

## Farmakokinetika Dan Pendosisan Gentamisin Pada Pasien Pediatri

### *Pharmacokinetics And The Dosing Of Gentamicin In Pediatric Patients*

Baiq Risky Wahyu Lisnasari

Program Studi S1 Farmasi, STIKes Kusuma Bangsa, Mataram, NTB, 83123

Email: baiq.risky@gmail.com

#### ABSTRAK

Gentamisin merupakan antibiotik yang umum digunakan pada periode neonatal dan anak-anak untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif. Variabilitas yang tinggi dan farmakokinetika gentamisin yang tidak terprediksi pada populasi pediatri mendasari pentingnya pendosisan yang terindividualisasi. Artikel ini bertujuan untuk memaparkan mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan farmakokinetika, pertimbangan pendosisan, dan monitoring gentamisin pada populasi pediatri. Pemberian gentamisin direkomendasikan dengan dosis 5 mg/kgBB dengan interval 24, 48, atau 72 jam. Nilai Cmax dan Ctrough yang disarankan untuk gentamisin adalah 5-12 µg/ml dan 0,5-1 µg/ml. Pemberian sekali sehari menghasilkan konsentrasi sebelum dosis selanjutnya (*Ctrough*) yang lebih rendah dan kadar puncak yang lebih tinggi. Pendosisan harus mempertimbangkan faktor farmakokinetika obat pada anak, penyakit, target Cmax dan *Ctrough*, dan *post-antibiotic effect* dari gentamicin. Pemberian gentamisin dengan interval diperpanjang pada populasi anak terbukti menghasilkan target konsentrasi yang lebih baik tanpa meningkatkan toksisitasnya. Monitoring terapi obat tetap diperlukan untuk meminimalkan potensi toksisitas.

**Kata kunci:** gentamisin, farmakokinetika, pediatri, pendosisan.

#### ABSTRACT

*Gentamicin is an antibiotic commonly used in the neonatal period and children to treat gram-negative bacterial infections. The high variability and unpredictable pharmacokinetics of gentamicin in the pediatric population underlie the importance of individualized dosing. This article aims to describe the factors that influence differences in pharmacokinetics, dosing considerations, and monitoring of gentamicin in the pediatric population. Gentamicin is recommended at a dose of 5 mg/kg at intervals of 24, 48 or 72 hours. The recommended Cmax and Ctrough values for gentamicin are 5-12 µg/ml and 0.5-1 µg/ml. Once daily administration resulted in lower concentrations before the next dose (Ctrough) and higher peak levels. Dosage must consider the pharmacokinetic factors of the drug in children, disease, Cmax and Ctrough targets, and the post-antibiotic effect of gentamicin. Giving gentamicin with extended intervals in the pediatric population has been shown to produce a better target concentration without increasing its toxicity. Monitoring of drug therapy is still necessary to minimize the potential for toxicity.*

**Keywords:** gentamicin, dosing, pediatric, pharmacokinetics.

#### PENDAHULUAN

Aminoglikosida merupakan antibiotik yang paling umum digunakan pada periode neonatal (Rivera-chaparro et al., 2017). Meskipun terdapat 5 aminoglikosida yang tersedia, tetapi hanya gentamisin, amikasin, dan tobramisin yang digunakan secara luas

untuk terapi sistemik pada kasus infeksi gram-negatif aerob dan terapi sinergis untuk infeksi gram-positif dan gram-negatif tertentu. Streptomisin dan kanamisin memiliki kegunaan yang terbatas karena toksisitasnya yang lebih tinggi dibandingkan dengan agen yang lain. Akan tetapi, variabilitas yang

tinggi dan farmakokinetika aminoglikosida yang tidak terprediksi pada populasi pediatri mendasari pentingnya pendosisan yang terindividualisasi (Ivaturi et al., 2019).

Anak-anak tidak dapat dikatakan sebagai orang dewasa versi kecil karena perbedaan antara orang dewasa dan anak-anak tidak hanya pada berat badan, tetapi juga perbedaan fisiologis dan biokimia (Batchelor & Marriott, 2015). Perbedaan ini mendorong terjadinya perbedaan laju metabolisme dan/atau klirens renal obat pada setiap kelompok usia anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Perbedaan anak-dewasa dalam hal efikasi dan keamanan obat dapat dijelaskan melalui perbedaan farmakokinetik obat. Faktor yang mempengaruhi farmakokinetik diantaranya yaitu fisiologis (volume jaringan, laju aliran darah, ekskresi renal), fisikokimia (koefisien partisi jaringan-darah), dan biokimia (laju metabolisme *xenobiotic*). Perubahan yang bergantung usia pada faktor-faktor tersebut menyebabkan perbedaan farmakokinetik maupun farmakodinamik obat pada anak-dewasa (Fernandez et al., 2011).

