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Shankar *et al.* menunjukkan bahwa ISK paling umum terjadi pada usia 61-70 tahun (25,58%) dan diikuti oleh 51-60 tahun (19,3%) (5). Penelitian-penelitian tersebut dapat menggambarkan bahwa kejadian ISK umumnya mulai mengalami peningkatan pada usia 50 tahun ke atas. Secara teoretis, ISK lebih banyak ditemukan pada pasien lansia karena adanya perubahan fisiologis tubuh seperti peningkatan volume residu setelah berkemih (16). Selain itu, penurunan mekanisme pertahanan tubuh, prevalensi komorbiditas yang

tinggi, dan frekuensi rawat inap yang sering juga berperan dalam peningkatan risiko ISK pada lansia (17). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara usia lansia dengan peningkatan risiko ISK (18).

Pada penelitian ini, pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak, yaitu 50 pasien (64,1%). Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di Sao Paulo, Brazil, terhadap pasien rawat inap ISK dengan PGK yaitu sebesar 69,4% sampel yang mengalami ISK merupakan perempuan (19). Penelitian lain di India terhadap pasien PGK juga menunjukkan hasil yang sesuai, yaitu jenis kelamin perempuan lebih banyak yang positif mengalami ISK (57,1%) (20). Hal ini sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa anatomi bagian uretra perempuan lebih pendek dari pria sehingga patogen penyebab infeksi cenderung lebih mudah untuk mencapai dan menginfeksi kandung kemih (21).

Hasil karakteristik klinis sampel menunjukkan sebagian besar pasien dalam penelitian ini memiliki *stage* PGK tingkat 3b (26,9%) dan 4 (28,2%). Berdasarkan temuan studi lain di Brazil juga menunjukkan hal yang sama, yaitu sebagian besar pasien ISK memiliki

PKG *stage* 4 sebesar 37,4% (19). Namun, terdapat sedikit perbedaan pada hasil penelitian yang dilakukan di Turki; pasien ISK dengan PGK *stage* 4 dan 5 hanya sebesar 13,4% dan 8%, mayoritas subjek penelitian memiliki PGK *stage* 3 sebesar 37,0% (22). Hal tersebut mungkin disebabkan oleh adanya perbedaan geografis dan genetik pada populasi Brazil, Turki, dan Indonesia.

Hasil penelitian ini menunjukkan hampir seluruh subjek memiliki setidaknya satu penyakit komorbid selain PGK. Riwayat penyakit penyerta atau komorbid pada penelitian ini didapatkan dari kode ICD-10 serta diagnosis dan anamnesis dokter yang tertulis dalam resume rekam medis pasien. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, hampir seluruh subjek dalam penelitian ini memiliki setidaknya satu penyakit komorbid selain PGK atau bisa disebut sebagai multimorbiditas. Kemudian, jumlah riwayat komorbid selain PGK dikategorikan berdasarkan median data. Jumlah riwayat komorbid selain PGK ≤ 2 terdapat pada 41 pasien (52,6%). Berdasarkan komorbid, terdapat 4 komorbid yang paling banyak dialami oleh pasien, yaitu diabetes, hipertensi, dispepsia, dan anemia. Karakteristik pasien secara lengkap dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik Klinis Sampel Penelitian

Karakteristik	Jumlah Pasien (n = 78)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
> 18-60	41	52,6
> 60	37	47,4
Jenis Kelamin		
Laki - laki	28	35,9
Perempuan	50	64,1
LFG (ml/min/1,73 m ²)		
60-89 (<i>stage</i> 2)	6	7,7
45-59 (<i>stage</i> 3a)	13	16,7
30-44 (<i>stage</i> 3b)	21	26,9
15-29 (<i>stage</i> 4)	22	28,2
< 15 (<i>stage</i> 5)	16	20,5
Jumlah komorbid selain PGK		
≤ 2 komorbid	41	52,6
> 2 komorbid	37	47,4
Komorbid selain PGK		
Diabetes	34	43,6
Hipertensi	24	30,8
Dispepsia	19	24,4
Anemia	13	16,67
Lainnya	107	137,2
Tidak ada komorbid	2	2,6

