

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Gangguan Ginjal

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Meskipun beberapa pasien dengan penyakit ginjal mengalami hipertensi, edema, mual, atau hematuria yang dapat menyebabkan penemuannya, penyakit ginjal sering ditemukan secara kebetulan selama evaluasi medis rutin. Pendekatan awal untuk penyakit ginjal adalah menilai penyebab dan tingkat keparahan kelainan ginjal. Dalam semua kasus, evaluasi ini mencakup (1) estimasi durasi penyakit, (2) pemeriksaan urin yang cermat dan (3) penilaian laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*--GFR). Anamnesis dan pemeriksaan fisik, meskipun sama pentingnya, bervariasi di antara sindrom ginjal—dengan demikian, gejala dan tanda spesifik dibahas di bawah setiap entitas penyakit.

PENILAIAN PENYAKIT GINJAL

Ginjal dapat rusak oleh berbagai cedera; Data yang membantu dalam evaluasi penyakit ginjal termasuk estimasi durasi penyakit, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR), pemeriksaan urin, dan

kuantifikasi ekskresi protein urin. Selain itu, pencitraan ginjal (paling sering ultrasonografi) dapat membantu. Biopsi ginjal dapat dilakukan pada kasus-kasus tertentu seperti yang disebutkan di bawah ini dan terutama bila dicurigai adanya penyakit glomerulus.

Durasi Penyakit

Penyakit ginjal bisa akut atau kronis. Gagal ginjal akut (AKI) adalah memburuknya fungsi ginjal selama berjam-jam hingga berhari-hari, mengakibatkan retensi produk limbah (seperti nitrogen urea) dan kreatinin dalam darah. Retensi zat ini disebut azotemia. Penyakit ginjal kronis (CKD) adalah hilangnya fungsi ginjal secara abnormal selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Membedakan antara AKI dan CKD penting untuk diagnosis dan pengobatan dan petunjuk tertentu dapat membantu membedakan keduanya. Misalnya, oliguria hanya diamati pada AKI, sedangkan anemia (dari produksi eritropoietin ginjal yang rendah) menunjukkan CKD. Selain itu, ukuran ginjal kecil

pada pencitraan lebih konsisten dengan CKD, sedangkan ukuran ginjal normal hingga besar dapat dilihat pada penyakit akut dan kronis.

Urinalisis

Pemeriksaan urin dapat memberikan petunjuk penting untuk penyakit ginjal yang mendasarinya. Spesimen urin harus dikumpulkan di tengah aliran atau dengan kateterisasi kandung kemih dan diperiksa dalam waktu 1 jam setelah pengumpulan untuk menghindari kerusakan elemen yang terbentuk. Urinalisis meliputi pemeriksaan dipstick diikuti dengan mikroskop jika dipstick memiliki temuan positif. Pemeriksaan dipstick mengukur pH urin, berat jenis, protein, hemoglobin, glukosa, keton, bilirubin, nitrit, dan leukosit esterase. Mikroskopi sedimen urin yang disentrifugasi memungkinkan pemeriksaan unsur-unsur yang terbentuk—kristal, sel, gips, dan organisme infeksius. Sedimen lunak (normal) sering terjadi, terutama pada CKD dan gangguan nonparenkim akut, seperti aliran darah efektif yang terbatas ke ginjal atau obstruksi saluran kemih. Urin

cast terbentuk ketika aliran urin lambat, menyebabkan pengendapan mukoprotein Tamm-Horsfall di tubulus ginjal; jika ada banyak sel darah merah atau putih dalam urin, gips seluler dapat terbentuk. Adanya protein pada pemeriksaan dipstik sangat menunjukkan adanya penyakit glomerulus yang mendasari. Jika membran basal glomerulus (GBM) rusak (misalnya, oleh peradangan), sel darah merah dapat bocor ke dalam ruang urin dan tampak dismorfik (juga disebut akantosit). Dengan demikian, proteinuria, hematuria dengan akantosit, dan gips sel darah merah sangat sugestif dari glomerulonefritis. Proteinuria berat dan lipiduria merupakan indikasi sindrom nefrotik. Granular casts (juga disebut “muddy brown casts”) dan sel epitel tubulus ginjal saja atau dalam gips adalah ciri dari nekrosis tubular akut (ATN). Sel darah putih (termasuk neutrofil dan eosinofil), gips sel darah putih (Tabel 22-1), dan proteinuria dari berbagai derajat dapat dilihat pada pielonefritis dan nefritis interstisial; Pewarnaan Wright dan Hansel dapat mendeteksi eosinofiluria, meskipun ini tidak sensitif atau spesifik untuk jenis

penyakit ginjal tertentu. Piuria saja dapat mengindikasikan infeksi saluran kemih. Proteinuria dan hematuria dibahas lebih mendalam di bawah ini.

Tabel 21-1 Signifikansi sedimen urin spesifik	
Tipe Sedimen	Signifikansi
Hyalin	Bukan penanda penyakit ginjal. Urin konsentrat, penyakit febris, terapi diuretik, pasca-olahraga berat.
Sel darah merah	Glomerulonefritis
Sel darah putih	Tanda infeksi atau inflamasi Pielonefritis, nefritis interstitial.
Sel tubulus renal	Nekrosis tubuler akut., nefritis interstitial.
Granular (<i>muddy brown</i>)	Tidak spesifik, bisa mengindikasikan nekrosis tubuler akut.
<i>Broad waxy</i>	Mengindikasikan stasis pada tubulus kolektibus yang membesar Penyakit ginjal kronik

A. Proteinuria

Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi protein yang berlebihan dalam urin, umumnya lebih besar dari 150 mg/24 jam pada orang dewasa. Proteinuria lebih dari 1-2 g/hari biasanya merupakan tanda penyakit ginjal glomerulus yang mendasari, sedangkan proteinuria kurang dari 1 g/hari dapat disebabkan oleh

berbagai penyebab di sepanjang segmen nefron, seperti yang tercantum di bawah ini. Proteinuria dapat disertai dengan kelainan klinis lainnya—peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kadar kreatinin serum, sedimen urin abnormal, atau bukti penyakit sistemik (misalnya, demam, ruam, vaskulitis).

Ada beberapa alasan proteinuria dapat berkembang: (1) **Fungsional proteinuria** adalah proses jinak yang berasal dari stresor seperti penyakit akut, olahraga, dan "proteinuria ortostatik." Kondisi terakhir, umumnya ditemukan pada orang di bawah usia 30 tahun, biasanya menyebabkan ekskresi protein kurang dari 1 g/hari. Sifat ortostatik proteinuria dikonfirmasi dengan mengukur ekskresi protein urin terlentang semalam selama 8 jam, yang seharusnya kurang dari 50 mg. (2) **Proteinuria yang berlebihan** dapat terjadi akibat produksi berlebih dari protein plasma yang dapat disaring dan bersirkulasi (gammopathies monoklonal), seperti protein Bence Jones yang terkait dengan myeloma sel plasma. Elektroforesis protein dari serum atau urin akan menunjukkan lonjakan protein monoklonal yang

terpisah. Contoh lain dari kelebihan proteinuria termasuk mioglobinuria pada rhabdomyolisis dan hemoglobinuria pada hemolisis. (3) **Proteinuria glomerulus** dihasilkan dari penipisan proses kaki sel epitel dan perubahan permeabilitas glomerulus dengan peningkatan fraksi filtrasi protein plasma normal, seperti pada nefropati diabetik. Elektroforesis protein akan memiliki pola yang menunjukkan lonjakan albumin besar yang menunjukkan peningkatan permeabilitas albumin di seluruh GBM yang rusak. (4) **Proteinuria tubular** terjadi sebagai akibat dari reabsorpsi yang salah dari protein yang biasanya disaring di tubulus proksimal, seperti beta-2-mikroglobulin dan rantai ringan imunoglobulin. Penyebabnya mungkin termasuk ATN, cedera toksik (timbangan, aminoglikosida, dan antiretroviral tertentu), nefritis interstisial yang diinduksi obat, dan gangguan metabolisme herediter (penyakit Wilson dan sindrom Fanconi)

Evaluasi proteinuria dengan dipstick urin sebenarnya tidak mengukur protein tetapi mendeteksi muatan elektrokimia negatif yang menjadi ciri

albumin. Akibatnya, protein Bence Jones yang bermuatan positif terlewatkan dengan analisis dipstick. Protein Bence Jones dapat dideteksi dengan penambahan asam sulfosalisilat pada spesimen urin atau dengan mengukur protein urin secara langsung (dibahas di bawah). Perlu dicatat bahwa, karena dipstick urin hanya mendeteksi muatan elektrokimia negatif, urin basa ($\text{pH} > 7,0$) dapat menyebabkan hasil positif palsu.

Sementara *dipstick* urin umumnya digunakan sebagai tes skrining untuk proteinuria, penyelidikan formal biasanya memerlukan evaluasi langsung dari ekskresi protein urin harian. Ini dapat diperkirakan dengan sampel urin acak atau diukur dari pengumpulan urin waktunya (biasanya lebih dari 24 jam). Pengumpulan sampel urin acak jauh lebih sederhana, dan rasio konsentrasi protein terhadap kreatinin urin ($[\text{Uprotein}]/[\text{Ukreatinin}]$) berkorelasi dengan pengumpulan protein urin 24 jam (kurang dari 0,2 adalah normal dan sesuai dengan ekskresi urin). kurang dari 200 mg/24 jam). Dalam pengumpulan urin 24 jam, proteinuria lebih dari 150 mg adalah

abnormal dan lebih besar dari 3,5 g konsisten dengan proteinuria kisaran nefrotik. Salah satu manfaat dari rasio protein-kreatinin urin acak adalah meminimalkan kesalahan dari kelebihan atau kekurangan pengumpulan urin dalam spesimen 24 jam. Biopsi ginjal dapat diindikasikan untuk menentukan penyebab proteinuria abnormal, jika ada, terutama jika disertai dengan GFR abnormal. Gejala sisa klinis proteinuria dibahas pada bagian Penyakit Glomerulus Spektrum Nefrotik

B. Hematuria

Hematuria secara klinis signifikan jika ada lebih dari tiga sel darah merah per bidang daya tinggi setidaknya dua kali. Biasanya terdeteksi secara kebetulan dengan pemeriksaan dipstik urin atau secara klinis setelah episode hematuria makroskopik. Diagnosis harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskopis, karena tes dipstick positif palsu dapat disebabkan oleh mioglobin, zat pengoksidasi, bit dan rhubarb, asam klorida, dan bakteri. Hematuria transien adalah umum, tetapi kurang sering signifikansi klinis pada pasien yang lebih muda dari

40 tahun karena kekhawatiran yang lebih rendah untuk keganasan.

Hematuria secara klinis signifikan jika ada lebih dari tiga sel darah merah per bidang daya tinggi setidaknya dua kali. Biasanya terdeteksi secara kebetulan dengan pemeriksaan dipstick urin atau secara klinis setelah episode hematuria makroskopik. Diagnosis harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskopis, karena tes dipstick positif palsu dapat disebabkan oleh mioglobin, zat pengoksidasi, bit dan rhabarb, asam klorida, dan bakteri. Hematuria transien adalah umum, tetapi kurang sering signifikansi klinis pada pasien yang lebih muda dari 40 tahun karena kekhawatiran yang lebih rendah untuk keganasan.

Glomerular Filtration Rate (GFR)

GFR atau laju filtrasi glomerulus memberikan ukuran yang berguna dari fungsi ginjal pada tingkat glomerulus dan dapat diukur secara langsung menggunakan biomarker (paling sering kreatinin) atau diperkirakan menggunakan formula yang

divalidasi. GFR mengukur jumlah ultrafilter plasma melintasi kapiler glomerulus dan mencerminkan kemampuan ginjal untuk menyaring cairan dan zat, termasuk obat-obatan; sering digunakan untuk menentukan dosis obat. GFR harian pada individu normal bervariasi, dengan kisaran 150-250 L/24 jam atau 100-120 mL/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh. Pasien dengan penyakit ginjal dapat mengalami penurunan GFR dari setiap proses yang menyebabkan hilangnya massa nefron fungsional (dan dengan demikian glomerulus). Namun, mereka juga dapat memiliki GFR normal atau meningkat, baik dari hiperfiltrasi di glomerulus atau penyakit pada segmen yang berbeda dari nefron, interstitium, atau suplai vaskular.

GFR dapat diukur dengan menentukan klirens ginjal dari substansi plasma yang tidak terikat pada protein plasma, dapat disaring secara bebas melintasi glomerulus dan tidak disekresi atau direabsorpsi di sepanjang tubulus ginjal. Klirens ginjal suatu zat didefinisikan sebagai:

$$C = \frac{U \times \dot{V}}{P}$$

di mana C adalah klirens, U dan P adalah konsentrasi zat dalam urin dan plasma masing-masing (mg/dL), dan \dot{V} adalah volume urin per satuan waktu (biasanya mL/mnt). Dalam praktek klinis, klirens kreatinin endogen (disebut **klirens kreatinin**) adalah cara utama untuk mengukur GFR. Kreatinin adalah produk metabolisme otot yang diproduksi pada tingkat yang relatif konstan dan dibersihkan oleh ekskresi ginjal. Hal ini bebas disaring oleh glomerulus dan tidak diserap kembali oleh tubulus ginjal. Dengan fungsi ginjal yang stabil, produksi dan ekskresi kreatinin sama; dengan demikian, konsentrasi kreatinin plasma tetap konstan. Namun, kreatinin bukanlah indikator GFR yang sempurna karena alasan berikut: (1) sejumlah kecil secara normal dieliminasi oleh sekresi tubulus, dan fraksi yang disekresikan secara progresif meningkat seiring dengan penurunan GFR (sehingga perkiraan GFR terlalu tinggi); (2) dengan gagal ginjal berat,

mikroorganisme usus menurunkan kreatinin; (3) asupan daging dari makanan dan massa otot mempengaruhi kadar kreatinin plasma; (4) obat-obatan seperti aspirin, dolutegravir, probenesid, dan trimetoprim mengurangi sekresi kreatinin tubulus, meningkatkan konsentrasi kreatinin plasma dan secara keliru menunjukkan disfungsi ginjal; dan (5) akurasi pengukuran memerlukan konsentrasi kreatinin plasma yang stabil selama periode 24 jam, jadi ketika nilai berubah selama perkembangan dan pemulihan dari AKI, pembersihan kreatinin tidak membantu.

Salah satu cara untuk mengukur klirens kreatinin adalah dengan melakukan pengumpulan urin berjangka waktu dan menentukan kadar kreatinin plasma di tengah pengumpulan. Pengumpulan urin yang tidak lengkap atau berkepanjangan adalah sumber kesalahan yang umum. Cara memperkirakan kelengkapan koleksi adalah dengan menghitung ekskresi kreatinin 24 jam; jumlahnya harus konstan:

$$U_{cr} \times V = 15\text{-}20\text{mg/kg untuk wanita muda sehat}$$

$$U_{cr} \times V = 20\text{-}25\text{mg/kg untuk pria muda sehat}$$

Klirens kreatinin (Ccr) kira-kira 100 mL/menit pada wanita muda yang sehat dan 12 mL/menit pada pria muda yang sehat. Klirens kreatinin menurun rata-rata 0,8 mL/menit/tahun setelah usia 40 tahun sebagai bagian dari proses penuaan, tetapi ini bervariasi, dengan 35% subjek dalam satu penelitian tidak mengalami penurunan fungsi ginjal selama 10 tahun.

Mengingat betapa melelahkan metode pengumpulan urin berjangka untuk mengukur GFR, GFR jauh lebih umum diperkirakan (dilambangkan eGFR) menggunakan formula yang telah divalidasi menggunakan karakteristik pasien (seperti usia, berat badan, ras, dan jenis kelamin) dan kadar kreatinin plasma. Faktanya, kelompok kerja *Kidney Disease Improving Global Outcome* merekomendasikan formula eGFR sebagai metode utama untuk mengevaluasi GFR. Mereka merekomendasikan penggunaan persamaan kreatinin dari *CKD-Epidemiologi (EPI) Collaboration* tahun 2009 (<https://www.kidney.org/content/ckd-epicreatinine-equation-2009>) Persamaan estimasi GFR alternatif

berbasis kreatinin dapat diterima jika persamaan tersebut meningkatkan akurasi pada persamaan CKD-EPI. Beberapa kalkulator berbasis web akan menghitung eGFR (misalnya, http://touchcalc.com/e_gfr). Klirens kreatinin juga dapat diperkirakan menggunakan persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), tetapi beberapa studi di banyak populasi menunjukkan bahwa persamaan CKD-EPI lebih akurat. Rumus Cockcroft-Gault adalah persamaan lain yang masih umum digunakan untuk menentukan dosis obat, tetapi rumus ini dikembangkan sebelum standarisasi uji kreatinin yang saat ini digunakan dan akibatnya penggunaannya tidak dianjurkan. *Cystatin C* adalah penanda GFR endogen lain yang disaring secara bebas di glomerulus, diproduksi dengan kecepatan yang relatif konstan, dan kurang bergantung pada massa otot. Ini diserap kembali dan sebagian dimetabolisme di sel epitel tubulus ginjal. Menambahkan pengukuran *cystatin C* ke kreatinin serum dapat meningkatkan akurasi eGFR. Sebuah meta-analisis besar menunjukkan bahwa *cystatin C*

sendiri atau dalam kombinasi dengan kreatinin serum adalah prediktor yang lebih kuat dari kejadian klinis penting, seperti penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) atau kematian, daripada kreatinin serum saja. Penggunaan *cystatin C* meningkatkan klasifikasi penyakit ginjal dan prediksi hasil di antara individu yang berisiko.

BUN adalah indeks lain yang digunakan dalam menilai fungsi ginjal. Ini disintesis terutama di hati dan merupakan produk akhir dari katabolisme protein. Urea difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, tetapi sekitar 30-70% direabsorpsi di tubulus ginjal. Tidak seperti klirens kreatinin, yang melebihi GFR, klirens ureum meremehkan GFR. Reabsorpsi urea di ginjal menurun pada pasien dengan volume penuh dan meningkat (bersamaan dengan peningkatan reabsorpsi natrium) pada pasien hipovolemik (yang, oleh karena itu, mengalami peningkatan BUN). Rasio BUN:kreatinin normal adalah sekitar 10:1, meskipun hal ini dapat bervariasi antar individu. Dengan penipisan volume, rasio dapat meningkat menjadi 20:1 atau lebih tinggi. Penyebab

lain peningkatan BUN termasuk peningkatan katabolisme (pendarahan gastrointestinal [GI], lisis sel, dan penggunaan kortikosteroid), peningkatan protein makanan, dan penurunan perfusi ginjal yang mendorong peningkatan reabsorpsi natrium (dan karena itu BUN) (misalnya, gagal jantung, stenosis arteri ginjal) (Tabel 22-2). Penurunan kadar BUN terlihat pada penyakit hati dan sindrom hormon antidiuretik yang tidak tepat (SIADH).

Tabel 22-2 Kondisi yang mempengaruhi BUN secara independen dari GFR.

BUN Meningkat

Penurunan volume efektif darah bersirkulasi (azotemia prerenal)

Keadaan katabolik (pendarahan gastrointestinal, penggunaan kortikosteroid)
--

Diet tinggi protein

Tertrasiklin

BUN Menurun

Penyakit hepar

Malnutrisi

Anemia sel sabit

SIADH

Saat pasien mendekati ESRD, ukuran GFR yang lebih akurat daripada klirens kreatinin adalah rata-rata klirens kreatinin dan urea. Klirens kreatinin melebih-lebihkan GFR, seperti disebutkan di atas, sedangkan klirens urea meremehkan GFR.

BIOPSI GINJAL

Indikasi untuk biopsi jarum perkutan meliputi (1) AKI atau CKD yang tidak dapat dijelaskan; (2) proteinuria dan hematuria yang tidak dapat dijelaskan; (3) lesi yang diidentifikasi dan diobati sebelumnya untuk memandu terapi di masa depan; (4) penyakit sistemik yang berhubungan dengan disfungsi ginjal, seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), penyakit anti-GBM (sindrom Goodpasture), dan granulomatosis dengan poliangiitis, untuk mengkonfirmasi sejauh mana keterlibatan ginjal dan untuk memandu manajemen; dan (5) disfungsi

transplantasi ginjal, untuk mengevaluasi penolakan transplantasi atau penyebab AKI lainnya. Yang penting, biopsi ginjal hanya boleh dilakukan jika hasilnya akan mempengaruhi rencana perawatan atau memfasilitasi diskusi tentang prognosis; pasien yang tidak mau menerima terapi berdasarkan temuan biopsi tidak boleh menjalani biopsi ginjal. Kontraindikasi relatif termasuk ginjal soliter atau ektopik (pengecualian: transplantasi allografts), ginjal tapal kuda, ESRD, anomali kongenital, dan kista multipel. Kontraindikasi absolut termasuk gangguan perdarahan yang tidak terkoreksi; hipertensi berat yang tidak terkontrol; infeksi ginjal; neoplasma ginjal; hidronefrosis; atau pasien yang tidak kooperatif, termasuk mereka yang tidak dapat berbaring datar untuk prosedur ini.

Sebelum biopsi ginjal, pasien tidak boleh menggunakan obat yang memperpanjang waktu pembekuan, dan tekanan darah harus kurang dari 160/90 mm Hg. Pekerjaan darah harus mencakup konsentrasi hemoglobin, jumlah trombosit, waktu protrombin, dan waktu tromboplastin parsial. Setelah

biopsi, hematuria terjadi pada hampir semua pasien, meskipun kurang dari 10% akan mengalami hematuria makroskopik. Pasien harus tetap terlentang selama 4-6 jam pascabiopsi dan harus dipantau secara ketat bila hemoglobin lebih dari 1 g/dL lebih rendah dari nilai dasar pada 6 jam pascabiopsi.

Biopsi ginjal perkutan umumnya aman. Risiko utama adalah perdarahan, yang dapat terjadi hingga 72 jam pascabiopsi. Lebih dari setengah pasien akan memiliki setidaknya hematoma kecil; sekitar 1-5% pasien akan mengalami perdarahan yang signifikan yang membutuhkan transfusi darah. Terapi antikoagulasi harus dilakukan selama 5-7 hari pascabiopsi jika memungkinkan. Risiko nefrektomi dan kematian sekitar 0,06-0,08%. Ketika biopsi jarum perkutan secara teknis tidak layak dan jaringan ginjal dianggap penting secara klinis, biopsi tertutup melalui teknik radiologi intervensi atau biopsi terbuka dengan anestesi umum dapat dilakukan.

Cavanaugh C et al. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core

Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Feb;73(2):258–72. [PMID: 30249419]

Fried JG et al. Renal imaging: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Apr;73(4):552–65. [PMID: 30777633]

Levey AS et al. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. Clin Pharmacol Ther. 2017 Sep;102(3):405–19. [PMID: 28474735]

Luciano RL et al. Update on the native kidney biopsy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Mar;73(3):404–15. [PMID: 30661724]

GAGAL GINJAL AKUT (AKI)

ESSENSIAL

- Peningkatan pesat pada kreatinin serum
- Dapat ditemukan oliguria
- Gejala dan tanda tergantung etiologi

Pertimbangan Umum

AKI didefinisikan sebagai peningkatan absolut kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL atau lebih dalam

48 jam atau peningkatan relatif minimal 1,5 kali nilai awal yang diketahui atau diduga terjadi dalam 7 hari. AKI ditandai sebagai oliguri jika produksi urin kurang dari sekitar 400-500 mL/hari. Secara klinis, AKI ditandai dengan ketidakmampuan untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa, cairan, dan elektrolit dan untuk mengeluarkan limbah nitrogen. Tiga tahap AKI yang ditentukan oleh Pedoman Praktik Klinis Peningkatan Hasil Global Penyakit Ginjal 2012 untuk Cedera Ginjal Akut didasarkan pada peningkatan kreatinin serum atau penurunan output urin, yang keduanya menginformasikan prognosis. **Tahap 1** adalah peningkatan kreatinin serum 1,5 hingga 1,9 kali lipat atau penurunan output urin hingga kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama 6-12 jam; **tahap 2** adalah peningkatan kreatinin serum 2,0 hingga 2,9 kali lipat atau penurunan output urin hingga kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama 12 jam atau lebih; **tahap 3** adalah peningkatan kreatinin serum 3,0 kali lipat atau lebih, peningkatan kreatinin serum hingga lebih dari atau sama dengan 4 mg/dL, penurunan output urin hingga

kurang dari 0,3 mL/kg/jam selama 24 jam atau lebih, anuria selama 12 jam atau lebih, atau inisiasi terapi pengganti ginjal. Dengan tidak adanya ginjal yang berfungsi, konsentrasi kreatinin serum biasanya akan meningkat sebesar 1-1,5 mg/dL setiap hari, meskipun dengan kondisi tertentu, seperti rhabdomyolisis, kreatinin serum dapat meningkat lebih cepat. Rata-rata, 5% dari penerimaan rumah sakit dan 30% dari perawatan intensif unit (ICU) termasuk diagnosis AKI, dan AKI akan berkembang pada 25% pasien rawat inap. Pasien dengan AKI jenis apa pun berada pada risiko lebih tinggi untuk semua penyebab kematian menurut studi kohort prospektif, bahkan jika pemulihan ginjal substansial. Angka AKI di rumah sakit terus meningkat sejak tahun 1980-an dan terus meningkat.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Meskipun banyak pasien tidak akan mengalami gejala atau menunjukkan tanda-tanda AKI, penumpukan produk limbah kadang-kadang dapat

menyebabkan gejala dan tanda yang tidak spesifik secara kolektif disebut **uremia**. Uremia dapat menyebabkan mual, muntah, malaise, dan perubahan sensorium. Selain itu, pasien mungkin mengalami gejala dan tanda dari proses penyakit yang mendasari yang menyebabkan AKI mereka (misalnya, lupus). Hipertensi dapat terjadi, dan homeostasis cairan sering terganggu. Hipovolemia dapat menyebabkan keadaan aliran darah yang rendah ke ginjal, kadang-kadang disebut **azotemia prerenal**, sedangkan hipervolemia dapat disebabkan oleh penyakit intrinsik atau postrenal. Efusi perikardial dapat terjadi dengan uremia dan dapat menyebabkan tamponade jantung; gesekan gesekan perikardial dapat hadir, menandakan perikarditis. Dengan hiperkalemia, takikardia ventrikel dan takiaritmia lainnya dapat terjadi. Pemeriksaan paru dapat mengungkapkan ronki dengan adanya hipervolemia. AKI dapat menyebabkan nyeri perut difus nonspesifik dan ileus serta disfungsi trombosit; perdarahan dan gangguan pembekuan lebih sering terjadi pada pasien yang terkena. Pemeriksaan neurologis terkadang

mengungkapkan perubahan ensefalopati dengan asteriks dan kebingungan; kejang dapat terjadi pada AKI yang signifikan.

B. Temuan Laboratorium

Menurut definisi, ada peningkatan kadar kreatinin serum (dan seringkali BUN), meskipun peningkatan ini tidak membedakan AKI dari CKD. Asidosis metabolik (karena penurunan pembersihan asam organik dan nonorganik) sering dicatat. Hiperkalemia dapat terjadi dari gangguan ekskresi kalium ginjal atau dari perpindahan ekstraseluler kalium ke dalam darah sebagai akibat asidosis metabolik. Dengan hiperkalemia, EKG dapat mengungkapkan puncak gelombang T, pemanjangan PR, dan pelebaran QRS. Segmen QT yang panjang dapat terjadi dengan hipokalsemia. Hiperfosfatemia terjadi ketika fosfor tidak dapat disekresikan oleh tubulus yang rusak baik dengan atau tanpa peningkatan katabolisme sel. Anemia dapat terjadi sebagai akibat dari penurunan produksi eritropoietin selama berminggu-minggu, dan disfungsi trombosit terkait adalah tipikal.

Klasifikasi & Etiologi

AKI umumnya dibagi menjadi tiga kategori: penyebab prerenal (hipoperfusi ginjal yang menyebabkan GFR lebih rendah), penyakit ginjal intrinsik, dan penyebab postrenal (setiap obstruksi aliran keluar urin). Mengidentifikasi penyebabnya adalah langkah pertama menuju pengobatan (Tabel 22-3).

Tabel 22-3. Klasifikasi dan diagnosis banding AKI

	Azotemia Prerenal	Azotemia Postrenal	Penyakit Ginjal Intrinsik		
			Nekrosis Tubular Akut	Glomerulonefritis akut	Nefritis Interstitial akut
Etiologi	Perfusi renal buruk	Obstruksi pada traktus urinaria	Iskemia, nefrotoksin	Dimediasi kompleks imun, pauci-immune, terkait anti-GBM.	Reaksi alergi, reaksi obat, infeksi, penyakit autoimun

				immunoglobulin monoclonal, glomerulopati C3	
Rasio BUN: Cr Serum	> 20:1	> 20:1	< 20:1	> 20:1	< 20:1
UNa (mEq/L)	< 20	Bervariasi	>20	< 20	Bervariasi
FE_{Na} (%)	< 1	Bervariasi	> 1 (jika oligouria)	< 1	Bervariasi
Osmolalitas urin	> 500	< 400	250-300	Bervariasi	Bervariasi
Sedimen Urin	Benigna atau hyalin	Normal atau sel darah merah, sel darah putih atau kristal	Granular, sel tubulus renal	Sel darah merah, sel darah merah dismorfik	Sel darah putih dengan atau tanpa eosinofilik

A. Penyebab Pre-renal

Penyebab prerenal adalah etiologi paling umum dari AKI, terhitung 40-80% kasus tergantung pada populasi yang diteliti. Azotemia prerenal adalah respons fisiologis terhadap hipoperfusi ginjal. Jika dibalik dengan cepat dengan pemulihan aliran darah ginjal (misalnya, resusitasi cairan), kerusakan parenkim ginjal sering tidak terjadi. Jika hipoperfusi berlanjut, azotemia prerenal dapat menyebabkan cedera ginjal intrinsik.

Penurunan perfusi ginjal dapat terjadi dalam beberapa cara, seperti penurunan volume intravaskular, perubahan resistensi vaskular, atau curah jantung yang rendah. Penyebab depleksi volume termasuk perdarahan (misalnya, dari trauma), kehilangan GI, diuresis berlebihan, dan sekuestrasi ruang ekstrasvaskular (misalnya, pankreatitis, luka bakar, dan peritonitis).

