

# SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID

Erida Manalu

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia Jakarta

E-mail: eridamanalu@yahoo.com

**ABSTRAK:** Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) adalah Sindrom Nefrotik yang gagal mencapai remisi setelah pemberian kortikosteroid dosis penuh dan alternatif. Penetapan remisi dilakukan dengan monitoring kadar protein dalam urin. Adanya proteinuria persisten dalam tiga kali pemeriksaan selama satu minggu menunjukkan bahwa pasien gagal mencapai remisi. Seorang anak laki-laki, usia 2 tahun dengan gejala edema anasarka, proteinuria masif, hipoalbuminemia, dan hiperlipidemia sesuai untuk Sindrom Nefrotik. Pasien sudah mendapat terapi prednison dosis penuh dan alternatif. Hasil urinalisis menunjukkan pasien mengalami proteinuria persisten sehingga didiagnosis sebagai Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid. Tujuan dari tulisan ini adalah menambah pengetahuan tentang Sindrom Nefrotik dan dapat mencegah terjadinya Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid (SNRS) dan komplikasi selanjutnya. Metode yang digunakan adalah studi kepustakaan dengan pendekatan deskriptif eksploratif dengan studi kasus dan penelusuran pustaka yang bersifat objektif, analitis, dan sistematis. Dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan proteinuria penting untuk mengetahui terjadinya remisi pada pasien SN juga penting untuk mengetahui keberhasilan terapi SNRS dan memprediksi progresifitas menjadi gagal ginjal terminal.

**Kata kunci:** Sindrom Nefrotik, Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid (SNRS), remisi, proteinuria.

**ABSTRACT:** *Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SNRS) is a Nephrotic Syndrome that fails to achieve remission after full and alternative doses of corticosteroids. Determination of remission is done by monitoring levels of protein in the urine. The presence of persistent proteinuria in three examinations for one week showed that the patient failed to achieve remission. A boy, 2 years old with symptoms of anarctic edema, massive proteinuria, hypoalbuminemia, and hyperlipidemia suitable for Nephrotic Syndrome. Patients have received full-dose and alternative prednisone therapy. The urinalysis results showed that the patient had persistent proteinuria and thus was diagnosed as a Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. The purpose of this paper is to increase knowledge about Nephrotic Syndrome and to prevent the occurrence of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome (SNRS) and subsequent complications. The method used is library research with an explorative descriptive approach with case studies and literature that are objective, analytical, and systematic. It can be concluded that proteinuria examination is important to find out the occurrence of remission in SN patients is also important to determine the success of SNRS therapy and predict progression to terminal renal failure.*

**Keywords:** *Nephrotic Syndrome, Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SNRS), remission, proteinuria.*

## PENDAHULUAN

Latar belakang dari tulisan ini adalah masih tingginya kejadian Sindrom Nefrotik di Indonesia khususnya pada anak usia 2-6 tahun. Sindrom Nefrotik (SN) merupakan penyakit pada glomerulus ginjal yang ditandai dengan gejala proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia. Glomerulus ginjal pasien Sindrom Nefrotik mengalami kerusakan sehingga protein dapat melewati membran glomerulus dan keluar di urin. Keadaan ini disebut dengan proteinuria. Rusaknya membran glomerulus penderita Sindrom Nefrotik biasanya hebat sehingga banyak protein yang keluar ke urin. Keadaan ini disebut sebagai proteinuria masif. (Brady, O'meara, Benner, 2005;16 Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005).

Tujuan utama terapi Sindrom Nefrotik adalah mencegah kebocoran pada glomerulus. Oleh karena itu diberikan kortikosteroid (prednison) sampai

terjadi remisi yaitu keadaan protein dalam urin menjadi negatif atau *trace*. Hilangnya protein dalam urin merupakan indikator keberhasilan pengobatan Sindrom Nefrotik. Apabila remisi tidak tercapai disebut sebagai Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid (Brady HR, O'meara YM, Benner BM, 2005;16).

Tujuan penulisan makalah ini adalah menambah pengetahuan tentang Sindrom Nefrotik dan Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid (SNRS) sehingga penderita SN dapat memperoleh pengobatan yang baik dan mencegah terjadinya Sindrom Nefrotik Resistensi Steroid.

## METODOLOGI

Metode yang digunakan adalah studi kepustakaan dengan pendekatan deskriptif eksploratif dengan studi kasus dan penelusuran pustaka yang bersifat objektif, analitis, dan sistematis.

