

Penyesuaian Dosis Antibiotik pada Pasien Sepsis dengan *Acute Kidney Injury* dan *Continuous Renal Replacement Therapy*

Hadiyatun Nuroniyah, Fetty Rosanty, Izza Nadhirotul Aribah

Magister Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl Dr. Soeparno Karangwakal, Purwokerto 53123, Indonesia

ARTICLE HISTORY

Received: 30 March 2026

Revised: 09 April 2026

Accepted: 20 April 2026

*corresponding author

Email:

izzanadhirotularibah@gmail.com

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening condition frequently complicated by acute kidney injury (AKI), resulting in substantial alterations in antibiotic pharmacokinetics. In critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy (CRRT), antibiotic dosing becomes increasingly challenging because drug disposition is affected by both sepsis-related physiological changes and extracorporeal drug removal. This narrative review aimed to summarize current evidence regarding antibiotic dose adjustment in septic patients with AKI receiving CRRT and to discuss strategies for optimizing antimicrobial therapy. A narrative literature review was conducted using publications retrieved from PubMed and Scopus within the last ten years. The selected literature was analyzed to evaluate pharmacokinetic alterations, CRRT-related factors affecting antibiotic clearance, and dosing recommendations for commonly prescribed antibiotics, including meropenem, piperacillin/tazobactam, sefepim, and vancomycin. The reviewed evidence demonstrated that increased volume of distribution, hypoalbuminemia, augmented renal clearance, CRRT modality, effluent rate, membrane characteristics, and protein binding substantially influence antibiotic exposure and pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment. Current evidence supports individualized dosing strategies using loading doses, prolonged or continuous infusion, and therapeutic drug monitoring to optimize therapeutic efficacy while minimizing toxicity and antimicrobial resistance. Appropriate antibiotic dose adjustment based on patient characteristics and CRRT parameters is essential to improve clinical outcomes in septic patients with AKI.

Keywords: benefit–risk assessment; COPD; pneumonia; systemic corticosteroid.

Copyright@author



PENDAHULUAN

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak teratur (*dysregulated host response*) terhadap infeksi. Berdasarkan konsensus *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3), diagnosis sepsis ditegakkan apabila terdapat infeksi yang disertai peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 poin dari kondisi awal (Singer et al., 2016). Sepsis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis di seluruh dunia serta berkontribusi terhadap tingginya angka perawatan di *intensive care unit* (ICU). Pada kondisi yang lebih berat, sepsis dapat berkembang menjadi syok sepsis yang ditandai dengan gangguan sirkulasi dan metabolik berat sehingga meningkatkan risiko kematian secara signifikan. Oleh karena itu, *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021 menekankan pentingnya identifikasi dini infeksi dan pemberian terapi antimikroba yang tepat sebagai bagian utama tatalaksana sepsis dan syok sepsis (Levy et al., 2018).

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka kejadian dan mortalitas yang tinggi. Analisis *Global Burden of Disease* (GBD) melaporkan bahwa pada tahun 2017 terdapat sekitar 48,9 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia, yang setara dengan hampir 20% dari seluruh kematian global (Rudd et al., 2020). Meskipun terjadi perkembangan dalam diagnosis dan tata laksana pasien kritis, sepsis

tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien yang dirawat di ICU, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah. Selain meningkatkan angka kematian, sepsis juga berkontribusi terhadap peningkatan lama rawat inap, penggunaan sumber daya kesehatan, serta beban ekonomi yang signifikan bagi sistem pelayanan kesehatan (Levy et al., 2018).

Salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien sepsis adalah *acute kidney injury* (AKI). Sepsis saat ini merupakan penyebab tersering AKI pada pasien yang dirawat di ICU, dengan angka kejadian mencapai 40–50% dari seluruh kasus sepsis (Philpott et al., 2019). Kejadian AKI pada pasien sepsis diketahui berhubungan dengan peningkatan mortalitas, perpanjangan lama rawat inap, peningkatan biaya pengobatan, serta penurunan kualitas hidup pasien setelah keluar dari rumah sakit. Selain itu, pasien yang mengalami AKI selama episode sepsis memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi penyakit ginjal kronis di kemudian hari (Zarbock et al., 2023).

Patogenesis AKI pada sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial. Berbeda dengan konsep klasik yang menitikberatkan pada hipoperfusi ginjal sebagai penyebab utama cedera ginjal, penelitian terkini menunjukkan bahwa AKI pada sepsis melibatkan interaksi kompleks antara inflamasi sistemik, gangguan mikrosirkulasi ginjal, disfungsi endotel, stres oksidatif, aktivasi sistem imun yang berlebihan, serta perubahan metabolik yang menyebabkan cedera tubular akut (Philpott et al., 2019; Zarbock et al., 2023). Proses inflamasi yang berlangsung secara sistemik menyebabkan gangguan perfusi jaringan dan perubahan fungsi seluler yang pada akhirnya memperburuk kerusakan ginjal dan meningkatkan risiko kegagalan organ multipel.

