PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN XXXII

ILMU PENYAKIT DALAM 2017

NASKAH LENGKAP

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
ILMU PENYAKIT DALAM 2017

PKB XXXII

Challenges in the Diagnosis and Management of Internal Medicine Cases

Hotel Shangri-La, Surabaya
13-14 Mei 2017

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PAPDI)
CABANG SURABAYA

ISBN 978-602-95040-9-5

NASKAH LENGKAP

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
ILMU PENYAKIT DALAM 2017

PKB XXXII

Challenges in the Diagnosis and Management of Internal Medicine Cases

Hotel Shangri-La, Surabaya
13-14 Mei 2017

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PAPDI)
CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXXII
Ilmu Penyakit Dalam

Editor :
Askandar Tjokoprawiro, Poernomo Boedi Setiawan, Soebagijo Adi, Moch Thaha

Editor Pelaksana :
Awalia, Merlyna Savitri, M. Ujung Baehaqi, Ni Made Intan, Isty Rindryastuti, Martino Handojo, Rizqi Wachida, Rosita Rahmawati, Miftah Fawzy Sarengat, Hadiati Setyorini, Afif Amrullah, Aldrich Kurniawan Liemarto, M. Ivan Jazuli.

©2017 PAPDI (Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia) Surabaya

213 + x hlm

ISBN 978-602-95040-9-5

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan PAPDI (Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia), Surabaya

Diterbitkan pertama kali oleh :
PAPDI (Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia)
Surabaya, Mei 2017

KATA SAMBUTAN
KETUA PANITIA PKB XXXII ILMU PENYAKIT DALAM
PAPDI CABANG SURABAYA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Sejawat yang terhormat,

Puji syukur kehadirat Allah SWT, karena hanya dengan berkah dan rahmatNya buku naskah lengkap PKB XXXII Ilmu Penyakit Dalam ini dapat diselesaikan serta diterbitkan.

Kita semua menyadari bahwa Ilmu Penyakit Dalam senantiasa terus berkembang mengikuti perkembangan jaman. Seiring perkembangan itu serta untuk menghadapi globalisasi, maka dibutuhkan peningkatan pengetahuan serta keterampilan secara berkelanjutan. Disamping itu, saat ini kita juga sudah memasuki era Jaminan Kesehatan Nasional, dimana pelayanan kesehatan dilakukan secara berjenjang. Hal ini tentunya memberikan tantangan bagi dokter baik di layanan primer, sekunder maupun tersier untuk mampu memberikan pelayanan kesehatan di bidang kasus penyakit dalam secara paripurna dan komprehensif sesuai dengan jenjang fasilitas kesehatan, dan diharapkan sistem rujukan ke fasilitas kesehatan yang lebih tinggi serta rujuk balik ke fasilitas kesehatan yang lebih rendah dapat ditingkatkan.

Menghadapi tantangan ini, PAPDI cabang Surabaya menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXXII Ilmu Penyakit Dalam 2017 dengan tema "**Challenges in The Diagnosis and Management of Internal Medicines Cases**" yang dirancang untuk memenuhi kebutuhan para sejawat. Pada kegiatan PKB XXXII ini akan diadakan *meet the expert*, *plenary lecture*, simposium, selain itu kami juga mengadakan workshop *pra*PKB maupun PKB dengan beberapa pilihan tema yang aplikatif baik untuk dokter umum maupun dokter spesialis penyakit dalam.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para kontributor yang ditengah kesibukannya masih menyempatkan waktu untuk menulis makalahnya. Kami juga menyampaikan terima kasih kepada para editor dan semua pihak yang memungkinkan terbitnya buku naskah lengkap ini. Kami juga mohon maaf yang sebesar-besarnya dan mohon untuk saran perbaikan kedepannya jika dalam buku naskah lengkap ini terdapat kekurangan atau kesalahan didalamnya. Semoga buku naskah lengkap ini bermanfaat untuk kita semua dan dapat dijadikan sebagai salah satu rujukan untuk diagnosis dan tatalaksana penyakit di bidang Ilmu Penyakit Dalam di berbagai tingkat layanan kesehatan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Dr. Sony Wibisono, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

