



DEPT-SMF PENYAKIT DALAM  
FK UNAIR RSUD Dr. SOETOMO

ISSN 1412-6664



RSUD Dr. SOETOMO  
SURABAYA

Naskah Lengkap PKB XXV Ilmu Penyakit Dalam 2010

**Naskah Lengkap**

# **PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN XXV**

**ILMU PENYAKIT DALAM  
2010**



**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA  
DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

ISSN : 1412-6664



RSUD Dr. SOETOMO  
SURABAYA

ISSN 1412-6664

# Naskah Lengkap **PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN XXV**

## **ILMU PENYAKIT DALAM 2010**

**Tim Editor**

Soebagijo Adi  
Askandar Tjokprawiro  
Ari Sutjahjo  
Nasronudin  
Widodo

**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA  
DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**Naskah Lengkap**  
**Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXV**  
**Ilmu Penyakit Dalam**

**Editor :**

Soebagijo Adi, Askandar Tjokroprawiro, Ari Sutjahjo, Nasronudin, Widodo, Agung Pranoto, Chairul Effendi, Joewono Soeroso, Ari Baskoro, Aditiawardana

**Editor Pelaksana :**

Cahyo Wibisono Nugroho, Musofa Rusli, Hermawan Susanto

©2010 Departemen - SMF Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSU. Dr. Soetomo Surabaya

456 + xii hlm

**ISSN 1412-6664**

**Hak Cipta Dilindungi Undang-undang**

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Bagian - SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSU. Dr. Soetomo, Surabaya

**Diterbitkan pertama kali oleh :**

Bagian - SMF Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSU. Dr. Soetomo  
Surabaya, Agustus 1987

## Contributors

**Chairul Effendi, dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM**

Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Dr. Agung Pranoto dr, MSc, Sp.PD, K-EMD, FINASIM**

Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof.Dr. Askandar Tjokropawiro dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM**

Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Soebandiri, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM**

Division of Hematology and Medical Oncology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Dr. Hernomo OK, dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM**

Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. H.R. Mohammad Yogiantoro, dr, Sp.PD, K-GH, FINASIM**

Division of Nephrology and Hypertension-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Sugianto, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM**

Division of Hematology and Medical Oncology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Dr. Suharto dr, MSc, MPdK, DTMH, Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. Iswan A. Nusi dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM**

Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Prof. R. Mohammad Yogiarto, dr, Sp.JP(K), FIHA,FASCC**

Department of Cardiology and Vascular Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Pranawa, dr, Sp.PD, K-GH, FINASIM**

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM**

Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Pangestu Adi, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM**

Division of Gastroentero-Hepatology - Department Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, Sp.PD, K-R, FINASIM**

Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM**

Division of Gastroentero-Hepatology - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Usman Hadi, dr,Ph.D, Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Division of Tropical Medicin and Infectious - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM**

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Jusri Ichwani dr, Sp.PD, K-Ger, FINASIM**

Division of Geriatry - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Chandra Irwanadi dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM**

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM**

Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Made Putra Sedana dr, Sp.PD, K-HOM, FINASIM**

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Djoko Santoso dr, PhD., Sp.PD,K-GH, FINASIM**

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Gatot Soegiarto dr, Sp.PD, K-AI, FINASIM**

Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Nunuk Mardiana, dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM**

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Herry Purbayu dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM**

Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**S. Ugroseno, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM**

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Ari Baskoro dr, Sp.PD, K-AI, FINASIM**

Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Sonny Wibisono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM**

Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**Sudarsono, dr, Sp.P(K)**

Department of Pulmonology  
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

**KATA SAMBUTAN**  
**KETUA PANITIA PKB XXIV**  
**FK UNAIR – RSU DR. SOETOMO SURABAYA**



Sejawat yang terhormat,

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, dengan rahmat-Nya yang tidak pernah putus, kita bisa menerbitkan buku makalah lengkap PKB XXV Ilmu Penyakit Dalam ini.

Kita semua telah menyadari bahwa Ilmu Penyakit Dalam termasuk subspecialisnya tidak pernah berhenti berkembang. Kita juga harus berjalan mengikuti perkembangan tersebut agar tidak ketinggalan, menjaga dan meningkatkan profesionalisme serta daya saing dalam menghadapi globalisasi, dan juga agar dapat memberikan pelayanan kesehatan pada penderita dengan kemampuan terbaik kita.

Penyegaran ilmu pengetahuan kita memang bisa dilakukan dengan cara berinteraksi di dunia maya melalui situs-situs ilmu penyakit dalam, tetapi Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan adalah media yang terbaik untuk penyegaran pengetahuan kita dibidang Penyakit Dalam. Berkaitan dengan itulah Ilmu Departemen – SMF Ilmu Penyakit Dalam menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Penyakit Dalam yang ke XXV dengan tema :

**Frontier and Current Approach in Internal Medicine.**

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ini membahas topik-topik yang merupakan penyegaran (update) dan penyampaian perkembangan terakhir dari cabang-cabang ilmu sub-spesialisasi antara lain Alergi-Imunologi, Endokrin-metabolik, Hematologi-Onkologi, Kardiologi, Nefrologi, Pulmonologi, Rematologi, Tropik-Infeksi, Gastroentero-hepatogi dan Geriatri.

Oleh karena sangat terbatasnya waktu dalam proses penyuntingan, maka kami mohon maaf sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dan kekurangan dan mohon saran-saran untuk naskah berikutnya.

Kami sangat menghargai setinggi-tingginya kepada para penulis, yang ditengah kesibukannya masih mau menyisihkan waktu untuk menulis makalah demi perkembangan ilmu, dan kami juga menyampaikan terima kasih pada para editor dan semua phak yang memungkinkan buku naskah lengkap ini terbit dan sampai ditangan Anda. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat atas segala amal dan kebbaikannya karena telah berbagi dan memberikan tambahan ilmu kepada kami semua.

Semoga buku ini berguna dan bermanfaat bagi kita semua sebagai salah satu pegangan dan rujukan dalam menjalankan tugas sehari-hari menyelamatkan, menyembuhkan dan mengurangi penderitaan pasien. Semoga kita selalu diberi kesehatan, sukses dan kebahagiaan. Amien.

Surabaya, 24 Juli 2010

Ketua Panitia PKB XXIV Ilmu Penyakit Dalam

Made Putra Sedana, dr, Sp.RD,K-HOM, FINASIM

## **KATA SAMBUTAN**

### **KETUA DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM**



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Pertama-tama kami panjatkan Puji syukur kehadiran Allah S.W.T., karena Berkat Rahmat dan HidayahNya kami dapat menyelenggarakan dan menerbitkan buku naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke XXV Ilmu Penyakit Dalam dengan tema : "Frontier and Current Approach in Internal Medicine", mengingat tema tersebut, maka topik-topik yang ditampilkan sangat bervariasi mulai dari pencegahan, pemeriksaan penunjang dan tatalaksanaan terbaru dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam. Mudah-mudahan semua topik ini dapat diserap

dan dipergunakan oleh para peserta untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan kepada penderita.

Kami ucapkan terima kasih kepada PAPDI Cabang Surabaya yang bekerjasama dengan Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam dan FK Unair - RSUD Dr. Soetomo mengadakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke XXV, juga kepada Made Putra Sedana, dr., SpPD, K-HOM kami ucapkan terima kasih sebagai Ketua dan Stafnya yang bekerja keras untuk terlaksananya acara PKB ke XXV ini.

Kepada mitra kerja yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu kami ucapkan terima kasih karena tanpa kerjasama acara ini tidak dapat terlaksana dengan baik.

Akhirnya kami ucapkan selamat mengikuti PKB ke XXV Ilmu Penyakit Dalam, mudah-mudahan para peserta dapat menikmati acara dengan baik dan mohon maaf apabila terdapat kekurangan-kekurangan yang tidak disengaja pada acara ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surabaya, 24 Juli 2010

Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam



Chairul Effendi, dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM

## KATA SAMBUTAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA



Assalamu'alaikum Wr.Wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmatnya, pada hari ini kita masih diberikan karunia berupa kesehatan sehingga dapat menghadiri acara Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXV Ilmu Penyakit Dalam.

Pendidikan kedokteran tidak pernah selesai hanya di bangku kuliah, karena selalu terjadi perkembangan ilmu kedokteran yang semakin pesat. Para dokter selalu dituntut menambah dan menyegarkan kembali ilmu serta keterampilannya guna memberikan pelayanan profesi yang terbaiknya bagi penderita.

