

Literature Review: Gagal Ginjal Akut Akibat Nefrotoksitas Gentamisin

Dafa Rafiqi Akbar¹, Ade Yonata², Maya Ganda Ratna³, Iswandi Darwis²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Penyakit Dalam, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Farmakologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Gagal ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) merupakan penurunan fungsi ginjal mendadak yang seringkali disebabkan oleh berbagai faktor seperti sepsis, iskemia, dan nefrotoksitas. Salah satu penyebab nefrotoksitas yang signifikan adalah penggunaan gentamisin, antibiotik golongan aminoglikosida yang umum digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri Gram negatif. Meskipun efektif, gentamisin memiliki efek samping nefrotoksik, terutama pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang, yang dapat menyebabkan kerusakan epitel tubular ginjal dan memicu AKI. *Literature review* ini bertujuan untuk menjabarkan serta mempelajari lebih dalam mengenai hubungan antara konsumsi gentamisin dan kejadian gagal ginjal akut. Gentamisin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri pada ribosom 30S, namun mekanisme kerjanya juga berpotensi menyebabkan nefrotoksitas melalui akumulasi obat di sel ginjal, gangguan fungsi mitokondria, peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan kontraksi mesangial yang mengurangi laju filtrasi glomerulus. Tanda-tanda nefrotoksitas gentamisin meliputi peningkatan kadar kreatinin serum, nitrogen urea darah, albuminuria, dan penurunan laju filtrasi glomerulus, disertai kerusakan struktural seperti nekrosis tubular dan edema pada epitel tubulus proksimal. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gentamisin dosis tinggi dapat meningkatkan jumlah sel nekrosis pada ginjal dan menyebabkan fibrosis renal pada hewan uji. Pada manusia, insidensi nefrotoksitas akibat gentamisin dilaporkan mencapai 10-25% dari penggunaan terapeutik, dengan estimasi insidensi AKI sekitar 15% dari total kasus AKI. Pentingnya melakukan pemantauan dan manajemen yang tepat bagi pasien yang menggunakan gentamisin dengan tujuan mengurangi risiko nefrotoksitas. Strategi pencegahan meliputi pemantauan fungsi ginjal, penyesuaian dosis, hidrasi yang adekuat, serta mempertimbangkan berbagai terapi alternatif antibiotik untuk pasien dengan risiko tinggi nefrotoksitas.

Kata Kunci: Gagal ginjal akut, gentamisin, nefrotoksitas

Literature Review: Acute Kidney Injury by Gentamicin-Induce Nephrotoxicity

Abstract

Acute kidney failure or Acute Kidney Injury (AKI) is a sudden decline in kidney function that is often caused by various factors such as sepsis, ischemia, and nephrotoxicity. One of the significant causes of nephrotoxicity is gentamicin, an aminoglycoside antibiotic commonly used to treat Gram-negative bacterial infections. Although effective, gentamicin has nephrotoxic side effects, especially at high doses or long-term use, which can cause damage to the renal tubular epithelium and trigger AKI. This literature review aims to describe and study more deeply the relationship between gentamicin consumption and the incidence of acute kidney failure. Gentamicin works by inhibiting bacterial protein synthesis on the 30S ribosome. Still, its mechanism of action also has the potential to cause nephrotoxicity through drug accumulation in kidney cells, impaired mitochondrial function, increased production of reactive oxygen species (ROS), and mesangial contractions that reduce the glomerular filtration rate. Signs of gentamicin nephrotoxicity include increased serum creatinine levels, blood urea nitrogen, albuminuria, and decreased glomerular filtration rate, accompanied by structural damage such as tubular necrosis and edema in the proximal tubular epithelium. Previous studies have shown that high doses of gentamicin can increase the number of necrotic cells in the kidney and cause renal fibrosis in test animals. In humans, the incidence of gentamicin-induced nephrotoxicity has been reported to reach 10-25% of therapeutic use, with an estimated incidence of AKI of around 15% of total AKI cases. The importance of proper monitoring and management for patients using gentamicin to reduce the risk of nephrotoxicity. Prevention strategies include monitoring kidney function, dose adjustment, adequate hydration, and considering various alternative antibiotic therapies for patients at high risk of nephrotoxicity.

