

Clinical Pharmacokinetic Parameters and Antibiotic Response Variability in Patients with Renal Impairment: A Systematic Review

Hubungan Parameter Farmakokinetik Klinis dengan Variabilitas Respons Antibiotik pada Pasien Gangguan Fungsi Ginjal: Suatu Tinjauan Sistematis

Ariska Deffy Anggarany ^a, Wafa ^b, Rifaldi Saputra ^b

^a Program studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

^b Program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia.

*Corresponding Authors: ariskadeffy@upnvi.ac.id

Abstract

Introduction: Renal impairment affects the pharmacokinetics of various antibiotics eliminated through the renal route, potentially leading to drug accumulation, toxicity, or therapeutic failure if doses are not appropriately adjusted. The variability in antibiotic response in this population remains a clinical challenge due to the complexity of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters, degree of renal dysfunction, comorbidities, and dosing strategies. **Objective:** This systematic review aims to explore the relationship between clinical pharmacokinetic parameters and antibiotic response variability in adult patients with renal impairment, as well as to identify implementable PK/PD-based individualized therapy strategies. **Methods:** A literature search was conducted through PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, and Cochrane Library (2016–2026) following PRISMA 2020 guidelines. Studies involving adult patients (≥18 years) with renal impairment that reported PK/PD parameters and clinical outcomes were included. A narrative synthesis was performed on 18 articles meeting the inclusion criteria. **Results:** Renal function is a major determinant of antibiotic exposure, particularly for renally eliminated drugs. PK/PD parameters such as AUC/MIC, trough concentration, and %fT>MIC play important roles in assessing therapeutic adequacy, although their association with clinical outcomes is not always consistent due to population heterogeneity, infection severity, and differences in dosing strategies. Higher vancomycin exposure is consistently associated with an increased risk of nephrotoxicity. PK/PD-based individualized approaches through therapeutic drug monitoring, Bayesian forecasting, and model-informed precision dosing have been shown to improve target concentration attainment and reduce toxicity risk. **Conclusion:** Clinical pharmacokinetic parameters are associated with antibiotic response variability in patients with renal impairment, with more consistent relationships observed for toxicity than for efficacy. Integration of PK/PD-based individualized dosing strategies into routine clinical practice is necessary to optimize antibiotic therapy effectiveness and safety, supported by the development of comprehensive predictive models in this population.

Keywords: Antibiotics, AUC/MIC, Pharmacokinetics, Renal Impairment, Trough Concentration

Abstrak

Pendahuluan: Gangguan fungsi ginjal memengaruhi farmakokinetik berbagai antibiotik yang dieliminasi melalui jalur renal, sehingga berisiko menyebabkan akumulasi obat, toksisitas, atau kegagalan terapi jika dosis tidak disesuaikan. Variabilitas respons antibiotik pada populasi ini masih menjadi tantangan klinis karena dipengaruhi oleh kompleksitas parameter farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD), derajat gangguan ginjal, komorbiditas, dan strategi pemberian dosis. **Tujuan:** Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara parameter farmakokinetik klinis dengan variabilitas respons antibiotik pada pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal serta mengidentifikasi strategi individualisasi terapi berbasis PK/PD yang dapat diimplementasikan. **Metode:** Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, dan Cochrane Library (2016-2026) dengan pedoman PRISMA 2020. Studi pada pasien dewasa (≥18 tahun) dengan gangguan fungsi ginjal yang melaporkan parameter PK/PD dan luaran klinis diikutsertakan. Sintesis naratif dilakukan terhadap 18 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. **Hasil:** Fungsi ginjal merupakan determinan utama paparan antibiotik, terutama untuk obat yang dieliminasi melalui ginjal. Parameter PK/PD seperti AUC/MIC, konsentrasi lembah, dan %fT>MIC berperan penting dalam menilai kecukupan terapi, meskipun hubungannya dengan luaran klinis tidak selalu konsisten akibat heterogenitas populasi, derajat keparahan infeksi, dan perbedaan strategi dosis. Paparan vancomycin yang lebih tinggi berkaitan secara konsisten dengan peningkatan risiko nefrotoksitas. Pendekatan individualisasi berbasis PK/PD melalui therapeutic drug monitoring, Bayesian forecasting, dan model-informed precision dosing terbukti meningkatkan pencapaian target konsentrasi dan menurunkan risiko toksisitas. **Kesimpulan:** Parameter farmakokinetik klinis berhubungan dengan variabilitas respons antibiotik pada pasien gangguan fungsi ginjal, dengan hubungan yang lebih konsisten terhadap toksisitas dibandingkan efektivitas. Integrasi strategi individualisasi dosis berbasis PK/PD ke dalam praktik klinis rutin diperlukan untuk mengoptimalkan efektivitas dan keamanan terapi antibiotik, didukung oleh pengembangan model prediksi yang komprehensif pada populasi ini.

Kata Kunci: Antibiotik, AUC/MIC, Farmakokinetik, Gangguan Fungsi Ginjal, Konsentrasi Lembah



Copyright © 2020 The author(s). You are free to: **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i3.1714>

Article History:

Received: 02/05/2026,
Revised: 15/07/2026
Accepted: 15/07/2026,
Available Online: 23/07/2026.

QR access this Article



Pendahuluan

Infeksi bakteri pada pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal merupakan masalah klinis yang penting karena antibiotik harus mencapai paparan terapeutik yang adekuat tanpa meningkatkan risiko toksisitas. Banyak antibiotik dieliminasi melalui ginjal, sehingga perubahan fungsi ginjal dapat memengaruhi *clearance*, *half-life*, *Area Under the Curve* (AUC), konsentrasi lembah (*trough concentration*), serta kebutuhan penyesuaian dosis. Pada pasien CKD, *Acute Kidney Injury* (AKI), *End-Stage Renal Disease* (ESRD), maupun pasien yang menjalani hemodialisis, perubahan farmakokinetik dapat meningkatkan risiko akumulasi obat apabila dosis tidak disesuaikan dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) atau *creatinine clearance*. Studi menunjukkan bahwa ketidaktepatan penyesuaian dosis obat, termasuk antibiotik, masih sering ditemukan pada pasien CKD di berbagai kondisi klinis, sehingga berpotensi meningkatkan risiko toksisitas, efek samping obat dan kegagalan terapi [1,23,24].

Parameter farmakokinetik dan farmakodinamik atau PK/PD berperan penting dalam menjelaskan variasi respons antibiotik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Pada *vancomycin*, parameter seperti AUC/*Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dan *trough concentration* sering digunakan untuk menilai kecukupan paparan obat, efektivitas terapi, dan risiko nefrotoksitas. Namun, perkembangan pedoman terbaru menunjukkan adanya pergeseran paradigma dari *trough-guided dosing* menuju *AUC-guided dosing*. Pedoman konsensus ASHP/IDSA/PIDS/SIDP merekomendasikan target AUC/MIC 400-600 mg·hour/L untuk mencapai efektivitas klinis sekaligus mengurangi risiko toksisitas pada infeksi serius akibat *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) [25]. Hal ini penting karena *trough concentration* tidak selalu mencerminkan paparan total obat secara akurat dan dapat berkaitan dengan peningkatan risiko nefrotoksitas bila digunakan sebagai satu-satunya dasar pemantauan.