Menurut studi lain di Brazil terhadap pasien PGK, individu hipertensi memiliki 4,17 kali lebih mungkin mengalami ISK dibandingkan dengan individu non-hipertensi dan penderita diabetes 1,99 kali lebih mungkin terkena ISK dibandingkan dengan non-penderita diabetes. Hipertensi dan diabetes dianggap dapat meningkatkan kerusakan ginjal dan mempercepat perkembangan PGK (19). Komplikasi hipertensi pada pasien PGK terjadi karena kurangnya kemampuan ginjal pasien untuk meregulasi tekanan darah (23). Penelitian lain menunjukkan bahwa dispepsia sering dialami oleh pasien PGK terutama yang sedang menjalani dialisis, namun faktor spesifik antara perkembangan dispepsia pada pasien PGK masih belum diketahui secara jelas (24). Penurunan kadar Hb pada pasien PGK *stage* 3-5 umum terjadi dikarenakan kurangnya produksi hormon

eritropoietin oleh ginjal yang diperlukan dalam produksi eritrosit (25).

Profil Penggunaan Obat Pasien ISK dengan CKD

Berdasarkan hasil yang terdapat pada **Tabel 2**, pemberian antibiotik yang paling banyak digunakan oleh pasien rawat inap ISK dengan PGK berasal dari golongan beta-laktam berupa sefalosporin dengan seftriakson sebagai antibiotik terbanyak, yaitu sebanyak 32 pasien (41%). Penggunaan kedua terbanyak yang juga berasal dari golongan sefalosporin yaitu sefoperazon sebanyak 31 pasien (39,7%). Seftriakson dan sefoperazon merupakan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki aktivitas spektrum yang luas sehingga antibiotik tersebut biasa digunakan sebagai terapi empirik saat pasien yang terindikasi infeksi masuk ke rumah sakit (21).

Tabel 2. Profil Pereseapan Obat Antibiotik Pasien ISK dengan PGK

Nama Obat	Jumlah Pasien (n=78)	Persentase (%)
Golongan Fluorokuinolon	11	14,1
Levofloksasin	9	11,5
Siprofloksasin	2	2,6
Golongan Sefalosporin	76	97,4
Seftriakson	32	41
Sefoperazon	31	39,7
Sefiksim	7	9
Sefuroksim	4	5,1
Sefotaksim	1	1,3
Seftazidim	1	1,3
Golongan Makrolida	4	5,1
Azitromisin	4	5,1
Golongan Karbapenem	2	2,6
Meropenem	1	1,3
Imipenem+silastatin	1	1,3
Golongan Aminoglikosida	2	2,6
Gentamisin sulfat	2	2,6

Golongan antibiotik terbanyak berikutnya yang digunakan pasien yaitu antibiotik fluorokuinolon berupa levofloksasin sebanyak 9 pasien (11,5%) dan siprofloksasin sebanyak 2 pasien (2,6%). Antibiotik levofloksasin banyak digunakan dan disetujui dalam pengobatan ISK komplikata dan pielonefritis akut (26). Selain itu, levofloksasin dapat terdistribusi ke seluruh tubuh dalam konsentrasi yang tinggi sehingga masuk dan menembus ke dalam jaringan sasaran dengan

baik (21). Manfaat obat ini adalah untuk mengobati infeksi berat, dan aman digunakan pada dosis rendah dengan rentang waktu yang pendek (8).

Golongan antibiotik lainnya yaitu berasal dari golongan makrolida. Dari golongan tersebut hanya digunakan 1 jenis antibiotik berupa azitromisin. Berdasarkan pedoman tata laksana ISK 2021, azitromisin biasa ditambahkan dalam

pengobatan uretritis (bakteri penyebab infeksi saluran kemih menyebar dari anus ke uretra) sebagai antibiotika anti-klamidia (27). Golongan antibiotik selanjutnya merupakan golongan beta-laktam karbapenem berupa meropenem dan imipenem/silastatin. Suatu penelitian menemukan bahwa meropenem/vaborbaktam memiliki tingkat keberhasilan terapi yang tinggi untuk ISK komplikata yang umumnya disebabkan oleh uropatogen resisten- karbapenem (28).

