

Sindrom Nefrotik Patogenesis dan Penatalaksanaan

Carta A. Gunawan

Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam

Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Mulawarman / RSUD A.Wahab Sjahranie Samarinda

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) adalah sekumpulan manifestasi klinis yang ditandai oleh proteinuria masif (lebih dari 3,5 g/1,73 m² luas permukaan tubuh per hari), hipoalbuminemia (kurang dari 3 g/dl), edema, hiperlipidemia, lipiduria, hiperkoagulabilitas⁽¹⁻³⁾. Berdasarkan etiologinya, SN dapat dibagi menjadi SN primer (idiopatik) yang berhubungan dengan kelainan primer glomerulus dengan sebab tidak diketahui dan SN sekunder yang disebabkan oleh penyakit tertentu^(1,2). Saat ini gangguan imunitas yang diperantarai oleh sel T diduga menjadi penyebab SN. Hal ini didukung oleh bukti adanya peningkatan konsentrasi neopterin serum dan rasio neopterin/kreatinin urin serta peningkatan aktivasi sel T dalam darah perifer pasien SN yang mencerminkan kelainan imunitas yang diperantarai sel T⁽⁴⁾.

Kelainan histopatologi pada SN primer meliputi nefropati lesi minimal, nefropati membranosa, glomerulo-sklerosis fokal segmental, glomerulonefritis membrano-proliferatif^(2,5,6). Penyebab SN sekunder sangat banyak, di antaranya penyakit infeksi, keganasan, obat-obatan, penyakit multisistem dan jaringan ikat, reaksi alergi, penyakit metabolik, penyakit herediter-familial, toksin, transplantasi ginjal, trombosis vena renalis, stenosis arteri renalis, obesitas massif^(1,2). Di klinik (75%-80%) kasus SN merupakan SN primer (idiopatik)⁽¹⁾. Pada anak-anak (< 16 tahun) paling sering ditemukan nefropati lesi minimal (75%-85%) dengan umur rata-rata 2,5 tahun, 80% < 6 tahun saat diagnosis dibuat dan laki-laki dua kali lebih banyak daripada wanita. Pada orang dewasa paling banyak nefropati membranosa (30%-50%), umur rata-rata 30-50 tahun dan perbandingan laki-laki dan wanita 2 : 1^(2,3,6,7). Kejadian SN idiopatik 2-3 kasus/100.000 anak/tahun sedangkan pada dewasa 3/1000.000/tahun⁽⁸⁾. Sindrom nefrotik sekunder pada orang dewasa terbanyak disebabkan oleh diabetes mellitus^(2,3).

Pada SN primer ada pilihan untuk memberikan terapi empiris atau melakukan biopsi ginjal untuk mengidentifikasi lesi penyebab sebelum memulai terapi. Selain itu terdapat perbedaan dalam regimen pengobatan SN dengan respon terapi yang bervariasi dan sering terjadi kekambuhan setelah terapi dihentikan. Berikut akan dibahas patogenesis/patofisiologi dan penatalaksanaan SN.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Pemahaman patogenesis dan patofisiologi sangat penting dan merupakan pedoman pengobatan rasional untuk sebagian besar pasien SN⁽¹⁾.

Proteinuri

Proteinuri merupakan kelainan dasar SN. Proteinuri sebagian besar berasal dari kebocoran glomerulus (proteinuri glomerular) dan hanya sebagian kecil berasal dari sekresi tubulus (proteinuri tubular)⁽¹⁾. Perubahan integritas membrana basalis glomerulus menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein plasma dan protein utama yang diekskresikan dalam urin adalah albumin⁽²⁾.

Derajat proteinuri tidak berhubungan langsung dengan keparahan kerusakan glomerulus⁽⁹⁾. Pasase protein plasma yang lebih besar dari 70 kD melalui membrana basalis glomerulus normalnya dibatasi oleh *charge selective barrier* (suatu *polyanionic glycosaminoglycan*) dan *size selective barrier*⁽³⁾. Pada nefropati lesi minimal, proteinuri disebabkan terutama oleh hilangnya *charge selectivity* sedangkan pada nefropati membranosa disebabkan terutama oleh hilangnya *size selectivity*⁽¹⁰⁾.