Keberadaan AKI memberikan tantangan tersendiri dalam pengelolaan terapi antibiotik pada pasien sepsis. Sebagian besar antibiotik yang digunakan dalam tata laksana sepsis, seperti meropenem, piperacillin/tazobactam, sefepim diekskresikan melalui ginjal sehingga perubahan fungsi ginjal dapat memengaruhi konsentrasi obat di dalam tubuh (Sulaiman et al., 2025). Penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan akumulasi obat dan meningkatkan risiko toksisitas, sedangkan pemberian dosis yang terlalu rendah dapat menyebabkan konsentrasi antibiotik tidak mencapai target terapeutik sehingga meningkatkan risiko kegagalan terapi, persistensi infeksi, dan munculnya resistensi antimikroba. Oleh karena itu, optimalisasi dosis antibiotik merupakan salah satu aspek penting dalam tata laksana pasien sepsis dengan AKI.

Selain disfungsi ginjal, pasien sepsis juga mengalami berbagai perubahan fisiologis yang dapat memengaruhi farmakokinetik antibiotik. Peningkatan permeabilitas kapiler akibat respons inflamasi sistemik serta pemberian cairan resusitasi dalam jumlah besar dapat meningkatkan *volume of distribution* antibiotik hidrofilik sehingga konsentrasi obat dalam plasma menurun dan target farmakokinetik/farmakodinamik (*pharmacokinetic/pharmacodynamic*, PK/PD) menjadi lebih sulit dicapai (Sulaiman et al., 2025). Kondisi hipoalbuminemia yang sering ditemukan pada pasien sepsis juga dapat meningkatkan fraksi bebas obat sehingga memengaruhi distribusi dan eliminasi antibiotik. Selain itu, sebagian pasien kritis mengalami *augmented renal clearance* (ARC), yaitu peningkatan klirens ginjal yang menyebabkan eliminasi antibiotik berlangsung lebih cepat dibandingkan kondisi normal dan berpotensi menghasilkan kadar obat yang subterapeutik (Bilbao-Meseguer et al., 2018; Mahmoud & Shen, 2017). Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan dosis antibiotik standar sering kali tidak lagi sesuai untuk pasien sepsis.

Pada kasus AKI berat, terapi pengganti ginjal sering diperlukan untuk mengatasi kelebihan cairan, gangguan elektrolit, asidosis metabolik, maupun uremia. Salah satu modalitas yang paling banyak digunakan pada pasien yang tidak stabil secara hemodinamik adalah *continuous renal replacement therapy* (CRRT). Berdasarkan rekomendasi *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021, baik CRRT maupun *intermittent renal replacement therapy* (IRRT) dapat digunakan pada pasien sepsis dengan AKI yang memerlukan terapi pengganti ginjal, dengan pemilihan metode disesuaikan dengan kondisi klinis pasien (Levy et al., 2018). Meskipun demikian, penggunaan CRRT menimbulkan tantangan tambahan karena proses tersebut juga dapat menghilangkan antibiotik dari sirkulasi sistemik melalui mekanisme difusi, konveksi, maupun adsorpsi membran filter, sehingga memengaruhi konsentrasi obat dan keberhasilan terapi (Rungkitwattanakul et al., 2021; Vega Harwood et al., 2025). Perubahan farmakokinetik akibat sepsis dan eliminasi antibiotik selama CRRT menyebabkan penentuan dosis antibiotik menjadi lebih kompleks dibandingkan pada pasien dengan fungsi ginjal normal.

Meskipun berbagai pedoman klinis telah memberikan rekomendasi terkait penggunaan antibiotik pada pasien kritis, penentuan dosis antibiotik yang optimal pada pasien sepsis dengan AKI yang menjalani CRRT masih menjadi tantangan dalam praktik klinis. Variabilitas farmakokinetik yang disebabkan oleh perubahan fisiologis akibat sepsis, gangguan fungsi ginjal, serta eliminasi obat selama CRRT menyebabkan sulitnya mencapai target farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) yang optimal. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi, munculnya resistensi antimikroba, maupun terjadinya toksisitas obat.

