

Kejadian *Drug Induced Renal Disease* pada Pasien Pediatri

Ervina Damayanti^{1*}, Afriyani¹, Femmy Andrifianie¹, Suryadi Islami², Ergidona Nurizqi Syiffatulhaya¹, Winda¹, Luhut Uli Arto Naenggolan¹, Natasya Karren Zeta¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Program Studi Pendidikan Dokter, Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

ABSTRAK

Drug induced renal disease adalah penyakit ginjal yang diinduksi oleh obat – obatan. Beberapa obat-obatan dapat menyebabkan gagal ginjal akut, obstruksi intrarenal, nefritis interstitial, sindrom nefrotik serta gangguan kesetimbangan asam basa dan cairan elektrolit. Obat-obatan seperti antimikroba, obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan agen kemoterapi dapat menginduksi terjadinya gagal ginjal pada anak – anak. Artikel ini akan membahas lebih lanjut terkait informasi mengenai kejadian dan mekanisme *drug-induced renal disease* yang penting diketahui untuk mencegah kejadian gagal ginjal pada anak - anak. Penelusuran artikel ilmiah dilakukan melalui *database* elektronik dari berbagai terbitan jurnal nasional maupun internasional seperti PubMed/MEDLINE, EMBASE, EBSCO, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, dan *database* pencarian Google Scholar dengan kata kunci seperti obat induksi, gagal ginjal, nefrotoksitas, dan anak-anak. Sumber data yang digunakan adalah hasil publikasi dari tahun 2013 sampai 2022.

Berdasarkan hasil revidi dari 25 artikel, didapatkan bahwa kejadian gagal ginjal pada anak dapat disebabkan oleh beberapa obat-obatan seperti antimikroba (aminoglikosida dan amfoterisin B), obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan agen kemoterapi (ifosfamid, sisplatin dan metotreksat). Kerusakan ginjal yang diinduksi oleh obat biasanya melibatkan sel-sel tubular ginjal karena sebagian besar berada pada kondisi hipoksia untuk mengatasi kebutuhan metabolisme yang tinggi yang diperlukan dalam proses reabsorpsi elektrolit dan mengendalikan hidrasi.

Kata Kunci: gagal ginjal, nefrotoksitas, induksi obat, pediatri

Drug Induced of Renal Disease in Pediatric Patients

ABSTRACT

Drug-induced of renal disease is a renal disease induced by drugs. Drugs can cause acute kidney injury, intrarenal obstruction, interstitial nephritis, nephrotic syndrome and acid-base and electrolyte-fluid disturbances. Drugs such as antimicrobials, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), and chemotherapeutic agents can induce kidney failure in children. This literature will discuss further information related to the occurrence and mechanism of drug-induced kidney failure which is important to know to prevent the occurrence of kidney failure in children. Scientific article searches were conducted through databases from various national and international journal publications such as PubMed/MEDLINE, EMBASE, EBSCO, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Google Scholar search database for keywords such as induction drug, kidney failure, nephrotoxicity, and children. The data source used is the results of publications from 2013 to 2022. Based on the results review of 25 articles, it was found that kidney failure in children can be caused by several drugs such as antimicrobials (aminoglycosides and amphotericin B), Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), and chemotherapeutic agents (ifosfamide, cisplatin and methotrexate). renal failure injury usually involves the renal tubular cells because they exist in a largely hypoxic environment to cope with the high metabolic demands required to manage electrolyte reabsorption and control hydration.