Hasil evaluasi pendosisan gentamisin pada pasien pneumonia

berat pada bangsal anak menunjukkan parameter *clinical outcome* pada 8 dari 23 pasien belum mengalami perbaikan parameter *clinical outcome* (Endah, 2014). Berdasarkan uraian singkat di atas, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi farmakokinetika gentamisin pada populasi pediatri, serta pertimbangan pendosisan dan monitoring.

## PEMBAHASAN

### Farmakokinetika Gentamisin pada Pediatri

Farmakokinetika merujuk pada konsentrasi obat dalam serum, jaringan, dan cairan tubuh lainnya selama waktu tertentu dan bergantung pada proses absorpsi, metabolisme, distribusi, dan eliminasi obat (Doogue & Polasek, 2013). Farmakokinetika merupakan kunci dari efektivitas antibiotik dalam praktik klinik. Pasien tidak akan memperoleh manfaat dari antibiotik jika antibiotik tersebut tidak sampai pada lokasi infeksi atau jika konsentrasinya tidak cukup tinggi untuk membunuh bakteri. Untuk itu, parameter kunci dari farmakokinetika antibiotik yaitu kadar puncak (*C<sub>max</sub>*), kadar antara (*C<sub>trough</sub>*), dan area dibawah kurva-konsentrasi

waktu (AUC) (Gallagher & MacDougall, 2018).

Inhibisi bergantung konsentrasi merupakan karakteristik dari aminoglikosida. Karakteristik ini menyebabkan semakin tinggi konsentrasi plasma, semakin tinggi daya inhibisinya terhadap bakteri. Pada umumnya, C<sub>max</sub> lebih dari 10 kali MIC diperlukan untuk terapi yang efektif. Pada rentang konsentrasi 0,5 sampai 5,0 µg/ml, gentamisin menunjukkan aktivitas bakterisidal terhadap bakteri gram positif dan sebagian bakteri gram negatif, sedangkan direntang konsentrasi 10-15 µg/ml, gentamisin efektif terhadap bakteri yang lebih resisten, seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klasiella pneumonia*, dan *Proteus mirabilis* (Murphy, 2017).

Obat bergantung-konsentrasi menunjukkan aktivitas bakterisidal maksimum pada konsentrasi tertinggi dan memiliki PAE (*post-antibiotic effect*), dimana antibiotik mampu menekan pertumbuhan bakteri setelah konsentrasinya berada di bawah MIC (Jenh et al., 2011). Sifat tersebut memungkinkan regimen dosis yang bertujuan untuk memaksimalkan konsentrasi (dosis tinggi) dan memanfaatkan efek yang diperpanjang

dari antibiotik (interval dosis yang diperpanjang).

Aminoglikosida dilaporkan menunjukkan PAE yang bermakna secara klinis dalam rentang 0,5-7,5 jam. PAE bergantung pada organisme, konsentrasi antibiotik, durasi paparan antibiotik, dan efek kombinasi antimikroba. Aminoglikosida menunjukkan PAE, baik pada bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Akan tetapi, durasi PAE berbeda tergantung pada bakteri, contohnya durasi PAE gentamisin dan tobramisin pada *P. aeruginosa* yaitu 2,2 dan 2,1 jam, sementara pada *E. coli* 1,8 dan 1,2 jam (Vinks et al., 2014).

Disposisi obat pada anak-anak sehat dipengaruhi oleh proses fisiologis pertumbuhan dan perkembangan (umumnya dideskripsikan oleh berat badan dan usia). Perubahan maturasi farmakokinetik yang paling dinamis terjadi pada bayi dan masa kanak-kanak awal (Lu & Rosenbaum, 2014). Akan tetapi, pada anak-anak yang berada dalam kondisi kritis, perubahan patofisiologis juga dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap farmakokinetik obat (Gonçalves-Pereira & Póvoa, 2011; Shah et al., 2015).