Berbagai penelitian telah mengevaluasi perubahan farmakokinetik antibiotik pada pasien sepsis maupun pada pasien yang menjalani CRRT secara terpisah. Namun, hingga saat ini masih terdapat variasi rekomendasi penyesuaian dosis untuk berbagai antibiotik yang umum digunakan pada sepsis, terutama antibiotik β -laktam dan vancomycin, pada pasien dengan AKI yang menjalani CRRT. Perbedaan karakteristik pasien, derajat keparahan sepsis, modalitas CRRT yang digunakan, laju *effluent*, serta target PK/PD yang ingin dicapai menyebabkan belum adanya standar dosis yang sepenuhnya konsisten dalam praktik klinis (Roberts & Roberts, 2014; Sulaiman et al.,

2025). Selain itu, perkembangan konsep *precision dosing* dan *therapeutic drug monitoring* (TDM) dalam beberapa tahun terakhir semakin menunjukkan pentingnya pendekatan individual dalam penentuan dosis antibiotik pada pasien kritis. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi komprehensif terhadap bukti ilmiah terkini untuk memahami tantangan serta strategi optimalisasi dosis antibiotik pada pasien sepsis dengan AKI yang menjalani CRRT. Berdasarkan uraian tersebut, naskah ini ditulis bertujuan untuk mengkaji penyesuaian dosis antibiotik pada pasien sepsis dengan AKI yang menjalani CRRT, membahas pengaruh perubahan farmakokinetik akibat sepsis, dan terapi pengganti ginjal terhadap pencapaian target PK/PD antibiotik. Selain itu, juga mengevaluasi strategi optimalisasi dosis berdasarkan bukti ilmiah terkini guna mendukung efektivitas terapi dan meningkatkan luaran klinis pasien.

Continuous renal replacement therapy (CRRT)

Dalam berbagai laporan farmakokinetik pada pasien kritis, continuous renal replacement therapy (CRRT) diketahui menjadi salah satu sumber variabilitas paparan antibiotik karena terapi ini membentuk jalur eliminasi ekstrakorporeal. Variabilitas tersebut tidak hanya bergantung pada fungsi ginjal residual pasien, tetapi juga pada karakteristik sirkuit CRRT, modalitas yang digunakan, pengaturan laju cairan, dan sifat fisikokimia antibiotik. Oleh karena itu, pembahasan mengenai CRRT dalam narrative review ini diarahkan pada bagaimana parameter terapi tersebut memengaruhi pembersihan antibiotik, sebelum masuk pada strategi dosis spesifik masing-masing obat (Jang et al., 2020).

Membran atau filter merupakan komponen utama CRRT yang menentukan perpindahan zat terlarut dari darah ke cairan dialisis atau ultrafiltrat. Filter bekerja sebagai membran semipermeabel yang memungkinkan molekul tertentu melewati pori membran, sementara komponen darah yang lebih besar tetap dipertahankan dalam sirkulasi. Kemampuan antibiotik melewati filter dipengaruhi oleh ukuran molekul obat, ikatan protein, fraksi bebas obat, dan karakteristik membran yang digunakan. Dengan demikian, filter CRRT tidak hanya berfungsi dalam pembuangan uremic toxin, tetapi juga dapat berkontribusi terhadap penurunan kadar antibiotik selama terapi berlangsung (Corona et al., 2022; Pistolesi et al., 2019).

Mekanisme pembersihan zat terlarut pada CRRT meliputi difusi, konveksi, dan adsorpsi. Difusi terjadi ketika molekul berpindah mengikuti perbedaan konsentrasi antara darah dan cairan dialisis. Mekanisme ini dominan pada *continuous venovenous hemodialysis* (CVVHD). Konveksi terjadi ketika zat terlarut ikut terbawa bersama pergerakan cairan melewati membran akibat tekanan transmembran, sehingga mekanisme ini dominan pada *continuous venovenous hemofiltration* (CVVH). *Continuous venovenous hemodiafiltration* (CVVHDF) menggabungkan difusi dan konveksi, sehingga pembersihan antibiotik dapat dipengaruhi oleh kedua mekanisme tersebut. Selain itu, sebagian antibiotik dapat mengalami adsorpsi pada permukaan membran, terutama pada fase awal penggunaan filter, meskipun kontribusinya bervariasi antar obat dan jenis membran (Li et al., 2020).

Modalitas CRRT memengaruhi eliminasi antibiotik karena setiap modalitas memiliki mekanisme pembersihan yang berbeda. Pada CVVH, pembersihan obat terutama ditentukan oleh ultrafiltration rate dan replacement fluid karena zat terlarut dikeluarkan bersama ultrafiltrat. Pada CVVHD, *dialysate flow rate* menjadi parameter penting karena menentukan besarnya perpindahan obat melalui difusi. Pada CVVHDF, eliminasi antibiotik dipengaruhi oleh kombinasi *dialysate flow rate* dan *ultrafiltration rate* (Jang et al., 2020).