Keywords: kidney failure, nephrotoxicity, drug induction, pediatric

Korespondensi: apt. Ervina Damayanti, M.Clin.Pharm. | Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
| ervina.damayanti@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Drug induced renal disease adalah penyakit ginjal yang diinduksi oleh obat – obatan. Obat-obatan dapat menyebabkan gagal ginjal akut, obstruksi intrarenal, nefritis interstitial, sindrom nefrotik dan gangguan asam basa dan cairan elektrolit (McSweeney, 2021). Obat-obatan seperti antimikroba (aminoglikosida dan amfoterisin B), obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan agen kemoterapi (ifosfamid, sisplatin dan metotreksat) dapat menginduksi terjadinya gagal ginjal pada anak – anak. Laporan kejadian gagal ginjal akut di unit perawatan intensif anak berkisar dari 8% sampai 30% dan diperkirakan terjadi sekitar 7% dari populasi anak secara umum (Delavar, 2020). Kesalahan dalam farmakoterapi dapat menjadi salah satu penyebab utama terjadinya gagal ginjal dan menjadi peran penyebab sebanyak 25% dari semua kasus tersebut (Kiaunytéab, 2022).

Gagal ginjal didefinisikan sebagai ketidakmampuan ginjal untuk melakukan fungsi ekskresi sehingga menyebabkan retensi zat sisa metabolisme dari darah. Gagal ginjal yang diinduksi oleh obat biasanya melibatkan sel-sel tubular ginjal karena sebagian besar berada pada kondisi hipoksia untuk mengatasi kebutuhan metabolisme yang tinggi yang diperlukan dalam proses reabsorpsi elektrolit dan kontrol hidrasi (Oni, *et al.*, 2017).

Patofisiologi *renal disease* secara umum dapat dikelompokkan menjadi penyebab prerenal, intrinsik (glomerulus, interstitial, vaskular dan tubular) dan postrenal. Gagal ginjal yang disebabkan oleh obat-obatan terjadi dengan mekanisme yang sangat kompleks dan sering kali merupakan kombinasi dari toksisitas yang terjadi pada glomerulus dan tubular. Melakukan identifikasi terhadap penyakit *drug induced renal disease* lebih awal dapat meringankan penyakit dengan menghentikan agen penyebabnya (Rodieux, 2015). Meskipun obat-obatan dapat menginduksi berbagai macam gangguan pada ginjal, kerusakan akibat obat pada kompartemen

tubulointerstitial merupakan penyebab umum dari gagal ginjal akut (Perazella, 2022).

Epidemiologi gagal ginjal yang disebabkan oleh induksi obat di rumah sakit pada pasien dewasa sekitar 14-26% dan lebih sering terjadi pada pasien yang kritis. Informasi terkait *drug induced* nefrotoksitas pada anak-anak diketahui lebih rendah dibandingkan populasi orang dewasa. Obat-obatan terlibat sebagai penyebab paling umum kedua pada gagal ginjal akut anak-anak yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit tidak kritis (Hanna, 2016).

Artikel ini akan membahas lebih dalam terkait informasi mengenai kejadian dan mekanisme nefrotoksitas yang penting diketahui untuk mencegah kejadian gagal ginjal pada anak – anak yang sedang dalam fase pengobatan.

Metode

Penelusuran artikel ilmiah dilakukan melalui *database* elektronik dari berbagai terbitan jurnal nasional maupun internasional seperti PubMed/MEDLINE, EMBASE, EBSCO, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, dan *database* pencarian Google Scholar dengan kata kunci seperti obat induksi, gagal ginjal, nefrotoksitas dan anak-anak. Sumber data yang digunakan adalah hasil publikasi dari tahun 2013 sampai 2022.

Hasil

Kejadian *drug induced renal disease* pada anak dapat diinduksi oleh penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik sehingga menyebabkan terjadinya penurunan fungsi ginjal, seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Obat-obatan yang menginduksi gangguan fungsi ginjal pada anak