Berdasarkan penelitian juga ditemukan bahwa pasien ISK dengan PGK rawat inap lebih banyak yang hanya menerima 1 jenis antibiotik saja untuk penanganan ISK. Pasien yang menerima lebih dari 2 jenis antibiotik mungkin ditujukan untuk penyakit penyerta lain pada pasien yang juga memerlukan terapi antibiotik, seperti pneumonia dan sepsis. Selain itu, banyaknya antibiotik juga dapat disebabkan oleh adanya penggantian jenis obat antibiotik karena antibiotik sebelumnya tidak menunjukkan perbaikan terhadap pasien atau penambahan jenis antibiotik untuk dikombinasikan dengan antibiotik lainnya agar dapat meningkatkan keberhasilan terapi pada pasien. Diketahui bahwa kombinasi antibiotik terbanyak yang digunakan pada subjek penelitian ini yaitu kombinasi antara antibiotik golongan fluorokuinolon dan golongan sefalosporin generasi ketiga. Menurut Fish *et al.*, kombinasi kedua golongan tersebut bersifat sinergis melawan *P. aeruginosa*, termasuk *strain* yang resisten terhadap satu atau kedua agen dalam kombinasi (29).

Pemilihan berbagai antibiotik ini sudah sesuai dengan PPAB (Pedoman Penggunaan Antibiotik) yang berlaku pada rumah sakit tersebut. Namun, khusus penggunaan gentamisin sulfat pada pasien PGK harus dilakukan dengan hati-hati. Penelitian yang dilakukan oleh Ingrasciotta terhadap populasi PGK di Italia mengatakan bahwa gentamisin sulfat termasuk ke dalam daftar obat nefrotoksik yang dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit ginjal (30).

Evaluasi Penyesuaian Dosis Antibiotik

Hasil analisis kesesuaian dosis antibiotik yang dilakukan pada 76 sampel penelitian dapat dilihat pada **Tabel 3**. Dua sampel penelitian tidak dilakukan analisis karena kurangnya data pada pasien untuk perhitungan dosis. Analisis kesesuaian dosis menunjukkan bahwa mayoritas dosis antibiotik yang diberikan sudah sesuai dengan pedoman yang ada, yaitu sebanyak 63 pasien (82,9%). Pada penelitian ini ditemukan antibiotik yang seluruh peresepannya sudah sesuai dengan dosis yang dianjurkan, yaitu siprofloksasin, sefotaksim, azitromisin, dan imipenem silastatin. Penyesuaian dosis yang tidak sesuai ditemukan pada penggunaan levofloksasin, seftazidim, seftriakson, sefoperazon. Ketidaktepatan dosis ini berupa kekuatan dosis yang terlalu besar untuk sekali pemberian ataupun frekuensi pemberian yang terlalu banyak. Frekuensi pemberian obat pada pasien PGK perlu diturunkan atau diperpanjang agar memungkinkan obat tersebut untuk dieliminasi secara memadai sebelum diberikan dosis berikutnya (31).

Tabel 3. Kesesuaian Dosis Antibiotik Pasien ISK dengan PGK

Kelas Obat	Nama Obat		Kesesuaian Dosis Obat, n (%)	
			Sesuai	Tidak Sesuai
Fluorokuinolon	Levofloksasin	N = 9	4 (44,4)	5 (55,6)
Levofloksasin	Siprofloksasin	N = 2	2 (100,0)	0 (0,0)
Sefalosporin	Sefuroksim	N = 4	3 (75,0)	1 (25,0)
	Sefiksim	N = 7	5 (71,4)	2 (28,6)
	Seftriakson	N = 32	31 (96,9)	1 (3,1)
	Sefoperazon	N = 31	29 (93,5)	2 (6,5)
	Sefotaksim	N = 1	1 (100,0)	0 (0,0)
	Seftazidim	N = 1	0 (0,0)	1 (100,0)
Makrolida	Azitromisin	N = 4	4 (100,0)	0 (0,0)
Karbapenem	Meropenem	N = 1	0 (0,0)	1 (100,0)
Makrolida	Imipenem+silastatin	N = 1	1 (100,0)	0 (0,0)

Apabila frekuensi pemberian antibiotik kurang dari yang seharusnya akan mengakibatkan resistensi bakteri karena antibiotik tidak dapat mencapai kadar konsentrasi hambat minimum (KHM) bakteri dalam darah, dan jika pemberian melebihi frekuensi akan meningkatkan risiko efek samping dan biaya penggunaan obat (21).