## PEMBAHASAN

### Kasus

Pasien seorang anak laki-laki usia 2 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dengan keluhan bengkak di seluruh tubuh. Keluhan ini sudah dialami selama tiga hari. Awalnya bengkak dirasakan hanya pada kelopak mata terutama saat bangun pagi, lalu ke seluruh wajah, dan seluruh tubuh. Pasien juga terlihat sesak dan gelisah. Satu hari sebelum masuk rumah sakit pasien demam tinggi, naik turun, dan batuk pilek. Buang air kecil jarang. Menurut ibunya, pasien sedang dalam terapi Siklofosfamid (rencana puls ke-2) dan prednison dosis alternatif (dosis 3x5 mg, diminum Senin, Rabu, Jumat) karena menderita Sindrom Nefrotik Resisten Steroid. Saat dibawa ke rumah sakit ternyata pasien sudah tiga hari tidak makan prednison karena obat habis dan belum kontrol ke rumah sakit.

Pasien didiagnosis Sindrom Nefrotik (SN) sejak usia 1 tahun oleh suatu rumah sakit. Pasien jarang kontrol sehingga tidak mendapat obat dengan teratur. Tiga bulan sebelumnya, pasien dirawat karena perut bengkak. Lalu pasien diberikan Prednison, albumin, Kaptopril, dan Lasix. Hasil USG ginjal saat itu normal. Oleh rumah sakit tersebut, pasien dirujuk ke bagian Nefrologi anak RSCM dan didiagnosis sebagai Sindrom Nefrotik. Pasien kemudian diberikan terapi Prednison dosis penuh selama 1 bulan dilanjutkan dengan prednison dosis alternatif selama 1 bulan. Berdasarkan hasil urinalisis sebagai pemantauan terapi, pemeriksaan protein urin pasien menggunakan metode carik-celup tidak pernah negatif atau *trace* (protein dalam urin selalu  $\geq +2$ ). Hasil tersebut menyebabkan pasien didiagnosis sebagai Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) dan diberikan Siklofosfamid (CPA) puls pertama dan prednison dosis alternatif.

Pasien merupakan anak terakhir dari 4 bersaudara, lahir spontan, cukup bulan, berat lahir 3200 gram, ditolong bidan, imunisasi tidak lengkap, riwayat nutrisi kurang, namun tumbuh kembang masih sesuai usia. Di keluarga tidak ada yang menderita sakit seperti pasien.

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran kompos mentis, frekuensi nadi 130 kali/menit, frekuensi

napas 28 kali/menit, suhu aksila 39° C, tekanan darah 110/70 mmHg, berat badan 11 kg, tinggi badan 73 cm namun keadaan gizi sulit dinilai karena ada bengkak. Tampak edema palpebra dan wajah, abdomen tampak buncit, lemas, dengan *shifting dullness* positif. Tekanan vena jugularis tidak meningkat. Pada ekstremitas didapatkan *pitting edema*. Tidak ada edema skrotum. Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan proteinuria masif (protein urin +3), hipoalbuminemia (albumin serum 1,12 mg/dl), dan hiperkolesterolemia (kolesterol total 494 mg/dl), dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Hasil Laboratorium**

Parameter Laboratorium	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
<b>Hematologi rutin</b>			
Hemoglobin	8.44 L	g/dl	9-14
Hematokrit	25.9 L	%	28-42
Jumlah Leukosit	35.9 H	103/uL	6-17.5
Jumlah Trombosit	557 H	103/uL	150-400
MCV/VER	77.4	fL	70-86
MCH/HER	25.3	pg	23-31
MCHC/KHER	32.6	g/dl	29-37
<b>Hitung jenis</b>			
Basofil	0	%	0-1
Eosinofil	0	%	1-3
Netrofil batang	5	%	3-5
Netrofil segmen	90 H	%	54-62
Limfosit	5	%	25-33
Monosit	0	%	3-7
<b>Kimia klinik</b>			
Ureum	36.6 H	mg/dl	5-18
Kreatinin	0.27 L	mg/dl	0.3-0.7
Albumin	1.12 L	mg/dl	3.9-5
Kolest. total	494 H	mg/dl	200-400
<b>Elektrolit</b>			
Natrium	131 L	mEq/L	138-145
Kalium	3 L	mEq/L	3.5-5
Klorida	104	mEq/L	98-106
<b>Urinalisis</b>			
Warna	Kuning		Kuning
Kejernihan	Agak Keruh		Jernih
Berat jenis	1030		1005-1030
pH	6		5.0-8.0
Protein	3		Negatif
Glukosa	Negatif		Negatif
Keton	Negatif		Negatif
Darah/Hb	3		Negatif
Bilirubin	Negatif		Negatif
Urobilinogen	3.2	mol/L	3.2-16
Nitrit	Negatif		Negatif
Leukosit Esterase	Negatif		Negatif
Sedimen urin		/LPB	
Leukosit	1-3	/LPB	1-5
Eritrosit	Banyak	/LPK	1-3
Silinder	Granula kasar 0-2		Negatif
Kristal	Amorf +		Negatif
Bakteri	Negatif		Negatif
Lain-lain	Negatif		Negatif