Hubungan antara paparan antibiotik dan luaran klinis tidak selalu sederhana. Paparan *vancomycin* yang lebih tinggi dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko AKI, tetapi tidak selalu berhubungan langsung dengan peningkatan keberhasilan klinis [2,3]. Bahkan, model prediksi terbaru menunjukkan bahwa AUC saja belum cukup untuk menjelaskan risiko nefrotoksitas, karena faktor klinis lain seperti penggunaan *piperacillin/tazobactam*, diuretik *loop*, penyakit hati kronis, kondisi kritis, dan komorbiditas juga ikut menentukan risiko pasien [4]. Dengan demikian, interpretasi parameter PK/PD perlu dilakukan secara individual dan tidak dapat dilepaskan dari karakteristik klinis pasien.

Variabilitas respons antibiotik tidak hanya terjadi pada *vancomycin*. Pada *ceftolozane/tazobactam*, pasien dengan gangguan ginjal sedang dilaporkan memiliki angka kesembuhan klinis yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan gangguan ginjal ringan atau tanpa gangguan ginjal, meskipun dosis telah disesuaikan [5]. Sebaliknya, pada pasien kritis dengan ARC, eliminasi antibiotik beta-laktam dapat meningkat sehingga berisiko menyebabkan paparan subterapeutik [6]. Namun, hasil lain menunjukkan bahwa regimen *ceftolozane/tazobactam* yang sesuai dapat tetap mempertahankan *probability of target attainment* dan menghasilkan luaran klinis yang sebanding antara pasien dengan ARC dan pasien dengan fungsi ginjal normal [7]. Perbedaan temuan ini menunjukkan adanya area kontroversial dalam bidang PK/PD antibiotik, yaitu apakah perubahan fungsi ginjal secara langsung menentukan luaran klinis atau hanya menjadi salah satu faktor di antara komorbiditas, tingkat keparahan penyakit, jenis infeksi, patogen, dan strategi dosis.

Pada pasien dengan gangguan ginjal berat atau pasien yang menjalani hemodialisis, individualisasi terapi menjadi semakin kompleks. Hemodialisis dapat mengubah paparan antibiotik melalui proses pembersihan obat selama dialisis, variasi jenis membran dialisis, durasi dialisis, *blood flow rate*, *dialysate flow rate*, waktu pemberian antibiotik, serta kemungkinan *rebound* konsentrasi obat setelah sesi dialisis. Pada

vancomycin, waktu pemberian obat sebelum, selama, atau setelah dialisis dapat memengaruhi pencapaian target AUC/MIC dan risiko konsentrasi subterapeutik [8,25]. Selain nefrotoksitas, pasien dengan gangguan fungsi ginjal juga berisiko mengalami toksisitas non-ginjal. *Cefepime* dapat menyebabkan ensefalopati pada pasien ESRD, sedangkan ertapenem dilaporkan menimbulkan neurotoksisitas pada pasien CKD stadium 5 yang menjalani hemodialisis [9,10]. Temuan ini menunjukkan bahwa penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal saja belum cukup untuk menjamin keamanan dan efektivitas antibiotik pada pasien dengan kondisi klinis kompleks.

Pendekatan terapi individual berbasis PK/PD diperlukan untuk mengatasi variasi respons tersebut. TDM, *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing* dapat membantu menyesuaikan dosis antibiotik berdasarkan fungsi ginjal, kadar obat, karakteristik pasien, jenis infeksi, patogen, dan target PK/PD. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal, TDM berbasis *Bayesian* dilaporkan dapat meningkatkan pencapaian target konsentrasi *vancomycin* dan menurunkan kejadian nefrotoksitas [11]. Bukti dari *systematic review* dan *meta-analysis* juga menunjukkan bahwa individualisasi dosis antimikroba dapat meningkatkan target attainment, menurunkan treatment failure, dan mengurangi risiko nefrotoksitas, meskipun dampaknya terhadap mortalitas dan *clinical cure* belum selalu signifikan [12].

Meskipun berbagai studi telah meneliti hubungan parameter PK/PD dengan respons antibiotik pada pasien gangguan fungsi ginjal, bukti yang tersedia masih tersebar pada berbagai jenis antibiotik, derajat gangguan ginjal, desain penelitian, parameter PK/PD, dan luaran klinis. Belum terdapat sintesis komprehensif yang secara sistematis memetakan bagaimana parameter farmakokinetik klinis berhubungan dengan variabilitas respons antibiotik pada populasi ini. Rentang publikasi 2016–2026 dipilih karena periode ini mencakup perkembangan penting dalam praktik TDM, *Bayesian forecasting*, *model-informed precision dosing* dan pembaruan pendekatan pemantauan *vancomycin* dari *trough-guided* menuju *AUC-guided dosing*.

Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menjawab tiga pertanyaan utama: pertama, bagaimana gangguan fungsi ginjal memengaruhi parameter farmakokinetik berbagai antibiotik; kedua, parameter PK/PD apa yang paling konsisten berhubungan dengan efektivitas dan toksisitas antibiotik; dan ketiga, bagaimana strategi individualisasi terapi berbasis PK/PD, termasuk TDM, *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing*, dapat diimplementasikan pada pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal.

Metode

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dengan sintesis naratif tanpa meta-analysis yang disusun mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* atau PRISMA 2020 [13]. Sintesis naratif dipilih karena studi yang ditelaah memiliki heterogenitas dalam jenis antibiotik, karakteristik gangguan fungsi ginjal, parameter farmakokinetik/farmakodinamik atau PK/PD, desain penelitian, metode pengukuran, serta luaran klinis yang dilaporkan. Oleh karena itu, penggabungan data secara kuantitatif melalui meta-analysis tidak dilakukan.

Kerangka kelayakan studi disusun berdasarkan komponen *Population-Exposure-Outcome* atau PEO. Populasi dalam tinjauan ini adalah pasien dewasa berusia 18 tahun atau lebih dengan gangguan fungsi ginjal, termasuk CKD, AKI, ESRD, *renal insufficiency*, *renal impairment*, atau pasien yang menjalani hemodialisis. *Exposure* yang ditelaah adalah parameter farmakokinetik klinis dan PK/PD antibiotik, seperti *clearance*, *half-life*, AUC, AUC/MIC, *trough concentration*, *C_{max}*, *C_{min}*, *%T>MIC*, *probability of target attainment*, *therapeutic drug monitoring*, *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing*. *Outcome* yang dievaluasi mencakup respons klinis, respons mikrobiologis, *clinical cure*, *microbiological cure*, *treatment failure*, mortalitas, *target attainment*, nefrotoksitas, neurotoksisitas, serta kebutuhan individualisasi dosis berbasis PK/PD. Berdasarkan kerangka tersebut, pertanyaan penelitian dirumuskan dengan bagaimana hubungan parameter farmakokinetik klinis dan PK/PD dengan variabilitas respons antibiotik pada pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal.