Effluent rate merupakan salah satu parameter operasional yang paling berpengaruh terhadap *clearance* antibiotik selama CRRT. *Effluent rate* menggambarkan total cairan yang keluar dari sistem CRRT, baik berupa dialisis maupun ultrafiltrat sesuai modalitas terapi. Semakin tinggi *effluent rate*, semakin besar jumlah zat terlarut yang dapat dikeluarkan dari sirkulasi. Pada antibiotik yang mudah melewati membran, peningkatan *effluent rate* dapat menyebabkan penurunan konsentrasi plasma dan meningkatkan risiko tidak tercapainya target farmakokinetik/farmakodinamik. Sebaliknya, *effluent rate* yang rendah atau terapi yang sering terhenti dapat mengurangi pembersihan obat dan meningkatkan risiko akumulasi (Jang et al., 2020; Li et al., 2020).

Selain *effluent rate*, posisi dan laju *replacement fluid* juga dapat memengaruhi efisiensi pembersihan obat. *Replacement fluid* yang diberikan sebelum filter dapat menyebabkan hemodilusi, sehingga konsentrasi obat yang mencapai membran menjadi lebih rendah. Sementara itu, pemberian *replacement fluid* setelah filter tidak menyebabkan pengenceran darah sebelum melewati membran. Perbedaan ini dapat memengaruhi perhitungan *clearance* pada modalitas konvektif seperti CVVH dan CVVHDF. Oleh karena itu, detail pengaturan CRRT perlu diperhatikan dalam interpretasi kadar antibiotik dan penyesuaian dosis (Li et al., 2020; Pistolesi et al., 2019).

Karakteristik antibiotik tetap berperan karena tidak semua obat memiliki kemampuan yang sama untuk dibersihkan oleh CRRT. Secara umum, antibiotik dengan berat molekul kecil, ikatan protein rendah, *volume of distribution* rendah, dan fraksi bebas yang tinggi lebih mudah melewati membran CRRT dibandingkan obat dengan molekul besar atau ikatan protein tinggi. Meropenem, sefepim, piperacillin-tazobactam, dan levofloksasin merupakan contoh antibiotik yang banyak digunakan pada pasien sepsis dan memiliki karakteristik fisikokimia yang memungkinkan terjadinya pembersihan melalui CRRT. Namun, besarnya eliminasi tidak hanya ditentukan oleh sifat obat, tetapi juga dipengaruhi oleh parameter terapi seperti jenis membran, modalitas CRRT, *sieving coefficient*, dan *effluent rate* (Al-Shaer et al., 2020; Corona et al., 2022; Jang et al., 2020; Li et al., 2020; Trotman

et al., 2005). Ringkasan karakteristik antibiotik yang relevan dengan eliminasi selama CRRT disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Fisikokimia Antibiotik yang Memengaruhi Eliminasi selama CRRT

Antibiotik	Karakteristik terkait CRRT	Implikasi umum
Meropenem	Molekul relatif kecil, ikatan protein rendah	Berpotensi tereliminasi melalui CRRT, terutama pada <i>effluent rate</i> tinggi
Sefepim	Molekul relatif kecil, ikatan protein rendah	Clearance dapat meningkat selama CRRT
Piperacillin-tazobactam	Molekul relatif kecil-sedang, ikatan protein rendah-sedang	Eliminasi dipengaruhi oleh membran dan <i>effluent rate</i>
Levofloksasin	Molekul relatif kecil, ikatan protein sedang	Dapat tereliminasi, tetapi dipengaruhi juga oleh distribusi dan fungsi ginjal residual

Tabel 1 menunjukkan bahwa keempat antibiotik memiliki karakteristik yang memungkinkan terjadinya eliminasi selama CRRT. Namun, tabel tersebut tidak dimaksudkan untuk menentukan dosis spesifik, melainkan untuk memperlihatkan bahwa potensi pembersihan antibiotik dipengaruhi oleh interaksi antara sifat fisikokimia obat dan parameter CRRT, terutama membran, modalitas terapi, *sieving coefficient*, dan *effluent rate*.

Protein binding juga menentukan jumlah obat yang tersedia untuk dibersihkan oleh CRRT. Obat yang terikat protein plasma tidak mudah melewati membran, sedangkan fraksi bebas lebih mudah berpindah ke ultrafiltrat atau dialisat. Oleh karena itu, antibiotik dengan *protein binding* rendah cenderung memiliki potensi pembersihan lebih besar selama CRRT. Meropenem, sefepim, piperacillin-tazobactam, dan levofloksasin umumnya memiliki ikatan protein rendah hingga sedang, sehingga sebagian obat berada dalam bentuk bebas. Pada pasien kritis, nilai *protein binding* dapat berubah akibat perubahan kadar albumin dan kondisi inflamasi, sehingga estimasi pembersihan antibiotik tetap memerlukan penilaian individual (Pistolesi et al., 2019; Trotman et al., 2005).