No	<i>Drug Induced renal disease</i>	Metode Penelitian	Hasil	Pustaka
1.	Sisplatin	Studi retrospektif, studi kasus pemodelan dan simulasi farmakometrik dengan tujuan melihat mekanisme induksi sisplatin pada kejadian gagal ginjal. Studi oleh Karasawa membahas mekanisme molekuler nefrotoksitas dan ototoksitas sisplatin dengan 138 referensi yang digunakan.	Nefrotoksitas yang diinduksi sisplatin dapat bermanifestasi dalam berbagai cara, nekrosis tubular akut adalah yang paling sering terjadi. AKI sering terjadi meskipun pada pemberian sisplatin dosis rendah.	McSweeney (2021); Nijstad (2020); Barton (2018); Holditch (2019); Sharbaf (2017); Karasawa (2015), dan Perazella (2022)
2.	Ifosfamid	Sebuah studi retrospektif observasional multisentrik dengan enam departemen nefrologi Perancis dan studi di Departemen Onkologi dan Hematologi Anak, Rumah Sakit Universitas Lituania Klinik Ilmu Kesehatan Kaunas dengan 50 pasien berusia 0-18 tahun. Pasien yang menerima ifosfamid dimasukkan dalam penelitian ini jika mereka mengalami gagal ginjal (AKI dan/atau CKD) dan/atau disfungsi tubular.	Ifosfamid adalah salah satu agen alkilasi dan telah dijelaskan bahwa efek nefrotoksiknya sebagian besar dilaporkan pada anak-anak sebanyak 80% dari insufisiensi ginjal yang telah dilakukan dalam salah satu penelitian. Sisa metabolisme yaitu kloroasetaldehid gagal ginjal akut dengan mengganggu aktivitas mitokondria.	Kiaunytėab (2022); Liu (2022) dan Ensergueix (2020)
3.	Vankomisin	Studi literatur dengan berfokus pada penggunaan antimikroba seperti vankomisin dan amfoterisin B yang menginduksi nefrotoksitas pada anak.	Nefrotoksitas akibat penggunaan vankomisin telah terbukti melalui fosforilasi oksidatif dalam sel kultur dan menghasilkan radikal bebas.	Downes (2020)
4.	Amfoterisin B	Studi dilakukan terhadap semua pasien dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia myeloid akut (LMA) yang menerima pengobatan dengan L-AmB di Universitas Ilmu Kesehatan Rumah Sakit Anak Dr. Behcet Uz selama 7 tahun (Januari 2013-Desember 2019).	Penggunaan terapi OAINS, antibiotik aminoglikosida, dan glikopeptida, amfoterisin B, agen antivirus, penghambat ACE, penghambat kalsineurin media radiokontras dan obat sitostatika dapat bersifat nefrotoksik dan dapat menyebabkan AKI pada neonatus, bayi dan anak-anak. Efek amfoterisin terhadap ginjal meliputi gangguan fungsi ginjal, hipokalemia akibat pembuangan kalium urin, hipomagnesemia akibat asidosis metabolik, asidosis tubulus ginjal tipe 1 (atau distal), dan poliuria akibat diabetes insipidus nefrogenik.	Rodieux (2015) dan Hanna (2016)

