

Pengaruh Pemberian Gentamisin Intravena Terhadap Kadar *Kidney Injury Molecule-1* Urin pada Neonatus Cukup Bulan Sesuai Masa Kehamilan

Bobby Pambudi, Adrian Umboh, Jeanette I Ch. Manoppo

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, FK Universitas Sam Ratulangi/ RSUP Prof. DR. R.D. Kandou, Manado

Latar belakang. Gentamisin telah digunakan secara luas sebagai lini pertama infeksi neonatus. Gentamisin akan terakumulasi di dalam jaringan tubuh terutama ginjal sehingga dapat mengganggu fungsi ginjal. *Kidney injury molecule-1* (KIM-1) urin merupakan biomarker baru yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal.

Tujuan. Mengetahui pengaruh gentamisin intravena terhadap kadar KIM-1 urin dan kreatinin serum.

Metode. Penelitian dengan pendekatan pra-pasca uji. Penelitian ini dilakukan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) mulai Desember 2016 sampai Maret 2017. Pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan yang diterapi dengan gentamisin intravena 5 mg/KgBB/36 jam selama 5 hari. Kelainan kongenital, asfiksia, dan kondisi kritis dieksklusi. Kadar KIM-1 urin diukur menggunakan teknik ELISA dengan modifikasi "sandwich assay". Pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*. Digunakan analisis deskriptif dan uji t berpasangan ($p < 0,05$).

Hasil. Empat puluh neonatus terdiri dari 28 bayi laki-laki dan 12 bayi perempuan. Terjadi peningkatan rerata kadar KIM-1 urin sebelum mendapat gentamisin sebesar 2,80 ng/ml menjadi 3,04 ng/ml setelah pemberian gentamisin ($p = 0,031$). Terjadi penurunan rerata kadar kreatinin serum sebelum mendapat gentamisin sebesar 0,73 mg/dl menjadi 0,43 mg/dl setelah pemberian gentamisin ($p < 0,0001$).

Kesimpulan. Pemberian gentamisin pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan selama 5 hari didapatkan peningkatan kadar KIM-1 urin. **Sari Pediatri** 2018;19(6):342-8

Kata kunci: gentamisin, *kidney injury molecule-1* urin, bayi cukup bulan

The Impact of Intranavenous Gentamicin on Urine Kidney Injury Molecule-1 In Aterm Newborn Appropriate for Gestational Age

Bobby Pambudi, Adrian Umboh, Jeanette I Ch. Manoppo

Background. Gentamicin has already been used as first-line antibiotic therapy for infection in newborn. Gentamicin will be accumulated in tissue especially in kidney, that can alter kidney function. Urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) was a novel biomarker for measure kidney function.

Objective. To identify the effect of intravenous gentamicin on Urine KIM-1 and Serum Creatinine.

Methods. A Study with pretest–posttest design. Conduct in *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) from December 2016 to March 2017. The subject was term newborn with birth weight appropriate to gestational age, no congenital and critical condition, which given intravenous gentamicin 5 mg/KgBW/36H for 5 days. KIM-1 urine measured by ELISA technique with sandwich assay modification. Sampling collection with consecutive sampling method. The data analyses used descriptive study and dependent t-test ($p < 0.05$).

Result. Forty newborns which 28 were male babies and 12 were female babies. There was an increase in the mean for urine KIM-1, before gentamicin was 2.80 ng/ml. and 3.04 ng/ml after gentamicin ($p = 0.031$). There was a decrease in the mean for serum creatinine, before gentamicin was 0.73 ng/ml. and 0.43 ng/ml after gentamicin ($p < 0.0001$).