Strategi Pencarian dan Sumber Informasi

Pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Inggris atau Indonesia dengan rentang publikasi tahun 2016–2026. Rentang ini digunakan untuk memenuhi ketentuan bahwa sebagian besar rujukan harus berasal dari 10 tahun terakhir. Penelusuran manual juga dilakukan melalui daftar pustaka artikel yang relevan untuk menemukan studi tambahan yang tidak terjaring melalui pencarian basis data utama.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data elektronik PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, dan Cochrane Library. Pencarian terakhir dilakukan pada 8 Juli 2026. Selain itu, pencarian tambahan dilakukan melalui Google Scholar, penelusuran manual daftar pustaka artikel yang relevan, serta *grey literature* yang tersedia melalui ClinicalTrials.gov dan portal repositori institusi. Pencarian tambahan ini dilakukan untuk mengurangi risiko kehilangan studi relevan yang tidak terindeks dalam basis data utama.

Kata kunci disusun dengan kombinasi istilah MeSH, Emtree terms, free-text terms, dan operator Boolean. Istilah utama yang digunakan meliputi "anti-bacterial agents", "antibiotics", "antimicrobial", "renal insufficiency", "renal impairment", "chronic kidney disease", "acute kidney injury", "end-stage renal disease", "hemodialysis", "pharmacokinetics", "pharmacodynamics", "PK/PD", "AUC/MIC", "trough concentration", "therapeutic drug monitoring", "Bayesian forecasting", "model-informed precision dosing", "target attainment", "clinical cure", "microbiological cure", "treatment failure", "mortality", "nephrotoxicity", dan "neurotoxicity".

Strategi pencarian utama pada PubMed/MEDLINE disusun sebagai berikut:

("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibiotic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab]) AND ("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR renal impairment[tiab] OR renal dysfunction[tiab] OR chronic kidney disease[tiab] OR CKD[tiab] OR acute kidney injury[tiab] OR AKI[tiab] OR end-stage renal disease[tiab] OR ESRD[tiab] OR hemodialysis[tiab]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh] OR pharmacokinetic*[tiab] OR pharmacodynamic*[tiab] OR PK/PD[tiab] OR AUC/MIC[tiab] OR trough concentration[tiab] OR target attainment[tiab] OR therapeutic drug monitoring[tiab] OR Bayesian forecasting[tiab] OR model-informed precision dosing[tiab]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR clinical response[tiab] OR clinical cure[tiab] OR microbiological cure[tiab] OR treatment failure[tiab] OR mortality[tiab] OR toxicity[tiab] OR nephrotoxicity[tiab] OR neurotoxicity[tiab]) AND ("Adult"[Mesh] OR adult*[tiab])

Strategi pencarian tersebut kemudian diadaptasi untuk basis data lain. Pada Scopus, pencarian dilakukan menggunakan kombinasi TITLE-ABS-KEY dengan istilah yang sepadan. Pada Embase, pencarian menggunakan kombinasi Emtree terms dan free-text terms untuk antibiotik, gangguan fungsi ginjal, parameter PK/PD, dan luaran terapi. Pada Cochrane Library, pencarian dilakukan dengan kombinasi MeSH descriptor dan kata kunci bebas. Seluruh hasil pencarian diekspor ke perangkat lunak manajemen referensi, seperti Mendeley atau Zotero, untuk proses identifikasi dan penghapusan duplikasi.

Pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Inggris atau Indonesia dengan rentang publikasi tahun 2016–2026. Rentang waktu ini dipilih karena mencakup perkembangan penting dalam pemantauan terapi antibiotik, penerapan *Bayesian forecasting*, *model-informed precision dosing*, serta pergeseran pendekatan pemantauan *vancomycin* dari *trough-guided dosing* menuju *AUC-guided dosing*.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dalam tinjauan ini meliputi: (1) studi pada pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan gangguan fungsi ginjal (CKD, AKI, ESRD, atau hemodialisis); (2) evaluasi penggunaan antibiotik sistemik; (3) pelaporan parameter farmakokinetik dan/atau indeks PK/PD (klirens, waktu paruh, AUC, AUC/MIC, C_{max}/C_{min} , $\%T > MIC$, atau *probability of target attainment*); (4) pelaporan luaran terapi (respons klinis dan mikrobiologis, kesembuhan, kegagalan terapi, mortalitas, nefrotoksisitas, neurotoksisitas, atau individualisasi dosis); serta (5) ketersediaan teks lengkap. Desain studi yang disertakan adalah RCT, studi observasional (prospektif/retrospektif, kohort, kasus-kontrol, *cross-sectional*), studi farmakokinetik populasi, pemodelan PK/PD, serta tinjauan sistematis dan meta-analisis yang relevan dengan pertanyaan penelitian.

Kriteria eksklusi dalam tinjauan ini mencakup: (1) studi pada populasi anak, neonatus, atau hewan; (2) artikel yang tidak membahas antibiotik sistemik; (3) artikel yang tidak mengaitkan fungsi ginjal dengan parameter farmakokinetik, indeks PK/PD, ataupun luaran terapi; (4) editorial, opini ahli, surat kepada editor, serta abstrak konferensi tanpa data empiris yang memadai; (5) artikel duplikat; (6) artikel tanpa teks lengkap; dan (7) artikel yang tidak relevan dengan pertanyaan penelitian setelah penilaian teks lengkap. *Case report* dan *case series* tidak digunakan sebagai bukti utama untuk menyimpulkan efektivitas terapi, namun tetap dipertimbangkan sebagai bukti pendukung untuk menggambarkan toksisitas klinis yang jarang namun relevan, terutama neurotoksisitas, toksisitas sistemik, atau kondisi pasien dialisis.

Seleksi Studi dan Ekstraksi Data

Seleksi studi dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama adalah skrining judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Tahap kedua adalah penilaian teks lengkap terhadap artikel yang berpotensi relevan. Proses seleksi dilakukan secara independen oleh dua peneliti. Perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi. Apabila konsensus tidak tercapai, peneliti ketiga dilibatkan untuk mengambil keputusan akhir. Tingkat kesepakatan antarpeneliti pada tahap skrining dinilai menggunakan Cohen's kappa dengan hasil sebesar 0,80.

Proses seleksi artikel dilakukan mengikuti alur PRISMA. Pada tahap identifikasi, sebanyak 191 artikel diperoleh melalui basis data PubMed/MEDLINE. Setelah dilakukan pemeriksaan duplikasi, sebanyak 90 artikel duplikat dihapus, sehingga tersisa 101 artikel untuk dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak.

Pada tahap skrining judul dan abstrak, sebanyak 66 artikel dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria awal. Alasan eksklusi meliputi fokus artikel yang tidak sesuai dengan topik tinjauan sebanyak 22 artikel, artikel yang tidak membahas peran farmakokinetik sebanyak 26 artikel, serta artikel yang bukan merupakan penelitian primer, seperti opini, editorial, atau laporan kasus tunggal, sebanyak 18 artikel. Setelah proses skrining tersebut, sebanyak 35 artikel dilanjutkan ke tahap penilaian kelayakan teks penuh.

