

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN ASPEK KLINIS DAN LABORATORIUM SINDROM NEFROTIK KELAINAN MINIMAL DAN BUKAN KELAINAN MINIMAL PADA ANAK

*COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF
MINIMAL CHANGE- AND NON MINIMAL CHANGE
NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN*

MUH.ALFIAN JAFAR



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



**PERBANDINGAN ASPEK KLINIS DAN LABORATORIUM
SINDROM NEFROTIK KELAINAN MINIMAL DAN BUKAN
KELAINAN MINIMAL PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis
Anak

Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

MUH.ALFIAN JAFAR

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



KARYA AKHIR**PERBANDINGAN ASPEK KLINIS DAN LABORATORIUM
SINDROM NERFOTIK KELAINAN MINIMAL DAN BUKAN
KELAINAN MINIMAL PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh :

MUH. ALFIAN JAFAR

Nomor Pokok : C110214110

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 27 September 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,

Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)
Ketua

Prof. Dr.dr. H. Dastil Daud, Sp.A(K)
Anggota

Ketua KPPS Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas

Dr. dr. Syafril Kamsul Arif Sp.An, KIC-KAKV

Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed



HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Perbandingan Aspek Klinis dan Laboratorium
Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal dan Bukan
Kelainan Minimal pada Anak

Nama : dr.Muh.Alfian Jafar

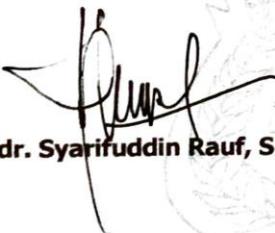
Nomor pokok : C110214110

Program studi : Ilmu Kesehatan Anak

Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 27 September 2018

Menyetujui :
Komisi Penasehat,


Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)


Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

Mengetahui,
Ketua KPPS FKUH

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Fakultas Kedokteran UNHAS


Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An,KIC-KAKV

NIP : 19670524 199503 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muh.Alfian Jafar
No.Stambuk : C110214110
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 September 2018

Yang menyatakan,

Muh.Alfian Jafar



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas ke hadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Anak di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, program studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Prof.Dr.dr.Syarifuddin Rauf,Sp.A(K)**, sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian, yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada **Prof.Dr.dr.H.Dasril Daud,Sp.A(K)** selaku pembimbing metodologi yang ditengah kesibukannya masih memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis ini.

Juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji dan dosen yang telah memberi banyak masukan dan perbaikan untuk tesis ini, yaitu



**Alm.Prof.Dr.dr.H.R.Satriono,Msc,Sp.A(K),Sp.GK, Dr.dr.Aidah Juliaty
A.Baso,Sp.A(K), Dr.dr.Nadirah Rasyid Ridha,M.Kes,Sp.A(K), dr.Ratna
Dewi Artati,MARS,Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta Pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis 1, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekertaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf dan pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan dan nasehatnya selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Konsentrasi dan staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.



direkrut Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo dan para direktur rumah sakit satelit atas kesediaannya memberikan kesempatan penulis menjalani Pendidikan di rumah sakit tersebut.

6. Kedua orang tua saya ayahanda **Ir.H.Muh.Jafar Parewo,SH,MM** dan ibunda **Hj.Andi Sahari Latief,SE,MM** serta ibu mertua saya **Hj.Nuraeni Syamsuddin** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti Pendidikan.
7. Istri saya **Azisah Syamsuddin,S.I.kom.** dan anak saya **Muhammad Rumi Alfarizi** yang dengan penuh kesabaran mendokan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara saya Muhammad Busyaeri Jafar,SH, Tridya Fitrisah Jafar,SE,M.Ak., Adindah Novi Hartina Jafar,SE, serta anggota keluarga lain atas doa dan dukungan, berupa moril maupun materil, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS Ilmu Kesehatan Anak, terutama teman seangkatan Juli 2014 yaitu : dr.Diana Novianti, dr.Nur Liya Abd.Kadir, dr.Herniati H.Alimadong, dr.Inayah Djabir, dr.Yan Laksono, dr.Fadhilah Syekh Abubakar, dr.Yusrizal, dr.Anny Mariani Sanusi dan dr.Mutmainnah atas bantuan dan kerja samanya yang sangat menyenangkan, berbagi suka duka selama penulis menjalani pendidikan.



10. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Program Pendidikan Dokter Spesialis atas bantuan dan kerjasamanya selama masa pendidikan penulis.
11. Semua paramedik di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo, dan rumah sakit satelit lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa yang akan datang. Tak lupa penulis mohon maaf bilamana ada hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan tesis ini, karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, September 2018

Muh.Alfian Jafar



ABSTRAK

MUH.ALFIAN JAFAR. *Perbandingan Aspek Klinis dan Laboratorium Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal dan Bukan Kelainan Minimal pada Anak.* (dibimbing oleh Syarifuddin Rauf dan Dasril Daud).

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit ginjal yang paling sering dijumpai pada anak. Berdasarkan histopatologi terdiri atas Sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minima. Terdapat gejala klinik yang khas pada masing-masing gambaran histopatologi penderita sindrom nefrotik. Dalam hal ini pasien dengan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal dapat berkomplikasi menjadi gagal ginjal.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan aspek klinis dan laboratorium antara sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak.

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*, berdasarkan data rekam medik mulai Januari 2016 – Agustus 2018, pada Divisi Nefrologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo dan RSP.Universitas Hasanuddin. Terbagi menjadi 2 kelompok yaitu SNKM dan SNBKM, kemudian masing-masing di evaluasi umur, jenis kelamin, hipertensi, derajat edema, derajat hematuria, kadar proteinuria, kadar kolesterol, kadar albumin, kadar ureum dan kadar kreatinin. Data dianalisis secara bivariat menggunakan analisis chi-square / fisher's exact test, dan mann whitney, secara multivariat menggunakan analisis regresi ganda logistic dan uji diagnostik

Dari total 36 subjek penelitian didapatkan penderita SNKM 10 anak (27,8%) dan SNBKM 26 anak (72,2%). Hasil analisis bivariat menunjukkan perbedaan bermakna pada hipertensi ($p= 0,020$; OR=12,3 95% ; CI 1,35-111,61) dan hematuria ($p= 0,018$; OR=7,7 ; 95%CI 1,52-39,75). Pada analisis multivariat hanya hematuria yang bermakna ($p =0,014$; OR=7,778 ; 95% CI 1,522 – 39,754). Hasil uji diagnostik sensitivitas hematuria pada SNBKM 77% dan spesitivitas 70% dengan nilai prediksi positif 87% dan nilai prediksi negatif 46%.

Pada penelitian kami menunjukkan bahwa hematuria merupakan penanda yang sensitif terhadap SNBKM.



ABSTRACT

MUH.ALFIAN JAFAR. *Comparison of Clinical and Laboratory Aspects of Minimal Change- and Non Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children* (supervised by Syarifuddin Rauf and Dasril Daud)

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common kidney disease in children. Histopathological features classifies the disease into minimal change nephrotic syndrome (MCNS) and non-minimal change nephrotic syndrome (NMCNS). Clinical and laboratory characteristics are considered to be useful in estimating the underlying pathological changes.

This study aims to assess the spectrum of clinical and laboratory profiles in children suffering from MCNS and NMCNS.

This is a cross sectional study using medical records of patients hospitalized at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital and Hasanuddin University Teaching Hospital from January 2016-August 2018. Subjects were classified into MCNS and NMCNS groups and evaluated for age, sex, hypertension, degree of edema, degree of hematuria, proteinuria level, cholesterol level, albumin level, ureum level, and creatinine level. Data were analyzed using by chi-square, fisher's exact test, mann whitney analysis, multivariate by logistic multiple regression analysis and diagnostic test.

Of the 36 subjects enrolled, 10 (27.8%) had MCNS and 26 (72.2%) NMCNS. Bivariate analysis showed significant differences in hypertension ($p = 0.020$; OR=12.3 95% ; CI 1.35 - 111.61) and hematuria ($p = 0.018$; OR=7.7 ; 95% CI 1.52-39.75). Multivariate analysis indicated only hematuria is significant ($p = 0.014$; OR=7.778 ; 95% CI 1.522 – 39.754). Diagnostic test of NMCNS showed hematuria sensitivity at 77% and specificity at 70% with a positive predictive value of 87% and negative predictive value of 46%.

Our study showed that hematuria is a sensitive predictor of NMCNS.



DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB.I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian.....	4
I.4. Hipotesis Penelitian.....	5
I.5. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1.Sindrom Nefrotik.....	7
II.1. 1. Definisi.....	7
II.1. 2. Etiologi.....	8



II.1.3. Patofisiologi.....	11
II.1.4. Klasifikasi.....	22
II.1.5. Diagnosis.....	34
II.1.6. Diagnosis Banding.....	38
II.1.7. Komplikasi.....	38
II.1.8. Tatalaksana.....	42
II.2. Kerangka Teori.....	54
BAB III. KERANGKA KONSEP.....	55
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	56
IV.1. Desain Penelitian.....	56
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	56
IV.3. Populasi Penelitian.....	56
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	56
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	56
IV.5.1.Kriteria Inklusi.....	56
IV.5.2.Kriteria Eksklusi.....	57
IV.6. Perkiraan Besar Sampel.....	57
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	58
IV.8. Cara Kerja.....	58
IV.8.1.Alokasi Subyek.....	58
IV.8.2.Cara Penelitian.....	58
IV.8.3. Alur Kerja.....	59
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	60



IV.9.1. Identifikasi Variabel.....	60
IV.9.2. Klasifikasi Variabel.....	60
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	61
IV.10.1. Definisi Operasional.....	61
IV.10.2. Kriteria Objektif.....	64
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	65
IV.11.1. Analisis Univariat.....	66
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	66
IV.11.3. Analisis Multivariat.....	67
IV.11.4. Analisis Uji Diagnostik.....	68
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	69
V.1. Jumlah Sampel.....	69
V.2. Karakteristik Sampel.....	69
V.3. Evaluasi Aspek Klinis dan Laboratorium.....	71
BAB VI. PEMBAHASAN.....	80
BAB VII. KESIMPULAN.....	91
VII.1. Kesimpulan.....	91
VII.2. Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA.....	92
LAMPIRAN.....	97



DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Karakteristik sampel penelitian.....	66
2. Distribusi jenis kelamin pada SNKM dan SNBKM.....	68
3. Nilai rerata umur pada SNKM dan SNBKM.....	68
4. Distribusi hipertensi pada SNKM dan SNBKM.....	69
5. Distribusi derajat proteinuria pada SNKM dan SNBKM.....	70
6. Nilai rerata kadar albumin pada SNKM dan SNBKM.....	70
7. Distribusi berat edema pada SNKM dan SNBKM.....	71
8. Nilai rerata kadar kolesterol pada SNKM dan SNBKM.....	71
9. Distribusi hematuri pada SNKM dan SNBKM.....	72
10. Nilai rerata kadar kreatinin pada SNKM dan SNBKM.....	73
11. Nilai rerata kadar ureum pada SNKM dan SNBKM.....	73
12. Analisis regresi ganda logistic pada kelompok SNKM dan SNBKM.....	76



DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1.	Mekanisme dasar sindrom nefrotik idiopatik.....	12
2.	Mekanisme imunologi sindrom nefrotik.....	14
3.	Komponen podosit yang berhubungan dengan sindrom nefrotik.....	19
4.	Membran filtrasi glomerulus.....	19
5.	Skema terapi inisial kortikosteroid.....	33
6.	Skema tatalaksana sindrom nefrotik relaps.....	34
7.	Skema tatalaksana sindrom nefrotik relaps sering dengan siklofosamid oral.....	36
8.	Skema tatalaksana sindrom nefrotik dependen steroid	37
9.	Skema tatalaksana sindrom nefrotik dengan siklofosamid.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
1.	Rekomendasi persetujuan Etik Penelitian.....	93
2.	Izin penelitian RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo.....	94
3.	Izin penelitian RSP Universitas Hasanuddin.....	95
4.	Data dasar penelitian.....	96
5.	Analisis statistik distribusi jenis kelamin pada SNKM dan SNBKM.....	100
6.	Analisis statistik nilai rerata umur pada SNKM dan SNBKM.....	102
7.	Analisis statistik distribusi hipertensi pada SNKM dan SNBKM.....	103
8.	Hasil analisis statistik distribusi proteinuria pada SNKM dan SNBKM.....	105
9.	Hasil analisis statistik kadar albumin pada SNKM dan SNBKM.....	107
10	Hasil analisis statistik distribusi berat edema pada SNKM dan SNBKM.....	108
11	Hasil analisis statistik kadar kolesterol pada SNKM dan SNBKM.....	110
	Hasil analisis statistik distribusi hematuria pada SNKM	



	dan SNBKM.....	111
13	Hasil analisis kadar kreatinin pada SNKM dan SNBKM.....	113
14	Hasil analisis statistik kadar ureum pada SNKM dan SNBKM.....	114
15	Hasil analisis statistik regresi ganda logistik pada SNKM dan SNBKM.....	115



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
ACTN 4	: Actinin Alpha 4
ADH	: Anti Diuretik Hormon
CD2AP	: <i>Cluster of Differentiation 2-Associated Protein</i>
CD 80	: <i>Cluster of Differentiation-80</i>
CNF	: <i>Congenital Nephrotic Finnish</i>
CPA	: Siklofosamid
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-lymphocyte protein 4</i>
CyA	: <i>Cyclosporin A</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FSGS	: <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>
GBM	: Glomerulus Basal Membran
GNMP	: Glomerulonefritis Mesangial Proliferatif
HCV	: Hepatitis C Virus
HDL	: <i>High Density Lipid</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INH	: Isoniazid
ISKDC	: <i>International Study of Kidney Disease in Children</i>
Komplemen C3:	Komplemen Komponen 3
LAMB 2	: Laminin subunit beta-2
	: <i>Low Density Lipid</i>
	: <i>Minimal Change Disease's</i>
	: Malnutrisi Energi Protein



MN	:	<i>Membranous Nephropaty</i>
MMF	:	Mikofenolat Mofetil
MPGN	:	<i>Membranoproliferatif Glomerulonephritis</i>
NPHS 1	:	Nephrin Precursor Homo Sapiens 1
NPHS 2	:	Nephrin Precursor Homo Sapiens 2
NPHS 3	:	Nephrin Precursor Homo Sapiens 3
OAT	:	Obat Anti Tuberkulosis
PLCE-1	:	<i>Phospholipase C Epsilon 1</i>
RDA	:	<i>Recommended daily allowances</i>
SN	:	Sindrom Nefrotik
SNBKM	:	Sindrom Nefrotik Bukan Kelaiana Minimal
SNKM	:	Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal
SNRS	:	Sindrom Nefrotik Resisten Steroid
SNSS	:	Sindrom Nefrotik Sensitif steroid
TRPC-6	:	<i>Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C, Member 6</i>
VEGF	:	<i>Vascular Endhotelial Growth Factor</i>
VLDL	:	<i>Very Low Density Lipid</i>
VPF	:	<i>Vascular Permeability Factor</i>
WT-1	:	Wilms Tumor-1



BAB.I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah.

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit ginjal yang paling sering dijumpai pada anak. Sindrom nefrotik merupakan suatu kumpulan gejala-gejala klinis yang terdiri dari proteinuria masif (>40 mg/m² LPB/jam atau 50 mg/kg/hari atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu >2 mg/mg atau dipstik $> 2+$), hipoalbuminemia $<2,5$ g/dl, edema, dan dapat disertai hiperlipidemia > 200 mg/dL .(Wirya IW, 2009 ; Bhimma R, 2014).

Sindrom nefrotik yang tidak menyertai penyakit sistemik disebut sindrom nefrotik primer. Lesi glomerulus primer yang biasanya menyebabkan sindrom nefrotik adalah Glomerulonephritis Lesi Minimal, Glomerulonephritis Membranosa, Glomerulosklerosis Fokal Segmental, dan Glomerulonephritis Membranoproliferatif. Penyakit ini ditemukan 90% pada kasus anak. Insiden sindrom nefrotik ini 2 sampai 7 kasus per tahun tiap 100.000 anak berumur kurang dari 16 tahun dengan angka prevalensi kumulatif 16 tiap 100.000 anak. Menurut penelitian Yoseph (2014), penderita laki-laki lebih banyak dari pada perempuan yaitu laki-laki 74,4% dan perempuan 25,6% (rasio 2,9:1). Kelainan minimal adalah yang terbesar dibanding yang lain yaitu 46,4% mempunyai prognosis paling baik bila dibandingkan dengan jenis yang lain,

tergantung respon terhadap terapi steroid. Sindrom nefrotik primer saat ini dianggap sebagai penyakit yang jinak karena data sudah



menunjukkan bahwa 50% dari pasien menjadi frekuen relaps yang membutuhkan terapi imunosupresi jangka panjang.(Davies ID et al, 2009).

Sindrom nefrotik (SN) pada anak yang didiagnosis secara histopatologik sebagai kelainan minimal, sebagian besar memberikan respons terhadap pengobatan steroid (sensitif steroid). Sedangkan SN bukan kelainan minimal sebagian besar tidak memberikan respons terhadap pengobatan steroid (resisten steroid).

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) membuat panduan gambaran klinis dan laboratorium untuk memperkirakan jenis lesi pada anak yang menderita SN. Gambaran klinis dan laboratorium tersebut adalah usia saat serangan pertama, jenis kelamin, hipertensi, hematuria, rerata kadar kreatinin, komplemen C3, dan kolesterol serum. Seperti telah diketahui, bentuk histopatologik memberikan gambaran terhadap respons pengobatan steroid, seperti jenis glomerulonefritis mesangial proliferasif (GNMP) sebesar 80-85% adalah resisten seroid.

Menurut Wiguno, terdapat gejala klinik yang khas pada masing-masing gambaran histopatologi penderita sindrom nefrotik. Untuk gambaran histopatologi tipe *Minimal Change Disease*, 2/3 kasus diawali oleh infeksi saluran nafas atas dan edema terjadi pada wajah serta tungkai. Pada lesi *Membranous Nephropathy*, terdapat gambaran klinis proteinuria non-selektif dan hematuria mikroskopik. Untuk lesi *Focal Segmental Glomerulosclerosis*,

gambaran klinis hipertensi dan hematuria mikroskopik, sedangkan



hipotensi dan lipodistrofi banyak terjadi pada lesi *Membranoproliferative Glomerulonephritis*

Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini penting dilakukan untuk menilai perbandingan aspek klinis dan laboratorium sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak.

Pada pasien dengan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal dapat berkomplikasi menjadi gagal ginjal, karena laju filtrasi glomerulus menurun akibat hipovolemia, dan cedera glomerulus yang berat akibat perubahan histologi ginjal. Oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan agar dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan penanganan yang lebih komprehensif, untuk mencegah terjadinya gagal ginjal.

Penelitian yang menilai perbandingan aspek klinis dan laboratorium sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak belum pernah dilakukan di Indonesia, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2. Rumusan masalah

Seberapa besar perbedaan aspek klinis dan laboratorium antara sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak.



an Penelitian

uan Umum

Menilai perbedaan aspek klinis dan laboratorium antara sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan rerata umur antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak.
2. Membandingkan frekuensi distribusi jenis kelamin antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak
3. Membandingkan berat edema antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak.
4. Membandingkan frekuensi hipertensi antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak.
5. Membandingkan rerata kadar albumin darah antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak
6. Membandingkan derajat proteinuria antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak



7. Membandingkan rerata kadar kolesterol antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak
8. Membandingkan frekuensi hematuria antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak
9. Membandingkan rerata kadar ureum darah antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak.
10. Membandingkan rerata kadar kreatinin darah antara sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal (SNBKM) pada anak.

I.4. Hipotesis Penelitian.

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Rerata umur lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
2. Frekuensi distribusi jenis kelamin laki-laki lebih tinggi pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
3. Frekuensi berat edema lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
4. Frekuensi kejadian hipertensi lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.



5. Rerata kadar albumin darah lebih tinggi pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
6. Frekuensi derajat proteinuria lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
7. Rerata kadar kolesterol darah lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
8. Frekuensi hematuria lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
9. Rerata kadar ureum darah lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.
10. Rerata kadar kreatinin darah lebih rendah pada penderita SNKM dibandingkan SNBKM.

I.5. Manfaat Penelitian.

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan gambaran klinis dan laboratorium antara sindrom nefrotik kelainan minimal dan sindrom nefrotik bukan kelainan minimal.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk menilai parameter lain berupa aspek genetik sindrom nefrotik kelainan minimal dan bukan kelainan minimal pada anak.
3. Menjadi bahan pertimbangan dalam penanganan sindrom nefrotik pada anak, sehingga dapat mengurangi komplikasi akibat pemberian steroid jangka panjang.



Bab II

Tinjauan Pustaka

II.1. Sindrom Nefrotik

II.1.1 Definisi

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan suatu penyakit kronik yang sering dijumpai pada masa kanak-kanak dengan insidens 2-7 dari 100.000 anak pada usia 1-18 tahun, dan 6 dari 100.000 anak pada anak usia kurang dari 14 tahun. (Eddy Alison et al, 2003, Keddis MT et al, 2007; Bhimma Rajendra,2014, Syarifuddin R, 2009).

Sindrom nefrotik terjadi akibat gangguan fungsi glomerulus yang disebabkan oleh penyakit sistemik maupun akibat perubahan histologi pada ginjal. Ditandai oleh adanya kebocoran filtrasi protein oleh glomerulus sehingga terjadi proteinuria, hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia dan edema generalisata. (Talaat Hs et al, 2013; Keddis MT et al, 2007)

Kelainan histopatologik yang banyak dijumpai pada sindrom nefrotik idiopatik pada anak (lebih dari 80%) adalah tipe kelainan minimal dan fokal glomerular skeloris. Sindrom nefrotik dapat menyerang semua umur tetapi terutama menyerang anak-anak yang berusia antara 2-6 tahun, anak laki-laki lebih banyak menderita dibandingkan anak perempuan dengan rasio 3:2.

