

## Toksidinamik Antibiotika Golongan Aminoglikosida

Isnatin Miladiyah

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

isnatin@fk.uii.ac.id

### Abstract

*The aminoglycosides are the mainstay in the treatment of serious gram-negative systemic infections. These are the broad spectrum antibiotics, and could be used for many infections of body systems. A disadvantage of the aminoglycosides is their association with nephrotoxicity, ototoxicity, and neurotoxicity, all are associated with elevated serum levels. This article is carried out to give informations about mechanisms of toxicities and their pathology, which is highlighted on aspects of biochemistry, functional, and structural.*

**Keywords:** *toxicities, pathology, antibiotics, aminoglycosides*

### PENDAHULUAN

Aminoglikosida merupakan senyawa yang terdiri dari dua atau lebih gula amino yang berikatan secara glikosidik pada inti heksosa. Heksosa tersebut disebut aminosiklitol, yaitu berupa streptidin (pada streptomisin) atau 2-deoksisistreptamin (ciri ikatan pada aminoglikosida lainnya); berbentuk senyawa polikation yang bersifat basa kuat dan sangat polar, baik dalam bentuk basa maupun garamnya<sup>1</sup>.

Obat-obat yang termasuk dalam golongan aminoglikosida adalah streptomisin, neomisin, framisetin, kanamisin, paromomisin, gentamisin, tobramisin, dan amikasin. Aktivitas antibakteri gentamisin, tobramisin, kanamisin, netilmisin, dan amikasin terutama adalah terhadap basil bakteri Gram negatif yang aerobik. Aktivitas terhadap mikroorganisme atau bakteri fakultatif dalam kondisi anaerobik sangat rendah. Streptomisin dan gentamisin aktif terhadap enterokokus dan streptokokus (selain *S. pneumoniae* dan *S. pyogenes*) pada kadar yang secara klinis hanya dapat dicapai bila digabung dengan penisilin<sup>1</sup>.

Aminoglikosida bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri. Kebanyakan antibiotika yang bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri bersifat

bakteriostatik, namun aminoglikosida bersifat bakterisidal cepat. Aktivitas antimikrobanya tergantung konsentrasi obat; makin tinggi konsentrasi, makin cepat kemampuan membunuh bakteri<sup>2</sup>.

### Mekanisme kerja antibakteri

Aminoglikosida bekerja dengan mula-mula berdifusi bebas melalui saluran air membran luar bakteri Gram negatif, masuk ke dalam ruang sitoplasma. Transpor ke dalam membran dalam sitoplasma ini membutuhkan energi, yang terbagi menjadi dua fase yaitu fase I dan II. Fase I dapat diblok oleh  $Ca^{++}$  dan  $Mg^{++}$ , hiperosmolaritas, penurunan pH, dan anaerobiasis. Hal ini dapat menjelaskan, mengapa pada lingkungan asam atau anaerob (misalnya pada abses atau urin asam yang hiperosmolar), aktivitas aminoglikosida menurun<sup>2</sup>.

Saat sudah masuk ke dalam sel, maka aminoglikosida akan berikatan dengan polisom (untuk streptomisin terutama pada subunit 30S) dan mengganggu sintesis protein dengan menyebabkan "kesalahan baca" dan terjadi pengakhiran translasi mRNA. Protein yang salah bentuk ini disisipkan ke dalam membran sel, menyebabkan permeabilitas membran meningkat dan memacu transpor

aminoglikosida selanjutnya. Fase transpor aminoglikosida ini disebut fase II, yang mekanismenya berkaitan dengan rusaknya struktur membran sitoplasma, mungkin karena protein "salah" yang disisipkan tadi. Hal ini didasari pemikiran bahwa terjadi kebocoran ion-ion, yang akhirnya protein juga keluar dari sel bakteri, sehingga terjadi kematian yang diinduksi oleh aminoglikosida tersebut. Kerusakan progresif selubung sel ini mirip dengan kejadian pada virus<sup>3</sup>.