*World Federation of Medical Education* telah menetapkan Trilogi Pendidikan Dokter yaitu :

1. Basic Medical Education
2. Post Graduate Education
3. Continuing Professional Development

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Penyakit Dalam adalah salah satu media bagi peningkatan wawasan ilmiah serta ketrampilan bagi para dokter untuk memperoleh informasi tentang kemajuan yang dicapai dunia ilmu kedokteran, khususnya dibidang Ilmu Penyakit Dalam (Alergi-Immunologi, Endokrinologi-Metabolik, Gastrologi-Hepatologi, Geriatri, Hametologi-Onkologi Medik, Kardiologi, Pulmonologi, Nefrologi-Hipertensi, Rematologi, dan Tropik Infeksi).

Kegiatan yang diselenggarakan oleh Departemen Ilmu Penyakit Dalam ini merupakan aktivitas akademik yang amat penting untuk menjaga kompetensi professional dan sekaligus merupakan akuntabilitas profesi pada masyarakat.

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga selalu mendukung kegiatan ilmiah yang diselenggarakan oleh setiap Departemen sebagai implikasi pengembangan dari setiap disiplin ilmu.

Semoga kegiatan ilmiah ini dapat memberikan kontribusi dalam hal perbaikan dan peningkatan mutu pelayanan terhadap penderita.

Selamat mengikuti, semoga bermanfaat.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Surabaya, 24 Juli 2010

Dekan

Prof.DR.Dr. Muhammad Amin, SpP(K)

## **SAMBUTAN DIREKTUR RS PENDIDIKAN Dr. SOETOMO SURABAYA**



Assalamu'alaikum Wr Wb

YTH. DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
AIRLANGGA

YTH. KEPALA DEPARTEMEN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
YTH PARA SEJAWAT DOKTER SPESIALIS ILMU PENYAKIT DALAM  
YANG BERBAHAGIA

Puji syukur senantiasa kita panjatkan kehadirat Allah SWT,  
dengan segala kenikmatan dan keselamatan yang telah  
dilimpahkan kita semua.

Para sejawat yang saya hormati,

Pertama-tama kami sampaikan selamat atas terselenggaranya Pendidikan Dokter  
Berkelanjutan XXV dengan tema Frontier and Current Approach in Internal Medicine  
pada tanggal 23 – 25 Juli 2010.

Sejujurnya saya ikut berbangga, bahwa RSUD. Dr. Soetomo telah menjadi salah  
satu center yang ikut berperan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi  
kedokteran khususnya di bidang Ilmu Penyakit dalam. Bagi saya pengembangan  
ilmu dan teknologi seperti ini sangat bermanfaat untuk peningkatan profesionalisme  
para dokter spesialis penyakit dalam di era globalisasi ini, peningkatan profesionalisme  
dari Sejawat semua sangat diperlukan di tempat kerja masing-masing, maka dari itu  
ilmu yang diperoleh ini saya harap bisa segera diimplementasikan.

Khususnya bagi saudara yang bekerja di RSUD. dr. Soetomo, implementasi dari  
kegiatan ini sangat saya harapkan, guna peningkatan mutu pelayanan di rumah sakit  
dr. Soetomo. Kepada Panitia Penyelenggara saya sampaikan apresiasi yang setinggi  
tinggi atas jerih payah dan dedikasinya untuk menyelenggarakan kegiatan yang sangat  
penting ini. Kepada para peserta saya mengharapkan kegiatan ini akan benar-benar  
memberikan manfaat bagi peningkatan profesionalisme Saudara.

Akhir kata, saya sampaikan sekali lagi, Selamat mengikuti Pendidikan Kedokteran  
Berkelanjutan yang ke XXV, sukses untuk Saudara semua.

Demikianlah Sambutan saya, atas perhatian Saudara kami sampaikan terimakasih.  
Wassalamualaikum Wr. Wb.

Surabaya, 24 Juli 2010

Direktur



Dr. H. Slamet R Yuwono dr, DTM&H, MARS

## Daftar Isi

1. Daftar Kontributor .....	ii
2. Kata Pengantar Ketua Panitia PKB XXIV .....	v
3. Kata Pengantar Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK. Unair - RSUD Dr. Soetomo .....	vi
4. Sambutan Dekan FK. Universitas Airlangga .....	vii
5. Sambutan Direktur RSUD Dr. Soetomo .....	
6. The Roles of Irbesartan in Hypertension with Diabetes <i>Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	1
7. Management of Severe Sepsis <i>Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	10
8. Vaccination in Elderly <i>Jusri Ichwani, dr, Sp.PD,K-Ger, FINASIM</i> .....	14
9. Immunoaging and Immunologic Mechanism of Vaccination in Elderly <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM</i> .....	22
10. Progress in Preventing and Treating of Sepsis and MODS <i>Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	39
11. Molecular Targetted Therapy (MTT) <i>Prof. Soebandiri, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM</i> .....	45
12. Cardio Vascular Disease Prevention in Clinical Practice For Better Quality of Life <i>Prof. R. Mohammad Yogiarto, dr, Sp.JP(K)FIHA, FASCC</i> .....	50
13. Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma(ARIA) Guidelines Focus : The Role of Allergic Rhinitis in The Development of Asthma <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM</i> .....	58
14. Sepsis: PATHOPYSIOLOGY AND Management <i>Usman Hadi, dr, Ph.D., Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	66
15. Improving Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia patients Focus on the Role of Colony-Stimulating Factors (CSFs) <i>Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM</i> .....	74
16. The Role of Rh-epo in Management of Anemia Chronic Disease <i>Made Putra Sedana, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM</i> .....	85

17.	Innovative Approach of the Hi-Tech FDC to Clinical Therapy of T2DM (The Roles of Glucovance® on the harmful PmH) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	93
18.	Intensified Glucose Control with Basal Insulin, Basal-Plus and Basal-Bolus Approach for the Prevention of Diabetic Complications <i>Soebagijo Adi, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	106
19.	Syndromic Surveillance <i>Prof. Dr. Suharto, dr, MSc., MPdK., DTM&amp;H, Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	122
20.	Fibrosis of the liver: Pathogenesis and Diagnosis <i>Poernomo Boedi S., dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	128
21.	Prevention and Management Hyperkalemia <i>Nunuk Mardiana, dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM</i> .....	135
22.	Update Management of Fever <i>Prof. Suharto, dr, MSc., MPdK, DTM&amp;H, Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	147
23.	Classification and treatment of advance HCC <i>Poernomo Boedi S., dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	155
24.	The New Insights into Low-FDC Balanced Antioxidant Vitamins, and Micronutrients (Multiple Beneficial Properties of GlucoBion® in Clinical Practice) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	160
25.	FRAX (Fracture Risk Assessment Tools) <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MSc., Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	174
26.	Latest Evidence in the Treatment of Liver Fibrosis <i>Prof. Iswan A Nusi, dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	186
27.	Advice for Traveler <i>Prof. Suharto, dr, MSc., MPdK,DTM&amp;H, Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	199
28.	Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection Guideline <i>Usman Hadi, dr, Ph.D., Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	206
29.	The Role of HBsAg Quantitative Measurement in the Chronic Hepatitis B Management <i>Poernomo Boedi S., dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	216

30.	Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Focused on Medical Treatment <i>Prof. Iswan Abbas Nusi, dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	220
31.	De Escalation Therapy <i>Prof. Dr. Suharto, dr, MSc., MPdK., DTM&amp;H., Sp.PD,K-PTI, FINASIM</i> .....	228
32.	Medical Management of Deep Vein Thrombosis <i>S. Ugroseno, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM</i> .....	233
33.	What's New on Hypertension Guideline? <i>Prof. H. M Yogiartoro, dr, Sp.PD, K-GH, FINASIM</i> .....	241
34.	THE CURRENT MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MSc., Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	262
35.	Sindroma Kardio-Renal <i>Pranawa, dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM</i> .....	290
36.	Diagnosis and Management of Glomerulonephritis <i>Chandra Irwanadi Mohani, dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM</i> .....	319
37.	WHO Strategy for Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases <i>Sudarsono, dr, Sp.P(K), FINASIM</i> .....	320
38.	Selecting Basal Insulins for Type 2 Diabetes Patients <b><i>Insights From Recent Studies</i></b> <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MSc., Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	327
39.	Allergic Diseases Prevention is It Possible to be Applicable <i>Chairul Effendi, dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM</i> .....	353
40.	Update on Helicobacter Pylori Infection Focus on Diagnostic <i>Prof. Dr. Hernomo O. Kusumobroto, dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	360
41.	Pengobatan Penyakit Graves <i>Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	372
42.	Diabetes and Obesity <i>Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM</i> .....	380
43.	Irritable Bowel Syndrome <i>Prof. Dr. Hernomo OK, dr, SpPD, K-GEH, FINASIM</i> .....	397