Dari 90% kasus sindrom nefrotik adalah idiopatik sedangkan sisanya sindrom nefrotik sekunder yang disebabkan oleh beragam penyakit,



antara lain nefritis Henoch-Schonlein, Lupus Eritematosus Sistemik, Amyloidosis, dan lain-lain. (Noer MS et al, 2011; Talaat Hs et al, 2013).

Berdasarkan responnya terhadap pengobatan kortikosteroid, sindrom nefrotik dibagi dalam kelompok sindrom nefrotik sensitif steroid dan sindrom nefrotik resisten steroid. (Talaat Hs et al, 2013)

Sindrom nefrotik lesi minimal biasanya sensitif steroid (SNSS), sedangkan sindrom nefrotik lesi nonminimal biasanya resisten steroid (SNRS). Gambaran histopatologik merupakan baku emas untuk menentukan diagnosis, tetapi jarang dilakukan karena bersifat invasif. (Wisata L et al, 2010)

Sindrom nefrotik dikatakan sensitif steroid bila pada pengobatan sindrom nefrotik menggunakan steroid dosis penuh (*full dose*), maka remisi akan terjadi dalam 4 minggu atau kurang. Sindrom nefrotik resisten steroid bila pada pengobatan sindrom nefrotik menggunakan steroid dosis penuh (*full dose*) dan remisi tidak tercapai dalam 4 minggu. Remisi merupakan suatu keadaan dimana proteinuria negatif selama tiga hari berturut-turut dalam satu minggu. (Noer MS et al, 2011)

II.I.2. Etiologi

Berdasarkan etiologinya sindrom nefrotik dapat diklasifikasikan sebagai

(Syarifuddin R, 2009; Partini P Trihono et al, 2012)

sindrom nefrotik primer / idiopatik.



Dikatakan sindrom nefrotik primer karena sindrom nefrotik ini secara primer terjadi akibat kelainan pada glomerulus tanpa ada penyebab lain. Kelompok ini paling sering dijumpai pada anak. Sindrom nefrotik primer diklasifikasikan berdasarkan perubahan histopatologi ginjal sebagai berikut: (Keddis MT et al, 2007; Bhimma Rajendra,2014)

- a) *Minimal changes*
- b) *Focal Segmental Glomerulosclerosis*
- c) *Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*
- d) *Membranoproliferative Glomerulonephritis*
- e) *Membranous Glomerulonephritis*

Bentuk patologi yang sering ditemukan adalah *minimal changes*, *focal segmental glomerulosclerosis* dan *mesangial proliferative glomerulonephritis*: (Keddis MT et al, 2007 Wang Alice, 2014)

2. Sindrom nefrotik sekunder

Sindrom nefrotik sekunder merupakan sindrom nefrotik yang disebabkan oleh penyakit sistemik atau merupakan komplikasi dari penyakit dasarnya. Dapat dijumpai pada keadaan berikut: (Keddis MT et al, 2007; Bhimma Rajendra,2014; Wang Alice, 2014)

a. Nefropati diabetes

Diabetes mellitus menyebabkan perubahan pada membran glomerulus

ilangnya heparan sulfat yang memberi muatan negatif pada barrier



filtrasi, akumulasi matrix ekstraseluler pada mesangial matrix, perubahan pada vaskuler akibat hipertensif arteriosclerosis.

b. Nefritik lupus

Sistemik lupus eritematosus menyebabkan penimbunan kompleks imun pada membran basalis glomerulus yang menyebabkan kerusakan pada ginjal

c. HIV

HIV menimbulkan lesi berupa fokal segmental glomerulosklerosis. Pada pemeriksaan histologi ditemukan adanya replikasi virus HIV pada sel epitel renal.

d. Malaria

Malaria menyebabkan penimbunan kompleks imun yang mengandung antigen malaria pada glomerulus

e. Keganasan

Tumor padat dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus akibat penimbunan kompleks imun yang terdiri dari antigen tumor dan tumor-spesifik-antibodi yang menyebabkan kerusakan pada ginjal. Limfoma menghasilkan limfokin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pada dinding kapiler glomerulus.

3. Sindrom nefrotik kongenital

Merupakan sindrom nefrotik yang ditemukan sejak anak lahir atau dibawah

hun.



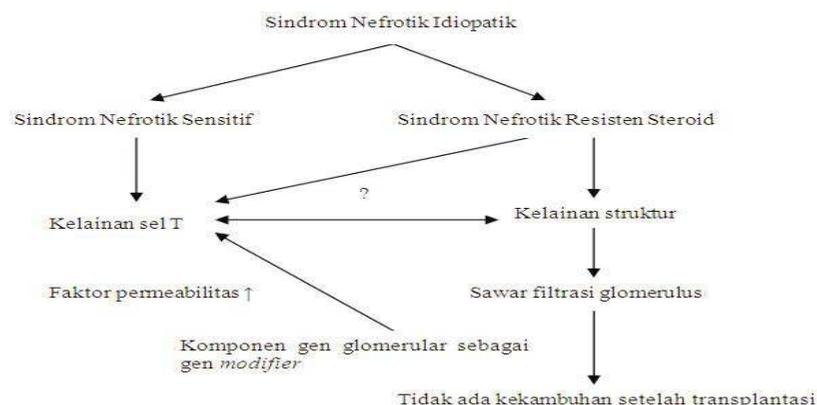
Klasifikasi berdasarkan etiologi ini penting karena menentukan prognosis penyakit dan responnya terhadap pengobatan kortikosteroid (Bhimma Rajendra,2014).

II.1.3 Patofisiologi

Terdapat dua mekanisme yang berperan pada patogenesis sindrom nefrotik yaitu:

1. Imunitas seluler:

- a. Secara imunologis sel T memproduksi *circulating factor*, berupa *vascular permeability factor* (VPF) yang merupakan asam amino identik dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Hal ini menyebabkan meningkatnya permeabilitas kapiler glomerulus dan celah diafragma melebar sehingga terjadi kebocoran protein. (Rachmadi Dedi, 2010).



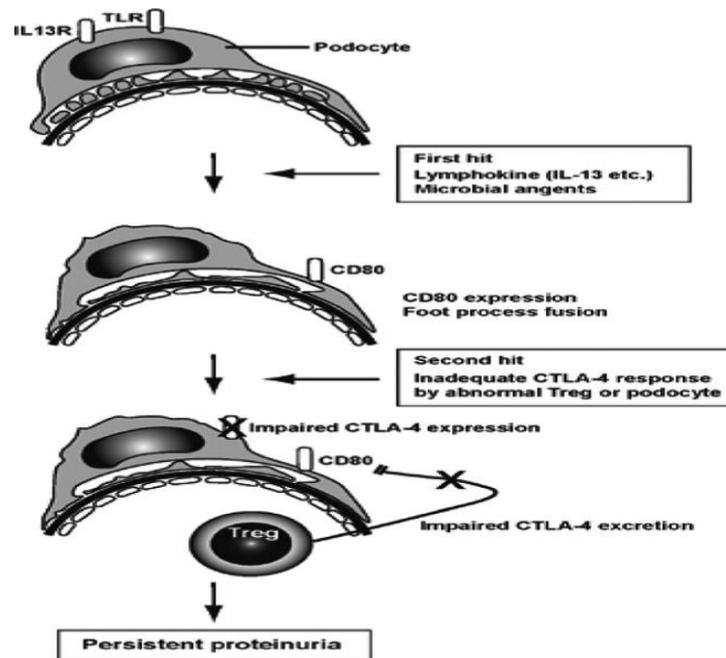
Gambar 1. Mekanisme Dasar Sindrom Nefrotik Idiopatik



Shalhoub, dkk menyatakan sindrom nefrotik kelainan minimal merupakan penyakit yang disebabkan gangguan pada imunitas seluler khususnya sel T. Ada beberapa hal yang mendasari pernyataannya: pertama, absennya imunoglobulin dan komplemen dalam glomerulus, hal ini menunjukkan absennya respon humoral. Kedua, respon pengobatan terhadap kortikosteroid sangat cepat, hal ini menunjukkan gangguan pada sel T karena kortiksteroid secara efektif memblok respon imun seluler. Ketiga, remisi terjadi setelah adanya infeksi campak yang menekan fungsi sel T. Sel T ini kemudian akan menyebabkan disorganisasi podosit sitoskeleton yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus atau perubahan membran basalis glomerulus yang akan menyebabkan proteinuria (Ishimoto D et al, 2011; Bhimma Rajendra,2014).

Ishimoto dkk, mengatakan adanya proses imunologis yang mendahului sindrom nefrotik kelainan minimal ini. Diawali dengan aktivasi CD80 pada podosit sebagai respon terhadap antigen mikroba, dan menginduksi fusi pada podosit sehingga menyebabkan celah diafragma melebar sehingga terjadi proteinuria. Proses aktivasi CD80 ini dapat dihambat oleh respon CTLA-4 yang diatur oleh sel T regulator. Pada sindrom nefrotik terjadi gangguan imunitas seluler pada sel T sehingga CTLA 4 tidak dihasilkan sehingga aktivasi CD80 pada podosit akan berlanjut terus dan menyebabkan proteinuria yang persisten. (Ishimoto D et al, 2011).





Gambar 2. Mekanisme Immunologi Sindrom Nefrotik

Paradigma lain yang dikemukakan oleh Rajendra Bhimma, adanya ketidakseimbangan antara T helper 1, T helper 2 dan sitokin. Disfungsi imun menyebabkan produksi *circulating factor* pada slit diafragma menyebabkan proteinuria selektif. Walaupun *circulating factor* ini belum dapat dijelaskan secara rinci, namun diduga faktor ini adalah interleukin 13, beberapa penelitian menyebutkan faktor ini urokinase plasminogen activator receptor, soluble cd 80, vascular endothelial growth factor dan angiopoetin. (Bhimma Rajendra,2014)

- b. Penelitian lain menunjukkan aktivasi sistem imun innate memicu *toll like receptor* yang kemudian memicu respon imun adaptif T Helper 2 atau meningkatkan ekspresi CD80 pada podosit (Bhimma Rajendra,2014).



2. Imunitas Humoral

Antigen yang masuk ke sirkulasi menimbulkan antibodi sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang larut (*soluble*) dalam darah. *Soluble* antigen-antibodi ini kemudian menyebabkan sistem komplemen dalam tubuh bereaksi sehingga komplemen C₃ akan bersatu dengan *soluble* antigen-antibodi membentuk deposit yang kemudian terperangkap di bawah epitel kapsula bowman yang secara imunofloresensi terlihat berupa benjolan yang disebut '*humps*' sepanjang membrana basalis glomerulus yang berbentuk granuler atau noduler. Komplemen C₃ yang ada dalam '*humps*' menyebabkan permeabilitas membran basalis terganggu sehingga eritrosit dan protein dapat melewati membrana basalis dan dapat ditemukan dalam urin (Syarifuddin R,2009).

Sindrom nefrotik kelainan minimal memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan sindrom nefrotik dengan gambaran histologi lainnya karena berespons baik dengan pengobatan kortikosteroid. Penelitian yang dilakukan oleh Seif dkk pada tahun 2013 menunjukkan sindrom nefrotik kelainan minimal yang resisten terhadap pengobatan kortikosteroid sebanyak 10-20%. (Seif et al, 2013).