Aminoglikosida selain streptomisin misalnya neomisin, paromomisin, kanamisin, dan gentamisin dapat berinteraksi pada lebih

ribosom 30 S sehingga mengakibatkan kesalahan pembacaan RNA. Hal ini akan menimbulkan terminasi proses translasi secara dini dengan pelepasan kompleks ribosomal dan protein yang disintesis menjadi tidak sempurna, atau penggabungan asam amino yang tidak tepat sehingga menghasilkan protein abnormal<sup>2</sup>

**TOKSIKODINAMIK EFEK TOKSIK**

Antibiotika golongan aminoglikosida pada umumnya mempunyai mekanisme kerja, spektra kuman, absorpsi, eliminasi, potensi ototoksik dan nefrotoksik maupun penghambatan neuromuskuler yang sama. Oleh karena itu,

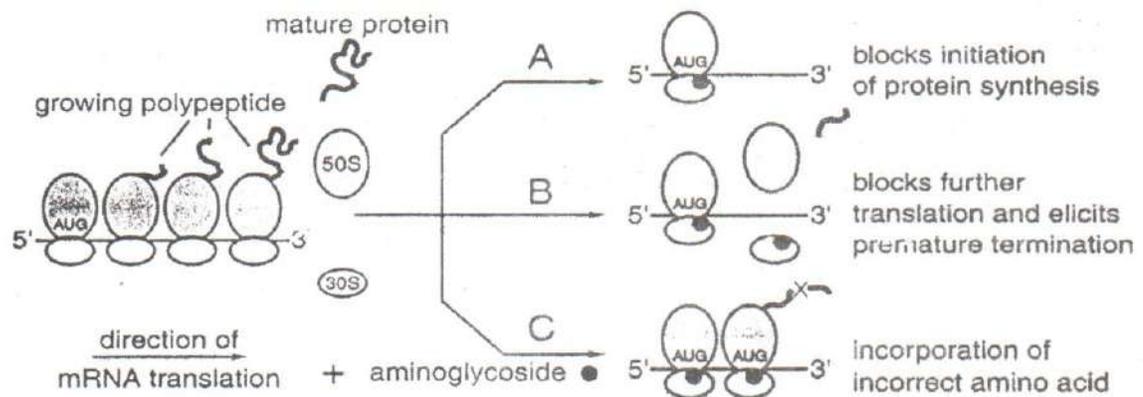


Figure 46-2. Effects of aminoglycosides on protein synthesis.

A. Aminoglycoside (represented by closed circles) binds to the 30 S ribosomal subunit and interferes with initiation of protein synthesis by fixing the 30 S-50 S ribosomal complex at the start codon (AUG) of mRNA. As 30 S-50 S complexes downstream complete translation of mRNA and detach, the abnormal initiation complexes, so-called streptomycin monosomes, accumulate, blocking further translation of message. Aminoglycoside binding to the 30 S subunit also causes misreading of mRNA, leading to B. premature termination of translation with detachment of the ribosomal complex and incompletely synthesized protein, or C. incorporation of incorrect amino acids (indicated by the "X"), resulting in the production of abnormal or nonfunctional proteins.

(Chamber dalam Goodman Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2001)

dari satu subunit ribosom (bukan hanya subunit 30S tetapi juga subunit lain misalnya 50S), sehingga fungsi ribosom yang terganggu lebih luas dan potensi antimikrobanya melebihi streptomisin<sup>1</sup>.

Mekanisme kerja antibakteri aminoglikosida skemanya dapat dilihat pada gambar berikut ini<sup>2</sup>

Dari gambar di atas, tampak bahwa aminoglikosida berikatan dengan sub unit

semua antibiotika golongan ini menunjukkan pola efek samping yang sama meskipun frekuensi dan derajat efek samping yang ditimbulkan oleh tiap aminoglikosida berbeda<sup>3</sup>.