Karakteristik farmakokinetika dari antibiotik golongan aminoglikosida yaitu absorpsi oral dan gastrointestinal yang buruk, disebabkan oleh hidrofilisitasnya yang tinggi dan permeabilitas membran yang rendah (Vinks et al., 2014). Hal itu menyebabkan gentamisin harus diberikan secara parenteral untuk memperoleh konsentrasi serum sistemik yang adekuat. Aminoglikosida umumnya diberikan melalui rute intravena dengan injeksi bolus, infus *intermittent* selama 30-60 menit, atau infus iv yang berkelanjutan. Infus *intermittent* diperkirakan lebih aman dan memberikan konsentrasi yang efektif untuk membunuh bakteri (Barnes & Hodges, 2019).

Aminoglikosida juga dapat diabsorpsi dengan baik oleh bayi muda dan anak-anak setelah pemberian obat dengan injeksi intramuskular (i.m). Akan tetapi, pemberian melalui rute ini tidak disarankan untuk neonatus prematur karena konsentrasi serum yang tidak konsisten akibat persentase otot skeletal dan lemak subkutannya yang lebih rendah dibandingkan bayi muda dan anak-anak (Murphy, 2017). Injeksi i.m dapat menjadi rute pemberian obat yang menyakitkan (Salari et al., 2018).

Oleh karena itu, injeksi i.m. sebaiknya hanya digunakan jika rute oral tidak diindikasikan atau rute intravena tidak tersedia. Pada anak-anak dengan fungsi ginjal normal, konsentrasi puncak dicapai 30-60 menit setelah injeksi. Infus iv singkat (30-60 menit) dan iv bolus memberikan profil farmakokinetik yang sama dengan pemberian secara i.m (Murphy, 2017).

Perubahan maturasi pada ikatan protein plasma akan mempengaruhi fraksi obat yang tidak terikat dan kemampuan obat untuk berpindah ke dalam jaringan. Ikatan obat dengan protein plasma mengalami penurunan pada bayi baru lahir dan anak-anak berusia dibawah 2 tahun karena konsentrasi protein plasma yang lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa (59 g/L dibandingkan 72 g/L pada dewasa) dan karena penurunan kemampuan protein untuk berikatan dengan obat (Ruggiero et al., 2019). Aminoglikosida menunjukkan ikatan dengan protein yang relatif rendah (10%) dan volume distribusi (Vd) mencapai 25% dari bobot total tubuh. Vd merupakan istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan ukuran tubuh dimana obat terdistribusi didalamnya. Pada umumnya, Vd tidak

merepresentasikan volume tubuh yang sebenarnya. Akan tetapi, pada antibiotik aminoglikosida,  $V_d$  bersifat parallel terhadap kompartemen cairan ekstraseluler (Barnes & Hodges, 2019).

Pada populasi neonatus dan bayi, volume ekstraseluler dan total cairan tubuh lebih tinggi dibandingkan dengan populasi dewasa (Batchelor & Marriott, 2015). Hal ini menyebabkan peningkatan volume distribusi dan penurunan konsentrasi puncak dari antibiotik larut air seperti gentamisin, ketika diberikan dengan basis mg/kg. Volume distribusi pada bayi premature yaitu sekitar 0,5-0,55 L/kg, sementara neonatus cukup bulan memiliki nilai  $V_d$  yang cenderung lebih rendah, yaitu 0,4-0,45 L/kg. Volume distribusi pada populasi bayi muda (*infant*) yaitu  $0,4 \pm 0,1$  L/kg dan  $0,35 \pm 0,15$  L/kg pada populasi anak-anak (*children*) (Murphy, 2017). Untuk mengestimasi  $V_d$  pada neonatus dan bayi muda, berat badan aktual harus digunakan, sementara pada anak-anak dan remaja digunakan berat badan ideal. Volume distribusi yang dikalkulasi per berat badan dapat berubah tergantung pada dosis yang diberikan (Murphy, 2017).

Gentamisin utamanya diekskresi melalui filtrasi glomerular ginjal dan

99% dieliminasi dalam bentuk tidak berubah dalam urin. Oleh sebab itu, terdapat hubungan yang proporsional antara klirens obat dan laju filtrasi glomerular (GFR), yang secara rutin digunakan sebagai panduan dalam modifikasi dosis (Vinks et al., 2014). Selain dengan GFR, klirens gentamisin berkorelasi dengan klirens kreatinin aktual (CrCl) dari sampel urin, atau CrCl yang diestimasi melalui rumus Cockcroft-Gault, modifikasi diet pada gangguan ginjal, atau persamaan gangguan ginjal kronik-epidemiologi (CKD-EPI) (Murphy, 2017). Penurunan fungsi ginjal pada semua kelompok usia akan menyebabkan penurunan klirens. Ketika fungsi renal mengalami penurunan, direkomendasikan untuk memprediksi klirens gentamisin dari fungsi renal dengan nilai klirens rata-rata.