44. Guideline Comparison of Chronic Hepatitis B Management <i>Poernomo Boedi S., dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM</i> .....	407
45. Corticosteroids Used in Nephrology <i>Djoko Santoso, dr, Ph.D., Sp.PD,K-GH, FINASIM</i> .....	414
46. Diagnosis Dan Manajemen Arthritis Gout <i>Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc., Sp.PD,K-R, FINASIM</i> .....	430
47. Prediabetes : when to treat ? <i>Sony Wibisono SpPD K-EMD, FINASIM</i> .....	438
48. Neurologic Complications of Cancer Chemotherapy <i>Prof. Sugianto, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM</i> .....	449

# Corticosteroids Used in Nephrology

**Djoko Santoso**

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

## PENDAHULUAN

Kortikosteroid merupakan agen yang digunakan secara luas pada pengobatan inflamasi dan penyakit yang ditengahi secara imunologis dari target organ apa saja, termasuk organ ginjal. Agen ini telah digunakan dengan frekuensi yang makin bertambah mengingat efek immunosupresif dan antiinflamatorisnya pada berbagai penyakit ginjal yang ditengahi imunologik. Kemanjurannya telah jelas terbukti pada berbagai macam penyakit. Sebagai agen anti inflamasi dan agen immunosupresif, Kortikosteroid sangat berbeda bekerjanya dari obat-obat sitotoksik lainnya. Bahaya dan efek sampingnya juga banyak dan harus selalu diperhatikan bila cara pengobatan ini dilakukan.

Penyakit ginjal dengan cedera glomeruli (penyakit glomerulus) bisa menyebabkan perubahan: pada permeabilitas dinding kapiler, rupturnya dinding kapiler, serta terganggunya faal ginjal lainnya. Jika cederanya ringan katakan hanya hiperplasia mesangial saja, maka umumnya dihubungkan dengan proteinuria asimtomatik atau hematuria. Namun kalau Glomerulonephritis proliferative (baik fokal atau difus), maka kelainan patologiknya tidak hanya proliferasi sel – sel glomerulus (misalnya, sel mesangial, endothelial serta epithelial) tetapi juga oleh adanya influx leukosit serta fagosit – fagosit mononuklear. Bahkan Sklerosis dan nekrosis juga mungkin terdapat.

Karena proses cedera glomerular melibatkan serangkaian reaksi inflamatoris atau penyakit yang ditengahi secara imunologis, maka peran kortikosteroid amatlah penting dalam pengelolaan penyakit ginjal yang dimediasi oleh kelainan imunologik. Dengan demikian pemahaman tentang mekanisme kerja kortikosteroid sebagai agent immunosupresi-antiinflamatoris dan juga pemahaman patofisiologi penyakit glomerular tersebut mutlak untuk dikuasai agar dapat mengelolanya secara optimal. Pada makalah ini kami akan mencoba membahas mengenai mekanisme kerja dan pertimbangan klinik dalam penggunaan kortikosteroid pada penyakit ginjal

## MEKANISME KERJA KORTIKOSTEROID

Pemberian kortikosteroid bisa menyebabkan penghancuran jaringan limfoid, pengecilan limpa dan limfonodi, penurunan berat timus dan limfositopenia dalam sirkulasi pada binatang coba. Namun mekanismenya yang tepat bagaimana kortikosteroid dapat menghancurkan jaringan limfoid pada saat ini belum diketahui.

Kebanyakan jaringan atau seluler tubuh berespon terhadap kortikosteroid difasilitasi oleh reseptor kortikosteroid yang terdapat pada intraseluler. Dengan melalui serangkaian reaksi yang kompleks, hormon kortikosteroid ini mengikat reseptornya tepatnya di-intrasitoplasmik dan kemudian membentuk kompleks reseptor-steroid yang lalu bermigrasi ke nukleus sel dan lalu kompleks tersebut menjadi terkait dengan

nukleus tersebut. Dari sinilah mulai terjadi sintesis mRNA spesifik, yang kemudian menuju pada tahapan sintesis protein baru di ribosom.

Protein baru ini mempunyai efek: menghambat pengambilan glukosa oleh sel limfoid, menghambat metabolisme protein dan asam nukleat, menghambat pertumbuhan sel limfoid dengan hasil akhir menurunnya ekspresi cytokine seperti IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF alfa, interferon gama, molekul adhesi. Bahkan sel limfoid bisa lisis. Dalam hal lisisnya sel limfosit terhadap pengaruh steroid, sel limfoid manusia cenderung resisten dan pada Spesies binatang tertentu, seperti tikus, mencit dan kelinci, adalah peka terhadap steroid ("sensitif-kortikosteroid).

Dalam kadar farmakologik bahkan kadar suprafarmakologik sekalipun, kortikosteroid in vivo tidak menyebabkan lisisnya limfosit normal pada manusia. Namun pada keadaan kelainan seperti keganasan tertentu jaringan limfoid pada manusia, pemberian kortikosteroid menyebabkan pengecilan yang cepat dari limfonodi yang membesar dan kemungkinan besar disebabkan adanya lisis sel. Yang artinya bahwa limfosit-limfosit ini adalah abnormal pada kondisi seperti neoplasma limfoid tertentu. Limfosit tersebut mengandung suatu reseptor kortikosteroid dengan kepadatan yang tinggi yang tidak terdapat pada limfosit normal.

Karena itu, pada penyakit inflamatoris atau penyakit yang ditengahi secara imunologis pada manusia, lisisnya sel bukanlah merupakan mekanisme utama immunosupresi yang dirangsang terjadinya oleh kortikosteroid. Mekanisme kerjanya melibatkan pengaruh anti inflamatoris murni yang bertumpang tindih dengan pengaruh immunosupresif yang sebenarnya.

Tabel. Anti-Inflamatori dan pengaruh-pengaruh immunosupresif kortikosteroid

- I. Pengaruh anti-inflamatoris
  1. Stabilisasi bantalan vaskuler dengan pengurangan kebocoran cairan dan sel-sel ke dalam tempat-tempat inflamatoris
  2. Pengurangan pengelompokan granulosit dan monosit pada lokus inflamatoris
  3. Pelemahan berbagai macam kemampuan fungsional granulosit dan monosit
  4. Penekanan berbagai macam langkah-langkah pada reaksi hipersensitivitas cepat
- II. Pengaruh immunosupresif
  1. Pengurangan limfosit dan monosit dalam sirkulasi
  2. Pengurangan kemampuan fungsional limfosit tertentu dan terutama monosit
  3. Pengurangan kadar imunoglobulin dan komplemen.

Bahasan mekanisme kerja ini selanjutnya dikelompokkan berdasarkan pengaruh kortikosteroid pada berbagai macam kelas leukosit menjadi pengaruh pada (1) gerakan sel (kemampuan berjalan, kinetik dan sirkulatoris) dan (2) kemampuan fungsional sel.

## PENGARUH PADA GERAKAN SEL

Mekanisme utama kortikosteroid sebagai anti-inflamatoris dengan cara mencegah pengelompokan neutrofil pada tempat-tempat inflamatoris. Ini dapat dilakukan dengan memberikan dosis farmakologik obat steroid, tanpa ada penekanan kemampuan fungsional seperti fagositosis, pelepasan enzim, dan pembunuhan mikroba intraseluler

Pengaruh kortikosteroid pada gerakan neutrofil adalah kompleks. Mereka menyebabkan suatu pelepasan neutrofil muda dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi dan penambahan waktu paro neutrofil dalam sirkulasi. Kombinasi dari dua pengaruh ini menyebabkan kenaikan jumlah neutrofilia. Akhirnya, agen-agen ini menyebabkan pengurangan dalam migrasi dan pengelompokan neutrofil pada tempat-tempat inflamatoris. Saat Neutrofil melekat pada endotelium vaskuler tepat setelah terjadi rangsangan inflamatoris dan selanjutnya bermigrasi ke tempat inflamatoris, hal ini akan di cegah oleh adanya efek kortikosteroid lewat kemampuannya menurunkan molekul adhesi.

