

TINJAUAN UMUM PENYAKIT SINDROM NEFROTIK



Disusun Oleh:

Yuktiana Kharisma, dr., M.Kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG**

2017

I PENDAHULUAN

Sindrom Nefrotik (SN) adalah suatu sindrom yang mengenai ginjal yang ditandai dengan adanya proteinuria berat, hipoalbuminemia, edema dan hiperkolesterolemia. (Singadipoera, 1993).

Berdasarkan etiologinya, SN dapat dibagi menjadi SN primer (idiopatik) dan SN sekunder. SN primer adalah suatu penyakit yang terbatas hanya di dalam ginjal dan etiologinya tidak diketahui, diduga ada hubungannya dengan genetik, imunologi, dan alergi. SN primer ini berdasarkan histopatologinya dibagi menjadi nefropati lesi minimal, nefropati membranosa, glomerulosklerosis fokal segmental, glomerulonefritis membranoproliferatif. SN sekunder adalah suatu penyakit yang etiologinya berasal dari ekstrarenal, seperti penyakit infeksi, keganasan, obat-obatan, penyakit metabolik, toksin, dan lain-lain. (Singadipoera, 1993).

Pengobatan SN semata-mata hanya mengurangi atau menghilangkan proteinuria, memperbaiki hipoalbuminemia, mencegah dan mengatasi penyakit yang menyertainya, seperti infeksi, trombosis, dan kerusakan ginjal pada gagal ginjal akut, dan sebagainya. Jika tidak diterapi secara dini dan benar, SN dapat menyebabkan kerusakan glomeruli ginjal sehingga mempengaruhi kemampuan ginjal memfiltrasi darah. Hal ini dapat menyebabkan gagal ginjal akut ataupun kronik. Umumnya terapi yang diberikan adalah diet tinggi protein dan rendah garam, kortikosteroid, diuretik dan antibiotik. Dengan pemberian kortikosteroid golongan glukokortikoid sebagian besar anak akan membaik, karena obat ini terbukti dapat mengendalikan penyakit SN yang diduga penyebabnya

diperantarai oleh mekanisme imunologis. Pemberian diuretik dapat membantu ginjal dalam mengatur fungsi pengeluaran garam dan air. Terapi antibiotik dapat mengurangi mortalitas akibat infeksi, tetapi tidak berpengaruh terhadap kelainan ginjal. (www.kalbefarma.com).

II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Nefrotik

Sindroma nefrotik merupakan salah satu manifestasi klinik glomerulonefritis yang ditandai dengan edema anasarka, proteinuria masif $\geq 3,5$ g/hari, hipoalbuminemi $<3,5$ g/dl, hiperkolesterolemia dan lipiduria. Pada proses awal atau SN ringan untuk menegakan diagnosis tidak perlu semua gejala ditemukan. Proteinuria masif merupakan tanda khas SN, akan tetapi pada SN berat yang disertai kadar albumin serum rendah, ekskresi protein dalam urin juga berkurang. Proteinuria juga berkontribusi terhadap berbagai komplikasi yang terjadi pada SN. Hipoalbuminemia, hiperlipidemia, dan lipiduria, gangguan keseimbangan nitrogen, hiperkoaguabilitas, gangguan metabolisme kalsium dan tulang, serta hormon tiroid sering dijumpai dalam SN. (Prodjosudjadi, 2006)

Umumnya SN dengan fungsi ginjal normal kecuali sebagian kasus yang berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir. Pada beberapa episode SN dapat sembuh sendiri. dan menunjukkan respon yang baik terhadap terapi steroid, akan tetapi sebagian lain dapat berkembang menjadi kronik. (Prodjosudjadi, 2006)

2.2 Etiologi dan Klasifikasi

Sindroma nefrotik dapat disebabkan oleh Glomerulonefritis primer dan sekunder akibat infeksi, keganasan, penyakit jaringan penghubung, akibat obat atau toksin dan akibat penyakit sistemik. Penyebab sekunder akibat infeksi yang sering dijumpai misalnya pada glomerulonefritis pasca infeksi streptokokus atau infeksi virus hepatitis B,

akibat obat misalnya obat anti inflamasi non-steroid atau preparat emas organik, dan akibat penyakit sistemik misalnya pada lupus eritematosus sistemik dan diabetes melitus. (Prodjosudjadi, 2006)

Klasifikasi dan Penyebab Sindrom Nefrotik

- ⇒ Glomerulonefritis primer :
- ⇒ GN lesi minimal (GNLM)
- ⇒ Glomerulosklerosis fokal
- ⇒ GN membranosa
- ⇒ GN membranoproliferatif

Glomerulonefritis sekunder:

- ⇒ Infeksi
HIV, Hepatitis virus B dan C
Sifilis, malaria, skitosoma
Tuberkolosis, lepra
 - ⇒ Keganasan
Adenokarsinoma paru, payudara, kolon, limfom hodgkin, mieloma mutipel, dan karsinoma ginjal.
Penyakit jaringan penghubung
Lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, MCTD (mixed connective tissue disease)
 - ⇒ Efek obat dan toksin
Obat antiinflamasi non-steroid, preparat emas, penisilinamin, probenesid, air raksa, kaptopril, heroin
 - ⇒ Lain-lain
Diabetes melitus, amiloidiosis, pre-eklamsia, rejeksi alograf kronik, refluks vesikoureter, atau sengatan lebah
-