5.	Aminoglikosida	Studi epidemiologi terkini berdasarkan definisi gagal ginjal akut yang diterima secara luas pada pediatri.	Aminoglikosida termasuk tobramisin, gentamisin, amikasin, dan lain-lain berhubungan dengan kejadian gagal ginjal akut sebesar 10% hingga 25%. Gagal ginjal akut dapat diinduksi pada 20% sampai 33% pasien anak yang mendapatkan terapi Aminoglikosida. Toksisitas pada ginjal yang diinduksi oleh aminoglikosida telah dinyatakan sebagai efek langsung obat pada sel tubulus proksimal yang menyebabkan nekrosis tubulus akut, ditandai dengan hilangnya glukosa, protein, enzim, kalium, kalsium, dan magnesium.	Delavar (2020) dan Parazella (2022)
6.	Kolistin	Studi retrospektif dilakukan pada kelompok pasien berusia 1 bulan sampai dengan 18 tahun yang telah menerima terapi injeksi kolistin intravena selama ≥ 48 jam.	Pada anak-anak, tingkat nefrotoksisitas kolistin telah dilaporkan berkisar 22,8%. Nefrotoksisitas biasanya terjadi ketika kolistin diberikan bersamaan dengan obat lain yang bersifat lebih nefrotoksik seperti vankomisin atau aminoglikosida.	Wacharachaisurapol (2021)
7	Metotreksat	Secara acak, pasien dibagi menjadi dua siklus pemberian metotreksat dosis tinggi yaitu selama 4 jam dan 12 jam. Pemeriksaan urin, biomarker, dan laju filtrasi glomerulus dihitung menggunakan serum kreatinin atau cystatin C (GFR _{cr} atau GFR _{cysC}) yang diperoleh.	Pengamatan terhadap proteinuria dan peningkatan biomarker AKI menunjukkan bahwa kerusakan tubulus langsung berkontribusi terhadap nefrotoksisitas metotreksat dosis tinggi.	Fox (2021), Csordas (2013)
8.	Asiklovir	Pendekatan kohort digunakan untuk mendiagnosis AKI pada neonatus didasarkan pada peningkatan kreatinin serum (SCr) atau perubahan output urin.	Nefrotoksisitas asiklovir dikaitkan dengan obstruksi tubular sekunder akibat kristalisasi obat, tetapi toksisitas tubular langsung dari metabolit asiklovir juga dapat menyebabkan potensi nefrotoksik. Nefrotoksisitas terjadi dalam waktu 48 jam setelah paparan dan lebih mungkin terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, penggunaan obat-obatan nefrotoksik secara bersamaan dan penurunan volume intravaskular.	Hanna (2016)

Pembahasan

Berbagai jenis obat seperti antimikroba, agen penghambat ACE, inhibitor kalsineurin, agen kemoterapi dan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) telah terbukti berperan dalam kerusakan ginjal yang diinduksi oleh obat pada pasien pediatri (Delavar, 2020). Mekanisme gangguan ginjal yang diinduksi oleh obat antikanker umumnya meliputi berbagai mekanisme diantaranya hipoperfusi prerenal, kerusakan ginjal intrinsik, obstruksi tubulus ginjal dan kerusakan pada struktur mikrovaskuler ginjal.

1. Sisplatin

Sisplatin adalah agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker pada pasien anak termasuk osteosarkoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumor otak dan tumor sel germinal (Barton, 2018). Pada dasarnya eliminasi sisplatin terjadi melalui jalur transpor kation organik sel tubulus proksimal basolateral, di mana obat memasuki sel dan didistribusikan pada *Human Multidrug and Extrusion Transporters* (hMATE1) melalui protein pembawa dan disekresikan ke dalam urin (Perazella, 2022). Sisplatin yang tidak tereliminasi dapat terakumulasi dalam sel parenkim sehingga menyebabkan kerusakan ginjal secara perlahan tergantung pada waktu dan konsentrasinya (Barton, 2018). Nekrosis tubular akut atau *acute kidney injury* (AKI) adalah bentuk manifestasi nefrotoksisitas yang paling sering terjadi pada penggunaan sisplatin, bahkan pada penggunaan dosis rendah (McSweeney, 2021). Patofisiologi kerusakan ginjal akut yang disebabkan oleh sisplatin sangat rumit dan belum jelas mekanisme utamanya, namun diperkirakan adanya penumpukan platinum menjadi penyebab nefrotoksik penggunaan obat tersebut (McSweeney, 2021). Adapun strategi utama untuk mengurangi AKI yang diinduksi sisplatin yaitu dengan menghambat aktivasi transporter *efflux* dari sisplatin, seperti kombinasi penggunaan sisplatin dengan simetidin untuk mencegah nefrotoksisitas dengan menghambat transportasi sisplatin

secara kompetitif melalui OCT2 dalam sel ginjal (Holditch, 2019).