Sindrom nefrotik idiopatik dengan kelainan minimal biasanya sensitif terhadap pengobatan steroid khususnya pada anak. Sindrom nefrotik

minimal yang disebabkan faktor genetika biasanya bersifat resisten (Barison L et al, 2007)



Resistensi steroid dapat dikelompokkan menjadi resisten primer yaitu keadaan dimana gagal terjadi remisi setelah pengobatan kortikosteroid untuk pertama kalinya dan resistensi sekunder yaitu bila pada awal pengobatan anak menunjukkan respon yang baik terhadap pengobatan kortikosteroid, kemudian bila anak tersebut menunjukkan gejala kembali dan diberi pengobatan kortikosteroid, maka tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. (Seif et al, 2013)

Penelitian yang dilakukan oleh Seif, dkk tahun 2012 menunjukkan sebanyak 9,4% pasien sindrom nefrotik menjadi resisten sekunder terhadap kortikosteroid. Pada awalnya mereka sensitif terhadap kortikosteroid dengan diagnosa sindrom nefrotik kelainan minimal, setelah 5,1 tahun mereka menjadi resisten steroid dan biopsi ginjal yang dilakukan menunjukkan FSGS. (Seif et al, 2013)

Pada pasien sindrom nefrotik kelainan minimal ditemukan $85.3\pm 6\%$ dengan gambaran mesangial hiperselularitas pada biopsi ginjal, dan dianggap sebagai penyebab resistensi steroid pada pasien sindrom nefrotik dengan kelainan minimal. (Seif et al, 2013)

Mekanisme resistensi terhadap steroid pada penderita sindrom nefrotik terjadi melalui dua hal, yaitu non gen yang berkaitan erat dengan dasar imunologis dan gen yang berupa defek primer pada barier filtrasi glomerulus.

Interaksi antara faktor imunologis maupun gen saling mempengaruhi terhadap terjadinya resistensi steroid pada penderita sindrom nefrotik. Dalam



beberapa tahun terakhir telah berkembang pesat penelitian mengenai genetik molekuler yang sampai saat ini telah ditemukan delapan gen yang terlibat dalam patogenesis sindrom nefrotik, yaitu gen yang mengkode sintesis protein yang berperan untuk mempertahankan struktur celah diafragma glomerulus. Adanya mutasi pada gen-gen ini menyebabkan celah diafragma melebar, sehingga terjadi proteinuria. (Rachmadi Dedi, 2010)

Berdasarkan hasil penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa sindrom nefrotik yang disebabkan mutasi gen memberikan manifestasi klinis yang lebih berat, *onset* lebih awal, tidak memberikan respons terhadap pengobatan steroid, dan dapat cepat berkembang menjadi gagal ginjal terminal. (Rachmadi Dedi, 2010)

Pada penderita SNRS terjadi perubahan baik pada fungsi maupun pada struktur ginjal yang mengarah ke glomerulosklerosis. Perubahan yang terjadi dapat berupa perubahan struktur sel-sel tertentu yang digantikan oleh fibroblas, kolagen, deposit lemak, dan matriks mesangial. Akibat lain, nefron yang tersisa akan melakukan penyesuaian terhadap keadaan tersebut sehingga beban nefron yang tersisa makin berat sampai pada akhirnya akan berubah menjadi jaringan parut dan terjadi kehilangan nefron yang lebih banyak. Hal inilah yang membuat prognosis sindrom nefrotik resisten kortikosteroid buruk karena kejadian di atas mengarahkan penderita ke gagal

gagal ginjal terminal. (Rachmadi Dedi, 2010)



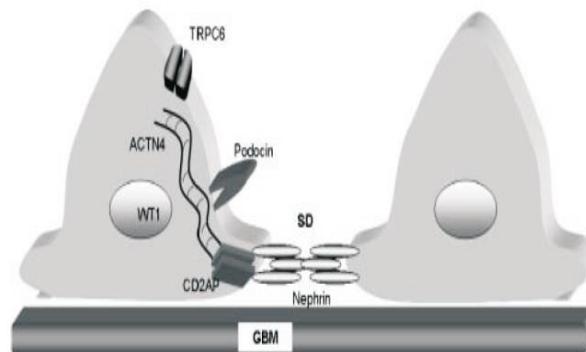
Penelitian genetik pada kasus sindrom nefrotik familial telah dapat mengidentifikasi protein podosit baru yang memegang peran penting pada protein podosit dalam membentuk celah diafragma. Pada teknik metode kloning telah berhasil didapatkan gen ACTN4 yang dapat menyandi *podocyte actin-binding protein α -actinin 4* sebagai gen penyebab beberapa kasus FSGS otosom dominan. Selain itu dengan metode yang sama telah berhasil dilakukan kloning gen NPHS1 dan NPHS2 yang menyandi protein nefrin dan podosin, dan protein ini juga dapat membentuk celah diafragma. Mutasi gen NPHS1 dapat menyebabkan terjadinya SN kongenital tipe Finnish (CNF). Mutasi gen NPHS2 berperan dalam terjadinya sindrom nefrotik resisten steroid familial dengan karakteristik onset proteinuria pada usia dini, progresivitas menjadi gagal ginjal terminal yang cepat, dan tidak terjadi kekambuhan setelah menjalani transplantasi. (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra,2014)

Hingga saat ini telah dikenal 8 gen penyandi protein podosit yang mempunyai peranan terhadap fungsi podosit. Mutasi gen-gen tersebut dapat mengakibatkan terjadinya sindrom nefrotik berat, yaitu: NPHS1, ACTN4, NPHS2, CD2AP, WT1, TRPC6, LAMB2, dan yang paling ahir diketahui yaitu gen NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis*. Protein yang disandi oleh gen-gen tersebut adalah: nefrin, alfa-aktinin-4, podosin, CD2-associated protein, Wilms' tumor, transient receptor potential 6, laminin alfa2

dan *phospholipase PLCE1*. Pada Gambar 3 menunjukkan protein dari podosit yang membentuk celah diafragma glomerulus dapat



mempengaruhi fungsi podosit. Protein tersebut disandi oleh gen yang berhubungan dengan SN. (Rachmadi Dedi, 2010)

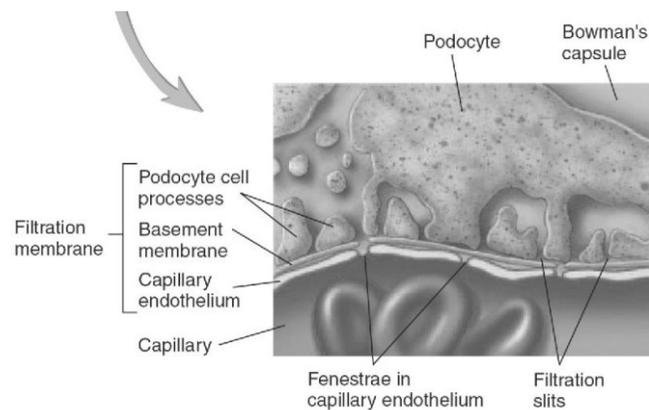


Gambar 3. Komponen Podosit yang Berhubungan dengan Sindrom Nefrotik

Proteinuria dan Hipoalbuminemia

Penyebab proteinuria pada sindrom nefrotik adalah kerusakan fungsi atau struktur membran filtrasi glomerulus. Membran filtrasi glomerulus terdiri dari endotel fenestra sebelah dalam, membran basalis dan sel epitel khusus di bagian luar yang dikenal dengan podosit, seperti terlihat pada gambar 4, podosit memiliki tonjolan-tonjolan menyerupai kaki (*foot processes*), di antara tonjolan-tonjolan tersebut terdapat celah diafragma (*slit diaphragm*), yang berperan penting dalam pemeliharaan fungsi filtrasi glomerulus. (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra, 2014)





Gambar 4. Membran Filtrasi Glomerulus

Zat-zat terlarut yang dapat melewati sawar glomerulus ditentukan oleh besarnya molekul, molekul >10 kDa akan ditahan sehingga tidak dapat melewati sawar tersebut (*size-selectivity barrier*). Bila ada gangguan pada mekanisme ini menyebabkan proteinuria baik protein dengan berat molekul kecil maupun protein dengan berat molekul besar (proteinuria nonselektif). Faktor lain yang dapat mempengaruhi adalah adanya daya elektrostatis dari muatan negatif permukaan molekul pada epitel *foot processes* yang dibentuk oleh sialoprotein kapiler, heparin sulfat membran basalis glomerulus, dan podokaliksin (*charge-selectivity barrier*). Gangguan pada daya elektrostatis tersebut menyebabkan proteinuria selektif (protein dengan berat molekul sama dengan berat molekul albumin dapat melewati membran filtrasi glomerulus). (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra, 2014)

Pada penderita sindrom nefrotik resisten kortikosteroid diduga selain

charge-selectivity barrier juga berperan *size-selectivity barrier* yang

menyebabkan proteinuria yang keluar selain berat molekul rendah (selektif)



juga protein dengan berat molekul besar, termasuk IgG (nonselektif). Hilangnya atau pendataran *foot processes podosit* yang tampak dengan mikroskop elektron memperlihatkan peran podosit dalam patogenesis sindrom nefrotik idiopatik. Perubahan pada *foot processes* ini sebagai target *circulating factor* atau bagian dari perubahan struktur akibat adanya mutasi gen. Pada *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) selain hilangnya *foot processes* podosit, juga terjadi peningkatan dari matriks ekstraselular dalam glomerulus disertai dengan menghilangnya lumen kapiler glomerulus. Lesi sklerotik ini terjadi secara fokal dan dalam beberapa segmen glomeruli serta secara tipikal tidak berhubungan dengan deposit kompleks imun. Rusaknya podosit terjadi melalui empat mekanisme utama, yaitu: (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra, 2014)

1. Perubahan komponen *slit diaphragm* atau gangguan pada struktur.
2. Disregulasi aktin sitoskeleton.
3. Perubahan membran basalis glomerulus atau interaksinya dengan podosit.
4. Perubahan muatan negatif permukaan podosit.

Edema

Edema pada sindrom nefrotik dapat diterangkan dengan teori underfill dan

Teori underfill menjelaskan bahwa hipoalbuminemia merupakan terjadinya edema pada sindrom nefrotik. Hipoalbuminemia abkan penurunan tekanan onkotik plasma sehingga cairan berpindah



dari intravaskuler ke jaringan interstitial dan terjadi edema. Akibat penurunan tekanan onkotik plasma dan pergeseran cairan plasma terjadi hipovolemia dan ginjal melakukan kompensasi dengan meningkatkan retensi natrium dan air. Mekanisme kompensasi ini akan memperbaiki volume intravaskuler tetapi juga akan mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut. (Husein Alatas, 2002)

Teori overfill menjelaskan bahwa retensi natrium adalah defek renal utama. Retensi natrium oleh ginjal menyebabkan cairan ekstraseluler meningkat sehingga terjadi edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal akan menambah retensi natrium dan edema akibat teraktivasinya sistem renin-angiotensin-aldosteron terutama hormon aldosteron yang akan mempengaruhi sel-sel tubulus ginjal untuk mengabsorpsi ion natrium sehingga ekskresi natrium akan menurun. Stimulasi renin-angiotensin, aktivasi aldosteron dan hormon antidiuretik akan mengaktifasi terjadinya hipertensi. Selain itu terjadi peningkatan aktivitas saraf simpatik dan konsentrasi katekolamin yang menyebabkan tahanan atau resistensi vaskuler glomerulus meningkat, hal ini mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus sehingga ekskresi natrium akan menurun. (Husein Alatas, 2002)

Hiperlipidemia

Pada sindrom nefrotik, *very low density lipoprotein (VLDL)*, *low density lipoprotein (LDL)* dan trigliserida meningkat sedangkan *high density lipoprotein (HDL)* dapat meningkat, normal atau menurun. Hal ini disebabkan



peningkatan sintesis lipid di hepar dan penurunan katabolisme di perifer. Peningkatan sintesis lipoprotein distimulasi oleh penurunan albumin serum. Katabolisme yang menurun disebabkan adanya lipoprotein lipase yang diekskresi dalam urin akibat kerusakan nefron. (Keddis MT et al, 2007).