2.3 Evaluasi klinik

Berdasarkan pemikiran bahwa penyebab SN sangat luas maka anamnesis dan pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan urin termasuk pemeriksaan sedimen perlu dengan cermat. Pemeriksaan kadar albumin dalam serum, kolesterol dan trigliserid juga membantu penilaian terhadap SN. Anamnesis penggunaan obat, kemungkinan berbagai infeksi, dan riwayat penyakit sistemik lain perlu diperhatikan. Pemeriksaan serologik

dan biopsi ginjal sering diperlukan untuk menegakan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan penyebab glomerulonefritis sekunder. (Prodjosudjadi, 2006)

2.4 Gejala Sindrom Nefrotik

2.4.1 Proteinuria

Proteinuria disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein akibat kerusakan glomerulus. Dalam keadaan normal membran basal glomerulus mempunyai mekanisme penghalang untuk mencegah kebocoran protein. Mekanisme penghalang pertama berdasarkan ukuran molekul (size barrier) dan yang kedua berdasarkan muatan listrik (charge barrier). Pada SN mekanisme barrier tersebut akan terganggu. Selain itu konfigurasi molekul protein juga menentukan lolos tidaknya protein melalui membran basal glomerulus. (Prodjosudjadi, 2006)

Proteinuria dibedakan menjadi selektif dan non-selektif berdasarkan ukuran molekul protein yang keluar melalui urin. Proteinuria selektif apabila protein yang keluar terdiri dari molekul kecil misalnya albumin sedangkan non-selektif apabila yang keluar terdiri dari molekul besar seperti imunoglobulin. Selektivitas proteinuria ditentukan oleh keutuhan struktur membran basal glomerulus. (Prodjosudjadi, 2006)

Pada SN yang disebabkan oleh glomerulonefritis lesi minimal ditemukan proteinuria selektif. Pemeriksaan mikroskop elektron memperlihatkan fusi dari foot process sel epitel viseral glomerulus dan terlepasnya sel dari struktur membran basal glomerulus. Berkurangnya preparat heparan sulfat proteoglikan pada glomerulonefritis lesi minimal menyebabkan muatan negatif membran basal glomerulus menurun dan albumin dapat lolos ke dalam urine. Pada glomerulosklerosis fokal segmental

peningkatan permeabilitas membran basal glomerulus disebabkan suatu faktor yang ikut dalam sirkulasi. Faktor tersebut menyebabkan sel epitel viseral glomerulus terlepas dari membran basal glomerulus sehingga permeabilitasnya meningkat. Pada glomerulonefritis membranosa kerusakan membran basal glomerulus terjadi akibat endapa kompleks imun di sub-epitel. Kompleks C5b-9 yang terbentuk pada glomerulonefritis membranosa akan meningkatkan permeabilitas membran glomerulus, walaupun mekanisme yang pasti belum diketahui. (Prodjosudjadi, 2006)

2.4.2 Hipalbuminemia

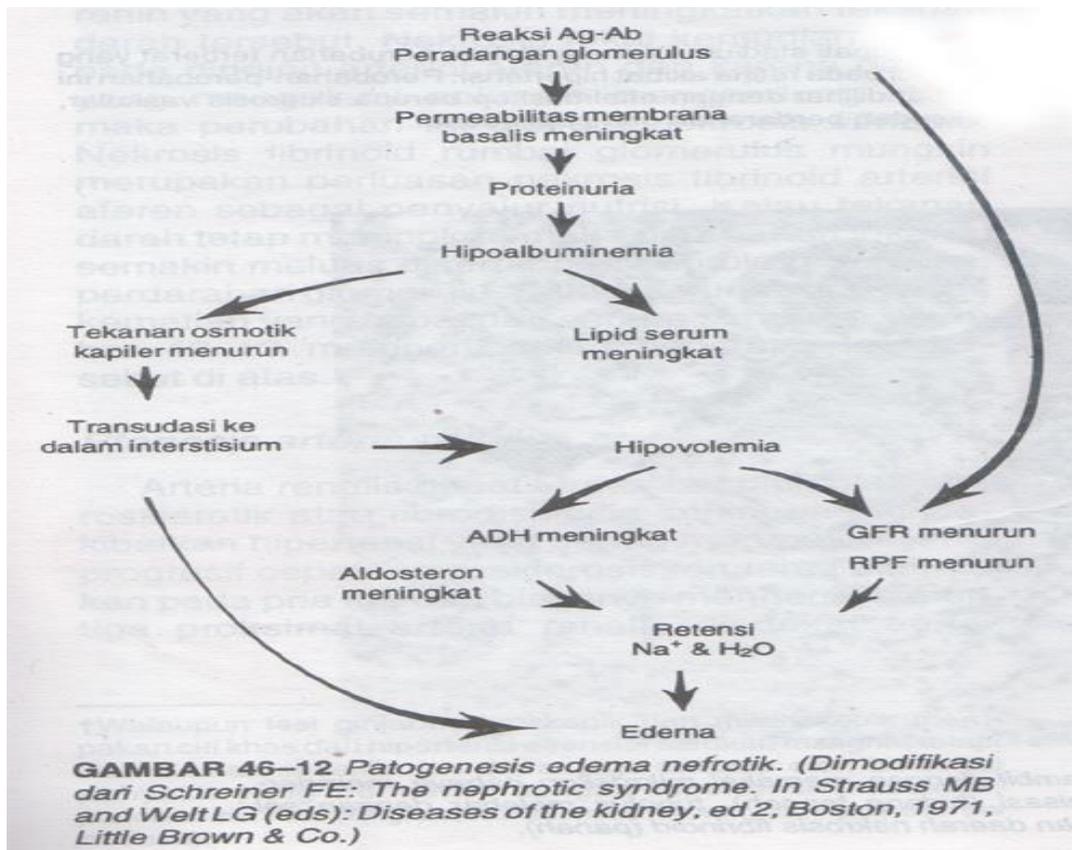
Konsentrasi albumin plasma ditentukan oleh asupan protein, sintesis albumin hati dan kehilangan protein melalui urin. Pada SN hipoalbuminemia disebabkan oleh proteinuria masif dengan akibat penurunan tekanan onkotik plasma. Untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma maka hati berusaha meningkatkan sintesis albumin. Peningkatan sintesis albumin hati tidak berhasil menghalangi timbulnya hipoalbuminemia. Diet tinggi protein dapat meningkatkan sintesis albumin hati akan tetapi dapat mendorong peningkatan ekskresi albumin melalui urin. (Prodjosudjadi, 2006)