KATA SAMBUTAN
KETUA PAPDI CABANG SURABAYA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Kita panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT, yang dengan rahmat dan hidayahNya kita dapat menyelenggarakan dan menerbitkan buku naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXXII Ilmu Penyakit Dalam PAPDI Cabang Surabaya dengan tema "**Challenges in The Diagnosis and Management of Internal Medicines Cases**". Dengan tema tersebut topik-topik yang ditampilkan berfokus pada pendekatan diagnosis dan tatalaksana terbaru dari beberapa kasus di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Topik-topik yang kami angkat kami harapkan dapat memenuhi kebutuhan para sejawat di berbagai tingkat fasilitas pelayanan kesehatan untuk dapat memberikan pelayanan kesehatan yang terbaik dalam era jaminan kesehatan nasional saat ini.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Penyakit Dalam ini memang menjadi tugas dari PAPDI untuk selalu membina anggotanya para Internis agar selalu menjaga dan meningkatkan pengetahuan serta kompetensi, dan tugas PAPDI dalam membina dan membimbing para sejawat dokter di fasilitas kesehatan tingkat pertama agar bisa memberikan pelayanan kesehatan yang terbaik.

Kami ucapkan terima kasih kepada Departemen - SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya, yang telah menyediakan pakar-pakar yang menyumbangkan dan berbagi pengetahuan dalam Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXXII ini.

Kepada Dr. Sony Wibisono, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM selaku ketua panitia PKB XXXII Ilmu Penyakit Dalam beserta segenap anggotanya kami ucapkan terima kasih atas kerja kerasnya sehingga acara dapat terselenggara dengan sukses dan lancar serta naskah lengkap ini bisa terbit tepat pada waktunya. Kepada kontributor dari PB PAPDI dan seluruh kontributor yang lain kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas seluruh kontribusi yang memungkinkan naskah lengkap ini bisa kami terbitkan. Kepada mitra kerja dan semua pihak pendukung acara PKB XXXII kami juga ucapkan penghargaan dan terima kasih setinggi-tingginya.

Semoga kegiatan PKB XXXII Ilmu Penyakit Dalam dan buku naskah lengkap yang menyertainya dapat memberikan kontribusi yang bermakna dalam perbaikan dan peningkatan mutu pelayanan kesehatan terhadap masyarakat kita.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua PAPDI Cabang Surabaya

Soebagijo Adi S dr, SpPD, K-EMD, FINASIM

CONTRIBUTORS

Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MKes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD, K-HOM, FINASIM
Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Aru Wisaksono Sudoyo, dr, Sp.PD, KHOM, FINASIM, FACP
Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Indonesia University - Cipto Mangunkusumo Teaching Hospital, Jakarta

Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Djoko Santoso, dr., PhD., Sp.PD, K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Iswan A. Nusi, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM, FACG
Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD,K-PTI, FINASIM
Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD,K-HOM
Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Usman Hadi, dr., PhD., Sp.PD, K-PTI, FINASIM
Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM
Division of Allergy and Immunology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Sony Wibisono, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Ari Baskoro, dr, Sp.PD, K-AI, FINASIM
Division of Allergy and Immunology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Chandra Irwanadi Mohani, dr., Sp.PD,K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Hermina Novida, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Herry Purbayu, dr, SpPD, K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Nunuk Mardiana, dr., Sp.PD, K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Pranawa, dr, SpPD, K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Soebagijo Adi Soelistijo., dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, FACP
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Sri Murtiwi, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Ummi Maimunah, dr., Sp.PD, K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Peter Ongkokusumo, dr, Sp.PD
RS Katholik ST.Vincentius A Paulo, Surabaya

Tri Asih Imro'ati, dr, Sp.PD
SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Ploso dan RSIA Muslimat Jombang

Umar Nur Rachman, dr, Sp.PD
RS Semen Gresik

DAFTAR ISI

1. Kata Sambutan Ketua Panitia PKB XXXII iii

2. Kata Sambutan Ketua PAPDI iv

3. Capita Selecta on Diabetes Mellitus-2017B
(Linagliptin-the Newest DPP4i, and Empagliflozin-the Forthcoming Gliflozin)
Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD, K-EMD 1

4. Statin Pada Penyakit Ginjal Kronik
Prof. Djoko Santoso, dr, PhD, SpPD, K-GH 24

5. The Importance of Preventing Hypoglycemia in Type-2 Diabetes Mellitus Management
Soebagijo Adi Soelistijo, dr, SpPD, K-EMD, FACP 35