Hipoalbuminemi

Hipoalbuminemi disebabkan oleh hilangnya albumin melalui urin dan peningkatan katabolisme albumin di ginjal⁽²⁾. Sintesis protein di hati biasanya meningkat (namun tidak memadai untuk mengganti kehilangan albumin dalam urin), tetapi mungkin normal atau menurun^(1,10).

Hiperlipidemi

Kolesterol serum, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida meningkat sedangkan *high density lipoprotein* (HDL) dapat meningkat, normal atau menurun. Hal ini disebabkan peningkatan sintesis lipid di hepar dan penurunan katabolisme di perifer (penurunan pengeluaran lipoprotein, VLDL, kilomikron dan *intermediate density lipoprotein* dari darah)^(1,2). Peningkatan sintesis lipoprotein lipid distimulasi oleh penurunan albumin serum dan penurunan tekanan onkotik^(1,3,10).

Lipiduri

Lemak bebas (*oval fat bodies*) sering ditemukan pada sedimen urin. Sumber lemak ini berasal dari filtrat lipoprotein melalui membrana basalis glomerulus yang permeabel⁽¹⁾.

Edema

Dahulu diduga edema disebabkan penurunan tekanan onkotik plasma akibat hipoalbuminemi dan retensi natrium (teori *underfill*)^(1,3). Hipovolemi menyebabkan peningkatan renin, aldosteron, hormon antidiuretik dan katekolamin plasma serta penurunan *atrial natriuretic peptide* (ANP)⁽¹¹⁾. Pemberian infus albumin akan meningkatkan volume plasma, meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan ekskresi fraksional natrium klorida dan air yang menyebabkan edema berkurang⁽¹²⁾. Peneliti lain mengemukakan teori *overflow*. Bukti adanya ekspansi volume adalah hipertensi dan aktivitas renin plasma yang rendah serta peningkatan ANP⁽³⁾.

Beberapa penjelasan berusaha menggabungkan kedua teori ini, misalnya disebutkan bahwa pembentukan edema merupakan proses dinamis. Didapatkan bahwa volume plasma menurun secara bermakna pada saat pembentukan edema dan meningkat selama fase diuresis⁽¹²⁾.

Hiperkoagulabilitas

Keadaan ini disebabkan oleh hilangnya antitrombin (AT) III, protein S, C dan *plasminogen activating factor* dalam urin dan meningkatnya faktor V, VII, VIII, X, trombosit, fibrinogen, peningkatan agregasi trombosit, perubahan fungsi sel endotel serta menurunnya faktor zimogen (faktor IX, XI)^(2,3,10,13,14).

Kerentanan terhadap infeksi

Penurunan kadar imunoglobulin Ig G dan Ig A karena kehilangan lewat ginjal, penurunan sintesis dan peningkatan katabolisme menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri berkapsul seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Haemophilus*^(2,3,7). Pada SN juga terjadi gangguan imunitas yang diperantarai sel T. Sering terjadi bronkopneumoni dan peritonitis⁽²⁾.

DIAGNOSIS

Diagnosis SN dibuat berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium berupa proteinuri masif (> 3,5 g/1,73 m² luas permukaan tubuh/hari), hipoalbuminemi (<3 g/dl), edema, hiperlipidemi, lipiduri dan hiperkoagulabilitas.^{2,11} Pemeriksaan tambahan seperti venografi diperlukan untuk menegakkan diagnosis trombosis vena yang dapat terjadi akibat hiperkoagulabilitas. Pada SN primer untuk menentukan jenis kelainan histopatologi ginjal yang menentukan prognosis dan respon terhadap terapi, diperlukan biopsi ginjal^(2,11).