Keterangan: H (high: tinggi)L (low:rendah)

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium pasien didiagnosis sebagai Sindrom Nefrotik dan hipertensi grade II. Terapi yang

diberikan adalah Prednison 1x15 mg dosis alternatif (3x seminggu yaitu Senin, Rabu, Jumat), Furosemid 2x10 mg iv, Lisinopril 1x1 mg per oral, Losartan 1x10 mg per oral, infus albumin 25% 44 ml dalam 4 jam, parasetamol sirup 3x125 mg, dan Cefotaksim 3x250 mg iv. Pasien direncanakan untuk diberikan Siklofosfamid (CPA) puls kedua. Pada perawatan hari kedua, pasien sudah tidak demam lagi namun buang air kecil masih jarang. Suhu sudah kembali normal (36.5<sup>o</sup> C) dan tekanan darah 90/60 mmHg, namun edema masih seluruh tubuh (anasarka). Pasien kemudian diberikan Siklofosfamid puls kedua dan melanjutkan terapi perawatan hari pertama. Pada perawatan hari ketiga, pasien masih edema anasarka sehingga pasien diberikan infus albumin 25% sebanyak 50 ml selama 4 jam dan diakhiri dengan pemberian Lasix 10 mg secara intravena.

### Definisi

Sindrom Nefrotik (SN) adalah penyakit glomerulus berupa kumpulan gejala yang terdiri dari proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia. Proteinuria masif adalah keadaan ditemukannya protein dalam jumlah besar di urin. Dikatakan proteinuria masif pada orang dewasa jika kadar protein dalam urin lebih dari 3 g/24 jam. Kriteria proteinuria pada anak adalah >1 g/24 jam, atau  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>LPB/jam, atau rasio protein/kreatinin urin sewaktu lebih dari 2 mg/mg, atau hasil pemeriksaan protein urin dengan carik-celup  $\geq +2$ . Hipoalbuminemia adalah kadar albumin dalam serum kurang dari 2,5 g/dl. Hiperkolesterolemia adalah kadar kolesterol total dalam serum lebih dari 200 mg/dl (Brady, O'meara, Benner, 2005; Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005, Kliegman, 2007, Rachmadi, 2013).

Sindrom Nefrotik lebih sering terjadi pada anak usia 2-6 tahun dibandingkan dewasa. Insiden SN pada anak di Amerika dan Inggris adalah 2-4 kasus per 100.000 anak per tahun sedangkan di Indonesia masih tinggi yaitu 6 kasus per 100.000 anak per tahun. Kejadian pada anak laki-laki lebih sering dibandingkan dengan anak perempuan dengan perbandingan 2:1. Pada orang dewasa, jumlah kejadian laki-laki sama dengan wanita (Brady, O'meara, Benner, 2005; Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005, Kliegman, 2007, Rachmadi, 2013).

Ada beberapa klasifikasi Sindrom Nefrotik saat ini. Berdasarkan etiologinya, SN dibagi tiga yaitu kongenital, idiopatik/primer, dan sekunder. Hampir 90% kasus SN pada anak adalah idiopatik. Berdasarkan gambaran histopatologi, ada beberapa bentuk Sindrom Nefrotik. Bentuk tersering adalah lesi minimal (85%), glomerulosklerosis fokal segmental (10%), mesangial proliferasif difus (3%), dan glomerulonefritis membranoproliferasif (2%). Keempat bentuk ini merupakan bagian dari SN idiopatik. Berdasarkan respon terhadap terapi kortikosteroid dibagi menjadi Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid (SNSS) dan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS). Klasifikasi SN berdasarkan respon terhadap terapi kortikosteroid yang sering ditemukan di klinik saat ini. Sindrom Nefrotik dengan gambaran histopatologi lesi minimal umumnya (80%) berespon baik terhadap pemberian steroid sedangkan gambaran glomerulosklerosis fokal segmental, mesangial proliferasif difus, dan glomerulonefritis membranoproliferasif umumnya resisten terhadap pemberian steroid (Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005, Kliegman, 2007, Rachmadi, 2013).

Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) didefinisikan sebagai Sindrom Nefrotik yang tidak mengalami remisi setelah pemberian kortikosteroid (prednison). Remisi merupakan suatu keadaan kadar protein di urin menjadi negatif atau *trace*. Lamanya pemberian steroid hingga pasien dinyatakan resisten steroid cukup beragam. *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) menetapkan resisten steroid jika pasien tidak mengalami remisi setelah pemberian steroid dosis penuh yaitu 60 mg/m<sup>2</sup> atau 2 mg/kg/hari, setiap hari selama empat minggu yang dilanjutkan dengan steroid dosis alternatif yaitu 40 mg/m<sup>2</sup> atau 1,5 mg/kg/hari, tiga kali seminggu selama empat minggu. Ketentuan ini juga dipakai di bagian anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta dalam menetapkan diagnosis SNRS (Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005). Tercapainya remisi merupakan target pengobatan pasien SN dan menjadi indikator penting dalam menentukan prognosis Sindrom Nefrotik. Lima puluh persen penderita SNRS akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal dalam satu sampai empat tahun kedepan, sehingga harus dicegah (Rachmadi, 2013).