Nilai klirens rata-rata pada populasi neonatus yaitu  $0,05 \pm 0,01$  L/jam/kg, pada populasi bayi muda  $0,1 \pm 0,05$  L/jam/kg, dan pada anak-anak  $0,13 \pm 0,03$  L/jam/kg (Murphy, 2017). Fungsi renal pada bayi baru lahir mengalami peningkatan yang pesat, filtrasi glomerular cenderung melipat ganda selama 14 hari pertama kehidupan. Pada populasi neonatus

premature atau berat lahir rendah, nilai klirensnya lebih rendah dibandingkan dengan neonatus dengan gestasi dan berat normal. Nilai klirens pada bayi baru lahir cenderung lebih rendah pada kondisi sepsis, yaitu 0,01 L/jam/kg (Bijleveld et al., 2017).

Pada orang dewasa dan anak >6 bulan dengan fungsi ginjal normal, estimasi waktu paruh yaitu sekitar 2-3 jam. Karena pengaruh maturasi pada laju filtrasi glomerular, untuk bayi premature, bayi dengan berat lahir rendah, dan bayi yang berusia kurang dari satu minggu, waktu paruhnya adalah 8-12 jam (Vinks et al., 2014). Waktu paruh aminoglikosida dapat meningkat hingga 10-20% seiring dengan pemanjangan terapi. Namun pada bayi baru lahir, waktu paruh lebih pendek karena maturasi alami renal yang cepat di minggu pertama kehidupan (Murphy, 2017).

Kadar serum kreatinin (SCr) pada bayi baru lahir dan anak-anak lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa. Kadar serum kreatinin pada neonatus baru lahir merefleksikan kadar maternal dan akan menurun seiring pematangan fungsi ginjal untuk membersihkan kreatinin maternal. Gentamisin bersifat larut air, sehingga

perubahan proporsi cairan ekstraselular pada bobot total tubuh dapat mengubah volume distribusi seiring dengan bertambahnya usia. Maturasi fungsi organ dan *allometric scaling* memainkan peran penting dalam memprediksi farmakokinetik obat pada neonatus dan anak-anak (Ivaturi et al., 2019).

### **Dosis untuk Pediatri**

Rekomendasi dosis didasarkan pada: (1) konsentrasi puncak yang lebih tinggi dengan interval diperpanjang, (2) efek post-antibiotik dari aminoglikosida, terutama jika digunakan secara bersamaan dengan antibiotik  $\beta$ -laktam, dan (3) toksisitas yang rendah dengan interval pemberian yang lebih jarang, disebabkan oleh rendahnya akumulasi gentamisin pada renal (Pacifci, 2019). Rasio kadar puncak/MIC merupakan parameter farmakodinamik yang paling baik dalam mencerminkan keberhasilan terapi (Pacifci & Marchini, 2017).

Pada anak-anak dengan fungsi ginjal normal, mengoptimalkan terapi dan meminimalkan efek samping dapat dilakukan melalui pemberian dosis sekali sehari (Pacifci, 2019). Pemberian sekali sehari menghasilkan konsentrasi sebelum dosis selanjutnya

(Ctough) yang lebih rendah dan kadar puncak yang lebih tinggi. Rasionalitas dibalik pemberian dosis aminoglikosida dengan interval diperpanjang yaitu aktivitas bakterisidal aminoglikosida yang bergantung konsentrasi dan adanya efek post antibiotik dari obat golongan aminoglikosida (Jenh et al., 2011). Durasi dari efek post antibiotik tersebut dilaporkan mengalami perpanjangan dengan peningkatan Cmax (Takahashi & Igarashi, 2018).