II.1.4. Kalsifikasi

II.1.4.1. Penyakit Lesi Minimal (MCD)

Minimal change disease merupakan penyebab sindrom nefrotik pada 90% anak usia <10 tahun, 50-70% pada anak usia >10 tahun, dan 10-15% pada orang dewasa.

Kelainan utama pada MCD adalah adanya defek filtrasi glomerulus terhadap protein. Dalam kondisi normal, filtrasi protein dilakukan oleh membran basal glomerulus dan celah diafragma yang memanjang di antara podosit. Molekul albumin berukuran lebih kecil dari barier dan merupakan molekul anion sehingga albumin dikeluarkan lewat urin. (Alatas et al, 2005).

Patogenesis proteinuria pada MCD masih belum jelas. Bukti penelitian yang ada menyebutkan bahwa MCD terjadi akibat gangguan pada sel T. Melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami, sel T mengeluarkan suatu sitokin atau faktor yang menyebabkan lenyapnya podosit dan proteinuria.

Penelitian pada tikus didapati berbagai kemungkinan factor yang berasal dari sel T yang menyebabkan penyakit serupa. Faktor tersebut antara lain

interleukin-8, tumor nekrosis faktor, dan faktor permeabilitas lain.

(An P et al, 2008).



Beberapa penelitian bahwa abnormalitas pada podosit berkontribusi terhadap kejadian MCD mulai muncul. Sebagai contoh, MCD berhubungan dengan ekspresi dari CD80 pada podosit, dan CD80 ini bisa ditemukan pada urin pasien yang menderita MCD. Penelitian eksperimental memperlihatkan bahwa ekspresi CD80 oleh podosit menghasilkan perubahan bentuk pada glomerulus dan proteinuria. (Kumar V et al 2010)

Penelitian lain menyebutkan bahwa release interleukin(IL)-13 dari sel T juga terlibat pada kejadian proteinuria. Pada tikus peningkatan produksi sel T dan overproduksi IL-13 dapat menginduksi sindrom nefrotik. Belum satupun yang dapat dibuktikan aktif pada sebagian besar pasien dengan MCD. Temuan terakhir bahwa mutasi gen nefrin menyebabkan sindrom nefrotik congenital (tipe Finnish).

Manifestasi klinik yang pada MCD biasanya terjadi edema selama beberapa hari sampai minggu dengan retensi cairan >3% dari berat badan. Dua pertiga kasus sindrom nefrotik diawali oleh infeksi, paling sering saluran nafas atas, tetapi penyebab yang signifikan masih belum diketahui. Distribusi edema bersifat mengikuti gaya gravitasi, tetapi lebih sering edema terjadi pada wajah terutama di sekeliling mata dan genital yang menimbulkan ketidaknyamanan terutama pada pria. (Alatas H et al, 2005). Gross edema mungkin dapat mengakibatkan ulserasi dan infeksi pada kulit yang utuh.

MCD bermanifestasi sebagai sindrom nefrotik yang timbul perlahan pada

ang tampak sehat. (Wila Wirya IG, 2002). Pada anak-anak,

opik hematuria jarang ditemukan dan tidak ditemukan adanya



hipertensi. Menurut penelitian University of Zagreb School Medicine, insidensi mikroskopik hematuria pada MCD lebih rendah dari lesi yang lain. (Kanemoto K et al, 2013).

Fungsi ginjal pada umumnya normal, tetapi konsentrasi serum kreatinin kadang-kadang sedikit meningkat pada orang dewasa. Mungkin juga diikuti oleh kejadian hipovolemia, yang harus dihindari terutama saat pemberian diuretik intensif.

Lebih dari 90% kasus berespons baik terhadap pemberian kortikosteroid. Namun demikian, sebelum kortikosteroid digunakan, morbiditas dan mortalitas pasien dengan MCD sangat tinggi karena komplikasi yang ditimbulkan pada umumnya infeksi. Infeksi yang ditimbulkan menjadi masalah yang serius pada saat itu. Berdasarkan data dari *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) tahun 1984 terdapat 6 dari 389 anak-anak dengan MCD meninggal karena sepsis. Peritonitis merupakan masalah utama pada anak-anak di Negara berkembang. *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, dan bakteri berkapsul lainnya juga terlibat. Anak-anak dengan sindrom nefrotik yang berulang seharusnya mendapatkan imunisasi selama masa remisi dan obat profilaksis penicillin oral selama relaps. Peritonitis jarang terjadi pada orang dewasa yang sudah memiliki antibodi yang dapat melawan bakteri ini dan pemberian antibiotik profilaksis tidak diperlukan pada pasien dewasa. Gambaran patologi MCD dengan

menakan mikroskop cahaya glomerulus tampak hampir normal. Sel



tubulus kontortus proksimal dipenuhi oleh lemak, tetapi hal ini disebabkan oleh reabsorpsi lipoprotein yang lolos. (Kumar V et al, 2010).

Gambaran di tubulus kontortus proksimal merupakan dasar penamaan lama untuk penyakit ini yaitu nefrosis lipoid. Dengan mikroskop elektron, dinding kapiler glomerulus tampak normal. Satusatunya kelainan glomerulus yang nyata adalah lenyapnya tonjolan kaki podosit yang uniform dan difus. Oleh karena itu, sitoplasma podosit tampak melapisi aspek eksterna membran basal glomerulus, menyebabkan obliterasi jaringan alur antara podosit dan membran basal glomerulus. Juga terdapat vakuolisasi sel epitel, pembentukan mikrovilus, dan kadangkadang pengelupasan fokal. Perubahan pada podosit bersifat reversible setelah proteinuria reda. (Kumar V et al, 2010)

II.1.4.2.Glomerulonefritis Membranosa (MN).

Nefropati Membranosa (MN) merupakan penyakit glomerulus di mana terdapat penimbunan immunoglobulin G dan komplemennya pada podosit di lapisan subepitelial dinding kapiler glomerulus. (Alatas H et al, 2005). Kebanyakan kasus muncul dengan penyebab awal yang tidak jelas. Idiopatik MN (primary) merupakan penyebab utama sindrom nefrotik pada orang tua usia >60 tahun, orang-orang Kaukasia, dan jarang terjadi pada anak-anak. (Wila Wirya IG,2002).

Glomerulonefritis Membranosa sekunder biasanya disebabkan oleh penyakit autoimun (Systemic Lupus Eritematosus, Autoimmune Thyroiditis), infeksi



(Hepatitis B dan C), obat-obatan, dan keganasan (kanker kolon dan paru). Nefropati Membranosa sekunder banyak terjadi pada anak-anak terutama yang disebabkan oleh virus hepatitis B dan *Systemic Lupus Eritematosus*. (Wila Wirya IG, 2002).

Nefropati Membranosa adalah suatu bentuk nefritis imun kronis. Meskipun kompleks yang terbentuk dari antigen eksogen misal virus hepatitis B atau endogen misalnya pada penderita lupus dapat menyebabkan MN, tetapi kini diperkirakan sebagian besar bentuk idiopatik diakibatkan oleh adanya antibodi yang bereaksi in situ dengan antigen glomerulus atau dengan antigen endogen. (Kumar V et al,2010). Lesi sangat mirip dengan lesi yang terjadi pada nefritis Heymann eksperimental, dipicu oleh antibodi terhadap kompleks antigen megalin dan suatu antigen serupa juga terdapat pada manusia. Kerentanan tikus terhadap nefritis Heymann dan manusia terhadap MN berkaitan dengan lokus HLA, yang memengaruhi kemampuan tubuh menghasilkan antibodi terhadap antigen nefritogenik. Oleh karena itu, MN idiopatik, seperti nefritis Heymann, dianggap sebagai suatu penyakit autoimun yang berkaitan dengan gen kerentanan dan disebabkan oleh antibodi terhadap autoantigen ginjal. (D'Agati V, 2005).

Berkaitan dengan peran endapan imun, tidak ditemukan adanya neutrofil, monosit atau trombosit sementara komplemen hampir selalu ditemukan, diperantarai adanya efek langsung dari C5b-C9. *Membrane attack complex*

epitel glomerulus menyebabkan kebocoran pada kapiler glomerulus mengakibatkan teraktivasinya sel epitel dan mesangium glomerulus,



sehingga memicunya mengeluarkan protease dan oksidan yang merusak dinding kapiler.

Nefropati Membranosa dapat terjadi pada semua umur dan ras, tetapi MN lebih sering terjadi pada pria daripada perempuan dengan perbandingan 2:1. Idiopatik MN lebih sering terjadi pada orang dewasa, insidensi tertinggi terjadi pada dekade 3 dan 5. MN pada anak-anak lebih sering terjadi karena adanya suatu infeksi misalnya hepatitis B. 70-80% pasien bermanifestasi sebagai sindrom nefrotik, sedangkan sisanya 20- 30% bermanifestasi sebagai proteinuria asimtomatik subnefrotik (<3,5 g/24 jam). Proteinuria yang terjadi pada MN bersifat non-selektif. Globulin keluar melalui urin, begitu pula dengan albumin yang molekulnya lebih kecil. Nefropati membranosa memperlihatkan perjalanan penyakit yang bervariasi dan sering indolen¹. Pada 30-40% kasus sering terjadi hematuria mikroskopik, tetapi hematuria makroskopik dan Kristal sel darah merah jarang terjadi. Pada saat diagnosis hanya 10-20% kasus ditemukan adanya hipertensi. (Alatas H et al, 2005)

Secara keseluruhan, walaupun proteinuria menetap pada 60% pasien, hanya sekitar 40% pasien mengalami penyakit progresif yang berakhir pada gagal ginjal setelah 2 sampai 20 tahun. (Kumar V et al, 2010). Sebanyak 10% sampai 30% lainnya memperlihatkan perjalanan penyakit jinak dengan remisi proteinuria yang parsial atau total.



mikroskop cahaya, tahap awal dari penyakit ini, kelainan pada us dan interstitium masih belum tampak. Pada tahap lanjut terjadi

abnormalitas berupa penebalan difus dinding kapiler disertai dengan hiperselularitas. Dengan menggunakan mikroskop elektron, penebalan tersebut sebagian disebabkan oleh endapan di subepitel yang melekat ke GBM dan dipisahkan satu sama lain oleh tonjolan kecil mirip duri matriks GBM sering disebut dengan pola “*spike and dome*”. Seiring dengan perjalanan penyakit, duri-duri ini menutupi endapan dan menggabungkannya ke dalam GBM, serta podosit kehilangan tonjolan kakinya. Pada tahap lanjut penyakit ini, endapan yang telah menyatu tersebut mengalami katabolisis dan akhirnya lenyap, meninggalkan rongga-rongga di dalam GBM. Rongga ini kemudian terisi oleh endapan bahan mirip GBM. Pada perkembangan selanjutnya, glomerulus mengalami sklerosis dan pada akhirnya terjadi hialinisasi total. Pemeriksaan dengan immunofluoresens memperlihatkan endapan immunoglobulin dan komplemen granular di sepanjang GBM.