2. Ifosfamid

Ifosfamid adalah obat kemoterapi agen alkilasi dari golongan *oxaphosphorines* yang sering dikombinasikan dengan obat lain, seperti sisplatin untuk pengobatan sarkoma, tumor testis dan beberapa limfoma refraktori baik pada anak-anak maupun dewasa (Ensergueix, 2020). Ifosfamid diproses oleh dua jalur metabolisme yang berbeda yaitu hidroksilasi oleh P450 CYP3A4 dan 2B6, dan jalur dekloroetilasi yang menghasilkan kloroasetaldehid yang mengganggu aktivitas mitokondria sehingga menyebabkan gagal ginjal akut (Ensergueix, 2020).

3. Vankomisin

Vankomisin merupakan salah satu agen antimikroba yang digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri gram positif yang serius (Patel et al., 2022). Penggunaan vankomisin telah dikaitkan dengan terjadinya nefrotoksisitas pada pasien anak secara signifikan. Nefrotoksisitas vankomisin didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum sebesar 0,5 mg/dL pada dua pengukuran berturut-turut setelah beberapa hari pemberian vankomisin dan tanpa adanya penyebab lain. Nefrotoksisitas yang diakibatkan penggunaan vankomisin umumnya terjadi setelah pemberian 4-8 hari terapi. Patofisiologi nefrotoksisitas akibat penggunaan vankomisin yaitu toksisitas terhadap sel tubulus proksimal dengan atau tanpa adanya nekrosis (Downes, 2020).

4. Amfoterisin B

Dilisensikan pada tahun 1959, amfoterisin B (AMB) pada awalnya dirancang untuk pengobatan infeksi mikotik lokal dan kemudian disetujui untuk pengobatan infeksi jamur progresif. Secara tradisional, obat ini diberikan sebagai formulasi deoksikolat amfoterisin B (D-AMB) yang mampu membentuk misel dalam larutan air. Amfoterisin B memiliki efek samping yang serius, seperti nefrotoksisitas yang membatasi penggunaannya secara

sembarangan (Cavassin, 2021). Mekanisme nefrotoksisitas amfoterisin B melibatkan aksi membran sel secara langsung untuk meningkatkan permeabilitas, serta efek tidak langsung sekunder akibat aktivasi mekanisme intrarenal (umpan balik tubuloglomerular) dan/atau pelepasan mediator (tromboksan A₂). Adapun nefrotoksisitas yang disebabkan oleh efek penggunaan amfoterisin B meliputi gangguan fungsi ginjal, hipokalemia akibat pembuangan kalium urin, hipomagnesemia akibat asidosis metabolik atau asidosis tubulus ginjal tipe 1 dan poliuria akibat diabetes insipidus nefrogenik (Devrim, 2021).

5. Aminoglikosida

Obat-obat golongan ini dapat menyebabkan nefrotoksisitas, terutama mempengaruhi sel epitel tubulus proksimal karena endositosis selektif dan akumulasi aminoglikosida melalui megalin reseptor multi-ligan. Studi epidemiologi baru-baru ini menunjukkan bahwa AKI dapat terjadi antara 20 hingga 33% anak yang diterapi dengan aminoglikosida. Pemberian dosis aminoglikosida dengan interval yang diperpanjang menghasilkan pengurangan nefrotoksisitas, tetapi penggunaannya harus lebih luas. (McWilliam et al., 2017). Faktor risiko terjadinya AKI pada terapi aminoglikosida meliputi durasi pengobatan yang lama, penggunaan obat-obatan nefrotoksik secara bersamaan dan juga berbagai penyakit penyerta (Perazella, 2022).