Perubahan resistensi vaskular dapat terjadi secara sistemik dengan sepsis, anafilaksis, anestesi, dan obat penurun afterload. Blokade sistem renin angiotensin-aldosteron, seperti dengan inhibitor enzim pengubah

angiotensin (ACE), membatasi penyempitan arterioler eferen ginjal di luar proporsi penyempitan arterioler aferen; GFR akan menurun dengan obat-obatan ini. Obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) meminimalkan vasodilatasi arterioler aferen dengan menghambat sinyal yang dimediasi prostaglandin. Jadi, pada sirosis dan gagal jantung, ketika prostaglandin direkrut untuk meningkatkan aliran darah ginjal, NSAID akan memiliki efek yang sangat merusak. Epinefrin, norepinefrin, dopamin dosis tinggi, agen anestesi, dan inhibitor kalsineurin juga dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Stenosis arteri ginjal menyebabkan peningkatan resistensi dan penurunan perfusi ginjal.

Curah jantung rendah adalah keadaan aliran darah arteri ginjal efektif yang rendah. Hal ini terjadi pada keadaan gagal jantung (termasuk syok kardiogenik), emboli paru, dan tamponade perikardial. Aritmia dan kelainan katup juga dapat menurunkan curah jantung. Dalam pengaturan perawatan intensif, ventilasi tekanan positif akan menurunkan aliran balik vena dan, pada dasarnya, curah jantung.

Ketika GFR turun secara akut, penting untuk menentukan apakah AKI disebabkan oleh penyebab prerenal atau intrinsik. Anamnesis dan pemeriksaan fisik penting, dan data laboratorium dapat membantu dalam membedakan antara penyebab ini. Pada AKI prerenal, rasio BUN:kreatinin sering melebihi 20:1 karena peningkatan reabsorpsi urea. Pada pasien oliguria, indeks lain yang berguna adalah ekskresi fraksional natrium (FENa). Dengan penurunan GFR, ginjal mengabsorpsi kembali garam dan air dengan cepat jika tidak ada disfungsi tubulus intrinsik. Dengan demikian, pasien oliguria dengan AKI prerenal harus memiliki ekskresi fraksional natrium yang rendah (kurang dari 1%). Pasien oliguri dengan disfungsi ginjal intrinsik biasanya memiliki FENa tinggi (lebih besar dari 1-2%), menunjukkan hilangnya kemampuan sel tubulus untuk menyerap kembali natrium. FENa dihitung sebagai berikut:
FENa = klirens Na⁺/GFR = klirens Na⁺/Ccr:

$$FE_{Na} = \frac{\text{Urine}_{Na} / \text{Serum}_{Na}}{\text{Urine}_{cr} / \text{Serum}_{cr}} \times 100\%$$

Persamaan tersebut secara khusus dibuat dan divalidasi untuk menilai perbedaan antara ATN oliguri dan AKI prerenal; utilitasnya pada pasien nonoligurik terbatas. Lebih lanjut, karena diuretik bekerja dengan meningkatkan ekskresi natrium, jika FENa tinggi dalam 12-24 jam setelah pemberian diuretik, penyebab AKI tidak dapat dinilai secara akurat. Sebaliknya, FENa rendah meskipun menerima diuretik menawarkan bukti kuat keadaan prerenal pada pasien oliguria. Mengingat keterbatasan perhitungan FENa, mikroskop urin adalah alat yang jauh lebih berharga untuk menentukan penyebab AKI. Pasien dengan azotemia prerenal biasanya memiliki sedimen urin yang hambar, meskipun terkadang memiliki cetakan hialin. Sebaliknya, pasien dengan ATN sering memiliki sel epitel tubulus ginjal atau gips coklat berlumpur terlihat pada mikroskop urin. Selain itu, biomarker urin selain kreatinin—seperti lipokalin terkait gelatinase neutrofil dan molekul cedera ginjal 1—telah muncul sebagai alat yang menjanjikan untuk membedakan antara azotemia prerenal dan ATN. Sementara biomarker ini tetap

dominan digunakan dalam pengaturan penelitian, generalisasi mereka untuk praktik klinis semakin dekat.

Pengobatan AKI prerenal sepenuhnya tergantung pada penyebabnya, tetapi pencapaian euvolemia, perhatian pada elektrolit serum, dan penghindaran obat nefrotoksik merupakan tolok ukur terapi. Ini melibatkan penilaian hati-hati status volume, fungsi jantung, diet, dan penggunaan obat.

B. Penyebab post-renal

Penyebab AKI postrenal adalah yang paling jarang, terhitung sekitar 5-10% kasus, tetapi penting untuk dideteksi karena reversibilitasnya. Azotemia postrenal terjadi ketika aliran urin dari kedua ginjal, atau satu ginjal yang berfungsi, terhambat. Kadang-kadang, uropati postrenal dapat terjadi ketika satu ginjal mengalami obstruksi jika ginjal kontralateral tidak dapat mengkompensasi hilangnya fungsi, (misalnya, pada pasien dengan CKD lanjut). Obstruksi menyebabkan peningkatan tekanan intraluminal dan mengakibatkan kerusakan parenkim

ginjal, dengan efek nyata pada aliran darah ginjal dan fungsi tubulus serta penurunan GFR.

Penyebab postrenal AKI termasuk obstruksi uretra, disfungsi atau obstruksi kandung kemih, dan obstruksi kedua ureter atau pelvis ginjal. Pada pria, hiperplasia prostat jinak adalah penyebab paling umum. Pasien yang memakai obat antikolinergik berisiko mengalami retensi urin. Obstruksi juga dapat disebabkan oleh kanker kandung kemih, prostat, dan serviks; fibrosis retroperitoneal; dan kandung kemih neurogenik (misalnya, dari diabetes mellitus). Penyebab yang kurang umum termasuk pembekuan darah, batu ureter bilateral, batu atau striktur uretra, dan nekrosis papiler bilateral.

Pasien mungkin anurik atau poliurik dan mungkin mengalami nyeri perut bagian bawah atau punggung. Poliuria dapat terjadi pada keadaan obstruksi parsial dengan akibat disfungsi tubulus dan ketidakmampuan untuk menyerap kembali muatan garam dan air secara tepat. Obstruksi bisa konstan atau intermiten dan parsial atau lengkap. Pada pemeriksaan, pasien mungkin mengalami pembesaran prostat, distensi

kandung kemih atau terdeteksi massa pada pemeriksaan perut.

Pemeriksaan laboratorium awalnya dapat mengungkapkan osmolalitas urin yang tinggi, natrium urin yang rendah, rasio BUN: kreatinin yang tinggi, dan FENa yang rendah (karena fungsi tubular mungkin tidak terganggu pada awalnya). Indeks ini mirip dengan gambaran prerenal karena kerusakan ginjal intrinsik yang luas belum terjadi. Namun, setelah beberapa hari, natrium urin meningkat karena gagal ginjal dan tidak dapat mengkonsentrasikan urin; ketidakmampuan untuk memekatkan urin disebut isosthenuria. Sedimen urin umumnya *bland*.

Pasien dengan AKI dan dugaan gangguan postrenal harus menjalani kateterisasi kandung kemih dan ultrasonografi untuk menilai hidroureter, hidronefrosis, atau volume kandung kemih yang besar meskipun ketidakmampuan atau kurangnya sensasi untuk berkemih. Setelah kebalikan dari proses yang mendasarinya, beberapa pasien mengalami keluaran urin yang signifikan (disebut diuresis postobstruktif). Dalam pengaturan seperti itu, perawatan harus

dilakukan untuk menghindari penipisan volume atau gangguan elektrolit. Jarang, obstruksi tidak didiagnosis dengan ultrasonografi. Misalnya, pasien dengan fibrosis retroperitoneal dari tumor atau radiasi mungkin tidak menunjukkan pelebaran saluran kemih. Jika kecurigaan berlanjut, CT scan atau MRI (tanpa gadolinium, yang dapat menyebabkan fibrosis sistemik nefrogenik jika diberikan kepada pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m²) dapat menegaskan diagnosis. Pengobatan obstruksi segera dalam beberapa hari dengan kateter, stent, atau prosedur bedah lainnya dapat mengakibatkan pembalikan sebagian atau seluruhnya dari AKI.

C. Gagal Ginjal Akut Intrinsik

Gangguan ginjal intrinsik menyumbang hingga 50% dari semua kasus AKI yang dirujuk ke ahli nefrologi. Disfungsi intrinsik dipertimbangkan setelah penyebab prerenal dan postrenal disingkirkan. Situs potensial cedera adalah tubulus, interstitium, pembuluh darah, dan glomeruli.

Indikasi Rujuk

- Jika pasien memiliki tanda-tanda AKI yang belum pulih selama 1-2 minggu tanpa uremia, pasien biasanya dapat dirujuk ke nefrologis daripada dirawat.
- Jika pasien memiliki tanda-tanda obstruksi saluran kemih yang persisten, pasien harus dirujuk ke ahli urologi.

Indikasi Rawat

Pasien harus dirawat jika terjadi kehilangan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang mengakibatkan kelainan yang tidak dapat ditangani dengan cepat dalam pengaturan rawat jalan (misalnya, hiperkalemia, kelebihan volume, uremia) atau diperlukan intervensi akut, seperti prosedur urologi darurat atau dialisis.

Levey AS et al. Acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2017 Nov 7;167(9):ITC66–80. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2018 Jan 2;168(1):84. [PMID: 29114754]

Malhotra R et al. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan 6;12(1):149–73. [PMID: 27827308]

Ronco C et al. Acute kidney injury. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1949–64. [PMID: 31777389]

Srisawat N et al. The role of biomarkers in acute kidney injury. Crit Care Clin. 2020 Jan;36(1):125–40. [PMID: 31733675]

NEKROSIS TUBULAR AKUT

ESSENSIAL

- AKI
- Didasari oleh iskemia, efek toksik atau sepsis
- Sedimen urin dengan *cast* granular dan sel epitel tubulus ginjal adalah tanda patognomonik walau tidak esensial

Pertimbangan Umum

AKI karena kerusakan tubulus disebut nekrosis tubulus akut (ATN) dan menyumbang sekitar 85% dari AKI intrinsik. Dua penyebab utama ATN adalah iskemia dan paparan nefrotoksin. ATN iskemik ditandai tidak hanya oleh GFR yang tidak memadai tetapi juga oleh aliran darah ginjal yang tidak memadai untuk mempertahankan perfusi seluler

parenkim. Kerusakan tubulus ginjal dengan aliran darah arteri efektif yang rendah ke ginjal dapat menyebabkan nekrosis tubulus dan apoptosis. Hal ini terjadi pada keadaan hipotensi atau hipoksemia yang berkepanjangan, seperti deplesi volume atau syok. Sepsis yang mendasari juga merupakan faktor risiko independen untuk ATN, bahkan tanpa adanya kompromi hemodinamik. Prosedur bedah besar dapat melibatkan: periode hipoperfusi yang berkepanjangan, yang diperburuk oleh agen anestesi vasodilatasi.

A. Nefrotoksin Eksogen

Nefrotoksin eksogen lebih sering menyebabkan kerusakan daripada nefrotoksin endogen. Aminoglikosida menyebabkan beberapa derajat ATN pada hingga 25% pasien rawat inap yang menerima tingkat terapeutik obat. Cedera ginjal nonoligurik biasanya terjadi setelah 5-10 hari paparan. Faktor predisposisi termasuk kerusakan ginjal yang mendasari, penipisan volume, dan usia lanjut.

Aminoglikosida dapat tetap berada di jaringan ginjal hingga satu bulan, sehingga pemulihan ginjal dapat tertunda setelah menghentikan pengobatan. Pemantauan tingkat obat adalah penting, dan palung sangat membantu dalam memprediksi toksisitas ginjal. Gentamisin dan tobramisin sama-sama bersifat nefrotoksik; streptomisin adalah yang paling nefrotoksik dari aminoglikosida, kemungkinan karena jumlah amino kationik rantai samping yang ada pada setiap molekul.

Amfoterisin B biasanya nefrotoksik setelah dosis 2-3 g. Hal ini menyebabkan asidosis tubulus ginjal tipe 1 (distal) dengan vasokonstriksi berat dan kerusakan tubulus, yang dapat menyebabkan hipokalemia dan diabetes insipidus nefrogenik. **Vankomisin**, **asiklovir** intravena, dan beberapa **sefalosporin** juga diketahui menyebabkan atau berhubungan dengan ATN.

Media kontras radiografik mungkin secara langsung bersifat nefrotoksik. Nefropati kontras adalah penyebab utama ketiga insiden AKI pada pasien rawat inap dan diperkirakan merupakan

hasil dari kombinasi sinergis toksisitas sel epitel tubulus ginjal langsung dan iskemia medula ginjal. Kombinasi diabetes mellitus yang sudah ada sebelumnya dan CKD dikaitkan dengan risiko terbesar (15-50%) dari nefropati kontras. Faktor risiko lainnya termasuk usia lanjut; penipisan volume; gagal jantung; mieloma sel plasma; dosis kontras berulang; dan paparan baru-baru ini terhadap agen nefrotoksik lainnya, termasuk NSAID dan inhibitor ACE. Volume kontras yang lebih rendah dengan osmolalitas rendah direkomendasikan pada pasien berisiko tinggi. Toksisitas biasanya terjadi dalam 24-48 jam setelah studi radiokontras. Media kontras nonionik mungkin kurang beracun, tetapi ini belum terbukti dengan baik. Pencegahan nefropati kontras adalah tujuan saat menggunakan agen ini. Profilaksis utama adalah 1-3 mL/kg atau 500-1000 mL salin intravena 0,9% (normal) selama 6 jam baik sebelum dan sesudah pemberian kontras—dengan hati-hati pada pasien dengan disfungsi jantung yang sudah ada sebelumnya; asupan cairan oral

merupakan alternatif yang dapat diterima untuk studi rawat jalan. Repleksi volume intravena isotonik lebih unggul daripada larutan intravena hipotonik, dan keduanya lebih unggul daripada larutan oral dalam penelitian kecil. Agen nefrotoksik lainnya harus dihindari pada siang hari sebelum dan sesudah pemberian pewarna. Strategi profilaksis lain yang melibatkan N-asetilsistein, natrium bikarbonat, manitol, dan furosemide tidak menunjukkan manfaat lebih dari pemberian saline 0,9% (normal). Faktanya, furosemide dapat menyebabkan peningkatan tingkat disfungsi ginjal dalam pengaturan ini.

Toksisitas penghambat kalsineurin (dari tacrolimus atau siklosporin) biasanya bergantung pada dosis. Ini menyebabkan disfungsi tubulus distal (asidosis tubulus ginjal tipe 4) dan vasokonstriksi parah. Pemantauan kadar darah secara teratur penting untuk mencegah nefrotoksisitas akut dan kronis. Pada pasien yang menggunakan inhibitor kalsineurin untuk mencegah penolakan allograft ginjal, biopsi ginjal

seringkali diperlukan untuk membedakan penolakan transplantasi dari toksisitas obat. Fungsi ginjal biasanya membaik setelah mengurangi dosis atau menghentikan obat.

Nefrotoksin eksogen lainnya termasuk antineoplastik, seperti cisplatin dan pelarut organik, dan logam berat seperti merkuri, kadmium, dan arsenik. Obat-obatan herbal juga semakin diakui berpotensi nefrotoksik.

B. Nefrotoksin Endogen

Nefrotoksin endogen termasuk produk yang mengandung pigmen (mioglobin dan hemoglobin), asam urat, dan paraprotein. Produk yang mengandung pigmen dapat menyebabkan toksisitas tubulus langsung, yang mengakibatkan ATN. Jenis yang paling umum dari nefropati pigmen adalah Rhabdomyolisis, yang disebabkan oleh pelepasan mioglobin dari otot. Hemolisis intravaskular masif terlihat pada reaksi transfusi dan pada anemia hemolitik tertentu, dan menyebabkan pelepasan hemoglobin. Pembalikan

gangguan yang mendasari dan hidrasi adalah andalan pengobatan.

Hiperurisemia dapat terjadi dalam pengaturan pergantian sel yang cepat dan lisis. Kemoterapi untuk sel germinal dan keganasan hematologi (leukemia dan limfoma) adalah penyebab utama; sindrom lisis tumor spontan juga dapat terjadi, meskipun kurang umum. AKI terjadi dengan deposisi intratubular kristal asam urat; kadar asam urat serum sering melebihi 15-20 mg/dL dan kadar asam urat urin biasanya lebih besar dari 600 mg/24 jam. Rasio asam urat urin terhadap kreatinin urin lebih besar dari 1,0 mengidentifikasi individu yang berisiko AKI. Allopurinol atau rasburicase dapat digunakan sebagai profilaksis, dan rasburicase dengan atau tanpa dialisis sering digunakan untuk pengobatan pada kasus-kasus tertentu.

Paraprotein yang terlihat dalam hubungannya dengan myeloma sel plasma dapat menyebabkan toksisitas tubulus langsung dan obstruksi tubulus. Komplikasi ginjal lainnya dari myeloma sel plasma termasuk hiperkalsemia dan disfungsi tubulus

ginjal, termasuk asidosis tubulus ginjal proksimal (lihat Myeloma Sel Plasma di bawah).

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Lihat Cedera Ginjal Akut.

B. Temuan Laboratorium

Hiperkalemia dan hiperfosfatemia sering terjadi. Rasio BUN:kreatinin biasanya kurang dari 20:1 karena fungsi tubulus tidak utuh, seperti yang dijelaskan pada bagian umum tentang AKI (Tabel 22-3). Haluaran urin bisa oliguria atau nonoliguri, dengan oliguria menandakan prognosis yang lebih buruk. Konsentrasi natrium urin dan FENa biasanya meningkat, menunjukkan disfungsi tubulus. Mikroskopi urin dapat menunjukkan bukti kerusakan tubulus akut; adanya dua atau lebih gips granular atau sel epitel tubulus ginjal sangat memprediksi ATN tetapi memiliki nilai prediksi negatif yang rendah (lihat Tabel 22-1). Dalam beberapa kasus, biopsi ginjal diperlukan.

Tatalaksana

Pengobatan ATN ditujukan untuk mempercepat pemulihan dan menghindari komplikasi. Tindakan pencegahan harus diambil untuk menghindari kelebihan volume dan hiperkalemia. Sebuah uji coba terkontrol secara acak prospektif tidak menunjukkan manfaat diuretik loop baik pada pemulihan dari AKI atau kematian. Penggunaan luas diuretik pada pasien sakit kritis dengan AKI harus digunakan hanya jika diindikasikan secara klinis (misalnya, dalam keadaan kelebihan volume), meskipun tidak responsif terhadap diuretik dosis tinggi telah terbukti memprediksi kebutuhan masa depan untuk dialisis akut pada populasi ini (disebut "uji stres furosemide"). Menonaktifkan efek samping dari dosis diuretik supranormal termasuk gangguan pendengaran dan disfungsi serebelum. Hal ini terutama karena kadar furosemide puncak dan dapat diminimalkan dengan penggunaan infus furosemide terus menerus. Dosis awal 0,1-0,3 mg/kg/jam sudah sesuai, ditingkatkan hingga maksimum 0,5-1 mg/kg/jam, sesuai kebutuhan; bolus 1-1,5 mg/kg harus diberikan dengan setiap peningkatan dosis.

Diuretik tiazid dapat digunakan untuk meningkatkan keluaran urin; metolazone (2,5-5 mg per oral setiap 12-24 jam) atau chlorothiazide (250-500 mg intravena setiap 8-12 jam) adalah pilihan yang masuk akal. Metolazone lebih murah daripada chlorothiazide dan memiliki bioavailabilitas yang wajar. Sebuah uji coba terkontrol secara acak 2012 tidak menunjukkan manfaat pada mortalitas dari ultrafiltrasi plasma dibandingkan dengan diuretik intravena pada pasien dengan gagal jantung dekomposisi. Dengan demikian, ultrafiltrasi umumnya harus disediakan untuk pasien ICU dengan AKI yang membutuhkan penghilangan volume yang tidak responsif terhadap diuretik, dengan pengakuan bahwa ini pada akhirnya tidak meningkatkan kelangsungan hidup pada populasi pasien ini. Dukungan nutrisi harus memenuhi kebutuhan sehari-hari sekaligus mencegah katabolisme berlebihan. Pembatasan diet protein 0,6 g/kg/hari membantu mencegah asidosis metabolik. Hipokalsemia dan hiperfosfatemia dapat diperbaiki dengan modifikasi diet dan agen pengikat fosfat yang diminum bersama

makanan tiga kali sehari; contohnya termasuk aluminium hidroksida (500 mg per oral) dalam jangka pendek, dan kalsium karbonat (500-1500 mg per oral), kalsium asetat (667 mg, dua atau tiga tablet), sevelamer carbonate (800-1600 mg per oral), dan lantanum karbonat. (1000 mg secara oral) selama periode yang lebih lama. Hipokalsemia tidak boleh diobati pada pasien dengan Rabdomiolisis kecuali jika mereka menunjukkan gejala. Hiper magnesemia dapat terjadi karena penurunan ekskresi magnesium oleh tubulus ginjal, sehingga antasida dan pencahar yang mengandung magnesium harus dihindari pada pasien ini. Dosis semua obat harus disesuaikan untuk obat yang dieliminasi oleh ginjal.

Indikasi untuk dialisis pada AKI dari ATN atau gangguan intrinsik lainnya termasuk gangguan elektrolit yang mengancam jiwa (seperti hiperkalemia), kelebihan volume yang tidak responsif terhadap diuresis, asidosis refrakter, dan komplikasi uremik (misalnya, ensefalopati, perikarditis, dan kejang). Pada pasien yang sakit parah, kelainan yang kurang parah tetapi memburuk

juga dapat menjadi indikasi untuk dukungan dialitik. Sayangnya, ada bukti bahwa terapi pengganti ginjal yang lebih intensif atau lebih awal untuk pasien dengan AKI tidak memberikan manfaat kelangsungan hidup.

Perjalanan Penyakit & Prognosis

Perjalanan klinis ATN sering dibagi menjadi tiga fase: cedera awal, pemeliharaan, dan pemulihan. Fase pemeliharaan dinyatakan sebagai oliguria (keluaran urin kurang dari 500 mL/hari) atau nonoliguri. ATN nonoliguri dikaitkan dengan hasil yang lebih baik daripada ATN oliguri, meskipun konversi dari keadaan oligurik ke nonoliguri dengan penggunaan diuretik belum terbukti mengubah prognosa. Sementara dopamin kadang-kadang digunakan untuk tujuan ini, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaannya dalam pengaturan ini tidak bermanfaat. Durasi rata-rata fase pemeliharaan adalah 1-3 minggu, tetapi beberapa kasus dapat berlangsung beberapa bulan. Perbaikan seluler dan pembuangan debris tubulus terjadi selama periode

ini. Fase pemulihan dapat digambar-gambarkan dengan diuresis. Hal ini dapat disebabkan ketidakmampuan memulihkan tubulus ginjal untuk menyerap kembali garam dan air dengan tepat, dan diuresis terlarut dari peningkatan kadar BUN. GFR mulai meningkat; BUN dan kreatinin serum turun.

Tingkat kematian yang terkait dengan AKI adalah 20-50% dalam pengaturan rawat inap, dan hingga 70% untuk mereka yang berada di ICU yang membutuhkan dialisis dengan penyakit penyerta tambahan, yang keduanya sebenarnya sedikit meningkat menurut studi kohort retrospektif yang dilakukan dalam dekade terakhir. Peningkatan mortalitas dikaitkan dengan usia lanjut, penyakit dasar yang parah, dan kegagalan organ multisistem. Penyebab utama kematian adalah infeksi, gangguan cairan dan elektrolit, dan perburukan penyakit yang mendasarinya.

Indikasi Rujuk

- Ketika ada ketidakpastian tentang penyebab atau pengobatan untuk AKI.

- Untuk kelainan cairan, elektrolit, dan asam basa yang sulit intervensi.
- Rujukan nefrologi meningkatkan hasil pada AKI.

Indikasi Rawat

Pasien dengan gejala atau tanda AKI yang memerlukan intervensi segera, seperti pemberian cairan intravena atau terapi dialitik, atau yang memerlukan pendekatan tim yang tidak dapat dikoordinasikan sebagai pasien rawat jalan.

Barbar SD et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med.* 2018 Oct 11;379(15):1431–42. [PMID: 30304656]

Gaudry S et al; AKIKI Study Group. Initiation strategies for renalreplacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2016 Jul 14;375(2):122–33. [PMID: 27181456]

Weisbord SD et al; PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):603–14. [PMID: 29130810]

RABDOMIOLISIS

ESSENSIAL

- Terkait dengan cedera remuk pada otot, imobilitas, toksisitas obat, dan hipotermia.
- Ditandai dengan peningkatan serum pada enzim otot, termasuk kreatin kinase, dan kelainan elektrolit yang nyata.
- Pelepasan mioglobin menyebabkan toksisitas ginjal langsung.

Pertimbangan Umum

Rabdomiolisis adalah sindrom nekrosis otot rangka akut, yang menyebabkan mioglobinuria dan peningkatan kadar kreatin kinase secara nyata. Nekrosis tubular akut adalah komplikasi umum dari Rabdomiolisis dan disebabkan oleh efek toksik dari penyaringan jumlah mioglobin yang berlebihan, yang dapat diperburuk oleh penipisan volume. Obstruksi tubulus distal dari gips berpigmen dan vasokonstriksi intrarenal juga dapat terjadi. Rabdomiolisis dapat terjadi akibat cedera remuk, imobilitas berkepanjangan, kejang, penyalahgunaan zat (misalnya, kokain), dan obat-obatan. Di antara obat-obatan, statin merupakan penyebab penting Rabdomiolisis. Adanya gangguan fungsi ginjal dan

hati, diabetes mellitus, dan hipotiroidisme meningkatkan risiko Rhabdomyolisis pada pasien yang memakai statin. Enzim hati sitokrom P450 memetabolisme semua statin kecuali pravastatin dan rosuvastatin. Obat yang menghambat kerja sitokrom P450 termasuk protease inhibitor, eritromisin, itrakonazol, klaritromisin, diltiazem, dan verapamil. Penggunaan obat ini secara bersamaan dengan statin (tetapi bukan pravastatin atau rosuvastatin) serta penggunaan bersamaan dengan terapi yang mengandung niasin dan fibrat dapat meningkatkan risiko pengembangan rhabdomyolisis.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan rhabdomyolisis mungkin memiliki mialgia atau kelemahan atau keduanya, meskipun tidak jarang mereka tidak menunjukkan gejala. Urine mungkin tampak gelap.

B. Temuan Laboratorium

Rhabdomyolisis yang penting secara klinis biasanya terjadi dengan serum creatine kinase lebih besar dari

20.000–50.000 unit internasional/L; satu penelitian menunjukkan bahwa 58% pasien dengan AKI dari Rabdomiolisis memiliki kadar kreatin kinase lebih besar dari 16.000 unit internasional/L, sementara hanya 11% pasien tanpa cedera ginjal yang memiliki nilai kreatin kinase lebih besar dari 16.000 unit internasional/L. Seringkali, ada peningkatan kadar serum aspartat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), dan laktat dehidrogenase (LD) (karena pelepasan enzim ini dari otot rangka). Peningkatan akut yang besar dari enzim otot memuncak dengan cepat dan biasanya sembuh dalam beberapa hari setelah penghasutan cedera telah dihilangkan.

Temuan laboratorium klasik dalam Rabdomiolisis adalah tes dipstik urin yang positif untuk "darah" tetapi tanpa sel darah merah pada sedimen urin. Hasil positif palsu ini disebabkan oleh deteksi mioglobin. Selain itu, Rabdomiolisis yang bermakna secara klinis menyebabkan sel-sel otot yang terluka melepaskan komponen intraseluler, yang menyebabkan gangguan

elektrolit (termasuk hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperurisemia, dan hipokalsemia).

Tatalaksana

Penatalaksanaan utama adalah pengisian volume agresif dengan salin normal 0,9% (yaitu, lebih dari 4 L/hari) dan penghilangan agen penyebab jika obat dianggap telah menyebabkan gangguan. Perawatan tambahan dengan manitol dan alkalisasi urin belum terbukti mengubah hasil dalam percobaan manusia. Saat pasien pulih, kalsium dapat berpindah kembali dari jaringan ke plasma, sehingga pemberian kalsium eksogen awal untuk hipokalsemia tidak dianjurkan kecuali pasien bergejala atau kadarnya menjadi sangat rendah pada pasien yang tidak sadar; kekurangan kalsium dapat menyebabkan presipitasi kalsium fosfat karena sering terjadi hiperfosfatemia.

Komplikasi miopati statin biasanya sembuh dalam beberapa minggu setelah penghentian obat.

Indikasi Rujuk

Rabdomiolisis bermakna secara klinis memerlukan perhatian segera dan manajemen rawat

inap, sehingga pasien yang terkena tidak boleh dirujuk ke klinik nefrologi rawat jalan kecuali untuk menindaklanjuti setelah masuk rumah sakit.

Indikasi Rawat

Pasien yang kadar kreatin kinase serumnya lebih besar dari 15.000-20.000 IU/L atau pasien dengan AKI atau gangguan elektrolit harus dirawat untuk pemenuhan cairan dan pemantauan serial kreatin kinase dan elektrolit.

Cervellin G et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: background, laboratory features, and acute clinical management. Clin Biochem. 2017 Aug;50(12):656–62. [PMID: 28235546]

Long B et al. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. Am J Emerg Med. 2019 Mar;37(3):518–23. [PMID: 30630682]

NEFRITIS INTERSTITIAL

ESSENSIAL

- Demam.
 - Ruam makulopapular sementara.
-

-
- Akut atau kronis di alam.
 - Piuria, sel darah putih, dan hematuria.
-

Pertimbangan Umum

Nefritis interstisial akut menyumbang 10-15% kasus gagal ginjal intrinsik. Respon inflamasi interstisial dengan edema dan kemungkinan kerusakan sel tubulus adalah temuan patologis yang khas.

Meskipun obat mencakup lebih dari 70% kasus, nefritis interstisial akut juga terjadi pada penyakit infeksi, gangguan imunologi, atau sebagai kondisi idiopatik. Obat yang paling umum terlibat adalah penisilin dan sefalosporin, sulfonamid dan diuretik yang mengandung sulfonamida, NSAID, penghambat pompa proton, rifampisin, fenitoin, dan allopurinol. Penyebab infeksi termasuk infeksi streptokokus, leptospirosis, cytomegalovirus, histoplasmosis, dan demam berbintik Rocky Mountain. SLE, sindrom Sjögren, sarkoidosis, dan kriglobulinemia juga dapat menyebabkan nefritis

interstisial, meskipun lebih sering dikaitkan dengan glomerulonefritis.