Nilai Cmax dan Ctough yang disarankan untuk gentamisin adalah 5-12 µg/ml dan 0,5-1 µg/ml (Pacifci, 2019). Sedikit berbeda dengan Bijleveld *et al* yang menargetkan konsentrasi puncak 8-12 mg/L dan Ctough <1 mg/L (Bijleveld et al., 2017). Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan MIC pada masing-masing populasi yang diobservasi. Bukti klinis mengindikasikan bahwa untuk memperoleh kesembuhan klinis, rasio area di bawah kurva konsentrasi-waktu (AUC) dengan konsentrasi minimum penghambat bakteri (MIC) atau AUC/MIC harus ditargetkan >70 dan C<sub>max</sub>/MIC target harus berada pada rentang 8-10 (Bialkowski et al., 2016). Rekomendasi dosis dari berbagai sumber dirangkum dalam tabel 1.

Tabel 1. Rekomendasi dosis gentamisin untuk pasien anak

Sumber	Rekomendasi Dosis
Bijleveld <i>et al</i> , 2017	5 mg/kg setiap 48 jam untuk neonatus dengan usia kandungan <37 minggu, setiap 36 jam untuk neonatus usia kandungan 37-40 minggu, dan setiap 24 jam untuk neonatus usia kandungan >40 minggu.
Bialkowski et al., 2016	10,8 mg/kg untuk anak ≤10 tahun dan 6,4 mg/kg untuk anak >10 tahun.
Ivaturi et al., 2019	4,0 mg/kg untuk neonatus, diturunkan menjadi 3,0 mg/kg untuk pasien berusia 2 tahun, dan diturunkan bertahap hingga 2,7 mg/kg untuk remaja 18 tahun.

Bijleveld *et al* menyimpulkan bahwa kadar puncak yang adekuat (>8 mg/L, rentang 8-15 mg/L) dan kadar antara yang dapat diterima (<1 mg/L) dapat diperoleh dengan dosis tunggal 5 mg/kg dengan interval 24, 36, dan 48 jam (Bijleveld et al., 2017). Hasil analisis dengan simulasi Monte Carlo menggunakan model dua kompartemen dan usia kehamilan sebagai *covariate* klirens obat, mendukung regimen dosis

5 mg/kg dengan frekuensi yang bervariasi sesuai dengan usia kehamilan. Penulis lebih lanjut merekomendasikan pemberian gentamisin dosis 5 mg/kg setiap 48 jam untuk neonatus dengan usia kandungan <37 minggu, 5 mg/kg setiap 36 jam untuk neonatus usia kandungan 37-40 minggu, dan 5 mg/kg setiap 24 jam untuk neonatus usia kandungan >40 minggu (Bijleveld et al., 2017).

Bialkowski (2016) memberikan rekomendasi dosis gentamisin 10,8 mg/kg untuk anak  $\leq 10$  tahun dan 6,4 mg/kg untuk anak >10 tahun untuk memperoleh AUC target 80 mg/jam/L. Dosis gentamisin akan menurun seiring dengan usia. Pada pasien bayi baru lahir, dosis yang disarankan yaitu 4,0 mg/kg, diturunkan menjadi 3,0 mg/kg untuk pasien berusia 2 tahun dan terus dilakukan penurunan hingga usia mencapai 18 tahun, dimana pasien diberikan dosis 2,7 mg/kg, dengan target Cmax 10 mg/L dalam regimen dosis sekali sehari (Ivaturi et al., 2019). Fungsi ginjal yang belum sempurna pada anak-anak dibawah 2 tahun menyebabkan perlunya dosis yang lebih rendah untuk mencapai tingkat paparan yang sama dengan anak-anak diatas 2 tahun (Ivaturi et al., 2019).

### **Monitoring Konsentrasi**

Secara umum, aminoglikosida dapat ditoleransi dengan baik, tetapi masalah utama dalam penggunaannya yaitu potensi nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Berbeda dengan nefrotoksisitas, ototoksisitas bersifat *irreversible* dan sulit untuk dideteksi secara cepat sebelum gejala tampak. Disamping itu, aminoglikosida memiliki indeks terapi sempit, sehingga kadar serum dapat menjadi panduan dalam menentukan dosis yang tepat dan mengurangi resiko toksisitas.