6. Kolistin

Kolistin dianggap sebagai salah satu pilihan pengobatan terakhir untuk infeksi bakteri gram negatif yang resisten terhadap berbagai obat antimikroba. Kolistin memiliki indeks terapeutik yang sangat sempit yaitu 2-4mg/L. Konsentrasi plasma dari kolistin yang dibutuhkan untuk mengeradikasi bakteri dapat tumpang tindih dengan konsentrasi yang menjadi predisposisi nefrotoksisitas (Haseeb et al., 2021). Mekanisme nefrotoksisitas akibat penggunaan kolistin adalah melalui peningkatan permeabilitas membran sel epitel tubulus sehingga jumlah kation,

anion dan air meningkat yang kemudian menyebabkan pembengkakan dan lisis sel. Faktor risiko nefrotoksisitas dari kolistin dapat dipengaruhi oleh dosis dan durasi terapi kolistin, penggunaan bersama obat nefrotoksik lainnya dan faktor terkait pasien seperti usia, jenis kelamin, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia, penyakit yang mendasari dan tingkat keparahan penyakit pasien (Wacharachaisurapol, 2021).

7. Metotreksat

Metotreksat adalah agen antimetabolit yang sering digunakan dalam pengobatan kanker. Penggunaan metotreksat dapat menginduksi terjadinya disfungsi ginjal yang dimediasi oleh pengendapan metotreksat dan metabolitnya di tubulus ginjal, terutama pada penggunaan metotreksat intravena dosis tinggi. Ketika diberikan secara intravena, sekitar 80 – 90% metotreksat diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Risiko nefrotoksisitas yang diinduksi metotreksat meningkat pada kondisi pH urin asam, karena metotreksat kurang larut dalam pH rendah sehingga menyebabkan kristalisasi metotreksat intratubular dan obstruksi aliran urin (Csordas, 2013).

8. Asiklovir

Asiklovir adalah agen antivirus yang sering digunakan dalam pengobatan infeksi virus herpes simpleks dan varicella zoster pada anak-anak. Walaupun asiklovir umumnya dapat ditoleransi dengan baik, kejadian nefrotoksisitas berat yang sering menyebabkan gagal ginjal akut telah ditemukan pada beberapa pasien. Nefrotoksisitas yang diinduksi asiklovir dinilai melalui peningkatan kadar kreatinin plasma, sedimen urin abnormal dan kejadian gagal ginjal akut. Asiklovir dengan cepat diekskresikan dalam urin melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular dan mencapai konsentrasi tinggi dalam lumen tubulus. Pemberian asiklovir dosis tinggi secara intravena dikaitkan dengan konsentrasi obat yang tinggi di membran luminal dan terbentuknya pengendapan kristal intratubular. Umumnya kristaluria terjadi dalam 24 - 48 jam setelah inisiasi

terapi asiklovir. Pengendapan kristal intraparenkim yang parah dapat menyebabkan kongesti dan perdarahan interstisial, sehingga menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal (Hanna, 2016).

Simpulan

Berdasarkan pengkajian literatur dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, terdapat beberapa obat yang bersifat nefrotoksik dan menyebabkan gagal ginjal akut pada neonatus, bayi dan anak-anak diantaranya obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), aminoglikosida (gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin) dan antibiotik glikopeptida (vankomisin, teikoplanin), amfoterisin B, agen antivirus, agen penghambat ACE, penghambat kalsineurin dan obat sitostatika.