6. The Evidence Based T2DM Management Using Vildagliptin in Combination with Insulin
Sri Murtiwi, dr., SpPD, K-EMD 56

7. The Role of GLP-1 in Diabetes
(Focus Liraglutide)
Prof. Dr.Agung Pranoto, dr, SpPD, K-EMD 66

8. A Closer look on Linagliptin : The Novel DPP-4 inhibitor with Broad Action and Powerful Efficacy in T2DM Management
Soebagijo Adi Soelistijo, dr, SpPD, K-EMD, FACP 77

9. The Powerful of 24-hour Blood Pressure Reduction with Single Pill Combination: Focus on Telmisartan and Amlodipine
Chandra Irwanadi, dr, SpPD, K-GH 94

10. Medical Ethics
Pranawa, dr, SpPD, K-GH 96

11. The Role of Medical-Oncological Approach in the Management of Cancer
Atau Peran "Pendekatan Medis-Oncologis" dalam "Pengelolaan Kanker"
Prof. Soebandiri, dr, SpPD, K-HOM 101

12. Optimal Management of Diabetes Mellitus in Primary Care
Hermina Novida, dr, SpPD, K-EMD 106

13. The Role of Fixed Dose Combination of Olmesartan-Amlodipine in the Management of Difficult-to-Treat Hypertension
Pranawa, dr, SpPD, K-GH, FINASIM 114

14. Proper Use of Systemic Corticosteroids in Allergy and Immunologic Diseases
Dr. Gatot Soegiarto, dr, SpPD, K-AI 116

15. The Role and Positioning of Antioxidants in Management of Allergic Diseases
Ari Baskoro, dr, SpPD, K-AI 126

16. Management of Severe Infection in Immunocompromised Patients
Prof. Dr. Nasronudin, dr, SpPD, K-PTI 132

17. Choosing antibiotics appropriate in severe infection
Prof. Usman Hadi, dr, PhD, SpPD, K-PTI 138

18. Chemotherapy of Colorectal Cancer : What are The Options in JKN Era
Prof. Dr. Ami Ashariati, dr, SpPD, K-HOM 146

19. The Role of Direct Antiviral Agents in The Management of Chronic Hepatitis C Infection Focus on Indonesian Guideline 2017
Poernomo Boedi Setiawan, dr, SpPD, K-GEH 160

20. Achieve Optimal Glycaemic Control with Insulin Therapy
Dr. Sony Wibisono, dr, SpPD, K-EMD 169

21. Management of GERD in Elderly Patients
Prof. Iswan A. Nusi, dr, SpPD, K-GEH, FACG 173

22. The Role of Keto-Analogue to Prevent the Progressivity of Diabetic Nephropathy
Nunuk, dr, SpPD, K-GH 185

23. Beyond The LDL-C Lowering effect of Statin on Adiponectin
Dr. Sony Wibisono, dr, SpPD, K-EMD 187

24. Infeksi Pada Pasien Sirosis Hepatis
Ummi Maimunah, dr, SpPD, K-GEH 200

25. The Long Term Outcome of Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Chronic Hepatitis B Infection
Poernomo Boedi Setiawan, dr, SpPD, K-GEH 209

Statin Pada Penyakit Ginjal Kronik

Djoko Santoso

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

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronik (PGK), yang ditandai dengan kelainan fungsi ginjal atau albuminuria selama setidaknya 3 bulan, berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (PKV). PGK seringkali merupakan komplikasi dari hipertensi dan diabetes, di mana keduanya merupakan faktor risiko PKV. Kelainan fungsi ginjal dan albuminuria sendiri merupakan faktor risiko PKV, walaupun pada kondisi tidak ada hipertensi dan diabetes (Harper & Jacobson, 2008; Gansevoort *et al.*, 2013).

Pasien PGK memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKV. Peningkatan prevalensi morbiditas dan motalitas PKV dapat dijumpai pada semua umur pada pasien PGK. Terdapat peningkatan linear dari laju kematian terkait PKV yang berhubungan dengan penurunan *glomerular filtration rate* (GFR; laju filtrasi glomerulus) di bawah 75 mL/min/1,73 m2. Laju kematian semakin meningkat dengan semakin turunnya GFR. Laju kematian akibat PGK juga tampak setara dengan infark myokard atau penyakit jantung koroner (PJK) dan diabetes, sehingga PGK dianggap sebagai penyakit yang setara dengan PJK (*chronic kidney disease equivalent*) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group, 2013).