Pemberian kortikosteroid mempunyai pengaruh yang besar pada lalu-lintas limfosit dan monosit pada sirkulasi. Ada limfositopenia yang menyolok tetapi sementara dan monositopenia yang maksimal pada 4 sampai 6 jam sesudah pemberian obat oral atau parenteral. Peristiwa limfositopenia yang diinduksi oleh kortikosteroid disebabkan oleh perpindahan sel sel limfosit dari peredaran darah ke jaringan limfoid. Sedang diantara populasi limfosit, limfosit T yang paling banyak beredar. Kortikosteroid lebih banyak mempengaruhi limfosit T untuk bermigrasi ke dalam jaringan limfoid dibanding dengan limfosit B. Penghambatan sel T dan aktivasi monosit mungkin dimediasi oleh penurunan aktivasi NF-kB

Tabel: Pengaruh pemberian kortikosteroid pada gerakan leukosit dan kinetik leukosit pada manusia.

1. Neutrofilia akibat dari mobilisasi cadangan sumsum tulang dan perpanjangan waktu paro dalam sirkulasi
2. Pengaruh dalam pengelompokan neutrofil pada lokus inflamatoris dengan pengurangan perlekatan sel pada endotel vaskuler.
3. Eosinopenia karena penyebaran kembali sel-sel dari sirkulasi dan pengurangan dalam akumulasi eosinofil pada lokus inflamatoris dengan pengurangan perlekatan pada endotelium vaskuler
4. Limfositopenia dalam sirkulasi dengan pengosongan limfosit-T lebih besar secara selektif daripada limfosit-B dengan penyebaran kembali (redistribusi) sel keluar dari sirkulasi.
5. Monositopenia dalam sirkulasi, mungkin akibat dari fenomena penyebaran kembali, dan pengurangan dalam pengelompokan monosit pada lokus inflamatoris

## **PENGARUH PADA FUNGSI SEL**

Kortikosteroid *in vitro* telah terbukti menekan fagositosis dan menekan fungsi mikrobisidal neutrofil. Pada kadar suprafarmakologik, mereka menstabilkan membran lisozomal granulosit dan dapat mengubah semua kemampuan fungsional, serta pengurangan respons inflamatoris dengan merintangi pelepasan enzim lisozom. Lagi pula, respons granulosit terhadap faktor kemotaktik telah ditekan oleh kadar kortikosteroid yang tinggi *in vitro*.

Tampak bahwa pengaruh kortikosteroid utama yang berkaitan dengan neutrofil pada kadar farmakologik *in vivo* adalah merintangi sel untuk mencapai tempat-tempat inflamatoris, dengan pengecualian relatif pada kemampuan fungsional yang sebenarnya. Perlu diperhatikan bahwa monosit lebih sensitif terhadap pengaruh kortikosteroid daripada neutrofil. Kortikosteroid tidak hanya menyebabkan monositopenia dan mengurangi migrasi monosit ke dalam tempat-tempat inflamatoris, tetapi juga menghambat aktivitas mikrobisidal monosit manusia pada kadar obat yang dapat dicapai *in vivo*.

Hampir segala segi fungsi limfosit, mulai dari pemrosesan antigen, dan aktivitas limfosit melalui proliferasi, diferensiasi, dan seluruh fungsi efektor hospes, dapat ditekan oleh kadar kortikosteroid *in vitro* yang cukup tinggi.

Kortikosteroid mempunyai daya langsung menekan kemampuan fungsi limfosit dan monosit. Seperti disebutkan sebelumnya, fungsi monosit tertentu sangat sensitif terhadap kortikosteroid. Namun demikian dari segi praktis, kebanyakan kemampuan fungsional limfosit, seperti produksi dan pelepasan mediator, aktivitas efektor sitotoksik, dan bahkan respons proliferasi, adalah relatif resisten terhadap kadar farmakologik kortikosteroid yang dapat dicapai. Namun demikian penelitian baru-baru ini telah menunjukkan bahwa limfosit yang diaktifkan, seperti limfosit yang ada pada keadaan penyakit yang ditengahi secara imunologis, adalah rentan secara selektif terhadap kortikosteroid berkenaan dengan kerentanan terhadap lisis dan terhadap penekanan kemampuan fungsional.

## **PENYAKIT GLOMERULAR**

Penyakit–penyakit glomerulus yang berupa cedera glomerular cenderung menghasilkan sindroma – sindroma yang khas kegagalan ginjal, akan tetapi, penyakit – penyakit glomerulus yang berbedapun ternyata dapat juga menghasilkan sindroma yang sama. Terbukti bahwa pada pasien pasien dengan hematuria asimtomatik yang disertai proteinuria kurang dari 1 gram per hari dan kreatinin kurang dari 1,5 mg/dL menunjukkan perbedaan pada lesi glomerular, ada yang glomerulusnya tidak ditemukan abnormalitas patologik, ada yang menderita nefropati membran basal tipis, serta ada yang nefropati IgA.

Pada Glomerulonefritis akut (serta bentuk progresif cepat) umumnya muncul dalam bentuk manifestasi akut dari nefritis seperti azotemia, oliguria, edema, hipertensi, proteinuria dan hematuria dengan sedimen urin yang mengandung cast sel eritrosit, cast berpigmen serta debris selular. Pada yang Glomerulonefritis progresif cepat, hanya dalam hitungan minggu hingga bulan, padanya sudah terjadi kehilangan fungsi

ginjal lebih dari 50 %, dengan manifestasi klinik gagal ginjal akut cukup berat termasuk gagal jantung kongestif dan edema pulmoner. Kondisi yang melatar belakangi manifestasi klinis ini adalah terjadinya proses patologik berupa lesi inflamatorik glomerular dengan berbagai variasi sifat dan derajat keparahannya.

Nefritis lupus memberikan suatu paradigme terhadap interrelasi antara mekanisme – mekanisme patogenik, konsekuensi – konsekuensi patologik serta manifestasi klinis dari penyakit – penyakit glomerular. Ekspresi nefritis lupus yang paling ringan sekalipun (glomerulonephritis lupus mesangioproliferatif, nefritis lupus kelas II) diinduksi oleh lokalisasi mesangial eksklusif dari kompleks – kompleks imun yang biasanya hanya menyebabkan nefritis ringan atau hematuria dan proteinuria asimtomatik. Pengelompokan jumlah yang bermakna dari kompleks – kompleks imun nefritogenik dalam zona subendotelial kapiler glomerulus dimana mereka berdekatan dengan sistem mediator inflamasi dalam darah yang menyebabkan inflamasi glomerular yang berat (glomerulonephritis lupus fokal atau difus, lupus nefritis kelas III atau IV) dan biasanya menyebabkan manifestasi klinis nefritis yang berat. Karakteristik baik kuantitatif maupun kualitatif dari kompleks – kompleks imun patogenik yang menyebabkan lokalisasi terutama dalam zona subepitelial dimana mereka tidak bersentuhan dengan sistem mediator inflamasi dalam darah menginduksi glomerulonephritis lupus membranosa (nefritis lupus kelas V). Varian ini biasanya berhubungan dengan sindroma nefrotik dibanding nefritik. Saat respon imunitas nefritogenik pada seorang pasien mengalami perubahan seiring waktu, terkadang termodifikasi oleh terapi, dapat terjadi transisi antara fenotip - fenotip nefritis lupus yang berbeda.

Bentuk yang lebih parah secara struktural dari glomerulonephritis aktif adalah glomerulonephritis bentuk bulan sabit, yang biasanya bermanifestasi secara klinis sebagai suatu glomerulonephritis yang progresif cepat. Pada pasien dengan penyakit ginjal yang baru muncul yang menunjukkan sedimen nefritik, temuan dalam spesimen biopsi yang paling sering adalah glomerulonephritis dengan bentukan bulan sabit. Bulan sabit merupakan proliferasi sel – sel dalam kapsula Bowman yang termasuk baik fagosit – fagosit mononuklear dan sel epitelial glomerulus. Pembentukan bulan sabit merupakan respon atas kejadian rupturnya glomerulus, dan oleh karena itu, merupakan penanda akan adanya cedera glomerulus yang parah. Bentuk bulan sabit tidak mengindikasikan penyebab terjadinya cedera glomerulus, akan tetapi, sebab banyak mekanisme patogenik yang berbeda dapat menyebabkan bentukan bulan sabit.