Daftar Pustaka

1. Barton, C.D., Pizer, B., Jones, C. et al. Identifying cisplatin-induced kidney damage in pediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol* 33, 1467–1474 (2018).
2. Cavassin, F. B. (2021). *Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections*. 115–147.
3. Delavar, M.A., dan Soheilrad, Z. 2020. Drug and herbal medicine-induced nephrotoxicity in children; review of the mechanism. *Journal of Renal Injury Prevention*. 9(3).
4. Downes, K.J., Hayes, M., Fitzgerald, J.C., Pais, G.M., Liu, J., Zane, N.R., et al. 2020. Mechanisms of Antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 75. 1-13.
5. Ensergueix, G. et al. 2020 'Ifosfamide nephrotoxicity in adult patients', *Clinical Kidney Journal*. 13(4), pp. 660–665.
6. Fox, E., Busch, C., DeBernardo, A., Segers, B., Gottschalk, J., Womer, R., Balamuth, N., Bagatell, R., & Balis, F. (2021). A pharmacologically based approach to high dose methotrexate administration to investigate nephrotoxicity and acute kidney injury biomarkers in children and adolescents with newly diagnosed osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 87(6), 807–815.
7. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug-induced acute kidney injury in neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):180-7.
8. Haseeb, A., Faidah, H. S., Alghamdi, S., Alotaibi, A. F., Elrggal, M. E., et.al. (2021). *Dose Optimization of Colistin : A Systematic Review*. 1–14.
9. Holditch, S. J., Brown, C. N., Lombardi, A. M., Nguyen, K. N., & Edelstein, C. L. (2019). Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in Cisplatin-Induced acute kidney injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), 1–25.
10. Ibrahim, N. et al. (2013) 'Drug-related problem in children with chronic kidney disease', *Pediatric Nephrology*, 28(1), pp. 25–31.
11. Ibrahim, N. et al. (2015) 'Epidemiology of medication-related problems in children with kidney disease', *Pediatric Nephrology*, 30(4), pp. 623–633.
12. Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2015). *An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity*. *Toxicology Letters*, 237(3), 219–227.
13. Kiaunytėab, S., Maškė, Rūta., Kiudeliėnė, Rosita., Rutkauskienė, G. 2022. Chemotherapy induced kidney and urinary tract related complications: A study in the Department of Pediatric Oncology and Hematology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 153.
14. Liu, K. D. and Palevsky, P. M. 2022. 'Introduction to Critical Care Nephrology and Acute Kidney Injury', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 17(4), pp. 570–571

15. McSweeney, K. R., Gadanec, L. K., Qaradakhi, T., Ali, B. A., Zulli, A., & Apostolopoulos, V. (2021). Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers*, 13(7), 1572.
16. McWilliam, S. J., Antoine, D. J., Smyth, R. L., & Pirmohamed, M. (2017). *Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children*. 2015–2025.
17. Misurac, J. M. *et al.* (2013) 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children', *Journal of Pediatrics*, 162(6).
18. Nehus, E., Kaddourah, A., Bennett, M., Pyles, O., & Devarajan, P. (2017). *Subclinical Kidney Injury in Children Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Cardiac Surgery*. *The Journal of Pediatrics*, 189, 175–180.
19. Nijstad, A. L., van Eijkelenburg, N. K. A., Kraal, K. C. J. M., Meijs, M. J. M., de Kanter, C. T. M. M., Lilien, M. R., & Huitema, A. D. R. (2020). Cisplatin and carboplatin pharmacokinetics in a pediatric patient with hepatoblastoma receiving peritoneal dialysis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 86(3), 445–449.
20. Oni, L. *et al.* (2017) 'Optimising the use of medicines to reduce acute kidney injury in children and babies', *Pharmacology and Therapeutics*, 174, pp. 55–62.
21. Perazella, Mark A., dan Rosner, Mitchell H. 2022. Drug Induced Acute Kidney Injury. *American Society of Nephrology*. 17. 1-14.
22. Qu, Y., An, F., Luo, Y., Lu, Y., Liu, T., Zhao, W., & Lin, B. (2018). *A nephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity*. *Biomaterials*, 155, 41–53.
23. Rodieux, F. *et al.* (2015) 'Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children', *Clinical Pharmacokinetics*, 54(12), pp. 1183–1204.
24. Schijvens, A. M., de Wildt, S. N. and Schreuder, M. F. (2020) 'Pharmacokinetics in children with chronic kidney disease', *Pediatric Nephrology*, 35(7), pp. 1153–1172.
25. Wacharachaisurapol, N., Kawichai, S., Chanakul, A., & Puthanakit, T. (2021). *No increased acute kidney injury rate through giving an intravenous colistin loading dose in pediatric patients*. *International Journal of Infectious Diseases*, 106, 91–97.