II.1.4.3. Glomerulosklerosis Fokal Segmental. (FSGS)

Glomerulosklerosis Fokal Segmental merupakan salah satu tanda dari kelainan pada glomerulus. Secara histologis ditandai dengan sklerosis yang mengenai sebagian glomerulus dan melibatkan hanya beberapa segmen setiap glomerulus. Penyebab dari kelainan ini bervariasi misalnya mutasi genetik protein podosit, trauma, infeksi virus, keracunan obat, dan penyebab lainnya. Dari semua penyebab di atas, trauma langsung pada podosit dianggap sebagai penyebab utama penyakit ini. (D’Agati V, 2005).

studi yang ada menyebutkan bahwa pada pasien yang di biopsi ginjal
 kkan kenaikan angka prevalensi kejadian FSGS pada dewasa dan



anak-anak. Di negara Brazil, FSGS merupakan penyebab terbanyak penyakit ginjal primer. Sebuah analisis terhadap angka kejadian *end-stage renal disease* yang disebabkan oleh FSGS di Amerika menyebutkan bahwa selama kurun waktu 21 tahun telah terjadi peningkatan kejadian dari 0,2% tahun 1980 menjadi 2,3% tahun 2000 (Kitiyakana C et al, 2004). Glomerulosklerosis fokal segmental lebih sering terjadi pada laki-laki daripada wanita dan insidensi kejadian pada anak-anak dan dewasa kulit hitam lebih sering daripada Kaukasians. Di negara Amerika, FSGS lebih sering menyebabkan sindrom nefrotik idiopatik pada orang-orang keturunan Afrika yang tinggal di Amerika. (Kitiyakana C et al, 2004).

Patogenesis FSGS idiopatik atau primer tidak dapat diketahui. Data penelitian menyebutkan bahwa FSGS merupakan bentuk agresif dari MCD (*Minimal Change Disease*). (Kumar V et al, 2010). Pada beberapa kasus biopsi awal pasien FSGS menunjukkan gambaran lesi seperti pada MCD akan tetapi pada biopsi ulang menunjukkan lesi FSGS. Hal ini mungkin disebabkan karena kesalahan sampling saat biopsi awal. Pada kasus lain, dengan sampling yang benar FSGS benar benar tampak pada biopsi awal.

Penelitian yang lain menyebutkan bahwa cedera pada sel epitel visera yang kemudian menyebabkan kerusakan sel tersebut diperkirakan merupakan tanda utama FSGS. (Kitiyakana C et al, 2004). Seperti pada MCD, factor dalam darah yang meningkatkan permeabilitas diperkirakan berperan aktif

pembentukan penyakit. Hialinosis dan sklerosis mencerminkan pengapnya protein dan lemak plasma di fokus hiperpermeabel dan



reaksi sel mesangium terhadap protein dan endapan fibrin tersebut. IgM dan protein komplemen yang ditemukan pada lesi diperkirakan terjadi akibat perembesan nonspesifik dan terperangkapnya zat tersebut dalam glomerulus yang rusak.

Berbeda dengan kasus MCD, pasien dengan penyakit ini memperlihatkan insidensi hematuria dan hipertensi yang lebih tinggi, proteinuria bersifat non-selektif, dan secara umum FSGS berespons buruk terhadap kortikosteroid. Manifestasi yang paling sering terjadi pada FSGS idiopatik adalah proteinuria asimtomatik dan bersifat nonselektif. Pada anak-anak, sekitar 10-30% pasien dengan proteinuria asimtomatik lebih sering terdeteksi pada pemeriksaan urin rutin. (Wila Wirya IG et al, 2002). Pada orang dewasa, proteinuria asimtomatik terdeteksi waktu pemeriksaan obstetrik dan pemeriksaan fisik saat mendaftar pekerjaan. Insidensi kejadian proteinuria pada anak-anak sekitar 70-90%, pada orang dewasa 50-70%. Edema juga merupakan manifestasi yang muncul pada FSGS. Hipertensi ditemukan pada 30-50% pada semua umur. Hematuria mikroskopik ditemukan pada 25-75% kasus, dan penurunan GFR terjadi pada 20-30% kasus FSGS. (Angrawal N et al, 2009).

Pada pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya, pada permulaan penyakit lesi yang terjadi hanya mengenai sebagian glomerulus sehingga disebut fokal dan awalnya terjadi hanya pada glomerulus jukstamedular.

dengan perkembangan penyakit, akhirnya semua tingkatan korteks

Secara histologi, FSGS ditandai dengan lesi yang terbentuk di



sebagian rumpun di dalam glomerulus dan tidak terjadi di glomerulus yang lain sehingga disebut segmental. (kumar V et al, 2010). Oleh karena itu penyakit ini bersifat fokal-segmental. Pada lesi tampak peningkatan matriks mesangium, membran basal yang kolaps, dan endapan massa hialin, serta butir-butir lemak pada glomerulus. Pada pemeriksaan dengan imunofluoresens memperlihatkan endapan immunoglobulin (IgM) dan komplemen di bagian hialinosis. Pada pemeriksaan menggunakan mikroskop elektron, sel epitel visera kehilangan tonjolan kaki, seperti pada MCD, serta terlepasnya epitel dengan derajat yang lebih parah disertai pengelupasan GBM di bawahnya.

II.1.4.4. Glomerulonefritis Membranoproliferatif (MPGN)

Glomerulonefritis Membranoproliferative atau Mesangiocapillary glomerulonephritis secara histologis ditandai dengan lesi proliferasi difus dan pelebaran pada lengkung kapiler sering disertai dengan *doublecountured appearance*. (Appel Gb, 2007). Terdapat tiga tipe MPGN, tipe I ditandai dengan deposit imun pada rongga subendothelial menyebabkan penebalan dinding kapiler dan pada mesangium. Tipe II juga dikenal sebagai *dense deposit disease* (DDD), ditandai dengan deposit yang terjadi pada sel mesangium dan membran basal glomerulus, tubulus, dan kapsula Bowman. Tipe III merupakan bentuk variasi Tipe I di mana deposit elektron lebih banyak terdapat pada subendothelial dan subepitelial. Penyakit ini dibarengi

terjadinya gangguan dan remodeling pada lamina densa membran glomerulus. (Kumar V et al, 2010).



Meskipun pathogenesis dari penyakit ini masih tumpang tindih, MPGN tipe I dan II memiliki pathogenesis yang berbeda. Sebagian besar kasus MPGN tipe I disebabkan oleh adanya kompleks imun dalam darah, sebagai contoh ketika host tidak dapat mengeliminasi antigen asing yang masuk ke dalam tubuh secara efektif. Pada orang dewasa usia >30 tahun, MPGN tipe I berhubungan erat dengan kejadian krioglobulinemia dan infeksi virus hepatitis C. MPGN tipe I juga berkaitan dengan antigen pada infeksi baik virus (hepatitis C dan B), bakteri (endokarditis) dan infeksi malaria. MPGN tipe I merupakan hasil dari deposisi kompleks imun pada glomerulus untuk membentuk kompleks imun *in situ*. Kompleks imun tersebut terletak pada mesangium dan subendothel dinding kapiler.

Patogenesis MPGN tipe II belum diketahui secara pasti. Pada anak - anak dan dewasa umur < 30 tahun dengan MPGN tipe II sering berhubungan dengan adanya faktor nefritik C3 (C3NeF) yang dapat mengaktifkan jalur komplemen alternatif. Faktor nefritik ini adalah suatu immunoglobulin yang bereaksi dengan C3 konvertase jalur komplemen alternatif dan berfungsi menstabilkannya. Oleh karena itu, C3NeF adalah suatu antibodi dan seperti pada penyakit autoimun lainnya terdapat predisposisi genetik untuk timbulnya MPGN. (Nachman et al, 2008). Hipokomplementemia lebih mencolok pada tipe II, sebagian disebabkan oleh konsumsi C3 yang berlebihan dan sebagian oleh penurunan sintesis C3 di hati. (D'Agati V, 2005).

Asi utama pada MPGN adalah sindrom nefrotik, walaupun terkadang asi MPGN berupa hematuria mikroskopik. MPGN tipe I pada anak-



anak dan dewasa muda biasanya idiopatik dan muncul sebagai penyakit ginjal primer tanpa manifestasi sistemik. (Wila Wirya et al, 2002). Seorang anak di Jepang yang menjalani screening urinalisis di sekolahnya ditemukan adanya tekanan darah rendah dan proteinuria. Oleh karena itu, identifikasi awal penyakit ini melalui screening dapat langsung dilakukan penanganan awal. MPGN tipe II pada anak perempuan lebih sering terjadi daripada laki-laki 3:2. Biasanya terdiagnosa saat pasien berumur antara 5 - 15 tahun. (Alatas H et al, 2005)

Pada pasien dewasa dengan MPGN tipe II ditemukan lipodistrofi partial terutama di daerah wajah dan bagian tubuh atas. Beberapa pasien dengan MPGN tipe II juga memiliki keluhan lapang pandang menyempit dan mengalami buta warna serta waktu adaptasi suasana gelap yang lebih lama dengan pigmentasi pada retinal. (Nachman P et al, 2008). Ketika MPGN dihubungkan dengan crioglobulinemia sistemik pasien biasanya memiliki infeksi HCV kronik dan menampilkan tiga manifestasi yaitu lemah, artralgia, dan purpura. Purpura yang terjadi biasanya tidak sakit, palpable, dan nonpruritik, muncul selama 4-10 hari dan terlokalisasi di daerah ekstremitas. Pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya, kedua tipe serupa. Glomerulus besar dan memperlihatkan proliferasi sel-sel mesangium serta terdapat sekumpulan leukosit. Glomerulus tampak lobuler, membran basal glomerulus menebal dan dinding kapiler glomerulus sering memperlihatkan

anda. (Kumar V et al, 2010). Apabila menggunakan pemeriksaan oresensi kedua tipe memperlihatkan gambaran yang berbeda.



MPGN tipe I ditandai dengan endapan elektron di subendotel. Pada pemeriksaan imunofluoresens terdapat endapan C3 dalam pola granular dan juga sering terdapat endapan IgG dan komponen-komponen awal komplemen (C1q dan C4). MPGN tipe II, lamina densa dan ruang subendotel membrane basal glomerulus mengalami transformasi menjadi struktur ireguler mirip pita yang sangat *electron-dense*. C3 terdapat dalam fokus granule-linier ireguler di membrane basal dan mesangium dalam agregat sirkular khas. IgG biasanya tidak ditemukan, demikian juga komponen awal komplemen.