## Patofisiologi

Proteinuria dianggap sebagai kelainan primer pada Sindrom Nefrotik. Mekanisme terjadinya proteinuria diduga akibat proses imunologi. Secara histologi, glomerulus terdiri dari tiga lapisan dari dalam ke luar yaitu endotel, membran basal glomerulus, dan lapisan epitel yang disebut podosit. Lapisan podosit dan lapisan membran basal glomerulus dihubungkan dengan tonjolan-tonjolan prosesus (*foot process*) yang merupakan bagian dari lapisan podosit. Kerusakan pada salah satu lapisan ini dapat menimbulkan proteinuria, namun kerusakan pada podositlah yang paling sering menyebabkan proteinuria masif. Rusaknya lapisan podosit pada SN disebabkan oleh deposit kompleks imun di podosit sehingga disebut podositopati. Podositopati akibat proses imunologi ini dimediasi oleh mediator imun seperti sel T, zat vasoaktif, aktifitas komplemen (C5b-9), Interleukin (IL)-13, dan *cardiotropin-like cytokine-1* (CLC-1). Seluruh mediator imun ini menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus dan kerusakan podosit oleh aktifitas *Complement Membrane Attack* (C5b-9). Selain itu, sitokin yang dihasilkan pada proses imun ini menimbulkan katabolisme proteoglikan heparan sulfat pada dinding kapiler glomerulus. Akibatnya, dinding kapiler glomerulus yang tadinya bermuatan negatif menjadi bermuatan positif sehingga protein yang bermuatan negatif dapat melewati dinding glomerulus dan keluar di urin (proteinuria terjadi secara *charge selectivity*) (Brady, O'meara, Benner, 2005, Rachmadi, 2013, Floege, Feehally).

Teori terbaru penyebab kerusakan podosit pada Sindrom Nefrotik Resisten Steroid diduga akibat mutasi genetik spesifik pada gen yang menyandi protein pembentuk lapisan diafragma glomerulus. Gen spesifik pada podosit yang telah ditemukan adalah NPHS1, ACTN4, NPHS2, CD2AP, WT1, TRPC6, LAMB2, dan NPHS3 akan menyandi protein pembentuk lapisan diafragma glomerulus berturut-turut yaitu nefrin,  $\alpha$ -aktinin-4, podosin, *CD2-associated protein*, Wilms' tumor, *transient receptor potential 6*, laminin  $\alpha 2$  chain, dan phospholipase PLCE1. Apabila terjadi mutasi pada gen tersebut akan menyebabkan pendataran *foot process* pada podosit, perubahan arsitektur celah diafragma glomerulus, dan akhirnya terjadi kebocoran glomerulus (Rachmadi, 2013, Floege, Feehally).

Hipoalbuminemia pada SN disebabkan oleh hilangnya albumin melalui urin. Hati akan mengkompensasi hilangnya protein dengan meningkatkan sintesis albumin dan protein lain. Pada SN, kecepatan hilangnya albumin melalui urin tidak sebanding dengan kecepatan sintesisnya sehingga hipoalbuminemia tetap terjadi. Selain itu, kompensasi sintesis protein pada SN bersifat non diskriminatif. Artinya hati akan menyintesis semua protein. Protein dengan berat molekul besar akan meningkat kadarnya dalam plasma, sedangkan protein dengan berat molekul kecil tetap akan hilang lewat urin (Floege, Feehally).

Ada dua teori yang dapat menerangkan terjadinya edema pada Sindrom Nefrotik yaitu teori *underfill* dan *overflow*. Pada teori *underfill*, penyebab utama edema adalah hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia menyebabkan tekanan onkotik plasma menurun sehingga permeabilitas pembuluh darah meningkat. Cairan dari ruang intravaskular akan bergeser ke jaringan interstisial sehingga terjadi edema di jaringan dan hipovolemia intravaskular. Hipovolemia intravaskular selanjutnya menyebabkan perfusi ke ginjal menurun. Ginjal akan mengkompensasi keadaan ini dengan mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Sistem RAA bekerja untuk meretensi natrium dan air dengan cara meningkatkan reabsorpsi natrium dan air. Retensi natrium dan air menyebabkan dilusi (pengenceran) protein plasma yang justru akan memperburuk keadaan hipoalbuminemia, menurunkan tekanan onkotik plasma dan memperberat edema (Brady, O'meara, Benner, 2005, Floege J, Feehally).