Conclusion. Gentamicin on term newborn with birth weight appropriate to gestational age for 5 days will increase urine KIM-1 value. **Sari Pediatri** 2018;19(6):342-8

Keywords: gentamicin, urine kidney injury molecule-1, atterm newborn

Gentamisin merupakan salah satu antibiotik dari golongan aminoglikosida yang telah digunakan secara luas sebagai lini pertama infeksi neonatus.¹ Untuk pengobatan pada neonatus, aminoglikosida sering digunakan dan hampir 43% dari 60% neonatus diberikan terapi antibiotik pada minggu pertama.^{2,3}

Gentamisin bersifat *concentration-dependent* dan ada efek post-antibiotik. Pemberian gentamisin lebih baik diberikan dalam bentuk dosis tunggal atau dosis diperpanjang untuk mengurangi efek toksik dan tetap memiliki efek terapeutik yang efektif (*trough* konsentrasi yang rendah dan konsentrasi puncak yang tinggi).⁴ Pemberian dosis tunggal atau dosis diperpanjang atau pemberian melebihi tiga hari perlu diperlukan pemeriksaan fungsi ginjal terlebih dahulu. Gentamisin akan terakumulasi di dalam jaringan tubuh terutama ginjal (terutama bagian tubulus proksimal sebanyak 10%). Usia gestasi 34 minggu dianggap sebagai batasan untuk maturitas ginjal. Pada masa ini bayi dianggap telah mengalami nefrogenesis yang sempurna.⁵

Sampai saat ini, gangguan ginjal akut (GnGA) masih menjadi permasalahan klinis yang umum ditemukan pada pasien yang dirawat di rumah sakit, khususnya di *neonatal intensive care unit* (NICU). Insiden GnGA pada neonatus di rumah sakit diperkirakan antara 6%-24%.⁶ Kelainan ini berkorelasi dengan peningkatan angka mortalitas pada neonatus. Bayi yang mengalami GnGA mempunyai risiko penyakit ginjal kronik dan hipertensi dikemudian hari. Kreatinin ini bukan suatu pemeriksaan yang sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis GnGA karena kreatinin serum ini lebih menilai fungsi ginjal yang hilang daripada kerusakan jaringan ginjal. Peningkatan kreatinin serum terjadi bila sekitar 25%-50% dari fungsi ginjal terganggu. Peningkatan kreatinin serum terjadi lebih lambat dibandingkan dengan fungsi ginjal yang hilang dan perubahan kreatinin serum setelah GnGA berat sangat tergantung pada fungsi ginjal awal.^{7,8} Selain itu, kadar kreatinin serum sangat dipengaruhi oleh ras, massa otot, usia, jenis kelamin, hidrasi, dan asupan protein.⁹ Maturitas fungsi ginjal neonatus dipengaruhi penilaian biomarker dan juga oleh prematuritas, berat badan lahir yang rendah, dan adanya kelainan kongenital pada traktur urinarius.

Penentuan fungsi ginjal pada neonatus masih merupakan tantangan untuk ditemukan biomarker ideal.¹⁰ Terdapat banyak biomarker yang ada sampai

saat ini, antara lain, *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG), *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *Cystatin C*, dan *Interleukin-18* (IL-18).^{7,10} Biomarker ini menawarkan kemampuannya untuk mendeteksi secara dini kerusakan ginjal. *Kidney injury molecule-1* adalah protein membran yang cepat diekspresikan pada diferensiasi epitel setelah cedera ginjal pada tubulus proksimal dan terlibat dalam interaksi sel-matriks dan fibrosis interstisial. Peningkatan pengeluaran sejumlah polipeptida pada membran sel dari sel ke dalam urin segera setelah cedera ginjal pada tubulus proximal memungkinkan KIM-1 terdeteksi dini sebagai biomarker urin awal yang sensitif dalam mendeteksi cedera ginjal.^{8,10}

Penelitian ini untuk melihat bagaimana pengaruh gentamisin intravena selama 5 hari, apakah sudah dapat memengaruhi kadar KIM-1 urin sebagai penanda telah terjadi kerusakan dini pada ginjal neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah Penelitian eksperimental dengan pendekatan pra-uji dan pasca-uji. Penelitian ini dilakukan di *neonatal intensive care unit* (NICU) Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou mulai bulan Desember 2016 sampai dengan Maret 2017. Pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan yang diterapi dengan gentamisin intravena dengan dosis 5 mg/KgBB/36 jam selama 5 hari, dan orang tua bersedia dan menandatangani *informed consent*. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Komite Etik RSUP Prof. DR. R.D. Kandou, Manado. Pengambilan sampel sebagai subyek penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

Kriteria inklusi adalah neonatus cukup bulan/ aterm yang mendapat gentamisin intravena, erat badan lahir berat badan lahir antara 10-90 persentil menurut grafik Lubchenco, diuresis positif sebelum pemberian gentamisin pertama, dan orang tua menyetujui ikut serta dan bersedia mengisi formulir penelitian.