Dalam suatu kategori patogenik yang spesifik dari glomerulonephritis [misalnya, penyakit anti membran basal glomerular (GBM), nefritis lupus, nefropati IgA, glomerulonephritis post streptokokus], makin banyak jumlah glomeruli yang memiliki bentukan bulan sabit didalamnya, makin buruk pula prognosinya. Diantara glomerulonephritis yang berbeda secara patologik, kategori patogenik mungkin lebih penting dalam memperkirakan hasil pengobatan bila dibandingkan dengan kehadiran bulan sabit. Sebagai contoh, seorang pasien dengan glomerulonephritis post streptokokus dengan bentukan bulan sabit mencapai 50 % memiliki prognosis yang jauh lebih baik untuk selamatnya ginjal, walau tanpa terapi immunosupresan apabila dibandingkan dengan pasien dengan glomerulonephritis anti-GBM atau glomerulonephritis autoantibodi sitoplasmik antineutrofil (ANCA) dengan 25 % bulan sabit.

Kepentingan untuk menguasai kategori patogenik ini dalam memperkirakan perjalanan glomerulonephritis mengindikasikan bahwa pengelolaan sindroma klinik dari penyakit glomerular tidaklah mudah untuk suatu hasil yang optimum. Karena demikian luasnya materi penyakit glomerular, dalam makalah ini akan memfokuskan pemberian steroid pasien SN yang dimediasi kelainan imunologik, dengan titik berat pada SN dewasa dan sekilas tentang Nefropati IgA

### **SINDROM NEFROTIK.**

Sindroma Nefrotik (SN) dapat disebabkan oleh kelainan ginjal primer (idiopatik atau oleh berbagai sebab sekunder. SN merupakan penyakit glomerular yang paling sering dijumpai pada anak-anak. SN juga dapat dijumpai pada pasien dewasa karena berbagai sebab; antara lain diabetes melitus sebagai sebab sekunder terbanyak dan *focal segmental glomerulosclerosis* dan *membranous nephropathy* sebagai sebab primer terbanyak (Kodner 2009; Lennon et al 2009).

SN ditandai dengan proteinuria signifikan (*protein to creatinin ratio* urin pagi hari > 200 mg/mmol atau > 3,5 g per hari per 1,73 m<sup>2</sup> permukaan badan), yang akan diikuti oleh hipoalbuminemia (albumin plasma < 2,5 mg/dL). Menurunnya protein dalam sirkulasi akan diikuti oleh penurunan tekanan onkotik plasma yang berwujud edema. Triad klinis dari SN adalah edema, proteinuria masif (nefrotik), dan hipoalbuminemia. Triad ini biasanya diikuti dengan dislipidemia dengan kenaikan trigliserida (Adler et al 2005; Kodner 2009; Lennon et al 2009).

Sampai saat ini belum ada *guideline* yang jelas untuk diagnostik atau tata laksana SN. Pemeriksaan *imaging* secara umum tidak diperlukan, dan pemeriksaan darah sebaiknya dipakai secara selektif untuk mencari kelainan tertentu. Biopsi ginjal mungkin bermanfaat pada beberapa kasus untuk menegakkan penyakit dasar atau kelainan idiopatik yang mungkin lebih respon terhadap terapi kortikosteroid. Terapi kortikosteroid merupakan terapi utama untuk SN dewasa, walaupun data studi masih terbatas (Kodner 2009; Scherger 2009).

### **PENYEBAB SINDROMA NEFROTIK**

Sindroma nefrotik disebabkan oleh kelainan glomeruler primer (SN idiopatik) atau sebagai manifestasi penyakit sistemik (pada 30-50% kasus dewasa). Sebagian besar kasus SN disebabkan oleh penyakit ginjal primer (lihat Tabel-1). Biopsi ginjal pada SN idiopatik pada dewasa biasanya menunjukkan salah satu dari empat bentuk patologi: *membranous glomerulonephropathy* (MN) (30-40% kasus), *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) (20-30% kasus), *minimal change disease* (MCD) (10-15% kasus), *membranoproliferative glomerulonephritis* (MPGN) (10-20% kasus). MCD menyebabkan > 80% kasus SN pada anak-anak < 10 tahun, namun merupakan sebab primer hanya pada 10-15% kasus SN idiopatik pada dewasa. FSGS menyebabkan sekitar 3,3% kasus baru *end-stage renal disease* (ESRD) (Karnath et al 2007; Kodner 2009; Scherger 2009).

**Table 1: Histologic Patterns and Features of Primary Nephrotic Syndrome (Karnath et al, 2007)**

<i>Histologic pattern</i>	<i>Key pathologic features</i>	<i>Key clinical features</i>
Focal segmental glomerulosclerosis	Sclerosis and hyalinosis of segments of less than 50 percent of all glomeruli on electron microscopy	May be associated with hypertension, renal insufficiency, and hematuria
Membranous nephropathy	Thickening of the glomerular basement membrane on electron microscopy; immunoglobulin G and C3 deposits with immunofluorescent staining	Peak incidence at 30 to 50 years of age; may have microscopic hematuria; approximately 25 percent of patients have underlying systemic disease, such as systemic lupus erythematosus, hepatitis B, or malignancy, or drug-induced nephrotic syndrome
Minimal change disease	Normal-appearing glomeruli on renal biopsy microscopy; effacement of foot processes on electron microscopy	Relatively mild or benign cases of nephrotic syndrome; may occur following upper respiratory infection or immunization

Penyebab sekunder SN dapat dilihat pada Tabel-2 (dengan urutan dari paling banyak sampai penyebab yang lebih jarang). Diabetes merupakan penyebab sekunder SN yang paling umum didapatkan (Hull et al 2008; Kodner 2009; Scherger 2009).

**Table 2: Common Secondary Causes of Nephrotic Syndrome (Hull et al, 2008)**

<i>Cause</i>	<i>Key features</i>
Diabetes mellitus	Glucosuria, hyperglycemia, polyuria
Systemic lupus erythematosus	Anemia, arthralgias, autoantibodies, photosensitivity, pericardial or pleural effusion, rash
Hepatitis B or C	Elevated transaminases; high-risk sexual activity, history of transfusion, intravenous drug use, or other risk factors for disease transmission
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Causes minimal change disease
Amyloidosis	Cardiomyopathy, hepatomegaly, peripheral neuropathy

Multiple myeloma	Abnormal urine protein electrophoresis, back pain, renal insufficiency
HIV	Pathologically similar to focal segmental glomerulosclerosis; risk factors for HIV transmission, possible reduced CD4 cell count
Preeclampsia	Edema and proteinuria during pregnancy; elevated blood pressure

NOTE: Causes are in approximate order of most to least common.

### TATA LAKSANA TERAPI SINDROMA NEFROTIK PADA DEWASA

Sindroma nefrotik merupakan suatu diagnosis klinis yang dikonfirmasi dengan ditemukannya ekskresi protein > 3,5 g/ 24 jam. Pada kebanyakan kasus diperlukan biopsi ginjal untuk menentukan diagnosis definitif, kecuali pada anak-anak, diabetes, atau pasien dengan gagal ginjal terminal yang nyata. Pasien dengan nefropati diabetik tidak memerlukan biopsi ginjal, karena konfirmasi biopsi tidak merubah tata laksana terapi. Urinalisis merupakan pemeriksaan yang penting pada SN. Apabila selain proteinuria berat juga ditemukan sedimen urin nefritik (sel darah merah distrofik, toraks sel darah merah), maka ini menunjukkan tipe kelainan ginjal yang lebih berat dan sulit diobati, seperti glomerulonefritis berat atau *membranoproliferative glomerulonephritis* (Scherger, 2009).

Sampai saat ini belum ada *guideline* dan hanya ada sedikit studi dengan kualitas baik untuk tata laksana SN. Rekomendasi yang ada berdasarkan pada seri kasus, studi observasional, dan opini para ahli. Tujuan tata laksana terapi SN meliputi: (1) mengatasi manifestasi klinis (proteinuria, edema, hiperlipidemia) dan komplikasi SN; (2) terapi spesifik sesuai penyakit yang mendasari (*underlying disease*) atau yang menyertai (*associated disease*); (3) mempertahankan atau memperbaiki fungsi ginjal; (4) mengurangi komplikasi SN, seperti trombosis atau infeksi. Pasien SN dengan gagal ginjal akut disertai penurunan cepat fungsi ginjal atau dengan infeksi berat memerlukan perawatan segera di rumah sakit (Kodner 2009; Scherger, 2009).