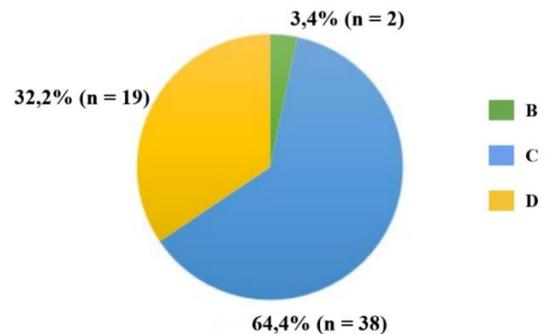
Analisis faktor yang memengaruhi kesesuaian dosis pada **Tabel 5** menunjukkan bahwa *stage* PGK memberikan pengaruh yang bermakna terhadap kesesuaian penggunaan dosis antibiotik ($p= 0,04$). Kelompok pasien dengan *stage* PGK 4-5 cenderung 4,74 kali lebih tinggi untuk menerima dosis antibiotik tidak sesuai. Hasil analisis ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Getachew *et al.* yaitu *stage* PGK memberikan pengaruh yang signifikan terhadap praktik penyesuaian dosis obat ($p= 0,012$) (32). Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya penurunan fungsi ginjal yang lebih signifikan pada pasien PGK *stage* 4-5 sehingga lebih dibutuhkan penyesuaian dosis yang lebih kompleks.

Selain itu, lama rawat inap juga memengaruhi kesesuaian penggunaan dosis antibiotik ($p=0,032$). Kelompok pasien dengan lama rawat inap >6 hari memiliki kecenderungan 5,067 kali lebih besar untuk menerima dosis antibiotik tidak sesuai dibandingkan pasien dengan lama rawat inap 1-6 hari. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Saleem & Masood dimana nilai p yang diberikan sebesar 0,540 sehingga tidak adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut (33). Perbedaan hasil dari penelitian ini dapat disebabkan oleh perbedaan cara pengelompokan pasien, karakteristik pasien yang digunakan, serta analisis statistik yang dilakukan.

Potensi Interaksi Antibiotik

Hasil analisis menunjukkan bahwa potensi interaksi obat terjadi pada 34 pasien (43,6%) dengan jumlah kasus interaksi obat sebanyak 59. Mayoritas interaksi obat antibiotik berada pada kategori C (pantau terapi/*moderate*), yaitu sebanyak 38 interaksi obat (64,4%). Contoh interaksi kategori C dengan frekuensi terbanyak pada penelitian ini yaitu interaksi antara

sefoperazon dengan furosemid sebanyak 13 pasien (22,0%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zeleke *et al.*, jenis obat terbanyak yang diresepkan pada pasien rawat inap PGK adalah furosemid (34). Sementara itu, pasien dengan ISK sering diresepkan antibiotik sefalosporin karena memiliki spektrum aktivitas yang luas. Antibiotik golongan sefalosporin saat digunakan bersama dengan obat golongan diuretik *loop* (diuretik kuat), seperti furosemid, dapat berisiko meningkatkan risiko nefrotoksitas atau masalah ginjal. Risiko ini terjadi terutama pada kelompok lanjut usia dan individu dengan gangguan fungsi ginjal karena furosemid dapat menurunkan tingkat ekskresi sefalosporin sehingga tingkat konsentrasi serum obat menjadi lebih tinggi. Walaupun interaksi obat ini bersifat moderat, untuk meminimalisasi efek tersebut, tenaga kesehatan harus rutin melakukan pemantauan berkala fungsi ginjal, terutama pada pasien yang menggunakan sefalosporin dosis tinggi (35).