2.4.3 Edema

Edema pada SN dapat diterangkan dengan teori underfill dan overfill. Teori underfill menjelaskan bahwa hipoalbuminemia merupakan faktor kunci terjadinya edema pada SN. Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma dan bergesernya cairan plasma sehingga terjadi hipovolemia dan ginjal melakukan kompensasi dengan meningkatkan retensi air dan natrium. Mekanisme kompensasi ini

akan memperbaiki volume intravaskular tetapi juga mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut. (Prodjosudjadi, 2006)

Teori overfill menjelaskan bahwa retensi natrium sebagai defek renal utama. Retensi natrium oleh ginjal menyebabkan cairan ekstraseluler meningkat sehingga terjadi edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal akan menambah terjadinya retensi natrium dan edema. Kedua mekanisme tersebut ditemukan pada pasien SN. Faktor seperti asupan natrium, efek diuretik atau terapi steroid, derajat gangguan fungsi ginjal, jenis lesi glomerulus, dan keterkaitan dengan penyakit jantung dan hati akan menentukan mekanisme mana yang lebih berperan. (Prodjosudjadi, 2006)



Gambar 2.4 Patogenesis terjadinya edema pada sindrom nefrotik

2.5 Komplikasi

Komplikasi yang dapat terjadi pada sindrom nefrotik adalah:

- ⇒ Hiperlipidemi dan lipiduria
- ⇒ Hiperkoagulasi
- ⇒ Gangguan metabolisme kalsium dan tulang.
- ⇒ Infeksi
- ⇒ Gangguan fungsi ginjal

2.6 Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik

Penatalaksanaan sindrom nefrotik meliputi terapi spesifik untuk kelainan dasar ginjal atau penyakit penyebab (pada sindrom nefrotik sekunder), mengurangi atau menghilangkan proteinuria, memperbaiki hipoalbuminemia serta mencegah dan mengatasi komplikasi nefrotiknya. (Wilson, 1995).

Pengobatan sindrom nefrotik terdiri dari obat-obatan kortikosteroid dan immunosupresif yang ditujukan terhadap lesi pada ginjal, diet tinggi protein dan rendah garam, diuretik, infus albumin intravena, pembatasan aktivitas selama fase akut serta menjauhkan pasien dari sumber-sumber infeksi. Penatalaksanaan dalam jangka panjang sangat penting, karena banyak penderita akan mengalami eksaserbasi dan remisi berulang selama bertahun-tahun, tetapi dengan semakin lanjutnya hialinisasi glomerulus maka proteinuria akan semakin berkurang sedangkan azotemia semakin berat. (Wilson, 1995).

2.6.1. Dietetik

Penderita Sindrom Nefrotik sejak dahulu diberikan diet protein tinggi dan rendah garam, dengan harapan dapat meningkatkan sintesa albumin. Biasanya protein diberikan sebanyak 3-3,5 gr/kgBB/hari. Pemberian protein diatas jumlah ini tidak direkomendasikan pada Sindrom Nefrotik karena pemberian protein yang terlalu tinggi akan mempercepat terjadinya gagal ginjal pada penyakit yang kronis. Diet rendah garam diberikan untuk menurunkan derajat edema dan sebaiknya kurang dari 35% kalori berasal dari lemak untuk mencegah obesitas selama terapi steroid, dan mengurangi hiperkolesterolemia. (Singadipoera, 1993).

2.6.2. Albumin

Untuk menghilangkan edema hebat dapat diberikan albumin (*salt poor human albumin*, suatu larutan dengan kadar natrium 130-160 mEq/L). Namun demikian, mengingat risiko albumin ini sangat besar, yaitu bisa menimbulkan hipertensi dan *overload*, maka pemberian albumin harus lebih selektif, yaitu hanya diberikan apabila:

- Ada penurunan volume darah hebat (hipovolemi hebat) dengan gejala postural hipotensi, sakit perut, muntah, dan diare.
- Sesak dan edema berat disertai edema pada skrotum/labia.