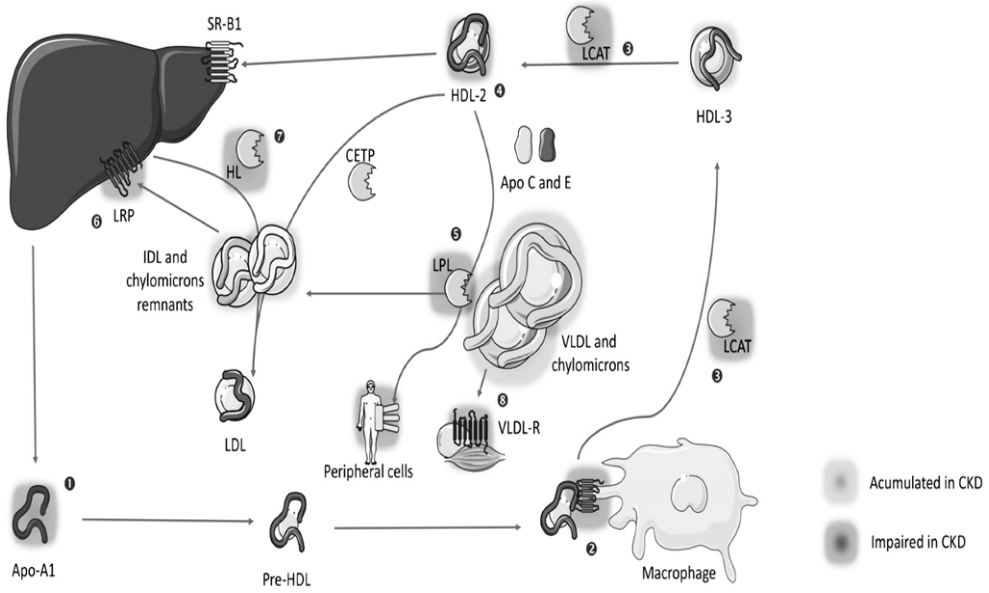
Dislipidemia merupakan hal yang umum dijumpai pada PGK. Dislipidemia yang terjadi berkaitan dengan faktor multipel, termasuk GFR, diabetes, albuminuria, status nutrisi, obat-obatan, dan faktor komorbid yang lainnya. Walaupun PGK merupakan penyakit yang dianggap setara dengan PKV, pasien PGK seringkali tidak mendapat diagnosis dan terapi yang adekuat dengan obat penurun lipid. HMG CoA reduktase inhibitor (statin) merupakan obat yang memiliki potensi untuk memperbaiki profil lipid, dan untuk pencegahan PKV. Efek penggunaan statin terhadap *outcome* pada ginjal, termasuk terhadap penurunan GFR dan albuminuria, masih menunjukkan hasil yang kontroversial. Hal ini juga ditambah dengan kurangnya panduan tata laksana praktis klinis untuk hal tersebut (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group, 2013; Colantonio *et al.*, 2015).Untuk itu perlu kajian tentang penggunaan statin pada PGK.

EPIDEMIOLOGI DISLIPIDEMIA PADA PGK

Dislipidemia umum dijumpai pada PGK, dan profil lipid bervariasi tergantung pada stadium fungsi ginjal dan derajat keparahan proteinuria. Sebelum mengalamai PGK, pasien seringkali mengalami peningkatan kadar LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*). Namun demikian, saat PGK berkembang menjadi gagal ginjal, prevalensi peningkatan LDL-C menjadi menurun. Pada pasien dialisis, kadar LDL-C secara umum lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum. Namun demikian, lebih dari separuh pasien dialisis memiliki kadar LDL > 100 mg/dl, atau kadar non-HDL-C (high-*density lipoprotein cholesterol*) > 130 mg/dl. Kadar HDL-C seringkali rendah pada pasien dengan dialisis, sedangkan TG (*triglyceride*) secara umum meningkat moderat. Kelainan lainnya termasuk peningkatan kadar lipoprotein(a) dan peningkatan proporsi *atherogenic oxidized* LDL-C. Profil lipid klasik pada PGK stadium lanjut termasuk: hipertrigliseridemia, HDL-C rendah, dan LDL-C rendah atau normal. Pada pasien peritoneal dialisis (PD) terdapat pola propfil lipid yang berbeda, yaitu panel lipid yang lebih aterogenik: peningkatan LDL-C, apolipoprotein B, oxidized LDL-C, TG, dan lipoprotein(a), serta penurunan HDL-C. Hal ini mungkin berhubungan dengan penggunaan dialisat peritoneal yang mengandung glukosa dan absorpsi glukosa lewat membran peritoneal (Attman *et al.*, 1998; Kasiske, 1998; Attman *et al.*, 2003; Kasiske *et al.*, 2004).