Sieving coefficient digunakan untuk menggambarkan kemampuan obat melewati membran pada proses konveksi. Nilai mendekati 1 menunjukkan bahwa obat mudah melewati membran, sedangkan nilai mendekati 0 menunjukkan bahwa obat sulit terfiltrasi. Pada obat dengan ukuran molekul kecil dan ikatan protein rendah, nilai *sieving coefficient* cenderung lebih tinggi karena fraksi bebas obat lebih mudah berpindah bersama ultrafiltrat. Parameter ini penting terutama pada CVVH dan CVVHDF karena kedua modalitas tersebut melibatkan konveksi dalam proses pembersihan zat terlarut (Choi et al., 2009; Li et al., 2020).

Kontinuitas CRRT juga perlu diperhitungkan karena terapi yang diresepkan belum tentu sama dengan terapi yang benar-benar diterima pasien. Dalam praktik klinis, CRRT dapat terhenti akibat clotting filter, prosedur diagnostik, pemindahan pasien, atau masalah teknis pada sirkuit. Ketika terapi berhenti, pembersihan antibiotik melalui jalur ekstrakorporeal ikut menurun. Sebaliknya, apabila CRRT berjalan stabil dengan *effluent rate* tinggi, pembersihan antibiotik dapat meningkat. Oleh karena itu, evaluasi dosis antibiotik perlu mempertimbangkan parameter CRRT aktual, bukan hanya rencana terapi yang tertulis pada awal penggunaan alat.

Rekomendasi Antibiotik

Pada PNPk Tatalaksana sepsis (2017) harus diberikan terapi antibiotik yang rasional khususnya pada populasi khusus seperti pasien dengan penyakit ginjal. Pemberian terapi empiris sepsis berupa antibiotik dengan spektrum luas sebagaimana golongan karbapenem, sefalosporin golongan 4, piperacilin-tazobactam. Obat tersebut dapat diberikan dosis tunggal maupun kombinasi dengan golongan kuinolon.

A. Meropenem

Sulaiman et al., (2025) melakukan penelitian dengan menganalisis variabilitas farmakokinetika meropenem yang sangat besar antar-pasien pada Hari ke-1 (inisiasi) dibandingkan saat kondisi tunak (*steady state*). Fungsi ginjal berupa klirens kreatinin diidentifikasi sebagai kovariat utama yang paling mempengaruhi pembersihan (*clearance*) meropenem di dalam tubuh pasien sepsis. Akumulasi kadar obat meningkat tajam seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Penyesuaian dosis yang agresif berdasarkan fungsi ginjal tidak disarankan pada Hari ke-1 tetap menggunakan dosis penuh/standar sepsis untuk mencapai target terapi awal. Namun, penyesuaian dosis berdasarkan penurunan fungsi ginjal wajib dilakukan pada dosis rumatan (*maintenance*) di hari-hari berikutnya, di mana dosis diturunkan menjadi 500 mg tiap 8 jam atau 500 mg tiap 12 jam disesuaikan secara spesifik dengan laju filtrasi ginjal pasien di ICU untuk mencegah akumulasi toksik.

Peng et al., (2025) melakukan penelitian terhadap farmakokinetik meropenem dan mengoptimalkan dosis untuk kondisi awal dan kondisi tunak pada pasien yang menjalani perawatan intensif. Klirens kreatinin residual (ClCr) pasien memiliki pengaruh signifikan terhadap klirens meropenem, meskipun pasien sedang menjalani CRRT. Pada simulasi target agresif ($100\% \text{ fT} > 4 \text{ MIC}$), rejimen dosis tinggi seperti 2 gram tiap 6 jam atau 2 gram tiap 8 jam menghasilkan probabilitas pencapaian target yang tinggi, namun disertai dengan risiko toksisitas (neurotoksisitas/nefrotoksitas) yang melebihi 20%. Untuk mencapai target standar ($100\% \text{ fT} > \text{MIC}$) dengan risiko toksisitas yang rendah ($<20\%$) pada pasien CRRT dengan ClCr berkisar antara 10–50 mL/min, rejimen yang direkomendasikan adalah 500 mg tiap 6 jam atau 1 gram tiap 8 jam yang diberikan melalui infus diperpanjang (*prolonged or continuous infusion*) selama 2–3 jam.