Kriteria eksklusi adalah bayi dengan kelainan kongenital ginjal, bayi asfiksia (APGAR score menit 1 <3 dan menit ke-5 <5), penggunaan diuretika, dan ekspansi volume (syok)

Kriteria *drop out* adalah terjadi pergantian antibiotik dari gentamisin ke antibiotik lain, sampel

urin tidak mencukupi, pasien pulang paksa, orang tua mengubah *inform concern*, pasien meninggal sebelum pemeriksaan kedua.

Dilakukan pengambilan data dari rekam medis yang meliputi jenis kelamin, berat badan lahir, diagnosis, kadar KIM-1 urin sebelum dan sesudah gentamisin intravena 5 hari, dan kadar kreatinin serum sebelum dan sesudah gentamisin intravena 5 hari.

Pengambilan urin dilakukan dengan *urine adhesive bag* minimal 4 ml, kemudian sampel urin segar segera di-*sentrifuge*, dan disimpan dalam aliquot pada suhu -80°C sampai KIM-1 diperiksa. Kadar KIM-1 pada urin diukur menggunakan teknik ELISA dengan modifikasi "*sandwich assay*" menggunakan prosedur sesuai petunjuk kit Quantikine® *human* KIM-1. Rentang deteksi ELISA yaitu 0,4-24 ng/mL.

Data yang diambil tersebut dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS® 22. Data dianalisis menggunakan analisis deskriptif dan uji t berpasangan. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

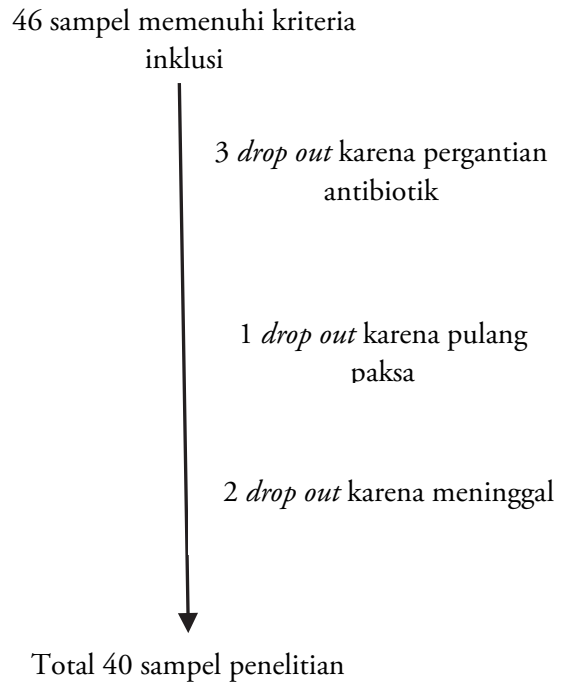
Hasil

Selama rentang waktu penelitian diperoleh total sampel 46 bayi cukup bulan sesuai masa kehamilan yang di rawat di NICU. Enam sampel *drop out*, 3 karena mengalami perburukan klinis sehingga terjadi pergantian antibiotik ke lini kedua, 1 karena pulang paksa sebelum pengambilan sampel kedua, dan 2 karena meninggal sebelum pengambilan sampel kedua. Total 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dan pengambilan sampel diambil secara konsekutif (Gambar 1).

Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 4. Sampel keseluruhan didapatkan 28 (70%) bayi laki-laki dan 12 (30%) perempuan. Secara umum, usia gestasi subjek penelitian berkisar 37 sampai 40 minggu.

Didapatkan rerata berat badan lahir 3010,75 gram dengan SB 476,75 gram dengan berat badan lahir terendah 2500 gram dan tertinggi adalah 4000 gram. Pada panjang badan lahir didapatkan rerata 47,55 cm dengan SB 1,57 cm, panjang badan terendah adalah 45 cm dan tertinggi adalah 53 cm.