PATOFISIOLOGI METABOLISME LIPID PADA PGK

PGK berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif dan modifikasi berlebihan pada metabolisme lipid dan lipoprotein. Banyak lipid yang teroksidasi terkumulasi pada PGK dan hal ini menyebabkan efek toksik pada sel dan jaringan. Lipid tersebut diketahui mengganggu banyak fungsi sel dan bersifat pro-apoptotik dan pro-inflamasi, terutama pada sistem kardiovaskular. Beberapa lipid, misalnya F2-isoprostane, secara langsung berkorelasi dengan perkembangan PGK. Akumulasi dari lipid tersebut menambah potensi sebagai toksin uremik (Florens *et al.*, 2016).



Gambar-1: Modifikasi utama metabolisme lipoprotein yang diinduksi oleh PGK (Florens *et al.*, 2016).

PGK menginduksi metabolisme berlebih terhadap metabolisme lipoprotein yang menghasilkan akumulasi partikel pro-aterogenik, seperti *intermediary density lipoprotein* (IDL) dan *triglyceride-rich lipoprotein* (TGRL) (lihat Gambar-1). Pada PGK, kadar ApoA1 dan A2 menurun sehingga menghasilkan kadar HDL yang rendah (1). Modifikasi ApoA1 menurunkan ikatan HDL pada makrofag dan berperan dalam efluks kolesterol yang terganggu (2). HDL nascent bertransformasi menjadi HDL-3 diskoid dan HDL-2 sferikal dengan peran *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT). Kadar dan aktifitas LCAT terganggu pada PGK (4). Terjadi penurunan pelepasan TG ke dalam jaringan perifer dan berujung pada akumulasi TGRL (5). IDL dan remnan terakumulasi pada PGK karena *down-regulation LDL receptor protein* (LRP) (6), dan menurunkan kadar CETP (4), dan *down-regulation* dari ekspresi *hepatic-lipase* (HL) (7). Sebagian VLDL terakumulasi karena *down-regulation* dari *VLDL-receptor* (VLDL-R) di myosit dan adiposit (8) (Florens *et al.*, 2016).

HUBUNGAN ANTARA KADAR KOLESTEROL SERUM DAN MORTALITAS PADA PGK

Hasil penelitian pada populasi umum menunjukkan bahwa kematian akibat PJK menurun secara proporsional sebanding dengan penurunan kadar LDL-C. Pada pasien dengan PGK, hubungan antara kolesterol total dan PJK merupakan hal yang kompleks. Hasil penelitian pada pasien PGK menunjukkan hasil yang seringkali berbeda, di mana kadar kolesterol rendah (< 100 mg/dl) tetap berhubungan dengan risiko kematian yang tinggi dibandingkan dengan populasi dengan kadar kolesterol yang lebih tinggi (200 – 250 mg/dl) (Lowrie & Lew, 1990). Penelitian prospektif yang lain yang meneliti tentang kadar kolesterol pada pasien dengan hemodialisis kronik menunjukkan bahwa hipokolesterolemia berhubungan dengan *all-cause mortality rate* yang lebih tinggi secara signifikan. Hipokolesterolemia juga berhubungan erat dengan albumin serum yang rendah dan *C-reactive protein* (CRP) serum yang tinggi; hal ini mungkin menunjukkan bahwa hipokolesterolemia merupakan *surrogate* untuk malnutrisi atau inflamasi. Pada kondisi tidak ada inflamasi dan malnutrisi, peningkatan kolesterol berhubungan dengan peningkatan kejadian PKV, sedangkan adanya inflamasi akan melemahkan hubungan antara hipokolesterolemia dan PJK, sehingga kematian akibat PJK tetap terjadi (Liu *et al.*, 2004). Dengan demikian terdapat setidaknya beberapa point yang diperhatikan, antara lain: apakah terapi statin secara efektif dan aman dapat menurunkan dislipidemia pada PGK; apakah perbaikan dislipidemia pada PGK berhubungan dengan penurunan kejadian PJK; dan apakah statin memiliki efek bermanfaat yang lain.