**Nefrotoksisitas**

Pemberian aminoglikosida selama beberapa hari sudah dapat menimbulkan gangguan ginjal ringan, yang masih bersifat reversibel. Toksisitas ini disebabkan oleh

akumulasi dan retensi aminoglikosida dalam sel-sel tubulus proksimal<sup>2</sup>. Sebagai konsekuensi, maka sistem renin angiotensi akan teraktivasi sehingga menimbulkan vasokonstriksi lokal dan penurunan laju filtrasi glomeruler<sup>4</sup>. Manifestasi dini kerusakan ini berupa ekskresi enzim-enzim *brush border* tubulus renalis. Setelah beberapa hari, terjadi kelainan dalam kemampuan pemekatan urin, proteinuria ringan, dan terbentuk silinder hialin dan granuler<sup>2</sup>. Potensi nefrotoksik aminoglikosida dari yang paling berat berturut-turut adalah : neomisin > gentamisin > tobramisin = amikasin > netilmisin > streptomisin<sup>3</sup>.

Laju filtrasi glomeruler juga menurun pada beberapa hari berikutnya. Insufisiensi ginjal non-oliguria dianggap karena efek aminoglikosida terhadap nefron bagian distal. Apabila terjadi nekrosis tubuler akut, maka gejala yang muncul adalah peningkatan ringan kreatinin plasma (0,5-2,0 mg/dL; 40-175  $\mu$ M). Selain itu juga dapat dijumpai peningkatan kadar ureum darah serta penurunan klirens kreatinin<sup>3</sup>. Gangguan fungsi ginjal ini biasanya bersifat reversibel karena sel-sel tubulus renalis proksimal mempunyai kemampuan beregenerasi<sup>2</sup>.

Terjadinya nekrosis tubulus akibat pemberian aminoglikosida adalah sebagai berikut :

- a. Aminoglikosida menimbulkan toksisitas berbanding lurus dengan konsentrasi lokal dalam lisosom. Di sini lisosom menjadi lokasi kunci karena lisosom merupakan tempat terakumulasinya obat dalam sel tubulus. Dengan demikian terjadi perubahan lisosom<sup>5</sup>. Perubahan ini berupa fosfolipidosis lisosom, yang terjadi karena reduksi muatan negatif yang dibutuhkan untuk aktivitas fungsional fosfolipase dan penghambatan fosfolipase A1, A2, dan C1<sup>6</sup>.
- b. Aminoglikosida menjadi toksik begitu dilepas lisosom, yang terjadi apabila ambang kritis perubahan lisosom dan/atau akumulasi obat tercapai. Misalnya

gentamisin akan mengkhelasi  $Fe^{++}$  mitokondria sehingga terbentuk kompleks  $Fe^{++}$ -gentamisin yang merupakan radikal bebas. Radikal bebas ini berperan langsung dalam menyebabkan kematian sel<sup>5</sup>. Selain itu lisosom melepaskan enzim protease yang disebut cathepsin, di mana enzim ini akan menginduksi terjadinya apoptosis yang berakibat pada kematian sel<sup>6</sup>.

- c. Obat dalam lisosom pada dasarnya non-toksik; toksisitas ditimbulkan oleh pengaruh aminoglikosida pada target non-lisosom, misalnya pada membran apikal dan basolateral, dan perubahan pada struktur ini akan menimbulkan kematian sel. Gentamisin juga menghambat enzim pada membran sel, yaitu  $Na^+K^+$ ATPase dan melepaskan LDH, sehingga terjadi kematian sel<sup>5</sup>. Sebagaimana diketahui bahwa enzim  $Na^+K^+$ ATPase adalah komponen penting dalam homeostasis komponen sel, sehingga apabila terhambat maka akan terjadi nekrosis atau apoptosis sel<sup>6</sup>.

Secara biokimiawi, kelainan yang menyebabkan kerusakan sel-sel tubuler ini terjadi karena perturbasi struktur seluler membran. Aminoglikosida menghambat fosfolipase, sfingomielinase, dan ATPase, dan menghambat kerja mitokondria dan ribosom. Karena kemampuan aminoglikosida untuk berinteraksi dengan fosfolipid anion, maka obat ini dapat menghambat pembentukan autakoid yang berasal dari membran dan *second messenger* intraseluler misalnya prostaglandin, fosfat inositol, dan diasilgliserol. Perubahan prostaglandin ini dapat menjelaskan hubungan antara kerusakan tubuler dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Beberapa ahli lain mengungkapkan aminoglikosida menyebabkan perubahan morfologis dalam sel-sel endotelial glomerulus (penurunan jumlah fenestra endotel) dan penurunan koefisien ultrafiltrasi kapiler glomerulus<sup>2</sup>.