Secara umum, bayi yang dilahirkan secara spontan letak belakang kepala adalah 26 bayi (65%) dan seksio sesaria 14 bayi (35%). Nilai APGAR pada menit pertama yang terendah adalah 5 dan tertinggi 8,



Gambar 2. Alur sampel penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| | Neonatus |
|--------------------------------------|------------------|
| Jenis kelamin, n (%) | |
| Laki-laki | 28 (70) |
| Perempuan | 12 (30) |
| Cara dilahirkan | |
| Spt Lbk* | 26 (65) |
| Seksio sesaria | 14 (35) |
| Berat badan lahir, rerata (SB), gram | 3010,75 (476,75) |
| Panjang badan lahir, rerata (SB), cm | 47,55 (1,57) |
| Diagnosis | |
| Sepsis | 17 |
| Pneumonia neonatal | 5 |
| Pneumonia + sepsis | 14 |
| MAS + sepsis | 4 |
| Nilai Apgar menit ke-1 | |
| Terendah | 5 |
| Tertinggi | 8 |
| Nilai Apgar menit ke-5 | |
| Terendah | 7 |
| Tertinggi | 9 |

*spt lbk : spontan letak belakang kepala

SB : simpangan baku

MAS : *Meconium aspiration syndrome*

Tabel 2. Hasil uji kadar KIM-1 urin dan kreatinin serum sebelum dan sesudah gentamisin intravena

| Kelompok | Rerata | t | p* |
|-----------|--------|-------|---------|
| KIM-1 | ng/ml | | |
| Sebelum | 2,80 | 1,916 | 0,031 |
| Setelah | 3,04 | | |
| Kreatinin | mg/dl | | |
| Sebelum | 0,73 | 9,763 | <0,0001 |
| Setelah | 0,43 | | |

*bermakna jika $p < 0,05$

sedangkan nilai APGAR pada menit kelima terendah adalah 7 dan tertinggi 9. Diagnosis terbanyak dari sampel didapatkan 17 bayi dengan sepsis neonatorum (Tabel 1).

Rerata KIM-1 urin sebelum diberikan gentamisin intravena adalah 2,80 ng/ml dengan SB 1,07 ng/ml. Setelah diberikan gentamisin intravena 5 hari didapatkan hasil rerata KIM-1 urin adalah 3,04 ng/ml dengan SB 1,11 ng/ml. Rerata kreatinin serum sebelum diberikan gentamisin intravena adalah 0,73 mg/dl dengan SB 0,2 mg/dl. Setelah diberikan gentamisin intravena 5 hari didapatkan hasil rerata kreatinin urin adalah 0,43 mg/dl dengan SB 0,14 mg/dl.

Pada hasil uji t berpasangan antara kadar KIM-1 urin setelah diberikan gentamisin intravena 5 hari dan sebelum diberikan gentamisin intravena didapatkan $p = 0,031$. Hal ini menunjukkan terjadi peningkatan bermakna kadar KIM-1 urin sebelum gentamisin rerata 2,80 ng/ml menjadi rerata kadar KIM-1 urin setelah pemberian gentamisin intravena 5 hari sebesar 3,04 ng/ml.

Sementara uji t pada kadar kreatinin serum setelah diberikan gentamisin intravena 5 hari dan kadar kreatinin serum sebelum diberikan gentamisin intravena didapatkan $p < 0,0001$. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan bermakna kadar kreatinin serum sebelum gentamisin rerata 0,73 mg/dl menjadi rerata kadar kreatinin serum setelah pemberian gentamisin intravena 5 hari sebesar 0,43 mg/dl.