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan SN meliputi terapi spesifik untuk kelainan dasar ginjal atau penyakit penyebab (pada SN sekunder), mengurangi atau menghilangkan proteinuria, memperbaiki hipoalbuminemi serta mencegah dan mengatasi penyulit^(1,7). Nefropati lesi minimal dan nefropati membranosa adalah dua kelainan yang memberikan respon terapi yang baik terhadap steroid^(16,17). Peneliti lain menemukan bahwa pada

glomerulosklerosis fokal segmental sampai 40% pasien memberi respon yang baik terhadap steroid dengan remisi lengkap⁽¹⁶⁾. Schieppati dan kawak⁽¹⁸⁾ menemukan bahwa pada kebanyakan pasien nefropati membranosa idiopatik, dengan terapi simptomatik fungsi ginjalnya lebih baik untuk jangka waktu lama dan dapat sembuh spontan. Oleh karena itu mereka tidak mendukung pemakaian glukokortikoid dan imunosupresan pada nefropati jenis ini.

Regimen penggunaan kortikosteroid pada SN bermacam-macam, di antaranya prednison 125 mg setiap 2 hari sekali selama 2 bulan kemudian dosis dikurangi bertahap dan dihentikan setelah 1-2 bulan jika relaps, terapi dapat diulangi⁽¹⁷⁾. Regimen lain pada orang dewasa adalah prednison/prednisolon 1-1,5 mg/kg berat badan/hari selama 4 minggu diikuti 1 mg/kg berat badan selang 1 hari selama 4 minggu. Sampai 90% pasien akan remisi bila terapi diteruskan sampai 20-24 minggu⁽⁷⁾ namun 50% pasien akan mengalami kekambuhan setelah kortikosteroid dihentikan^(7,9). Hopper⁽¹⁹⁾ menggunakan dosis 100 mg per 48 jam. Jika tidak ada kemajuan dalam 2-4 minggu, dosis dinaikkan sampai 200 mg per 48 jam dan dipertahankan sampai proteinuri turun hingga 2 gram atau kurang per 24 jam, atau sampai dianggap terapi ini tidak ada manfaatnya. Pada anak-anak diberikan prednison 60 mg/m² luas permukaan tubuh atau 2 mg/kg berat badan/hari selama 4 minggu, diikuti 40 mg/m² luas permukaan tubuh setiap 2 hari selama 4 minggu⁽⁷⁾.

Respon klinis terhadap kortikosteroid dapat dibagi menjadi remisi lengkap, remisi parsial dan resisten^(1,15). Dikatakan remisi lengkap jika proteinuri minimal (< 200 mg/24 jam), albumin serum >3 g/dl, kolesterol serum < 300 mg/dl, diuresis lancar dan edema hilang. Remisi parsial jika proteinuri <3,5 g/hari, albumin serum >2,5 g/dl, kolesterol serum <350 mg/dl, diuresis kurang lancar dan masih edema. Dikatakan resisten jika klinis dan laboratoris tidak memperlihatkan perubahan atau perbaikan setelah pengobatan 4 bulan dengan kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid memberi remisi lengkap pada 67% kasus SN nefropati lesi minimal, remisi lengkap atau parsial pada 50% SN nefropati membranosa dan 20%-40% pada glomerulosklerosis fokal segmental⁽²⁰⁾. Perlu diperhatikan efek samping pemakaian kortikosteroid jangka lama di antaranya nekrosis aseptik, katarak, osteoporosis, hipertensi, diabetes melitus⁽⁶⁾.