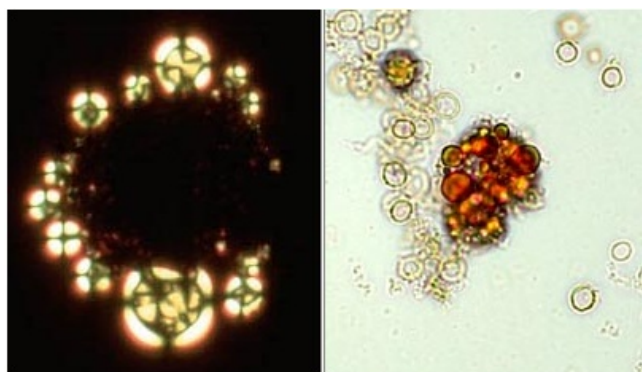
Pada teori *overflow*, penyebab utama edema adalah defek pada ginjal yang menyebabkan retensi natrium dan air. Retensi tersebut akan meningkatkan tekanan hidrostatis kapiler dan transudasi cairan intravaskuler ke rongga interstisial sehingga terjadi edema (Brady, O'meara, Benner, 2005, Floege J, Feehally).

Sindrom Nefrotik atau Sindrom Nefrotik Resisten Steroid dapat menimbulkan komplikasi berupa gangguan keseimbangan nitrogen. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya katabolisme protein untuk mengkompensasi hilangnya protein melalui urin, sehingga massa otot akan berkurang (Floege J, Feehally).

Pada SN sintesis protein meningkat termasuk protein untuk aktivitas koagulasi seperti fibrinogen, faktor V, VII, faktor *Von Willebrand*, protein C, dan Alpa-1 makroglobulin. Akibatnya aktivitas koagulasi akan meningkat dan memicu tromboemboli. Protein berukuran kecil seperti protrombin, faktor IX, X, XI, XII, dan AT III akan keluar bersama urin. Ancaman terjadinya tromboemboli harus dipikirkan bila kadar albumin serum kurang dari 2 g/dl. Tromboemboli diperberat oleh keadaan hipovolemia, infeksi, penggunaan diuretik, dan imobilisasi pasien (Rachmadi, 2013, Floege, Feehally).

Hiperlipidemia adalah keadaan yang menyertai Sindrom Nefrotik dengan proteinuria masif. Kadar kolesterol umumnya meningkat sedangkan trigliserida bisa normal atau tinggi. Ada beberapa mekanisme yang menyebabkan gangguan lipid pada SN yaitu (1) meningkatnya sintesis *low density lipoprotein* (LDL), *verylow density lipoprotein* (VLDL), dan lipoprotein a (Lp a); (2) keadaan hypoalbuminemia; (3) gangguan konversi VLDL dan *intermediate density lipoprotein* (IDL); (4) defek pada aktivitas enzim lipoprotein lipase yang menyebabkan VLDL meningkat; (5) menurunnya enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) yang berperan sebagai katalisator pembentukan HDL; dan (6) hilangnya *high density lipoprotein* (HDL) bersama urin sehingga kadar HDL serum rendah (Brady, O'meara, Benner, 2005, Floege, Feehally).

Lipiduria merupakan manifestasi yang timbul akibat akumulasi lemak pada sel epitel ginjal dan silinder sehingga tampak sebagai *oval fat bodies* dan silinder lipid pada pemeriksaan sedimen urin. Untuk membuktikan adanya *oval fat bodies* di urin dapat dilakukan dengan pewarnaan Sudan III seperti pada **Gambar 1** (Floege, Feehally).



**Gambar 1.** Oval fat bodies

Infeksi seperti selulitis dan peritonitis merupakan komplikasi yang juga sering terjadi pada pasien SN. Hal ini disebabkan oleh hilangnya immunoglobulin dan komplemen melalui glomerulus. Selain itu terjadi akumulasi cairan ekstrasvaskular yang menyebabkan peregangan dan kerapuhan kulit yang kemudian menjadi *port d'entrée* kuman. Bila ditemukan tanda infeksi, pasien dapat langsung diberikan antibiotik profilaksis yaitu panisilin parenteral dikombinasikan dengan sefalosporin generasi ketiga seperti Cefotaxim dan Ceftriaxon (Floege, Feehally).

Pada Sindrom Nefrotik, vitamin D yang terikat pada protein juga ikut hilang bersama urin. Hal ini menyebabkan kadar 25(OH) vitamin D serum menjadi rendah sedangkan kadar vitamin D bebas tetap normal. *Tiroid binding globulin* ikut terbuang melalui urin, kadar tiroksin serum rendah tetapi tiroksin bebas dan *Tiroid Stimulatin Hormone* normal sehingga tidak sampai menyebabkan gangguan. Beberapa zat seperti tembaga, zink, besi, dan transferin juga ikut terbuang bersama urin (Floege, Feehally).