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah gentamisin intravena 5 mg perkilogram berat badan

per 36 jam terdapat penurunan fungsi ginjal dengan menggunakan marker baru fungsi ginjal berupa KIM-1 dan biomarker klasik kreatinin serum pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Fuchs dkk¹², yang meneliti farmakokinetik gentamisin pada bayi kurang bulan dan cukup bulan. Fuchs melaporkan bahwa farmakokinetik dari gentamisin dipengaruhi oleh berat badan, usia gestasi, dan usia post-natal. Konfirmasi dosis 5 mg perkilogram berat badan setiap 36 jam juga aman dan efektif pada neonatus cukup bulan. Studi telaah sistematik dari Rao dkk,⁴ pada bayi dengan tersangka dan terbukti sepsis neonatorum, juga mengonfirmasi farmakokinetik dari pemberian dosis tunggal pemberian gentamisin lebih jarang gagal dalam mencapai kadar puncak gentamisin 5µg/ml dan lebih jarang gagal dalam mencapai kadar trough <2µg/ml. Tidak ditemukan adanya efek ototoksik dan nefrotoksik

Subjek berupa bayi cukup bulan sesuai masa kehamilan untuk mengurangi bias fungsi ginjal yang berbeda karena perubahan dari fungsi nefron. Berat badan yang digunakan pada penelitian ini adalah antara 2500-4000 gram.

Nilai Apgar menunjukkan bahwa bayi yang masuk penelitian ini tidak mengalami asfiksia. Bayi yang mengalami asfiksia dieksklusi untuk menghilangkan bias GnGA akibat asfiksia. Pada sisi lain, Sarafidis dkk,¹³ yang meneliti hubungan biomarker ginjal dengan asfiksia neonatorum, tidak menemukan kemaknaan antara asfiksia dengan KIM-1 urin.

Masih sangat sedikit penelitian yang menyelidiki kegunaan KIM-1 pada neonatus dan anak. Dari dua studi besar oleh Huang dkk⁸ dan Han dkk¹¹ menunjukkan KIM-1 efektif sebagai biomarker urin dalam mendiagnosis GnGA pada 24 jam pertama setelah cedera ginjal terutama GnGA iskemi. Askenazi dkk¹⁴ meneliti KIM-1 sebagai salah satu biomarker GnGA pada bayi kurang bulan menunjukkan rerata kadar KIM-1 dengan GnGA sebesar 867 pg/ml.

Terdapat peningkatan kadar biomarker KIM-1 urin dari rerata 2,80 ng/ml menjadi 3,04 ng/ml setelah pemberian gentamisin intravena 5 hari. Hal tersebut sejalan dengan penelitian McWilliam dkk⁶ yang dilakukan pada neonatus yang mendapat gentamisin. McWilliam dkk⁶ mendapatkan peningkatan dari biomarker KIM-1, NGAL, dan NAG selama pemberian gentamisin intravena pada saat tidak terjadi peningkatan dari kadar kreatinin serum. Peningkatan rerata KIM-1 pada studi tersebut sebesar 1,35 ng/ml.

Penelitian Saecidi dkk¹⁵ yang mempelajari pengaruh usia gestasi, jenis kelamin, dan usia post natal melaporkan bahwa kadar KIM-1 urin dipengaruhi oleh usia gestasi. Pada usia gestasi 28-29 minggu median 2,63 (IQR 1,41-3,95). Sementara usia gestasi >30 minggu median 2,04 (IQR 0,99-2,92). Penelitian oleh Askenazi dkk,¹⁴ pada 123 bayi prematur di NICU melaporkan bahwa 52 bayi di bawah usia gestasi <26 minggu kadar KIM-1 adalah 226 ng/L (95% CI 184-277 ng/L). Usia gestasi bertambah maka kadar KIM-1 menurun progresif, berturut-turut rerata KIM-2 158, 155, 143 ng/L pada usia gestasi 26-28, 28-30, dan 30-36 minggu. Kelebihan dari KIM-1 lebih tampak dan spesifik pada iskemia dan GnGA nefrotoksik dan bukan pada prerenal azotemia, ISK, atau GGK..

Jansen dkk¹⁶ yang membandingkan biomarker KIM-1, NGAL, NAG, GSTP1-1 pada neonatus yang mendapat gentamisin dan kontrol melaporkan bahwa GnGA terdeteksi lebih awal pada biomarker KIM-1, NGAL, NAG, GSTP1-1 dibandingkan dengan peningkatan kreatinin serum. Puncak median dari waktu mencapai puncak GnGA menunjukkan keempat biomarker tersebut lebih awal dibandingkan serum kreatinin.