Dalam suatu penelitian pada tikus yang diberi gentamicin dan netilmicin selama 10 hari

menyimpulkan bahwa tikus yang diterapi dengan gentamicin dosis rendah mengalami proses apoptosis pada beberapa bagian korteks yang berbeda, sementara penggunaan amikacin dan isepamicin tidak menunjukkan efek tersebut. Penelitian ini juga menemukan adanya respon proliferasi kortikal akibat apoptosis tubuler yang diinduksi oleh aminoglikosida<sup>7</sup>.

Penelitian lain menemukan bahwa pasien-pasien tanpa risiko nefrotoksisitas yang diberikan aminoglikosida selama 7-10 hari, ternyata risiko mengalami nefrotoksisitas akibat aminoglikosida setara dengan risiko akibat antibiotika golongan beta laktam lain. Untuk mengatasi hal ini, maka disarankan agar pemberian aminoglikosida disesuaikan jadwal dosis dan intervalnya, sehingga meminimalisir risiko toksisitas dan meningkatkan efikasi, terutama harus berdasarkan pertimbangan farmakokinetika dan farmakodinamika<sup>8</sup>.

### Ototoksisitas

Potensi ototoksisitas aminoglikosida adalah sebagai berikut: neomisin > gentamisin = tobramisin > streptomisin = amikasin = kanamisin<sup>9,10</sup>. Ototoksisitas disebabkan karena aminoglikosida terakumulasi dalam perilimfe dan endolimfe telinga bagian tengah, dan akumulasi ini terutama timbul apabila kadar aminoglikosida dalam plasma tinggi. Difusi balik aminoglikosida ke dalam aliran darah berlangsung lambat, sehingga waktu paruhnya menjadi lebih panjang (bisa sampai 6x lipat dibandingkan dalam plasma). Lambatnya difusi aliran balik ini karena difusi obat tergantung pada konsentrasi<sup>2</sup>.

Kecenderungan kerusakan terhadap sel di kokhleovestibularis berbeda; amikasin, tobramisin, dan kanamisin cenderung merusak sel rambut di kokhlea (menyebabkan gangguan pendengaran), sedangkan streptomisin dan gentamisin lebih merusak sel sensorik vestibuler (menyebabkan gangguan keseimbangan)<sup>3</sup>. Perbedaan ototoksisitas ini disebabkan karena perbedaan jumlah gugus amino atau metilamin

bebas yang terikat pada bagian glikosida molekul<sup>11</sup>. Kerusakan sel-sel rambut kokhleovestibularis akibat aminoglikosida ini biasanya bersifat ireversibel.

Mekanisme ototoksisitas pada sel-sel rambut kokhlea dan vestibuler pada dasarnya sama. Aminoglikosida berinteraksi dengan fosfatidilinositol pada membran sel-sel rambut. Aminoglikosida meningkatkan permeabilitas membran, menyebabkan keluarnya  $Mg^{++}$  dari dalam sel, padahal pada sel normal kandungan  $Mg^{++}$  dalam mitokondria sangat tinggi. Kehilangan  $Mg^{++}$  menyebabkan hambatan dalam reaksi enzimatik ( $Mg^{++}$  diperlukan sebagai kofaktor) sehingga sel mati<sup>12</sup>. Fosfatidilinositol dan derivatnya yang terfosforilasi merupakan *second messenger* intraseluler sebagai prekursor inositol trifosfat dan diasilgliserol<sup>2</sup>.