Dosis albumin adalah 0,5-1 gr/kgBB i.v, diberikan dalam beberapa jam (2-4 jam), diikuti oleh pemberian furosemid 1-2 mg/kgBB i.v. (Singadipoera, 1993).

2.6.3 Diuretik

Diuretik adalah obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin. Istilah diuresis mempunyai dua pengertian, pertama menunjukkan adanya penambahan volume urin yang diproduksi dan yang kedua menunjukkan jumlah pengeluaran (kehilangan) zat-zat terlarut dan air. Fungsi utama diuretik adalah untuk memobilisasi cairan udem, yang berarti mengubah keseimbangan cairan sehingga volume cairan ekstrasel kembali menjadi normal. Secara umum diuretik dapat dibagi menjadi dua golongan besar yaitu : (1) diuretik osmotik; (2) penghambat mekanisme transport elektrolit di dalam tubuli ginjal, yaitu penghambat karbonik anhidrase, benzotiadiazid, DIURETIK hemat kalium dan diuretik kuat. (Petri, 2001).

2.6.3.1 Diuretik Osmotik

Istilah diuretik osmotik biasanya dipakai untuk zat bukan elektrolit yang mudah dan cepat diekskresi oleh ginjal. Suatu zat dapat bertindak sebagai diuretik osmotik apabila memenuhi 4 syarat : (1) difiltrasi secara bebas oleh glomerulus; (2) tidak atau hanya sedikit direabsorpsi sel tubuli ginjal; (3) secara farmakologis merupakan zat yang inert; dan (4) umumnya resisten terhadap perubahan-perubahan metabolic. Contoh golongan obat ini adalah manitol, urea, gliserin, isosorbid. Adanya zat tersebut dalam cairan tubuli meningkatkan tekanan osmotik sehingga jumlah air dan elektrolit yang diekskresi bertambah besar. (Petri, 2001).

Manitol paling sering digunakan karena manitol tidak mengalami metabolisme dalam badan dan hanya sedikit sekali direabsorpsi tubuli bahkan praktis dianggap tidak direabsorpsi. Manitol harus diberikan secara IV, jadi obat ini tidak praktis untuk

pengobatan edema kronik. Manitol didistribusikan ke cairan ekstrasel. Oleh karena itu pemberian larutan manitol hipertonis yang berlebihan akan meningkatkan osmolaritas cairan ekstrasel, sehingga secara tidak diharapkan akan terjadi penambahan jumlah cairan ekstrasel yang berbahaya pada pasien payah jantung. Kadang-kadang manitol juga dapat menimbulkan reaksi hipersensitif. Urea lebih bersifat iritatif terhadap jaringan dan dapat menimbulkan trombosis atau nyeri bila terjadi ekstrasvasasi. Gliserin dimetabolisme dalam tubuh dan dapat menyebabkan hiperglikemia dan glukosuria. Pemberian diuretik osmotik sering menimbulkan sakit kepala, mual dan muntah. (Petri, 2001).

Manitol dikontraindikasikan pada penyakit ginjal dengan anuria, kongesti atau udem paru yang berat, dehidrasi berat dan perdarahan intrakranial kecuali bila akan dilakukan kraniotomi. Infus manitol harus segera dihentikan bila terdapat tanda-tanda gangguan fungsi ginjal yang progresif, payah jantung dan kongesti paru. (Petri, 2001).

2.6.3.2 Penghambat Karbonik Anhidrase

Karbonik anhidrase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$. Enzim ini terdapat antara lain dalam sel korteks renalis, pancreas, mukosa lambung, mata eritrosit dan SSP, tetapi tidak terdapat dalam plasma. Dalam tubuh, H_2CO_3 berada dalam keseimbangan dengan ion H dan HCO_3 yang sangat penting dalam system buffer darah. Contoh yang banyak digunakan dalam klinik adalah asetazolamid yang merupakan suatu sulfonamide tanpa aktivitas antibakteri. (Sunaryo, 1995).

Efek farmakodinamik yang utama dari asetazolamid adalah penghambatan karbonik anhidrase secara nonkompetitif pada sel epitel tubulus proksimal. Sekresi H

oleh sel tubuli berkurang karena pembentukan H dan HCO₃ yang berkurang, sehingga pertukaran Na dan H terhambat. Hal ini mengakibatkan meningkatnya ekskresi bikarbonat, natrium dan kalium melalui urin sehingga urin menjadi alkalis. Bertambahnya ekskresi kalium disebabkan oleh pertukaran Na dengan K menjadi lebih aktif, menggantikan pertukaran dengan H. Meningkatnya ekskresi elektrolit menyebabkan bertambahnya ekskresi air. (Sunaryo, 1995).

Asetazolamid mudah diserap melalui saluran cerna, kadar maksimal dalam darah dicapai dalam 2 jam dan ekskresi melalui ginjal sudah sempurna dalam 24 jam. Asetazolamid terikat kuat pada karbonik anhidrase, sehingga terakumulasi dalam sel yang banyak mengandung enzim ini, terutama sel eritrosit dan korteks ginjal. Obat penghambat karbonik anhidrase tidak dapat masuk ke eritrosit, jadi efeknya terbatas pada ginjal saja. Asetazolamid tidak dimetabolisme dan diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin. (Sunaryo, 1995).