Gambar 1. Distribusi Potensi Interaksi Obat Antibiotik Pasien ISK dengan PGK

Interaksi obat antibiotik kategori D terbanyak pada penelitian ini salah satunya yaitu interaksi antara levofloksasin dengan ondansetron sebanyak 5 pasien (8,5%). Diketahui bahwa penggunaan levofloksasin bersamaan dengan obat yang dapat memperpanjang interval QT lainnya, seperti ondansetron dan domperidon, dapat meningkatkan risiko perpanjangan interval QT yang menyebabkan risiko efek samping jantung termasuk aritmia dan torsade de pointes. Selain itu, pasien dapat mengalami toksisitas yang lebih berat sehingga kombinasi obat tersebut sebaiknya dihindari atau gunakan obat alternatif. Apabila kedua obat tersebut perlu diberikan secara bersamaan maka pemantauan EKG harus

dilakukan (35). Karena interaksi mayor dapat membahayakan nyawa pasien, maka pemantauan khusus oleh tenaga kesehatan lebih diperlukan terhadap jenis interaksi ini dibandingkan interaksi minor dan moderat yang umumnya masih dapat diterima pada praktik lapangan di rumah sakit. Data potensi interaksi obat mayor yang ditemukan pada penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Berdasarkan analisis faktor yang dapat dilihat pada **Tabel 5**, potensi interaksi antibiotik secara signifikan terjadi lebih sering pada pasien perempuan, *stage* PGK 4-5, jumlah komorbid >2, dan jumlah obat yang diresepkan >10. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa jenis kelamin memiliki hubungan dengan potensi interaksi obat (36).

Tabel 4. Potensi Interaksi Obat Antibiotik Kategori D (Mayor) Pasien ISK dengan PGK di RSUD Pasar Rebo

Obat Antibiotik	Obat Lainnya	Hasil Interaksi	Frekuensi
Levofloksasin	Domperidon	(Farmakodinamik) Meningkatkan risiko perpanjangan interval QT	1
	Deksametason	(Farmakodinamik) Peningkatkan efek toksik dari levofloksasin, terutama risiko tendonitis dan ruptur tendon	1
	Ondansetron	(Farmakodinamik) Meningkatkan risiko perpanjangan interval QT	5
	Iopamidol	(Farmakodinamik) Peningkatan risiko kejang	1
	Insulin	(Farmakokinetik) Meningkatkan risiko hipoglikemia/hiperglikemia dan mengurangi efek terapeutik dari insulin	2
Siprofloksasin	Aminofilin	(Farmakokinetik) Peningkatan konsentrasi plasma dan toksisitas teofilin	1
Sefoperazon	Heparin	(Farmakodinamik) Peningkatan risiko pendarahan	2
Seftazidim	Furosemid	(Farmakodinamik) Peningkatan risiko toksisitas terhadap ginjal	1
Sefuroksim	Heparin	(Farmakodinamika) Peningkatan efek terapeutik heparin	1
Azitromisin	Ondansetron	(Farmakodinamik) Meningkatkan risiko perpanjangan interval QT	2
	Simvastatin	(Farmakokinetik) Meningkatkan risiko miopati (<i>rhabdomyolysis</i>) dari simvastatin	1
	Domperidon	(Farmakodinamik) Meningkatkan risiko perpanjangan interval QT	1

Sumber: IBM Micromedex; Lexicomp Medscape, telah diolah kembali

Tabel 5. Hubungan faktor lain dengan kesesuaian pemberian dosis dan potensi interaksi obat antibiotik pasien ISK dengan PGK

Faktor	Kesesuaian Dosis		Potensi Interaksi Obat	
	<i>p-value</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>p-value</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>
Usia	1,000 ^b	0,885	0,774 ^b	1,267
Jenis Kelamin	0,359 ^c	2,051	0,007 ^{b*}	4,667
Stage PGK	0,041 ^{b*}	4,744	0,024 ^{b*}	3,208
Jumlah Riwayat Komorbid selain PGK	0,153 ^b	3,000	0,046 ^{b*}	2,827
Lama Rawat Inap	0,032 ^{b*}	5,067	0,123 ^b	2,269
Jumlah Obat	0,062 ^b	3,913	0,031 ^{b*}	3,061

Keterangan : *p* = nilai signifikansi; ^aberbeda bermakna ($p < 0,05$); OR = Odds Ratio; ^b = Continuity Correction Uji Chi-Square; ^c = Fisher's Exact Test

Pasien dengan stadium PGK lebih tinggi rentan mengalami interaksi obat karena komplikasi yang timbul dari progresivitas penyakit yang dialaminya seringkali membuat pasien memerlukan resep obat tambahan (37). Pasien dengan jumlah komorbid dan jumlah penggunaan obat yang lebih banyak berdasarkan penelitian lain juga dapat meningkatkan terjadinya potensi interaksi obat (38, 39).