Pada tahap penilaian kelayakan teks penuh, sebanyak 17 artikel dieksklusi. Alasan eksklusi pada tahap ini meliputi teks penuh tidak tersedia atau akses terbatas sebanyak 10 artikel, data lengkap menunjukkan bahwa artikel merupakan laporan kasus tunggal sebanyak 3 artikel, serta adanya duplikasi data atau artikel berbentuk tinjauan naratif sebanyak 4 artikel. Dengan demikian, sebanyak 18 artikel memenuhi kriteria inklusi dan digunakan dalam sintesis naratif pada tinjauan sistematis ini.

Penilaian Kualitas Studi

Penilaian kualitas studi dilakukan berdasarkan desain penelitian yang diikutsertakan. Studi *randomized controlled trial* dinilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool version 2* atau RoB 2 [14]. Studi *non-randomized* dan observasional dinilai menggunakan *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* atau ROBINS-I [15]. Studi *case report* dan *case series* yang digunakan sebagai bukti pendukung dinilai menggunakan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist* yang sesuai dengan desain studi [16].

Untuk studi dengan desain campuran, misalnya studi retrospektif yang disertai pemodelan PK/PD atau simulasi Monte Carlo, penilaian kualitas dilakukan berdasarkan komponen desain utama yang digunakan untuk menghasilkan temuan klinis. Apabila studi memuat lebih dari satu komponen analisis yang relevan, penilaian dilakukan dengan mempertimbangkan risiko bias pada aspek klinis, validitas metode pengukuran farmakokinetik, kecukupan pelaporan model, serta kesesuaian interpretasi terhadap data yang tersedia.

Hasil penilaian kualitas tidak digunakan untuk mengecualikan studi secara otomatis. Namun, hasil tersebut digunakan untuk menilai kekuatan bukti dalam sintesis naratif. Temuan dari studi dengan risiko bias rendah hingga sedang diberi bobot interpretasi lebih besar, sedangkan temuan dari studi dengan risiko bias tinggi, *case report*, atau *case series* digunakan secara hati-hati terutama sebagai bukti pendukung.

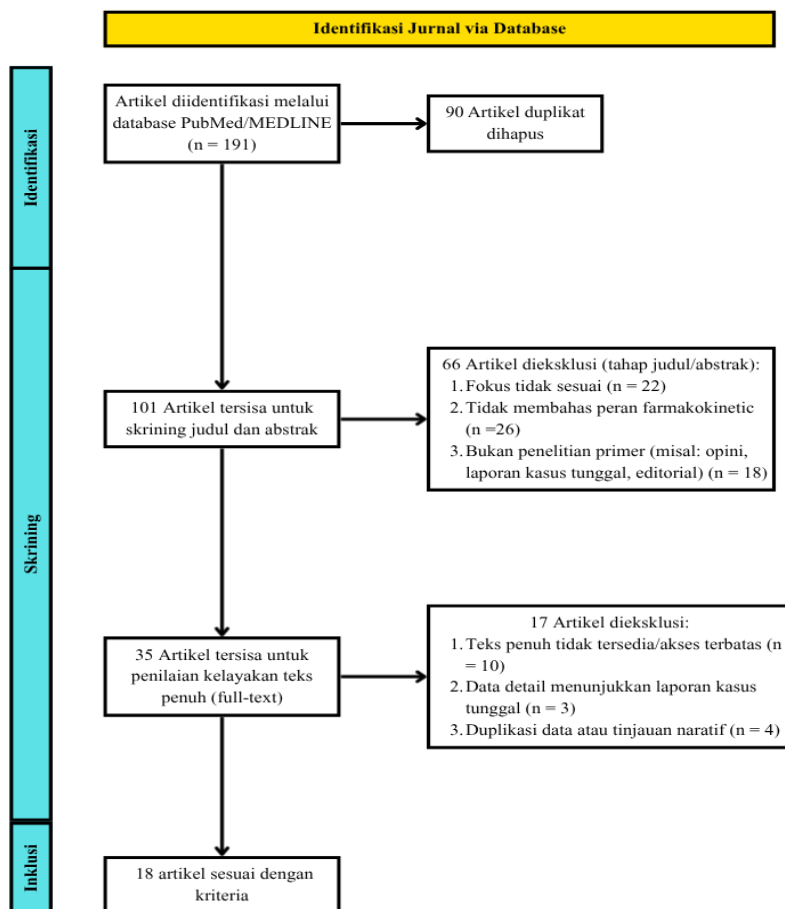
Sintesis Data

Data disintesis secara naratif karena studi yang diikutsertakan memiliki heterogenitas dalam jenis antibiotik, status fungsi ginjal, desain penelitian, metode pengukuran parameter PK/PD, serta luaran yang dilaporkan. Sintesis dilakukan dengan mengelompokkan temuan ke dalam beberapa domain utama, yaitu: pengaruh gangguan fungsi ginjal terhadap parameter farmakokinetik antibiotik; hubungan parameter PK/PD dengan respons klinis dan mikrobiologis; hubungan parameter farmakokinetik dengan toksisitas antibiotik; peran hemodialisis dan *augmented renal clearance* terhadap paparan antibiotik; serta implikasi TDM, *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing* terhadap terapi individual.

Perbandingan deskriptif dilakukan apabila beberapa studi memiliki karakteristik yang cukup homogen. Kriteria homogenitas yang digunakan meliputi kesamaan jenis antibiotik atau kelas antibiotik, definisi gangguan fungsi ginjal yang sebanding berdasarkan GFR atau *creatinine clearance*, parameter PK/PD yang serupa, setting klinis yang relatif sebanding, serta luaran klinis atau toksisitas yang didefinisikan secara serupa. Apabila studi menunjukkan hasil yang berbeda atau bertentangan, perbedaan tersebut dianalisis dengan mempertimbangkan variasi populasi, derajat gangguan ginjal, jenis infeksi, komorbiditas, regimen dosis, metode pengukuran kadar obat, target PK/PD, dan risiko bias masing-masing studi.

Meta-analysis tidak dilakukan karena terdapat perbedaan yang substansial dalam desain studi, definisi gangguan fungsi ginjal, jenis antibiotik, target PK/PD, metode pengukuran, serta definisi luaran klinis. Oleh

karena itu, hasil disajikan dalam bentuk sintesis tematik dan tabel ringkasan untuk menunjukkan pola hubungan antara parameter farmakokinetik klinis, variabilitas respons antibiotik, toksisitas, dan implikasi individualisasi terapi berbasis PK/PD.



Gambar 1. Alur Seleksi Artikel (PRISMA)

Hasil Dan Pembahasan

Sebanyak 18 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dalam sintesis naratif. Artikel yang diikutsertakan terdiri atas studi observasional retrospektif, studi observasional prospektif, *randomized clinical trial*, analisis *post hoc* dari *randomized controlled trial*, studi farmakokinetik populasi, pemodelan PK/PD, *systematic review* dan *meta-analysis*, serta laporan kasus yang digunakan sebagai bukti pendukung untuk menggambarkan toksisitas antibiotik yang jarang pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Antibiotik yang paling banyak dibahas adalah *vancomycin*, diikuti oleh *ceftolozane/tazobactam*, linezolid, *cefepime*, ertapenem, *colistin*, dan *telavancin*. Parameter farmakokinetik dan PK/PD yang paling sering dilaporkan meliputi AUC/MIC, AUC_{0–24}, AUC_{24–48h}, AUC_{ss}, *trough concentration*, *creatinine clearance*, %fT>MIC, %T>MIC, *probability of target attainment*, serta parameter berbasis *therapeutic drug monitoring* dan *Bayesian forecasting*.