### Diagnosis dan Tata Laksana

Diagnosis Sindrom Nefrotik ditegakkan apabila terdapat gejala edema, proteinuria masif, hypoalbuminemia, hiperlipidemia, dan kadang disertai lipiduria. Diagnosis Sindrom Nefrotik Resisten Steroid ditegakkan bila pasien tidak mengalami remisi pasca terapi steroid dosis penuh dan dosis alternatif. Remisi dapat ditetapkan dengan pemeriksaan urinalisis atau pemeriksaan protein kuantitatif di urin dengan kriteria: (1) pemeriksaan protein urin metode carik celup hasil negatif atau *trace* selama tiga kali pemeriksaan dalam satu minggu, atau (2) rasio protein/kreatinin urin  $\leq 0.2$  mg/mg, atau (3) kadar protein urin kuantitatif kurang dari 4 mg/m<sup>2</sup>LPB/jam (Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005, Projosudjadi, 2006;558-6 Singh, Tejani Tejani. 1999;26-32).

Biopsi ginjal penting untuk mengetahui gambaran histopatologi glomerulus. Biopsi ginjal biasanya disarankan sebelum memulai terapi. Gambaran patologi anatomi dapat memprediksi respon pasien terhadap steroid. Jika pasien diprediksi mengalami resisten steroid, biopsi ginjal harus dilakukan. Kebanyakan SNRS (80-85%) akan memberikan gambaran histopatologi glomerulo-

sklerosis fokal segmental, sedangkan lesi minimal jarang sekali menjadi resisten terhadap steroid (Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede).

Terapi spesifik terhadap SNRS dilakukan dengan pemberian golongan sitostatik. Tujuannya untuk mengurangi permeabilitas membran glomerular dan meningkatkan kemampuan selektifitas membran terhadap albumin sehingga dapat mencegah terjadinya proteinuria. Sitostatik pilihan terhadap SNRS adalah Siklofosfamid (CPA) yang diberikan secara oral atau puls. Siklofosfamid oral diberikan dengan dosis tunggal 2-3 mg/kgBB/hari selama 3-6 bulan ditambah dengan terapi prednison 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari dosis alternatif mengikuti lamanya siklofosfamid. Selanjutnya dilakukan *tapering off* prednison selama 2 bulan yaitu dosis 1 mg/kgBB/hari selama 1 bulan dilanjutkan dengan dosis 0.5 mg/kgBB/hari selama 1 bulan. Siklofosfamid puls diberikan dengan dosis 500-750 mg/m<sup>2</sup> LPB melalui infus sekali sebulan selama 6 bulan, ditambah dengan prednison 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari sebagai dosis *alternating* dan *tapering off* setelah 6 bulan. *Tapering off* prednison dilakukan selama dua bulan yaitu dosis 1 mg/kgBB/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan dosis 0.5 mg/kgBB/hari selama 1 bulan. Siklofosfamid puls dilaporkan memberi hasil yang lebih baik dibandingkan dengan oral. Pemberian Siklofosfamid bersama dengan prednison dilaporkan memberikan remisi sebesar 60%. Terapi sitostatik lain adalah Siklosporin (CyA) yang dapat memberikan remisi total sebesar 20%. Metil prednisolon puls dan obat immunosupresif lain seperti vinkristin, takrolimus, dan mikrofenolet mofetil juga dapat diberikan. Terapi non spesifik pada SNRS bertujuan untuk mengontrol hipertensi dan edema serta mengatasi komplikasi (Alatas, Tambunan, Trihono, Pardede, 2005, Rachmadi, 2013, Projosudjadi, 2006;558-6, Singh, Tejani, Tejani, 1999;26-32).

### Evaluasi Laboratorium pada Sindrom Nefrotik

Evaluasi laboratorium pada pasien SN dilakukan dengan menilai protein dalam urin. Ada tiga metode untuk menilai proteiunuria yaitu metode semikuantitatif dengan carik-celup dan metode kuantitatif dengan urin 24 jam atau urin sewaktu. Pemeriksaan protein urin dengan metode carik-celup sangat sensitif terhadap albumin. Hasil carik-celup  $\geq +2$  harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan

proteinuria kuantitatif. Pemeriksaan proteinuria kuantitatif dengan urin 24 jam adalah baku emas untuk menentukan kadar protein (albumin) di urin. Kesulitan metode ini adalah dalam mengumpulkan urin 24 jam terutama pada pasien anak. Alternatif pemeriksaan protein kuantitatif yang dianjurkan adalah menghitung ratio protein atau albumin per kreatinin urin dengan menggunakan urin sewaktu. Selain mudah, metode ini tidak dipengaruhi oleh *intake* cairan atau diuresis pasien. Hasil penelitian mendapatkan terdapat korelasi kuat antara hasil rasio protein/kreatinin menggunakan urin sewaktu dengan hasil protein kuantitatif menggunakan urin 24 jam (Floege, Feehally).