Terapi dapat dibagi menjadi terapi simptomatis, suportif, atau spesifik terhadap penyakit yang mendasari. Modalitas terapi yang digunakan meliputi pemberian cairan/nutrisi, diuretik, inhibitor ACE, albumin, kortikosteroid, terapi *lipid-lowering* (Kodner, 2009). Regimen terapi spesifik tergantung pada temuan dari biopsi ginjal, derajat difungsi ginjal, dan kondisi serta etiologi yang terkait. Kortikosteroid, seperti prednison, merupakan terapi utama untuk MCD pada anak-anak dan dewasa. Steroid juga biasa digunakan pada MN dan FSGS, namun dengan manfaat yang kurang konsisten dan dengan pemberian dalam periode yang lebih lama (Scherger, 2009). Pada kasus *steroid failure/dependence*, terapi immunosupresif dengan obat sitotoksik (siklofosamid, siklosporin, azatioprin, klorambusil) dapat digunakan dengan manfaat bervariasi. Obat sitotoksik seringkali dipakai sebagai obat *steroid-sparing*. Belum ada bukti yang memadai untuk menyokong penggunaan immunosupresif tertentu atau obat lain yang lebih poten untuk MPGN (Scherger, 2009).

## RESPON TERHADAP TERAPI GLUKOKORTIKOID

Indikator prognostik *outcome* yang paling kuat adalah respons inisial terhadap terapi, yang dapat diklasifikasikan berdasarkan pada reduksi relatif proteinuria. Berikut adalah beberapa definisi respons terapi (Meyrier 2009, Appel et al 2009):

- Respons komplrit: reduksi protein sampai <200-300 mg/hari
- Respons parsial: reduksi > 50%, idealnya sampai kurang dari 3,5 g/hari
- Relaps: kembalinya proteinuria > 3,5 g/hari pada pasien yang telah mengalami remisi komplrit atau parsial
- *Steroid-dependence*: relaps selama terapi atau memerlukan steroid secara kontinyu untuk mempertahankan remisi
- *Steroid-resistance*: reduksi dalam jumlah kecil atau tidak ada reduksi proteinuria setelah pemberian prednison dosis adekuat selama 16 minggu

## TERAPI GLUKOKORTIKOID PADA SINDROMA NEFROTIK

Mekanisme pasti dari kerja glukokortikoid pada penyakit glomeruler masih belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme kerja ini meliputi efek glukokortikoid terhadap berbagai aspek respons imun dan inflamasi. Glukokortikoid memiliki peran dalam mengatasi inflamasi glomerular dengan jalan, antara lain: mempengaruhi redistribusi *circulating thymus-derived (T) lymphocyte*, menghambat kemotaksis monosit, menghambat produksi sitokin inflamasi, stimulasi terhadap protein intraselular yang menghambat pembentukan fosfolipase A2. Namun demikian, mekanisme dari efektifitas dari glukokortikoid pada terapi glomerulopati masih tetap belum diketahui (Lewis, 1988).

Terapi dengan glukokortikoid pada SN dewasa sampai saat ini masih kontroversial. Glukokortikoid tidak memiliki bukti manfaat yang jelas, namun masih direkomendasikan pada pasien yang tidak respon terhadap terapi konservatif. SN pada anak-anak lebih terbukti memiliki respon yang lebih baik terhadap terapi glukokortikoid. Pada umumnya, *minimal change disease* (MCD) memiliki respon yang lebih baik terhadap glukokortikoid dibandingkan dengan FSGS, namun demikian perbedaan ini didapatkan terutama pada anak-anak dengan SN. *Cochrane Reviews* menyebutkan bahwa tidak ada manfaat terapi glukokortikoid terhadap kematian dan kebutuhan dialisis pada pasien SN dewasa dengan MN atau MCD, namun didapatkan *weak benefit* terhadap remisi penyakit dan proteinuria pada pasien dengan MN. Para ahli merekomendasikan pemakaian terapi steroid terutama untuk pasien dengan MCD, namun demikian seringkali kortikosteroid dihentikan karena timbulnya efek samping (Schieppati et al 2004; Palmer et al 2008; Kodner 2009).

Pada pasien MCD dewasa remisi komplrit dapat terjadi pada 80-90% pasien dalam 4-16 minggu terapi; pada anak-anak remisi terjadi dalam waktu 4 minggu. Sekitar 50-75% pasien MCD dewasa yang *glucocorticoid-responsive* akan mengalami relaps, 10-25% akan mengalami *frequent-relapse*. Sedangkan *steroid-dependence* terjadi pada 25-30 pasien MCD dewasa. Pada FSGS dan MN diperlukan pemberian steroid yang lebih lama untuk induksi remisi parsial atau komplrit. Untuk pasien *steroid-resistant* belum ada konsensus yang menyebutkan terapi yang terbaik; pemakaian

obat sitotoksik berhasil pada beberapa kasus tergantung pada penyakit yang mendasari. Beberapa kasus pada pasien dewasa akan menjadi gagal ginjal kronik dan ESRD walaupun telah dilakukan terapi, terutama pada pasien nefrotik dengan morfologi MN, FSGS dan MPGN (Meyrier 2009, Scherger 2009).

Terapi glukokortikoid pada SN merupakan terapi utama untuk merubah kelainan glomerulus pada kondisi nefrotik (Lihat Tabel-3). Jenis obat glukokortikoid yang umum dipakai adalah prednison, atau obat-obat steroid analog lainnya yang memiliki berbagai variasi regimen terapi dan dosis sesuai potensi glukokortikoid masing-masing. Efek aktifitas glukokortikoid antara lain sebagai anti-inflamasi dan immunosupresan. Pemberian prednison sebaiknya dilakukan pada pagi hari, bersama atau sesudah makan untuk mengurangi efek samping gastrointestinal. Penggunaan jangka panjang (biasanya > 3 minggu), atau menggunakan dosis lebih besar dari dosis fisiologis (7,5 mg prednison) dapat menyebabkan supresi terhadap aksis pituitari-adrenal dan hiperkortikisme (*Cushing's syndrome*). Dosis sebaiknya dikurangi secara gradual sebelum menghentikan terapi; tidak diperkenankan menghentikan terapi secara mendadak (Lewis 1988; Scherger 2009).

Prednison diabsorpsi dengan baik lewat rute oral, dan dimetabolisme menjadi metabolit aktif prednisolon. Di dalam plasma, prednisolon terikat pada albumin dan transkortin. Pemberian oral 60 mg prednison pada dewasa normal akan mencapai kadar puncak prednisolon plasma dalam waktu 50 menit. Transkortin memiliki afinitas yang tinggi terhadap prednisolon. Kadar plasma prednisolon yang terikat transkortin mencapai separuh kadar puncak plasma dalam waktu 10 jam. Albumin memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan transkortin. Kadar plasma prednisolon yang terikat albumin dan prednisolon bebas memiliki waktu paruh sekitar 3,5 jam. Karena kadar albumin dan transkortin plasma yang rendah pada pasien nefrotik, dapat terjadi perubahan farmakokinetik prednisolon pada pasien tersebut (Lewis, 1988).

Kortikosteroid dapat menyebabkan immunosupresi, sehingga dapat menutupi gejala infeksi (*masking effect*) dan meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi. Secara umum pemberian steroid merupakan kontraindikasi pada tuberkulosis aktif. Penggunaan pada usia lanjut harus hati-hati terutama pada pemberian jangka-panjang, karena berhubungan dengan efek samping glaukoma, diabetes, dan osteoporosis (Scherger, 2009)

Table 3: Dosis Glukokortikoid pada SN Primer (Scherger 2009, Appel et al 2009, Cattran 2009, Meyrier 2009 dengan modifikasi)

#### *Minimal change disease*

- Prednison 1 mg/kg/hari untuk 8-12 minggu, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kg/hari sampai 6-8 minggu; lalu dosis diturunkan (*taper off*) sampai 8 minggu; ATAU
- Prednison 1 mg/kg/hari untuk 12-16 minggu, lalu dosis diturunkan (*taper off*) sampai 6 bulan

- Untuk pasien *glucocorticoid-responsive* yang relaps atau menjadi *glucocorticoid-dependent* dapat diberikan prednison dosis-rendah *alternate-day* sampai 6-12 bulan bila belum terjadi efek samping steroid atau dipertimbangkan untuk menggunakan obat immunosupresif (siklosporin, siklofosfamid)

#### ***Focal segmental glomerulosclerosis***

- Beberapa kasus mengalami remisi dengan glukokortikoid dosis-tinggi jangka-panjang; seperti: 60 mg/hari selama 6 bulan (dengan supervisi dari nefrologis); ATAU
- Prednison 1 mg/kg/hari (dosis maksimal 60-80 mg/hari) selama 6-8 bulan; ATAU
- Prednison 2mg/kg/hari *alternate-day* (dosis maksimal 80-120 mg/hari selama 6-8 bulan
- Untuk pasien *glucocorticoid-resistant* atau menjadi *glucocorticoid-dependent* dipertimbangkan untuk menggunakan obat immunosupresif (siklosporin, siklofosfamid, dll)