Keywords: Acute kidney injury, gentamicin, nephrotoxicity

Korespondensi: Dafa Rafiqi Akbar, alamat jl. Abdul Muis 5 No. 1A Gedong Meneng Bandar Lampung, HP 081312108780, e-mail: daffarafiqi44@gmail.com

Pendahuluan

Gagal ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) merupakan kondisi dari penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara tiba-tiba dalam hitungan jam. Hal ini menyangkut kerusakan struktural hingga hilangnya fungsi ginjal itu sendiri. AKI tidak jarang memiliki etiologi yang multifaktor. Etiologi tersebut termasuk sepsis, iskemia, serta nefrotoksitas. Beberapa hal ini juga dapat menyulitkan diagnosis serta pengobatan. Penyakit ini juga seringkali terjadi pada pasien tanpa penyakit yang kritis sehingga penting bagi tenaga kesehatan untuk dapat mendeteksi serta mendiagnosis penyakit ini. Prevalensi dari gagal ginjal akut saat ini sangat beragam tergantung dari faktor risiko yang ada. Namun, banyak pasien yang dirawat secara intensif di rumah sakit adalah penderita dari gagal ginjal akut.¹

Gentamisin sebagai antibiotik golongan aminoglikosida merupakan salah satu obat yang dapat mengatasi infeksi bakteri. Namun, gentamisin memiliki efek samping nefrotoksitas yang cukup tinggi terutama pada saat dikonsumsi dengan dosis tinggi ataupun pada penggunaan dengan jangka waktu yang cukup lama. Hal ini terjadi karena gentamisin dapat menyebabkan kerusakan pada epitel tubular ginjal sehingga dapat memicu terjadinya gagal ginjal akut. Pada penelitian sebelumnya, didapatkan fakta bahwa kerusakan ini umum terjadi setelah gentamisin digunakan dalam jangka waktu 8 hingga 17 hari dengan tanda adanya peningkatan kadar serum kreatinin dan penurunan laju filtrasi glomerulus.² Dari studi yang telah dilakukan oleh Gamaan et al. (2023), gagal ginjal akut merupakan suatu kondisi yang terjadi akibat berbagai faktor, salah satunya termasuk dari penggunaan obat-obatan seperti gentamisin. Obat ini dapat menyebabkan nefrotoksitas melalui peningkatan dari ROS atau *reactive oxygen species* serta kerusakan sel ginjal.³

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2022), kasus gagal ginjal akut saat ini berjumlah 269 kasus. Diinformasikan bahwa 18 kasus yang

dilaporkan saat ini bukan merupakan kasus baru melainkan akumulasi dari laporan yang telah didapatkan sebelumnya. Pemerintah Indonesia masih senantiasa melakukan pemantauan dari perkembangan kasus gagal ginjal akut yang saat ini terfokus pada lima provinsi dengan angka kejadian gagal ginjal akut tertinggi, antara lain Jakarta, Aceh, Bali, Banten, dan Jawa Barat.⁴

Gagal ginjal akut memiliki banyak sekali faktor yang dapat berkontribusi dalam hal kematian. Penurunan laju filtrasi glomerulus dan aktivasi dari sistem renin-angiotensin dapat menyebabkan retensi cairan dan berbagai komplikasi, seperti edema paru serta hiperglikemi. Selain itu, gagal ginjal akut juga dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit ginjal kronis serta gangguan kardiovaskular. Hal ini merupakan suatu urgensi untuk melakukan pemantauan serta manajemen yang tepat pada pasien dengan gagal ginjal akut.⁵

Dari pernyataan tersebut, dapat ditarik sebuah kesimpulan mengenai tujuan dari *literature review* ini. *Literature review* ini bermaksud untuk menjabarkan serta mempelajari lebih dalam mengenai hubungan antara konsumsi gentamisin dan kejadian gagal ginjal akut.

