



**PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON DOSIS
BERTINGKAT PER ORAL 30 HARI TERHADAP KERUSAKAN
TUBULUS GINJAL TIKUS WISTAR**

*EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY
ADMINISTERED 30 DAYS TO THE PROXIMAL CONVULATED TUBULES IN
THE KIDNEY OF WISTAR RAT*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana
strata-1 kedokteran umum**

**MOHAMMAD ROSYID RIDHO
G2A006113**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON DOSIS BERTINGKAT
PER ORAL 30 HARI
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS GINJAL TIKUS WISTAR**

Mohammad Rosyid Ridho¹, Ahmad Ismail²
ABSTRAK

Latar belakang: Deksametason merupakan salah satu kortikosteroid terampuh yang sering dipakai dalam pengobatan. Namun, seperti diketahui penggunaan deksametason dapat menimbulkan beberapa efek samping yang dapat merusak ginjal terutama pada tubulus proximal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian deksametason dosis bertingkat per oral 30 hari terhadap gambaran histologis ginjal tikus Wistar serta mengetahui dosis minimal yang dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan The Post Test Only Control Group Design. Sampel 20 ekor tikus Wistar jantan, dibagi dalam 4 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol yang hanya diberi makanan dan minuman standar, kelompok P1 yang diberi deksametason per oral dengan sonde 0,018 mg/hari, kelompok P2 yang diberi 0,731 mg/hari, dan kelompok P3 yang diberi 1,444 mg/hari. Setelah 30 hari tikus kemudian diterminasi dan bagian ginjal diambil untuk dibuat preparat. Pembuatan preparat histologi ginjal menggunakan pengecatan HE. Bagian korteks ginjal dibaca di bawah mikroskop pada lima lapangan pandang setiap 100 tubulus. Jumlah tubulus yang mengalami degenerasi tiap perlakuan selanjutnya dibandingkan dengan kelompok kontrol dan perlakuan lainnya.

Hasil: Rerata kerusakan tubulus ginjal paling kecil adalah pada kelompok P1 yaitu $37,60 \pm 20,305$, sedangkan rerata kerusakan tubulus ginjal kelompok P3 adalah paling besar yaitu $71,20 \pm 6,91$. Pada uji *Kruskall-Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,001$). Uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ($p=0,009$), K-P2 ($p=0,009$), K-P3 ($p=0,009$), P1-P3 ($p=0,009$) dan P2-P3 ($p=0,009$). Hasil uji korelasi didapatkan nilai korelasi *Pearson* sebesar 0,909.

Simpulan: Terdapat hubungan antara peningkatan dosis deksametason terhadap peningkatan degenerasi tubulus proksimal ginjal tikus wistar.

Kata kunci: *deksametason, dosis bertingkat, 30 hari, ginjal*

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY
ADMINISTERED 30 DAYS TO THE PROXIMAL CONVULATED TUBULES
IN THE KIDNEY OF WISTAR RAT**

Rosyid Ridho Mohammad¹, Ahmad Ismail²

ABSTRACT

Background: *Dexamethasone is a synthetic corticosteroid most powerful one often used in treatment. However, as is well known the use of dexamethasone can lead to increased osmolality permeability of brush border membrane in kidney and body fluid retention leading to renal tract obstruction. This study aims to determine the effect of giving rise per oral dose of dexamethasone 30 days of renal histological features of Wistar rats and to know the minimum dose that can cause kidney damage.*

Methods: *This was an experimental research study with the approach of The Post Test Only Control Group Design. The sample of 20 male Wistar rats were divided into four groups randomly, The control group who were given only food and beverage standards, group P1 given dexamethasone orally with sonde 0.018 mg / day, a given group P2 0.731 mg / day, and group P3 which was given 1.444 mg / day. After 30 days mice then terminated. As the following the kidneys were sliced with HE stain. The proximal convulated tubules of Wistar rat's kidney were examined. under a microscope in five fields of view per 100 tubules. The number of degenerated tubules which each treatment was then compared with the control group and other treatments.*