EFIKASI STATIN UNTUK MENURUNKAN KADAR LIPID PADA PGK

Beberapa penelitian meneliti tentang penggunaan statin pada pasien PGK dengan PD. Regimen yang diteliti adalah penggunaan atorvastatin dan simvastatin selama 4-6 bulan. Hasil penelitian secara umum menunjukkan adanya penurunan kadar LDL-C dan TG, serta peningkatan kadar HDL-C (Hufnagel *et al.*, 2000; Harris *et al.*, 2002; Saltissi *et al.*, 2002). Pada pasien dengan hemodialisis, penggunaan statin (atorvastatin atau simvastatin) secara umum dapat meunurunkan kadar LDL-C dan TG secara signifikan dibandingkan plasebo (Nishikawa *et al.*, 1999; Chang *et al.*, 2002; Saltissi *et al.*, 2002; van den Akker *et al.*, 2003).

Penggunaan statin pada pasien dengan transplant ginjal juga telah diteliti dengan baik. Pada studi ALERT (*The Assessment of Lescol in Renal Transplantation*)

tampak hasil penggunaan fluvastatin selama sekitar 5 tahun dapat menurunkan LDL-C 32% dibandingkan plasebo (Holdaas *et al.*, 2003).

Pada studi eksperimental pada mencit dengan defisiensi apolipoprotein E, penggunaan pitavastatin menurunkan inflamasi pada plak aterosklerotik pada mencit dengan PGK lanjut (Shibasaki *et al.*, 2015). Pada studi dengan penggunaan pitavastatin pasien PGK non-dialisis menunjukkan bahwa add-on terapi statin tidak menunjukkan efek protektif renal. Namun dengan penggunaan statin dengan pengaturan diet dapat berkontribusi dalam penurunan plasma pentosidine pada pasien PGK. Perubahan plasma pentosidine memiliki hubungan dengan perubahan GFR pada pasien PGK (Ohsawa *et al.*, 2015).

EFEK STATIN PADA *OUTCOME* RENAL

Terdapat perbedaan pada perubahan GFR antara kelompok dengan terapi statin dan kelompok kontrol pada pasien PGK. Penggunaan statin dengan intensitas tinggi (atorvastatin 40–80 mg and rosuvastatin 20-40 mg) memperbaiki penurunan GFR pada populasi PGK yang tidak memerlukan dialisis dibandingkan dengan kontrol, namun dengan penggunaan dengan intensitas rendah dan sedang tidak berpengaruh terhadap *outcome*. Statin tidak dapat menurunkan proteinuria pada pasien dengan PGK. Penggunaan statin pada pasien PGK dapat memperlambat keparahan PGK, dan statin mungkin memiliki efek terkait dosis terhadap fungsi ginjal. Hanya statin dengan intensitas-tinggi yang memperbaiki fungsi renal berdasarkan GFR. Namun demikian hasil ini masih perlu diinterpretasi dengan hati-hati (Sanguankeo *et al.*, 2015).

Statin menurunkan risiko relatif (RR) 23% untuk kejadian kardiovaskular mayor ($p < 0{,}01$), menurunkan RR kejadian koroner 18%, dan menurunkan RR *all-cause deaths* 9%. Namun demikian, statin tidak memiliki efek yang signifikan pada kejadian stroke dan gagal ginjal. Efek samping obat tampak tidak meningkat pada penggunaan statin pada PGK, termasuk efek samping kelainan pada hepar dan otot. Efek relatif statin pada PGK menurun secara signifikan pada pasien dengan PGK yang berat (Hou *et al.*, 2013).

EFEK LAIN STATIN PADA PGK

Statin memiliki manfaat dalam menurunkan PKV pada populasi umum, baik melalui penurunan kolesterol, maupun efek lain yang disebut sebagai efek pleiotropik.