2.6.3.3 Tiazid

Tiazid merupakan obat diuretik yang paling banyak digunakan. Obat-obat ini merupakan derivat sulfonamide dan strukturnya berhubungan dengan penghambat karbonik anhidrase. Tiazid memiliki aktivitas diuretik lebih besar daripada *asetazolamid*, dan obat-obat ini bekerja di ginjal dengan mekanisme yang berbeda-beda. Semua tiazid mempengaruhi tubulus distal untuk menurunkan reabsorpsi Na dengan menghambat kotransporter Na/Cl pada membrane lumen, serta memiliki sedikit efek pada tubulus proksimal. (Mycek, 2001).

Efek farmakodinamik tiazid yang utama adalah meningkatkan ekskresi natrium, klorida dan sejumlah air. Efek natriuresis dan kloruresis ini disebabkan oleh penghambatan mekanisme reabsorpsi elektrolit pada tubulus distal. Tiazid dapat mengurangi kecepatan filtrasi glomerulus, terutama bila diberikan secara intravena. Efek ini mungkin disebabkan oleh pengurangan aliran darah ginjal, tetapi hanya mempunyai arti klinis bila fungsi ginjal sudah menurun. Absorpsi tiazid melalui saluran cerna sangat baik dan efek obat umumnya terlihat setelah satu jam. (Sunaryo, 1995). Tiazid diberikan sebagai terapi Sindrom Nefrotik yang disertai edema hanya jika pengobatan dengan *loop diuretic* gagal. (Mycek, 2001).

2.6.3.4 *Loop Diuretics*

Bumetanid, furosemid, torsemid dan asam etakrinat merupakan empat diuretik yang efek utamanya pada pars asendens ansa Henle. Dibandingkan dengan semua kelas diuretik lain, obat-obat ini memiliki efektivitas yang tertinggi dalam memobilisasi Na dan Cl dari tubuh. *Loop diuretik* menghambat kotranspor Na/K/Cl dari membrane lumen pada pars asendens ansa Henle, karena itu reabsorpsi Na, K dan Cl menurun. *Loop diuretic* merupakan obat diuretik paling efektif, karena pars asendens bertanggung jawab untuk reabsorpsi 25-30% NaCl yang disaring. *Loop diuretic* bekerja cepat, bahkan di antara pasien dengan fungsi ginjal yang terganggu atau yang tidak bereaksi terhadap tiazid atau diuretik lain. (Mycek, 2001).

Obat – obat ini mudah diserap melalui saluran cerna dengan derajat yang berbeda-beda. Loop Diuretic terikat kuat pada protein plasma secara ekstensif, sehingga tidak difiltrasi di glomerulus tetapi cepat sekali diekskresi melalui sistem transport asam

organik di tubuli proksimal. Bila ada nefrosis atau gagal ginjal kronik, maka diperlukan dosis furosemid jauh lebih besar daripada dosis biasa, karena banyaknya protein dalam cairan tubuli yang akan mengikat furosemid sehingga menghambat diuresis. (Sunaryo, 1995).

2.6.3.5 Diuretik Hemat Kalium

Obat-obat ini bekerja di tubulus renalis rektus untuk menghambat reabsorpsi Na, sekresi K dan sekresi H. Diuretik hemat kalium digunakan terutama bila kadar aldosteron dalam tubuh berlebihan. Yang tergolong dalam kelompok ini adalah antagonis aldosteron, triamteren dan amilorid yang efek diuretiknya tidak sekuat loop diuretic. (Mycek, 2001).

Spironolakton merupakan suatu antagonis aldosteron yang bersaing dengan aldosteron untuk mencapai reseptor sitoplasma intraselular. Kompleks spironolakton-reseptor bersifat inaktif, mencegah translokasi kompleks reseptor ke dalam inti dari sel target, dengan demikian tidak berikatan dengan DNA. Hal ini menyebabkan kegagalan untuk memproduksi enzim yang dalam keadaan normal disintesis sebagai jawaban atas aldosteron. Protein mediator ini dalam keadaan normal merangsang tempat pertukaran Na-K di tubulus renalis rektus. Jadi, kekurangan protein mediator mencegah reabsorpsi Na dan karena itu juga sekresi K dan H. Meskipun spironolakton memiliki efektivitas yang rendah dalam memobilisasi Na dari tubuh dibandingkan dengan obat-obat lain, namun obat ini memiliki sifat yang berguna dalam menyebabkan retensi K. Oleh karena itu, spironolakton sering diberikan bersama dengan tiazid atau 'loop diuretic' untuk mencegah ekskresi K yang akan terjadi dengan obat-obat ini. Spironolakton diabsorpsi