Isi

Menurut Chaves & Tadi (2023), gentamisin merupakan antibiotik yang masuk ke dalam kelas aminoglikosida. Dengan aktivitas bakterisida terhadap bakteri gram negatif anaerob yang menjadikannya pilihan efektif untuk dapat mengatasi berbagai infeksi secara umum, terutama pada infeksi bakteri. Hal ini terjadi karena gentamisin memiliki tingkat penyerapan gastrointestinal yang cukup rendah. Obat ini umumnya didistribusikan melalui rute parenteral dengan berbagai bentuk sediaan seperti dalam bentuk intravena, intramuskular, topikal, dan oftalmik. Gentamisin efektif dalam pengobatan septis, meningitis, serta infeksi lainnya yang terjadi pada jaringan lunak. Penggunaan kombinasi dengan antibiotik lainnya, terkhusus beta-laktam dapat membantu meningkatkan efektivitas pengobatan untuk infeksi berat. Namun,

menurut *Food and Drug Administration* (FDA) penggunaan obat ini dianjurkan setelah melihat dari hasil kultur, kerentanan, serta data epidemiologi yang ada.⁶

Gentamisin bekerja dengan memasuki sitoplasma dan mengikat mRNA di ribosom 30S. Selanjutnya akan terjadi penghambatan translasi dari mRNA yang kemudian akan terjadi proses sintesis protein. Efek bakterisida dari gentamisin tergantung dari konsentrasi obat yang diberikan. Hal ini membuat kita perlu untuk melakukan pemantauan kadar maksimal yang diketahui bahwa gentamisin dapat mencapai konsentrasi maksimal dalam 30 hingga 90 menit setelah injeksi intramuskular. Gentamisin akan disekresikan melalui filtrasi di glomerulus ginjal sehingga dapat menghasilkan konsentrasi urin yang tinggi daripada serum.⁶

Mekanisme kerja dari gentamisin memiliki potensi untuk terjadinya nefrotoksitas melalui beberapa mekanisme spesifik. Mekanisme ini melibatkan akumulasi dalam sel melalui transportasi megalin-cubilin yang akan mengakibatkan *phospholipidosis* berupa penumpukan fosfolipid yang akan mengganggu fungsi membran. Gentamisin juga dapat memengaruhi mitokondria dengan pengaktifan jalur apoptosis intrinsik, mengurangi sintesis adenosin trifosfat (ATP), dan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat membantu proses kematian sel. Selain itu, obat ini juga dapat memengaruhi glomerulus sehingga terjadi kontraksi mesangial yang akan mengurangi laju filtrasi glomerulus dan menyebabkan kondisi proteinuria.⁷

Nefrotoksitas gentamisin yang disebabkan oleh antibiotik gentamisin memiliki beberapa tanda seperti peningkatan kadar kreatinin serum serta nitrogen urea darah. Adanya albuminuria dan penurunan laju filtrasi glomerulus juga menjadi tanda yang perlu mendapat perhatian. Secara struktural, kerusakan ini memiliki keterkaitan dengan deskvamasi seluler, atrofi dari glomerulus, nekrosis tubular, dan edema pada epitel tubulus proksimal. Gentamisin dapat meningkatkan

infiltrasi makrofag dan kadar *transforming growth factor beta* yang dapat memperburuk tubulointerstitial nefritis. Proses inflamasi ini mengikutsertakan rekrutmen molekul adhesi intraseluler dan protein kemotaktik monosit yang dapat meningkatkan migrasi sel-sel inflamasi ke lokasi jaringan yang rusak. Gentamisin dapat meningkatkan produksi ROS di korteks ginjal sehingga memicu terjadinya kerusakan struktur dan fungsi pada ginjal. Aktivasi poli ADP-ribosa polimerase memiliki peran terhadap nekrosis tubular dengan mekanisme pengurangan nikotinamida adenin dinukleotida dan ATP dalam sel. Kerusakan ginjal akibat gentamisin juga dapat diperparah oleh defisiensi enzim yang mempertahankan antioksidan sehingga ginjal menjadi lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif.⁸