#### ***Membranous nephropathy***

- Mono-terapi glukokortikoid tidak efektif digunakan pada tipe ini
- *Pulse* metilprednisolon 1 gram intravena tiap hari selama 3 hari, dilanjutkan dengan prednison (0,5 mg/kg/hari) atau metilprednisolon oral (0,4 mg/kg/hari) diberikan pada bulan ke-1, 3, dan 5; PLUS
- Siklofosfamid oral (2-2,5 mg/kg/hari) diberikan pada bulan ke-2, 4, 6

Pada membranous nephropathy, ditekankan terapinya dengan cara membagi kelompok dengan berbagai resiko

#### **Pada Risiko Progresi yang Rendah**

Terbukti terjadi remisi komplit spontan pada angka 20 – 30 %. Pada studi follow-up jangka panjang (>10 tahun) dengan 20 hingga 50 % dari kasus – kasus tersebut mengalami paling tidak satu kali kekambuhan. Pada kelompok ini remisi komplit. Dalam sejumlah lebih dari 300 kasus yang diikuti selama lebih dari 5 tahun, kurang

dari 8 % kasus yang terus berlanjut menjadi insufisiensi ginjal. Normalisasi tekanan darah serta berkurangnya ekskresi protein melalui penggunaan agen – agen seperti inhibitor enzim pengkonversi angiotensin perlu dilakukan.

Oleh karena persentase mereka yang mengalami progresivitas tidak nol, follow-up jangka panjang harus termasuk pengukuran tekanan darah secara rutin juga fungsi ginjal, termasuk ekskresi protein. Terapi immunosupresi tidak disarankan dengan catatan pasien masih berada dalam kategori risiko rendah ini.

### **Pasien dengan Risiko Progresivitas Sedang**

Peranan Kortikosteroid seperti prednison saja tidak efektif dalam menginduksi remisi proteinuria dalam seluruh percobaan terkontrol hingga saat ini, serta tidak mampu mencegah progresivitas dalam semua kecuali satu studi. Terdapat bukti adanya keuntungan apabila kortikosteroid dikombinasikan dengan agen sitotoksik. Dalam sejumlah seri percobaan acak dari Italia, peningkatan signifikan baik dari remisi parsial dan komplit dalam proteinuria serta penurunan frekuensi kegagalan ginjal terlihat dalam 10 tahun setelah terapi inisial selama 6 bulan menggunakan kortikosteroid dan klorambusil.

Terapinya terdiri dari pemberian 1 gram metilprednisolon secara intravena dalam 3 hari pertama dari bulan 1, 3 dan 5 yang diikuti dengan 27 hari metilprednisolon oral dengan dosis 0,4 mg/kg yang berselang – selang pada bulan 2, 4 dan 6 dengan klorambusil dosis 0,2 mg/kg/hari. Jika menggunakan siklofosamid sebagai pengganti klorambusil, siklofosamid dengan dosis 2,5 mg/kg/hari diberikan secara oral lalu dibandingkan dengan regimen asal mereka, hasil yang hampir sama dalam hal remisi parsial dan komplit dari proteinuria tercatat. Akan tetapi, angka kekambuhan yang mencapai 30 % terlihat dalam waktu 2 tahun pada kedua kelompok. Lebih sedikit pasien yang perlu menghentikan pengobatan siklofosamid mereka (5%) bila dibanding yang menerima klorambusil (14%). Fungsi ginjal sama – sama terjaga pada kedua kelompok hingga 3 tahun. Hasil ini berlawanan dengan studi tak terkontrol lainnya dimana hanya siklofosamid yang dipergunakan.

### **Pasien – pasien dengan Risiko Progresi yang Tinggi**

Kelompok ini termasuk mereka yang pada awalnya telah menderita insufisiensi ginjal atau proteinuria tingkat tinggi yang persisten. Persentase pasien IMGN dalam kategori ini kecil, serta hanya sedikit yang menjadi subjek percobaan acak terkontrol.

Terbukti bahwa kortikosteroid saja tidak manjur dalam memperlambat progresivitas dalam pasien – pasien seperti ini. Pada beberapa kelompok yang mempergunakan modifikasi dari regimen Italia (prednison yang diberikan secara berselingan tiap bulan dengan klorambusil) pada pasien – pasien dengan nefropati membranosa dan insufisiensi ginjal progresif. Hasilnya 50 % menunjukkan perbaikan yang stabil dalam fungsi ginjal, akan tetapi efek sampingnya tinggi walaupun dengan pengurangan dosis yang layak dari klorambusil. Siklofosamid yang dikombinasikan dengan metilprednisolon pulsasi dan prednison oral telah dibandingkan untuk menggantikan terapi harian menggunakan prednison saja dalam suatu percobaan

acak terhadap pasien IMGN dengan progresi penyakit ginjal yang terdokumentasi. Percobaan tersebut gagal menunjukkan adanya keuntungan yang signifikan pada penambahan agen sitotoksik.

Penggunaan siklosporin pada pasien – pasien dengan penyakit berat yang tidak merespon pada penggunaan rutin imunosupresan telah dilaporkan. Studi - studi awal tak terkontrol telah menunjukkan adanya perbaikan di awal namun dengan angka relaps yang tinggi. Dalam sebuah percobaan acak terkontrol, siklosporin dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan proteinuria grade tinggi serta deteriorasi progresif terdokumentasi dalam fungsi ginjal. Terapi ini menunjukkan penurunan yang signifikan dari proteinuria pada delapan pasien yang diterapi bila dibandingkan dengan delapan pasien yang tidak diterapi yang bertahan hingga dua tahun pada 50 % kasus. Begitupula, kecepatan progresivitas yang diukur lewat penurunan klirens kreatinin diperlambat bila dibandingkan dengan masa sebelum pemberian obat sebesar > 60 % kasus selama terapi. Obat ini berharga mahal serta berpotensi menimbulkan nefrotoksisitas yang cukup besar. Monitoring akan hal ini serta efek – efek negatif lainnya harnng menjadi bagian dari semua terapi rutin menggunakan obat ini.

Dua percobaan non-acak yang lebih kecil telah menunjukkan keuntungan pada penggunaan siklofosamid oral jangka panjang dengan atau tanpa penggunaan prednison. Akan tetapi, risiko dari terapi sitotoksik dalam jangka panjang seperti kemandulan, infeksi dan kanker cukup signifikan dan membatasi pendekatan ini.

Dalam kategori resiko tinggi ini terapi dan perawatan spesifik yang ditujukan terhadap efek – efek sekunder penyakit ini mungkin dimulai lebih awal.

### **NEFROPATI IgA.**

Pada nefropati IgA primer, tidak terdapat terapi spesifik. Manajemennya ini lebih kontroversial. Sayangnya, relatif sedikit percobaan terkontrol telah dilakukan.

Salah satu pendekatan terhadap terapi adalah dengan membagi pasien menjadi dua kategori klinis : akut dan kronis.

#### **Nefropati IgA, tipe Akut**

Disfungsi ginjal akut mempengaruhi sebagian kecil pasien saja. Belum terdapat konsensus yang tercapai mengenai penanganan pasien – pasien seperti ini, akan tetapi terapi meliputi pemberian glukokortikoid, agen – agen sitotoksik (paling sering siklofosamid), antikoagulan atau plasmaferesis, baik sendiri maupun secara kombinasi. Pengkajian keuntungan diperumit oleh adanya resolusi spontan dari disfungsi ginjal pada sejumlah pasien serta perbaikan awal oleh karena terapi dalam fungsi ginjal seringkali hanya dalam jangka pendek. Banyak pusat pendidikan yang lebih menyukai terapi glukokortikoid dosis tinggi (seringkali dalam bentuk metilprednisolon 0,5 – 1,0 gram) yang diberikan secara intravena tiap hari sebanyak tiga hingga lima dosis, diikuti oleh regimen prednisolone oral selama beberapa bulan, dikombinasikan dengan siklofosamid 0,8 – 1,25 mg / kg / hari selama 2 – 4 bulan.

Bagi pasien dengan disfungsi ginjal serta hematuria makroskopik yang hasil

biopsi ginjalnya menunjukkan nekrosis tubular akut, fungsi ginjal seringkali kembali ke basal dengan terapi suportif dengan pengendalian tekanan darah serta dialisis seperlunya.