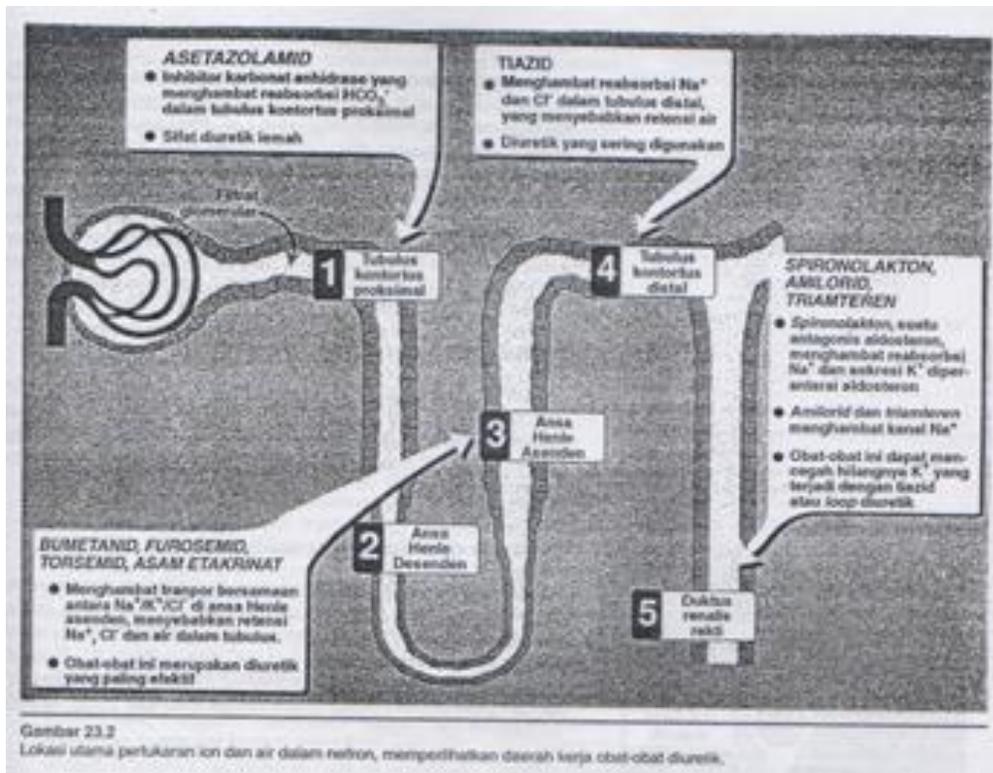
sempurna per oral dan terikat erat pada protein. Obat ini akan segera diubah menjadi suatu metabolit yang aktif, kankrenon. Efek spironolakton sebagian besar karena efek dari kankrenon, yang memiliki aktivitas menghambat mineralokortikoid. (Mycek, 2001).

2.6.3.6 Penggunaan Diuretik dalam Terapi Sindrom Nefrotik

Pemberian diuretik pada Sindrom Nefrotik sering tidak efektif karena keadaan hipovolemia akibat penurunan kadar albumin, walaupun efektif sangat berbahaya bila diberikan secara agresif, karena:

- Sering terjadi pecahnya pembuluh darah serebral dan trombosis vena besar akibat penurunan volume intravaskuler bersama-sama dengan penurunan protein anti-trombin
- Mempercepat terjadinya hiponatremi (bersama-sama dengan diet rendah garam), hipokalemi dan gagal ginjal.

Oleh karena itu, bila pada Sindrom Nefrotik diberikan diuretik, harus disertai restriksi cairan, karena bila banyak cairan akan memperberat hiponatremi. (Singadipeora, 1993).



Obat	Tempat kerja utama	Cara kerja
Diuretik osmotik	(1) Tubuli proksimal (2) Ansa Henle (3) Duktus Koligentes	Penghambatan reabsorpsi natrium dan air melalui daya osmotiknya. Penghambatan reabsorpsi natrium dan air oleh karena hipertonisitas daerah medula menurun. Penghambatan reabsorpsi natrium dan air akibat adanya papillary wash out, kecepatan aliran filtrat yang tinggi, atau adanya faktor lain.
Penghambat enzim karbonik anhidrase	Tubuli Proksimal	Penghambatan terhadap reabsorpsi bikarbonat.
Tiazid	Hulu tubuli distal	Penghambatan terhadap reabsorpsi natrium klorida.
Diuretik hemat kalium	Hilir tubuli distal dan duktus koligentes daerah korteks	Penghambatan reabsorpsi natrium dan sekresi kalium dengan jalan antagonisme kompetitif (spironolakton) atau secara langsung (triamteren dan amilorid).
Diuretik kuat	Ansa Henle bagian asenden pada bagian dengan epitel tebal	Penghambatan terhadap transport elektrolit Natrium, Kalium, Klorida.

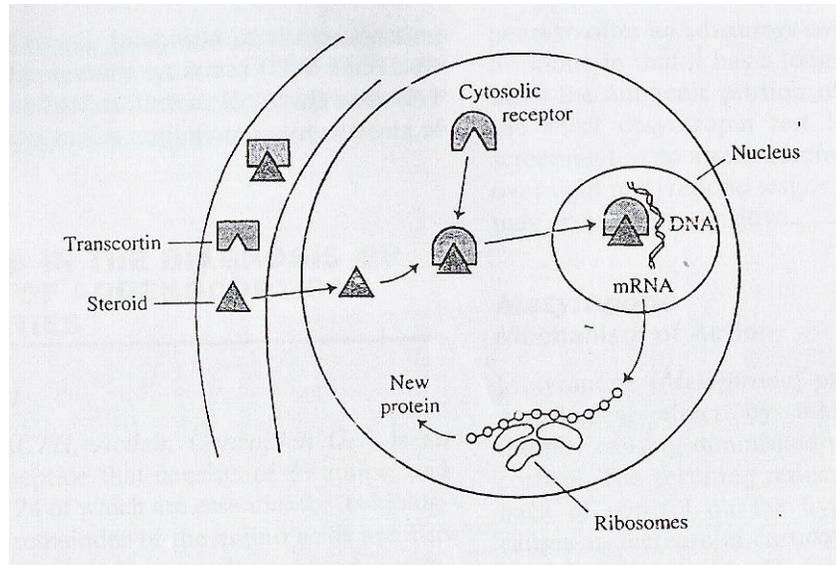
Tabel 2.5 Tempat dan cara kerja diuretik