Untuk monitoring rutin dosis interval diperpanjang, konsentrasi acak tunggal dapat diambil 6 sampai 14 jam setelah infusi diberikan dan dilakukan *plotting* pada nomogram standar untuk menentukan apakah diperlukan pengaturan dosis (MacDougall & Chambers, 2018). Akan tetapi, metode yang paling akurat untuk memantau kadar plasma untuk pengaturan dosis adalah dengan mengukur dua konsentrasi plasma yang diambil dengan jarak beberapa jam (contohnya 2 jam dan 12 jam setelah dosis). Untuk metode pendosisan konvensional, kadar puncak harus diambil setengah jam setelah infusi 30 menit selesai, sementara kadar antara (*Ctrough*) harus



diambil 30 menit sebelum infusi kedua (Gallagher & MacDougall, 2018). Pada pemberian melalui injeksi intramuskular, sampling dilakukan 1-1,5 jam setelah pemberian obat, sementara pada pemberian iv bolus, sampling dilakukan setelah 0,5 sampai 1 jam. Klirens kemudian dapat dikalkulasi dan dosis disesuaikan untuk memperoleh rentang target terapi (MacDougall & Chambers, 2018).

Pada semua kasus, monitoring konsentrasi serum yang hati-hati sangat diperlukan untuk mencegah akumulasi, nefrotoksisitas dan ototoksisitas yang potensial. Hal ini disebabkan toksisitas aminoglikosida bersifat tergantung dosis, sehingga dengan melakukan monitoring dan pendosisan yang tepat, kejadian toksisitas dapat ditekan. Untuk gentamisin, peningkatan resiko terjadi apabila konsentrasi puncak secara konsisten berada pada kadar 12-14 µg/ml (Barnes & Hodges, 2019). Peningkatan resiko pada gentamisin juga terjadi jika konsentrasi antara dipertahankan >2 µg/ml (Barnes & Hodges, 2019).

## SIMPULAN

Perubahan fisiologis dan anatomi sepanjang masa anak-anak akan mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, yang kemudian menyebabkan perbedaan konsentrasi obat dalam darah atau plasma. Secara umum, pemberian gentamisin direkomendasikan dengan dosis 5 mg/kgBB dengan interval 24, 48, atau 72 jam, menyesuaikan dengan usia anak. Pemberian gentamisin dengan interval diperpanjang pada populasi anak terbukti menghasilkan target konsentrasi yang lebih baik tanpa meningkatkan toksisitasnya. Monitoring terapi obat tetap diperlukan untuk meminimalkan potensi toksisitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alqahtani, S., Abouelkheir, M., Alsultan, A., & Elsharawy, Y. (2018). Optimizing Amikacin Dosage in Pediatrics Based on Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Modeling. *Pediatric Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0288-y>
- Barnes, W. G., & Hodges, G. R. (2019). *The Aminoglycoside Antibiotics : A Guide To Therapy*. CRC Press.
- Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology*, 79(3), 395–404.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
- Bialkowski, S., Staatz, C. E., Clark, J., Lawson, R., & Hennig, S. (2016). Gentamicin Pharmacokinetics and Monitoring in Pediatric Febrile Gentamicin Pharmacokinetics and Monitoring in Pediatric Patients with Febrile Neutropenia. *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(September 2018), 693–698.<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000341>
- Bijleveld, Y. A., van der Heuvel, M. E., Hodiamont, C. J., Mathot, R. A. A., & de Haan, T. R. (2017). Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for Gentamicin in Newborns with Suspected or Proven Sepsis Caused by Gram-Negative. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(1), 1–11.
- Blot, S. I., Pea, F., & Lipman, J. (2014). The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 77, 3–11.<https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>
- De Waele, J. J., & De Neve, N. (2014). Aminoglycosides for life-threatening infections: A plea for an individualized approach using intensive therapeutic drug monitoring. *Minerva Anestesiologica*, 80(10), 1135–1142.
- Doi, Y., Wachino, J., & Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am*, 30(2), 523–537.  
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>
- Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), 5–7.  
<https://doi.org/10.1177/2042098612469335>
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., & Ramos, J. T. (2011). Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3(1), 53–72.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>
- Gallagher, J. C., & MacDougall, C. (2018). *Antibiotics Simplified* (Fourth Edi). Jones & Bartlett Learning.
- Gonçalves-Pereira, J., & Póvoa, P. (2011). Antibiotics in critically ill patients: A systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Critical Care*, 15(5), R206.  
<https://doi.org/10.1186/cc10441>
- Guido, P. C., Perez, M., Halac, A., Ferrari, M., Ibarra, M., Licciardone, N., Castanos, C., Gravina, L. P., Jimenez, C., Bournissen, F. G., & Schaiquevich, P. (2019). Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 35(April), 1293–1302.  
<https://doi.org/10.1002/ppul.24468>