B. Cefepim

Philpott et al., (2019) melakukan penelitian untuk mengkarakterisasi farmakokinetik populasi sefepim dan pencapaian target pada pasien sakit kritis yang menjalani terapi penggantian ginjal berkelanjutan (CRRT). Studi farmakokinetik observasional prospektif disertai simulasi Monte Carlo (MCS) dilakukan. Untuk mencapai target farmakodinamik agresif $100\% \text{ T} > \text{MIC}$ untuk patogen dengan $\text{MIC} \leq 16 \text{ mg/L}$ (seperti *Pseudomonas aeruginosa*), mereka menunjukkan bahwa infus yang diperpanjang sebesar 2 gram tiap 8 jam setelah dosis pemuatan 2 gram adalah optimal untuk mengatasi pembersihan dialyzer. Mereka menyimpulkan bahwa dosis intermiten standar dapat menyebabkan kekurangan dosis, membuat regimen dosis tinggi yang diperpanjang diperlukan untuk mengoptimalkan pencapaian target selama CRRT.

Al-Shaer et al., (2021) melakukan penelitian untuk menerapkan farmakokinetik populasi sefepim pada pasien sakit kritis yang menerima CRRT. Studi PK/PD observasional multicenter dilakukan pada 125 pasien sepsis yang sakit kritis yang menjalani berbagai modalitas CRRT, dengan konsentrasi obat diukur dalam sampel pra-dialisis, pasca-dialisis, dan limbah. Mereka mengevaluasi pencapaian target $\text{T} > \text{MIC}$ dan $\text{T} > 4$ kali MIC dalam kaitannya dengan penyembuhan klinis dan kematian 30 hari. Mereka menemukan bahwa model PK populasi yang menggabungkan parameter pembersihan dialyzer real-time memungkinkan penyesuaian dosis yang tepat, yang sangat berkorelasi dengan peningkatan tingkat penyembuhan klinis di ICU.

Lamamri et al., (2026) melakukan penelitian untuk mengevaluasi masalah keamanan dan risiko neurotoksisitas yang terkait dengan infus sefepim terus menerus dosis tinggi pada pasien yang sakit kritis, mulai dari gangguan ginjal ringan hingga peningkatan pembersihan ginjal. Studi kohort retrospektif dilakukan pada 162 pasien ICU untuk memantau paparan berlebih (didefinisikan sebagai konsentrasi plasma $> 35 \text{ mg/L}$) dan neurotoksisitas yang diinduksi sefepim (CIN). Mereka mengamati bahwa bahkan gangguan ginjal ringan ($\text{CrCl } 60 - 90 \text{ mL/menit}$) secara drastis meningkatkan risiko akumulasi obat beracun ketika dosis terus menerus 6 gram/hari diberikan. Mereka menemukan bahwa pemantauan obat terapeutik (TDM) sangat penting untuk mengurangi komplikasi neurologis yang parah pada pasien dengan pembersihan ginjal yang berfluktuasi.

Kuwana et al., (2026) melakukan penelitian untuk mengevaluasi dampak sefepim dosis tinggi selama 48 jam awal pada kelangsungan hidup unit perawatan intensif (ICU) pada pasien dengan sepsis. Studi kohort retrospektif pusat tunggal dilakukan menggunakan probabilitas pembobotan pengobatan terbalik (IPTW) berdasarkan kreatinin serum awal. Rejimen dosis tinggi 12 gram dalam 48 jam pertama (2 gram tiap 8 jam) dievaluasi. Mereka menemukan bahwa terapi sefepim dosis tinggi dini secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup ICU tanpa memperburuk fungsi ginjal, terlepas dari apakah pasien menunjukkan fungsi ginjal normal, gangguan ginjal, atau peningkatan pembersihan ginjal.

C. Piperacillin-Tazobactam

Hahn et al., (2021) melakukan uji pada populasi yang menggunakan Piperacillin-Tazobactam dengan gangguan ginjal. Hasil penelitian tersebut menyatakan untuk target standar farmakodinamik ($100\% \text{ fT} > 1 \text{ MIC}$), rejimen dosis piperacillin-tazobactam berhasil mencapai target optimal dengan metode extended infusion. Regimen dosis yang direkomendasikan teks artikel untuk mencapai target farmakodinamik pada pasien CVVH/CVVHDF adalah 3,375 gram setiap 6 jam atau 4,5 gram setiap 6 jam yang diberikan secara *extended infusion* untuk memastikan kadar obat tidak drop akibat klirens dialisis.