Pada pasien yang tidak responsif terhadap kortikosteroid, untuk mengurangi proteinuri digunakan terapi simptomatik dengan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI), misal kaptopril atau enalapril dosis rendah, dan dosis ditingkatkan setelah 2 minggu, atau obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), misal indometasin 3x50mg^(3,21,22). *Angiotensin converting enzyme inhibitor* mengurangi ultrafiltrasi protein glomerulus dengan menurunkan tekanan intrakapiler glomerulus dan memperbaiki *size selective barrier* glomerulus⁽²³⁾. Efek antiproteinurik obat ini berlangsung lama (kurang lebih 2 bulan setelah obat dihentikan)^(23,24). *Angiotensin receptor blocker* (ARB) ternyata juga dapat memperbaiki proteinuri karena menghambat inflamasi dan fibrosis interstisium, menghambat pelepasan sitokin, faktor pertumbuhan, adesi molekul akibat kerja angiotensin II lokal pada ginjal⁽²⁵⁾. Kombinasi ACEI dan

ARB dilaporkan memberi efek antiproteinuri lebih besar pada glomerulonefritis primer dibandingkan pemakaian ACEI atau ARB saja^(26,27). Obat antiinflamasi non-steroid dapat digunakan pada pasien nefropati membranosa dan glomerulosklerosis fokal segmental untuk menurunkan sintesis prostaglandin.

Hal ini menyebabkan vasokonstriksi ginjal, penurunan tekanan kapiler glomerulus, area permukaan filtrasi dan mengurangi proteinuria sampai 75%^(21,22). Selain itu OAINS dapat mengurangi kadar fibrinogen, *fibrin-related antigenic* dan mencegah agregasi trombosit⁽²⁾. Namun demikian perlu diperhatikan bahwa OAINS menyebabkan penurunan progresif fungsi ginjal pada sebagian pasien⁽²⁰⁾. Obat ini tidak boleh diberikan bila klirens kreatinin < 50 ml/menit⁽²⁸⁾.

Pada pasien yang sering relaps dengan kortikosteroid atau resisten terhadap kortikosteroid dapat digunakan terapi lain dengan siklofosamid atau klorambusil. Siklofosamid memberi remisi yang lebih lama daripada kortikosteroid (75% selama 2 tahun) dengan dosis 2-3 mg/kg bb./hari selama 8 minggu^(6,16,18). Efek samping siklofosamid adalah depresi sumsum tulang, infeksi, alopesia, sistitis hemoragik dan infertilitas bila diberikan lebih dari 6 bulan⁽⁶⁾. Klorambusil diberikan dengan dosis 0,1-0,2 mg/kg bb./hari selama 8 minggu⁽⁶⁾. Efek samping klorambusil adalah azoospermia dan agranulositosis⁽⁶⁾.

Ponticelli dan kawan-kawan⁽²⁹⁾ menemukan bahwa pada nefropati membranosa idiopatik, kombinasi metilprednisolon dan klorambusil selama 6 bulan menginduksi remisi lebih awal dan dapat mempertahankan fungsi ginjal dibandingkan dengan metilprednisolon sendiri, namun perbedaan ini berkurang sesuai dengan waktu (dalam 4 tahun perbedaan ini tidak bermakna lagi). Regimen yang digunakan adalah metilprednisolon 1 g/hari intravena 3 hari, lalu 0,4 mg/kg/hari peroral selama 27 hari diikuti klorambusil 0,2 mg/kg/hari 1 bulan berselang seling. Alternatif lain terapi nefropati membranosa adalah siklofosamid 2 mg/kg/hari ditambah 30 mg prednisolon tiap 2 hari selama beberapa bulan (maksimal 6 bulan)⁽²⁰⁾ levamisol suatu obat cacing, dapat digunakan untuk terapi SN nefropati lesi minimal pada anak-anak dengan dosis 2,5mg/kg bb. tiap 2 hari sekurang-kurangnya 112 hari. Efek samping yang jarang terjadi adalah netropeni, trombositopeni dan *skin rash*⁽⁶⁾.

Siklosporin A dapat dicoba pada pasien yang relaps setelah diberi siklofosamid atau untuk memperpanjang masa remisi setelah pemberian kortikosteroid. Dosis 3-5 mg/kg/hari selama 6 bulan sampai 1 tahun (setelah 6 bulan dosis diturunkan 25% setiap 2 bulan)^(6,20). Siklosporin A dapat juga digunakan dalam kombinasi dengan prednisolon pada kasus SN yang gagal dengan kombinasi terapi lain⁽²⁰⁾. Efek samping obat ini adalah hiperplasi gingival, hipertrikosis, hiperurisemi, hipertensi dan nefrotoksis^(6,28).