Manifestasi Klinis

Gambaran klinis termasuk demam (lebih dari 80% kasus), ruam (25-50%), artralgia, dan eosinofilia darah tepi (80%). Trias klasik demam, ruam, dan artralgia hanya terjadi pada 10-15% kasus. Urin sering mengandung sel darah putih (95%), sel darah merah, dan sel darah putih. Proteinuria sering muncul, terutama pada nefritis interstisial yang diinduksi NSAID, tetapi biasanya ringan (kurang dari 2 g/24 jam). Eosinofiluria tidak terlalu sensitif atau spesifik untuk nefritis interstisial; evaluasi untuk eosinofiluria tidak disarankan. Meskipun riwayat klinis dan data laboratorium seringkali dapat memberikan petunjuk untuk diagnosis, biopsi ginjal terkadang diperlukan untuk konfirmasi.

Tatalaksana

Nefritis interstisial akut sering membawa prognosis yang baik, dengan pemulihan yang terjadi

selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Terapi dialitik yang mendesak mungkin diperlukan hingga sepertiga dari semua pasien yang dirujuk sebelum resolusi tetapi pasien jarang berkembang menjadi ESRD. Mereka dengan oliguria berkepanjangan dan usia lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk. Perawatan terdiri dari tindakan suportif dan penghilangan agen pemicu. Jika cedera ginjal berlanjut setelah langkah-langkah ini, kortikosteroid jangka pendek dapat dipertimbangkan, meskipun data untuk mendukung penggunaan kortikosteroid tidak substansial dan kemanjurannya mungkin tergantung pada waktu yang telah berlalu antara onset AKI dan inisiasinya. Metilprednisolon dosis tinggi jangka pendek (0,5-1 g/hari secara intravena selama 1-4 hari) atau prednison (60 mg/hari secara oral selama 1-2 minggu) diikuti dengan pengurangan dosis prednison dapat digunakan pada kasus yang lebih parah ini. nefritis interstisial yang diinduksi obat.

GLOMERULONEFRITIS

ESSENSIAL

- Hematuria, proteinuria subnephrotik.
- *Cast* sel darah merah menunjukkan patognomonik tetapi tidak diperlukan untuk diagnosis.
- Edema dependen dan hipertensi.
- AKI.

Pertimbangan Umum

Glomerulonefritis akut adalah penyebab AKI yang relatif jarang, terhitung sekitar 5% kasus. Secara patologis, lesi inflamasi glomerulus terlihat. Ini termasuk lesi mesangioproliferatif, fokal dan difus, dan lesi bulan sabit. Semakin besar persentase glomeruli yang terlibat dan semakin parah lesi, semakin besar kemungkinan pasien akan memiliki hasil klinis yang buruk.

Glomerulonephritides diklasifikasikan ke dalam salah satu dari lima proses patofisiologis, yang dapat dibantu dengan analisis serologis. Penanda termasuk

antibodi anti-GBM, antibodi sitoplasma antineutrofil (ANCA), dan penanda penyakit kekebalan lainnya.

Deposisi kompleks imun terjadi ketika ada kelebihan produksi antigen yang moderat dibandingkan dengan produksi antibodi. Kompleks yang terbentuk dengan kelebihan antigen yang mencolok cenderung tetap berada dalam sirkulasi. Kelebihan antibodi dengan agregat antigen-antibodi yang besar biasanya menghasilkan fagositosis dan pembersihan endapan oleh sistem fagosit mononuklear di hati dan limpa. Penyebabnya termasuk nefropati IgA, glomerulonefritis terkait infeksi, nefritis lupus, dan glomerulonefritis cryoglobulinemic (sering dikaitkan dengan virus hepatitis C [HCV]).

Glomerulonefritis akut terkait anti-GBM terbatas pada ginjal atau terkait dengan perdarahan paru. Yang terakhir ini disebut "sindrom Goodpasture." Cedera terkait dengan autoantibodi terhadap kolagen tipe IV di GBM daripada deposisi kompleks imun.

Glomerulonefritis akut pauci-imun adalah bentuk vaskulitis pembuluh darah kecil yang terkait dengan ANCA, menyebabkan penyakit ginjal tanpa deposisi kompleks imun langsung atau pengikatan antibodi. Cedera jaringan diyakini karena proses imun yang diperantarai sel. Contohnya adalah granulomatosis dengan poliangiitis, vaskulitis nekrotikans sistemik pada arteri dan vena kecil yang terkait dengan pembentukan granuloma intravaskular dan ekstrasvaskular. Selain glomerulonefritis, pasien ini dapat memiliki manifestasi penyakit saluran napas atas, paru, dan kulit. ANCA sitoplasma (c-ANCA) adalah pola umum. Poliangiitis mikroskopis adalah vaskulitis pauci-imun lain yang menyebabkan glomerulonefritis akut, yang lebih sering dikaitkan dengan pewarnaan perinuklear (p-ANCA). Glomerulonefritis akut terkait-ANCA dan anti-GBM dapat berkembang menjadi glomerulonefritis bulan sabit dan seringkali memiliki hasil yang buruk kecuali pengobatan dimulai lebih awal.

Glomerulonefrit yang dimediasi imunoglobulin monoklonal ditandai dengan

pengendapan imunoglobulin monoklonal di glomeruli atau membran basal tubulus atau keduanya. Ini terdeteksi pada pewarnaan imunofluoresen atau imunohistokimia dari biopsi ginjal sebagai deposit imunoglobulin monotipe. Elektroforesis protein serum dan rantai ringan bebas serum adalah tes diagnostik yang berguna untuk dilakukan ketika glomerulonefritis yang dimediasi imunoglobulin monoklonal dicurigai atau dikonfirmasi. Sementara banyak kasus akan terjadi dalam pengaturan gamopati monoklonal, ini tidak selalu terjadi.

Glomerulopati C3 hasil dari deposisi C3 dominan di glomeruli dengan atau tanpa deposisi minimal imunoglobulin. Hal ini juga diidentifikasi oleh imunofluoresensi atau imunohistokimia. Patogenesis glomerulonefropati C3 berasal dari kelainan regulasi jalur alternatif komplemen. Meskipun pemeriksaan kadar C3 serum dapat membantu, kadar normal tidak mengesampingkan glomerulopati C3.

Penyebab vaskular lain dari glomerulonefritis termasuk hipertensi, keadaan darurat dan mikroangiopati trombotik seperti sindrom hemolitik-uremik dan purpura trombositopenik trombotik (lihat Bab 14).

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan tanda

Pasien dengan glomerulonefritis akut sering mengalami hipertensi dan edema dengan sedimen urin yang abnormal. Edema pertama kali ditemukan di bagian tubuh dengan ketegangan jaringan rendah, seperti daerah periorbital dan skrotum.

B. Temuan Laboratorium

Kreatinin serum dapat meningkat dalam hitungan hari hingga bulan, tergantung pada kecepatan proses yang mendasarinya. Rasio BUN:kreatinin bukanlah penanda fungsi ginjal yang dapat diandalkan dan lebih mencerminkan status volume yang mendasari pasien. Dipstick dan evaluasi mikroskopis akan mengungkapkan bukti hematuria dan biasanya proteinuria subnefrotik; mungkin ada elemen seluler

seperti sel darah merah dismorfik, sel darah merah, dan sel darah putih. Cetakan sel darah merah spesifik untuk glomerulonefritis, dan pemeriksaan rinci pada mikroskop urin diperlukan. Baik rasio protein-kreatinin urin spot atau pengumpulan urin 24 jam dapat mengukur ekskresi protein; yang terakhir dapat mengukur bersihan kreatinin ketika fungsi ginjal stabil. Namun, dalam kasus kreatinin serum yang berubah dengan cepat nilai, klirens kreatinin urin adalah penanda GFR yang tidak dapat diandalkan.

Tes tambahan termasuk kadar komplemen serum (C3, C4, CH50) yang mungkin rendah pada glomerulonefritis kompleks imun (kecuali untuk nefropati IgA) atau glomerulopati C3 dan normal pada pauci-imun, terkait anti-GBM, dan glomerulonefritida yang dimediasi imunoglobulin monoklonal. Tes lain termasuk titer ASO, level antibodi anti-GBM, ANCA, titer antibodi antinuklear, cryoglobulin, serologi hepatitis, elektroforesis protein serum dan rantai ringan bebas serum, kultur darah, dan ultrasonografi ginjal. Dengan beberapa pengecualian, biopsi ginjal

pada akhirnya diperlukan untuk memastikan diagnosis, terlepas dari data laboratorium.

Tatalaksana

Tergantung pada sifat dan tingkat keparahan penyakit, pengobatan mungkin termasuk kortikosteroid dosis tinggi, rituximab, dan agen sitotoksik (seperti siklofosfamid). Pertukaran plasma dapat digunakan pada sindrom Goodpasture sebagai tindakan sementara sampai kemoterapi dapat diterapkan. Pengobatan dan prognosis untuk penyakit tertentu dibahas lebih lengkap di bawah ini.

Moledina DG et al. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2046–9. [PMID: 28893923]

Moledina DG et al. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: the search for better evidence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Dec 7;13(12):1785–7. [PMID: 30397028]

Sethi S et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1278–87. [PMID: 26567243]

SINDROM KARDIORENAL

ESSENSIAL

- Disfungsi jantung: gagal jantung akut atau kronis, cedera iskemik, atau aritmia.
- Penyakit ginjal: akut atau kronis, tergantung pada jenis sindrom kardioresnal.

Pertimbangan Umum

Sindrom kardioresnal adalah gangguan patofisiologis jantung dan ginjal di mana kerusakan akut atau kronis dari satu organ mengakibatkan kerusakan akut atau kronis yang lain. Sindrom ini diklasifikasikan menjadi lima jenis sebagai masalah konvensi, meskipun mencapai euvolemia adalah tujuan terapeutik menyeluruh terlepas dari jenisnya.

Tipe 1 terdiri dari AKI yang berasal dari penyakit jantung akut. Tipe 2 adalah CKD karena penyakit jantung kronis. Tipe 3 adalah penyakit jantung akut akibat AKI. Tipe 4 adalah dekompensasi jantung kronis dari CKD. Tipe 5 terdiri dari disfungsi jantung dan ginjal akibat gangguan sistemik akut atau

kronis lainnya (seperti sepsis). Meskipun agen baru sedang diperiksa untuk terapi masa depan, andalan pengobatan adalah untuk mengatasi disfungsi jantung atau ginjal utama yang mendasarinya.

Ronco C et al. Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017 Jan;2(4):151–63. [PMID: 28232932]

GAGAL GINJAL KRONIK

ESSENSIAL

- Penurunan GFR selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.
 - Proteinuria persisten atau morfologi ginjal abnormal mungkin ada.
 - Hipertensi dalam banyak kasus.
 - Gejala dan tanda uremia saat mendekati stadium akhir penyakit.
-

-
- Gambaran ginjal kecil atau ekogenik bilateral pada USG perkembangan penyakit lanjut.
-

Pertimbangan umum

CKD mempengaruhi setidaknya 10% orang Amerika. Banyak yang mungkin tidak menyadari kondisi ini karena mereka tetap asimtomatik sampai penyakit mendekati stadium akhir. Sistem pementasan National Kidney Foundation membantu dokter merumuskan rencana praktik (Tabel 22-4). Lebih dari 70% kasus CKD stadium akhir (stadium 5 CKD dan ESRD) di Amerika Serikat disebabkan oleh diabetes mellitus atau hipertensi/penyakit vaskular. Glomerulonefritis, penyakit kistik, penyakit tubulointerstitial kronis, dan penyakit urologi lainnya merupakan penyebab sisanya (Tabel 22-5). Polimorfisme genetik dari gen APOL-1 telah terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko perkembangan CKD pada orang keturunan Afrika.

Tabel 22-4. Stadium penyakit ginjal kronik: Sebuah rencana aksi klinis

Stadium	Deskripsi	GFR	Aksi
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau naik	≥ 90	Diagnosis dan terapi penyakit yang mendasari jika mungkin. Tatalaksana keadaan komorbid.
2	Kerusakan ginjal dengan GFR turun	60-89	Perkiraan perkembangan, rancang untuk perlambat perkembangan. Pengurangan risiko kardiovaskular
3a	GFR turun ringan-sedang	45-59	Sama dengan diatas dan evaluasi serta terapi komplikasi
3b	GFR turun sedang-berat	30-44	
4	GFR turun berat	15-29	Persiapan untuk ESRD

5	ESRD	<15 (atau dialysis)	Dialisis, transplantasi atau terapi paliatif
---	------	---------------------------	---

Tabel 22-5 Penyebab Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit glomerulus primer

Glomerulosklerosis fokal segmental

Glomerulonefritis membranoproliferatif

Nefropati IgA

Nefropati membranosa

Sindrom Alport (nefritis herediter)

Penyakit glomerulus sekunder

Nefropati diabetik

Amiloidosis renal

Glomerulonefritis pasca-infeksi

Nefropati terkait HIV

Penyakit kolagen-vaskular (misalnya SLE)

Glomerulonefritis membranoproliferatif terkait HIV

Nefritis Tubulointerstitial

Hipersensitivitas obat

Makan besar

Nefropati analgesic

Pielonefritis kronik/refluks

Nefropati sel sabit

Idiopatik

Penyakit Kistik

Penyakit ginjal polikistik

Penyakit kistik medularis

Nefropati obstruktif

Penyakit prostat

Nefrolitiasis

Tumor/Fibrosis retroperitoneal

Kongenital/refluks

Penyakit Vaskular

Nefrosklerosis hipertensif

Stenosis arteri renal

CKD biasanya mengarah pada penurunan progresif fungsi ginjal bahkan jika penyebab pemicu dapat diidentifikasi dan diobati atau dihilangkan. Penghancuran nefron menyebabkan hipertrofi kompensasi dan GFR supranormal dari nefron yang tersisa untuk mempertahankan homeostasis secara

keseluruhan. Akibatnya, kreatinin serum dapat tetap relatif normal bahkan dalam menghadapi kehilangan massa ginjal yang signifikan dan, oleh karena itu, merupakan penanda yang tidak sensitif untuk kerusakan ginjal awal dan jaringan parut. Selain itu, hiperfiltrasi kompensasi menyebabkan cedera kerja berlebihan pada nefron yang tersisa, yang pada gilirannya menyebabkan sklerosis glomerulus progresif dan fibrosis interstisial. Angiotensin receptor blocker (ARB) dan ACE inhibitor dapat membantu mengurangi cedera hiperfiltrasi dan membantu dalam memperlambat perkembangan CKD proteinurik.

Sementara CKD merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular (CVD), CKD proteinurik memberikan risiko tertinggi. Kebanyakan pasien dengan CKD stadium 3 meninggal karena CVD yang mendasari sebelum berkembang menjadi ESRD.

Manifestasi klinis

A. Gejala dan Tanda Tahap

1-4 CKD tidak menunjukkan gejala. Gejala berkembang perlahan dengan penurunan progresif GFR, tidak spesifik, dan tidak bermanifestasi sampai penyakit ginjal jauh lebih lanjut (GFR kurang dari 5-10 mL/menit/1,73 m²). Pada titik ini, akumulasi produk sisa metabolisme, atau toksin uremik, menghasilkan sindrom uremik. Gejala umum uremia mungkin termasuk kelelahan, anoreksia, mual, dan rasa logam di mulut. Gejala neurologis seperti iritabilitas, gangguan memori, insomnia, kaki gelisah, parestesia, dan kedutan mungkin disebabkan oleh uremia. Pruritus umum (tanpa ruam) dapat terjadi, seperti penurunan libido dan ketidakteraturan menstruasi. Perikarditis, komplikasi yang jarang dari CKD, dapat muncul dengan nyeri dada pleuritik. Obat-obatan yang dibersihkan oleh ginjal akan terakumulasi karena fungsi ginjal memburuk dan toksisitas dapat terjadi; contoh penting adalah insulin dan peningkatan risiko hipoglikemia yang signifikan jika dosis tidak dikurangi dengan tepat.

Temuan fisik yang paling umum pada CKD adalah hipertensi; ini sebagian disebabkan oleh

gangguan ekskresi natrium. Ini sering hadir pada tahap awal CKD dan cenderung memburuk dengan perkembangan CKD. Pada tahap lanjut CKD, retensi natrium dapat menyebabkan kelebihan volume yang tampak secara klinis. Tanda-tanda uremik terlihat dengan penurunan GFR yang dalam (kurang dari 5-10 mL/menit/1,73 m²) dan mungkin termasuk penampilan yang umumnya pucat dan sakit, halitosis (fedor uremik), dan uremik.tanda-tanda ensefalopati dari penurunan status mental, asteriksis, mioklonus, dan kemungkinan kejang.

Gejala dan tanda uremia memerlukan rawat inap segera dan konsultasi nefrologi untuk memulai dialisis. Sindrom uremik diperbaiki dengan terapi dialitik.

Pada setiap pasien dengan penyakit ginjal, penting untuk mengidentifikasi dan mengoreksi semua kemungkinan gangguan yang reversibel atau faktor eksaserbasi (Tabel 22+6). Obstruksi urin, hipovolemia, hipotensi, nefrotoksin (seperti NSAID, aminoglikosida, atau inhibitor pompa proton),

hipertensi berat atau darurat, dan eksaserbasi gagal jantung harus disingkirkan.

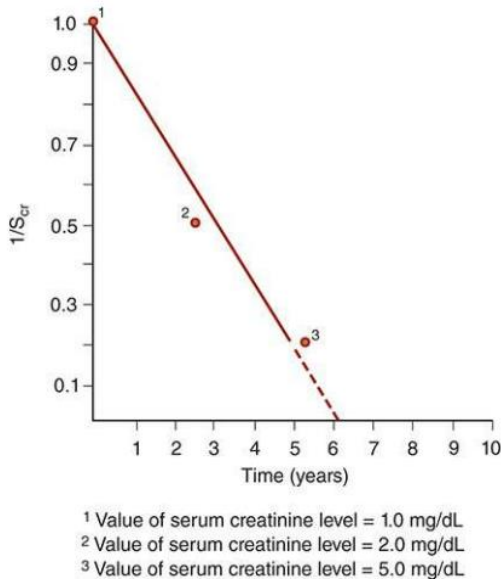
Tabel 22-6. Penyebab reversibel cedera ginjal	
Faktor reversibel	Petunjuk diagnosis
Obstruksi	Residu pasca-miksi, kateterisasi kandung kemih, ultrasound ginjal
Deplesi volume cairan ekstraseluler atau hipotensi relatif terhadap <i>baseline</i> yang signifikan	Tekanan darah dan nadi, termasuk nadi ortostatik
Hiperkalsemia	Elektrolit serum, kalsium, fosfat
Agen nefrotoksik	Riwayat obat-obatan
Hipertensi berat/urgensi	Tekanan darah, foto dada
Eksaserbasi gagal jantung	Pemeriksaan fisik, foto dada

B. Temuan Laboratorium

CKD biasanya didefinisikan oleh GFR abnormal yang bertahan setidaknya selama 3 bulan. Proteinuria

persisten atau kelainan pada pencitraan ginjal (misalnya, ginjal polikistik atau ginjal tunggal) juga merupakan diagnostik CKD, bahkan ketika eGFR normal. Sangat membantu untuk memplot eGFR versus waktu; jika beberapa pengukuran tersedia, tingkat perkembangan menjadi ESRD dapat diperkirakan secara kasar (Gambar 22-1). Jika kemiringan garis menurun secara akut, gangguan ginjal yang berpotensi reversibel harus disingkirkan seperti diuraikan di atas. Anemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hiperkalemia, dan asidosis metabolik adalah komplikasi umum dari CKD lanjut. Sedimen urin dapat menunjukkan cetakan lilin yang lebar sebagai akibat dari nefron hipertrofik yang melebar. Proteinuria mungkin ada. Jika demikian, itu harus diukur seperti dijelaskan di atas. Kuantifikasi protein urin penting karena beberapa alasan. Pertama, membantu mempersempit diagnosis banding dari etiologi CKD (Tabel 22-5); misalnya, penyakit glomerulus cenderung muncul dengan ekskresi protein lebih dari 1 g/hari. Kedua, adanya proteinuria dikaitkan dengan perkembangan CKD yang lebih

cepat dan dengan peningkatan risiko kematian kardiovaskular.



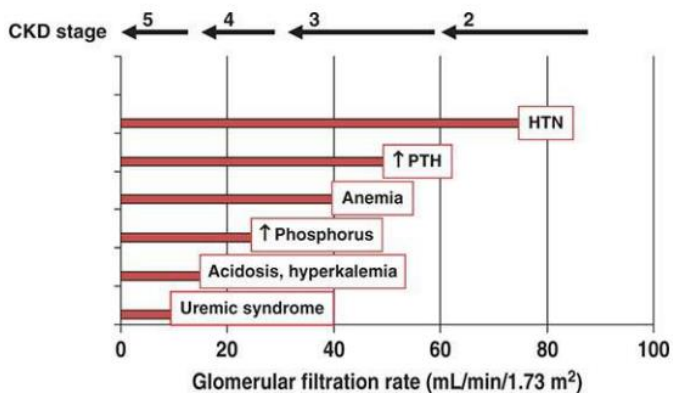
Gambar 22-1. Penurunan fungsi ginjal (dinyatakan sebagai kebalikan dari kreatinin serum seperti yang ditunjukkan di sini, atau sebagai perkiraan laju filtrasi glomerulus [eGFR]) yang diplot terhadap waktu hingga penyakit ginjal stadium akhir (ESRD). Garis padat menunjukkan penurunan linier fungsi ginjal dari waktu ke waktu. Garis putus-putus menunjukkan perkiraan waktu untuk ESRD.

C. Pencitraan

Temuan ginjal kecil, ekogenik bilateral (kurang dari 9-10 cm) dengan ultrasonografi menunjukkan jaringan parut kronis CKD lanjut. Ginjal besar dapat terlihat pada penyakit ginjal polikistik dewasa, nefropati diabetik, nefropati terkait HIV, myeloma sel plasma, amiloidosis, dan uropati obstruktif.

Komplikasi

Komplikasi CKD cenderung terjadi pada tahap penyakit yang relatif dapat diprediksi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 22-2.



Gambar 22–2. Komplikasi penyakit ginjal kronis (PGK) berdasarkan stadium dan laju filtrasi glomerulus (GFR). Komplikasi yang timbul dari CKD cenderung terjadi pada tahap yang digambarkan, meskipun ada variabilitas yang cukup besar dicatat dalam praktek klinis. hipertensi, hipertensi; PTH, hormon paratiroid. (Diadaptasi, dengan izin, dari William Bennett, MD.)

A. Kardiovaskular

Pasien dengan CKD mengalami morbiditas dan mortalitas yang lebih besar dari CVD dibandingkan dengan populasi umum. Sekitar 80% pasien dengan CKD meninggal, terutama karena CVD, sebelum mencapai kebutuhan dialisis. Dari mereka yang menjalani dialisis, 45% akan meninggal karena penyebab kardiovaskular. Mekanisme peningkatan mortalitas kardiovaskular pada CKD sangat kompleks dan mencakup homeostasis fosfor dan kalsium yang abnormal, peningkatan beban stres oksidatif, peningkatan reaktivitas vaskular, hipertrofi ventrikel kiri, dan komorbiditas yang mendasari seperti hipertensi dan diabetes mellitus.

1. Hipertensi

Hipertensi adalah komplikasi yang paling umum dari CKD; cenderung progresif dan sensitif terhadap garam. Keadaan hiperreninemia dan pemberian eritropoietin eksogen juga dapat memperburuk hipertensi.

Seperti populasi pasien lainnya, pengendalian hipertensi harus fokus pada terapi farmakologis dan nonfarmakologis (misalnya, diet, olahraga, penurunan berat badan, pengobatan apnea tidur obstruktif). CKD mengakibatkan gangguan homeostasis natrium sehingga kemampuan ginjal untuk menyesuaikan diri dengan variasi asupan natrium dan air menjadi terbatas karena penurunan GFR. Diet rendah garam (2 g/hari) seringkali penting untuk mengontrol tekanan darah dan membantu menghindari kelebihan volume yang berlebihan. Diuretik hampir selalu dibutuhkan untuk membantu mengontrol hipertensi (lihat Tabel 11-8); thiazides bekerja dengan baik pada CKD awal, tetapi pada mereka dengan GFR kurang dari 30 mL/min/1,73 m², diuretik loop lebih efektif. Namun, kontraksi volume sebagai akibat dari asupan natrium

yang sangat rendah (terutama dengan penyakit penyerta) atau over-diuresis dengan adanya gangguan homeostasis natrium dapat menyebabkan AKI. Terapi obat awal untuk pasien proteinurik harus mencakup ACE inhibitor atau ARB (lihat Tabel 11-6); namun, tidak ada bukti keunggulan obat ini dibandingkan kelas obat lain untuk CKD nonproteinuric. Ketika ACE inhibitor atau ARB dimulai atau dititrasi, pasien harus diperiksa kreatinin dan kalium serum dalam waktu 7-14 hari. Peningkatan kreatinin serum lebih besar dari 30% dari baseline mengamanatkan pengurangan atau penghentian obat. Hiperkalemia mungkin juga memerlukan penghentian obat, kecuali pada pasien yang dapat diandalkan yang dapat mengikuti diet rendah kalium dan mematuhi resin pengikat kalium yang lebih baru; pasien tersebut harus dipantau secara ketat. ACE inhibitor dan ARB tidak boleh digunakan dalam kombinasi. CKD adalah penyebab umum hipertensi refrakter dan agen dari berbagai kelas sering dibutuhkan. Pedoman saat ini berbeda sehubungan dengan tujuan tekanan darah di CKD; mereka dari Joint National Commission

menyarankan target tekanan darah kurang dari 140/90 mm Hg, sedangkan American Heart Association menganjurkan kurang dari 130/80 mm Hg. Karena pasien dengan CKD berisiko mengalami hipoperfusi ginjal dan AKI dengan pengobatan hipertensi yang berlebihan, banyak ahli setuju bahwa adalah bijaksana untuk melanjutkan pendekatan individual untuk mengontrol tekanan darah.

2. Penyakit arteri koroner

Pasien dengan CKD memiliki risiko kematian akibat CVD yang lebih tinggi daripada populasi umum. Faktor risiko tradisional yang dapat dimodifikasi untuk CVD, seperti hipertensi, penggunaan tembakau, dan hiperlipidemia, harus ditangani secara agresif pada pasien dengan CKD. Kalsifikasi vaskular uremik yang melibatkan homeostasis fosfor yang tidak teratur dan mediator lain juga dapat menjadi faktor risiko kardiovaskular pada pasien ini.

3. Gagal jantung

Komplikasi CKD mengakibatkan peningkatan beban kerja jantung akibat hipertensi, kelebihan

volume, dan anemia. Pasien dengan CKD mungkin juga mengalami percepatan aterosklerosis dan kalsifikasi vaskular yang mengakibatkan kekakuan pembuluh darah. Semua faktor ini berkontribusi pada hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan, yang umum terjadi pada CKD. Seiring waktu, gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi juga dapat berkembang. Terapi diuretik, selain pembatasan cairan dan garam, biasanya diperlukan. Tiazid mungkin merupakan terapi yang memadai untuk sebagian besar pasien melalui CKD stadium 3, tetapi diuretik loop biasanya diperlukan bila GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m²; dosis yang lebih tinggi mungkin diperlukan karena fungsi ginjal menurun. Digoxin diekskresikan oleh ginjal, dan toksisitasnya diperburuk dengan adanya gangguan elektrolit, yang umum terjadi pada CKD. ACE inhibitor dan ARB dapat digunakan untuk pasien dengan CKD lanjut dengan pemantauan tekanan darah yang ketat serta untuk hiperkalemia dan fungsi ginjal yang memburuk.

4. Fibrilasi atrium

Pasien dengan CKD dan ESRD lanjut menderita tingkat fibrilasi atrium yang tidak proporsional; beberapa perkiraan menunjukkan prevalensi hampir 20% pada pasien yang menerima dialisis. Manajemen kecepatan dan ritme harus diperhatikan. Sementara mereka dengan CKD stadium 4 harus diperlakukan sebagai populasi umum, pertanyaan tentang antikoagulasi untuk pencegahan kejadian tromboemboli menjadi tantangan pada mereka yang mendekati atau menerima dialisis karena persaingan risiko perdarahan dan pembekuan, serta kurangnya data untuk mendukung antikoagulasi rutin pada populasi ini.

5. Perikarditis

Perikarditis jarang terjadi pada pasien uremik; temuan khas termasuk nyeri dada pleuritik dan gesekan gesekan. Perkembangan efusi perikardial yang signifikan dapat menyebabkan pulsus paradoksus, siluet jantung yang membesar pada radiografi dada, dan tegangan QRS rendah dan alternans listrik pada EKG. Efusi umumnya hemoragik, dan antikoagulan harus dihindari jika

diagnosis ini dicurigai. Tamponade jantung dapat terjadi; oleh karena itu, perikarditis uremik merupakan indikasi wajib untuk rawat inap dan inisiasi hemodialisis.

Drawz PE et al. Blood pressure measurement: a KDOQI perspective. *Am J Kidney Dis.* 2020 Mar;75(3):426–34. [PMID: 31864820]

Garlo KG et al. Demystifying the benefits and harms of anticoagulation for atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jan 7;14(1):125–36. [PMID: 30593489]

Heine GH et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther.* 2020 Mar;207:107459. [PMID: 31863818]

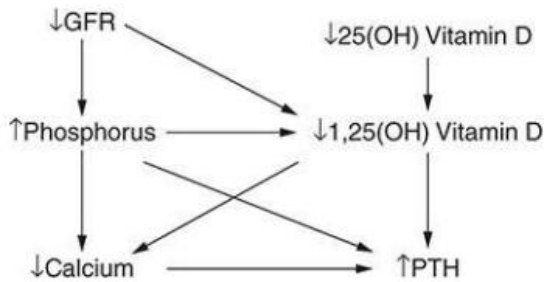
Ku E et al. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 Jul;74(1):120–31. [PMID: 30898362]

Roehm B et al. Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019 May;28(3):245–50. [PMID: 30762614]

Sarnak MJ et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 8;74(14):1823–38. [PMID: 31582143]

B. Gangguan Metabolisme Mineral

Penyakit tulang metabolik CKD mengacu pada gangguan kompleks metabolisme kalsium dan fosfor, hormon paratiroid (PTH), vitamin D aktif, dan homeostasis faktor pertumbuhan fibroblas-23 (FGF-23) (lihat Bab 21 dan Gambar 22-3). Pola khas yang terlihat pada tahap awal CKD 3 adalah hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan hipovitaminosis D, yang mengakibatkan hiperparatiroidisme sekunder. Kelainan ini dapat berkontribusi pada kalsifikasi vaskular dan mungkin sebagian bertanggung jawab atas percepatan CVD dan mortalitas berlebih yang terlihat pada populasi CKD. Studi epidemiologi menunjukkan hubungan antara peningkatan kadar fosfor dan peningkatan risiko kematian kardiovaskular pada CKD dini melalui ESRD. Sampai saat ini, tidak ada uji coba intervensi yang menyarankan pengobatan terbaik pada pasien ini; kontrol tingkat mineral dan PTH per pedoman saat ini dibahas di bawah ini.