### Kerusakan terhadap sel-sel rambut kokhlea

Aminoglikosida dapat menyebabkan hilangnya sel-sel rambut kokhlea di *organ of Corti* atau fusi masing-masing sel ini menjadi sel raksasa. Kerusakan mula-mula timbul dari basis kokhlea (yang berfungsi menangkap suara berfrekuensi tinggi), dan apabila paparan terhadap aminoglikosida masih berlanjut, lama-lama juga terjadi kerusakan pada apeks kokhlea (untuk suara berfrekuensi rendah). Sekali sel rambut rusak, maka tidak dapat terjadi regenerasi sehingga terjadi ketulian menetap<sup>2</sup>. Proses kematian sel rambut ini bisa terjadi cepat (dalam 30-60 menit) atau lambat, yaitu 3-6 jam<sup>10</sup>. Adanya proses cepat dan lambat ini karena perbedaan kerentanan sel rambut terhadap berbagai jenis aminoglikosida, yang disebabkan adanya heterogenitas di antara sel-sel rambut ini.

Gejala ototoksisitas kokhlea bermula dari hilangnya pendengaran pada suara berfrekuensi tinggi (seringkali tidak disadari oleh penderita)<sup>2</sup>, disusul hilangnya pendengaran pada suara berfrekuensi rendah dan akhirnya terjadi ketulian menetap<sup>3</sup>. Gejala dini dapat

dideteksi dengan audiometri. Apabila gangguan pendengaran dini tersebut dibiarkan dan aminoglikosida tetap diberikan, maka akan terjadi gangguan pendengaran pada frekuensi rendah dan penderita mulai kesulitan berkomunikasi<sup>2</sup>.

Audiogram pada penderita intoksikasi akut aminoglikosida menunjukkan peningkatan ambang pada frekuensi tinggi (4000 dan 8000 Hz atau lebih tinggi), dengan peningkatan progresif dalam ambang frekuensi yang lebih rendah. Apabila obat diteruskan pasien akan mengalami ketulian permanen, namun jika segera dihentikan dapat terjadi pemulihan pendengaran parsial. Namun gangguan pendengaran ini biasanya permanen. Kerusakan ini selalu didahului dengan tinnitus dan keluhan tinnitus inilah yang sering dikeluhkan penderita, bukan gangguan pendengarannya<sup>11</sup>.

#### Kerusakan sel-sel sensorik vestibuler

Disebabkan oleh degenerasi sel-sel rambut tipe I pada bagian tengah crista ampullaris yang merupakan organ vestibularis<sup>2</sup>. Gejala gangguan pada bagian vestibuler ditandai dengan mual, muntah, tinnitus, telinga terasa penuh, *dizziness*, dan gangguan keseimbangan badan<sup>11</sup>. Gejala yang menonjol dapat juga berupa vertigo, kesulitan mengakhiri gerakan (*mental past pointing*) dan kesulitan duduk atau berdiri dalam keadaan terpejam. Tes Romberg positif dan nistagmus spontan dapat terjadi<sup>2</sup>.

Berdasarkan patologinya, sel-sel rambut yang mula-mula rusak adalah pada bagian apeks krista dan regio striolar makula. Intoksikasi yang terus berlangsung akan menyebabkan kerusakan sel rambut meluas hingga ke perifer krista. Degenerasi crista ampullaris biasanya terjadi lebih dahulu daripada utriculus dan sacculus. Sel-sel rambut tipe I lebih sensitif terhadap kerusakan daripada tipe II. Oleh karena itu, area striolaris yang kaya

sel rambut tipe I lebih sensitif terhadap kerusakan daripada sacculus<sup>11</sup>.

Penelitian *in vitro* mengenai gangguan keseimbangan dan ketulian akibat aminoglikosida menunjukkan bahwa pada sel-sel rambut yang degenerasi terjadi *switching* ekspresi mRNA sehingga tidak terbentuk protein fungsional normal, dan protein-protein yang diperlukan untuk reorganisasi struktural<sup>13</sup>. Kejadian ototoksisitas ini tidak terkait langsung dengan kadar aminoglikosida dalam perilimfe, melainkan sangat terkait dengan kadar di bawah kurva (*Area Under Curve=AUC*) perilimfe total. Hubungan ini bersifat sigmoid, karena rasio kadar amikacin perilimfe dengan dalam plasma ternyata selalu tetap<sup>14</sup>.