### **Nefropati IgA, tipe Kronis**

Penting untuk memahami bahwa deposisi IgA dalam glomerulus merupakan proses kronis yang berlangsung terus – menerus dalam nefropati IgA primer. Pendekatan terapeutik yang dipersingkat agaknya tidak akan berhasil, serta potensi toksisitas kumulatif harus selalu dipikirkan. Banyak pasien yang menderita hipertensi dan pengendalian tekanan darah mereka merupakan hal yang penting dalam terapi. Suatu inhibitor enzim pengkonversi angiotensin merupakan obat pilihan.

Dengan tidak-adanya terapi spesifik penyakit, ada penelitian acak yang mempelajari kemanjuran pemberian glukokortikoid dosis tinggi (metilprednisolon intravena intermiten yang dikombinasikan dengan prednison oral berseling hari) selama lebih dari 6 bulan pada kasus nefropati IgA. Terapi ini ditujukan untuk menjaga fungsi ginjal serta menurunkan proteinuria pada pasien dewasa dengan klirens kreatinin lebih besar dari 70 mL/menit sebelum terapi, akan tetapi, keuntungan dari terapi glukokortikoid tidak signifikan secara statistik setelah penurunan proteinuria ditambahkan pada analisis multivarian sebagai kovariat. Dalam percobaan non-acak yang terpisah, pemberian prednison harian selama 2 tahun mempertahankan fungsi ginjal pasien dewasa sama dengan fungsi sebelum terapi.

Pada anak – anak dengan fitur histologis yang berhubungan dengan penyakit progresif, terapi dengan prednison secara berselingan dalam studi kontrol kasus mampu mempertahankan fungsi ginjal dengan resolusi dari proteinuria dan hematuria.

Beberapa pasien dengan fungsi ginjal yang normal mengalami sindroma nefrotik dengan ciri histologik pada mikroskop cahaya menunjukkan glomerulonefritis perubahan minimal. Setelah mencapai remisi yang diinduksi glukokortikoid dari proteinuria, deposit IgA1 terkadang menghilang.

Dengan melihat fakta tersebut diatas, masalah belum jelas apakah terapi glukokortikoid akan menghasilkan keuntungan yang bermakna terhadap fungsi klirens ginjal apabila proteinuria sebelumnya telah dikurangi menjadi kurang dari 0,5 gram / hari oleh inhibitor enzim pengkonversi angiotensin atau antagonis reseptor angiotensin II tipe 1. Terapi dengan sejumlah agen immunosupresif atau antiinflamasi baik secara tunggal maupun kombinasi (seperti: azathioprine, siklosporin, aspirin, dipiridamol, dapson dan danazol), tidak menunjukkan keuntungan secara konsisten. Ditekankan bahwa untuk pendekatan terhadap terapi sebaiknya berdasarkan keparahan proteinuria jangan dilupakan.

### **EFEK SAMPING TERAPI GLUKOKORTIKOID**

Pemberian glukokortikoid memiliki potensi efek samping yang dapat terjadi, sehingga harus betul-betul mempertimbangkan apakah risiko yang dapat terjadi dapat diimbangi oleh manfaat glukokortikoid dalam menginduksi remisi kondisi nefrotik. Efek samping glukokortikoid dapat diminimalkan dengan menggunakan dosis efektif

terkecil dalam periode waktu sependek mungkin. Efek samping yang dapat terjadi (Scherger, 2009):

- Sering terjadi: perubahan *mood*, diare, distensi perut, mual, dispepsia, peningkatan nafsu makan, ulkus peptik, supresi adrenal, berat badan naik, hirsutism, peningkatan tekanan intraokular, immunosupresi
- Jarang terjadi: depresi, kejang, tromboembolisme, pankreatitis, leukositosis, menstruasi iregular, intoleransi glukosa, gangguan penyembuhan luka, eforia
- Sering terjadi pada penggunaan dosis tinggi atau jangka-panjang: Sindroma Cushing, osteoporosis, diabetes, supresi pertumbuhan pada anak-anak
- *Pregnancy category C*. Efek samping terkait kehamilan dan laktasi: Risiko rendah terjadinya *orofacial cleft* pada fetus, *intrauterine growth restriction*; dapat diberikan pada laktasi, dengan monitoring gejala hipoadrenalisme pada bayi

## KESIMPULAN

Sampai saat ini belum ada *guideline* yang jelas untuk diagnostik atau tata laksana penyakit glomerular, termasuk SN ataupun Nefropati IgA.

Terapi kortikosteroid merupakan terapi utama untuk SN dewasa, walaupun data studi masih terbatas. Biopsi ginjal mungkin bermanfaat pada beberapa kasus untuk menegakkan penyakit dasar atau kelainan idiopatik yang mungkin lebih respon terhadap terapi kortikosteroid.

Perawatan pasien dengan penyakit glomerular sebaiknya diperhatikan aturan umum berikut ini:

- a) Menegakkan apakah penyakit glomerular bersifat primer atau sekunder, serta mengambil langkah yang layak untuk penyebab - penyebab yang diketahui.
- b) Pilihan terapi sebaiknya mengacu pada proses patofisiologi dari penyakitnya termasuk menghitung risiko progresifitas nya.
- c) Pendekatan pola hidup sebagai urutan awal pengelolaan sebaiknya jangan dilupakan.
- d) Bagi pasien yang cenderung tidak bisa terkontrol, perlu dilakukan monitor fungsi ginjal secara regular serta menegakkan angka risiko progresivitas.
- e) Gunakan strategi – strategi penurunan risiko seperti bifosfonat atau agen – agen lainnya (vitamin D3) apabila mempergunakan kortikosteroid jangka panjang serta trimetopim-sulfametoksazol (sesuai indikasi), apabila obat immunosupresif jangka panjang dipergunakan.
- f) Apabila proteinuria dalam ukuran nefrotik atau penurunan fungsi ginjal terjadi walaupun terapi konservatif maksimum sudah dikerjakan, mulai memberikan terapi untuk efek – efek sekunder dari penyakit, yaitu obat penurunan lipid serta mungkin antikoagulan.

### Daftar Pustaka

- Adler SG, Fairley K (2005). The patient with hematuria, proteinuria or both, and abnormal findings in microscopy. In: Manual of Nephrology 6<sup>th</sup> ed. Schrier RW, editor. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, pp.116-33
- Appel GB, Cattran DC (2009). Treatment of primary focal glomerulosclerosis. Uptodate 17.3. Available at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed at March 1, 2010
- Cattran DC (2009). Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Uptodate 17.3. Available at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed at March 1, 2010
- Fauci AS (1993). Sisi Klinik Imunosupresi dan Kortikosteroid. Dalam buku Imunologi III. Terjemahan: Immunology, Bellanti JA ed. Gajah Mada University press, Yogyakarta, p.592
- Hull RP, Goldsmith DJ (2008). Nephrotic syndrome in adults. BMJ 336, 1185
- Karnath BM, Keddiss MT (2007). The nephrotic syndrome. Hosp Physician 43, 25
- Jennette JC, Falk RJ, Siegel NJ, et al (1998). Glomerular Disease in Primer on Kidney Diseases, 3rd ed. Greenberg A, Cheung, Coffman, Falk, Jennette, eds. Sandiego-California.PP: 471-486
- Kodner C (2009). Nephrotic syndrome in adults: Diagnosis and management. Am Fam Physician 80, 10
- Lennon R, Watson L, Webb NJA (2009). Nephrotic syndrome in children. Paediatrics and Child Health 20, 1
- Lewis EJ (1988). Management of the nephrotic syndrome in adults. In: The Nephrotic Syndrome. Cameron JS, Glassock R, eds. Rochester: Informa Health Care, pp.473-80
- Meyrier A (2009). Treatment of minimal change disease in adults. Uptodate 17.3. Available at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed at March 1, 2010
- Palmer SC, Nand K, Strippoli GF (2008). Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 1, CD001537
- Scherger JE, Ferri FF, Goldberg M, Gulati A (2009). Nephrotic syndrome. Available at [http://www.mdconsult.com.ezproxy.bond.edu.au/das/pdxmd/body/184756235-3/956375176?type=med&eid=9-u1.0-1\\_mt\\_1016542](http://www.mdconsult.com.ezproxy.bond.edu.au/das/pdxmd/body/184756235-3/956375176?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1016542). Accessed on February 21, 2010
- Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G (2004). Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 4, CD004293

--- oOo ---