Karakteristik Studi yang Diikutsertakan

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Diikutsertakan dalam Sintesis Awal

No.	Studi	Desain dan Setting	Jumlah Sampel	Antibiotik	Parameter/Metode PK/PD	Luaran dan Temuan Utama
1	Valladales-Restrepo et al. (2026)	Studi observasional longitudinal pada pasien CKD rawat inap di empat klinik di Kolombia	473 pasien CKD; 914 penggunaan antibiotik	Berbagai antibiotik sistemik	Penyesuaian dosis berdasarkan GFR; GFR dihitung dengan CKD-EPI 2021; rekomendasi dosis mengacu pada Lexicomp	Sebanyak 30,4% antibiotik tidak disesuaikan dosisnya sesuai GFR. Risiko tidak disesuaikan meningkat pada glikopeptida, karbapenem, CKD stadium 4, dan CKD stadium 5.
2	Liu et al. (2017)	Analisis kohort retrospektif dari randomized controlled trial prospektif pada pasien pneumonia MRSA non-dialisis	405 pasien	<i>Linezolid dan vancomycin</i>	<i>Trough concentration, AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₂₄/MIC; analisis PK dengan nonlinear mixed-effects modeling/NONMEM</i>	Fungsi ginjal awal tidak menjadi prediktor independen keberhasilan klinis atau mikrobiologis. Paparan vancomycin yang lebih tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko AKI.
3	Ishigo et al. (2024)	<i>Studi retrospektif multicenter pada pasien ICU di delapan rumah sakit</i>	146 pasien ICU	<i>Vancomycin</i>	AUC _{24-48h} dihitung menggunakan Bayesian estimation software Practical AUC-guided TDM	Risiko AKI meningkat pada AUC _{24-48h} 500–600 µg·h/mL dan ≥600 µg·h/mL dibandingkan AUC <500 µg·h/mL.
4	Matsuki et al. (2026)	Studi kohort retrospektif single-center dengan derivation dan validation cohort	<i>279 pasien; derivation cohort 212 pasien dan validation cohort 67 pasien</i>	<i>Vancomycin</i>	AUC _{ss} , peak dan trough concentration; pengukuran konsentrasi dengan Emit 2000 Vancomycin Assay; estimasi PK individual dengan Bayesian approach	Model skor yang menggabungkan AUC _{ss} , piperacillin/tazobactam, loop diuretic, dan penyakit hati kronis menunjukkan prediksi nefrotoksitas lebih baik dibanding model berbasis AUC saja.
5	Kullar et al. (2017)	Analisis dua randomized controlled trial ASPECT-cIAI dan ASPECT-cUTI	cIAI: 806 pasien, 36 dengan moderate renal impairment; cUTI: 795 pasien, 58 dengan moderate renal impairment	<i>Ceftolozane/tazobactam dengan komparator meropenem atau levofloxacin</i>	<i>Creatinine clearance berdasarkan Cockcroft-Gault; kategori moderate renal impairment CL_{Cr} 30–50 mL/min</i>	Clinical cure lebih rendah pada moderate renal impairment dibanding mild/no impairment, tetapi pada populasi microbiologically evaluable hasil antar kelompok terapi menjadi lebih sebanding.
6	Udy et al. (2017)	Nested cohort dari BLING-II randomized clinical trial pada pasien sepsis berat di ICU	254 pasien; 45 pasien ARC dan 209 tanpa ARC	Beta-laktam, termasuk piperacillin / tazobactam, ticarcillin / clavulanic acid, dan meropenem	<i>ARC ditentukan dengan 8-hour urinary creatinine clearance ≥130 mL/min; perbandingan continuous vs intermittent infusion</i>	ARC tidak berhubungan dengan perbedaan bermakna pada ICU-free days, mortalitas 90 hari, atau clinical cure setelah penyesuaian variabel klinis.
7	Shorr et al. (2021)	Analisis post hoc dari randomized phase 3 ASPECT-NP trial pada pasien HABP/VABP	726 peserta ASPECT-NP; 254 normal renal function dan 209 ARC	<i>Ceftolozane/tazobactam dan meropenem</i>	<i>Population PK model, Monte Carlo simulation, PTA di plasma dan epithelial lining fluid; konsentrasi C/T diukur dengan HPLC-MS/MS</i>	C/T 3 g setiap 8 jam menghasilkan PTA tinggi; mortalitas 28 hari, clinical cure, dan microbiological cure sebanding antara pasien ARC dan fungsi ginjal normal.
8	Zamoner et al. (2024)	<i>Randomized clinical trial pada pasien kritis dengan AKI yang menjalani hemodialisis</i>	316 dinilai; 87 dirandomisasi; 59 pasien dianalisis; 106 sesi HD dianalisis	<i>Vancomycin</i>	AUC/MIC, konsentrasi pre-dialisis, clearance dialisis; konsentrasi vancomycin diukur dengan EMIT; AUC dihitung dengan metode trapezoidal	Pemberian vancomycin selama dialisis, terutama skema intervensi 2 jam, meningkatkan pencapaian konsentrasi terapeutik dan bersifat protektif terhadap konsentrasi non-terapeutik.
9	Nakagawa et al. (2017)	<i>Studi observasional retrospektif single-center pada pasien dewasa rawat inap yang menerima cefepime dosis disesuaikan</i>	422 pasien; 67 pasien ESRD	<i>Cefepime</i>	<i>Penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal; konsentrasi cefepime serum/CSF tidak dimonitor</i>	Cefepime-induced encephalopathy terjadi pada 6 pasien, dengan insidensi lebih tinggi pada ESRD. Pada pasien ESRD, ensefalopati dapat terjadi meskipun dosis telah disesuaikan.