Menurut Kamianowska dkk¹⁷ yang melakukan studi pada 88 neonatus sehat dan dari kehamilan tanpa penyulit. Penelitian ini melihat kadar KIM-1 pada hari pertama dan kedua usia postnatal dengan median berturut-turut 1,276 ng/ml (IQR 0,518-2,167), dan 1,231 ng/ml (IQR 0,675-2,905). Dalam penelitian tersebut dilaporkan tidak terdapat hubungan antara kadar KIM-1 urin dengan jenis kelamin dan berat lahir. Hal tersebut berbeda dengan kreatinin serum yang dipengaruhi berat badan dan usia gestasi.

Data dari literatur mengenai KIM-1 pada bayi sehat jumlahnya sangat sedikit dan hanya melibatkan jumlah sampel dalam kelompok kecil. Data menurut Zwiers dkk,¹⁸ meneliti kadar KIM-1 urin pada bayi, tidak menemukan perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Pennemans dkk¹⁹ meneliti nilai kadar KIM-1 pada 338 individu sehat antara usia 0-95 tahun, termasuk di dalamnya 30 anak usia 1-10 tahun. Pennemans menemukan terdapat korelasi positif antara kadar KIM-1 dan usia, tetapi setelah normalisasi dengan kreatinin urin, hubungan tersebut tidak ditemukan lagi. Nilai *cut off* KIM-1 untuk GnGA pada neonatus cukup bulan belum ada. Hanya terdapat nilai batas persentil ke-95 untuk laki-laki dan perempuan antara usia 0-10 tahun adalah 1,502 ng/ml dan 1,249 ng/ml.

Genc dkk²⁰ melakukan penelitian pada 48 bayi prematur di NICU dengan memeriksa kadar KIM-1 pada usia 1,3, dan 7 hari. Bayi kemudian dikelompokkan menjadi bayi sehat, bayi dengan sindrom gawat napas tanpa GnGA, serta bayi dengan sindrom gawat napas dengan GnGA. Ditemukan bahwa bayi dengan sindrom gawat napas dan GnGA mempunyai kadar KIM-1 yang lebih tinggi dibanding kelompok yang lain. Kamianowska¹⁷ juga melaporkan tidak ada hubungan antara usia gestasi dengan kadar KIM-1. Berbeda dengan Askenazi dkk¹⁴ yang melaporkan ada penurunan dari kadar KIM-1 urin bersamaan dengan peningkatan usia gestasi pada bayi prematur.

Pada beberapa penelitian telah menunjukkan pengaruh gentamisin terhadap fungsi ginjal berdasarkan peningkatan dari kreatinin serum. Pengaruh fungsi ginjal dengan penurunan LFG yang disebabkan oleh gentamisin berhubungan erat dengan dosis yang diberikan dan waktu pemberian.²¹

Kriteria penilaian GnGA akut pada bayi selama ini berdasarkan kadar kreatinin serum. Namun, penggunaannya pada bayi masih diperdebatkan. Kadar kreatinin serum pada neonatus, terutama pada 3 hari awal pertama, masih menunjukkan kadar kreatinin maternal. Setelah periode tersebut kadar kreatinin akan turun pada beberapa hari berikut bergantung pada usia gestasi.²¹ Menurut Jetton dkk,²² kadar kreatinin tidak berubah walaupun fungsi ginjal menurun, kecuali jika 50 persen dari fungsi ginjal hilang. Interpretasi dari kreatinin juga dipengaruhi oleh status hidrasi, katabolisme protein dan fungsi hati. Menurut Azkenazi dkk,¹⁴ dalam perspektif neonatus cukup bulan, *baseline* dari kadar kreatinin serum akan tercapai dalam usia 2 minggu, sedangkan pada prematur sampai 3-8 minggu. Hal tersebut disebabkan oleh nefrogenesis belum sempurna, baik pada bayi prematur dan cukup bulan. Peningkatan kadar kreatinin pada awal kehidupan juga diakibatkan dari resopsi tubular terhadap kreatinin oleh ginjal yang belum matur sehingga menyebabkan *underestimation* dari LFG pada neonatus. Bersihan kreatinin dan LFG berkorelasi dengan usia post natal dan meningkat seiring dengan maturitas ginjal sampai beberapa bulan usia.