Gentamisin yang dikonsumsi dalam dosis tinggi dapat menyebabkan nekrosis sel epitel pada tubular proksimal ginjal (Gambar 1). Pada penelitian sebelumnya, telah ditemukan fakta bahwa pemberian gentamisin 60 mg/kgBB dapat meningkatkan jumlah sel nekrosis pada epitel tubulus ginjal. Gentamisin dapat memicu kerusakan ini melalui akumulasi sel seperti endositosis dan mengganggu fungsi membran. Pada saat penelitian menggunakan hewan uji, degenerasi sel epitel tubular serta infiltrasi sel radang ditemukan pada kelompok yang diinduksi gentamisin. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat adanya reaksi inflamasi akibat kerusakan ginjal.⁹



Gambar 1. Nekrosis dan degenerasi sel epitel tubular (panah merah)⁹

Tidak sedikit penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui efek gentamisin pada kejadian gagal ginjal akut. Penelitian yang dilakukan pada tikus Wistar sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa pemberian gentamisin dosis tinggi dapat meningkatkan jumlah sel nekrosis pada ginjal dan dapat berakhir pada fibrosis renal. Efek ini cukup sering terjadi melalui mekanisme akumulasi dan stres oksidatif.¹⁰ Pada manusia, gentamisin juga sudah banyak diketahui tentang efek nefrotoksiknya yang substansial dengan insidensi nefrotoksitas yang dilaporkan telah mencapai 10-25% dari penggunaan obat terapeutik¹¹

Gagal ginjal akut akibat konsumsi gentamisin rutin dengan dosis tinggi memiliki estimasi insidensi sekitar 15% dari total kasus gagal ginjal akut yang ada. Kerusakan ginjal ini umumnya ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan urin hiperosmolar.¹² Peningkatan kadar serum kreatinin merupakan suatu tanda yang cukup penting dalam penilaian fungsi ginjal. Pada penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa administrasi gentamisin dapat memengaruhi kadar kreatinin sehingga terjadi peningkatan yang cukup signifikan. Hal ini menandakan bahwa terdapat kerusakan pada tubulus ginjal. Selain itu, kadar ureum juga perlu menjadi perhatian karena peningkatannya merupakan suatu reaksi dari proses kerusakan ginjal.¹³

Nefrotoksitas yang terjadi akibat penggunaan gentamisin dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti dosis yang tinggi, durasi pengobatan, serta kondisi kesehatan dari pasien itu sendiri. Penggunaan gentamisin dalam dosis tinggi dapat secara signifikan meningkatkan risiko dari kerusakan pada ginjal. Durasi pengobatan yang panjang juga berperan dalam peningkatan risiko nefrotoksitas. Terapi yang berlangsung lebih dari 7-11 hari dapat menyebabkan akumulasi obat di jaringan ginjal dan memperburuk fungsi ginjal.¹⁴

Menurut Raveh (2012), kondisi kesehatan pasien juga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya nefrotoksitas.

Pasien dengan diabetes melitus kemungkinan lebih besar untuk mengalami kerusakan ginjal jika mengonsumsi gentamisin. Dehidrasi juga dapat menjadi faktor pencetus yang cukup signifikan akibat adanya penurunan volume cairan tubuh sehingga dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam darah dan memperburuk efek toksik dari gentamisin. Pasien yang diberikan perawatan di rumah sakit dengan kadar hemoglobin rendah ataupun pasien yang telah dirawat lebih dari 7 hari sebelum mendapat gentamisin juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami nefrotoksitas. Pasien yang memiliki gangguan fungsi ginjal sebelumnya berisiko lebih tinggi untuk mengalami kerusakan ginjal akibat penggunaan gentamisin.¹⁵