Gambar 22–3. Kelainan mineral CKD. Penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan hilangnya massa ginjal secara langsung menyebabkan peningkatan serum fosfor dan hipovitaminosis D. Kedua kelainan ini menyebabkan hipokalsemia dan hiperparatiroidisme. Banyak pasien CKD juga mengalami defisiensi nutrisi 25(OH) vitamin D. PTH, hormon paratiroid.

Penyakit tulang, atau osteodistrofi ginjal, pada CKD lanjut sering terjadi dan ada beberapa jenis lesi. Osteodistrofi ginjal hanya dapat didiagnosis dengan biopsi tulang, yang jarang dilakukan. Penyakit tulang yang paling umum, osteitis fibrosa cystica, adalah

akibat dari hiperparatiroidisme sekunder dan efek stimulasi osteoklas dari PTH. Ini adalah penyakit pergantian tinggi dengan resorpsi tulang dan lesi subperiosteal; dapat mengakibatkan nyeri tulang dan kelemahan otot proksimal. Penyakit tulang adinamik, atau pergantian tulang rendah, menjadi lebih umum; itu dapat terjadi secara iatrogenik dari penekanan PTH atau melalui produksi PTH yang rendah secara spontan. Osteomalacia ditandai dengan kurangnya mineralisasi tulang. Di masa lalu, osteomalacia dikaitkan dengan toksisitas aluminium—baik sebagai akibat konsumsi kronis dari aluminium yang diresepkan yang mengandung pengikat fosfor atau dari aluminium tingkat tinggi dalam air dialisis yang tidak murni. Saat ini, osteomalacia lebih mungkin terjadi akibat hipovitaminosis D; ada juga risiko teoritis osteomalacia terkait dengan penggunaan bifosfonat pada CKD lanjut.

Semua entitas di atas meningkatkan risiko patah tulang. Paparan aluminium harus dihindari. Selain itu, pengobatan mungkin melibatkan koreksi kadar kalsium, fosfor, dan vitamin D 25-OH menuju nilai

normal, dan mitigasi hiperparatiroidisme. Memahami interaksi antara kelainan ini dapat membantu terapi target (Gambar 22-3). Penurunan GFR menyebabkan retensi fosfor. Hal ini menyebabkan hipokalsemia sebagai kompleks fosfor dengan kalsium, mengendap di jaringan lunak, dan merangsang PTH. Hilangnya massa ginjal dan rendahnya kadar vitamin D 25-OH yang sering terlihat pada pasien CKD mengakibatkan rendahnya produksi vitamin D 1,25(OH) oleh ginjal. Karena 1,25(OH) vitamin D merupakan supresor produksi PTH, hipovitaminosis D juga menyebabkan hiperparatiroidis sekunder.

Langkah pertama dalam pengobatan penyakit tulang metabolik adalah pengendalian hiperfosfatemia. Ini melibatkan pembatasan fosfor makanan pada awalnya (lihat bagian tentang manajemen diet), diikuti dengan pemberian pengikat fosfor oral jika target tidak tercapai. Pengikat fosfor oral memblokir penyerapan fosfor makanan di usus dan diberikan tiga kali sehari dengan makanan. Ini harus dititrasi ke tingkat fosfor serum yang mendekati normal. Pengikat yang mengandung kalsium (kalsium

karbonat, 650 mg/tablet, atau kalsium asetat, 667 mg/kapsul, digunakan dengan dosis satu hingga tiga pil per makanan) relatif murah tetapi dapat berkontribusi pada keseimbangan kalsium positif dan kalsifikasi vaskular; hiperkalsemia yang nyata juga dapat terjadi. Dengan demikian, pedoman saat ini menyarankan untuk membatasi penggunaannya demi pengikat yang tidak mengandung kalsium sevelamer karbonat (800-3200 mg/makan) dan lantanum karbonat (500-1000 mg/makan). Pengikat fosfor berbasis besi yang lebih baru termasuk besi sitrat dan oksihidroksida sukroferik dapat dipertimbangkan ketika pengikat lain tidak dapat ditoleransi baik karena hiperkalsemia atau konstipasi. Mereka harus dihindari pada pasien dengan kelebihan zat besi. Aluminium hidroksida adalah pengikat fosfor yang sangat efektif tetapi dapat menyebabkan osteomalacia dan komplikasi neurologis bila digunakan dalam jangka panjang. Ini dapat digunakan dalam pengaturan akut untuk hiperfosfatemia berat atau untuk waktu yang singkat (misalnya, 3 minggu) pada pasien CKD.

Setelah kadar fosfor serum terkontrol, vitamin D aktif (1,25[OH] vitamin D, atau kalsitriol) atau analog vitamin D lainnya digunakan oleh ahli nefrologi untuk mengobati hiperparatiroidisme sekunder pada CKD dan ESRD lanjut. Kadar vitamin D 25-OH serum harus diukur dan dibawa ke normal (lihat Bab 26) sebelum mempertimbangkan pemberian vitamin D aktif. Vitamin D aktif (kalsitriol) meningkatkan kadar kalsium dan fosfor serum; keduanya perlu dipantau secara ketat selama terapi kalsitriol, dan dosisnya harus diturunkan jika terjadi hiperkalsemia atau hiperfosfatemia. Dosis kalsitriol tipikal adalah 0,25 atau 0,5 mcg per oral setiap hari atau setiap hari. Cinacalcet menargetkan reseptor penginderaan kalsium dari kelenjar paratiroid dan menekan produksi PTH. Cinacalcet, 30-90 mg per oral sekali sehari, dapat digunakan jika kadar fosfor atau kalsium serum yang meningkat melarang penggunaan analog vitamin D; cinacalcet dapat menyebabkan hipokalsemia yang serius, dan pasien harus dipantau secara ketat untuk komplikasi ini. Kadar PTH optimal pada CKD tidak diketahui, tetapi karena resistensi

skeletal terhadap PTH berkembang dengan uremia, kadar yang relatif tinggi ditargetkan pada CKD lanjut untuk menghindari penyakit tulang adinamik. Pedoman ahli menyarankan tingkat PTH tujuan mendekati atau tepat di atas batas atas normal untuk CKD sedang, dan setidaknya dua kali lipat dan hingga sembilan kali lipat batas atas normal untuk ESRD.

Campbell TM et al. Plant-based dietary approach to stage 3 chronic kidney disease with hyperphosphataemia. *BMJ Case Rep.* 2019 Dec 23;12(12):232080. [PMID: 31874846]

Khairallah P et al. Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7;13(6):962–9. [PMID: 29487093]

C. Hematologi

1. Anemia

Anemia pada CKD terutama disebabkan oleh penurunan produksi eritropoietin, yang sering menjadi signifikan secara klinis selama CKD stadium 3. CKD juga dikaitkan dengan tingkat hepcidin yang tinggi, yang menghalangi penyerapan zat besi GI dan mobilisasi zat besi dari simpanan tubuh; ini

mengakibatkan defisiensi zat besi fungsional—yang disebut “anemia penyakit kronis”. Pendekatan pada pasien dengan CKD dan anemia dimulai dengan memastikan bahwa sumsum tulang dapat merespons eritropoietin. Dengan demikian, tes fungsi tiroid, kadar vitamin B12 serum, dan simpanan zat besi (feritin dan saturasi zat besi) harus diperiksa. Toko besi ditargetkan untuk tujuan yang lebih tinggi karena blokade fungsional pemanfaatan besi dalam populasi ini. Pada CKD, feritin serum di bawah 100-200 ng/mL atau saturasi besi kurang dari 20% menunjukkan defisiensi besi. Simpanan besi dapat diisi dengan besi oral atau parenteral; terapi besi mungkin harus dihentikan jika feritin serum lebih besar dari 500-800 ng/mL, bahkan jika saturasi besi kurang dari 20%. Terapi oral dengan besi sulfat, glukonat, atau fumarat, 325 mg sekali sehari, merupakan terapi awal pada PGK pra-ESRD; dosis yang lebih tinggi akan menghasilkan peningkatan kadar hepcidin. Bagi mereka yang tidak merespon karena penyerapan GI yang buruk atau kurangnya toleransi, besi intravena

(misalnya, sukrosa besi atau glukonat besi) mungkin diperlukan.

Agen perangsang eritropoiesis (ESA, misalnya, eritropoietin rekombinan [epoetin alfa atau beta] dan darbepoetin) digunakan untuk mengobati anemia CKD jika penyebab lain yang dapat diobati disingkirkan. Kemungkinan tidak ada manfaat memulai ESA sebelum nilai hemoglobin (Hgb) kurang dari 9 g/dL. Dosis awal epoetin alfa adalah 50 unit/kg (3000-4000 unit/dosis) sekali atau dua kali seminggu, dan darbepoetin dimulai pada 0,45 mcg/kg dan diberikan setiap 2-4 minggu; epoetin beta diberikan setiap 2-4 minggu. Agen-agen ini dapat diberikan secara intravena (misalnya, pada pasien hemodialisis) atau secara subkutan (kepada pasien predialisis atau dialisis); dosis subkutan epoetin alfa kira-kira 30% lebih efektif daripada dosis intravena. ESA harus dititrasi ke Hgb 10-11 g/dL untuk keamanan yang optimal; penelitian menunjukkan bahwa menargetkan Hgb yang lebih tinggi meningkatkan risiko stroke dan kemungkinan kejadian kardiovaskular lainnya. Saat mentitrasi

dosis, kadar Hgb harus naik tidak lebih dari 1 g/dL setiap 3-4 minggu. Hipertensi adalah komplikasi umum dari pengobatan dengan ESA.

2. Koagulopati

Diatesis perdarahan yang mungkin terjadi pada CKD stadium 4-5 terutama disebabkan oleh disfungsi trombosit, tetapi anemia berat juga dapat berkontribusi.

Pengobatan hanya diperlukan pada pasien yang bergejala. Meningkatkan Hgb menjadi 9-10 g/dL pada pasien anemia dapat mengurangi risiko perdarahan melalui pembentukan bekuan yang lebih baik. Desmopresin (25 mcg intravena setiap 8-12 jam untuk dua dosis) adalah pengobatan jangka pendek tetapi efektif untuk disfungsi trombosit dan sering digunakan sebagai persiapan untuk pembedahan atau biopsi ginjal; hiponatremia adalah efek samping potensial dari ini. Estrogen terkonjugasi, 2,5-5 mg per oral selama 5-7 hari, mungkin memiliki efek selama beberapa minggu tetapi jarang digunakan. Dialisis meningkatkan waktu perdarahan.

Chen N et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1001–10. [PMID: 31340089]

Fishbane S et al. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar;71(3):423–35. [PMID: 29336855]

D. Hiperkalemia

Keseimbangan kalium umumnya tetap utuh pada CKD sampai stadium 4-5. Namun, hiperkalemia dapat terjadi pada tahap awal bila terdapat kondisi tertentu, seperti asidosis tubulus ginjal tipe 4 (terlihat pada pasien dengan diabetes mellitus), diet tinggi kalium, atau obat yang menurunkan sekresi kalium ginjal (amiloride, triamterene, spironolactone, eplerenone, NSAID, ACE inhibitor, ARB) atau memblokir serapan kalium seluler (beta-blocker). Penyebab lain termasuk keadaan acedemic dan semua jenis kerusakan seluler yang menyebabkan pelepasan isi intraseluler, seperti hemolisis dan rhabdomyolisis.

Pengobatan hiperkalemia akut dibahas dalam Bab 21 (lihat Tabel 21-4). Pemantauan jantung diindikasikan

untuk setiap perubahan EKG yang terlihat dengan hiperkalemia atau kadar kalium serum lebih besar dari 6,0-6,5 mEq/L atau mmol/L. Hiperkalemia kronis paling baik diobati dengan diet pembatasan kalium (2 g/hari) dan minimalisasi atau eliminasi obat yang dapat mengganggu ekskresi kalium ginjal, seperti disebutkan di atas. Diuretik loop dapat diberikan untuk efek kaliuretiknya selama pasien tidak mengalami penurunan volume, dan resin pengikat kalium yang lebih baru dapat dipertimbangkan.

Leon SJ et al. New therapies for hyperkalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 May;28(3):238–44. [PMID: 30865167]

E. Gangguan Asam-Basa

Ginjal yang rusak tidak dapat mengekskresikan 1 mEq/kg/hari asam yang dihasilkan oleh metabolisme protein hewani dalam diet khas Barat. Asidosis metabolik yang dihasilkan terutama disebabkan oleh penurunan GFR; defek tubulus proksimal atau distal dapat menyebabkan atau memperburuk asidosis. Kelebihan ion hidrogen disangga oleh tulang;

konsekuensi pencucian kalsium dan fosfor dari tulang berkontribusi pada penyakit tulang metabolik yang dijelaskan di atas. Asidosis kronis juga dapat mengakibatkan katabolisme protein otot serta retardasi pertumbuhan pada anak-anak dengan CKD dan dapat mempercepat perkembangan CKD. Pengurangan protein hewani diet dan peningkatan asupan buah dan sayuran, dan pemberian natrium bikarbonat oral (dalam dosis 0,5-1,0 mEq/kg/hari dibagi dua kali sehari dan dititrasi sesuai kebutuhan) adalah strategi untuk membawa kadar bikarbonat serum menuju normal. Garam sitrat meningkatkan penyerapan aluminium diet dan harus dihindari pada CKD.

Navaneethan SD et al. Effects of treatment of metabolic acidosis in CKD: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1011–20. [PMID: 31196951]

F. Neurologis

Ensefalopati uremik, akibat agregasi toksin uremik, tidak terjadi sampai GFR turun di bawah 5-10

mL/menit/1,73 m². Gejala dimulai dengan kesulitan berkonsentrasi dan dapat berkembang menjadi kelesuan, kebingungan, kejang, dan koma. Temuan fisik mungkin termasuk perubahan status mental, kelemahan, dan asteriksis. Temuan ini membaik dengan dialisis.

Komplikasi neurologis lain yang dapat bermanifestasi dengan CKD lanjut termasuk neuropati perifer (sarung tangan atau mononeuropati terisolasi), disfungsi ereksi, disfungsi otonom, dan sindrom kaki gelisah. Ini mungkin tidak membaik dengan terapi dialisis.

G. Gangguan endokrin

Penurunan eliminasi insulin ginjal pada CKD lanjut memberikan risiko hipoglikemia pada pasien diabetes yang diobati. Dosis hipoglikemik oral dan insulin mungkin perlu dikurangi. Risiko asidosis laktat dengan metformin disebabkan oleh dosis dan eGFR; itu harus dihentikan ketika eGFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m².

Penurunan libido dan disfungsi ereksi sering terjadi pada CKD lanjut. Pria mengalami penurunan

kadar testosteron; wanita sering mengalami anovulasi. Wanita dengan kreatinin serum kurang dari 1,4 mg/dL tidak mengalami peningkatan risiko hasil yang buruk pada kehamilan; namun, mereka yang memiliki kreatinin serum lebih besar dari 1,4 mg/dL dapat mengalami perkembangan CKD yang lebih cepat dengan kehamilan. Kelangsungan hidup janin tidak terganggu, kecuali jika CKD sudah lanjut. Meskipun tingkat infertilitas yang tinggi pada pasien dengan ESRD, kehamilan dapat terjadi dalam pengaturan ini; namun, kematian janin mendekati 50%, dan bayi yang bertahan hidup seringkali prematur. Pada pasien wanita dengan ESRD, transplantasi ginjal dengan allograft yang berfungsi dengan baik memberikan peluang terbaik untuk kehamilan yang sukses.

Hui D et al. Chronic kidney disease and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):1182–94. [PMID: 31135733]

Tatalaksana

A. Memperlambat Perkembangan Penyakit

Pengobatan penyebab yang mendasari CKD sangat penting. Kontrol diabetes harus agresif pada CKD dini; namun, risiko hipoglikemia meningkat pada CKD lanjut, dan target glikemik mungkin perlu dilonggarkan untuk menghindari komplikasi berbahaya ini. Kontrol tekanan darah sangat penting untuk memperlambat perkembangan semua bentuk CKD; agen yang memblokir sistem renin-angiotensin-aldosteron sangat penting pada pasien proteinurik. Pasien obesitas harus didorong untuk menurunkan berat badan. Manajemen faktor risiko kardiovaskular tradisional sangat penting. Risiko AKI harus diminimalkan atau dihindari. Intervensi lain yang dapat memperlambat perkembangan, meskipun data yang kuat kurang, termasuk pengobatan asidosis metabolik dan hiperurisemia.

B. Managemen Diet

Pasien dengan CKD harus dievaluasi oleh ahli gizi ginjal. Rekomendasi khusus pasien harus dibuat mengenai asupan protein, garam, air, kalium, dan fosfor untuk membantu mengelola perkembangan dan komplikasi CKD.

1. Pembatasan protein

Ada peningkatan minat dalam mengevaluasi pola makan nabati untuk pengobatan CKD. Pengurangan asupan protein hewani menjadi 0,6-0,8 g/kg/hari dapat memperlambat perkembangan CKD dan kemungkinan tidak berbahaya pada pasien yang gizinya baik. Namun, pembatasan protein yang signifikan tidak dianjurkan pada mereka dengan cachexia atau albumin serum rendah tanpa adanya sindrom nefrotik.

2. Pembatasan garam dan air

Pada CKD lanjut, ginjal tidak dapat beradaptasi dengan perubahan besar dalam asupan natrium. Asupan lebih besar dari 3-4 g/hari dapat menyebabkan hipertensi dan hipervolemia, sedangkan asupan kurang dari 1 g/hari dapat menyebabkan depleksi volume dan hipotensi. Target 2 g/hari natrium masuk akal untuk sebagian besar pasien. Pembatasan cairan harian hingga 2 L mungkin diperlukan jika terjadi kelebihan volume.

3. Pembatasan kalium

Pembatasan diperlukan setelah GFR turun di bawah 10-20 mL/menit/1,73 m², atau lebih awal jika pasien mengalami hiperkalemia. Pasien harus menerima daftar rinci yang menjelaskan kandungan kalium makanan dan harus membatasi asupannya kurang dari 50-60 mEq/hari (2 g/hari). Regimen usus yang agresif harus diberikan pada pasien dengan hiperkalemia (lebih dari dua kali buang air besar setiap hari), karena persentase kalium yang lebih tinggi diekskresikan melalui saluran GI saat GFR menurun.

4. Pembatasan fosfor

Pedoman menyarankan untuk menurunkan kadar fosfor serum yang meningkat menuju normal pada semua tahap CKD. Pembatasan fosfat makanan hingga 800-1000 mg/hari adalah langkah pertama. Makanan olahan dan minuman cola sering diawetkan dengan fosfor yang sangat tersedia secara hayati dan harus dihindari. Makanan kaya fosfor seperti telur, produk susu, kacang-kacangan, kacang-kacangan, dan daging mungkin juga perlu dibatasi, meskipun harus berhati-hati untuk menghindarinya malnutrisi protein.

Ketika GFR kurang dari 20-30 mL/menit/1,73 m², pembatasan diet jarang cukup untuk mencapai tingkat target, dan pengikat fosfor biasanya diperlukan.

C. Medikamentosa

Banyak obat diekskresikan oleh ginjal; dosis harus disesuaikan untuk GFR. Dosis insulin mungkin perlu diturunkan seperti disebutkan di atas. Obat yang mengandung magnesium, seperti pencahar atau antasida, dan obat yang mengandung fosfor (misalnya, katarsis) harus dihindari. Metabolit morfin aktif dapat terakumulasi pada CKD lanjut; masalah ini tidak ditemui dengan agen opioid lainnya. Obat-obatan dengan potensi nefrotoksisitas (NSAID, kontras intravena, serta obat lain yang disebutkan di bagian Cedera Ginjal Akut) harus dihindari.

D. Tatalaksana ESRD

Ketika GFR menurun menjadi 5-10 mL/min/1,73 m², terapi pengganti ginjal (hemodialisis, dialisis peritoneal, atau transplantasi ginjal) diperlukan untuk mempertahankan hidup. Edukasi pasien penting untuk memahami cara terapi mana yang paling sesuai, seperti persiapan pengobatan yang tepat waktu; oleh

karena itu, rujukan ke ahli nefrologi harus dilakukan pada CKD stadium akhir 3, atau ketika GFR menurun dengan cepat. Rujukan tersebut telah terbukti meningkatkan kematian. Persiapan untuk pengobatan ESRD memerlukan pendekatan tim dengan melibatkan ahli gizi, pekerja sosial, dokter perawatan primer, dan ahli nefrologi. Untuk pasien yang sangat tua, atau mereka dengan beberapa komorbiditas yang melemahkan atau membatasi hidup, terapi dialisis mungkin tidak memperpanjang hidup secara bermakna, dan pilihan perawatan paliatif harus didiskusikan dengan pasien dan keluarga. Sebaliknya, untuk pasien yang relatif sehat, evaluasi kemungkinan transplantasi ginjal harus dipertimbangkan sebelum memulai dialisis.

1. Dialisis

Inisiasi dialisis harus dipertimbangkan ketika GFR mendekati 10mL/min/1,73 m² dan terdapat gejala uremik. Indikasi lain untuk dialisis, yang dapat terjadi jika GFR 10-15 mL/menit/1,73 m², adalah kelebihan cairan yang tidak responsif terhadap diuresis dan hiperkalemia refrakter.

a. **Hemodialisis**—Akses vaskular untuk hemodialisis dapat dilakukan dengan fistula arteriovenosa (metode yang lebih disukai) atau cangkok prostetik; pembuatan akses dialisis harus dipertimbangkan dengan baik sebelum inisiasi dialisis. Kateter yang menetap digunakan ketika tidak ada akses vaskular yang dapat digunakan. Karena kateter memberikan risiko tinggi infeksi aliran darah, mereka harus dianggap sebagai tindakan sementara. Fistula asli biasanya bertahan lebih lama dari cangkok prostetik tetapi membutuhkan waktu lebih lama setelah konstruksi bedah untuk pematangan (6-8 minggu untuk fistula versus 2 minggu untuk cangkok). Infeksi, trombosis, dan pembentukan aneurisma adalah komplikasi yang lebih sering terlihat pada cangkok daripada fistula. Spesies *Staphylococcus* adalah penyebab paling umum dari infeksi jaringan lunak dan bakteremia.

Perawatan di pusat hemodialisis terjadi tiga kali seminggu. Sesi berlangsung 3-5 jam tergantung pada ukuran pasien dan jenis akses dialisis. Hemodialisis di rumah sering dilakukan lebih sering (3–6 hari per minggu untuk sesi yang lebih pendek) dan membutuhkan penolong yang terlatih. Hasil uji coba membandingkan modalitas quotidian (nokturnal dan hemodialisis sering di rumah) dengan dialisis konvensional di pusat sejauh ini belum menunjukkan perbedaan mortalitas yang signifikan, tetapi mungkin ada perbaikan dalam kontrol tekanan darah, metabolisme mineral, dan kualitas hidup.

- b. **Dialisis Peritoneal**—Dengan dialisis peritoneal, membran peritoneal adalah "dialyzer". Dialisat ditanamkan ke dalam rongga peritoneum melalui kateter; air dan zat terlarut bergerak melintasi dasar kapiler yang terletak di antara lapisan viseral dan parietal membran ke dalam dialisat selama "*dwell*". Setelah kesetimbangan, dialisat dikeringkan,

dan dialisat segar ditanamkan—ini adalah “*Exchange*”.

Komplikasi yang paling umum dari dialisis peritoneal adalah peritonitis. Peritonitis dapat hadir dengan mual dan muntah, sakit perut, diare atau sembelit, dan demam. Dialisat yang biasanya jernih menjadi keruh; dan jumlah sel cairan peritoneal diagnostik lebih besar dari 100 sel darah putih/mcL dengan diferensial lebih besar dari 50% neutrofil polimorfonuklear hadir. *Staphylococcus aureus* adalah organisme yang paling umum menginfeksi, tetapi streptokokus dan spesies gram negatif juga dapat menjadi penyebab. Pemberian intraperitoneal empiris baik vankomisin atau sefalosporin generasi pertama (cefazolin) ditambah sefalosporin generasi ketiga (ceftazidime) harus dimulai dengan tanda-tanda pertama peritonitis dan selanjutnya disesuaikan berdasarkan hasil kultur.

2. Transplantasi ginjal

Banyak pasien dengan ESRD dinyatakan cukup sehat untuk cocok untuk transplantasi, meskipun kriteria standar untuk pemilihan penerima kurang antara pusat transplantasi. Dua pertiga dari allograft ginjal berasal dari donor yang sudah meninggal, dengan sisanya dari donor yang masih hidup atau tidak terkait. Lebih dari 100.000 pasien berada dalam daftar tunggu untuk transplantasi donor yang telah meninggal di Amerika Serikat; rata-rata menunggu adalah 3-7 tahun, tergantung pada lokasi geografis dan golongan darah penerima.

3. Penatalaksanaan medis ESRD

Seperti disebutkan di atas, beberapa pasien bukan kandidat untuk transplantasi ginjal dan mungkin tidak mendapat manfaat dari dialisis. Orang yang sangat tua dapat meninggal segera setelah inisiasi dialisis; mereka yang tidak dapat dengan cepat kehilangan status fungsional pada tahun pertama pengobatan. Keputusan untuk memulai dialisis pada pasien dengan harapan hidup terbatas harus dipertimbangkan terhadap

kemungkinan penurunan kualitas hidup. Untuk pasien dengan ESRD yang memilih untuk tidak menjalani dialisis atau yang menarik diri dari dialisis, uremia progresif dengan penekanan sensorium bertahap menghasilkan kematian tanpa rasa sakit dalam beberapa hari hingga bulan. Hiperkalemia dapat mengganggu dengan disritmia jantung yang fatal. Diuretik, pembatasan volume, dan opioid, seperti yang dijelaskan dalam Bab 5, dapat membantu mengurangi gejala kelebihan volume. Keterlibatan tim perawatan paliatif sangat penting.

Liyanage L et al. The true risk of living kidney donation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Aug;24(4):424–8. [PMID: 31145155]

Prognosis pada ESRD

Dibandingkan dengan penerima transplantasi ginjal dan kontrol yang sesuai dengan usia, kematian lebih tinggi untuk pasien yang menjalani dialisis. Kemungkinan ada sedikit perbedaan dalam

kelangsungan hidup untuk pasien peritoneal versus hemodialisis yang cocok.

Tingkat kelangsungan hidup pada dialisis tergantung pada proses penyakit yang mendasarinya. Tingkat kelangsungan hidup Kaplan-Meier lima tahun bervariasi dari 37% untuk pasien dengan diabetes hingga 54% untuk pasien dengan glomerulonefritis. Kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan saat ini diperkirakan 40%. Pasien yang menjalani dialisis memiliki harapan hidup rata-rata 3-5 tahun, tetapi kelangsungan hidup selama 25 tahun dapat dicapai tergantung pada komorbiditas. Penyebab kematian tersering adalah penyakit jantung (lebih dari 50%). Penyebab lain termasuk infeksi, penyakit serebrovaskular, dan keganasan. Diabetes, usia lanjut, albumin serum rendah, status sosial ekonomi rendah, dan dialisis yang tidak adekuat merupakan prediktor signifikan mortalitas; kadar FGF-23 yang tinggi merupakan penanda kematian pada ESRD.

Indikasi Rujuk

- Pasien dengan CKD stadium 3-5 harus dirujuk ke ahli nefrologi untuk penanganan bersama dengan penyedia layanan primer.
- Pasien dengan CKD bentuk lain seperti proteinuria lebih dari 1 g/hari atau penyakit ginjal polikistik harus dirujuk ke nefrologis pada tahap awal.

Indikasi Rawat

- Admisi harus dipertimbangkan untuk dekompensasi masalah yang berhubungan dengan CKD, seperti memburuknya status asam-basa, kelainan elektrolit, dan kelebihan volume, yang tidak dapat ditangani dengan tepat dalam pengaturan rawat jalan.
- Penerimaan tepat ketika pasien perlu memulai dialisis dan tidak stabil untuk inisiasi rawat jalan.

Chen TK et al. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1294–304. [PMID: 31573641]

Clase CM et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020 Jan;97(1):42–61. [PMID: 31706619]

- Farrington K et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):9–16. [PMID: 28391313]
- Kalantar-Zadeh K et al. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1765–76. [PMID: 29091561]
- Kramer HJ et al. KDOQI US commentary on the 2017 ACC/AHA hypertension guideline. *Am J Kidney Dis*. 2019 Apr;73(4):437–58. [PMID: 30905361]
- Kumar S et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 29;74(17):2204–15. [PMID: 31648714]
- Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269–324. [PMID: 29133354]
- Whittaker CF et al. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov 7;13(11):1738–46. [PMID: 29915131]

STENOSIS ARTERI RENALIS

ESSENSIAL

- Dihasilkan oleh penyakit oklusi aterosklerotik (80-90% pasien) atau displasia fibromuskular (10-15%).
- Hipertensi.
- AKI pada pasien yang memulai terapi ACE inhibitor jika stenosis bilateral.