Result: *Mean renal tubular damage is the smallest in the group of P1 is 37.60 ± 20.305 , whereas the average of renal tubular damage is the biggest group P3 is 71.20 ± 6.91 . Kruskall-Wallis test showed significant difference ($p = 0.001$). Mann-Whitney test showed significant differences in the K-P1 ($p = 0.009$), K-P2 ($p = 0.009$), K-P3 ($p = 0.009$), P1-P3 with ($p = 0.009$) and P2-P3 ($p = 0.009$). Correlation test showed Pearson correlation value of 0.909*

Conclusion: *There were relationship between increasing doses of dexamethasone on the increase of the proximal renal tubule degeneration rats.*

Keywords: *dexamethasone, 30 days, kidney histological appearance*

¹⁾ *Student of Medical Faculty Diponegoro University*

²⁾ *Lecturer of Department of histology, Medical Faculty
Diponegoro University*

PENDAHULUAN

Kortikosteroid saat ini sudah dianggap sebagai obat "dewa" karena hampir beberapa penyakit dapat diobati dengan obat ini, seperti suatu anafilaktik, serangan asma yang berat dan beberapa penyakit lainnya.¹ Preparat kortikosteroid terus dikembangkan dan dimodifikasi. Telah terdapat pula sintesa baru dari preparat ini sehingga kortikosteroid tidak lagi dianggap sebagai obat baru.² Salah satunya adalah deksametason.

Deksametason, seperti kortikosteroid lainnya memiliki efek anti inflamasi dan anti alergi dengan pencegahan pelepasan histamine.³ Deksametason merupakan salah satu kortikosteroid sintetis terampuh. Kemampuannya dalam menaggulangi peradangan dan alergi kurang lebih sepuluh kali lebih hebat dari pada yang dimiliki prednisone.⁴ Penggunaan deksametason di masyarakat sering kali kita jumpai, antara lain: pada terapi arthritis rheumatoid, systemic lupus erithematosus, rhinitis alergica, asma, leukemia, lymphoma, anemia hemolitik atau auto immune, selain itu deksametason dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sindroma cushing. Efek samping pemberian deksametason antara lain terjadinya insomnia, osteoporosis, retensi cairan tubuh, glaukoma dan lain-lain.^{4,5}

Secara farmakokinetik, zat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Zat tersebut akan dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dan dalam hal ini ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting.^{4,6} Ginjal merupakan organ kedua setelah hepar, yang paling sering menjadi sasaran perusakan oleh zat – zat kimia. Kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasikan larutan dan substansi juga menjadikan ginjal rentan terhadap perusakan oleh zat kimia.⁷

Penelitian mengenai efek samping deksametason terhadap ginjal masih sangat jarang. Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Xing C et al (2006) menyimpulkan bahwa deksametason berpengaruh langsung terhadap kerusakan podosit manusia.⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh David J et al (2003) juga

disimpulkan adanya peningkatan insidens nefrokalsinosis pada infant preterm yang diterapi deksametason.⁹ Menurut Kimura H et al (2009), penggunaan deksametason yang berlebihan juga bisa menjadi pro-fibrotic faktor pada *chronic inflammatory kidney disease* yang terjadi pada neonatus.¹⁰

Berdasarkan penelitian – penelitian terdahulu yang masih bersifat kontroversial tersebut, peneliti melakukan penelitian guna melihat pengaruh pemberian deksametason dosis bertingkat terhadap degenerasi tubulus ginjal. Penggunaan dosis bertingkat pada penelitian ini berguna untuk mendapatkan dosis minimal yang dapat menimbulkan degenerasi tubulus ginjal.

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah yaitu apakah tingkat kerusakan tubulus ginjal pada kelompok yang diberi deksametason lebih besar daripada kelompok kontrol. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan terdapat perbedaan jumlah kerusakan tubulus ginjal tikus Wistar kelompok yang diberikan deksametason dengan kelompok kontrol.

Diharapkan penelitian ini dapat membantu memberikan informasi pada masyarakat, mengetahui apakah pemakaian deksametason menimbulkan efek samping pada ginjal serta, dapat memberikan masukan informasi pada penelitian yang lebih lanjut mengenai efek penggunaan deksametason dalam beberapa variasi dosis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan *The Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan tikus Wistar jantan sebagai objek penelitian dengan tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol yang dipilih secara acak (random).

Penentuan besar sampel berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor per kelompok sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan 20 ekor tikus

Wistar jantan, sehat, berumur 2-3 bulan, berat 200-250 gram dan tidak terdapat kelainan anatomi.