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian gentamisin pada individu dengan penurunan fungsi ginjal dapat mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin dan urea yang merupakan indikator kerusakan ginjal. Selain itu, pasien lanjut usia juga termasuk dalam kelompok yang rentan karena pada usia tersebut sering mengalami penurunan fungsi ginjal yang berkaitan dengan proses penuaan serta kemungkinan adanya penyakit penyerta lainnya. Usia lanjut dapat meningkatkan akumulasi obat dalam tubuh dan memperbesar risiko nefrotoksitas. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa diabetes, durasi pengobatan, dan dehidrasi adalah faktor risiko signifikan untuk nefrotoksitas pada pasien lanjut usia yang menerima aminoglikosida seperti gentamisin.^{15,16}

Terdapat beberapa strategi yang dapat diterapkan dalam rangka mengurangi risiko gagal ginjal akut akibat konsumsi gentamisin. Menurut Purnasari et al. (2018), pemantauan kadar serum kreatinin dan parameter fungsi ginjal merupakan salah satu pendekatan yang sangat penting terutama pada pasien dengan risiko tinggi terjadi nefrotoksitas. Pemberian gentamisin sebaiknya disertai dengan pengawasan yang ketat untuk mendeteksi apakah ada tanda-tanda nefrotoksitas yang muncul pada pasien yang mengonsumsi gentamisin. Hal ini dilakukan

dengan pengecekan secara berkala dan lebih berfokus pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebelumnya serta pasien dengan kondisi kesehatan yang dapat meningkatkan risiko nefrotoksitas seperti halnya diabetes melitus dan dehidrasi.¹⁷

Penyesuaian dosis juga perlu dilakukan berdasarkan nilai klirens kreatinin dimana dosis harus disesuaikan untuk mencegah terjadinya akumulasi obat. Durasi pengobatan yang lama sebaiknya dihindari dan penggunaannya dibatasi pada periode yang diperlukan untuk mengurangi risiko kerusakan ginjal.¹⁷ Selain dari pemantauan konsumsi obat, hidrasi yang adekuat juga memiliki peran penting untuk selalu menjaga aliran darah ke ginjal dan membantu mengurangi konsentrasi obat dalam sirkulasi. Pemberian cairan intravena dapat membantu mencegah terjadinya dehidrasi dan menjaga fungsi ginjal agar selalu optimal. Menghindari penggunaan obat yang bersifat nefrotoksik secara bersamaan juga dapat dilakukan untuk menghindari kejadian nefrotoksitas akibat gentamisin. Alternatif terapi juga dianjurkan untuk pasien yang berisiko tinggi.¹⁸

Mengganti penggunaan gentamisin juga dapat dilakukan dengan beberapa antibiotik lainnya dengan efektivitas serta penggunaan klinis yang sangat bervariasi. Ceftriaxone dapat menjadi pilihan utama karena kemampuannya yang cukup baik untuk mengatasi infeksi terutama pada kasus gonore ekstragenital. Amikacin juga merupakan opsi lain sebagai aminoglikosida yang efektif khususnya bagi pasien yang tidak dapat menggunakan ceftriaxone. Zoliflodacin dan gepotidacin juga menunjukkan potensi sebagai alternatif gentamicin baru yang menjanjikan terutama untuk kasus resistensi antibiotik. Selain itu, azitromisin juga sering digunakan bersamaan dengan ceftriaxone dan dapat menjadi pilihan lainnya untuk pasien yang memiliki alergi terhadap ceftriaxone. Pada kanamisin, penggunaannya mungkin cukup terbatas karena efek samping dan masalah resistensi lokal.¹⁹

Ringkasan

Gagal ginjal akut merupakan sebuah kondisi dimana fungsi ginjal mengalami penurunan secara mendadak. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti sepsis serta penggunaan obat-obatan, termasuk antibiotik golongan aminoglikosida seperti gentamisin. Gentamisin memiliki kemampuan untuk mengatasi infeksi bakteri. Namun, efek samping yang ditimbulkan cukup berbahaya karena dapat menyebabkan kerusakan ginjal terutama pada penggunaan dosis tinggi dan konsumsi dalam jangka waktu yang lama. Kerusakan ini dapat terlihat dari peningkatan kadar serum kreatinin dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Komplikasi yang ditimbulkan juga cukup serius seperti edema paru dan peningkatan risiko penyakit ginjal kronis.