2.6.4 Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah salah satu dari steroid karbon-21 yang dikeluarkan oleh korteks adrenal (tidak termasuk hormon seks yang berasal dari adrenal) sebagai

tanggapan atas hormon adenokortikotropik (ACTH) yang dilepaskan oleh kelenjar hipofisis atau atas angiotensin II. Kortikosteroid dibagi, menurut aktivitas biologis yang menonjol darinya, menjadi dua kelompok utama : Glukokortikoid, yang terutama mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, serta mineralokortikoid, yang mempengaruhi pengaturan keseimbangan elektrolit dan air. Beberapa kortikosteroid menunjukkan kedua jenis aktivitas tersebut dalam berbagai derajat, dan lainnya hanya mengeluarkan satu jenis efek. Kortikosteroid digunakan secara klinis untuk terapi penggantian hormon untuk menekan sekresi ACTH dari hipofisis anterior, sebagai antineoplastik, antialergik dan antiradang, serta untuk menekan respon imun. (Dorlan)

Kortikosteroid bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormon memasuki jaringan melalui membrane plasma secara difusi pasif di jaringan target, kemudian bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel jaringan dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nucleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini merupakan perantara efek fisiologik steroid. Pada beberapa jaringan, misalnya hepar, hormon steroid merangsang transkripsi dan sintesis protein spesifik. Pada jaringan lain, misalnya sel limfoid dan fibroblast, hormon ini bersifat katabolik. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa hormon steroid merangsang sintesis protein yang sifatnya menghambat atau toksik terhadap sel-sel limfoid, hal inilah mungkin yang menimbulkan efek kataboliknya. (Mycek, 2001).



Mekanisme kerja kortikosteroid

Efek anti inflamasi dihasilkan melalui dua mekanisme (Rang & Dale, 1991) :

1. menurunkan produksi sel-sel dan mediator-mediator inflamasi, meliputi histamin dari basofil, komponen komplemen, IL-1, IL-2 dan sitokin-sitokin yang lain, serta produksi sel-sel inflamasi
2. menghasilkan mediator-mediator anti-inflamasi. Mediator anti inflamasi yang telah diketahui adalah protein yang disebut lipokortin. Lipokortin 1, protein anti inflamasi yang utama, dapat bertindak sebagai rem dari fosfolipase A2 dalam sel-sel inflamasi sehingga mencegah pembentukan mediator-mediator inflamasi derivat fosfolipid.

Terapi glukokortikoid segera diberikan saat diagnosis ditegakkan bila tidak terdapat gambaran atipikal seperti hipertensi yang persisten, hematuria yang terus menerus, adanya penurunan GFR dan level C3 yang rendah. Regimen ini digunakan oleh

kebanyakan nefrologis lebih dari 30 tahun yang lalu sejak diperkenalkan oleh ISKDC (*International Study of Kidney Disease of Children*), atau modifikasinya. (Haycock, 2003).

Yang digunakan sebagai imunosupresan pada Sindrom Nefrotik adalah golongan glukokortikoid yaitu prednison, prednisolon, dan metilprednison. Dalam hal ini, efek glukokortikoid sebenarnya terjadi berdasarkan mekanisme antiinflamasi yaitu mengurangi respons peradangan dan juga digunakan untuk menekan imunitas. (Haycock, 2003).

Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik dengan kortikosteroid yaitu (Singadipoera, 1993) :

1. Sebelum pemberian kortikosteroid perlu dilakukan pemeriksaan skrining untuk menentukan ada tidaknya TBC.
2. Obat golongan kortikosteroid yang sering dipakai adalah prednison dan prednisolon.
3. Pengobatan dengan prednison, secara luas dipakai standar ISKDC, yaitu:
 - Empat minggu pertama: prednison 60 mg/hari (2mg/kgBB) dibagi dalam 3-4 dosis sehari. Dosis ini diteruskan selama 4 minggu tanpa memperhitungkan adanya remisi atau tidak (maksimum 80mg/hari).
 - Empat minggu kedua: prednison diteruskan dengan dosis 40 mg/hari, diberikan dengan cara: *intermitten*, yaitu 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu dengan dosis tunggal setelah makan pagi atau *alternate*, yaitu selang sehari dengan dosis tunggal setelah makan pagi.
 - *Tapering-off*: prednison berangsur-angsur diturunkan tiap minggu menjadi 30mg, 20mg, 10mg/hari, diberikan secara *intermitten* atau *alternate*.

- Bila terjadi relaps, pengobatan diulangi dengan cara yang sama.