II.1.5. Diagnosis

Pada diagnosa awal sindrom nefrotik perlu ditegakkan apakah sindrom nefrotik ini terjadi primer atau sekunder yang merupakan komplikasi dari penyakit sistemik yang mendasarainya. Gejala sindrom nefrotik biasa tampak pada usia 2-7 tahun. Gejala yang timbul bersifat mendadak dan biasa didahului oleh infeksi saluran nafas bagian atas atau adanya riwayat alergi.(Bhimma Rajendra,2014)

Diagnosis sindrom nefrotik ditegakkan berdasarkan 4 gejala klinik yang khas, yaitu:



nuria masif atau proteinuria nefrotik

Proteinuria ditegakkan dengan menghitung ekskresi protein dalam urin. Bila dalam urin terdapat protein $>40\text{mg}/\text{m}^2\text{LPB}/\text{jam}$ atau $>50\text{ mg}/\text{kgBB}/24\text{ jam}$ atau rasio albumin/kreatinin pada urin sewaktu $>2\text{ mg}/\text{mg}$ atau pada pemeriksaan urin dispstik $> +2$. Proteinuria pada sindrom nefrotik kelainan minimal relatif selektif, yang terbentuk terutama oleh albumin. Pada pasien dengan fokal glomerularsclerosis mengalami proteinuria lebih berat, lebih lama mengalami remisi dan memiliki risiko tinggi untuk mengalami komplikasi (Noer MS et al, 2011 ; Keddiss MT et al, 2007; Syarifuddin R, 2009; Bhimma Rajendra,2014).

2. Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia ditegakkan bila albumin darah $<2,5\text{ gr}/\text{dl}$. Pada sindrom nefrotik, retensi cairan dan edema baru akan terlihat apabila kadar albumin plasma turun dibawah $2,5\text{g}/\text{dl}$. Hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik terjadi akibat lolosnya protein dari filtrasi glomerulus bahkan protein dengan molekul kecil sekalipun. Pada sindrom nefrotik produksi albumin oleh hepar meningkat sebagai kompensasi hilangnya protein di urine. Namun homeostasis albumin dalam darah tetap sulit dipertahankan karena protein yang dieksresikan dalam urin lebih banyak dari produksi (Noer MS et al, 2011; Keddiss MT et al, 2007; Syarifuddin R, 2009).



a

Edema merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada sindrom nefrotik. Edema dapat ringan hingga berat. Edema dapat dijumpai pada kelopak mata yang bertambah bila pasien berbaring terutama pada pagi hari saat bangun pagi dan pada extremitas yang bertambah saat siang hari. Cairan juga terdapat pada ruang-ruang interstitial dan bermanifestasi sebagai: efusi pleura, efusi perikardium dan ascites. Edema dapat terjadi dibawah kuku yang tampak sebagai garis putih paralel pada kuku. Pada edema yang berat dapat dijumpai edema anasarca, berupa pitting edema pada extremitas, edema pada wajah, ascites dan edema pada genitalia. Pada pasien dengan ascites biasanya dijumpai gejala nyeri perut yang merupakan akibat dari hipovolemia, peritonitis, trombosis pembuluh darah, namun kejadian ini sangat jarang (Keddis MT et al, 2007; Bhimma Rajendra,2014).

Edema pada sindrom nefrotik merupakan manifestasi hipoalbuminemia yang ditandai dengan peningkatan retensi air dan garam; kerusakan pada nefron tubulus kolektikus menyebabkan gangguan retensi air dan garam. (Keddis MT et al, 2007; Syarifuddin R, 2009)

4. Hiperlipidemia

Pada pasien sindrom nefrotik idiopatik mengalami hiperkolesterolemi (kolestrol serum lebih dari 200 mg/dl). Akibat hipoalbuminemia, sel-sel hepar akan terpacu untuk membuat albumin sebanyak-banyaknya. Bersamaan

sintesis albumin ini, sel-sel hepar juga akan membuat VLDL. Dalam keadaan normal VLDL diubah menjadi LDL oleh lipoprotein lipase. Tetapi



pada sindrom nefrotik, aktifitas enzim ini terhambat oleh adanya hipoalbuminemia dan tingginya kadar asam lemak bebas. Di samping itu menurunnya aktifitas lipoprotein lipase ini disebabkan pula oleh rendahnya kadar apolipoprotein plasma sebagai akibat keluarnya protein ke dalam urin. Jadi hiperkolesterolemia ini tidak hanya disebabkan oleh produksi yang berlebihan tetapi juga akibat gangguan katabolisme fosfolipid. (Syarifuddin R,2009)

Hiperlipidemia pada sindrom nefrotik meningkatkan risiko atherosclerosis dan penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan sindrom nefrotik dan merupakan komplikasi dari sindrom nefrotik (Noer MS et al, 2011 ; Keddis MT et al, 2007; Alice Wang, 2014)

Selain keempat gejala di atas pada sindrom nefrotik juga dapat ditemukan: (Bhimma Rajendra,2014)

1. Peningkatan ureum dan kreatinin. Kasus ini ditemukan pada 30-40% pasien dengan sindrom nefrotik, biasanya ditemukan pada keadaan hipovolemia
2. Trombositosis. Pada sindrom nefrotik dapat dijumpai nilai trombosit 500.000-1.000.000 dan merupakan faktor risiko terjadinya hiperkoaguabilitas dan trombosis.
3. Hipernatremia. Pada sindrom nefrotik hipernatremia terjadi akibat

olemia yang menstimulasi pelepasan antidiuretik hormon (ADH).

agnosis Banding



Sindrom nefrotik perlu dibedakan dengan penyakit sistemik lainnya yang memberi gambaran edema. Edema pada sindrom nefrotik dapat dibedakan dari pemeriksaan albumin darah, pada sindrom nefrotik ditemukan adanya hipoalbuminemia dan pada pemeriksaan urin ditemukan proteinuria masif dengan protein $>40\text{mg/m}^2\text{lpb/jam}$ atau $>50\text{ mg/kgBB/24 jam}$ dalam urin. (Bhimma Rajendra,2014)

Diagnosis banding pada sindrom nefrotik yaitu: (Bhimma Rajendra,2014)

1. Gagal jantung
2. Gizi buruk
3. Penyakit Hepar kronik
4. *Protein losing enteropathy*
5. Peningkatan permeabilitas akibat reaksi alergi atau adanya angioedema herediter. Pada keadaan ini edema terjadi bersifat fokal.

II.1.7. Komplikasi

Komplikasi pada sindrom nefrotik dapat timbul akibat penyakit sindrom nefrotik maupun sekunder akibat pengobatan. Pada anak dengan sindrom nefrotik sekunder komplikasi dapat timbul akibat penyakit dasarnya. (Bhimma Rajendra,2014; Park Se Jin, 2011)

Komplikasi utama pada sindrom nefrotik yang penting, antara lain :

si

anak dengan sindrom nefrotik risiko terjadinya infeksi meningkat
berkurangnya imunoglobulin akibat dari peroteinuria, gangguan



pembentukan antibodi yang spesifik, depresi fungsi sel T, menurunnya komplemen dan penggunaan obat-obat immunosupresif pada sindrom nefrotik. Infeksi yang sering terjadi pada pasien dengan sindrom nefrotik yaitu infeksi saluran napas bagian atas, infeksi saluran kemih, peritonitis, pneumonia dan diare. (Bhimma Rajendra,2014; Park Se Jin, 2011)

Pasien dengan sindrom nefrotik biasanya mengalami risiko infeksi bakteri akibat hilangnya faktor opsonisasi. Adanya ascites dan efusi pleura merupakan media yang baik untuk pertumbuhan kuman sehingga memudahkan timbulnya pneumonia, empiema dan peritonitis. Pada keadaan yang serius dapat menyebabkan septikemia, meningitis dan selulitis. Bakteri yang sering menyebabkan infeksi pada sindrom nefrotik Streptococcus pneumoniae, β -hemolytic streptococci, Haemophilus dan bakteri gram negatif lainnya (Bhimma Rajendra,2014; Park Se Jin, 2011; Syarifuddin R, 2009)

2. Tromboemboli

Pasien dengan proteinuria berat memiliki risiko 3-4 kali lebih besar mengalami tromboemboli. Faktor yang menyebabkan terjadinya tromboemboli pada sindrom nefrotik antara lain: (Bhimma Rajendra,2014; Park Se Jin, 2011; Syarifuddin R, 2009).

- a. Aktivasi dan agregasi trombosit yang abnormal
- b. Aktivasi faktor koagulasi

- Meningkatnya sintesa faktor V, VII, VIII, X dan faktor von Willebrand



- Meningkatnya produksi fibrinogen
 - Akumulasi alfa-makroglobulin
- c. Menurunnya sintesa antikoagulan endogen
- Antitrombin III
 - Protein C
 - Protein S
 - Inhibitor faktor jaringan (*tissue factor pathway inhibitor*)
- d. Menurunnya aktivitas fibrinolitik

Insidens komplikasi tromboemboli pada sindrom nefrotik sekitar 2-3%. Tromemboli dapat terjadi baik pada arteri maupun pada vena. Lokasi yang terkena biasanya arteri pulmonalis, vena renalis, vena dalam pada extremitas, vena cava inferior, arteri femoralis dan iliaka. Lokasi lain yang dapat terkena antara lain: pada cerebral, meningeal, vena mesenterika dan vena hepatica. (Bhimma Rajendra,2014).

Komplikasi tromboemboli berhubungan dengan mobilitas terutama emboli pulmonal dan trombosis vena renalis. Emboli pulmonal pada anak sebaiknya dipikirkan bila tampak gejala pulmonal dan kardiovaskuler dan dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan angiografi dan radioisotop. (Bhimma Rajendra,2014)

Penggunaan antikoagulan profilaksis tidak dianjurkan kecuali pada pasien yang memiliki risiko tinggi trombosis atau memiliki riwayat tromboembolinya. Faktor yang dapat meningkatkan risiko trombosis antara lain:



serum albumin kurang dari 2gr/dl, fibrinogen lebih dari 6 gr/L. Dan antitrombin III kurang dari 70% nilai normal. (Bhimma Rajendra,2014)

3. Gagal ginjal

Pada pasien dengan sindrom nefrotik laju filtrasi glomerulus menurun akibat hipovolemia, cedera glomerulus akibat perubahan histologi ginjal. Komplikasi ini biasanya ditemukan pada pasien dengan resisten kortikosteroid. (Bhimma Rajendra,2014; Syarifuddin R, 2009)

4. Hipovolemia

Komplikasi ini sering terjadi pada pasien dengan sindrom nefrotik menyebabkan menurunnya laju filtrasi glomerulus. Manifestasi klinis yang tampak berupa vasokonstriksi perifer, oligouria, takikardi, capillary refill time yang memanjang dan nyeri perut ringan hingga sedang. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan plasma renin, aldosteron dan norepinefrin. Penggunaan diuretik yang berlebihan, sepsis dan gastroenteritis menyebabkan hipotensi bahkan syok. (Bhimma Rajendra,2014)

5. Gangguan tumbuh kembang

Gangguan pertumbuhan pada sindrom nefrotik merupakan akibat malnutrisi dan komplikasi jangka panjang penggunaan kortikosteroid. (Bhimma Rajendra,2014).



ia

Pada pasien dengan sindrom nefrotik dapat terjadi anemia ringan. Anemia yang terjadi biasanya mikrositik hipokrom yang memberi gambaran anemia mirip dengan anemia defisiensi besi namun tidak memiliki respon baik dengan pengobatan besi. Hal ini karena kurangnya transferin dalam darah yang tergolong dalam protein dan berfungsi mengangkut besi dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Vazin menunjukkan pada pasien sindrom nefrotik terjadi defisiensi eritropoetin akibat hilangnya eritropoetin dan transferin dalam urin. (Park Se Jin, 2011).