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko kejadian gagal ginjal akut akibat nefrotoksitas gentamisin mencakup dari dosis, durasi, serta kondisi kesehatan pasien, seperti pasien dengan diabetes mellitus dan dehidrasi. Dari hal tersebut perlu dilakukan pemantauan secara berkala untuk mencegah terjadinya nefrotoksitas dan memberikan berbagai perawatan, seperti menjaga hidrasi pasien, penyesuaian dosis gentamisin, serta mempertimbangkan terapi alternatif lainnya.

Simpulan

Gentamisin sebagai antibiotik meskipun efektif, tetapi dapat menyebabkan nefrotoksitas dan gagal ginjal akut terutama pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang. Risiko ini diperparah oleh faktor-faktor seperti dosis, durasi pengobatan, dan kondisi kesehatan pasien. Pencegahan melibatkan pemantauan fungsi ginjal, penyesuaian dosis, hidrasi yang cukup, dan pertimbangan antibiotik alternatif. Nekrosis tubulus adalah penyebab utama toksisitas gentamisin.

Referensi

1. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016 May;37(2):85–98.
2. Gary NE, Buzzeo L, Salaki J, Eisinger RP. Gentamicin-associated acute renal failure. *Arch Intern Med.* 2020 Oct;136(10):1101–4.
3. Gamaan M, Zaky H, Ahmed H. Gentamicin-induced nephrotoxicity: A mechanistic approach. *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences.* 2023 Mar 16;0(0):0–0.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Kasus Baru gagal ginjal Akut Mulai Menurun.
5. Almazmomi MA, Esmat A, Naeem A. Acute Kidney Injury: Definition, Management, and Promising Therapeutic Target. *Cureus.* 2023 Dec 28;
6. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Nov 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/#_article-22211_s2_
7. Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Sokolovic D, Ilic I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. *EXCLI J.* 2017;16:388–99.
8. Balakumar P, Rohilla A, Thangathirupathi A. Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res.* 2020 Sep;62(3):179–86.
9. Latif AC. Gambaran Histopatologi Ginjal Yang Diinduksi Gentamisin dan Pemberian Tepung Buah Jambu Biji Merah (*Psidium Guajava L.*) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Prosiding Seminar Nasional Cendekiawan ke 5.* 2019;1–7.
10. Lusiana E, Saleh I, Sinaga E, Hafy Z. Efek Nefrotoksik Gentamisin Terhadap Tikus Wistar. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine.* 2023 Jul 31;10(2):129–37.
11. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ. An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin. *Toxicological Sciences.* 2011 Feb 1;119(2):245–56.
12. Lintong PM, Kairupan CF, Sondakh PLN. Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin. *Jurnal Biomedik.* 2012;4(3):185–92.
13. Rahmawati TG. Pengaruh Msc-Cm Dosis Tinggi Terhadap Kadar Ureum Pada Gagal Ginjal Akut (Studi Eksperimental In Vivo Umbilical Cord Mesencymal Stem Cell Conditioned Medium Pada Kultur Hipoksia Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Gentamicin) [Skripsi]. [Semarang]: Universitas Islam Sultan Agung; 2021.
14. Moore RD. Risk Factors for Nephrotoxicity in Patients Treated with Aminoglycosides. *Ann Intern Med.* 2015 Mar 1;100(3):352.
15. Raveh D. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM.* 2012 May 1;95(5):291–7.
16. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe N V. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM.* 2019 Dec 1;102(12):873–80.
17. Purnasari C, Manggau MA, Kasim H. Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal. *Majalah Farmasi dan Farmakologi.* 2018;22(3):76–80.
18. Kusuma PW, Sudira IW, Berata IK, Merdana IM. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diberikan Ekstrak Etanol Sarang Semut dan Gentamisin Dosis Toksik. *Indonesia Medicus Veterinus.* 2020 May 31;9(3):466–74.

19. Ross JDC, Brittain C, Cole M, Dewsnap C, Harding J, Hepburn T, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019 Jun;393(10190):2511–20.