- Hennig, S., Standing, J. F., Staatz, C. E., & Thomson, A. H. (2013). Population pharmacokinetics of tobramycin in patients with and without cystic fibrosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(4), 289–301. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0036-y>
- Higgins, K. L., Noda, C., & Stultz, J. S. (2018). *Extended Interval Tobramycin Pharmacokinetics in a Pediatric Patient With Primary Ciliary Dyskinesia Presenting With an Acute Respiratory Exacerbation*. 23(2), 159–163. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.2.159>
- Illamola, S. M., Mary, C., Sherwin, T., & Hasselt, C. Van. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Pediatric Patients : A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clinical Pharmacokinetics*, March. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0641-x>
- Ivaturi, V., Wang, H., Sherwin, C., & Gobburu, J. V. S. (2019). Population Pharmacokinetic Modeling of Gentamicin in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 00(June), 1–13. <https://doi.org/10.1002/jcph.1479>
- Jenh, A. M., Tamma, P. D., & Milstone, A. M. (2011). Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(4), 338–339. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31820f0f3a>
- Khan, F., Pham, D. T. N., & Kim, Y. M. (2020). Alternative strategies for the application of aminoglycoside antibiotics against the biofilm-forming human pathogenic bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(5), 1955–1976. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10360-1>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides : An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1–18.
- Lu, H., & Rosenbaum, S. (2014). Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT: The Official Journal of PPAG*, 19(4), 262–276. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>
- MacDougall, C., & Chambers, H. (2018). *Aminoglycosides in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (L. L. Brunton, R. Hilal-dandan, & B. C. Knollmann (eds.); 13th editi). McGraw-Hill.
- Mahmoudi, L., Niknam, R., Mousavi, S., Ahmadi, A., Honarmand, H., Ziaie, S., & Mojtahedzadeh, M. (2013). Optimal aminoglycoside therapy following the sepsis: How much is too much? *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 261–269. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2013.1298>

- McWilliam, S. J., Antoine, D. J., Smyth, R. L., & Pirmohamed, M. (2017). Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatric Nephrology*, *32*, 2015–2025.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-016-3533-z>
- Murphy, J. E. (2017). *Clinical Pharmacokinetics* (6th Editio). American Society of Health-System Pharmacists.
- Pacifici, G. M. (2019). Clinical Pharmacology of Gentamicin in Infants and Children. *Journal of Targeted Drug Delivery*, *3*(1), 1–15.
- Pacifici, G. M., & Marchini, G. (2017). Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Neonates. *International Journal of Pediatrics*, *5*(38), 4407–4428.  
<https://doi.org/10.22038/ijp.2017.21706.1815>
- Prescott, W. A., & Nagel, J. L. (2010). Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*, *30*(1), 95–108.  
<https://doi.org/10.1592/phco.30.1.95>
- Rivera-chaparro, N. D., Cohen-wolkowicz, M., & Greenberg, R. G. (2017). Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiology*, *12*(11), 1001–1016.
- Roberts, J. A. (n.d.). *Antibiotic Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill*.
- Ruggiero, A., Ariano, A., Triarico, S., Capozza, M. A., Ferrara, P., & Attinà, G. (2019). Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs in Context*, *8*, 1–9.  
<https://doi.org/10.7573/dic.212608>
- Salari, M., Estaji, Z., Akrami, R., & Rad, M. (2018). Comparison of skin traction, pressure, and rapid muscle release with conventional method on intramuscular injection pain: A randomized clinical trial. *Journal of Education and Health Promotion*, *7*(February 2019), 1–6.  
<https://doi.org/10.4103/jehp.jehp>
- Sc, R., Srinivasjois, R., & Moon, K. (2016). One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*, 1–40.  
<https://doi.org/10.1002/14651858>
- Shah, S., Barton, G., & Fischer, A. (2015). Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *Journal of the Intensive Care Society*, *16*(2), 147–153.  
<https://doi.org/10.1177/1751143714564816>
- Takahashi, Y., & Igarashi, M. (2018). Destination of aminoglycoside antibiotics in the “post-antibiotic era.” *Journal of Antibiotics*, *71*(1), 4–14.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2017.117>
- Vinks, A. A., Derendorf, H., & Mouton, J. W. (2014). *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer

International Publishing.

Wang, X., Koehne-voss, S., Anumolu, S. S., & Yu, J. (2017). Population Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Solution in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.  
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.06.010>