Pertimbangan Umum

Penyakit ginjal iskemik aterosklerotik menyumbang sebagian besar kasus stenosis arteri ginjal. Displasia fibromuskular adalah penyebab stenosis arteri ginjal yang kurang umum. Sekitar 5% orang Amerika dengan hipertensi menderita stenosis arteri ginjal. Ini terjadi paling sering pada mereka yang berusia di atas 45 tahun dengan riwayat penyakit aterosklerotik. Faktor risiko lain termasuk CKD, diabetes mellitus, penggunaan tembakau, dan hipertensi.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan penyakit ginjal iskemik aterosklerotik mungkin memiliki hipertensi refrakter, hipertensi onset baru (pada pasien yang lebih tua), edema paru dengan tekanan darah yang tidak terkontrol, dan AKI saat memulai ACE inhibitor. Selain hipertensi, pemeriksaan fisik dapat mengungkapkan bruit abdomen yang dapat didengar pada sisi yang terkena. Displasia fibromuskular terutama menyerang wanita muda. Hipertensi yang tidak dapat dijelaskan pada wanita yang lebih muda dari 40 tahun adalah alasan untuk menyaring gangguan ini.

B. Temuan Laboratorium

BUN dan kreatinin serum dapat meningkat jika terdapat iskemia ginjal yang signifikan. Pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral mungkin mengalami hipokalemia, temuan yang mencerminkan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron sebagai respons terhadap penurunan aliran darah (keadaan "prerenal").

C. Pencitraan

Ultrasonografi abdomen dapat mengungkapkan ukuran ginjal asimetris jika satu arteri ginjal lebih terpengaruh daripada yang lain atau ginjal hiperekoik kecil jika keduanya terpengaruh.

Tiga metode yang umum digunakan untuk skrining adalah ultrasonografi Doppler, CT angiografi, dan angiografi resonansi magnetik (MRA). Menurut pedoman American College of Cardiology/American Heart Association, salah satunya harus dilakukan jika prosedur korektif akan dilakukan ketika hasil tes positif ditemukan. **Ultrasonografi Doppler** sangat sensitif dan spesifik (85% dan 92% masing-masing dalam meta-analisis dari 88 studi) dan relatif murah. Namun, metode ini sangat bergantung pada operator dan pasien.

CT angiografi terdiri dari angiografi pengurangan digital intravena dengan arteriografi. Prosedur non-invasif, menggunakan CT scan spiral (heliks) dengan injeksi kontras intravena. Sensitivitas dari berbagai penelitian berkisar dari 77% hingga 98%, dengan spesifisitas dalam kisaran 90-94%.

MRA adalah cara yang sangat baik tetapi mahal untuk menyaring stenosis arteri ginjal, terutama pada mereka dengan penyakit aterosklerotik. Sensitivitas adalah 77-100%, meskipun satu penelitian menunjukkan sensitivitas hanya 62%. Spesifisitas berkisar dari 71% hingga 96%. Aliran darah turbulen dapat menyebabkan hasil positif palsu. Agen pencitraan untuk MRA (gadolinium) telah dikaitkan dengan fibrosis sistemik nefrogenik, yang terjadi terutama pada pasien dengan GFR kurang dari 15mL/min/1,73 m², dan jarang pada pasien dengan GFR 15-29 mL/min/1,73 m². Fibrosis ini juga terjadi pada mereka dengan AKI dan transplantasi ginjal.

Angiografi ginjal adalah standar emas untuk diagnosis, tetapi lebih invasif daripada tiga tes skrining yang dibahas di atas. Jadi, itu dilakukan setelah tes skrining positif. Angiografi pengurangan CO₂ dapat digunakan sebagai pengganti pewarna bila ada risiko nefropati pewarna—misalnya, pada pasien diabetes dengan cedera ginjal. Lesi paling sering ditemukan di sepertiga proksimal atau regio ostium arteri ginjal. Risiko fenomena ateroemboli setelah

angiografi berkisar antara 5% hingga 10%. Displasia fibromuskular memiliki penampilan “beads-on a-string” yang khas pada angiografi.

Tatalaksana

Pengobatan penyakit ginjal iskemik aterosklerotik masih kontroversial. Pilihannya termasuk manajemen medis, angioplasti dengan atau tanpa pemasangan stent, dan bypass bedah. Dua percobaan acak besar menunjukkan bahwa intervensi vaskular tidak lebih baik daripada manajemen medis yang optimal pada pasien tipikal dengan stenosis arteri ginjal. Angioplasti mungkin mengurangi jumlah obat antihipertensi tetapi tidak secara signifikan mengubah perkembangan disfungsi ginjal dibandingkan dengan pasien yang ditangani secara medis. Pemasangan stent menghasilkan hasil yang jauh lebih baik daripada angioplasti. Namun, dengan manajemen medis, tekanan darah dan kreatinin serum serupa pada 6 bulan dibandingkan dengan angioplasti dan stent. Angioplasti sama efektifnya dengan, dan lebih aman daripada, revisi bedah.

Pengobatan displasia fibromuskular dengan angioplasti transluminal perkutan seringkali bersifat kuratif, yang sangat kontras dengan pengobatan untuk penyakit aterosklerotik.

Cooper CJ et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):13– 22. [PMID: 24245566]

Gupta R et al. Renal artery stenosis: new findings from the CORAL trial. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Sep;19(9):75. [PMID: 28752274]

PENYAKIT GLOMERULUS

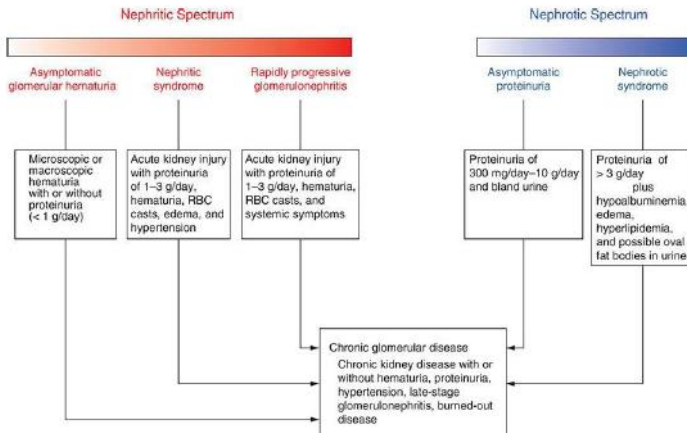
Penyakit glomerulus dapat menjadi tantangan untuk dipahami secara klinis karena glomerulus adalah struktur histologis yang kompleks (terdiri dari sel epitel [podosit], membran basal, endotel kapiler, dan mesangium). Berikut ini adalah contoh cedera yang dapat mempengaruhi salah satu atau semua konstituen glomerulus: (1) cedera terlalu banyak bekerja, seperti pada CKD; (2) proses inflamasi, seperti SLE; (3) mutasi protein podosit, seperti pada

glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS) hereditas; atau (4) penyakit deposisi, seperti pada diabetes atau amiloidosis. Ketika penyakit glomerulus dicurigai, biopsi ginjal mungkin diperlukan untuk memperjelas etiologi.

Klasifikasi

Secara klinis, penyakit glomerulus dapat diklasifikasikan sebagai salah satu dari dua spektrum klinis—baik dalam **spektrum nefritik** atau spektrum nefrotik (Gambar 22-4). Pada ujung spektrum nefritik yang “paling tidak parah”, temuan hematuria glomerulus asimtomatik (yaitu, sel darah merah dismorfik dengan atau tanpa beberapa proteinuria [kurang dari 1 g/hari]) merupakan karakteristik. Sindrom nefritik, yang terdiri dari hematuria glomerulus, proteinuria subnefrotik (kurang dari 3 g/hari), edema, dan peningkatan kreatinin, berada di bagian tengah spektrum. Glomerulonephritides progresif cepat (RPGNs), dengan gejala sistemik, berada di "paling parah" dan klinis mendesak akhir spektrum nefritik. **Spektrum nefrotik** terdiri dari

penyakit yang muncul terutama dengan proteinuria minimal 0,5-1 g/hari dan sedimen urin hambar (tidak



ada sel atau gips seluler). Pada akhir spektrum nefrotik yang lebih parah adalah sindrom nefrotik, yang terdiri dari proteinuria kisaran nefrotik (lebih dari 3 g/hari), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, dan badan lemak oval urin. Membedakan antara presentasi klinis dalam spektrum nefritik versus spektrum nefrotik adalah penting karena membantu mempersempit diagnosis banding penyakit glomerulus yang mendasarinya (Tabel 22-7 dan 22-8).

Gambar 22-4 Penyakit glomerulus muncul dengan satu dari spektrum gejala yang ditunjukkan. Gejala yang pasti ditentukan dari keparahan penyakit yang mendasari dan pola cedera. Penyakit nefritis ditandai dengan munculnya sedimen urin aktif dengan hematuria glomerular dan sering disertai proteinuria. Spektrum nefrotik ditandai dengan proteinuria dan sedimen urin tanpa sel dan *casts*. Seluruh penyakit glomerulus dapat berkembang menjadi keadaan kronik. (Adaptasi dengan izin dari Megan Troxell, MD,PhD)

Tabel 22-7. Klasifikasi dan temuan pada glomerulonefritis: gambaran spektrum nefritis

	Presentasi tipikal	Asosiasi/catatan	Serologi
Glomerulonefritis pascainfeksi	Anak: onset sindrom nefritis dan AKI tiba-tiba namun dapat muncul dalam spectrum sindrom nefritik manapun	Streptokokus, infeksi bakteri lain (misalnya, stafilokokus, endocarditis, infeksi <i>shunt</i>)	Peningkatan titer ASO, kadar komplemen rendah
Nefropati IgA (penyakit Berger) dan purpura Henoch Schonlein (HSP), vaskulitis IgA sistemik	Secara klasik: hematuria makroskopik dengan infeksi saluran napas namun dapat muncul sindrom nefritis manapun;	Glikosilasi abnormal IgA pada penyakit primer (predisposisi keluarga) dan sekunder (berhubungan	Pemeriksaan serologis tidak membantu; kadar komplemen normal

	HSP dengan vaskulitis dengan ruam dan perdarahan saluran cerna	dengan sirosis, HIV, penyakit seliak) HSP pada anak-anak setelah infeksi.	
Pauci-immune (granulomatosis dengan poliangiitis, granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis, poliarteritis, glomerulonephritis kresentik idiopatik)	Secara klasik: Kresentik atau RPGN namun dapat muncul spektrum nefritik manapun, dapat muncul gejala sinus/saluran napas pada granulomatosis dengan poliangiitis	Lihat gambar 22-5	Titer ANCA, MPO atau PR3 tinggi, kadar komplemen normal
Glomerulonefritis anti-GBM, sindrom Goodpasture	Secara klasik: Kresentik atau RPGN namun dapat muncul spektrum nefritik manapun, hemoragi pulmonal pada sindrom Goodpasture	Mungkin berkembang sebagai akibat dari paparan iritan pernapasan (penggunaan tembakau atau bahan kimia)	Titer antibodi anti-GBM tinggi; kadar komplemen normal
Glomerulonefritis terkait krioglobulin	Sering: sindrom nefritik akut; sedang dengan vaskulitis sistemik termasuk ruam dan artritis.	Paling sering berhubungan dengan hepatitis C kronik; mungkin terjadi dengan infeksi kronik lain atau sebuah penyakit jaringan ikat	Cryoglobulin positif, faktor rheumatoid dapat meningkat, kadar komplemen rendah
MPGN	Secara klasik: sindrom nefritis akut namun bisa muncul gejala sindrom nefrotik	Kebanyakan pasien usia <30tahun	Kadar komplemen rendah, dapat ditemukan infeksi yang

		Kompleks imun MPGN paling umum Glomerulonefritis C3	mendasari atau paraproteinemia
Infeksi hepatitis C	Spektrum nefritik yang manapun	Dapat menyebabkan pola cedera MPGN atau glomerulonephritis cryoglobulinemic, pola cedera nefropati membranosa	Kadar komplemen rendah, serologi hepatitis C positif, faktor rheumatoid dapat meningkat
SLE	Spektrum nefritik manapun bergantung pada pola dan keparahan cedera.	Terapi bergantung pada perjalanan klinik dan hasil biopsi berdasarkan klasifikasi <i>International Society Of Nephrology And Renal Pathology Society</i>	Titer ANA dan <i>anti-double-stranded DNA</i> tinggi; kadar komplemen rendah.

ANA, antinuclear antibodies; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; GBM, glomerular basement membrane; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3; RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis

Tabel 22–8. Klasifikasi dan temuan pada glomerulonefritis: presentasi spektrum nefrotik

Penyakit	Presentasi tipikal	Asosiasi/catatan
<i>Minimal change disease (nil disease, nefrosis lipid)</i>	Anak dengan onset tiba-tiba sindrom nefrotik penuh	Anak: berhubungan dengan alergi atau infeksi virus

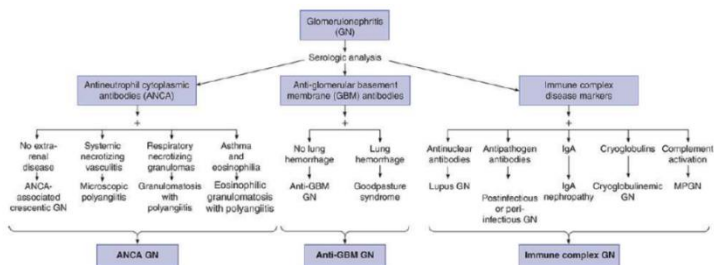
<p>Nefropati membranosa</p>	<p>Spektrum nefrotik yang manapun namun sindrom nefrotik tidak umum; predisposisi khusus keadaan hiperkoagulasi</p>	<p>Dewasa: berhubungan dengan penyakit Hodgkin, OAINS Primer (idiopatik) mungkin berhubungan dengan antibodi ke PLA₂R Sekunder mungkin berhubungan dengan limfoma non-Hodgkin, karsinoma (gastrointestinal, ginjal, bronkogenik, tiroid) terapi emas, penisilamin, SLE infeksi hepatitis B atau C kronik.</p>
<p>Glomerulosklerosis fokal dan segmental</p>	<p>Spektrum nefrotik yang manapun; anak dengan penyakit kongenital dapat mengalami sindrom nefrotik.</p>	<p>Anak: Penyakit kongenital dengan mutasi gen podosit atau dalam spektrum penyakit <i>minimal change disease</i> Dewasa: berhubungan dengan penyalahgunaan heroin, infeksi HIV, nefropati refluks, obesitas, mutasi protein podosit, mutasi APOL1</p>
<p>Amiloidosis</p>	<p>Spektrum nefrotik yang manapun</p>	<p>AL: diskrasia sel plasma dengan overproduksi dan deposisi rantai ringan Ig; cek SPEP dan UPEP AA: overproduksi dan deposisi protein A amyloid serum sebagai respon terhadap penyakit inflamasi kronik (arthritis rheumatoid, IBD, infeksi kronik)</p>

Nefropati diabetik	GFR tinggi → mikroalbuminemia → proteinuria jelas → GFR turun	Diagnosis diabetes bertahun-tahun mendahului diagnosis nefropati
Nefropati terkait HIV	Proteinuria berat, sering sindrom nefrotik berkembang menjadi ESRD relatif cepat	Biasanya terlihat pada pasien belum menerima terapi antiviral (jarang pada era terapi ARV) predileksi untuk keturunan afrika (mutasi APOL1)
Glomerulonefropati membranoproliferatif	Secara klasik muncul dengan sindrom nefritik akut beberapa mungkin juga menunjukkan tanda nefrotik	Kompleks imun-MPGN bersifat idiopatik atau sekunder terhadap infeksi, paraproteinemia atau penyakit autoimun sistemik; Glomerulopati C3 disebabkan oleh disregulasi jalur komplemen alternatif.

PLA₂R, phospholipase A₂ receptor; SPEP/UPEP, serum and urine protein electrophoresis

Penyakit glomerulus juga dapat diklasifikasikan menurut apakah hanya menyebabkan kelainan ginjal (penyakit ginjal primer) atau apakah kelainan ginjal disebabkan oleh penyakit sistemik (penyakit ginjal sekunder).

Evaluasi lebih lanjut sebelum biopsi ginjal dapat mencakup pengujian serologis untuk penyakit sistemik yang dapat mengakibatkan kerusakan glomerulus (Gambar 22-5).



Gambar 22–5. Analisis serologis pasien dengan glomerulonefritis. MPGN, glomerulonefritis membranoproliferatif. (Dimodifikasi, dengan izin, dari Greenberg A et. Primer on Kidney Diseases. Academic Press, 1994; dan Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis dan tatalaksana glomerulonefritis dan vaskulitis yang muncul sebagai gagal ginjal akut. Med Clin North Am. 1990;74(4):893–908. © Elsevier.)

Canaugh C et al. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Feb;73(2):258–72. [PMID: 30249419]

Floege J et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):268–80. [PMID: 30665568]

Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95. [PMID: 30665569]

PENYAKIT GLOMERULUS SPEKTRUM NEFRITIK

ESSENSIAL

Hematuria glomerulus tanpa gejala

- Hematuria dengan sel darah merah dismorfik
- Proteinuria kurang dari 1 g/hari

Sindrom nefritik pada kasus yang lebih parah

- Hematuria glomerulus (dan gips sel darah merah jika perdarahan glomerulus berat)
- Proteinuria 1-3 g/hari
- Hipertensi
- Busung
- Kreatinin meningkat dari hari ke bulan

Glomerulonefritis progresif cepat pada sebagian besar kasus yang parah

-
- AKI dengan peningkatan kreatinin dari hari ke bulan
 - Hematuria glomerulus (dan gips RBC)
 - Proteinuria 1-3 g/hari
 - Gejala sistemik
 - Hipertensi dan edema jarang terjadi
-

Pertimbangan Umum

“Glomerulonefritis” adalah istilah yang diberikan untuk penyakit yang muncul dalam spektrum nefritik dan biasanya menandakan proses inflamasi yang menyebabkan disfungsi ginjal. Ini bisa akut, berkembang selama sehari-hari hingga berminggu-minggu, dengan atau tanpa resolusi, atau mungkin lebih kronis dan lamban dengan jaringan parut progresif. Seperti disebutkan di atas, penyakit yang menyebabkan presentasi spektrum nefritik dapat muncul dengan hematuria dan proteinuria glomerulus, dengan sindrom nefritik, atau dengan RPGN (Gambar 22-4). Presentasi tergantung pada

tingkat keparahan peradangan yang mendasari dan pola cedera yang disebabkan oleh proses penyakit.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Jika terdapat sindrom nefritik, penurunan akut GFR menyebabkan retensi natrium. Hal ini secara klinis dimanifestasikan oleh edema, pertama kali terlihat di daerah dengan tekanan jaringan rendah seperti daerah periorbital dan skrotum, dan oleh hipertensi. Pendarahan glomerulus berat dari peradangan dapat menyebabkan hematuria kotor (urin berasap atau berwarna cola).

B. Temuan Laboratorium

1. Tes Serologis

Tes serologi berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik membantu mempersempit diagnosis banding. Tes ini mungkin termasuk tingkat komplemen C3 dan C4, antibodi antinuklear, cryoglobulin, serologi hepatitis, elektroforesis protein serum dan urin, rantai

ringan serum bebas, ANCA, antibodi anti-GBM, dan titer antistreptolisin O (ASO) (Gambar 22-5).

2. Urinalisis

Dipstick urine positif mengandung protein dan darah. Mikroskop urin menunjukkan sel darah merah yang cacat atau dismorfik dari melintasi penghalang filtrasi glomerulus yang rusak. Sel darah merah terlihat dengan perdarahan glomerulus berat dan stasis tubulus. Bila diukur, proteinuria biasanya subnephrotik (kurang dari 3 g/hari).

3. Biopsi

Diagnosis pasti dari penyakit glomerulus yang mendasari tidak dapat dibuat tanpa biopsi ginjal. Kandidat untuk biopsi adalah pasien yang hasil tesnya akan mempengaruhi manajemen; pengecualian termasuk mereka dengan CKD yang mendasari lanjut, mereka yang tidak dapat mematuhi terapi medis atau mereka yang terapi immunosupresif tidak sesuai, atau mereka yang presentasinya "klasik" untuk penyakit tertentu (misalnya, glomerulonefritis pasca-streptokokus,

perubahan minimal masa kanak-kanak penyakit, dan nefropati diabetik). Karena ginjal adalah organ yang sangat vaskular, risiko utama biopsi adalah perdarahan. Kontraindikasi termasuk diatesis perdarahan, trombositopenia, dan hipertensi yang tidak terkontrol. Informasi morfologi penting diperoleh dari mikroskop cahaya, elektron, dan imunofluoresen.

Tatalaksana

Tindakan umum untuk semua termasuk pengobatan hipertensi dan kelebihan cairan jika ada. Terapi antiproteinuric dengan ACE inhibitor atau ARB harus dipertimbangkan untuk mereka yang tidak mengalami AKI. Bagi mereka dengan AKI berat, dialisis mungkin diperlukan. Cedera inflamasi glomerulus mungkin memerlukan agen immunosupresif (lihat penyakit spesifik yang dibahas di bawah).

Indikasi Rujuk

Setiap pasien yang dicurigai glomerulonefritis harus dirujuk ke ahli nefrologi.

Indikasi Rawat

Setiap kecurigaan sindrom nefritik akut atau RPGN memerlukan pertimbangan rawat inap segera.

1. Glomerulonefritis terkait infeksi dan pascainfeksi

ESSENSIAL

- Proteinuria
- Hematuria glomerulus
- Gejala muncul 1-3 minggu paska infeksi (paling sering faringitis atau impetigo) atau selama masa infeksi yang lain (missal, pneumonia atau endocarditis)

Pertimbangan Umum

Glomerulonefritis pascainfeksi paling sering disebabkan oleh infeksi streptokokus beta-hemolitik kelompok nefritogenik (faringitis atau impetigo). Hal ini dapat terjadi secara sporadis atau dalam kelompok

dan selama epidemi, dengan onset hingga 1-3 minggu setelah infeksi (rata-rata 7-10 hari).

Infeksi lain telah dikaitkan dengan glomerulonefritis termasuk keadaan bakteremia (terutama dengan *S aureus*), pneumonia bakteri, abses yang dalam, infeksi gram negatif, endokarditis infektif, dan infeksi shunt; virus, jamur, dan parasit penyebab glomerulonefritis termasuk hepatitis B atau C, HIV, infeksi sitomegalovirus, mononukleosis menular, coccidioidomycosis, malaria, mikobakteri, sifilis, dan toksoplasmosis. Entitas ini mengakibatkan cedera glomerulus selama infeksi aktif, dan lebih baik disebut "glomerulonefritis terkait infeksi" daripada "glomerulonefritis pasca infeksi."

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Presentasi penyakit dapat sangat bervariasi di seluruh spektrum nefritik dari hematuria glomerulus asimtomatik (terutama pada kasus epidemik) dengan perubahan minimal pada fungsi ginjal, hingga sindrom nefritik dengan hipertensi, edema, dan mungkin hematuria glomerulus (urin berwarna seperti

asap); kasus yang paling parah dapat menyebabkan AKI oliguri yang membutuhkan dialisis.

B. Temuan Laboratorium

Tingkat komplemen serum rendah; pada glomerulonefritis pascainfeksi akibat infeksi streptokokus grup A, titer anti-streptolisin O (ASO) bisa tinggi kecuali respons imun telah ditumpulkan dengan pengobatan antibiotik sebelumnya. Terdapat hematuria glomerulus dan proteinuria subnefrotik. Dalam pengaturan klinis yang sesuai, diagnosis dapat dibuat secara empiris tanpa biopsi. Namun, ketika dilakukan, biopsi ginjal menunjukkan pola proliferasi difus dari cedera pada mikroskop cahaya. Imunofluoresensi menunjukkan deposisi granular IgG dan C3 di mesangium dan di sepanjang membran basal kapiler. Mikroskop elektron menunjukkan deposit subepitel yang besar dan padat atau "punuk".

Tatalaksana

Infeksi yang mendasari harus diidentifikasi dan diobati dengan tepat; jika tidak, pengobatan untuk glomerulonefritis pascainfeksi bersifat suportif.

Antihipertensi, pembatasan garam, dan diuretik harus digunakan jika diperlukan. Kortikosteroid belum terbukti meningkatkan hasil tetapi telah dicoba pada kasus yang parah. Prognosis tergantung pada tingkat keparahan cedera glomerulus dan usia pasien. Anak-anak lebih mungkin untuk pulih sepenuhnya; orang dewasa lebih rentan terhadap perkembangan penyakit parah (RPGN dengan pembentukan bulan sabit) dan CKD.

Bertola EA et al. Extrarenal immune-mediated disorders linked with acute poststreptococcal glomerulonephritis: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Oct;57(2):294–302. [PMID: 31392657]

Satoskar AA et al. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jan;16(1):32–50. [PMID: 31399725]

2. Nefropati IgA

ESSENSIAL

-
- Proteinuria; minimal atau jangkauan kasus nefrotik
 - Hematuria glomerulus: umumnya mikroskopik, hematuria makroskopik didapatkan setelah infeksi
 - Pewarnaan IgA positif pada biopsi ginjal
-

Pertimbangan Umum

Nefropati IgA (penyakit Berger) adalah penyakit ginjal primer dari deposisi IgA di mesangium glomerulus. Penyebab pemicunya tidak diketahui tetapi kemungkinan karena defisiensi glikosilasi terkait-O dari molekul subkelas 1 IgA. Nefropati IgA dapat menjadi penyakit primer (terbatas pada ginjal), atau dapat menjadi sekunder akibat sirosis hati, penyakit celiac, dan infeksi seperti HIV dan cytomegalovirus. Kerentanan terhadap nefropati IgA dapat diturunkan.

Nefropati IgA adalah penyakit glomerulus primer yang paling umum di seluruh dunia, terutama di Asia. Hal ini paling sering terlihat pada anak-anak

dan dewasa muda, dengan laki-laki terkena dua sampai tiga kali lebih sering daripada perempuan.

Manifestasi klinis

Presentasi klasik nefropati IgA adalah episode hematuria kotor yang berhubungan dengan infeksi virus mukosa, sering pada saluran pernapasan bagian atas. Urin menjadi merah atau berwarna seperti asap 1-2 hari setelah onset penyakit—yang disebut presentasi synpharyngitic yang bertentangan dengan periode laten yang terlihat pada glomerulonefritis pascainfeksi. Namun, nefropati IgA juga dapat muncul di mana saja di sepanjang spektrum nefritik dari hematuria mikroskopis asimtomatik dengan proteinuria minimal dan eGFR yang dipertahankan hingga RPGN (Gambar 22-4). Jarang, sindrom nefrotik dapat hadir juga.

Tidak ada tes serologis yang membantu dalam diagnosis ini; komplemen serum normal. Pola khas cedera yang terlihat pada biopsi ginjal adalah glomerulonefritis fokal dengan proliferasi mesangial;

imunofluoresensi menunjukkan deposit IgA dan C3 mesangial difus.

Tatalaksana

Perjalanan penyakit nefropati IgA primer sangat bervariasi di antara pasien; pendekatan pengobatan perlu disesuaikan dengan risiko perkembangan. Pasien dengan risiko progresi yang rendah (tidak ada hipertensi, GFR normal, proteinuria minimal) dapat dipantau setiap tahun. Pasien dengan risiko lebih tinggi (proteinuria lebih dari 1,0 g/hari, penurunan GFR, atau hipertensi atau kombinasi dari ketiga kondisi ini) harus diobati dengan ACE inhibitor atau ARB. Terapi harus dititrasi untuk mengurangi proteinuria hingga kurang dari 1 g/hari dan untuk mengontrol tekanan darah pada kisaran 125/75 mm Hg hingga 130/80 mm Hg. Penambahan kortikosteroid (misalnya, metilprednisolon, 1 g/hari intravena selama 3 hari selama bulan 1, 3, dan 5, ditambah prednison dalam dosis 0,5 mg/kg per oral setiap hari selama 6 bulan) pada pasien dengan GFR lebih besar dari 50 mL/menit/1,73 m² dan proteinuria

persisten lebih besar dari 1 g/hari telah terbukti mengurangi proteinuria dalam beberapa percobaan, tetapi tidak ada penurunan penurunan GFR yang konsisten. Risiko infeksi dan hiperglikemia signifikan, dan ini perlu dipertimbangkan dengan hati-hati.

Mycophenolate mofetil telah menunjukkan harapan pada populasi Cina, tetapi tidak pada orang kulit putih, menunjukkan kemungkinan dampak etnis pada perilaku penyakit atau efek terapi. Tonsilektomi adalah pengobatan kontroversial dan cenderung lebih sering digunakan di Jepang. Ada percobaan yang sedang berlangsung dengan budesonide berlapis enterik dan kortikosteroid dosis rendah; hydroxychloroquine (dosis mulai dari 0,2 g hingga 0,1 g dua kali sehari berdasarkan eGFR) baru-baru ini ditunjukkan dalam uji coba acak kecil untuk menurunkan proteinuria selama 6 bulan follow-up. Untuk pasien yang jarang dengan nefropati IgA dan perjalanan klinis progresif cepat dengan pembentukan bulan sabit pada biopsi, terapi siklofosfamid dan kortikosteroid harus

dipertimbangkan (lihat bagian tentang vaskulitis terkait ANCA di bawah). Transplantasi ginjal adalah pilihan yang sangat baik untuk pasien dengan ESRD, tetapi penyakit berulang telah didokumentasikan pada 30% pasien 5-10 tahun pasca transplantasi.

Prognosis

Sekitar sepertiga pasien mengalami remisi klinis spontan. Perkembangan menjadi ESRD terjadi pada 20-40% pasien. Indikator prognostik yang paling tidak menguntungkan adalah proteinuria lebih dari 1 g/hari; indikator prognostik yang tidak menguntungkan lainnya termasuk hipertensi, fibrosis tubulointerstitial, glomerulosclerosis, atau glomerular crescent pada biopsi, dan GFR abnormal pada presentasi.

Floege J et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):268–80. [PMID: 30665568]

Liu LJ et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial.