Setelah diadaptasi selama satu minggu, sampel dibagi dalam 4 kelompok secara acak, kelompok kontrol (K): diberi makanan dan minuman standart, kelompok perlakuan 1 (P1): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 0,018 mg/hari secara sonde, kelompok perlakuan 2 (P2): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 0,731 mg/hari secara sonde dan kelompok perlakuan 3 (P3): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 1,444 mg/hari secara sonde. Masing-masing kelompok diberi perlakuan selama 30 hari.

Setelah perlakuan tikus Wistar diterminasi, selanjutnya ginjalnya diambil, difiksasi dengan buffer formalin, kemudian dibuat preparat menggunakan metode baku histologi pemeriksaan jaringan dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE). Dari setiap tikus dibuat 1 preparat ginjal dan tiap preparat dibaca 100 tubulus proksimal dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histologis tubulus proksimal. Dihitung jumlah tubulus yang mengalami kerusakan dalam 100 tubulus. Kriteria kerusakan meliputi penyempitan lumen tubulus proksimal dan adanya *hialin cast* pada lumen tubulus distal.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan kerusakan sel hepar tikus Wistar. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah deksametason dosis bertingkat, sedangkan variabel tergantungnya adalah kerusakan tubulus proksimal tikus Wistar. Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 15.00 dan diuji normalitas datanya dengan Shapiro-Wilk. Hasil uji normalitas didapatkan distribusi data normal. Selanjutnya dilakukan uji varians dan didapatkan varians data tidak sama. Kemudian dilakukan uji *Kruskall Wallis* yang dilanjutkan dengan analisis *Mann Whitney* untuk perbandingan antarkelompok. Serta uji korelasi *Pearson*, untuk mengetahui hubungan tingginya dosis terhadap jumlah kerusakan tubulus.

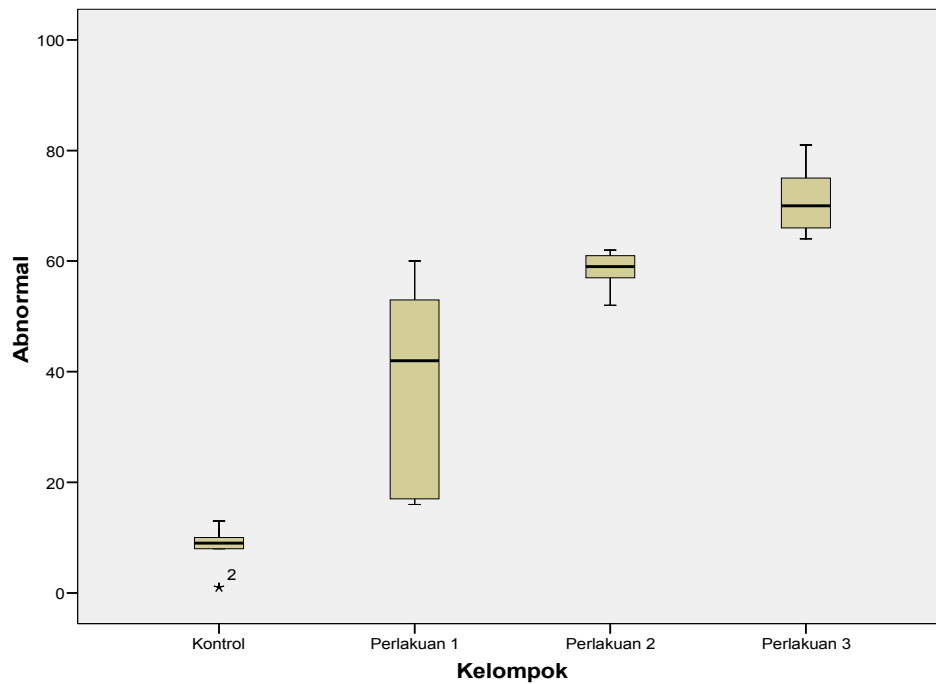
HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini diperoleh data rerata perubahan abnormal struktur histologis tubulus ginjal tikus Wistar pada kelompok kontrol dan perlakuan yang ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai mean perubahan abnormal pada kelompok control (n=5), perlakuan 1 (n=5), perlakuan 2 (n=5) dan perlakuan 3 (n=5)