Apoteker memiliki peranan yang besar dalam upaya pencegahan terjadinya kesalahan pemberian dosis antibiotik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Apoteker dapat berperan untuk melakukan skrining secara klinis terkait resep yang diberikan oleh dokter dan memberikan rekomendasi kepada dokter untuk dosis antibiotik yang tidak sesuai. Berdasarkan studi yang dilakukan di Jeddah, apoteker memiliki peranan untuk dapat mengoreksi terjadinya kesalahan kesesuaian dosis pada gangguan ginjal sebesar 44,2% (40). Selain itu, PPRA (Program Pengendalian Resistensi Antimikroba) di rumah sakit juga berperan untuk membuat suatu regulasi dan edukasi kepada tenaga kesehatan terkait penggunaan dosis antibiotik yang tepat misalnya dengan melakukan optimalisasi dosis antibiotik berdasarkan hasil pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD) pasien (41).

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu data yang diambil merupakan data retrospektif sehingga memungkinkan adanya ketidaklengkapan informasi yang diperoleh dari data resep, hasil laboratorium, dan terutama

rekam medis pasien karena rumah sakit masih menyediakan data tersebut dalam bentuk non elektronik. Data yang tidak lengkap, di antaranya adalah status hemodialisa dan jenis ISK dari rekam medis. Selain itu, analisis hubungan faktor atau karakteristik pasien dengan dosis dan interaksi obat dalam penelitian ini hanya dilakukan secara bivariat, yaitu analisis dilakukan pada setiap variabel tanpa mempertimbangkan variabel lainnya. Analisis multivariat dalam hal ini perlu dilakukan untuk meminimalisasi bias, tetapi analisis tersebut tidak dilakukan karena jumlah sampel yang terbatas. Adapun keterbatasan tersebut menjadi ruang untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

Kesimpulan

Sebanyak 17,1% pasien menerima dosis antibiotik yang tidak sesuai dan 43,6% mengalami potensi interaksi obat. Penerapan praktik pemberian antibiotik pasien ISK dengan PGK sudah cukup baik. Praktik ini dapat ditingkatkan lagi dengan melakukan pemantauan obat dan pasien secara ketat, terutama terkait penyesuaian dosis dan potensi interaksi obat. Selain itu, apoteker dan PPRA di rumah sakit memiliki peranan penting dalam mencegah terjadinya kesalahan dosis dalam penggunaan antibiotik pada gangguan ginjal.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) yang telah memberikan kesempatan penulis untuk

mempresentasikan penelitian ini di Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) IAI 2023.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Sumber Pendanaan

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan pendanaan dari pihak manapun.