Am J Kidney Dis. 2019 Jul;74(1):15–22. [PMID: 30922594]

Trimarchi H et al. IgA nephropathy: “State of the art”: a report from the 15th International Symposium on IgA Nephropathy celebrating the 50th anniversary of its first description. *Kidney Int.* 2019 Apr;95(4):750–6. [PMID: 30904065]

3. Henoch-Schonlein Purpura (HSP)

Purpura Henoch-Schönlein adalah vaskulitis leukositoklastik pembuluh darah kecil sistemik yang terkait dengan deposisi IgA subkelas 1 di dinding pembuluh darah. Hal ini paling umum di anak-anak dan sering dikaitkan dengan infeksi pemicu, seperti streptokokus grup A atau paparan lainnya. Ada dominasi laki-laki. Ini secara klasik muncul dengan purpura yang teraba di ekstremitas bawah dan area bokong; artralgia; dan gejala perut, seperti mual, kolik, dan melena. Penurunan GFR adalah umum dengan presentasi nefritik. Lesi ginjal dapat identik dengan yang ditemukan pada nefropati IgA, dan patofisiologi yang mendasari tampaknya serupa. Kebanyakan pasien dengan hematuria mikroskopis dan proteinuria minimal pulih sepenuhnya selama

beberapa minggu. CKD progresif dan kemungkinan ESRD lebih mungkin berkembang pada mereka dengan sindrom nefrotik dan adanya fitur sindrom nefritik dan nefrotik menimbulkan prognosis ginjal terburuk. Meskipun beberapa rejimen pengobatan dari berbagai agen immunosupresif telah diuji secara klinis, tidak ada yang terbukti secara definitif mengubah perjalanan nefritis purpura Henoch-Schonlein yang parah. Pengobatan rituximab dan pertukaran plasma telah berhasil untuk penyakit parah menurut beberapa laporan kasus, tetapi uji klinis masih kurang. Penyakit progresif cepat dengan pembentukan bulan sabit pada biopsi dapat diobati seperti pada vaskulitis terkait ANCA (lihat bagian di bawah). Rincian lebih lanjut tentang purpura Henoch-Schönlein disediakan di Bab 20.

González-Gay MA et al. IgA vasculitis: genetics and clinical and therapeutic management. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Apr 2;20(5):24. [PMID: 29611051]

Koskela M et al. Methylprednisolone or cyclosporine a in the treatment of Henoch-Schönlein nephritis: a

nationwide study. *Pediatr Nephrol.* 2019 Aug;34(8):1447–56. [PMID: 30955086]

4. Pauci-Immune Glomerulonefritis (terkait ANCA)

Glomerulonefritis nekrotikans pauci-imun disebabkan oleh vaskulitis pembuluh darah kecil terkait ANCA sistemik berikut: granulomatosis dengan poliangiitis, poliangiitis mikroskopis, dan granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis (sebelumnya penyakit Churg Strauss; lihat Bab 20). Glomerulonefritis terkait ANCA juga dapat muncul sebagai lesi ginjal primer tanpa keterlibatan sistemik; ini disebut "glomerulonefritis sabit idiopatik." Patogenesis entitas ini tampaknya melibatkan neutrofil berbasis sitokin yang menghadirkan antigen sitoplasma pada permukaannya (proteinase 3 dan mieloperoksidase). ANCA yang bersirkulasi kemudian mengikat antigen ini dan mengaktifkan ledakan pernapasan neutrofil dengan konsekuensi kerusakan pembuluh darah; neutrofil prima juga muncul untuk mengaktifkan jalur komplemen alternatif. Paparan lingkungan diduga yang dapat

memicu respons awal termasuk *S aureus* dan silika. Imunofluoresensi spesimen biopsi ginjal menunjukkan kurangnya imunoglobulin atau deposisi komplemen, maka istilah "pauci-imun." Keterlibatan ginjal secara klasik muncul sebagai RPGN, tetapi presentasi yang lebih lambat juga dapat dilihat.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala penyakit inflamasi sistemik, termasuk demam, malaise, dan penurunan berat badan mungkin ada dan biasanya mendahului presentasi awal beberapa bulan. Selain hematuria dan proteinuria dari peradangan glomerulus, beberapa pasien menunjukkan purpura dari keterlibatan kapiler dermal dan mononeuritis multipleks dari keterlibatan arteriol saraf. Sembilan puluh persen pasien dengan granulomatosis dengan poliangiitis memiliki gejala saluran pernapasan atas (terutama sinus) atau bawah dengan lesi nodular yang dapat kavitas dan berdarah. Hemoptisis adalah tanda yang mengkhawatirkan dan

biasanya memerlukan rawat inap dan imunosupresi agresif.

B. Temuan Laboratorium

Secara serologis, analisis sub tipe ANCA dilakukan untuk menentukan apakah terdapat antibodi antiproteinase-3 (PR3-ANCA) atau antibodi antimyeloperoxidase (MPO-ANCA). Kebanyakan pasien dengan granulomatosis dengan poliangiitis adalah PR3 positif; sisanya adalah MPO positif atau, lebih jarang, tidak menunjukkan ANCA sirkulasi. Angiitis mikroskopis umumnya dikaitkan dengan MPO ANCA. Biopsi ginjal menunjukkan lesi nekrosis dan bulan sabit pada mikroskop cahaya; imunofluoresensi negatif untuk deposisi kompleks imun.

Tatalaksana

Pengobatan harus dilakukan lebih awal jika ada penyakit agresif. Terapi induksi kortikosteroid dosis tinggi (metilprednisolon, 1-2 g/hari intravena selama 3 hari, diikuti dengan prednison, 1 mg/kg per oral selama 1 bulan, dengan penurunan perlahan selama 6

bulan berikutnya) dan agen sitotoksik (siklofosfamid, 0,5 -1 g/m² intravena per bulan atau 1,5-2 mg/kg per oral selama 3-6 bulan) diikuti dengan azatioprin jangka panjang atau mikofenolat mofetil. Rituximab telah terbukti noninferior untuk siklofosfamid untuk induksi dan juga digunakan dalam kasus refrakter atau kambuh dan sebagai alternatif azathioprine untuk pemeliharaan remisi. Pertukaran plasma telah digunakan dalam hubungannya dengan terapi induksi pada kasus yang sangat parah, dan terutama yang melibatkan perdarahan paru; Namun, kemanjurannya tidak didukung oleh percobaan besar. Pasien yang menerima siklofosfamid harus menerima profilaksis terhadap *Pneumocystis jirovecii* (misalnya, trimetoprim-sulfametoksazol kekuatan ganda secara oral 3 hari per minggu).

Prognosis

Tanpa pengobatan, prognosisnya sangat buruk. Namun, dengan pengobatan agresif, remisi lengkap dapat dicapai pada sekitar 75% pasien. Prognosis tergantung pada sejauh mana keterlibatan ginjal

sebelum pengobatan dimulai dan mungkin lebih buruk pada mereka dengan penyakit terkait PR3. Titer ANCA dapat dipantau untuk mengikuti kemanjuran pengobatan; titer yang meningkat dapat menandakan kekambuhan.

Geetha D et al. ANCA-associated vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):124–37. [PMID: 31358311]

Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95. [PMID: 30665569]

5. Sindrom Goodpasture & Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis

Autoantibodi terhadap epitop GBM menyebabkan glomerulonefritis (penyakit anti-GBM); serangan imun secara bersamaan pada membran basal alveolar menyebabkan perdarahan paru juga (sindrom Goodpasture) (Gambar 22-5). Glomerulonefritis terkait anti GBM menyumbang 10-20% pasien dengan RPGN akut. Puncak insiden

pada dekade ketiga kehidupan di mana laki-laki lebih banyak terkena dan keterlibatan paru lebih sering terjadi, dan lagi pada dekade keenam dan ketujuh dengan spesifisitas gender dan keterlibatan paru yang lebih sedikit. Sindrom Goodpasture telah dikaitkan dengan infeksi paru, penggunaan tembakau, dan paparan pelarut hidrokarbon atau alemtuzumab; Antigen HLA-DR2 dan -B7 juga dapat menjadi predisposisi.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Onset penyakit dapat didahului oleh infeksi saluran pernapasan atas; hemoptisis, dispnea, dan kemungkinan kegagalan pernapasan dapat terjadi. Temuan lain konsisten dengan RPGN, meskipun kasus yang jarang dapat muncul dengan bentuk spektrum penyakit nefritik yang jauh lebih ringan (misalnya, hematuria glomerulus dan proteinuria dengan disfungsi ginjal minimal).

B. Temuan Laboratorium

Radiografi dada dapat menunjukkan infiltrat paru jika ada perdarahan paru. Tingkat komplemen serum normal. Antibodi anti GBM yang beredar terdapat pada lebih dari 90% pasien. Sebagian kecil pasien juga mengalami peningkatan titer ANCA; pasien ini harus diobati dengan pertukaran plasma seperti untuk penyakit anti-GBM. Biopsi ginjal biasanya menunjukkan pembentukan bulan sabit dengan mikroskop cahaya, dengan pewarnaan IgG linier di sepanjang GBM dengan imunofluoresensi.

Tatalaksana

Pasien dengan perdarahan paru dan kecurigaan klinis yang kuat terhadap sindrom Goodpasture harus ditangani secara darurat—mungkin sebelum memastikan diagnosis dengan serologi dan biopsi ginjal. Pengobatan adalah kombinasi terapi pertukaran plasma setiap hari hingga 2 minggu untuk menghilangkan antibodi yang bersirkulasi, dan pemberian kortikosteroid dan siklofosfamid untuk mencegah pembentukan antibodi baru dan mengendalikan respons inflamasi. Rituximab telah

digunakan pada sejumlah kecil pasien dengan penyakit refrakter. Pasien dengan AKI oliguri atau yang memerlukan dialisis saat datang memiliki prognosis yang buruk. Titer antibodi anti-GBM harus menurun seiring dengan perbaikan klinis.

Segelmark M et al. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Nov 1;34(11):1826–32. [PMID: 30371823]

Uematsu-Uchida M et al. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17801. [PMID: 31689860]

6. Glomerulonefritis terkait *cryoglobulin*

Cryoglobulinemia esensial (campuran) adalah vaskulitis yang disebabkan oleh imunoglobulin yang dapat diendapkan dingin (cryoglobulin). Etiologi dasar yang paling umum adalah infeksi HCV; dalam kasus ini, ada ekspansi klonal limfosit B, yang menghasilkan faktor rheumatoid IgM. Faktor rheumatoid, antigen HCV dan poliklonal anti-HCV IgG membentuk kompleks yang mengendap di

pembuluh darah dan memicu peradangan. Infeksi terbuka atau tersembunyi lainnya (misalnya, virus, bakteri, dan jamur) serta beberapa penyakit autoimun dan gangguan limfoproliferatif dapat menyebabkan vaskulitis cryoglobulinemic.

Pasien menunjukkan lesi kulit purpura dan nekrosis pada area dependen, artralgia, demam, dan hepatosplenomegali. Tingkat komplemen serum rendah dan faktor rheumatoid sering meningkat. Biopsi ginjal dapat menunjukkan beberapa pola cedera yang berbeda; mungkin ada pembentukan bulan sabit, trombus kapiler glomerulus, atau MPGN (lihat di bawah). Pengobatan terdiri dari agresif menargetkan infeksi penyebab. Kortikosteroid nadi, pertukaran plasma, rituximab, dan agen sitotoksik telah digunakan bila ada sedikit risiko eksaserbasi infeksi yang mendasari atau bila tidak ada infeksi. Lihat juga Penyakit Ginjal Terkait Virus Hepatitis C.

Galli M et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. *Autoimmun Rev.* 2019 Aug;18(8):778–85. [PMID: 31181326]

Silva F et al. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. J Autoimmun. 2019 Dec;105:102313. [PMID: 31383568]

7. Glomerulonefritis membranoproliferatif & Glomerulopati C3

MPGN adalah pola cedera glomerulus yang relatif jarang yang dapat muncul di mana saja di sepanjang spektrum nefritik dari hematuria glomerulus asimtomatik hingga sindrom nefritik akut dengan serangan hematuria kotor hingga RPGN; sindrom nefrotik juga dapat ditemukan. MPGN diklasifikasikan secara patologis menjadi kompleks imun dan penyakit terkait C3. Etiologi MPGN yang dimediasi kompleks imun termasuk infeksi kronis (paling sering HCV, tetapi infeksi bakteri dan parasit juga dapat menjadi penyebab), paraproteinemia, atau penyakit autoimun yang mendasarinya (seperti lupus); itu juga bisa idiopatik (terutama pada anak-anak dan dewasa muda). Dalam kasus ini, patogenesis kemungkinan adalah antigenemia kronis yang mengarah ke aktivasi jalur komplemen klasik dengan deposisi kompleks imun; namun, beberapa

kasus dapat terjadi akibat disregulasi jalur komplemen alternatif. MPGN terkait C3 disebabkan oleh beberapa kelainan bawaan atau didapat pada jalur komplemen alternatif. Kedua jenis tersebut menghasilkan komplemen C3 yang bersirkulasi rendah; C4 rendah pada penyakit kompleks imun. Mikroskop cahaya dari kedua jenis menunjukkan berbagai tingkat hiperselularitas mesangial, proliferasi endokapiler dan remodeling dinding kapiler yang menghasilkan kontur ganda dari penampilan GBM (“tram track”). Imunofluoresensi dan mikroskop elektron memberikan informasi yang membedakan. MPGN yang dimediasi kompleks imun mengungkapkan pewarnaan C3 dan IgG atau IgM (atau keduanya) pada imunofluoresensi; mikroskop elektron menunjukkan deposit mesangial dan subepitel. Glomerulonefritis C3 dibedakan dengan kurangnya pewarnaan imunoglobulin pada imunofluoresensi, tetapi dapat tampak mirip dengan penyakit kompleks imun sehubungan dengan mikroskop cahaya dan elektron. Jenis cedera glomerulus C3 tambahan tetapi jarang adalah

"penyakit endapan padat" berdasarkan endapan seperti pita tebal yang terlihat pada mikroskop elektron. Bersama-sama, penyakit endapan padat dan glomerulonefritis C3 disebut "glomerulopati C3."

Pengobatan MPGN kompleks imun harus diarahkan pada penyebab mendasar yang dapat diidentifikasi. Pengobatan penyakit kompleks imun idiopatik masih kontroversial dan data uji coba terkontrol masih kurang. Bagi mereka dengan penyakit ringan, ACE inhibitor dan ARB harus digunakan. Untuk penyakit yang parah, kombinasi siklofosamid oral atau mikofenolat mofetil plus kortikosteroid dapat dipertimbangkan; rituximab juga terkadang digunakan. Mereka dengan RPGN dan bulan sabit pada biopsi dapat diperlakukan sama seperti mereka dengan penyakit terkait ANCA asalkan penyebab sekunder telah disingkirkan. Meskipun terapi, sebagian besar akan berkembang menjadi ESRD. Pengobatan untuk glomerulopati C3 sedang dalam evolusi karena terapi baru untuk menargetkan kaskade komplemen alternatif yang tidak teratur sedang dieksplorasi; seri kecil yang tidak

terkontrol menunjukkan kemungkinan manfaat eculizumab pada beberapa pasien. Temuan prognostik yang kurang menguntungkan termasuk penyakit deposit padat, penurunan awal GFR, hipertensi, dan sindrom nefrotik persisten. Semua jenis MPGN berulang dengan frekuensi tinggi setelah transplantasi ginjal; namun, penyakit endapan padat lebih sering kambuh. Pertukaran plasma telah digunakan dengan hasil yang beragam untuk mengobati kekambuhan MPGN pasca transplantasi.

Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95. [PMID: 30665569]

Smith RJH et al. C3 glomerulopathy—understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Mar;15(3):129–43. [PMID: 30692664]

8. Penyakit Ginjal terkait Virus Hepatitis C

Penyakit ginjal dapat terjadi dalam pengaturan infeksi HCV. Tiga pola cedera ginjal yang terkait dengan HCV adalah MPGN sekunder (paling

umum), glomerulonefritis cryoglobulinemic, dan nefropati membranosa. Presentasi klinis ditentukan oleh pola cedera yang mendasarinya. Banyak pasien mengalami peningkatan serum transaminase dan peningkatan faktor reumatoid. Hipokomplementemia sangat umum, dengan C4 biasanya lebih berkurang daripada C3; kadar komplemen dan faktor reumatoid cenderung normal jika terdapat pola cedera membranosa.

Tatalaksana

Penekanan atau pemberantasan virus adalah landasan pengobatan penyakit ginjal terkait HCV (lihat Bab 16). Penggunaan sebagian besar agen antivirus yang bekerja langsung tampaknya aman pada mereka dengan GFR yang berkurang, dengan pengecualian sofosbuvir. Terapi dengan rituximab dan kemungkinan kortikosteroid dan plasmapheresis harus dimulai pada pasien dengan vaskulitis parah sebelum memulai terapi antivirus.

Burton JR Jr et al. Liver and kidney recipient selection of hepatitis C virus viremic donors—meeting

consensus report from the 2019 Controversies in Transplantation. *Transplantation*. 2020 Mar;104(3):476–81. [PMID: 31634329]

Jadoul M et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):663–73. [PMID: 30243313]

Pol S et al. Hepatitis C virus and the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):73–86. [PMID: 30455426]

9. Lupus Eritematosus Sistemik

Keterlibatan ginjal pada SLE sangat umum; perkiraan berkisar dari 35% sampai 90%, dengan perkiraan yang lebih tinggi meliputi penyakit subklinis. Tingkat lupus nephritis paling tinggi pada orang bukan kulit putih. Patogenesisnya mungkin adalah apoptosis seluler yang tidak diatur yang menghasilkan autoantibodi terhadap nukleosom; kompleks antibodi/nukleosom kemudian berikatan dengan komponen glomerulus untuk membentuk kompleks imun penyakit glomerulus. Lihat Bab 20 untuk diskusi lebih lanjut tentang SLE.

Istilah "nefritis lupus" mencakup banyak kemungkinan pola cedera ginjal—kebanyakan kasus hadir dalam spektrum nefritik (kelas I-IV). Sindrom nonglomerular termasuk nefritis tubulointerstitial dan vaskulitis. Semua pasien dengan SLE harus menjalani urinalisis rutin untuk memantau munculnya hematuria atau proteinuria. Jika kelainan urin terdeteksi, biopsi ginjal sering dilakukan. Klasifikasi International Society of Nephrology and Renal Pathology Society 2003 dari lesi glomerulus ginjal adalah kelas I, nefritis mesangial minimal; kelas II, nefritis proliferasif mesangial; kelas III, fokal (kurang dari 50% glomeruli yang terkena dengan keterlibatan kapiler) nefritis proliferasif; kelas IV, difus (lebih dari 50% glomeruli yang terkena dengan keterlibatan kapiler) nefritis proliferasif; kelas V, nefropati membranosa; dan kelas VI, sklerosis lanjut tanpa aktivitas penyakit residual. Kelas III dan IV, bentuk paling parah dari lupus nephritis, diklasifikasikan lebih lanjut sebagai aktif atau kronis, dan global atau segmental, yang memberikan nilai prognostik tambahan.

Tatalaksana

Individu dengan lesi **kelas I** dan **kelas II** umumnya tidak memerlukan pengobatan; kortikosteroid atau inhibitor kalsineurin harus dipertimbangkan untuk mereka yang memiliki lesi kelas II dengan proteinuria kisaran nefrotik. Transformasi tipe ini menjadi lesi yang lebih aktif dapat terjadi dan biasanya disertai dengan peningkatan aktivitas serologis lupus (misalnya, peningkatan titer antibodi DNA untai ganda dan penurunan kadar C3 dan C4) dan peningkatan proteinuria atau penurunan GFR. Biopsi ulang pada pasien tersebut dianjurkan. Beberapa ahli merekomendasikan pengobatan hidrosikloroquin pada semua pasien dengan lupus nephritis, terlepas dari kelas histologisnya.

Pasien dengan lesi **kelas III** yang luas dan semua lesi **kelas IV** harus menerima terapi immunosupresif agresif. Gambaran yang menandakan prognosis paling buruk pada pasien dengan lesi kelas III atau IV termasuk peningkatan serum kreatinin, tingkat komplemen yang lebih rendah, jenis kelamin laki-

laki, adanya antibodi antifosfolipid, proteinuria kisaran nefrotik, keturunan Afrika (mungkin terkait dengan alel risiko APOL1), dan respon terhadap terapi. Terapi immunosupresif untuk nefritis lupus kelas V diindikasikan jika terdapat lesi proliferasif yang tumpang tindih. Lesi kelas VI tidak boleh diobati.

Pengobatan nefritis lupus kelas III atau IV terdiri dari terapi induksi, diikuti dengan terapi pemeliharaan. Semua terapi induksi termasuk kortikosteroid (misalnya, metilprednisolon 1 g intravena setiap hari selama 3 hari diikuti dengan prednison, 1 mg/kg per oral setiap hari dengan pengurangan berikutnya selama 6-12 bulan) dalam kombinasi dengan siklofosfamid atau mikofenolat mofetil. Data menunjukkan bahwa orang kulit hitam dan Hispanik merespon lebih baik terhadap mikofenolat mofetil daripada siklofosfamid; selain itu, mikofenolat mofetil memiliki profil efek samping yang lebih baik daripada siklofosfamid dan harus lebih disukai jika pelestarian kesuburan menjadi pertimbangan. Induksi mikofenolat mofetil biasanya

diberikan 2-3 g per oral setiap hari, kemudian diturunkan menjadi 1-2 g/hari untuk pemeliharaan. Regimen induksi siklofosamid bervariasi tetapi biasanya melibatkan dosis nadi intravena bulanan (500-1000 mg/m²) selama 6 bulan. Induksi diikuti oleh mikofenolat mofetil oral harian atau terapi pemeliharaan azatioprin; mycophenolate mofetil mungkin lebih unggul daripada pemeliharaan azathioprine dan menyebabkan sedikit efek samping. Pemeliharaan dengan inhibitor kalsineurin juga dapat dipertimbangkan, tetapi tingkat kekambuhan tinggi pada penghentian agen ini. Dengan terapi standar, tingkat remisi dengan induksi bervariasi dari 80% untuk remisi parsial hingga 50-60% untuk remisi penuh; mungkin diperlukan lebih dari 6 bulan untuk melihat efek ini. Kekambuhan sering terjadi dan tingkat kekambuhan penyakit lebih tinggi pada mereka yang tidak mengalami remisi lengkap; serupa, perkembangan ke ESRD lebih sering terjadi pada mereka yang kambuh lebih sering, atau tidak ada remisi yang dicapai. Obat imunomodulator

biologis yang lebih baru sejauh ini tidak menjanjikan untuk lupus nephritis.

Tingkat berbagai penanda aktivitas penyakit (DNA untai ganda) antibodi, kadar serum C3, C4, CH50) dan kadar protein urin serta aktivitas sedimen dapat berguna dalam memantau respons terhadap pengobatan; namun, biopsi ginjal berulang menghasilkan informasi yang lebih andal mengenai aktivitas penyakit dan dapat digunakan untuk memandu penghentian terapi pemeliharaan. Pasien dengan SLE yang menjalani dialisis memiliki prospek yang baik untuk kelangsungan hidup jangka panjang; menariknya, gejala lupus sistemik dapat menjadi tenang dengan perkembangan ESRD. Pasien dengan SLE yang menjalani transplantasi ginjal dapat mengalami penyakit ginjal berulang, meskipun angkanya relatif rendah.

- Bomback AS. Nonproliferative forms of lupus nephritis: an overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):561–9. [PMID: 30274623]
- Fanouriakis A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic

- lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736–45. [PMID: 30926722]
- McClure M et al. Update on lupus nephritis for GPs. *Lupus.* 2018 Oct;27(1 Suppl):11–4. [PMID: 30452323]
- Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95. [PMID: 30665569]

PENYAKIT GLOMERULUS SPEKTRUM NEFROTIK

ESSENSIAL

- Sedimen *bland urine* (sedikit jika ada sel atau sedimen seluler).
 - Manifestasi sindrom nefrotik:
 - Proteinuria berat (ekskresi protein urin lebih besar dari 3 g per 24 jam).
 - Hipoalbuminemia (albumin kurang dari 3 g/dL).
 - Edema perifer
 - Hiperlipidemia
 - Oval fat bodies* dapat terlihat dalam urin.
-

Pertimbangan Umum

Pada orang dewasa Amerika, penyebab paling umum dari penyakit glomerular spektrum nefrotik adalah diabetes mellitus. Penyebab lain termasuk penyakit perubahan minimal, FSGS, nefropati membranosa, dan amiloidosis. Salah satu dari entitas ini dapat hadir pada akhir spektrum nefrotik yang kurang parah dengan urinalisis dan proteinuria yang hambar, atau dengan presentasi sindrom nefrotik yang paling parah. Kreatinin serum mungkin abnormal pada saat presentasi, tergantung pada tingkat keparahan dan ketajaman penyakit.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan proteinuria kisaran subnefrotik tidak menunjukkan gejala penyakit ginjal. Pada mereka dengan sindrom nefrotik, terdapat edema perifer dan kemungkinan besar karena retensi natrium dan hipoalbuminemia yang diinduksi tekanan onkotik plasma rendah. Edema dapat berkembang hanya di daerah dependen, seperti ekstremitas bawah, atau

mungkin menjadi umum dan termasuk edema periorbital. Dispnea karena edema paru, efusi pleura, dan kompromi diafragma karena asites dapat terjadi.

B. Temuan Laboratorium

1. Urinalisis

Proteinuria terjadi sebagai akibat dari penipisan podosit dan perubahan muatan negatif GBM. Dipstick urin adalah tes skrining yang baik untuk proteinuria; namun, ia hanya mendeteksi albumin. Penambahan asam sulfosalisilat ke dalam urin menyebabkan protein total mengendap, memungkinkan ditemukannya paraprotein (dan albumin). Protein urin spot untuk rasio kreatinin urin memberikan perkiraan yang wajar dari gram protein yang diekskresikan per hari; sampel urin 24 jam untuk ekskresi protein jarang diperlukan.

Secara mikroskopis, sedimen urin memiliki elemen seluler atau gips yang relatif sedikit. Namun, jika terdapat hiperlipidemia yang nyata, badan lemak oval urin dapat terlihat. Mereka muncul sebagai "kelompok anggur" di bawah

mikroskop cahaya dan "salib Malta" di bawah cahaya terpolarisasi.

2. Kimia Darah

Sindrom nefrotik menyebabkan hipoalbuminemia (kurang dari 3 g/dL [30 g/L]) dan hipoproteinemia (kurang dari 6 g/dL [60 g/L]). Hiperlipidemia terjadi pada lebih dari 50% pasien dengan sindrom nefrotik dini, dan menjadi lebih sering dan memburuk dalam derajat keparahan sindrom nefrotik meningkat. Penurunan tekanan onkotik memicu peningkatan produksi lipid hepatic (kolesterol dan apolipoprotein B). Ada juga penurunan pembersihan lipoprotein densitas sangat rendah, menyebabkan hipertriglisieridemia. Pasien mungkin juga mengalami peningkatan laju sedimentasi eritrosit sebagai akibat dari perubahan beberapa komponen plasma seperti peningkatan kadar fibrinogen. Pasien mungkin kekurangan vitamin D, seng, dan tembaga karena hilangnya protein pengikat dalam urin.

Pengujian laboratorium untuk menentukan penyebab yang mendasari dapat mencakup kadar komplemen, elektroforesis protein serum dan urin, rantai ringan bebas serum, antibodi antinuklear, titer antibodi PLA2R, dan tes serologi untuk

3. Biopsi Ginjal

Biopsi ginjal sering dilakukan pada orang dewasa dengan sindrom nefrotik idiopatik onset baru jika penyakit ginjal primer yang mungkin memerlukan terapi imunosupresif dicurigai. Penurunan GFR secara kronis dan signifikan menunjukkan penyakit ginjal ireversibel yang mengurangi kegunaan biopsi ginjal. Dalam pengaturan lama diabetes mellitus tipe 1 atau 2, penyakit ginjal proteinurik jarang dibiopsi kecuali fitur atipikal (seperti hematuria glomerulus signifikan atau cor seluler) juga hadir, atau jika ada alasan lain untuk mencurigai adanya lesi ginjal tambahan.

Tatalaksana

A. Kehilangan Protein

Pada mereka dengan proteinuria subnefrotik atau sindrom nefrotik ringan, pembatasan protein diet dapat membantu dalam memperlambat perkembangan penyakit ginjal (lihat bagian CKD). Pada mereka dengan proteinuria lebih besar dari 10 g/hari, malnutrisi protein dapat terjadi dan asupan protein harian harus menggantikan kehilangan protein urin harian.

Pada pasien diabetes dan nondiabetes, terapi yang ditujukan untuk mengurangi proteinuria juga dapat mengurangi perkembangan penyakit ginjal. ACE inhibitor dan ARB menurunkan ekskresi protein urin dengan mengurangi tekanan kapiler glomerulus; mereka juga memiliki efek antifibrotik. Agen ini dapat digunakan pada pasien dengan penurunan GFR selama hiperkalemia yang signifikan (kalium lebih besar dari 5,2-5,5 mEq/L atau mmol/L) tidak terjadi dan kreatinin serum meningkat kurang dari 30%; pasien harus dipantau secara ketat untuk menghindari AKI dan hiperkalemia. Terapi kombinasi ARB dan ACE inhibitor meningkatkan risiko AKI dan hiperkalemia dan tidak dianjurkan.

B. Edema

Pembatasan garam diet sangat penting untuk mengelola edema; kebanyakan pasien juga memerlukan terapi diuretik. Baik diuretik tiazid maupun loop sangat terikat dengan protein; oleh karena itu, dengan hipoalbuminemia dan penurunan GFR, pengiriman diuretik ke ginjal berkurang, dan pasien sering membutuhkan dosis yang lebih besar. Kombinasi diuretik loop dan thiazide dapat mempotensiasi efek diuretik dan mungkin diperlukan untuk pasien dengan retensi cairan refrakter.

C. Hiperlipidemia

Hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia terjadi seperti disebutkan di atas. Modifikasi diet dan olahraga harus dianjurkan; namun, penurunan lipid yang efektif biasanya juga memerlukan pengobatan farmakologis (lihat Bab 28). Ada risiko Rabdomiolisis yang signifikan pada pasien dengan CKD yang menggunakan gemfibrozil dalam kombinasi dengan

statin; menggabungkan fenofibrate atau niacin dengan statin mungkin lebih aman.

D. Keadaan Hiperkoagulasi

Pasien dengan albumin serum kurang dari 2 g/dL (20 g/L) dapat menjadi hiperkoagulasi. Pasien dengan sindrom nefrotik mengalami kehilangan antitrombin, protein C, dan protein S melalui urin dan peningkatan aktivasi trombosit. Mereka rentan terhadap trombotik vena ginjal, emboli paru, dan tromboemboli vena lainnya, terutama dengan nefropati membranosa. Terapi antikoagulasi dengan warfarin diperlukan setidaknya 3-6 bulan pada pasien dengan bukti trombotik di lokasi manapun. Pasien dengan trombotik vena ginjal, emboli paru, atau tromboemboli berulang memerlukan antikoagulasi yang tidak terbatas. Setelah peristiwa pembekuan awal, sindrom nefrotik yang sedang berlangsung menimbulkan risiko kekambuhan trombotik, dan antikoagulan lanjutan harus dipertimbangkan sampai resolusi sindrom nefrotik.