10	Shahar et al. (2022)	Case report pada pasien CKD 5D yang menjalani hemodialisis intermiten	1 pasien	Ertapenem	Evaluasi klinis neurotoksisitas; tidak ada pengukuran kadar obat	Pasien mengalami halusinasi dan konfusi setelah 13 hari ertapenem, kemudian membaik setelah obat dihentikan. Temuan ini menunjukkan risiko neurotoksisitas ertapenem pada pasien HD meskipun dosis telah disesuaikan.
11	Zhang et al. (2020)	Studi prospektif terbuka dengan propensity score matching dan analisis farmakoeкономи	168 pasien eligible; setelah matching: 69 non-TDM dan 69 TDM	Vancomycin	TDM, Bayesian forecasting dengan SmartDose, trough concentration target 10–20 mg/L, AUC24 dihitung secara Bayesian	TDM berbasis Bayesian meningkatkan target attainment, menghindari kadar trough toksik, dan menurunkan kejadian vancomycin-associated nephrotoxicity pada pasien renal insufficiency.
12	Sanz-Codina et al. (2023)	Systematic review dan meta-analysis randomized controlled trials	10 RCT; 1241 peserta	Antibiotik dan antijamur	Individualized antimicrobial dose optimization melalui TDM atau MIPD	Individualisasi dosis meningkatkan target attainment dan menurunkan treatment failure serta nefrotoksitas, tetapi belum menunjukkan penurunan mortalitas yang signifikan.
13	Wu et al. (2021)	Studi PBPK modelling dan Monte Carlo simulation	Simulasi populasi virtual; MCS hingga 50.000 pasien virtual	Telavancin	PBPK model dengan GastroPlus; AUC, C _{max} , T _{max} ; Monte Carlo simulation; PTA dan risiko paparan toksik	Regimen berbasis total body weight pada pasien obesitas dengan renal impairment berisiko menghasilkan paparan tidak optimal. Dosis tetap yang disesuaikan dengan fungsi ginjal lebih disarankan.
14	Nakashima et al. (2018)	Studi retrospektif single-center di National Cancer Center Hospital, Jepang	152 pasien; 85 kelompok kontrol dan 67 kelompok farmasis terlatih	Vancomycin	Trough concentration; dose adjustment oleh farmasis; metode Sawchuk-Zaske; target trough 10–20 µg/mL	Farmasis terlatih meningkatkan pencapaian trough terapeutik dibanding farmasis umum tanpa meningkatkan nefrotoksitas.
15	Wang et al. (2021)	Multicenter, prospective, open-label, observational population PK study pada pasien ICU	152 pasien; 117 untuk model PK dan 35 untuk validasi eksternal	Linezolid	CrCL, AUC24/MIC, %T>MIC, C _{ss,min} ; kadar linezolid diukur dengan LC-MS/MS; pemodelan dengan NONMEM dan Monte Carlo simulation	CrCL menjadi kovariat penting pada clearance linezolid. Dosis standar 600 mg q12h cukup untuk MIC ≤2 mg/L pada pasien tanpa ARC, sedangkan ARC memerlukan strategi dosis lebih agresif.
16	Wang et al. (2021)	Studi retrospektif single-center pada pasien dewasa penerima vancomycin	257 pasien dari 790 pasien yang menerima vancomycin	Vancomycin	Evaluasi eGFR dengan CKD-EPI, monitoring trough concentration pada sebagian pasien, dan analisis faktor risiko nefrotoksitas	Furosemide, torasemide, diabetes, voriconazole, dan fluconazole berpotensi meningkatkan risiko nefrotoksitas vancomycin; penyesuaian dosis bersifat protektif.
17	Cheng et al. (2018)	Case report pada pasien ESRD dengan sirosis hati Child-Pugh C	1 pasien	Linezolid	TDM linezolid dengan HPLC; peak/trough concentration; analisis PK dengan metode Sawchuk-Zaske; AUC, half-life, clearance	Pasien mengalami lactic acidosis dengan trough linezolid sangat tinggi 49 mg/L; kondisi membaik setelah penghentian linezolid dan tidak berulang setelah dosis diturunkan.
18	Aitullina et al. (2019)	Studi retrospektif pada pasien ICU dengan fungsi ginjal ekstrem	97 pasien; 100 kasus penggunaan colistin	Colistin	GFR/CKD-EPI, kategori renal impairment, ARC, CRRT, pola dosis dibanding rekomendasi SPC	Aitullina et al. (2019)

Hubungan Fungsi Ginjal dengan Paparan Antibiotik

Hasil sintesis menunjukkan bahwa fungsi ginjal berperan sebagai determinan utama paparan antibiotik, terutama pada obat yang dieliminasi melalui ginjal. Pada CKD, penurunan GFR dapat menyebabkan akumulasi obat bila dosis tidak disesuaikan. Studi dunia nyata oleh Valladales-Restrepo et al. menunjukkan bahwa sebagian antibiotik yang diberikan kepada pasien CKD tidak mengalami penyesuaian dosis sesuai GFR. Masalah ini paling tampak pada kelompok antibiotik yang memerlukan pengaturan dosis ketat, seperti glikopeptida dan karbapenem [1].

Pada *vancomycin*, hubungan antara fungsi ginjal dan paparan obat terlihat lebih jelas. *Vancomycin* terutama dieliminasi melalui filtrasi glomerulus, sehingga penurunan *creatinine clearance* dapat memperpanjang *half-life* dan meningkatkan risiko akumulasi. Penelitian Zhang et al. menunjukkan bahwa pasien dengan insufisiensi ginjal ringan hingga sedang memerlukan pemantauan *trough concentration* dan penyesuaian dosis berbasis TDM. Dalam studi tersebut, kelompok TDM berbasis Bayesian memiliki pencapaian target *trough* yang lebih tinggi dan lebih jarang mencapai kadar toksik dibanding kelompok non-TDM [11].

Pada pasien dengan AKI yang menjalani hemodialisis, perubahan paparan antibiotik menjadi lebih kompleks. Penelitian Zamoner et al. menunjukkan bahwa hemodialisis dapat mempengaruhi konsentrasi *vancomycin* dan risiko pasien berada di luar rentang terapeutik. Pemberian *vancomycin* selama sesi dialisis, terutama pada kelompok intervensi 2 jam, bertindak sebagai faktor protektif terhadap konsentrasi non-terapeutik dibanding pemberian setelah dialisis [8]. Temuan ini menunjukkan bahwa pada pasien dialisis, dosis antibiotik tidak cukup ditentukan oleh fungsi ginjal saja, tetapi juga oleh waktu pemberian obat, durasi dialisis, dan target AUC/MIC.

Hubungan Parameter PK/PD dengan Efektivitas Terapi

Parameter PK/PD yang paling sering digunakan untuk menilai efektivitas terapi adalah AUC/MIC pada *vancomycin* dan $\%T > MIC$ pada beta-laktam. Namun, hasil sintesis menunjukkan bahwa hubungan parameter PK/PD dengan efektivitas klinis tidak selalu konsisten. Liu et al. menemukan bahwa *baseline renal function* tidak menjadi prediktor independen terhadap keberhasilan klinis atau mikrobiologis pada pasien pneumonia MRSA yang menerima linezolid atau *vancomycin*. Studi tersebut juga tidak menemukan hubungan positif antara paparan *vancomycin* dan efektivitas terapi [2].

Pada *ceftolozane/tazobactam*, hasilnya lebih beragam. Kullar et al. melaporkan bahwa pasien dengan *moderate renal impairment* memiliki *cure rate* lebih rendah dibanding pasien dengan *mild* atau *no renal impairment* pada cIAI dan cUTI. Namun, pada populasi *microbiologically evaluable*, *response rate* antara *ceftolozane/tazobactam* dan komparator menjadi lebih sebanding setelah kasus *indeterminate response* dikeluarkan [5]. Hal ini menunjukkan bahwa rendahnya *outcome* pada *renal impairment* tidak selalu disebabkan oleh kegagalan farmakologis, tetapi juga dapat dipengaruhi oleh usia, komorbiditas, keparahan penyakit, dan data *outcome* yang tidak lengkap.