D. Levofloksasin

Rungkitwattanakul et al., (2021) melakukan penelitian pada pasien dengan kondisi kritis dan menggunakan levofloksasin yang menjalani CRRT. Hasil penelitian dinyatakan bahwa tidak didapatkan rejimen konvensional yang disetujui FDA yang mencapai setidaknya 90% PTA untuk infeksi Gram-negatif dengan *Pseudomonas aeruginosa* pada MIC 2 mg/L. Dosis yang berhasil (1750 mg pada hari ke-1, kemudian 1500 mg setiap 24 jam) jauh melebihi dosis maksimum yang disetujui FDA. Untuk infeksi Gram-positif, levofloksasin 750 mg setiap 24 jam sudah cukup untuk mencapai target PTA sekitar 90% pada MIC 2 mg/L untuk *Streptococcus pneumoniae*.

Dalam peningkatan keamanan antibiotik untuk pasien AKI harus ada studi prospektif & farmakokinetik yang lebih komprehensif sehingga dapat menerbitkan pedoman klinis resmi yang spesifik dalam menentukan dosis antibiotik pasien sepsis yang menjalani CRRT. Rekomendasi ini sejalan dengan target global WHO (2023) (Murray et al., 2022) dalam menekan angka resistensi antimikroba

Perumusan pedoman terstandar yang mencakup multidisiplin skala nasional hingga global, salah satunya melalui kemitraan strategis dengan organisasi Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) dan *International Society of Nephrology* (ISN). Kolaborasi lintas disiplin antara spesialis nefrologi, penyakit dalam dan apoteker klinis ini penting untuk menyelaraskan protokol dosis, memperluas konsensus klinis, serta memastikan pedoman yang dihasilkan dapat diterapkan secara universal di berbagai ruang perawatan kritis.

KESIMPULAN

Penyesuaian dosis antibiotik pada pasien sepsis dengan *acute kidney injury* (AKI) yang menjalani *continuous renal replacement therapy* (CRRT) merupakan tantangan klinis yang memerlukan pendekatan individual. Perubahan farmakokinetik akibat sepsis, disfungsi ginjal, dan karakteristik CRRT menyebabkan variabilitas paparan antibiotik sehingga dosis standar sering kali tidak mampu mencapai target farmakokinetik/farmakodinamik yang optimal. Oleh karena itu, strategi penyesuaian dosis perlu mempertimbangkan karakteristik pasien, jenis antibiotik, modalitas CRRT, serta parameter terapi yang digunakan agar efektivitas pengobatan dapat ditingkatkan sekaligus meminimalkan risiko toksisitas dan resistensi antimikroba.

Penerapan pendekatan berbasis farmakokinetik/farmakodinamik, penggunaan *loading dose*, infus diperpanjang atau kontinu, serta *therapeutic drug monitoring* berpotensi mendukung optimalisasi terapi antibiotik pada pasien kritis. Ke depan, diperlukan penelitian klinis prospektif dan studi farmakokinetik yang lebih komprehensif untuk menghasilkan rekomendasi penyesuaian dosis yang lebih spesifik berdasarkan karakteristik pasien, jenis antibiotik, dan modalitas CRRT, kolaborasi antar lintas profesi dan spesialis baik nasional maupun global sehingga dapat mendukung pengembangan pedoman klinis yang lebih terstandarisasi dan meningkatkan luaran klinis pasien sepsis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Shaer, M. H., Alghamdi, W. A., Graham, E., & Peloquin, C. A. (2020). Meropenem, Sefepim, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(1), 129–132. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000675>
- Al-Shaer, M. H., Philpott, C. D., Droegge, C. A., Courter, J. D., Healy, D. P., Droegge, M. E., Ernst, N. E., Mueller, E. W., & Peloquin, C. A. (2021). Sefepim population pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(6). <https://doi.org/10.1128/AAC.00144-21>
- Bilbao-Meseguer, I., Rodríguez-Gascón, A., Barrasa, H., Isla, A., & Solinís, M. Á. (2018). Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics* 2018 57:9, 57(9), 1107–1121. <https://doi.org/10.1007/S40262-018-0636-7>
- Choi, G., Gomersall, C. D., Tian, Q., Joynt, G. M., Freebairn, R., & Lipman, J. (2009). Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Critical Care Medicine*, 37(7), 2268–2282. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181AAB3D0>
- Corona, A., Cattaneo, D., & Latronico, N. (2022). Antibiotic Therapy in the Critically Ill with Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy: A Narrative Review. *Antibiotics* 2022, Vol. 11, Page 1769, 11(12), 1769. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11121769>
- Hahn, J., Lok Min, K., Kang, S., Yang, S., Soo Park, M., Wi, J., Jung Chang, M., & Min Jung Chang, or. (2021). Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Piperacillin-Tazobactam in Critically Ill Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Influence of Concomitant Renal Replacement Therapy. <https://journals.asm.org/journal/spectrum>