Indikasi Rujuk

Setiap pasien dengan sindrom nefrotik harus segera dirujuk ke ahli nefrologi untuk manajemen volume dan tekanan darah, penilaian untuk biopsi ginjal, dan pengobatan penyakit yang mendasarinya. Proteinuria lebih dari 1 g/24 jam tanpa sindrom nefrotik juga memerlukan rujukan nefrologi, meskipun dengan urgensi yang lebih sedikit

Indikasi Rawat

Pasien dengan edema yang refrakter terhadap terapi rawat jalan atau fungsi ginjal yang memburuk dengan cepat yang mungkin memerlukan intervensi rawat inap harus dirawat.

Agrawal S et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jan;14(1):57–70. [PMID: 29176657]

McCloskey O et al. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *Practitioner.* 2017 Feb;261(1801):11–5. [PMID: 29020719]

Sexton DJ et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018 Mar 3;3(4):784–93. [PMID: 29989039]

Snyder S et al. Workup for proteinuria. Prim Care. 2014 Dec;41(4):719–35. [PMID: 25439530]

Torban E et al. From podocyte biology to novel cures for glomerular disease. Kidney Int. 2019 Oct;96(4):850–61. [PMID: 31420194]

PENYAKIT SPEKTRUM NEFROTIK PADA PENYAKIT GINJAL PRIMER

MINIMAL CHANGE DISEASE

ESSENSIAL

- Proteinuria kisaran nefrotik.
- Biopsi ginjal tidak menunjukkan perubahan pada mikroskop cahaya.
- *Foot-process effacement* pada mikroskop elektron.

Pertimbangan Umum

Penyakit perubahan minimal adalah penyebab paling umum dari penyakit ginjal proteinurik pada anak-anak, terhitung sekitar 80% kasus. Ini sering hilang setelah pengobatan dengan kortikosteroid.

Memang, anak-anak dengan sindrom nefrotik sering dirawat untuk penyakit perubahan minimal secara empiris tanpa diagnosis biopsi. Penyakit perubahan minimal kurang umum pada orang dewasa, terhitung 20-25% dari kasus sindrom nefrotik primer pada mereka yang berusia di atas 40 tahun. Entitas ini dapat idiopatik tetapi juga terjadi setelah infeksi virus saluran pernapasan atas (terutama pada anak-anak), terkait dengan neoplasma seperti penyakit Hodgkin, dengan obat-obatan (lithium), dan dengan reaksi hipersensitivitas (terutama terhadap NSAID dan sengatan lebah).

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien datang dengan sindrom nefrotik, yang menyebabkan kerentanan terhadap infeksi, kecenderungan kejadian tromboemboli, hiperlipidemia berat, dan kemungkinan malnutrisi protein. Penyakit perubahan minimal dapat menyebabkan AKI karena kerusakan tubulus ginjal dan edema interstisial.

B. Temuan Laboratorium dan histologis

Tidak ada tes serologi yang membantu. Biopsi harus dipertimbangkan untuk anak-anak dengan sindrom nefrotik yang menunjukkan ciri-ciri yang tidak biasa (seperti tanda-tanda penyakit sistemik lainnya), atau yang resisten steroid atau kambuh setelah penghentian terapi kortikosteroid; dua kondisi terakhir mungkin menunjukkan glomerulosklerosis fokal dan segmental yang mendasari daripada penyakit perubahan minimal. Ketika biopsi ginjal dilakukan, glomeruli tampak normal pada mikroskop cahaya dan imunofluoresensi. Pada mikroskop elektron, ada penipisan karakteristik proses kaki podosit. Proliferasi sel mesangial dapat terlihat pada subkelompok pasien; temuan ini dikaitkan dengan lebih banyak hematuria dan hipertensi dan respons yang buruk terhadap pengobatan kortikosteroid standar.

Tatalaksana

Pengobatan dengan prednison, 60 mg/m²/hari per oral; remisi pada penyakit perubahan minimal yang responsif terhadap steroid umumnya terjadi

dalam 4-8 minggu. Orang dewasa seringkali membutuhkan terapi yang lebih lama daripada anak-anak, membutuhkan hingga 16 minggu untuk mencapai respons. Pengobatan harus dilanjutkan selama beberapa minggu setelah remisi lengkap proteinuria, dan pengurangan dosis harus dilakukan secara individual. Sejumlah besar pasien akan kambuh dan memerlukan pengobatan kortikosteroid berulang. Pasien dengan sering kambuh atau resistensi kortikosteroid mungkin memerlukan siklofosamid, inhibitor kalsineurin (tacrolimus, siklosporin), atau rituximab untuk menginduksi remisi berikutnya. Perkembangan ke ESRD jarang terjadi. Komplikasi paling sering timbul dari penggunaan kortikosteroid berkepanjangan.

Korbet SM et al. Management of adult minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun 7;14(6):911–13. [PMID: 30952629]

Wang CS et al. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):73–85. [PMID: 30454752]

FOCAL

SEGMENTAL

GLOMERULOSCLEROSIS

Pertimbangan Umum

Pola cedera ginjal yang relatif umum ini terjadi akibat kerusakan pada podosit; kerusakan tersebut mungkin merupakan kelainan primer/terbatas pada ginjal atau mungkin sekunder dari keadaan penyakit lain yang mendasarinya. Penyebab primer terbagi dalam tiga kategori: (1) kelainan bawaan pada salah satu dari beberapa protein podosit, atau mutasi kolagen tipe 4 yang mendasarinya; (2) polimorfisme pada gen APOL1 pada keturunan Afrika; atau (3) peningkatan kadar faktor permeabilitas sirkulasi. Penyebab sekunder termasuk cedera ginjal yang terlalu banyak bekerja, obesitas, hipertensi, refluks urin kronis, infeksi HIV, atau paparan analgesik atau bifosfonat. Pengujian genetik dalam kasus primer menjadi lebih umum, terutama pada populasi anak.

Manifestasi Klinis

Proteinuria hadir pada pasien dengan FSGS. Pada FSGS yang disebabkan oleh penyakit ginjal

primer, 80% anak-anak dan 50% orang dewasa mengalami sindrom nefrotik; namun, bila berkembang karena penyebab sekunder, sindrom nefrotik jujur jarang terjadi. Penurunan GFR hadir pada 25-50% dari mereka dengan FSGS pada saat diagnosis.

Diagnosis memerlukan biopsi ginjal; tidak ada tes serologi yang membantu. Mikroskop cahaya menunjukkan sklerosis segmen dari beberapa, tetapi tidak semua, glomeruli. Pada imunofluoresensi, IgM dan C3 terlihat pada lesi sklerotik, meskipun diduga bahwa komponen imun ini hanya terperangkap dalam glomerulus sklerotik dan bukan patogenetik. Seperti pada penyakit perubahan minimal, mikroskop elektron menunjukkan fusi prosesus kaki epitel.

Tatalaksana

Pengobatan untuk semua bentuk FSGS termasuk diuretik untuk edema, ACE inhibitor atau ARB untuk mengontrol proteinuria dan hipertensi, dan statin atau niasin untuk hiperlipidemia. Terapi immunosupresi (prednison oral, 1 mg/kg/hari selama 4-16 minggu

diikuti dengan penurunan bertahap) dicadangkan untuk kasus FSGS primer nefrotik yang diduga disebabkan oleh faktor permeabilitas sirkulasi; pada mereka dengan resistensi steroid atau intoleransi, inhibitor kalsineurin dan mikofenolat mofetil dapat dipertimbangkan. Transplantasi ginjal pada subkelompok pasien FSGS ini diperumit oleh tingkat kekambuhan yang relatif tinggi dan risiko kehilangan cangkok. Terapi pertukaran plasma, dan mungkin rituximab, sesaat sebelum operasi transplantasi dan dengan tanda-tanda awal kekambuhan, tampaknya bermanfaat. Mereka dengan penyakit ginjal primer terkait APOL1 dan non-herediter mungkin tidak mendapat manfaat dari imunosupresi, meskipun uji klinis yang kuat masih kurang. Pasien dengan FSGS sekunder tidak mendapat manfaat dari terapi imunosupresif; pengobatan harus diarahkan pada penyebab yang memicu.

De Vriese AS et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar;29(3):759–74. [PMID: 29321142]

Freedman BI et al. APOL1-associated nephropathy: a key contributor to racial disparities in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018 Nov;72(5S1):S8–16. [PMID: 30343724]

Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95. [PMID: 30665569]

MEMBRANOUS NEPHROPHATY

ESSENSIAL

- Derajat proteinuria bervariasi
- Penyebab paling umum dari sindrom nefrotik dewasa primer.
- Koagulopati, misalnya trombosis vena ginjal, jika ada sindrom nefrotik.
- Pola “spike and dome” pada biopsi ginjal dari deposit subepitel.
- Penyebab sekunder termasuk virus hepatitis B dan karsinoma.

Pertimbangan Umum

Nefropati membranosa adalah penyebab paling umum dari sindrom nefrotik primer pada orang

dewasa, paling sering muncul pada dekade kelima dan keenam. Ini adalah penyakit yang dimediasi imun yang ditandai dengan deposisi kompleks imun di bagian subepitel dinding kapiler glomerulus. Antigen dalam bentuk utama penyakit tampaknya menjadi reseptor fosfolipase A2 (PLA2R) pada podosit pada 70-80% pasien. Penyakit sekunder berhubungan dengan infeksi, seperti hepatitis B dan C, endokarditis, dan sifilis; karsinoma yang mendasari (beberapa dari kasus ini mungkin melibatkan autoimunitas terhadap podosit-expressed thrombospondin tipe-1 domain yang mengandung 7A [THSD7A]); penyakit autoimun, seperti SLE, penyakit jaringan ikat campuran, dan tiroiditis; dan obat-obatan tertentu, seperti NSAID dan kaptopril. Perjalanan penyakit bervariasi, dengan sekitar 50% pasien berkembang menjadi ESRD selama 3-10 tahun. Hasil yang lebih buruk dikaitkan dengan fibrosis tubulointerstitial bersamaan, jenis kelamin laki-laki, peningkatan kreatinin serum, hipertensi, dan proteinuria lebih dari 10 g/hari.

Pasien dengan nefropati membranosa dan sindrom nefrotik memiliki risiko lebih tinggi mengalami keadaan hiperkoagulasi dibandingkan pasien dengan nefrosis dari etiologi lain; ada kecenderungan khusus untuk trombosis vena ginjal pada pasien ini.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien mungkin asimtomatik atau mungkin mengalami edema atau urin berbusa. Trombosis vena, seperti trombosis vena dalam yang tidak diprovokasi, mungkin merupakan tanda awal. Mungkin ada gejala atau tanda dari infeksi atau neoplasma yang mendasari (terutama kanker paru-paru, lambung, payudara, dan usus besar) pada nefropati membranosa sekunder.

B. Temuan Laboratorium dan histologis

Hipoalbuminemia dan hiperlipidemia merupakan temuan laboratorium yang khas pada sindrom nefrotik. Evaluasi untuk penyebab sekunder termasuk tes serologi untuk SLE, sifilis, dan hepatitis virus, dan skrining kanker yang sesuai dengan usia dan risiko

harus dilakukan. Peningkatan kadar antibodi PLA2R yang bersirkulasi sekarang dianggap diagnostik untuk nefropati membranosa idiopatik, dan kehadirannya dapat menghilangkan kebutuhan untuk biopsi ginjal; selain itu, titer dapat diikuti selama perawatan. Temuan biopsi ginjal pada nefropati membranosa meliputi peningkatan ketebalan dinding kapiler tanpa perubahan inflamasi atau proliferasi sel; ketika diwarnai dengan methenamine perak, pola "spike and dome" dihasilkan dari proyeksi kelebihan GBM antara deposit subepitel. Imunofluoresensi menunjukkan pewarnaan IgG dan C3 di sepanjang loop kapiler. Mikroskop elektron menunjukkan pola diskontinu dari endapan padat di sepanjang permukaan subepitel membran basal.

Tatalaksana

Penyebab yang mendasari harus disingkirkan sebelum mempertimbangkan pengobatan. Pengobatan penyakit primer tergantung pada risiko perkembangan penyakit ginjal. Sekitar 30% pasien datang dengan proteinuria subnefrotik (kurang dari 3

g/hari) dan sebagian besar memiliki prognosis yang baik dengan manajemen konservatif, termasuk terapi anti-proteinuria dengan ACE inhibitor atau ARB jika tekanan darah lebih besar dari 125/75 mm Hg. Remisi spontan dapat terjadi bahkan pada mereka dengan proteinuria berat (sekitar 30% kasus). Dengan demikian, penggunaan agen immunosupresif harus dibatasi pada mereka yang berisiko tinggi untuk berkembang dan dengan fungsi ginjal yang dapat diselamatkan. Pasien dengan sindrom nefrotik meskipun 6 bulan manajemen konservatif dan kreatinin serum kurang dari 3,0 mg/dL (265 μ mol/L) dapat memilih terapi dengan rituximab atau dengan dapat dipertimbangkan juga. Remisi bisa memakan waktu hingga 6 bulan. kortikosteroid dan siklofosfamid selama 6 bulan. Inhibitor kalsineurin dengan atau tanpa kortikosteroid Pasien dengan nefropati membranosa primer adalah kandidat yang sangat baik untuk transplantasi.

Fervenza FC et al; MENTOR Investigators. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous

nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):36–46. [PMID: 31269364]

Floege J et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):268–80. [PMID: 30665568]

PENYAKIT SPEKTRUM NEFROTIK DARI PENYAKIT SISTEMIK

NEFROPATI DIABETES

ESSENSIAL

- Bukti diabetes mellitus, biasanya lebih dari 10 tahun.
- Albuminuria biasanya mendahului penurunan GFR.
- Kerusakan organ akhir lainnya, seperti retinopati, sering terjadi.

Pertimbangan Umum

Nefropati diabetik adalah penyebab paling umum dari ESRD di Amerika Serikat. Insidennya sekitar 30% pada diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2. ESRD jauh lebih mungkin berkembang pada orang dengan diabetes mellitus tipe 1, sebagian karena lebih sedikit komorbiditas dan kematian sebelum ESRD terjadi. Dengan epidemi obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 saat ini, tingkat nefropati diabetik diproyeksikan akan terus meningkat. Pasien yang berisiko lebih tinggi termasuk laki-laki, Afrika Amerika, penduduk asli Amerika, dan mereka yang memiliki riwayat keluarga penyakit ginjal. Angka kematian lebih tinggi pada penderita diabetes dengan penyakit ginjal dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita CKD.

Manifestasi Klinis

Nefropati diabetik berkembang sekitar 10 tahun setelah onset diabetes mellitus. Ini mungkin hadir pada saat diabetes mellitus tipe 2 didiagnosis. Tahap pertama dari nefropati diabetik klasik adalah hiperfiltrasi dengan peningkatan GFR, diikuti dengan

perkembangan mikroalbuminuria (30-300 mg/hari). Dengan perkembangannya, albuminuria meningkat hingga lebih dari 300 mg/hari dan dapat dideteksi pada dipstik urin sebagai proteinuria yang nyata; GFR kemudian menurun dari waktu ke waktu. Skrining tahunan untuk mikroalbuminuria direkomendasikan untuk semua pasien diabetes untuk mendeteksi penyakit pada tahap paling awal; namun, nefropati diabetik dapat, lebih jarang muncul sebagai CKD nonproteinurik.

Lesi yang paling umum pada nefropati diabetik adalah glomerulosklerosis difus, tetapi glomerulosklerosis nodular (nodul Kimmelstiel-Wilson) bersifat patognomonik. Ginjal biasanya membesar. Biopsi ginjal tidak diperlukan pada sebagian besar pasien kecuali ditemukan temuan atipikal, seperti proteinuria onset mendadak, gambaran spektrum nefritik (lihat di atas), proteinuria masif (lebih dari 10 g/hari), gips seluler urin, atau penurunan GFR yang cepat.

Penderita diabetes rentan terhadap penyakit ginjal lainnya. Ini termasuk nekrosis papiler, nefritis

interstisial kronis, dan asidosis tubulus ginjal tipe 4 (hiporeninemia hipoaldosteronemia). Pasien lebih rentan terhadap AKI dari banyak gangguan, termasuk bahan kontras intravena dan penggunaan ACE inhibitor atau ARB secara bersamaan dengan NSAID. Namun, pasien diabetes dengan fungsi ginjal normal tampaknya tidak meningkatkan risiko nefropati kontras. Jika studi kontras sangat penting untuk pasien dengan CKD, hidrasi yang memadai dapat membantu mencegah AKI. Percobaan PRESERVE mendukung penggunaan salin intravena 0,9% (normal), 1-3 mL/kg selama 1-12 jam (biasanya 6 jam) yang diberikan sebelum dan sesudah kontras. Pasien dengan risiko tertinggi untuk nefropati kontras radiografik adalah mereka dengan GFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m².

Tatalaksana

Dengan timbulnya mikroalbuminuria, pengobatan agresif diperlukan. Kontrol glikemik yang ketat harus ditekankan pada awal nefropati diabetik, dengan mengenali risiko hipoglikemia saat

CKD menjadi lanjut (lihat bagian CKD). Target tekanan darah yang direkomendasikan harus disesuaikan dengan masing-masing pasien: berdasarkan uji coba ACCORD, mereka dengan mikroalbuminuria (30-300 mg/hari) dan GFR yang dipertahankan dan mereka dengan CVD yang signifikan kemungkinan besar mengalami sedikit penurunan tekanan darah. Mendapat manfaat dari penurunan tekanan darah jauh di bawah 140/90 mm Hg, meskipun pedoman 2017 dari American Heart Association menganjurkan pengobatan hingga 130/80 mm Hg atau kurang. Mereka dengan proteinuria nyata (terutama lebih dari 1 g/hari) mendapat manfaat dari target kurang dari 130/80 mm Hg. ACE inhibitor dan ARB pada mereka dengan mikroalbuminuria menurunkan tingkat progresi menjadi proteinuria nyata dan memperlambat progresi menjadi ESRD dengan mengurangi tekanan intraglomerulus dan melalui efek antifibrotik; agen ini tidak mutlak diindikasikan pada pasien diabetes tanpa albuminuria. Pasien diabetes, terutama dengan CKD lanjut, berada pada risiko yang relatif tinggi

untuk AKI dan hiperkalemia dengan penghambatan sistem renin angiotensin, sehingga pemantauan untuk hiperkalemia atau penurunan GFR lebih dari 30% dalam 2 minggu inisiasi atau uptitrasi ini terapi adalah bijaksana, dengan pengurangan dosis atau penghentian terapi jika komplikasi ini ditemui. Terapi kombinasi ARB dan ACE inhibitor tidak dianjurkan karena kurangnya kemanjuran dan peningkatan efek samping hiperkalemia dan AKI. Selain efek kardioprotektifnya, inhibitor SGLT, termasuk canagliflozin dan empagliflozin, memperlambat perkembangan nefropati diabetik dini. Penggunaan agen ini mungkin memerlukan pengurangan dosis diuretik pada pasien yang membutuhkan natriuresis, dan mereka tidak boleh digunakan pada CKD lanjut. Pengobatan faktor risiko kardiovaskular lainnya dan obesitas sangat penting. Banyak dengan diabetes memiliki beberapa kondisi komorbiditas; oleh karena itu, pada pasien dengan ESRD yang berlanjut ke dialisis, mortalitas selama 5 tahun pertama tinggi. Namun, pasien yang relatif sehat mendapat manfaat dari transplantasi ginjal.

- Buse JB et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487–93. [PMID: 31857443]
- Niezen S et al. Safety and efficacy of antihyperglycaemic agents in diabetic kidney disease. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019 May 17;2(3):e00072. [PMID: 31294086]
- Perkovic V et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306. [PMID: 30990260]
- Umanath K et al. Update on diabetic nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):884–95. [PMID: 29398179]
- Zelniker TA et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31–9. [PMID: 30424892]

NEFROPATI TERKAIT HIV

Nefropati terkait HIV biasanya muncul dengan sindrom nefrotik dan penurunan GFR pada pasien dengan infeksi HIV aktif. Sebagian besar pasien

adalah keturunan Afrika, kemungkinan karena hubungan polimorfisme APOL1 dengan peningkatan risiko nefropati terkait HIV. Nefropati terkait HIV biasanya dikaitkan dengan jumlah CD4 yang rendah dan AIDS, tetapi juga dapat menjadi gejala awal penyakit HIV. Pasien dengan HIV berisiko terkena penyakit ginjal selain nefropati terkait HIV, seperti toksisitas dari obat antiretroviral (misalnya, tenofovir disoproxil fumarate), penyakit pembuluh darah, dan diabetes, atau penyakit glomerulus yang dimediasi oleh kompleks imun (penyakit kompleks imun HIV).

Nefropati terkait HIV klasik menghasilkan pola cedera FSGS dengan kolaps glomerulus; kerusakan tubulointerstitial yang parah juga dapat terjadi.

Nefropati terkait HIV kurang umum di era skrining HIV dan terapi antiretroviral yang lebih efektif. Penelitian kecil dan tidak terkontrol telah menunjukkan bahwa terapi antiretroviral memperlambat perkembangan penyakit. ACE inhibitor atau ARB dapat digunakan untuk mengontrol tekanan darah dan proteinuria. Biopsi ginjal diperlukan untuk diagnosis dan untuk

menyingkirkan penyebab lain dari disfungsi ginjal. Pasien yang berkembang menjadi ESRD dan dinyatakan sehat adalah kandidat yang baik untuk transplantasi ginjal.

Ekrikpo UE et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Apr 16;13(4):e0195443. [PMID: 29659605]

Hamzah L et al. Optimizing antiretroviral regimens in chronic kidney disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Feb;32(1):1–7. [PMID: 30461453]

Sury K et al. The changing face of human immunodeficiency virus-mediated kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 May;26(3):185–97. [PMID:31202391]

Swanepoel CR et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):545–59. [PMID: 29398134]

AMILOIDOSIS GINJAL

Amiloidosis disebabkan oleh deposisi jaringan dari protein yang terlipat secara abnormal (amiloid). Beberapa protein yang berbeda dapat membentuk fibril amiloid. Amiloidosis primer, atau amiloidosis

AL, adalah bentuk yang paling umum dan disebabkan oleh diskrasia sel plasma yang menyebabkan produksi berlebih dan deposisi rantai ringan Ig monoklonal (lihat Bab 13). Amiloidosis sekunder, atau amiloidosis AA, hasil dari penyakit inflamasi kronis seperti rheumatoid arthritis, penyakit radang usus, atau infeksi kronis; dalam kasus ini, ada deposisi reaktan fase akut, protein amiloid A serum. Bentuk amiloidosis lain yang kurang umum mungkin ditemui.

Proteinuria, penurunan GFR, dan sindrom nefrotik merupakan gejala dan tanda keterlibatan ginjal pada amiloidosis; bukti keterlibatan organ lain, seperti jantung, adalah umum. Elektroforesis protein serum dan urin harus dilakukan sebagai tes skrining; jika lonjakan monoklonal ditemukan pada keduanya, rantai ringan bebas serum harus dihitung. Ginjal yang terkena amiloid seringkali lebih besar dari 10 cm. Secara patologis, glomeruli diisi dengan endapan amorf yang menunjukkan birefringence hijau dengan pewarnaan merah Kongo.

Amiloidosis AL berkembang menjadi ESRD dalam rata-rata 2-3 tahun. Kelangsungan hidup lima tahun secara keseluruhan kurang dari 20%, dengan kematian terjadi akibat ESRD dan penyakit jantung. Pengobatan standar adalah kombinasi melphalan, kortikosteroid, dan bortezomib inhibitor proteosome. Pengurangan lebih besar dari 90% dalam tingkat rantai cahaya bebas serum berkorelasi dengan peningkatan hasil ginjal. Transplantasi melphalan dan sel induk dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi (45%), tetapi dapat menginduksi remisi pada 80% orang yang selamat; namun, hanya sedikit pasien yang memenuhi syarat untuk perawatan ini. Pada AA amiloidosis, remisi dapat terjadi jika penyakit yang mendasarinya diobati. Transplantasi ginjal adalah pilihan.

Hogan JJ et al. Dysproteinemia and the kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 Dec;74(6):822–36. [PMID: 31331759]

Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Sep 1;34(9):1460–6. [PMID: 30299492]

PENYAKIT TUBOINTERSTITIAL

Penyakit tubulointerstisial mungkin akut atau kronis. Penyakit akut paling sering dikaitkan dengan obat-obatan, agen infeksi, dan gangguan reumatologi sistemik. Edema interstisial, infiltrasi dengan neutrofil polimorfonuklear, dan ATN yang menyertai dapat terlihat. (Lihat Cedera Ginjal Akut, di atas, dan Tabel 22-9.) Penyakit kronis dikaitkan dengan gangguan dari faktor akut atau gangguan progresif tanpa penyebab akut yang jelas. Terdapat fibrosis interstisial dan atrofi tubulus, dengan dominasi sel mononuklear. Gangguan kronis dijelaskan di bawah ini.

Tabel 22-9. Penyebab Nefritis tubulointerstisial akut
--

Antibiotik

Beta-laktam, metisilin, penisilin, ampicilin,
sefalosporin

Siprofloksasin

Eritromisin

Sulfonamid (TMP-SMX, diuretic tiazid dan loop)

Tetrasiklin

Vankomisin

Etambutol

Rifampin

OAINS

Diuretik

Tiazid

Furosemid

Lainnya

Allupurinol

Simetidin

Fenitoin

PPI

Bakteria

Streptokokus

Corynebacterium diphtheriae

Legionella

Virus

Ebstein-Barr

Lainnya

Mikoplasma

Riketsia risketsii

Leptospira ikterohaemoragia

Toksoplasma

Tubulointerstitial nefritis-uveitis

PENYAKIT TUBOINTERSTITIAL KRONIK

ESSENSIAL

- Ukuran ginjal kecil dan mengerut.
- Penurunan kemampuan konsentrasi urin.
- Asidosis metabolik hiperkloremik.
- GFR berkurang.

Pertimbangan Umum

Penyebab paling umum dari penyakit tubulointerstitial kronis adalah **uropati obstruktif**, yang dapat terjadi akibat obstruksi yang berkepanjangan atau berulang. Penyebab utamanya adalah penyakit prostat pada pria; kalkulus ureter dalam satu ginjal yang berfungsi; batu ureter bilateral; karsinoma serviks, usus besar, atau kandung kemih; dan tumor retroperitoneal atau fibrosis.

Nefropati refluks dari **refluks vesikoureteral** terutama merupakan gangguan masa kanak-kanak dan terjadi ketika urin mengalir mundur dari kandung kemih ke ginjal selama berkemih. Ini adalah penyebab paling umum kedua penyakit tubulointerstitial kronis. Ini terjadi sebagai akibat dari sfingter vesikoureteral yang tidak kompeten. Urine dapat ekstrasvasasi ke interstitium, memicu respons inflamasi yang mengarah ke fibrosis dari waktu ke waktu. Respon inflamasi disebabkan oleh bakteri atau komponen urin normal.

Nefropati analgesik paling sering terlihat pada pasien yang menelan obat nyeri dalam jumlah besar. Obat-obatan yang menjadi perhatian adalah

phenacetin, parasetamol, aspirin, dan NSAID lainnya; acetaminophen adalah penyebab yang mungkin tetapi kurang pasti. Menelan setidaknya 1 g / hari selama 3 tahun analgesik ini dianggap perlu untuk disfungsi ginjal untuk berkembang, dan kebanyakan pasien terlalu meremehkan penggunaan analgesik mereka. Gangguan ini paling sering terjadi pada individu yang menggunakan analgesik untuk sakit kepala kronis, nyeri otot, dan radang sendi; jenis kelamin perempuan, usia yang lebih tua, dan malnutrisi merupakan faktor risiko untuk nefropati analgesik. Inflamasi tubulointerstisial dan nekrosis papiler terlihat pada pemeriksaan patologis. Ujung papiler dan konsentrasi medula dalam dari beberapa analgesik sepuluh kali lipat lebih tinggi daripada di korteks ginjal. Phenacetin—yang pernah menjadi penyebab umum gangguan ini dan sekarang jarang tersedia—dimetabolisme di papila oleh jalur prostaglandin hidroperoksidase menjadi intermediet reaktif yang berikatan kovalen dengan makromolekul sel interstitial, menyebabkan nekrosis. Aspirin dan NSAID lainnya dapat menyebabkan kerusakan

metabolisme zat antara aktif, yang dapat menyebabkan nekrosis sel. Obat ini juga menurunkan aliran darah meduler (melalui penghambatan sintesis prostaglandin) dan menurunkan kadar glutathione, yang diperlukan untuk detoksifikasi.

Paparan lingkungan terhadap **logam berat**—seperti timbal, kadmium, merkuri, dan bismut—jarang terjadi sekarang di Amerika Serikat tetapi dapat menyebabkan penyakit tubulointerstitial. Individu yang berisiko terkena penyakit tubulointerstitial yang diinduksi timbal adalah mereka yang terpapar di tempat kerja (misalnya, tukang las yang bekerja dengan cat berbahan dasar timbal) dan peminum alkohol yang disuling dalam radiator mobil (pengguna wiski (“moonshine”). Timbal disaring oleh glomerulus dan diangkut melintasi tubulus berbelit-belit proksimal, di mana ia terakumulasi dan menyebabkan kerusakan sel. Arteriol berserat dan jaringan parut kortikal juga menyebabkan ginjal rusak. Disfungsi tubulus proksimal akibat paparan kadmium dapat menyebabkan hiperkalsiuria dan nefrolitiasis.

Suatu bentuk penyakit tubulointerstitial kronis yang secara tidak proporsional mempengaruhi pekerja pertanian laki-laki di Amerika Tengah merupakan penyebab penting ESRD. Sementara patofisiologi yang tepat masih belum diketahui, istilah **nefropati Mesoamerika** diterapkan untuk mencerminkan wilayah geografis di mana penyakit ini terjadi. Individu yang terkena cenderung berusia 30-50 tahun tanpa diabetes, hipertensi, atau penyebab lain dari penyakit ginjal yang bekerja di bawah kondisi panas, terutama di ladang tebu atau kapas, dan dengan demikian rentan terhadap dehidrasi.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Poliuria sering terjadi karena kerusakan tubulus menyebabkan diabetesinsipidus nefrogenik, kemungkinan akibat insensitivitas vasopresin. Penipisan volume juga dapat terjadi sebagai akibat dari defek pemborosan garam pada beberapa individu.