Terapi lain yang belum terbukti efektivitasnya adalah azatioprin 2-2,5 mg/kg/hari selama 12 bulan⁽⁶⁾. Pada kasus SN yang resisten terhadap steroid dan obat imunosupresan, saat ini dapat diberikan suatu imunosupresan baru yaitu *mycophenolate mofetil* (MMF) yang memiliki efek menghambat proliferasi sel limfosit B dan limfosit T, menghambat produksi antibodi dari sel B dan ekspresi molekul adhesi, menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah⁽³⁰⁾. Penelitian Choi dkk.⁽³⁰⁾ pada 46

pasien SN dengan berbagai lesi histopatologi mendapatkan angka remisi lengkap 15,6% dan remisi parsial 37,8 %. Dosis MMF adalah 2 x 0,5-1 gram.

Diet untuk pasien SN adalah 35 kal/kgbb./hari, sebagian besar terdiri dari karbohidrat⁽¹⁰⁾. Dianjurkan diet protein normal 0,8-1 g/kgbb./hari^(2,3). Giordano dkk⁽³¹⁾ memberikan diet protein 0,6 g/kgbb./hari ditambah dengan jumlah gram protein sesuai jumlah proteinuri hasilnya proteinuri berkurang, kadar albumin darah meningkat dan kadar fibrinogen menurun. Untuk mengurangi edema diberikan diet rendah garam (1-2 gram natrium/hari) disertai diuretik (furosemid 40 mg/hari atau golongan tiazid) dengan atau tanpa kombinasi dengan *potassium sparing diuretic* (spironolakton)^(2,3).

Pada pasien SN dapat terjadi resistensi terhadap diuretik (500 mg furosemid dan 200 mg spironolakton). Resistensi terhadap diuretik ini bersifat multifaktorial. Diduga hipalbuminemi menyebabkan berkurangnya transportasi obat ke tempat kerjanya, sedangkan pengikatan oleh protein urin bukan merupakan mekanisme utama resistensi ini⁽³²⁾. Pada pasien demikian dapat diberikan infus *salt-poor human albumin*^(1,12). Dikatakan terapi ini dapat meningkatkan volume plasma, meningkatkan laju filtrasi glomerulus, aliran urin dan ekskresi natrium⁽¹²⁾. Namun demikian infus albumin ini masih diragukan efektivitasnya karena albumin cepat diekskresi lewat urin, selain itu dapat meningkatkan tekanan darah dan bahkan edema paru pada pasien hipervolemi⁽³⁾.

Hiperlipidemi dalam jangka panjang meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis dini^(14,33). Untuk mengatasi hiperlipidemi dapat digunakan penghambat *hidroxymethyl glutaryl co-enzyme A* (HMG Co-A) *reductase* yang efektif menurunkan kolesterol plasma. Obat golongan ini dikatakan paling efektif dengan efek samping minimal^(20,34). Gemfibrozil, bezafibrat, klofibrat menurunkan secara bermakna kadar trigliserid dan sedikit menurunkan kadar kolesterol⁽²⁴⁾. Klofibrat dapat toksik pada kadar biasa karena kadar klofibrat bebas yang meningkat menyebabkan kerusakan otot dan gagal ginjal akut⁽²⁸⁾. Probukol menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, tetapi efeknya minimal terhadap trigliserid. Asam nikotinat (niasin) dapat menurunkan kolesterol dan lebih efektif jika dikombinasi dengan gemfibrozil^(14,33). Kolestiramin dan kolestipol efektif menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, namun obat ini tidak dianjurkan karena efeknya pada absorpsi vitamin D di usus yang memperburuk defisiensi vitamin D pada SN⁽¹⁵⁾.