### Diskusi

Dasar diagnosis Sindrom Nefrotik (SN) pada pasien ini adalah adanya gejala edema anasarka, proteinuria masif, hipoalbuminemia, dan hiperlipidemia yang sudah dialami sejak usia satu tahun. Edema anasarka ditandai dengan anamnesis bengkak pada seluruh tubuh dan pemeriksaan jasmani ditemukan edema palpebra dan wajah, adanya *shifting dullness*, dan pitting edema. Proteinuria masif ditunjukkan dengan hasil urinalisis berupa proteinuria  $\geq +2$ . Proteinuria masif menyebabkan pasien mengalami hipoalbuminemia (kadar albumin serum 1,12 mg/dl). Hiperlipidemia ditandai dengan kadar kolesterol yang meningkat yaitu 494 mg/dl.

Tekanan darah pasien adalah 110/70 mmHg. Untuk usia 2 tahun masuk dalam Hipertensi Grade 2. Pasien Sindrom Nefrotik dapat ditemukan hipertensi. Oleh karena itu pasien diberikan terapi hipertensi yaitu Lisinopril dan Losartan oral.

Pasien SN mengalami kerusakan pada membran glomerulus sehingga albumin keluar bersama urin ditandai dengan hasil urinalisis yaitu protein +3. Selain albumin, eritrosit juga ikut keluar di urin sehingga terjadi hematuria (urinalisis ditemukan darah +3 dan sedimen eritrosit yang banyak).

Hipoalbuminemia pada pasien selanjutnya memicu hati untuk mengkompensasi hilangnya albumin dengan cara meningkatkan sintesis albumin dan protein jenis lain. Walaupun sintesis protein meningkat namun kecepatan hilangnya protein atau albumin melalui urin tidak sebanding dengan kecepatan sintesisnya sehingga hipoalbuminemia tetap terjadi (kadar albumin serum 1,12 mg/dl).

Dampak lain dari kerusakan membran glomerulus adalah hilangnya berbagai zat dalam darah ke dalam urin. Transferrin merupakan protein pengangkut besi yang penting untuk sintesis hemoglobin turut hilang melalui urin. Hal ini dapat memicu terjadinya anemia selain hematuria yang terjadi pada pasien ini sehingga kadar hemoglobin 8,44 g/dl. Pada keadaan anemia, perlu evaluasi laboratorium untuk menentukan jenis dan terapi anemia. Jenis anemia dapat ditentukan dengan pemeriksaan gambaran darah tepi.

Immunoglobulin dan komplemen merupakan protein yang juga sering hilang melalui urin sehingga menimbulkan komplikasi berupa infeksi. Pada pasien ditemukan tanda infeksi berupa demam tinggi (suhu 39<sup>o</sup> C) dan batuk pilek dengan hasil laboratorium neutrofilia dan trombositosis reaktif. Anjuran pemeriksaan laboratorium selanjutnya adalah memeriksa kadar *C-Reactive Protein* (CRP) serta kultur darah dan resistensi. Pasien Sindrom Nefrotik dengan kecurigaan infeksi, dapat langsung diberikan antibiotik profilaksis tanpa menunggu hasil kultur. Pasien ini diberikan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu Cefotaksim 3x250 mg secara intravena.

Pada urinalisis ditemukan silinderuria (silinder granula kasar 0-2/LPK) yang merupakan tanda kerusakan tubulus ginjal. Selain silinder granula kasar, pada urin pasien Sindrom Nefrotik dapat ditemukan lipiduria yaitu *oval fat bodies* atau silinder lemak. Untuk dapat membuktikan adanya *oval fat bodies* di urin dianjurkan untuk melakukan pewarnaan Sudan III.

Kadar ureum pada pasien ini meningkat namun kreatinin serum rendah. Kadar kreatinin yang rendah kemungkinan akibat meningkatnya katabolisme protein yang berasal dari otot sebagai kompensasi dari proteinuria masif. Keadaan ini dikenal dengan balans nitrogen negatif. Peningkatan kadar ureum pada pasien ini kemungkinan akibat meningkatnya pembentukan ureum di hati atau akibat *intake* makanan. Walaupun kadar kreatinin serum pasien ini tidak tinggi, namun volume urin sedikit sehingga tetap diperlukan pemeriksaan Laju Filtrasi Ginjal (LFG) untuk melihat progresifitas penyakit ini menjadi gagal ginjal terminal.