Pasien dapat menjadi hiperkalemia karena GFR lebih rendah dan tubulus distal menjadi resisten

aldosteron. Asidosis tubulus ginjal hiperkloremik adalah karakteristik dari asidosis tubulus ginjal tipe 1 atau tipe 4. Lebih jarang, asidosis tubulus ginjal proksimal (tipe 2) terjadi karena kerusakan tubulus proksimal langsung. Penyebab asidosis tubulus ginjal ada tiga: (1) penurunan produksi amonia, (2) ketidakmampuan untuk mengasamkan tubulus distal, dan (3) pembuangan bikarbonat tubulus proksimal. Urinalisis tidak spesifik, berbeda dengan yang terlihat pada nefritis interstisial akut; beberapa sel dapat terlihat, dan gips lilin lebar sering terlihat. Proteinuria biasanya kurang dari 2 g/hari (karena ketidakmampuan tubulus proksimal untuk menyerap kembali protein yang dapat disaring secara bebas).

B. Temuan Khusus

1. Uropati obstruktif

Pada obstruksi parsial, pasien dapat menunjukkan poliuria (dari kerusakan tubulus) atau oliguria (karena penurunan GFR). Azotemia dan hipertensi (karena peningkatan produksi renin-angiotensin) biasanya ada. Pemeriksaan abdomen, rektal, dan genitourinaria dapat

membantu. Urinalisis dapat menunjukkan hematuria, piuria, dan bakteriuria tetapi seringkali hambar. Ultrasonografi abdomen dapat mendeteksi lesi massa, hidroureter, dan hidronefrosis. CT scan dan MRI memberikan informasi yang lebih rinci dan dapat dipertimbangkan jika kecurigaan klinis tetap ada meskipun USG normal.

2. Refluks vesikoureter

biasanya didiagnosis pada usia muda anak-anak dengan riwayat infeksi saluran kemih berulang; itu juga dapat berkembang setelah transplantasi ginjal. Entitas ini dapat dideteksi sebelum lahir melalui skrining ultrasonografi janin atau setelah lahir melalui cystourethrography berkemih. Lebih jarang, entitas ini tidak didiagnosis sampai masa remaja atau dewasa muda ketika pasien datang dengan hipertensi dan proteinuria substansial, yang tidak biasa pada sebagian besar penyakit tubulus. Pada titik ini, USG ginjal atau IVP dapat menunjukkan jaringan parut ginjal dan hidronefrosis. IVP relatif

dikontraindikasikan pada pasien dengan disfungsi ginjal yang berisiko lebih tinggi untuk nefropati kontras. Meskipun biasanya tidak diperlukan, biopsi ginjal pada pasien dengan refluks vesikoureteral biasanya menunjukkan jaringan parut nonspesifik pada tubulointerstitium dan glomeruli. Meskipun sebagian besar kerusakan terjadi sebelum usia 5 tahun, kerusakan ginjal progresif pada ESRD berlanjut sebagai akibat dari gangguan awal.

3. Analgesik

Pasien dapat menunjukkan hematuria, proteinuria ringan, poliuria (dari kerusakan tubulus), anemia (dari perdarahan GI atau defisiensi eritropoietin), dan piuria steril. Papila yang terkelupas dapat ditemukan dalam urin ketika nekrosis papiler terjadi. IVP mungkin berguna untuk mendeteksi hal ini—kontras akan mengisi area papila yang terkelupas, meninggalkan tanda “bayangan cincin” di ujung papiler. Namun, IVP jarang digunakan pada pasien dengan disfungsi ginjal yang signifikan,

mengingat kebutuhan akan pewarna dan risiko AKI terkait.

4. Logam Berat

Kerusakan tubulus proksimal akibat pajanan timbal dapat menyebabkan penurunan sekresi asam urat, yang mengakibatkan hiperurisemia dan asam urat saturnin. Pasien umumnya adalah hipertensi. Diagnosis paling andal dilakukan dengan tes khelasi kalsium dinatrium edetat (EDTA). Ekskresi urin lebih dari 600 mg timbal dalam 24 jam setelah 1 g EDTA menunjukkan paparan timbal yang berlebihan. Disfungsi tubulus proksimal dari kadmium dapat menyebabkan hiperkalsiuria dan nefrolitiasis.

5. Nefropati Mesoamerika

Selain proteinuria tingkat rendah, hiperurisemia dan hipokalemia secara konsisten (tetapi tidak secara universal) diidentifikasi di antara individu yang terkena. Pada biopsi ginjal, cedera tubulointerstitial kronis dapat disertai dengan area iskemia glomerulus meskipun perubahan vaskular sangat ringan.

Tatalaksana

Pengobatan pertama-tama tergantung pada identifikasi gangguan yang bertanggung jawab atas disfungsi ginjal. Derajat fibrosis interstisial yang telah berkembang dapat membantu memprediksi pemulihan fungsi ginjal. Begitu ada bukti kehilangan parenkim (ginjal kecil yang menyusut atau fibrosis interstisial pada biopsi), hanya sedikit yang dapat mencegah perkembangan menjadi ESRD. Perawatan kemudian diarahkan pada manajemen medis. Disfungsi tubulus mungkin memerlukan restriksi kalium dan fosfor serta suplementasi natrium, kalsium, atau bikarbonat.

Jika ada hidronefrosis, obstruksi harus segera dihilangkan. Obstruksi yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan tubulus lebih lanjut—khususnya pada nefron distal—yang mungkin ireversibel meskipun obstruksi telah hilang. Baik koreksi bedah refluks maupun terapi medis dengan antibiotik tidak dapat mencegah kerusakan ESRD setelah jaringan parut ginjal terjadi.

Pasien dengan dugaan nefropati timbal harus melanjutkan terapi khelasi dengan EDTA jika tidak ada bukti kerusakan ginjal ireversibel (misalnya, jaringan parut ginjal atau ginjal kecil). Paparan terus menerus harus dihindari.

Pengobatan nefropati analgesik memerlukan penghentian semua analgesik. Stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal dapat terjadi jika fibrosis interstisial yang signifikan tidak ada. Memastikan pemenuhan volume selama paparan analgesik mungkin juga memiliki beberapa efek menguntungkan.

Pasien dengan nefropati Mesoamerika harus dikonseling untuk tetap cukup terhidrasi dan, jika mungkin, meminimalkan paparan panas. NSAID harus dihindari karena efek hemodinamiknya (penurunan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus), yang dapat memperburuk cedera ginjal pada keadaan deplesi volume dan iklim panas.

Indikasi Rujuk

- Pasien dengan CKD stadium 3-5 harus dirujuk ke ahli nefrologi jika dicurigai adanya penyakit tubulointerstisial. Kasus terpilih lainnya dari CKD stadium 1-2 juga harus dirujuk.
- Pasien dengan kelainan urologi harus dirujuk ke ahli urologi.

Madero M et al. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jul;26(4):296–302. [PMID: 28426518]

Perazella MA. Clinical approach to diagnosing acute and chronic tubulointerstitial disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Mar;24(2):57–63. [PMID: 28284380]

PENYAKIT KISTIK GINJAL

Kista ginjal adalah rongga berlapis epitel yang berisi cairan atau bahan semipadat yang berkembang terutama dari elemen tubulus ginjal. Satu atau lebih kista sederhana ditemukan pada 50% individu di atas usia 50 tahun. Mereka jarang bergejala dan memiliki

sedikit signifikansi klinis. Sebaliknya, penyakit kistik umum berhubungan dengan kista yang tersebar di seluruh korteks dan medula kedua ginjal dan dapat berkembang menjadi ESRD (Tabel 22-10).

Tabel 22-10. Manifestasi klinis penyakit ginjal kistik

	Kista ginjal sederhana	Kista ginjal didapat	Penyakit ginjal polikistik	<i>Medullary sponge kidney</i>	Kista medula ginjal
Prevalensi	umum	Pasien dialisis	1:1000	1:5000	jarang
Pola penurunan	-	-	Autosomal dominan	-	Autosomal dominan
Usia onset	20-40 tahun	40-60 tahun	dewasa
Ukuran ginjal	Normal	Kecil	Besar	Normal	Kecil
Lokasi kista	Korteks dan medula	Korteks dan medula	Korteks dan medula	Duktus kolektivus	Perbatasan kortikomedula
Hematuria	Kadang-kadang	Kadang-kadang	Umum	Jarang	Jarang
Hipertensi	Tidak ada	bervariasi	Umum	Tidak ada	Tidak ada
Komplikasi terkait	Tidak ada	Adenokarsinoma dalam kista	Kista hepatik, ISK, batu ginjal,	Batu ginjal, ISK	Poliuria, <i>salt-wasting</i>

			aneurisma serebral		
Gagal ginjal	Tidak pernah	Selalu	Sering	Tidak pernah	Selalu

KISTA SEDERHANA ATAU SOLITER

Kista sederhana menyumbang 65-70% dari semua massa ginjal. Mereka umumnya ditemukan di korteks luar dan mengandung cairan yang konsisten dengan ultrafiltrat plasma. Sebagian besar ditemukan secara kebetulan pada pemeriksaan ultrasonografi. Kista sederhana biasanya tidak menunjukkan gejala tetapi dapat terinfeksi.

Tujuan diagnostik utama dengan kista sederhana adalah untuk membedakannya dari keganasan, abses, atau penyakit ginjal polikistik. Penyakit kistik ginjal dapat berkembang pada pasien dialisis dan berpotensi berkembang menjadi keganasan. Ultrasound dan CT scan adalah prosedur yang direkomendasikan untuk mengevaluasi massa ini. Kista sederhana harus memenuhi tiga kriteria sonografi untuk dianggap jinak: (1) bebas gema, (2) massa berbatas tegas dengan dinding halus, dan (3) dinding belakang yang

menonjol (menunjukkan transmisi yang baik melalui kista). Kista kompleks dapat memiliki dinding tebal, kalsifikasi, komponen padat, dan ekogenisitas campuran. Pada CT scan, kista sederhana harus memiliki dinding tipis halus yang berbatas tegas dan tidak boleh membesar dengan media kontras. Karsinoma sel ginjal akan meningkat tetapi biasanya kepadatannya lebih rendah daripada parenkim lainnya. Arteriografi juga dapat digunakan untuk mengevaluasi massa sebelum operasi. Karsinoma sel ginjal adalah hipervaskular pada 80%, hipovaskular pada 15%, dan avaskular pada 5% kasus.

Jika kista jinak, evaluasi ulang berkala adalah standar perawatan. Jika lesi tidak konsisten dengan kista sederhana, konsultasi urologi dan kemungkinan eksplorasi bedah dianjurkan.

Cramer MT et al. Cystic kidney disease: a primer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Jul;22(4):297–305. [PMID: 26088074]

PENYAKIT GINJAL POLIKISTIK AUTOSOMAL DOMINAN

ESSENSIAL

- Kista multipel di kedua ginjal; jumlah kista tergantung pada usia pasien.
- Kombinasi hipertensi dan ginjal besar yang teraba menunjukkan penyakit.
- Kelainan kromosom autosomal dominan hadir pada beberapa pasien.

Pertimbangan Umum

Penyakit ginjal polikistik adalah salah satu penyakit keturunan yang paling umum di Amerika Serikat, mempengaruhi 500.000 orang, atau 1 dari 800 kelahiran hidup. ESRD berkembang pada usia 60 tahun pada 50% pasien. Penyakit ini memiliki penetrasi variabel tetapi menyumbang 10% dari pasien dialisis di Amerika Serikat. Setidaknya dua gen menjelaskan gangguan ini: ADPKD1 pada lengan pendek kromosom 16 (85-90% pasien) dan ADPKD2 pada kromosom 4 (10-15%). Pasien

dengan mutasi PKD2 memiliki perkembangan penyakit yang lebih lambat dan harapan hidup yang lebih lama dibandingkan dengan PKD1. Kasus sporadis lain tanpa mutasi ini juga dikenali.

Manifestasi Klinis

Nyeri perut atau pinggang dan hematuria mikroskopis atau kotor hadir pada kebanyakan pasien. Riwayat infeksi saluran kemih dan nefrolitiasis sering terjadi. Sebuah riwayat keluarga hadir dalam 75% kasus, dan lebih dari 50% pasien memiliki hipertensi yang mungkin mendahului manifestasi klinis penyakit. Pasien memiliki ginjal yang besar yang mungkin teraba pada pemeriksaan abdomen. Kombinasi hipertensi dan massa perut harus menunjukkan penyakit ini. Empat puluh sampai 50 persen memiliki kista hati bersamaan; kista pankreas dan limpa dapat terjadi. Hemoglobin cenderung dipertahankan sebagai akibat dari produksi eritropoietin oleh kista. Urinalisis dapat menunjukkan hematuria dan subnefrotik. Pada pasien dengan riwayat keluarga yang dikonfirmasi PKD1,

ultrasonografi menegaskan diagnosis dua atau lebih kista pada pasien di bawah usia 30 tahun (sensitivitas 88,5%), dua atau lebih kista di setiap ginjal pada pasien berusia 30-59 tahun (sensitivitas 100 %), dan empat atau lebih kista di setiap ginjal pada pasien berusia 60 tahun atau lebih adalah diagnostik untuk penyakit ginjal polikistik autosomal dominan. Yang penting, kriteria ini tidak berlaku untuk individu tanpa riwayat keluarga yang diketahui; pasien tanpa riwayat keluarga penyakit ginjal polikistik memerlukan evaluasi diagnostik tambahan termasuk CT scan, yang mengungkapkan kista yang tak terhitung dalam kasus penyakit ginjal polikistik (Gambar 22-6); adanya kista hepatic multipel dapat membantu menegaskan diagnosis. Dalam beberapa kasus, pengujian genetik untuk mutasi ADPKD1 dan ADPKD2 mungkin diperlukan.



Gambar 22–6. Penyakit ginjal polikistik. CT scan menunjukkan ginjal polikistik bilateral pada wanita 43 tahun yang datang dengan hipertensi yang baru didiagnosis dan hematuria mikroskopis. (Digunakan, dengan izin, dari Michael Freckleton, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. *The Color Atlas of Family Medicine*, edisi ke-2. McGraw-Hill, 2013.)

Komplikasi & Tatalaksana

A. Nyeri

Nyeri perut atau pinggang disebabkan oleh infeksi, perdarahan ke dalam kista, dan nefrolitiasis. Istirahat di tempat tidur dan analgesik dianjurkan.

Dekompresi kista dapat membantu mengatasi nyeri kronis.

B. Hematuria

Hematuria kotor paling sering disebabkan oleh ruptur kistik ke dalam pelvis ginjal, tetapi dapat juga disebabkan oleh batu ginjal atau infeksi saluran kemih. Hematuria biasanya sembuh dalam 7 hari dengan tirah baring dan hidrasi. Pendarahan berulang harus menunjukkan kemungkinan karsinoma sel ginjal yang mendasari, terutama pada pria di atas usia 50 tahun.

C. Infeksi Ginjal

Kista ginjal yang terinfeksi harus dicurigai pada pasien yang mengalami nyeri pinggang, demam, dan leukositosis. Yang penting, urinalisis mungkin normal jika kista tidak berhubungan langsung dengan saluran kemih. CT scan dapat membantu karena kista yang terinfeksi mungkin mengalami peningkatan ketebalan dinding. Infeksi kista bakteri **sulit** diobati. Antibiotik dengan penetrasi kistik (misalnya, fluoroquinolones [ciprofloxacin, 500 mg setiap 12 jam atau levofloxacin, 500 mg sekali sehari jika GFR normal],

atau tablet kekuatan ganda trimetoprim-sulfametoksazol dua kali sehari) harus digunakan.

D. Nefrolitiasis

Hingga 20% pasien memiliki batu ginjal, terutama kalsium oksalat. Hidrasi (2–3 L/hari) dianjurkan untuk mencegah pengendapan batu.

E. Hipertensi

Lima puluh persen pasien memiliki hipertensi pada saat datang, dan itu akan berkembang pada sebagian besar pasien selama perjalanan penyakit. Iskemia yang diinduksi kista tampaknya menyebabkan aktivasi sistem renin-angiotensin, dan dekomresi kista dapat menurunkan tekanan darah untuk sementara. Hipertensi harus diobati dengan ACE inhibitor atau ARB sebagai obat pilihan jika ditoleransi; uji coba terkontrol secara acak membandingkan kontrol agresif (tekanan darah 95-110/60-75 mm Hg) dengan perawatan biasa (tekanan darah 120-130/70-80 mm Hg) menunjukkan bahwa kontrol agresif memperlambat peningkatan volume ginjal tetapi tidak penurunan di GFR.

F. Aneurisme Serebral

Sekitar 10-15% dari pasien ini memiliki aneurisma arteri di lingkaran Willis. Skrining arteriografi tidak dianjurkan kecuali pasien memiliki riwayat keluarga aneurisma, bekerja dalam profesi berisiko tinggi (seperti pilot maskapai penerbangan), atau sedang menjalani operasi elektif dengan risiko tinggi berkembangnya hipertensi perioperatif sedang hingga berat.

G. Komplikasi Lain

Masalah vaskular termasuk prolaps katup mitral pada hingga 25% pasien, aneurisma aorta, dan kelainan katup aorta. Divertikula kolon lebih sering terjadi pada pasien dengan ginjal polikistik.

Prognosis

Pertumbuhan kista pada penyakit ginjal polikistik dianggap sensitif terhadap produksi AMP siklik, yang dirangsang oleh hormon vasopresin. Memang, antagonis reseptor vasopresin menurunkan laju perubahan total volume ginjal dan penurunan eGFR, dan salah satu obat tersebut (tolvaptan) disetujui FDA untuk pengobatan penyakit ginjal

polistik dominan autosomal. Konsumsi banyak air akan memiliki efek fisiologis yang sama pada vasopresin, dan pasien harus didorong untuk minum setidaknya 2 L air setiap hari. Agen lain seperti octreotide, sirolimus, dan inhibitor tirosin kinase menurunkan laju pertumbuhan kista tetapi tidak menurunkan fungsi ginjal. Menghindari kafein dapat mencegah pembentukan kista karena efek pada protein G-coupled. Pengobatan hipertensi dan diet rendah protein dapat memperlambat perkembangan penyakit, meskipun hal ini tidak terbukti secara definitif.

Chebib FT et al. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov 7;13(11):1765–76. [PMID: 30049849]

Cornec-Le Gall E et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):919–35. [PMID: 30819518]

MEDULLARY SPONGE KIDNEY

Penyakit ini adalah kelainan yang relatif umum dan jinak yang hadir saat lahir dan biasanya tidak

didiagnosis sampai dekade keempat atau kelima. Hal ini dapat disebabkan oleh mutasi autosomal dominan pada gen MCKD1 atau MCKD2 pada kromosom 1 dan 16, masing-masing. Ginjal memiliki pembesaran ireguler yang nyata pada duktus kolektivus meduler dan interpapiler. Ini terkait dengan kista meduler yang menyebar, memberikan penampilan "keju Swiss" di daerah ini.

Manifestasi Klinis

Ginjal spons meduler dapat muncul dengan hematuria makroskopis atau mikroskopis, infeksi saluran kemih berulang, atau nefrolitiasis. Kelainan yang umum adalah penurunan kemampuan pemekatan urin dan nefrokalsinosis; yang kurang umum adalah asidosis tubulus ginjal distal tipe 1 yang tidak lengkap. Diagnosis dapat dibuat dengan CT, yang menunjukkan dilatasi kistik dari tubulus pengumpul distal dengan penampilan lurik, dan kalsifikasi pada sistem pengumpul ginjal.

Tatalaksana

Tidak ada terapi yang diketahui. Asupan cairan yang cukup (2 L/hari) membantu mencegah pembentukan batu. Jika terdapat hiperkalsiuria, diuretik tiazide direkomendasikan karena menurunkan ekskresi kalsium. Terapi alkali dianjurkan jika ada asidosis tubulus ginjal.

Prognosis

Fungsi ginjal terpelihara dengan baik kecuali ada komplikasi dari infeksi saluran kemih berulang dan nefrolitiasis.

Meola M et al. Clinical scenarios in chronic kidney disease: cystic renal diseases. *Contrib Nephrol.* 2016;188:120–30. [PMID: 27169740]

Sun H et al. Safety and efficacy of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the treatment of patients with medullary sponge kidney. *Urolithiasis.* 2016 Oct;44(5):421–6. [PMID: 26671346]

**PENYAKIT MULTISISTEM DENGAN BERBAGAI
KETERLIBATAN GINJAL**

MIELOMA SEL PLASMA

Myeloma sel plasma adalah keganasan sel plasma (lihat Bab 13) yang dapat menyebabkan berbagai gangguan ginjal. "Ginjal mieloma" (secara resmi disebut nefropati cor) adalah penyakit ginjal yang paling umum pada mieloma sel plasma dan terjadi ketika imunoglobulin rantai ringan (protein Bence Jones) dalam urin menyebabkan toksisitas ginjal dan obstruksi tubulus dengan mengendap di tubulus distal. Myeloma sel plasma juga dapat menyebabkan sindrom Fanconi, suatu asidosis tubulus ginjal proksimal tipe 2 yang ditandai dengan hipofosfatemia dan glikosuria yang tidak sesuai. Proteinuria pada ginjal myeloma secara eksklusif berbentuk tabung; karenanya, temuan dipstick urin minimal karena proteinuria glomerulus tidak ada. Hiperkalsemia dan hiperurisemia sering terlihat. Amiloidosis glomerulus dapat berkembang pada pasien dengan mieloma sel plasma; pada pasien ini, tes protein dipstick positif karena penipisan proses kaki sel epitel glomerulus dan albumin "tumpah" ke

dalam kapsul Bowman dengan albuminuria yang dihasilkan; hematuria mungkin ada atau tidak ada. Kondisi lain yang mengakibatkan disfungsi ginjal termasuk infiltrasi sel plasma pada parenkim ginjal dan sindrom hiperviskositas yang mengganggu aliran darah ginjal. Kehadiran penyakit ginjal terkait myeloma tidak dengan sendirinya menghalangi penggunaan pewarna kontras untuk studi pencitraan; kewaspadaan standar untuk penggunaan kontras intravena dan gadolinium pada pasien dengan penurunan GFR berlaku untuk pasien dengan penyakit ginjal terkait mieloma. Terapi untuk AKI (lihat Cedera Ginjal Akut, di atas) yang dikaitkan dengan myeloma sel plasma meliputi koreksi hiperkalsemia, peningkatan volume, dan kemoterapi untuk keganasan yang mendasarinya. Plasmapheresis telah diusulkan untuk mengurangi beban protein monoklonal yang bersirkulasi, tetapi hasilnya tidak jelas dan penggunaannya masih kontroversial.

Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and

management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016 May1;34(13):1544–57. [PMID: 26976420]

Hogan JJ et al. Dysproteinemia and the kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 Dec;74(6):822–36. [PMID: 31331759]

Sethi S et al. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1810–23. [PMID: 29703839]

PENYAKIT SEL SABIT

Disfungsi ginjal yang berhubungan dengan penyakit sel sabit paling sering disebabkan oleh sel darah merah sabit di medula ginjal karena tekanan oksigen yang rendah dan hipertonisitas. Kongesti dan stasis menyebabkan perdarahan, inflamasi interstisial, dan infark papiler dengan akibat nekrosis. Secara klinis, hematuria sering terjadi, dan proteinuria dapat ditemukan dengan baik, menandakan prognosis yang lebih buruk. Kerusakan kapiler ginjal juga menyebabkan berkurangnya kemampuan berkonsentrasi. Isosthenuria (osmolalitas urin sama dengan serum) adalah rutin, dan pasien dapat dengan mudah mengalami

dehidrasi. Kelainan ini juga ditemui pada pasien dengan sifat sel sabit. Glomerulopati sel sabit kurang umum tetapi akan berkembang menjadi ESRD. Manifestasi klinis utamanya adalah proteinuria. Perawatan yang optimal membutuhkan hidrasi yang memadai dan pengendalian penyakit sel sabit.

Derebail VK et al. Progressive decline in estimated GFR in patients with sickle cell disease: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2019 Jul;74(1):47–55. [PMID: 30797615]

Liem RI et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3867–97. [PMID: 31794601]

Naik RP et al. The spectrum of sickle hemoglobin-related nephropathy: from sickle cell disease to sickle trait. *Expert Rev Hematol.* 2017 Dec;10(12):1087–94. [PMID: 29048948]

TUBERKULOSIS

Tuberkulosis ginjal biasanya hasil dari penyebaran hematogen dan merupakan entitas yang kurang terdiagnosis. Diperkirakan hingga 20% pasien dengan tuberkulosis ekstrapulmonal memiliki keterlibatan urogenital, dimana ginjal paling sering

terkena. Secara klinis, manifestasi ginjal klasik tuberkulosis adalah adanya piuria mikroskopis dengan kultur urin steril—atau “piuria steril”. Lebih sering, bakteri lain juga hadir, dan hematuria mikroskopis dapat hidup berdampingan. Kultur urin adalah standar emas untuk diagnosis; tiga sampai enam spesimen midstream pagi pertama harus dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas. Meskipun biasanya tidak diperlukan untuk memastikan diagnosis, biopsi ginjal akan menunjukkan peradangan granulomatosa. Nekrosis papiler dan kavitas parenkim ginjal lebih jarang terjadi, seperti halnya striktur dan kalsifikasi ureter. Terapi obat yang memadai dapat menghasilkan resolusi keterlibatan ginjal.

Figueiredo AA et al. Urogenital tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017 Jan;5(1). [PMID: 28087922]

Muneer A et al. Urogenital tuberculosis—epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019 Oct;16(10):573–98. [PMID: 31548730]

GOUT & GINJAL

Penurunan ekskresi asam urat dan lebih rentan terhadap serangan artritis gout. Tergantung Ginjal merupakan organ utama untuk ekskresi asam urat. Pasien dengan disfungsi tubulus proksimal mengalami pada pH dan konsentrasi asam urat, deposisi dapat terjadi di tubulus, interstitium, atau saluran kemih. Semakin basa pH interstitium menyebabkan pengendapan garam urat, sedangkan lingkungan asam dari tubulus dan saluran kemih menyebabkan pengendapan kristal asam urat pada konsentrasi tinggi.

Tiga kelainan yang sering terlihat: (1) nefrolitiasis asam urat, (2) nefropati asam urat akut, dan (3) nefropati urat kronis. Disfungsi ginjal dengan nefrolitiasis asam urat berasal dari fisiologi obstruktif. Nefropati asam urat akut muncul mirip dengan nefritis tubulointerstitial akut dengan toksisitas langsung dari kristal asam urat. Nefropati urat kronis disebabkan oleh deposisi kristal urat dalam media basa interstitium; ini dapat menyebabkan fibrosis dan atrofi. Secara

epidemiologis, hiperurisemia dan asam urat telah dikaitkan dengan hasil kardiovaskular yang lebih buruk.

Pengobatan antara serangan gout melibatkan penghindaran makanan dan obat-obatan yang menyebabkan hiperurisemia (lihat Bab 20), hidrasi agresif, dan terapi penurun asam urat (seperti dengan allopurinol dan febuxostat). Tiga gangguan yang disebutkan di atas terlihat baik pada “produsen berlebih” dan “kurang ekskretor” asam urat. Situasi terakhir mungkin tampak berlawanan dengan intuisi; namun, pasien ini memiliki urin hiperasam, yang menjelaskan pengendapan kristal asam urat yang relatif tidak larut. Bagi mereka dengan nefrolitiasis asam urat, asupan cairan harus melebihi 3 L/hari, dan penggunaan agen alkalinisasi urin dapat dipertimbangkan. Pasien dengan hiperurisemia yang tidak memiliki riwayat gout atau nefrolitiasis asam urat sebaiknya tidak menerima terapi penurun urat.

Johnson RJ et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular

disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851–65. [PMID: 29496260]

Singh JA et al. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1669–78. [PMID: 28584186]

FIBROSIS SISTEMIK NEFROGENIK

Fibrosis sistemik nefrogenik adalah gangguan multisistem yang hanya terlihat pada pasien dengan CKD (terutama dengan eGFR kurang dari 15 mL/min/1,73 m², tetapi jarang dengan GFR 15-29 mL/min/1,73 m²), AKI, dan setelah ginjal transplantasi. Secara histopatologi, ada peningkatan sel spindel dermal yang positif untuk CD34 dan prokolagen I. Berkas kolagen dengan musin dan serat elastis juga dicatat.

Fibrosis sistemik nefrogenik pertama kali dikenali pada pasien hemodialisis pada tahun 1997 dan telah sangat terkait dengan penggunaan agen kontras yang mengandung gadolinium. Insiden diproyeksikan menjadi 1-4% pada populasi risiko

tertinggi (ESRD) yang telah menerima gadolinium, dan lebih rendah pada pasien dengan disfungsi ginjal yang kurang parah. Meyakinkan, insiden telah menurun dari waktu ke waktu dan diperkirakan hasil dari modifikasi persiapan gadolinium serta hati-hati mengidentifikasi individu yang harus menghindari paparan sama sekali. Ada peringatan FDA mengenai penghindaran agen ini untuk pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL/min/1.73 m².

Manifestasi Klinis

Fibrosis sistemik nefrogenik mempengaruhi beberapa sistem organ, termasuk kulit, otot, paru-paru, dan sistem kardiovaskular. Manifestasi yang paling umum adalah gangguan kulit fibrosing yang melemahkan yang dapat berkisar dari papula toeritematosa berwarna kulit, yang menyatu menjadi bercak berotot. Kulit bisa menjadi tebal dan berkayu di area tersebut dan terasa nyeri di luar proporsi temuan pada pemeriksaan

Tatalaksana

Beberapa laporan kasus dan seri menggambarkan manfaat setelah pengobatan dengan kortikosteroid, fotoferesis, plasmaferesis, dan natrium tiosulfat, tetapi kemanjuran sebenarnya tidak diketahui. Pasien yang sudah menjalani dialisis yang benar-benar membutuhkan gadolinium biasanya menerima hemodialisis berkepanjangan selama 3 hari berturut-turut, tetapi ini didasarkan pada pendapat ahli daripada bukti berkualitas tinggi.

Bruce R et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis using gadobenate dimeglumine in 1423 patients with renal insufficiency compared with gadodiamide. *Invest Radiol.* 2016 Nov;51(11):701–5. [PMID: 26885631]

Mathur M et al. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: a radiologist's primer. *Radiographics.* 2020 Jan–Feb;40(1):153–62. [PMID: 31809230]