Pada pasien dengan *augmented renal clearance*, hasil studi juga tidak tunggal. Penelitian Udy et al. menunjukkan bahwa ARC dapat mempengaruhi farmakokinetik beta-laktam, tetapi tidak berhubungan konsisten dengan *outcome* klinis setelah penyesuaian variabel klinis [6]. Sebaliknya, penelitian Shorr et al. menunjukkan bahwa *ceftolozane/tazobactam* 3 gram setiap 8 jam menghasilkan *probability of target attainment* yang tinggi pada pasien HABP/VABP dengan ARC. Mortalitas 28 hari, *clinical cure*, dan *microbiological cure* juga sebanding antara pasien ARC dan pasien dengan fungsi ginjal normal [7]. Temuan ini mendukung bahwa regimen dosis yang tepat dapat mempertahankan efektivitas beta-laktam meskipun terdapat perubahan *clearance* ginjal.

Hubungan Parameter PK/PD dengan Toksisitas Antibiotik

Dibanding efektivitas, hubungan parameter PK/PD dengan toksisitas tampak lebih konsisten, terutama pada *vancomycin*. Liu et al. melaporkan bahwa peningkatan *trough concentration* sebesar 5 µg/mL meningkatkan risiko AKI dengan *hazard ratio* 1.42. Peningkatan AUC_{0–24} sebesar 50 µg·h/mL juga meningkatkan risiko AKI dengan *hazard ratio* 1.15 [2]. Ishigo et al. juga menemukan bahwa AUC *vancomycin* yang lebih tinggi pada pasien kritis berkaitan dengan peningkatan risiko AKI, termasuk pada rentang AUC 500–600 µg·h/mL dan ≥600 µg·h/mL [3].

Matsuki et al. memperkuat temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa AUC saja tidak cukup untuk memprediksi nefrotoksisitas. Model skor yang menggabungkan AUC_{ss} dengan faktor klinis seperti

penggunaan *piperacillin/tazobactam*, penggunaan *loop diuretics*, dan penyakit hati kronis menunjukkan performa prediktif yang lebih baik dibanding model berbasis AUC saja [4]. Dengan demikian, risiko toksisitas antibiotik pada pasien gangguan ginjal lebih tepat dipahami sebagai hasil interaksi antara paparan obat dan faktor klinis pasien.

Toksitas non-ginjal juga ditemukan dalam beberapa studi. Nakagawa *et al.* melaporkan *cefepime-induced encephalopathy* pada pasien ESRD, bahkan ketika dosis *cefepime* telah disesuaikan [9]. Shahar *et al.* melaporkan neurotoksisitas ertapenem pada pasien CKD stadium 5 yang menjalani hemodialisis [10]. Penelitian Cheng *et al.* menunjukkan bahwa pasien dengan ESRD dan sirosis hati berat dapat mengalami *lactic acidosis* akibat linezolid dengan *trough concentration* yang sangat tinggi, dan perbaikan terjadi setelah penghentian serta penurunan dosis linezolid [21]. Temuan ini menunjukkan bahwa penyesuaian dosis berdasarkan ginjal saja belum cukup untuk mencegah toksisitas, terutama pada pasien dengan komorbiditas berat dan perubahan metabolisme obat.

Peran TDM, Bayesian Forecasting, dan Model-Informed Dosing

Hasil sintesis mendukung pentingnya individualisasi terapi antibiotik berbasis PK/PD. Penelitian Zhang *et al.* menunjukkan bahwa TDM yang dikombinasikan dengan Bayesian forecasting meningkatkan pencapaian target *trough vancomycin*, menurunkan kadar toksik, dan secara independen menurunkan kejadian *vancomycin-associated nephrotoxicity* pada pasien insufisiensi ginjal [11]. Temuan ini menunjukkan bahwa TDM tidak hanya berfungsi sebagai alat pemantauan, tetapi juga sebagai dasar penyesuaian dosis individual.

Bukti lain menunjukkan bahwa individualisasi dosis dapat diterapkan melalui pendekatan pemodelan. Wu *et al.* menggunakan PBPK model dan *Monte Carlo simulation* pada *telavancin* untuk memprediksi regimen dosis pada pasien obesitas dengan *renal impairment*. Studi tersebut menunjukkan bahwa regimen berbasis *total body weight* dapat meningkatkan risiko paparan yang tidak optimal dan perlu diganti dengan regimen yang lebih disesuaikan dengan fungsi ginjal [17]. Pada linezolid, Wang *et al.* menunjukkan bahwa *creatinine clearance* mempengaruhi strategi dosis pada pasien kritis, terutama ketika target AUC/MIC dan %T>MIC digunakan untuk menilai target *attainment* [19].

Secara lebih luas, Sanz-Codina *et al.* menunjukkan bahwa *individualized antimicrobial dose optimization* meningkatkan target *attainment* dan menurunkan *treatment failure* serta nefrotoksitas. Namun, dampaknya terhadap mortalitas, *clinical cure*, dan *microbiological outcome* belum selalu signifikan [12]. Dengan demikian, manfaat paling kuat dari individualisasi dosis terlihat pada pencapaian target PK/PD dan pengurangan toksisitas, sedangkan luaran klinis akhir tetap dipengaruhi oleh faktor lain seperti jenis infeksi, patogen, keparahan penyakit, dan komorbiditas.

Ringkasan Sintesis Tematik

Tabel 2. Ringkasan Sintesis Tematik

Tema Sintesis	Pola Temuan	Implikasi
Fungsi ginjal dan paparan antibiotik	Penurunan GFR meningkatkan risiko akumulasi, sedangkan ARC dapat meningkatkan eliminasi obat	Dosis perlu disesuaikan berdasarkan arah perubahan <i>clearance</i>
PK/PD dan efektivitas	AUC/MIC dan %T>MIC penting, tetapi tidak selalu memprediksi <i>clinical cure</i> secara langsung	<i>Outcome</i> klinis harus ditafsirkan bersama faktor pasien, infeksi, dan patogen
PK/PD dan toksisitas	Paparan <i>vancomycin</i> yang lebih tinggi lebih konsisten berkaitan dengan AKI	Target PK/PD perlu menyeimbangkan efektivitas dan keamanan
Hemodialisis	HD dapat mengubah konsentrasi antibiotik dan menyebabkan kadar subterapeutik	Waktu pemberian obat dan jenis dialisis harus diperhitungkan
Toksitas non-ginjal	<i>Cefepime</i> , ertapenem, dan linezolid dapat menyebabkan neurotoksisitas atau toksisitas sistemik pada pasien ginjal	<i>Dose adjustment</i> berbasis fungsi ginjal saja tidak selalu cukup
<i>Individualized therapy</i>	TDM, <i>Bayesian forecasting</i> , PBPK, dan MIPD membantu menyesuaikan dosis	Pendekatan PK/PD individual lebih sesuai untuk pasien ginjal kompleks

Secara keseluruhan, hasil sintesis menunjukkan bahwa parameter farmakokinetik klinis berhubungan dengan *variabilitas* respons antibiotik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, tetapi hubungan tersebut tidak bersifat tunggal. Pada beberapa antibiotik, terutama *vancomycin*, parameter seperti *trough concentration* dan AUC lebih konsisten berkaitan dengan toksisitas dibanding efektivitas. Pada beta-laktam, perubahan

clearance ginjal dapat mempengaruhi target attainment, tetapi *outcome* klinis tetap bergantung pada regimen dosis, jenis infeksi, dan kondisi pasien. Bukti yang tersedia mendukung pengembangan terapi individual berbasis PK/PD, terutama melalui TDM, *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing*.