Pada pemeriksaan elektrolit serum terlihat kadar natrium serum rendah. Hal ini kemungkinan

berkaitan dengan dilusi akibat hipoalbuminemia. Penyebab lain adalah akibat penggunaan diuretik seperti furosemid yang dikonsumsi pasien ini. Pasien didiagnosis Sindrom Nefrotik sejak usia 1 tahun. Pasien sudah mendapat terapi prednison dengan pemberian secara tidak teratur. Berdasarkan anamnesis, pasien sudah mendapat terapi prednison dosis penuh dan alternatif. Namun dalam beberapa kali pemeriksaan urinalisis didapatkan protein urin  $\geq +2$ . Hal ini menjadi dasar pasien dinyatakan mengalami Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS).

Pengobatan SN Resisten Steroid pada pasien ini berupa Siklofosfamid (CPA) puls dan prednison dosis alternatif dosis 1x15 mg yang diberikan 3x seminggu yaitu Senin, Rabu, Jumat. Evaluasi proteinuria setelah pemberian Siklofosfamid (CPA) puls pertama menunjukkan masih terjadi kebocoran melalui membran glomerulus yang ditandai dengan protein urin +3 dan hematuria. Oleh karena itu pasien direncanakan untuk diberikan Siklofosfamid (CPA) puls kedua. Pasien juga diberikan infus albumin dan lasix untuk membantu mengatasi keadaan hipoalbuminemia dan edema anasarka.

Evaluasi proteinuria pada pasien ini sudah tepat dilakukan dengan metode carik celup. Namun sebaiknya hasil proteinuria  $\geq +2$  dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein secara kuantitatif. Pasien SNRS dapat berakhir dengan gagal ginjal terminal apabila terdapat proteinuria persisten dan hipertensi tidak terkontrol. Perlu pemantauan tekanan darah, hasil proteinuria, dan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang ketat. Pasien ini perlu melakukan biopsi ginjal untuk mencari diagnosis pasti Sindrom Nefrotik Resisten Steroid. Hasil biopsi SNRS dapat membantu klinisi dan orangtua dalam memantau pengobatan SNRS selanjutnya dan mencegah komplikasi.

## PENUTUP

### Kesimpulan

Pasien anak laki-laki, 2 tahun dengan diagnosis Sindrom Nefrotik Resisten Steroid. Diagnosis resisten steroid ditetapkan atas dasar tidak tercapainya remisi setelah terapi kortikosteroid (prednison) dosis penuh dan alternatif. Penetapan remisi pada pasien berdasarkan adanya proteinuria persisten pada beberapa kali pemeriksaan urinalisis.



Pemeriksaan protein urin dengan metode carik-celup sudah tepat, namun tetap perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin kuantitatif. Masalah yang terjadi pada pasien ini adalah adanya proteinuria yang persisten dan hipertensi sehingga perlu terapi yang baik dan kontrol teratur untuk mencegah komplikasi.

### Saran-Saran

Tujuan pengobatan pasien SN adalah mencapai remisi dan mencegah komplikasi. Oleh karena itu perlu kerjasama klinisi dan keluarga pasien. Sangat penting edukasi yang baik dan benar untuk pasien SN dan keluarganya sehingga kesadaran pasien untuk berobat tetap tinggi. Terapi terbaik untuk SNRS saat ini adalah sitostatik Siklofosfamis puls. Perlu peran serta pemerintah dalam menjamin ketersediaan obat ini sehingga pasien bisa mendapatkan terapi dengan mudah dan terjangkau.

### DAFTAR PUSTAKA

- Alatas H, Tambunan T, Trihono P, Pardede SO. Dalam: Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik pada Anak; Jakarta; Indonesia; 2005.
- Brady HR, O'meara YM, Benner BM. Glomerular disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Company; 2005
- Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: clinical presentation. In : comprehensive clinical nephrology. 2007
- Gordillo R, Spitzer A. In: The Nephrotic Syndrome. Pediatric in riview. American Acadey of Pediatrics. 2009
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Inter Suppl 2012
- Kliegman. Nephrotic Syndrome. In: Behrman K eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders company; 2007
- Mundt LA, Shanahan K. Chemical analysis of urine. Graff's textbook of urinalysis & body fluids. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2011
- Projosudjadi W. Sindrom nefrotik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, setati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-4. Jakarta: Pusat penerbitan departemen ilmu penyakit dalam FKUI; 2006
- Rachmadi R. Diagnosis dan Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (Simposium Tata Laksana Terkini penyakit ginjal pada anak). Bandung: Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Uviversitas Padjajaran, Juni 2013. Didapat dari <http://www.ugm.ac.id/index.php.page=rilis&artikel=1141>.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976;58:259-63. PMID: 951142.
- Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 1999;13:26-32. PMID: 10100285.
- Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Chemical examination of urine. Urinalysis & body fluids. 5th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2008