2.6.5 Zat Alkilator

Zat alkilator bekerja sebagai sitotoksik dengan cara terikat secara kovalen pada golongan nukleofilik konstituen berbagai jenis sel. Dengan kata lain zat alkilator ini merusak transkripsi DNA dengan cara menyerang rantai alkil pada basa purin. Alkilator bersifat sitotoksik dan immunosupresif. Beberapa obat yang banyak digunakan sebagai terapi Sindrom Nefrotik adalah siklofosamid, nitrogen mustard, dan klorambusil. (Mycek, 2001).

Siklofosamid merupakan zat alkilator yang paling banyak digunakan. Siklofosamid akan mengalami biotransformasi hidroksilasi oleh sistem sitokrom P-450. Zat antara hidroksilasi ini akan terurai dalam bentuk aktif, mustard fosforamid dan akrolein. Reaksi fosforamid mustard dengan DNA dianggap bersifat sitotoksik. Obat ini mempunyai spektrum klinik yang luas, digunakan baik tunggal atau bagian dari suatu regimen pengobatan berbagai jenis penyakit neoplasma maupun non neoplasma seperti sindrom nefrotik. (Mycek. 2001).

2.6.6 Antibiotik

Terapi antibiotik digunakan jika pasien Sindrom Nefrotik mengalami infeksi. Infeksi ini harus diobati dengan adekuat untuk mengurangi morbiditas penyakit. Jenis antibiotik yang banyak dipakai yaitu dari golongan penisilin dan sefalosporin. (Hay William, 2003).

2.6.6.1 Penisilin

Penisilin diekskresikan terutama melalui ginjal, dan sekitar 10% dari ekskresinya oleh filtrasi glomerulus dan 90% oleh tubulus. Hal ini membuat perlunya modifikasi dosis sesuai fungsi ginjal bagi obat golongan penisilin kira-kira seperempat sampai sepertiga dosis lazim jika klirens kreatinin 10 ml/menit atau kurang. Penisilin merupakan antimikroba yang tidak toksik dan kebanyakan efek samping yang serius adalah karena hipersensitivitas. (Jawetz, 1998).

2.6.6.2 Sefalosporin

Secara kimiawi, mekanisme kerja dan efek toksisitas golongan sefalosporin sama dengan penisilin, tetapi sefalosporin lebih stabil terhadap enzim beta laktamase sehingga sefalosporin berspektrum lebih luas. (Jawetz, 1998).

Sebagian besar sefalosporin diekskresi melalui ginjal sehingga perlu modifikasi dosis pada pasien Sindrom Nefrotik. Sefalosporin potensial nefrotoksik walaupun lebih kecil dibandingkan aminoglikosid dan polimiksin, tetapi jika sefalosporin diberikan sesuai dosis yang dianjurkan akan mengurangi efek toksik bahkan jarang menghasilkan nefrotoksik yang signifikan jika digunakan dengan dosis tunggal. (Petri, 2001).

DAFTAR PUSTAKA

- Haycock, G.2003. *Clinical Paediatric Nefrology*, 3rd edition. New york: Oxford University Press.
- Hay Wiliiam, W.,et al. 2003. *Current Pediatric Diagnosis And Treatment*, 16th edition. Singapore.
- Jawetz, E., Chambers, H F., Hadley, W. K.1998. *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th edition. Stamford-Connecticut: Appleton and Lange.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*, edisi 2. Jakarta: Penerbit Widya Medika.
- Petri, W. A. 2001. Antimicrobial Agents. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 9th edition. New york: McGraw-Hill, Inc
- Prodjosudjadi, Wiguno. 2006. Sindrom Nefrotik. pada Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Schimmer, B. P., Parker, K. L.. 1995 Adrenocorticotropic Hormone. In *Goodman and Gillman 's. The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 9th edition. New york: McGraw-Hill, Inc.
- Singadipoera, B. 1993. *Nefrologi anak*. Bandung: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unpad.

DAFTAR ISI

I	PENDAHULUAN.....	1
II	TINJAUAN PUSTAKA.....	3.
2.1	Sindrom Nefrotik.....	3
2.2	Etiologi dan Klasifikasi.....	3
2.3	Evaluasi klinik.....	4
2.4	Gejala Sindrom nefrotik.....	5
2.4.1	Proteinuria.....	5
2.4.2	Hipoalbuminemia.....	6
2.4.3	Edema.....	6.
2.5	Komplikasi.....	8
2.6	Penatalaksanaan sindrom nefrotik.....	8
2.6.1	Dietetik.....	8
2.6.2	Albumin.....	9
2.6.3	Diuretik.....	10
2.6.3.1	Diuretik osmotik.....	10
2.6.3.2	Penghambat karbonik anhidrase.....	11
2.6.3.3	Tiazid.....	12
2.6.3.4	<i>Loop diuretics</i>	13
2.6.3.5	Diuretik Hemat Kalium.....	14
2.6.3.6	Penggunaan diuretik dalam terapi sindrom nefrotik..	15

2.6.4	Kortikosteroid.....	16
2.6.5	Zat Alkilator.....	20
2.6.6	Antibiotik.....	20
2.6.6.1	Penisilin.....	21
2.6.6.2	Sefalosporin.....	21
	DAFTAR PUSTAKA.....	22