Salah satu efek tersebut adalah potensi anti-inflamasi dari statin. Inflamasi meningkatkan oksidasi pada sistem kardiovaskular dengan peningkatan kadar *atherogenic oxidized* LDL-C. Penurunan kadar CRP secara signifikan dapat dijumpai dalam satu studi penggunaan simvastatin selama 8 minggu. Namun demikian hasil berbeda didapatkan pada studi yang lain (Chang *et al.*, 2002; Balk *et al.*, 2003; van den Akker *et al.*, 2003). Dengan demikian, studi tentang pengaruh statin terhadap penurunan inflamasi dan stres oksidatif pada PGK masih perlu dilakukan.

Statin juga memiliki potensi dalam memperlambat penurunan GFR, dan penurunan proteinuria (Fried *et al.*, 2001; Tonelli *et al.*, 2003). Namun demikian studi yang lain menunjukkan hasil yang berbeda (Bianchi *et al.*, 2003). Dengan demikian masih perlu dilakukan studi lanjutan tentang penggunaan statin untuk memperlambat penurunan GFR.

FARMAKOTERAPI DAN DOSIS STATIN PADA PGK

Panduan KDIGO dan ACC/ AHA tidak menggunakan target spesifik LDL-C, dan memfokuskan pada terapi statin untuk tata laksana dislipidemia. Panduan tersebut merekomendasikan bahwa semua pasien dewasa $\geq$ 50 tahun dengan PGK, kecuali dengan dialisis kronik, sebaiknya diterapi dengan statin. Pada grup usia yang sama pada PGK yang lebih lanjut, direkomendasikan terapi dengan kombinasi statin plus ezetemibe (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group, 2013). Terdapat risiko minor myopati pada kombinasi statin plus ezetemibe, namun tanpa peningkatan risiko hepatitis, batu empedu, atau kemataian akibat sebab non-vaskular (Baigent *et al.*, 2011).

Pada dewasa usia 18 – 49 tahun dengan PGK tanpa dialisis kronik, panduan KDIGO menyarankan terapi statin hanya pada pasien dengan: 1) PJK, 2) diabetes melitus, 3) stroke iskemik, atau 4) peningkatan risiko kematian koroner atau non-fatal infark myokard >10% berdasarkan skor Framingham (ATP III). Namun demikian, penggunaan skor Framingham tersebut dapat menimbulkan *underestimate*, karena skor tersebut belum divalidasi untuk usia< 40 tahun (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group, 2013; Sarnak *et al.*, 2015).

Pasien dengan PGK memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap efek samping dari obat-obatan penurun lipid, yang terkait dengan penurunan ekskresi renal, polifarmasi, dan komorbiditas multipel. Dengan mempertimbangkan risiko toksik dengan statin dosis-tinggi, maka KDIGO merekomendasikan dosis statin berdasarkan regimen yang telah diteliti dan menunjukkan efek manfaat pada penelitian RCT, terutama dengan

populasi pasien dengan GFR < 60 ml/min/1,73m2. Dosis tersebut termasuk penggunaan harian statin intensitas moderat, misalnya: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg, atau pitavastatin 2 mg (Harper & Jacobson, 2008; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group, 2013).

Pada pasien PGK dewasa dependen dengan dialisis, KDIGO merekomendasikan menghindari inisiasi terapi statin atau kombinasi statin/ ezetemibe. Namun demikian, tidak ada rekomendasi untuk menghentikan terapi statin pada pasien dialisis yang telah menerima terapi tersebut sebelumnya. Rekomendasi ini berdasarkan beberapa studi, termasuk 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse*), AURORA (*A Study to Evaluatethe Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis*), dan *sub-group analysis* studi SHARP (Jaber & Madias, 2005; Fellstrom *et al.*, 2009; Baigent *et al.*, 2011). Pada ketiga studi tersebut tidak ada perbedaan dalam outcome kematian PJK, infark myokard, atau stroke dibandingkan dengan plasebo, serta terdapat risiko yang tinggi dari terapi statin (Stone *et al.*, 2014; Jacobson *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Pasien dengan PGK mengalami peningkatan risiko PKV, sehingga asesmen dan pengobatan terhadap profil lipid merupakan aspek yang penting dalam pengobatan. Terdapat manfaat yang bermakna dari terapi statin untuk pasien PGK stadium 1-4 dan transplant ginjal, termasuk dengan terapi statin intensitas-tinggi. Namun demikian tampaknya tidak ada manfaat terapi statin untuk pasien PGK dengan dialisis kronik, terutama karena peningkatan berlebihan risiko pengobatan dengan statin.