Untuk mencegah penyulit hiperkoagulabilitas yaitu tromboemboli yang terjadi pada kurang lebih 20% kasus SN (paling sering pada nefropati membranosa), digunakan dipiridamol (3 x 75 mg) atau aspirin (100 mg/hari) sebagai anti agregasi trombosit dan deposisi fibrin/trombus^(1,20). Selain itu obat-obat ini dapat mengurangi secara bermakna penurunan fungsi ginjal dan terjadinya gagal ginjal tahap akhir⁽³⁵⁾. Terapi ini diberikan selama pasien mengalami proteinuri nefrotik, albumin <2 g/dl atau keduanya⁽³⁾. Jika terjadi tromboemboli, harus diberikan heparin intravena/infus selama 5 hari, diikuti pemberian warfarin oral sampai 3 bulan atau setelah terjadi kesembuhan SN. Pemberian heparin dengan pantauan *activated partial thromboplastin time* (APTT) 1,5-2,5 kali kontrol

sedangkan efek warfarin dievaluasi dengan *prothrombin time* (PT) yang biasa dinyatakan dengan *International Normalized Ratio* (INR) 2-3 kali normal⁽³⁶⁾.

Bila terjadi penyulit infeksi bakterial (pneumonia pneumokokal atau peritonitis) diberikan antibiotik yang sesuai dan dapat disertai pemberian imunoglobulin G intravena. Untuk mencegah infeksi digunakan vaksin pneumokokus. Pemakaian immunosupresan menimbulkan masalah infeksi virus seperti campak, herpes⁽³⁾.

Penyulit lain yang dapat terjadi di antaranya hipertensi, syok hipovolemik, gagal ginjal akut, gagal ginjal kronik (setelah 5-15 tahun). Penanganan sama dengan penanganan keadaan ini pada umumnya⁽¹⁾. Bila terjadi gagal ginjal kronik, selain hemodialisis, dapat dilakukan transplantasi ginjal.

Dantal dkk.⁽³⁷⁾ menemukan pada pasien glomerulosklerosis fokal segmental yang menjalani transplantasi ginjal, 15%-55% akan terjadi SN kembali. Rekurensi mungkin disebabkan oleh adanya faktor plasma (*circulating factor*) atau faktor-faktor yang meningkatkan permeabilitas glomerulus. Imunoadsorpsi protein plasma A menurunkan ekskresi protein urin pada pasien SN karena glomerulosklerosis fokal segmental, nefropati membranosa maupun SN sekunder karena diabetes melitus.^{37,38} Diduga imunoadsorpsi melepaskan faktor plasma yang mengubah hemodinamika atau faktor yang meningkatkan permeabilitas glomerulus^(38,39).

RINGKASAN

Sindrom nefrotik (SN) merupakan sekumpulan manifestasi klinis yang ditandai oleh proteinuri masif, hipoalbuminemi, edema, hiperlipidemi, lipiduri dan hiperkoagulabilitas yang disebabkan oleh kelainan primer glomerulus dengan etiologi yang tidak diketahui atau berbagai penyakit tertentu. Pemahaman patogenesis dan patofisiologi merupakan pedoman pengobatan rasional sebagian besar pasien SN. Penatalaksanaan SN meliputi terapi spesifik untuk kelainan dasar ginjal atau penyakit penyebab, menghilangkan/mengurangi proteinuria, memperbaiki hipoalbuminemi serta mencegah dan mengatasi penyulit.

KEPUSTAKAAN

1. Sukandar E, Sulaeman R. Sindroma nefrotik. Dalam : Soeparman, Soekaton U, Waspadji S et al (eds). Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 1990. p. 282-305.
2. Burgess DN, Bakris GL. Renal and electrolyte disorders. In : Stein JH (ed). Internal Medicine. Diagnosis and Therapy. Norwalk : Appleton and Lange; 1993. p. 134-6.
3. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202-10.
4. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. Am J Kidney Dis 1999; 34: 611-7.
5. Couser WG. Glomerulonephritis. Lancet 1999; 353: 1509-14.
6. Neuhaus TJ, Barratt TM. Minimal change disease. In : Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. 3rd ed. Vol 1. Baltimore : Williams and Wilkins; 1995. p. 710-18.
7. Brady HR, O'Meara YM, Brenner BM. The major glomerulopathies. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. Vol 2. New York : McGraw Hill Company; 1998. p. 1536-44.