Kadar kreatinin serum turun dari rerata 0,73 mg/dl menjadi 0,43 mg/dl. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Boer dkk,²¹ yang melihat nilai rujukan normal kreatinin serum pada anak usia kurang dari 1 tahun. Ditemukan nilai persentil 2,5 dan persentil

97,5 pada usia 1 hari adalah 0,42 dan 0,92. Sementara pada usia 5 hari adalah 0,27 dan 0,62. Nilai median dari kreatinin normal turun dari usia hari pertama 0,62 menjadi 0,42 pada usia 5 hari.

Menurut Kastl dkk,²³ nilai persentil 2,5 dan persentil 97,5 kreatinin serum pada neonatus cukup bulan sampai usia 3 bulan adalah 0,26 mg/dl dan 1,44 mg/dl. Dan menurut Abitbol dkk,²⁴ nilai rujukan normal kreatinin serum usia 0-3 bulan adalah 0,5±0,1 mg/dl.

Neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan yang diterapi dengan gentamisin selama 5 hari sudah terjadi peningkatan kadar KIM-1 yang berkorelasi dengan iskemi pada ginjal walaupun parameter klinis dan kreatinin serum belum menunjukkan perubahan patologis. Biomarker KIM-1 juga dapat menjadi kandidat biomarker yang baik karena bersifat lebih sensitif dan spesifik dibanding kreatinin serum sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan ginjal yang permanen. Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Manado dalam menilai pengaruh gentamisin intravena terhadap kadar KIM-1 urin pada neonatus.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa pemberian gentamisin pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan selama 5 hari didapatkan peningkatan kadar KIM-1 urin dan penurunan dari kreatinin serum.

Berdasarkan kesimpulan di atas, maka penelitian ini disarankan beberapa hal sebagai berikut pertama kadar KIM-1 urin dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai gangguan fungsi ginjal dini. Kedua kadar kreatinin serum bukan merupakan biomarker yang baik dalam menilai penurunan fungsi ginjal dini pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan. Ketiga diperlukan pemantauan fungsi ginjal pada neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan yang diberikan terapi gentamisin.

Daftar pustaka

1. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:419–27.
2. Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting. Buku ajar neonatologi. Jakarta: IDAI; 2012.h.170-87.
3. Obiero CW, Seale AC, Berkley JA. Empiric treatment of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ;34:659-61.
4. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
5. Ward RM, Lugo RA. Drug therapy in the newborn. Dalam: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD, penyunting. *Avery's neonatology: pathophysiology & management of the newborn*. Edisi keenam. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.h.1527-9.
6. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbiseti V, dkk. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: a proof-of-concept study. *PLoS One* 2012;7:e43809.
7. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194-200.
8. Huang Y, Craig A. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflammation & allergy – Drug Targets* 2011;10:260-71.
9. Waikar SS, Bonventre J. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol* 2009;20:672-9.
10. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, dkk. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin. Transl. Sci* 2008;1:200-8.
11. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237-44.
12. Fuchs A, Guidi M, Giannoni E, dkk. Population pharmacokinetic study of gentamicin in a large cohort of premature and term neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1090-101.
13. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou, dkk. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1575.
14. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, dkk. Baseline Values of Candidate Urine Acute Kidney Injury (AKI) Biomarkers Vary by Gestational Age in Premature Infants. *Pediatric research* 2011;70:302-306.
15. Saeidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. *Pediatr Nephrol* 2015;30:2037-44.
16. Jansen D, Peters E, Heemskerk S, dkk. Tubular injury biomarkers to detect gentamicin-induced acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2016;33:180-7.

17. Kamianowska M, Szczepanski M, Kulikowska E, Bebko B. Do Serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? *J Perinatol* 2016;37:73-6.
18. Zwiers AJ, de Wildt SN, de Rijke YB, dkk. Reference intervals for renal injury biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in young infants. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1279-89.
19. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1795-802.
20. Genc G, Ozkaya O, Avci B. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. *Am J Perinatol* 2012;30:245-52.
21. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2107-13.
22. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014;41:487-502.
23. Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:83-9.
24. Abitbol CL, Seecherunvong W, Galarza MG, dkk. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr* 2014 May;164:1026-1031.e2.