Kelompok	Jumlah degenerasi tubulus setiap preparat					Mean \pm SD
	per 100 tubulus proksimal					
	1	2	3	4	5	
Kontrol	13	1	10	9	8	8,20 \pm 4,44
Perlakuan 1	60	53	42	17	16	37,60 \pm 20,30
Perlakuan 2	59	52	57	62	61	58,20 \pm 3,96
Perlakuan 3	70	81	66	75	64	71,20 \pm 6,91

Tabel 2 menunjukkan rerata perubahan abnormal struktur histologis tubulus ginjal. Rerata degenerasi tubulus ginjal yang paling kecil adalah P1, yaitu 37,60 \pm 20,305. Rerata degenerasi tubulus ginjal kelompok P2 yaitu 58,20 \pm 3,96 sedangkan rerata degenerasi tubulus ginjal kelompok P3 adalah yang paling besar pada setiap lapangan pandang besar, yaitu 71,20 \pm 6,91.



Gambar 1. Grafik box-plot rerata degenerasi tubulus ginjal tikus wistar K, P3, P2, dan P1

Uji normalitas data pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji normalitas sebaran data

Kelompok	Mean ± SD		p
Kontrol	8,20	± 4,44	0,455
Perlakuan 1	37,60	± 20,305	0,277
Perlakuan 2	58,20	± 3,96	0,547
Perlakuan 3	71,20	± 6,91	0,745

Pada tabel 3 tampak bahwa data tersebar normal dengan nilai $p > 0,05$, tetapi varians data tidak sama (heterogen), maka uji dilanjutkan dengan uji Kruskal Wallis. Hasil uji tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada rerata degenerasi tubulus ginjal pada keempat kelompok yang diuji ($p = 0,001$), sehingga uji dapat dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Hasil uji statistic perbandingan rerata degenerasi ginjal antar kelompok dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel.4 . Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	-	0,009*	0,009*	0,009*
Perlakuan 1	0,009*	-	0,076	0,009*
Perlakuan 2	0,009*	0,076	-	0,009*
Perlakuan 3	0,009*	0,009*	0,009*	-

* : perbedaan bermakna (<0,05)

Dari tabel tersebut, dapat diketahui jika terdapat perbedaan bermakna rerata degenerasi tubulus ginjal antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ($p=0,009$), kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,009$) serta kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,009$). Perbedaan bermakna juga terdapat pada beberapa kelompok perlakuan lainnya, yaitu perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ($p=0,009$) serta perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ($p=0,009$). Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ($p=0,076$),

Tabel.5 . Hasil uji korelasi *Pearson*

Parameter	Nilai	Interpretasi
Kekuatan korelasi <i>Pearson</i> (r)	0,909	Menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat
Nilai p	0,000	Terdapat korelasi yang bermakna

Dari tabel 5. tersebut menunjukkan nilai korelasi *Pearson* sebesar 0,909 yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi positif yang sangat kuat hubungan antara tingkatan dosis pemberian deksametason dengan jumlah degenarsi tubulus proksimal.

PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini, didapatkan bahwa pada pemberian deksametason per oral selama 30 hari dapat menyebabkan perubahan gambaran histologis ginjal tikus Wistar pada tingkatan dosis 0,018 mg, 0,731 mg, dan 1,444 mg. Degenerasi pada ginjal tikus wistar secara mikroskopis, berupa penyempitan dan penutupan lumen tubulus proksimal. Hubungan deksametason terhadap degenerasi ginjal dapat dijelaskan dengan beberapa teori yang menyebabkan degenerasi pada ginjal.

Terjadinya degenerasi tubulus ginjal tikus Wistar ini setelah pemberian deksametason ini sesuai dengan teori bahwa proses ekskresi obat yang berlangsung di ginjal dapat menimbulkan dampak buruk bagi ginjal itu sendiri.¹⁵ Tingginya aliran darah yang menuju ginjal inilah yang menyebabkan berbagai macam obat dan bahan-bahan kimia dalam sirkulasi sistemik dikirim ke ginjal dalam jumlah yang besar. Zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi ginjal tersebut.¹⁵

Tubulus proksimal merupakan bagian yang paling sering mengalami degenerasi karena paparan zat *nephrotoxic*. Sistem transport aktif untuk ion, asam-asam organik, protein dengan berat molekul rendah, peptida, dan logam-logam berat sebagian besar terjadi di tubulus proksimal sehingga menyebabkan akumulasi dan toksisitas tubulus proksimal yang pada akhirnya mengakibatkan degenerasi tubulus proksimal. Epitel tubulus proksimal yang longgar mempermudah masuknya berbagai macam komponen ke dalam sel tubulus.¹⁶ Hal ini diduga sebagai hal yang turut mempengaruhi degenerasi tubulus.