Referensi

1. Tan, C. W., & Chlebicki, M. P. Urinary tract infections in adults. *Singapore medical journal*. 2016; 57(9), 485–490. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016153>
2. Paucar, Y. Comorbidities Associated with Urinary Tract Infections by Positive Escherichia Coli Blee, in Internal Medicine Service, Ate Vitarte Hospital. 2017-2018. *Journal of the Faculty of Human Medicine of the Ricardo Palma University*; 2019; 19(3):48-52.
3. Yang, X., Chen, H., Zheng, Y., Qu, S., Wang, H., & Yi, F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Frontiers in public health*. 2022; 10, 888205. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.888205>
4. *KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease*. New York, NY: Nature Publ. Group; 2020.
5. Shankar, M., Narasimhappa, S., & N.S., M. Urinary tract infection in chronic kidney disease population: A clinical observational study. *Cureus*. 2021; doi:10.7759/cureus.12486
6. Scherberich et al. Urinary tract infections in patients with renal insufficiency and dialysis – epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *GMS Infectious Diseases* 2021, 2021; Vol. 9, ISSN 2195-8831.
7. Tamadon, M. Immunity and chronic kidney disease. *Immunopathologia Persa*. Department of Internal Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran. 2016; 2(2):e16.1
8. Nawakasari, N., & Nugraheni, A. Y. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien infeksi Saluran Kemih di instalasi rawat inap RSUP x di Klaten Tahun 2017. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2019; 16(1), 38-48.
9. Aloy, B., Launay-Vacher, V., Bleibtreu, A., Bortolotti, P., Faure, E., Filali, A., . . . Lemaigen, A. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Médecine Et Maladies Infectieuses*. 2020; 50(4), 323-331. Doi:10.1016/j.medmal.2019.06.010.
10. Pasangka, I. T., Tjitrosantoso, H., & Lolo, W. A. Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Rawat Inap di RSUP prof. dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmacon*. 2017; 6(4), 2302-2493.
11. Hassan, Z., Ali, I., Ullah, A. R., Ahmed, R., Zar, A., Ullah, I., Rehman, S., Khan, A. U., Ullah, R., & Hanif, M. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*, 2021; 13(2), e13449. <https://doi.org/10.7759/cureus.13449>
12. Chahine, B. Antibiotic dosing adjustments in hospitalized patients with chronic kidney disease: A retrospective chart review. *International Urology and Nephrology*, 2021; 54(1), 157-163. doi:10.1007/s11255-021-02834-6
13. Adiana, S., & Maulina, D.. Klasifikasi Permasalahan Terkait Obat (drug related problem/drps): Review. *Indonesian Journal of Health Science*, 2022; 2(2), 54-58. doi:10.54957/ijhs.v2i2.238
14. García-Agudo, R., Panizo, N., Proy Vega, B., García Martos, P., & Fernández Rodríguez, A. Infección del Tracto urinario en la enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana De Nefrología*. 2020; 7(1), 70-83. doi:10.22265/acnef.7.1.264
15. Arjumand, M., Ali, G. M., Dutta, P. K., Hassan, M. H., Hasan, K. M., & Barua, B. K. (2021). Pattern of UTI in chronic kidney disease: Experience from a tertiary care hospital, Bangladesh. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*,