DAFTAR PUSTAKA

Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelsson O, Alaupovic P (1998). The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Nephrol Dial Transplant,* 13**,** 2833-41.

Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, Moberly JB, Alaupovic P (2003). Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int Suppl***,** S110-2. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.3.x

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England),* 377**,** 2181-92. doi:10.1016/s0140-6736(11)60739-3

Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH (2003). Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med,* 139**,** 670-82.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM (2003). A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis,* 41**,** 565-70. doi:10.1053/ajkd.2003.50140

Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB (2002). Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis,* 39**,** 1213-7. doi:10.1053/ajkd.2002.33393

Colantonio LD, Baber U, Banach M, Tanner RM, Warnock DG, Gutierrez OM, Safford MM, Wanner C, Howard G, Muntner P (2015). Contrasting Cholesterol Management Guidelines for Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol,* 26**,** 1173-80. doi:10.1681/asn.2014040400

Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine,* 360**,** 1395-407. doi:10.1056/NEJMoa0810177

Florens N, Calzada C, Lyasko E, Juillard L, Soulage CO (2016). Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins. *Toxins,* 8. doi:10.3390/toxins8120376

Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL (2001). Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int,* 59**,** 260-9. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00487.x

Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England),* 382**,** 339-52. doi:10.1016/s0140-6736(13)60595-4

Harper CR & Jacobson TA (2008). Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol,* 51**,** 2375-84. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.025

Harris KP, Wheeler DC, Chong CC (2002). A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int,* 61**,** 1469-74. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00262.x

Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR (2003). Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England),* 361**,** 2024-31. doi:10.1016/s0140-6736(03)13638-0

Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H (2013). Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal,* 34**,** 1807-17. doi:10.1093/eurheartj/eht065

Hufnagel G, Michel C, Vrtovsnik F, Queffeulou G, Kossari N, Mignon F (2000). Effects of atorvastatin on dyslipidaemia in uraemic patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant,* 15**,** 684-8.

Jaber BL & Madias NE (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing dialysis. *The New England journal of medicine,* 353**,** 1858-60; author reply 58-60.

Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV (2015). National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *Journal of clinical lipidology,* 9**,** 129-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.02.003

Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Jr., Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW (2004). Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons,* 4 Suppl 7**,** 13-53. doi:10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x

Kasiske BL (1998). Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis,* 32**,** S142-56.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group (2013). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter,* Suppl.**,** 259–305.

Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ (2004). Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama,* 291**,** 451-9. doi:10.1001/jama.291.4.451

Lowrie EG & Lew NL (1990). Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis,* 15**,** 458-82.

Nishikawa O, Mune M, Miyano M, Nishide T, Nishide I, Maeda A, Kimura K, Takahashi T, Kishino M, Tone Y, Otani H, Ogawa A, Maeda T, Yukawa S (1999). Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl,* 71**,** S219-21.

Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Toya Y, Umemura S (2015). Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids in health and disease,* 14**,** 161. doi:10.1186/s12944-015-0164-5

Saltissi D, Morgan C, Rigby RJ, Westhuyzen J (2002). Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. *Am J Kidney Dis,* 39**,** 283-90. doi:10.1053/ajkd.2002.30547

Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL (2015). Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one,* 10**,** e0132970. doi:10.1371/journal.pone.0132970

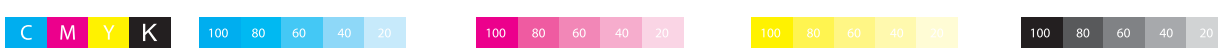
Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, Fried L (2015). KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis,* 65**,** 354-66. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.005

Shibasaki M, Wang JG, Figueiredo JL, New SE, Quillard T, Goettsch C, Koga J, Sonoki H, Matsumoto J, Aikawa M, Aikawa E (2015). Pitavastatin Reduces Inflammation in Atherosclerotic Plaques in Apolipoprotein E-Deficient Mice with Late Stage Renal Disease. *PloS one,* 10**,** e0138047. doi:10.1371/journal.pone.0138047

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol,* 63**,** 2889-934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002

Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC (2003). Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol,* 14**,** 1605-13.

van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R (2003). Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *Journal of nephrology,* 16**,** 238-44.

--- oOo ---

ISBN 978-602-95040-9-5