Deksametason dapat menyebabkan peningkatan osmolalitas permeabilitas dari membrane brush border ginjal.⁴ Serta dapat menimbulkan retensi natrium yang diakibatkan kekurangan kalium.⁷ Retensi cairan tubuh yang diakibatkan dari retensi natrium yang berlebihan dan kekurangan ion kalium ini dapat mengakibatkan perubahan transport aktif ion di dalam ginjal.¹² Perubahan transport aktif ion ini dapat mengakibatkan perubahan muatan listrik permukaan sel epitel tubulus, yang merupakan salah satu faktor predisposisi dari kerusakan tubulus akibat toksik atau nekrosis tubular akut.¹²

Deksametason juga dapat menimbulkan nefrokalsinosis melalui peningkatan kadar plasma kalsium.¹² Deposit kalsium pada ginjal terjadi pada kondisi hiperkalsemi karena proses kalsifikasi metastatik. Proses nefrokalsinosis ini dapat menimbulkan obstruksi tubular yang dapat menimbulkan iskemi pada tubulus, sehingga memicu terjadinya degenerasi pada ginjal.

Kelompok P1 memiliki derajat perubahan gambaran histologis ginjal teringan dibandingkan kelompok lain. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan gambaran histologis ginjal lebih berat dari P1 namun lebih ringan daripada P3. Kelompok P3 memiliki derajat perubahan gambaran histologis ginjal paling berat dibanding kelompok P1 dan P2. Hasil uji beda kelompok kontrol dengan kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal tersebut menunjukkan jika deksametason diberikan pada dosis kelompok perlakuan 1 pun akan memberikan efek pada tubulus ginjal dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi deksametason.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara, P1 dengan P3 serta P2 dengan P3, tetapi P1 dengan P2 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pada P3, yaitu pemberian deksametason dengan dosis 1,444 mg akan menunjukkan perbedaan gambaran histologis ginjal dengan kelompok perlakuan dengan dosis 0,018 mg dan 0,731 mg. Hal tersebut juga terjadi pada P2, yaitu bahwa pemberian deksametason

dengan dosis 0,731 mg akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada gambaran histologis ginjal dengan kelompok yang diberi deksametason 0,018 mg.

Pada penelitian didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara perlakuan 1 (P1) dengan kelompok perlakuan 2 (P2). Hal ini diduga karena dosis 0,018 mg sudah dapat menimbulkan efek toksik pada ginjal tikus wistar, sehingga pada dosis terendah tidak terlalu memperlihatkan perbedaan dengan dosis perlakuan 2 (P2). Selain itu, pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan dosis dengan jumlah degenerasi tubulus ginjal.

Hubungan korelasi antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap jumlah degenerasi tubulus ginjal terlihat pada uji korelasi *Pearson* sebesar 0,909 yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat antara tingkatan dosis pemberian deksametason dengan jumlah degenerasi tubulus proksimal. Semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin tinggi pula degenerasi tubulus ginjal tersebut.