Kesimpulan

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa perubahan fungsi ginjal merupakan determinan utama yang memengaruhi farmakokinetik antibiotik, terutama obat yang dieliminasi melalui ginjal. Penurunan fungsi ginjal meningkatkan paparan obat dan risiko akumulasi serta toksisitas, sedangkan augmented renal clearance dapat menyebabkan paparan subterapeutik apabila regimen dosis tidak disesuaikan. Sintesis bukti juga menunjukkan bahwa parameter PK/PD, seperti AUC/MIC, *trough concentration*, dan %fT>MIC, memiliki peran penting dalam mendukung optimasi terapi, meskipun hubungannya dengan keberhasilan klinis masih dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk komorbiditas, tingkat keparahan penyakit, karakteristik infeksi, dan heterogenitas populasi. Sebaliknya, hubungan antara paparan antibiotik dan kejadian toksisitas, khususnya nefrotoksitas pada penggunaan vancomycin, tampak lebih konsisten. Selain itu, penerapan strategi individualisasi dosis melalui *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), *Bayesian forecasting*, dan *model-informed precision dosing* terbukti meningkatkan pencapaian target PK/PD serta berpotensi menurunkan risiko toksisitas. Oleh karena itu, integrasi pendekatan individualisasi dosis ke dalam praktik klinis, didukung oleh pengembangan model prediksi yang mempertimbangkan fungsi ginjal dan faktor klinis lainnya, diperlukan untuk mengoptimalkan efektivitas dan keamanan terapi antibiotik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Pernyataan Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan terkait dengan publikasi artikel ini. Seluruh penulis tidak memiliki hubungan pribadi maupun finansial yang dapat dianggap memengaruhi representasi atau interpretasi dari hasil penelitian yang dilaporkan.

Referensi

- [1] Valladales-Restrepo LF, Henao-Salazar JA, Mejía-Mejía I, Castro-Aragón DA, Rodríguez-Correa N, Oyuela-Gutiérrez MC, et al. Use of antibiotics in patients with chronic kidney disease: evidence from the real world. *Expert Opin Drug Saf* 2026;25:695–701. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2443780>
- [2] Liu P, Capitano B, Stein A, El-Solh AA. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC Nephrol* 2017;18:168. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0581-y>
- [3] Ishigo T, Matsumoto K, Yoshida H, Tanaka H, Ibe Y, Fujii S, et al. Relationship between nephrotoxicity and area under the concentration–time curve of vancomycin in critically ill patients: a multicenter retrospective study. *Microbiol Spectr* 2024;12:e03739-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03739-23>.
- [4] Matsuki Y, Sako K, Kozima Y, Watanabe T, Kashiwagura Y, Yasuno N, et al. Development and validation of a novel scoring model integrating clinical risk factors and pharmacokinetic parameters to predict vancomycin-induced nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2026;46:e70111. <https://doi.org/10.1002/phar.70111>.
- [5] Kullar R, Wagenlehner FM, Popejoy MW, Long J, Yu B, Goldstein EJC. Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:900–905. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw486>.
- [6] Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:624–630. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022>
- [7] Shorr AF, Bruno CJ, Zhang Z, Jensen E, Gao W, Feng HP, et al. Ceftolozane/tazobactam probability of target attainment and outcomes in participants with augmented renal clearance from the randomized phase 3 ASPECT-NP trial. *Crit Care* 2021;25:354. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03773-5>.
- [8] Zamoner W, de Souza Cavalcante R, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin administration and AUC/MIC in

patients with acute kidney injury on hemodialysis (HD): randomized clinical trial. *Sci Rep* 2024;14:31220. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82587-1>.

- [9] Nakagawa R, Sato K, Uesaka Y, Mitsuki T, Kondo K, Wake A, et al. Cefepime-induced encephalopathy in end-stage renal disease patients. *J Neurol Sci* 2017;376:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.018>.
- [10] Shahar S, Arimuthu DA, Mazlan SA. Ertapenem-induced neurotoxicity in an end-stage renal disease patient on intermittent haemodialysis: a case report. *BMC Nephrol* 2022;23:360. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02980-8>.
- [11] Zhang Y, Wang T, Zhang D, You H, Dong Y, Liu Y, et al. Therapeutic drug monitoring coupled with Bayesian forecasting could prevent vancomycin-associated nephrotoxicity in renal insufficiency patients: a prospective study and pharmacoeconomic analysis. *Ther Drug Monit* 2020;42:600–609. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000750>.
- [12] Sanz-Codina M, Bozkir HÖ, Jorda A, Zeitlinger M. Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:845–857. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.018>
- [13] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [14] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- [15] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- [16] Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, Editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI; 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.
- [17] Wu W, Ke M, Ye L, Lin C. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict the pharmacokinetics of telavancin in obesity with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:989–998. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03072-y>.
- [18] Nakashima T, Koido K, Baba H, Otsuka R, Okinaka K, Sano T, Nishigaki R, Hashimoto H, Otsuka T, Esaki M, Terakado H. Contribution of pharmacists with expertise in infectious diseases to appropriate individualized vancomycin dosing. *Pharmazie*. 2018;73(7):422–424. <https://doi.org/10.1691/ph.2018.8427>.
- [19] Wang X, Wang Y, Yao F, Chen S, Hou Y, Zheng Z, Luo J, Qiu B, Li Z, Wang Y, Wu Z, Lan J, Chen C. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2129–2141. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S303497>.
- [20] Wang L, Yuan Q, Tan M, Xie S, Wu J, Song X, Wang C. Evaluation of efficacy and nephrotoxicity during vancomycin therapy: A retrospective study in China. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):2389–2396. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7188>.
- [21] Cheng C, Akter F, Bozell H, Neumann T. Linezolid-induced lactic acidosis presenting as acute cholecystitis: a case report and systematic review. *Cureus*. 2024;16(10):e70794. <https://doi.org/10.7759/cureus.70794>.
- [22] Aitullina A, Krūmiņa A, Svirskis Š, Purviņa S. Colistin use in patients with extreme renal function: from dialysis to augmented clearance. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):33. <https://doi.org/10.3390/medicina55020033>.
- [23] Saad R, Hallit S, Chahine B. Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon. *Pharm Pract*. 2019;17(1):1304.
- [24] Hassan Z, Ali I, Ullah AR, Ahmed R, Zar A, Ullah I, et al. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2021;13(2):e13449. <https://doi.org/10.7759/cureus.13449>.
- [25] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the ASHP, IDSA, PIDS, and SIDP. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.