Faktor-faktor yang mempermudah ototoksisitas tersebut adalah pemakaian aminoglikosida bersama diuretika furosemid, asam etakrinat atau mannitol; adanya penyakit telinga bagian dalam; kadar lembah dan kadar puncak aminoglikosida plasma yang tinggi; penyakit ginjal; dehidrasi dan usia lanjut (biasanya sudah terjadi degenerasi sel rambut akibat penuaan/presbiakusis)<sup>3</sup>. Penelitian terhadap *zebrafish larvae* menunjukkan bahwa kerusakan sel rambut ternyata tetap berlanjut meskipun paparan terhadap aminoglikosida ini sudah dihentikan<sup>10</sup>.

#### Blokade neuromuskuler

Urutan aminoglikosida dari yang paling potensial menimbulkan blokade neuromuskuler adalah neomisin > kanamisin > amikasin > gentamisin > tobramisin<sup>9</sup> dan kemungkinan efek samping ini paling besar kemungkinan muncul apabila obat diberikan secara intravena<sup>4</sup>. Sebagian besar efek samping muncul pada saat pemberian bersamaan dengan obat-obat penghambat neuromuskuler lain dan obat anestetik<sup>2, 4</sup>. Pasien yang paling rentan mengalami blokade neuromuskuler ini adalah penderita miastenia gravis<sup>2</sup>.

Efek blokade neuromuskuler terjadi karena aminoglikosida bersifat menghambat

pelepasan asetilkolin sekaligus menurunkan sensitivitas reseptor asetilkolin post sinaptik<sup>2</sup>. Gejala yang dapat timbul adalah kelemahan otot baik pada anggota gerak maupun pernafasan. Gejala berat yang pernah dilaporkan adalah paralisis otot pernafasan yang berakibat fatal pada penderita yang dioperasi dan otot anggota gerak penderita miastenia gravis<sup>3</sup>. Blokade neuromuskuler ini dapat diatasi dengan pemberian obat-obat antikolinesterase, garam kalsium, atau bantuan pernafasan mekanik<sup>15</sup>.

**Efek lain terhadap susunan saraf pusat**

Khusus untuk streptomisin, dapat terjadi disfungsi nervus optikus, yang ditandai dengan pelebaran skotoma, dan neuritis perifer akibat tertusuknya saraf tepi pada saat terapi parenteral atau toksisitas yang melibatkan saraf yang letaknya jauh dari tempat suntikan<sup>2</sup>.

neuritis perifer dapat dirasakan pasien sebagai rasa terbakar pada wajah atau mulut, terasa tebal, atau gatal/geli<sup>15</sup>.

Dari uraian di atas, tampak bahwa setiap jenis aminoglikosida mempunyai efek samping yang serupa, yaitu nefrotoksitas, ototoksitas, dan hambatan terhadap neuromuskuler. Hanya saja potensi tiap efek samping ini berbeda untuk setiap jenis obat golongan ini, sehingga seorang dokter yang memilih menggunakan obat ini harus faham organ dan efek samping apa yang perlu dipantau secara lebih intensif pada saat *follow up* pasien.

**RANGKUMAN TOKSIKODINAMIK AMINO GLIKOSIDA**

		Nefrotoksitas	Ototoksitas	Blokade neuromuskuler
Mekanisme		akumulasi dan retensi aminoglikosida dalam sel-sel tubulus proksimal → kerusakan tubulus → ekskresi enzim <i>brush border</i>	akumulasi aminoglikosida dalam telinga tengah (endolimfe dan perilimfe) → bersifat toksik terhadap sel-sel rambut di kokhlea dan vestibulum	menghambat pelepasan asetilkolin sebagai pemacu impuls saraf sehingga terjadi gangguan dalam timbulnya impuls
Wujud	Biokimia	1. adanya fosfolipidosis lisosom yang menginduksi apoptosis 2. gangguan fungsi enzim Na+K+ATPase yang berakibat kematian sel 3. pelepasan enzim-enzim <i>brush border</i> tubulus renalis (tanda dari nekrosis tubulus)	1. gangguan transpor aktif untuk mempertahankan keseimbangan Mg <sup>++</sup> endolimfe; 2. berinteraksi dengan fosfolipid membran sehingga mengganggu pembentukan IP3 dan diasilgliserol	hambatan pelepasan asetilkolin dan menurunkan sensitivitas resptor terhadap asetilkolin
	Fungsional	proteinuria, gangguan pemekatan urin, silinder hialin dan granuler	gangguan pendengaran dan keseimbangan (ketulian, tinnitus, mual, muntah)	paralisis otot (anggota gerak atau otot pernafasan)
	Struktural	degenerasi sel-sel tubulus proksimal	degenerasi sel-sel rambut di kokhlea dan vestibulum	-
Sifat		reversibel (karena sel tubulus proksimal mampu beregenerasi)	Irreversibel	reversibel
Dari berbagai sumber)				