SIMPULAN

Setelah pemberian deksametason per oral dosis bertingkat selama 30 hari, didapatkan perbedaan jumlah kerusakan tubulus ginjal pada kelompok yang diberi deksametason dibanding kelompok kontrol. Perbedaan jumlah kerusakan tubulus ginjal juga terjadi diantara kelompok perlakuan, dimana jumlah kerusakan tubulus ginjal kelompok perlakuan P3 lebih besar dari kelompok perlakuan P2 dan jumlah kerusakan tubulus ginjal kelompok perlakuan P2 lebih besar dari kelompok perlakuan P1. Pada kelompok perlakuan P3 didapatkan rerata kerusakan tubulus ginjal berupa penutupan tubulus yang lebih besar, dibanding kelompok perlakuan P2 serta kelompok perlakuan P1, begitu juga perlakuan P2 terhadap perlakuan P1. Hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap jumlah kerusakan tubulus ginjal.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang dosis minimal yang dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal. Pada penelitian lebih lanjut, dosis perlakuan satu dapat dikurangi agar mendapat gambaran dosis perlakuan minimal yang dapat menimbulkan efek kepada ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah atas rahmat-Nya. Rasa terima kasih ditujukan penulis kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih penulis tujukan kepada dr. Ahmad Ismail M.Si.Med selaku dosen pembimbing, dr Udadi Sadhana, Mkes, SpPA selaku ketua penguji proposal karya tulis ilmiah, dr Trilaksana Nugroho, Mkes, SpM selaku penguji proposal karya tulis ilmiah, Dra Endang Sri Sunarsih, Apt, Mkes selaku ketua penguji laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah, Prof Dr dr Tjahjono SpPA(K), FIAC selaku penguji laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah dan dr Ika Prawitra Miranti, Sp. PA selaku konsultan dalam pembacaan preparat. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada staf dan karyawan bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kortikosteroid. [cited 2009 Sept 30] Available from URL: [HYPERLINK http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/03Kortikosteroid013.pdf/03Kortikosteroid013.html](http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/03Kortikosteroid013.pdf/03Kortikosteroid013.html).
2. Indranarum T, Marowardoyo S. Kadar plasma kortisol pada beberapa macam manifestasi efek samping kortikosteroid pada kulit. *Jurnal Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 2003. Vol. 15.
3. Pemakaian steroid posttonsillektomia. [cited 2009 Sept 30] Available from [URL:HYPERLINKhttp://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/10PemakaianSteroid004.pdf](http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/10PemakaianSteroid004.pdf).
4. Katzung GB. *Farmakologi dasar dan klinik*; penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Ed 8. Jakarta: Salemba Medika; 2002; 582-90.
5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Farmakologi dan terapi*. Ed 5. Jakarta: Gaya Baru ; 2007; 502 – 13.
6. Ganong FW. *Buku ajar fisiologi kedokteran*; editor Bahasa Indonesia: Widjajakusumah DM. Ed 17. Jakarta: EGC; 1998
7. Kram DJ, Keller KA, editors. *Toxicology testing handbook*. Basel : Marcel Dekker AG; 2001. p. 55 – 59.
8. Xing C, Saleem MA, Coward R, Ni I, Witherden, Mathieson. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney International* 2006. p1038-1045.
9. David JC, David EO, Jane EH, Rita ET. High incidence of nefrocalcinosis in extremely preterm infants with dexamethasone. *Springer-Verlag* 2003. Vol. 34. p138-142.
10. Mulder J, Chravarty S, Haddad M, Baum M, Quigley R. Glucocorticoids increase osmotic water permeability of neonatal rabbit renal brush border membrane vesicles. *American Journal of Physiology* 2005. Vol. 57 pR1417-R1421.

11. Dickinson H, Walker D, Wintour E, Moritz K. Maternal dexamethasone treatment at midgestation reduces nephron number and alters renal gene expression in fetal spiny mouse. *American Journal of Physiology* 2007. Vol. 61. pR463-R461.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and cotran pathology basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. p. 564-566
13. Kimura H, Li X, Torii K, Okada T, Kamiyama K, Mikami D, Tkahashi N, et al. Dexamethasone enhances basal and TNF- α -stimulated production of PAI-1 via the glucocorticoid receptor regardless of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 status in human proximal renal tubular cells. *Nephrology Dialysis Transplant* 2009. Vol. 24. P1759-1759.
14. World Health Organization. *Research Guidelines For Evaluating The Safety And Efficacy Of Herbal Medicine* Manila:World Health Organization Regional Office For The Western Pasific.1993:35.
15. Robbins SL, Kumar V. *Buku ajar patologi II*. 4th ed. Jakarta: EGC; 1995.
16. Schnellmann RG, Goldstein RS. Toxic responses of kidney. In Klaassen CD, editor. *Casarett and doull's toxicology the basic science of poisons*. New York: The McGraw-Hill; 2001.p.417-430.