8. Ritz E. Pathogenesis of 'idiopathic' nephrotic syndrome. N Engl J Med 1991; 330: 61-2.
9. Thomson NM. Managing the patient with proteinuria. Current Therapeutics September 1996: 17-23.
10. Kaysen GA. Nephrotic syndrome. In : Glasscock RJ (ed). Current Therapy in Nephrology and Hypertension.. St. Louis : Mosby Year Book; 1992. p. 238-45.
11. Carome MA, Moore J. Nephrotic syndrome in adults. A diagnostic and management challenge. Post Graduate Medicine August 1992; 92: 209-20.
12. Bichet DG, Schrier RW. Cardiac failure, liver disease and nephrotic syndrome. In : Schrier RW, Gottschalk CW (Eds). Diseases of the Kidney. 5th ed. Vol III. Boston : Little, Brown and Co. 1993. p. 2475-81.
13. Song KS, Won DJ, Lee AN, Kim CH, Kim JS. A case of nephrotic syndrome associated with protein S deficiency and cerebral thrombosis. J Korean Med Science 1994; 9: 347-50.
14. Kim HJ, Park CH, Kang CM, Park HC. Arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome. J Korean Med Science 1993; 8: 230-4.
15. Massry SG, Kaysen GA, Vaziri ND, Schrier RW, Glasscock RJ, Gines P. The Nephrotic syndrome. In : Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. 3rd ed. Vol 1. Baltimore : Williams and Wilkins; 1995. p. 684-98.
16. Mason PD, Pusey CD. Glomerulonephritis : diagnosis and treatment. BMJ 1994; 309: 1557-63.
17. Levey AS, Lau J, Pauker SG, Kassirer JP. Idiopathic nephrotic syndrome. Ann Intern Med 1987; 107: 697-713.
18. Schieppati A, Mosconi L, Perna A et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 85-9.
19. Hopper J. Prednisone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 321: 260.
20. Kuhn K, Wohrle AH, Vorderbrugge AL, Felten H. Treatment of severe nephrotic syndrome. Kidney Int 1998; 53 (suppl. 64) : 50-3
21. Meyrier AY. Focal segmental glomerulosclerosis. In : Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. 3rd ed. Vol 1. Baltimore : Williams and Wilkins; 1995. p. 719-26.
22. Belgiojoso GB, Ferrario F. Membranous glomerulopathy. In : Massry SG, Glasscock RJ (Eds). Textbook of Nephrology. 3rd ed. Vol 1. Baltimore : Williams and Wilkins; 1995. p. 726-34.
23. Ruggenti P, Mosconi L, Vendramin G et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2000; 35: 381-91.
24. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis JE et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long term follow up of patients in the captopril study. Am J Kidney Dis 1999; 34: 308-14
25. Rice EK, Tesch GH, Cao Z, Cooper ME, et al. Induction of MIF synthesis and secretion by tubular epithelial cells : a novel action of angiotensin II. Kidney Int 2003; 63: 1265-75.
26. Pisoni R, Ruggenti P, Sangalli F, et al. Effect of high dose ramipril with or without indomethacin on glomerular selectivity. Kidney Int 2002; 62: 1010-19.
27. Ferrari P, Marti HP, Paester M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hypertension 2002; 20: 125-30.
28. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. Kidney Int 1994; 46: 594-604.
29. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1992; 327: 599-603.
30. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002; 61 (3): 1098-114.
31. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephritic patients. Kidney Int 2001; 60 (1): 235-42.
32. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1100-5.
33. Groggel GC, Cheung AK, Benigni KE, Wilson DE. Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil. Kidney Int 1989; 36: 266-271.

34. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome : regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 824-32.
35. Hayslett JP. Role of platelets in glomerulonephritis. N Engl J Med 1984; 310: 1457-8.
36. Maxwell P. Anticoagulant therapy. Medicine 1995 : 531-33.
37. Dantal J, Bigot E, Bogers W et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. N Engl J Med 1994; 330: 7-14.
38. Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 1996; 334: 878-83.
39. Esnault VLM, Besnier D, Testa A et al. Effect of protein A immunoabsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2014-7.

KALENDER KEGIATAN ILMIAH PERIODE BULAN JANUARI – APRIL 2006

Bulan	Tanggal	Kegiatan	Tempat dan Informasi Acara
Januari	13 – 15	International Aesthetic Medicine Conference and Workshop : Latest Innovations in Non-Surgical Aesthetic Medicine	Mandarin Oriental Hotel, Kuala Lumpur Ph. : 603-4041 6336, 4041 0092 Facs.: 603-40426970, 40414990 E-mail : info@saamm http://www.saamm.com
	27 – 29	Recent Advances in Ultrasound 2006 and Ultrasound Workshop	Hotel Menara Peninsula, Jakarta Telp. : 021-7230060, 7258135 Fax. : 021-7268253 Email: isum@centrin.net.id, intium@cbn.net.id http://www.puski.org
	28	Workshop Developmental Coordination Disorder (pada Anak Autisme, Hiperaktif dan Kesulitan Belajar) Assessment and Treatment	Ruangan Pratista, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta Telp. : 021- 42883550; 70379504 Fax. : 021-42883550
	21 – 22	Shock!! From Basic Science to Clinical Management	Hotel Borobudur, Jakarta Tlp. : 021-3441008 ext.2426, 3518038 Fax. : 021-3518038 Email: morzell@hotmail.com
Februari	10 – 12	Pertemuan Ilmiah Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi (PIPKRA 2006)	Borobudur Hotel, Jakarta Tlp. : 021-4893536 ; 4890744 Fax. : 021-4890744 ; 4705684 E-mail : paru@cbn.net.id
	16 - 18	Simposium PERDICI : Sepsis Management	Hotel Sahid Jaya, Makassar Tlp. : 021-314 3736 Fax. : 021-314 3736 E-mail : syafrika@indosat.net.id http://www.info@perdici.org
	17 – 20	1st International Symposium in Conjunction with 4th International Course on Metabolism & Clinical Nutrition	Hotel Borobudur, Jakarta Tlp. : 021-3106737/ 70752375 Fax. : 021-3106443 E-mail : cme_fkui@yahoo.com http://www.cme.fk.ui.ac.id
	23 – 26	Simposium dan Kursus Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran FKUI 2006 'Aging Medicine : A Problem Based Approach for Medical Professional'	Hotel Sahid Jaya, Jakarta Tlp. : 021-3106737/ 70752375 Fax. : 021-31067443 E-mail : cme_fkui@yahoo.com ; cme@fk.ui.ac.id http://www.cme.fk.ui.ac.id
Maret	16 – 18	Simposium PERDICI : ICU Without Walls	Hotel Horison, Bandung Tlp. : 021-314 3736 Fax. : 021-314 3736 E-mail : dokter-ike@bdg.centrin.net.id http://www.infoperdici.org
April	19 – 22	The 11th Congress and 15th Annual Scientific Meeting of The Indonesian Heart Association	Tiara Convention Centre, Medan Tlp. : 62-61-8366449 Fax. : 62-61-8366449 E-mail : bagiankardiologiyahoo.com http://www.fkusu.net
	28 - 30	Temu Ilmiah Reumatologi 2006	Hotel Novotel Mangga Dua Jakarta Telp: 021-31930166 Faks: 021-31936736 Email: reumatik@indosat.net.id
Informasi terkini, detail dan lengkap (jadwal acara/pembicara) bisa diakses di http://www.kalbefarma.com/calendar			