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gan, V.H.S. dan Gan, S.S. 1991. Aminoglikosida dalam S. Gan, R. Setiabudy, U. Sjamsudin, Z. S. Bustami: *Farmakologi dan Terapi*, edisi 3. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, halaman 599-614.
2. Chambers, H.F. 2001. Antimicrobial agents dalam Gilman, A.G., J.G. Hardman, L.E. Limbird (editor): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. McGraw-Hill Medical Publishing Divisions, New York, halaman 1219-1235
3. Masjhoer, M. 1990. Efek Samping Antibiotika, dalam S. Suryawati, E. Kristin, Mustofa, B. Santosa (editor): *Pemilihan dan Pemakaian Antibiotika dalam Klinik*. Yayasan Melati Nusantara. Jogjakarta, halaman 60-63.
4. Turnidge, J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17 : 503-528
5. Mingeot-Leclercq, M., Tulkens, P.M., 1999. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1999; 43 (5): 10003-12
6. Lopez-Novoa, J.M., Quiros, Y., Vicente, L., Moreales, A.I., Lopez-Hernandez, F.J. 2011. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney International*, 2011; 79: 33-45
7. El Mouedden, M., Laurent, G., Mingeot-Leclercq, M.P., Taper, H.S., Cumps, J., and Tulkens, P.M. Apoptosis in Renal Proximal Tubules of Rats Treated with Low Dose of Aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2000); 44 (3) : 665-675
8. Leibovici, L., Vidal, L., Paul, M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009; 63: 246-251
9. Galinsky, R.E., 2000. Pharmacokinetics of Aminoglycoside Antibiotics. [www.php.iupui.edu/~rgalinsk/amino.pdf](http://www.php.iupui.edu/~rgalinsk/amino.pdf)
10. Owens, K.N., Coffin, A.B., Hong, L.S., Bennet, K.O., Rubel, E.W., and Raible, D.W. Response of mechanosensory hair cells of the zebrafish lateral line to aminoglycosides reveals distinct cell death pathways. *Hearing Research*, 2009; 253 : 32-41.
11. Quinn, F.B., M.W. Ryan, 2001. Ototoxicity. [www.utmb.edu/otoref/Gmnds/Ototox-011107/Ototox-2001-11.htm](http://www.utmb.edu/otoref/Gmnds/Ototox-011107/Ototox-2001-11.htm). Diakses tanggal 22 Maret 2005.
12. Troost, B.T., 2005. *Aminoglycoside Cochlear Toxicity*. [www.ivertigo.net/ototoxicity/otocochlear.html](http://www.ivertigo.net/ototoxicity/otocochlear.html) . Diakses tanggal 22 Maret 2005.
13. McLean, G., 2005 (editor). *Neuropharmacology*. [www.liv.ac.uk/Pharmacology/research\\_neuro.htm](http://www.liv.ac.uk/Pharmacology/research_neuro.htm). Diakses tanggal 22 Maret 2005.
14. Beaubien, A.R., Ormsby, E., Bayne, A., Carrier, K., Crossfield, G., Downes, M., Henri, R., and Hodgen, M. 1991. Evidence that Amikacin Ototoxicity Is Related to Total Perilymph Area under the Concentration-Time Curve Regardless of Concentration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1991; 35 (6) : 1070-1074
15. USPDI, 2002. *Aminoglycoside systemic*. Thomson Micromedex. [www.uspdi.org/pubs/monographs/aminoglycosides.pdf](http://www.uspdi.org/pubs/monographs/aminoglycosides.pdf). Diakses tanggal 22 Maret 2005.