- 2021; 20(1), 41–45.
doi:10.3329/cmoshmcj.v20i1.53586
16. Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*, 2013; 9(5), 10.2217/ahe.13.38. <https://doi.org/10.2217/ahe.13.38>
 17. Gajdács, M., Ábrók, M., Lázár, A., & Burián, K. Urinary tract infections in elderly patients: A 10-year study on their epidemiology and antibiotic resistance based on the who access, watch, reserve (aware) classification. *Antibiotics*. 2021; 10(9), 1098. doi:10.3390/antibiotics10091098.
 18. Setyorini, H., Mardiana, N., & Tjempakasari, A. (2019). Risk factors for urinary tract infection in hospitalized patients. *Biomolecular and Health Science Journal*, 2019; 2(1), 4. doi:10.20473/bhsj.v2i1.11549
 19. Coutinho, G. M., Silva, E. C., Campanharo, C. R., Belasco, A. G., Fonseca, C. D., & Barbosa, D. A. Urinary tract infection in patients with chronic kidney disease under Conservative treatment. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2022; 75(3). doi:10.1590/0034-7167-2021-0065
 20. More, A., Dulani, A., Gadekar, K., Kulkarni, S. Urinary tract infection in chronic kidney disease. 2018. doi:10.21275/ART20192998
 21. Hartanti, R. D., Oktavia, N., & Fraga, A. D. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Instalasi Rawat Inap RSUD SOE. *CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*. 2020; 3(2).
 22. Hsiao, Chih-Yen; Lin, Hsing-Lin; Lin, Yen-Ko; Chen, Chao-Wen; Cheng, Yuan-Chia; Lee, Wei-Che; and WU, TZU-CHIN. (2014) "Urinary tract infection in patients with chronic kidney disease," *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2014; Vol. 44: No. 1, Article 25. <https://doi.org/10.3906/sag-1303-51>
 23. National Kidney Foundation. High Blood Pressure and Chronic Kidney Disease (For People with CKD stage 1-4). New York; 2010.
 24. Bacci, M., & Chehter, E. Dyspepsia among patients with chronic kidney disease: A Cross Sectional Study. *International Archives of Medicine*. 2013; 6(1), 43. doi:10.1186/1755-7682-6-43
 25. Dewi, N., Yenny, L., Cahyawati, P. Hubungan Kadar Kreatinin dan Ureum dengan Derajat Anemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Sanjiwani Gianyar. *e-Journal AMJ (Aesculapius Medical Journal)*. 2023; 3 (1)
 26. McGregor, J. C., Allen, G. P., & Bearden, D. T. Levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Therapeutics and clinical risk management*, 2008; 4(5), 843–853. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3426>
 27. Seputra, K., Tarmono, Noegroho, B., Mochtar, C., Wahyudi, I., Renaldo, J.,...Warli, S. Panduan Tatalaksana Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria. Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) 2021.
 28. Tan, X., Pan, Q., Mo, C., Li, X., Liang, X., Li, Y., Lan, Y., & Chen, L. Carbapenems vs alternative antibiotics for the treatment of complicated urinary tract infection. *Medicine*, 2020; 99(2). doi:10.1097/md.00000000000018769
 29. Fish, D. N., Choi, M. K., & Jung, R. Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2002; 50(6), 1045–1049. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf211>
 30. Ingrassiotta, Y., Sultana, J., Giorgianni, F., Caputi, A. P., Arcoraci, V., Tari, D. U., Linguiti, C., Perrotta, M., Nucita, A., Pellegrini, F., Fontana, A., Cavagna, L., Santoro, D., & Trifirò, G. The burden of nephrotoxic drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: a retrospective population-based study in Southern Italy. *PloS one*, 2014; 9(2), e89072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089072> Ingrassiotta, 2014
 31. Munar, M., & Singh, H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007;75:1487-96. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/>

- 2007/0515/p1487.html#afp20070515p1487-b1
32. Getachew, H., Tadesse, Y., & Shibeshi, W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC nephrology*, 2015; 16, 158. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0155-9>
33. Saleem, A & Masood, I. (2016). Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis. *PLoS ONE*, 2016; 11(7): e0158677. doi:10.1371/journal.pone.0158677
34. Zeleke, T. K., Birhan, T. Y., & Abdela, O. A. Medicine dose adjustment practice and associated factors among renally impaired patients in Amhara regional state, Ethiopia. *International Journal of Nephrology*, 2021; 1-9. doi:10.1155/2021/8238250
35. IBM Micromedex. In *Micromedex: Drug Interactions 2023*
36. Paul, S., Rudra, A., Bhattacharjee, S., Thunga, G., Attur, R. P., & Kunhikatta, V. *Development of a Multivariable Prediction Model to Assess Potential Drug-Drug Interactions in Chronic Kidney Disease Patients*. 2022; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1752892/v1>
37. Marquito, A. B., Fernandes, N. M., Colugnati, F. A., & Paula, R. B. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014; 36(1), 26-34. doi:10.5935/0101-2800.20140006
38. Rasool, M. F., Rehman, A. ur, Khan, I., Latif, M., Ahmad, I., Shakeel, S., ... Hussain, R. Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PLOS ONE*. 2023; 18(1). doi:10.1371/journal.pone.0276277
39. Santos-Díaz, G., Pérez-Pico, A. M., Suárez-Santisteban, M. Á., García-Bernalt, V., Mayordomo, R., & Dorado, P. Prevalence of potential drug-drug interaction risk among chronic kidney disease patients in a Spanish hospital. *Pharmaceutics*. 2020; 12(8), 713. doi:10.3390/pharmaceutics12080713
40. Alqurashi, Bashaer Y., et al. "The impact of role of pharmacists in renal dosage adjustment program on renal drug dosing errors: a quasi-experimental study." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2021; 32.1, 111-117.
41. Ha, David R., Nina M. Haste, and Daniel P. Gluckstein. "The role of antibiotic stewardship in promoting appropriate antibiotic use." *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019; 13.4, 376-383.