- Jang, S. M., Infante, S., & Abdi Pour, A. (2020). Drug Dosing Considerations in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharmacy*, 8(1), 18. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8010018>
- Kuwana, T., Kinoshita, K., Kanai, Y., Yamaya, Y., Takahashi, K., Ishizuka, S., & Imai, T. (2026). Impact of High-Dose Sefepim During the Initial 48 h on Intensive Care Unit Survival in Sepsis: A Retrospective Observational Study. *Antibiotics*, 15(1), 88. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15010088>
- Lamamri, M., Rutman, C., Codorniu, A., Holleville, M., Sigaut, S., Weiss, E., & Jeantrelle, C. (2026). Safety concerns associated with high-dose continuous infusion of sefepim among critically ill patients with mild renal impairment to augmented renal clearance at a level 1 trauma center: CEFTOX study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 70(3), e0173525. <https://doi.org/10.1128/aac.01735-25>
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Medicine*, 44(6), 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
- Li, L., Li, X., Xia, Y., Chu, Y., Zhong, H., Li, J., Liang, P., Bu, Y., Zhao, R., Liao, Y., Yang, P., Lu, X., & Jiang, S. (2020). Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00786>
- Peng, Y., Liu, Y., Cheng, Z., Zhang, Q., Xie, F., Zhu, S., & Li, S. (2025). Population Pharmacokinetics of Prolonged Infusion for Meropenem: Tailoring Dosing Recommendations for Chinese Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy with Consideration for Renal Function. *Drug Design, Development and Therapy*, 19, 1105–1117. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S489603>
- Philpott, C. D., Droege, C. A., Droege, M. E., Healy, D. P., Courter, J. D., Ernst, N. E., Harger, N. J., Foertsch, M. J., Winter, J. B., Carter, K. E., Van Fleet, S. L., Athota, K., & Mueller, E. W. (2019). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Sefepim in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Prospective, Open-Label Study. *Pharmacotherapy*, 39(11), 1066–1076. <https://doi.org/10.1002/phar.2332>
- Pistolesi, V., Morabito, S., Di Mario, F., Regolisti, G., Cantarelli, C., & Fiaccadori, E. (2019). A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00583-19;JOURNAL:JOURNAL:AAC;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Roberts, J. A., & Roberts, D. M. (2014). Antibiotic dosing in critically ill patients with septic shock and on continuous renal replacement therapy: Can we resolve this problem with pharmacokinetic studies and dosing guidelines? In *Critical Care* (Vol. 18, Number 3). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/cc13939>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Rungkitwattanukul, D., Chaijamorn, W., Charoensareerat, T., Charntrakarn, P., Khamkampud, O., Rattanapongpasert, N., Srisawat, N., & Pattharachayakul, S. (2021). Optimal levofloksasin dosing regimens in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *Journal of Critical Care*, 63, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.09.018>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Number 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sulaiman, H., Rozali, M. A., Adiraju, S. K. S., Hasan, M. S., Jamal, J. A., Liu, X., Mat-Nor, M. B., Mazlan, M. Z., Othman-Jailani, M. I., Salmuna, Z. N., Wallis, S. C., Roberts, J. A., & Abdul-Aziz, M. H. (2025).

doi:

Meropenem dosing optimization on day 1 and steady state in critically ill patients without significant renal impairment. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20630-5>

Trotman, R. L., Williamson, J. C., Shoemaker, D. M., & Salzer, W. L. (2005). Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), 1159–1166. <https://doi.org/10.1086/444500>

Vega Harwood, A. W., Fernández, M. M., Ezquer Garin, C., Álvarez, F. J., López Herrero, R., Tamayo, E., & Aguilar, G. (2025). Antimicrobial Dosing During Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Septic Shock Patients: A Prospective, Multicenter Study Protocol. *Antibiotics*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics14040420>

World Health Organization. (2023). *World Antimicrobial Awareness Week (WAAW) will now be World AMR Awareness Week*. Geneva: World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news/item/06-06-2023-world-antimicrobial-awareness-week-\(waaw\)-will-now-be-world-amr-awareness-week](https://www.who.int/news/item/06-06-2023-world-antimicrobial-awareness-week-(waaw)-will-now-be-world-amr-awareness-week) (Accessed: 01 August 2026).

Zarbock, A., Nadim, M. K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., Pannu, N., Meersch, M., Reis, T., Rimmelé, T., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cantaluppi, V., Deep, A., De Rosa, S., Perez-Fernandez, X., Husain-Syed, F., ... Forni, L. G. (2023). Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 19(6), 401–417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>