7. Hipokalsemia

Pada sindrom nefrotik terjadi hipokalsemia akibat:

- a) Penggunaan kortikosteroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia
- b) Kebocoran metabolit vitamin D

Sehingga pada sindrom nefrotik relaps sering dan sindrom nefrotik resisten steroid diberikan suplemen kalsium 500mg/hari dan vitamin D. (Partini Trihono, 2012)

II.1.8 Tatalaksana

Anak dengan manifestasi klinis SN pertama kali, sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan

orangtua. (Partini P Trihono, 2012)



Sebelum pengobatan steroid dimulai, dilakukan pemeriksaan berikut:
(Partini P Trihono, 2012)

1. Pengukuran berat badan dan tinggi badan.
2. Pengukuran tekanan darah.
3. Pemeriksaan fisis untuk mencari tanda atau gejala penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch- Schonlein.
4. Mencari fokus infeksi di gigi-geligi, telinga, ataupun kecacingan. Setiap infeksi perlu dieradikasi lebih dahulu sebelum terapi steroid dimulai.
5. Melakukan uji Mantoux. Bila hasilnya positif diberikan profilaksis INH selama 6 bulan bersama steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis (OAT).

Perawatan di rumah sakit pada SN relaps hanya dilakukan bila terdapat edema anasarka yang berat atau disertai komplikasi muntah, infeksi berat, gagal ginjal, atau syok. Tirah baring tidak perlu dipaksakan dan aktivitas fisik disesuaikan dengan kemampuan pasien. Bila edema tidak berat, anak dapat sekolah. (Partini P Trihono, 2012)

Diet

Pemberian diet tinggi protein dianggap merupakan kontraindikasi karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme

(hiperfiltrasi) dan menyebabkan sklerosis glomerulus. Bila diberi diet tinggi protein akan terjadi malnutrisi energi protein (MEP) dan



menyebabkan hambatan pertumbuhan anak. Jadi cukup diberikan diit protein normal sesuai dengan RDA (*recommended daily allowances*) yaitu 1,5-2 g/kgbb/hari. Diit rendah garam (1-2 g/hari) hanya diperlukan selama anak menderita edema. (Partini P Trihono, 2012)

Diuretik

Restriksi cairan dianjurkan selama ada edema berat. Biasanya diberikan *loop diuretic* seperti furosemid 1-3 mg/kgbb/hari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton (antagonis aldosteron, diuretik hemat kalium) 2-4 mg/kgbb/hari. Sebelum pemberian diuretik, perlu disingkirkan kemungkinan hipovolemia. Pada pemakaian diuretik lebih dari 1-2 minggu perlu dilakukan pemantauan elektrolit kalium dan natrium darah. (Partini P Trihono et al, 2012)

Tatalaksana Kortikosteroid

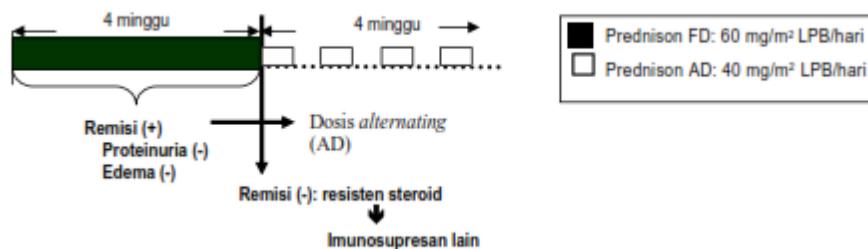
Pada sindrom nefrotik idiopatik, kortikosteroid merupakan pengobatan awal, kecuali bila ada kontraindikasi. Jenis steroid yang diberikan adalah prednison atau prednisolon. (Partini P Trihono et al, 2012, Syarifuddin R, 2009)

Terapi Inisial



inisial pada anak dengan sindrom nefrotik idiopatik tanpa dikasi steroid sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan

prednison 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 60 mg/hari) dalam dosis terbagi, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh (*full dose*) inisial diberikan selama 4 minggu. Bila terjadi remisi dalam 4 minggu pertama, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m² LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari, secara *alternating* (selang sehari), 1 x sehari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid. (Partini P Trihono et al, 2012)



Gambar 5. Skema Terapi Inisial Kortikosteroid

Tatalaksana Sindrom Nefrotik Relaps

Pada Sindrom Nefrotik Relaps diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada pasien SN remisi yang mengalami proteinuria kembali = ++ tetapi tanpa edema, sebelum pemberian prednison, dicari lebih dahulu pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila terdapat infeksi

antibiotik 5-7 hari, bila kemudian proteinuria menghilang tidak perlu pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria = ++



disertai edema, maka diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan prednison mulai diberikan. (Partini P Trihono et al, 2012)

SN relaps



Gambar 3. Pengobatan sindrom nefrotik relaps

Keterangan:

- Pengobatan SN relaps: prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu.

Gambar 6. Skema Tatalaksana Sindrom Nefrotik Relaps

Tatalaksana Sindrom nefrotik Relaps Sering atau Dependen Kortikosteroid

Terdapat 4 opsi pengobatan:

1. Pemberian kortikosteroid jangka panjang

Pada anak yang telah dinyatakan relaps sering atau dependen steroid, setelah remisi dengan prednison dosis penuh, diteruskan dengan steroid dosis 1,5 mg/kgbb secara *alternating*. Dosis ini kemudian diturunkan perlahan/bertahap 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu. Penurunan dosis tersebut dilakukan sampai dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1 – 0,5 mg/kgbb *alternating*. Dosis ini disebut dosis *threshold* dan dapat dipertahankan selama 6-12 bulan, kemudian dicoba dihentikan. Umumnya

usia sekolah dapat bertoleransi dengan prednison 0,5 mg/kgbb,



sedangkan anak usia pra sekolah sampai 1mg/kgbb secara *alternating*. (Partini P Trihono et al, 2012)

Bila relaps terjadi pada dosis prednison antara 0,1 – 0,5 mg/ kgbb *alternating*, maka relaps tersebut diterapi dengan prednison 1 mg/ kgbb dalam dosis terbagi, diberikan setiap hari sampai terjadi remisi. Setelah remisi maka prednison diturunkan menjadi 0,8 mg/kgbb diberikan secara *alternating*, kemudian diturunkan 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu, sampai satu tahap (0,2 mg/kgbb) di atas dosis prednison pada saat terjadi relaps yang sebelumnya atau relaps yang terakhir. (Partini P Trihono et al, 2012)

Bila relaps terjadi pada dosis prednison rumat > 0,5 mg/kgbb *alternating*, tetapi < 1,0 mg/kgbb *alternating* tanpa efek samping yang berat, dapat dicoba dikombinasikan dengan levamisol selang sehari 2,5 mg/kgbb selama 4-12 bulan, atau langsung diberikan siklofosamid (CPA). (Partini P Trihono et al, 2012)

2. Pemberian levamisol

Levamisol terbukti efektif sebagai *steroid sparing agent*. diberikan dengan dosis 2,5 mg/kgbb dosis tunggal, selang sehari, selama 4-12 bulan. Efek samping levamisol adalah mual, muntah, hepatotoksik, *vasculitic rash*, dan neutropenia yang reversibel. (Partini P Trihono et al, 2012)



obatan dengan sitostatika

Obat sitostatika yang paling sering digunakan pada pengobatan sindrom nefrotik anak adalah siklofosfamid (CPA) atau klorambusil. (Partini P Trihono et al, 2012)

Siklofosfamid dapat diberikan peroral dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari dalam dosis tunggal maupun secara intravena atau puls. CPA puls diberikan dengan dosis 500 – 750 mg/m LPB, yang dilarutkan dalam 250 ml larutan NaCL 0,9%, diberikan selama 2 jam. CPA puls diberikan sebanyak 7 dosis, dengan interval 1 bulan (total durasi pemberian CPA puls adalah 6 bulan). Efek samping CPA adalah mual, muntah, depresi sumsum tulang, alopesia, sistitis hemoragik, azospermia, dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan keganasan. Oleh karena itu perlu pemantauan pemeriksaan darah tepi yaitu kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, setiap 1-2 x seminggu. Bila jumlah leukosit <3000/uL, hemoglobin <8 g/dL, hitung trombosit <100.000/uL, obat dihentikan sementara dan diteruskan kembali setelah leukosit >5.000/uL, hemoglobin >8 g/dL, trombosit >100.000/uL. (Partini P Trihono et al, 2012)

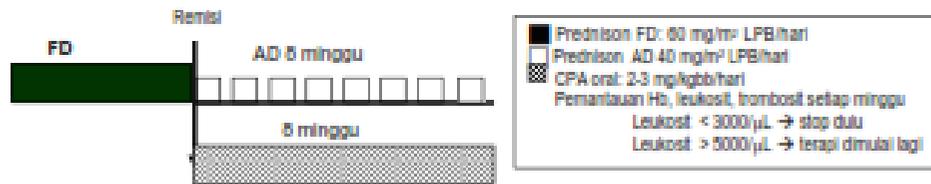
Efek toksisitas CPA pada gonad dan keganasan terjadi bila dosis total kumulatif mencapai =200-300 mg/kgbb. Pemberian CPA oral selama 3 bulan mempunyai dosis total 180 mg/kgbb, dan dosis ini aman bagi anak. (Partini P Trihono et al, 2012)

Klorambusil diberikan dengan dosis 0,2 – 0,3 mg/kg bb/hari selama 8

Pengobatan klorambusil pada SNSS sangat terbatas karena efek berupa kejang dan infeksi. (Partini P Trihono et al, 2012)



SN relaps sering



Gambar 4. Pengobatan SN relaps sering dengan CPA oral

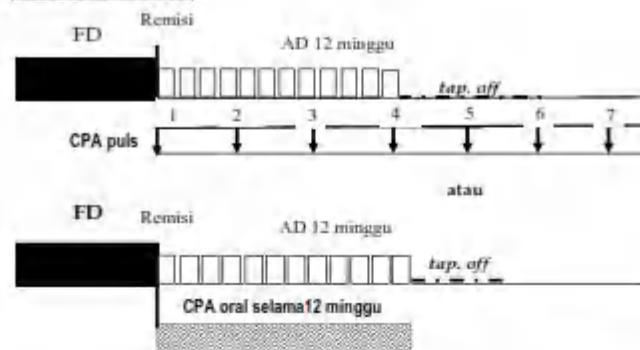
Keterangan:

- Relaps sering: prednisone dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednisone *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari dan siklofosfamid 2-3 mg/kgbb/hari, per oral, dosis tunggal selama 8 minggu

Gambar 7. Skema Tatalaksana Sindrom Nefrotik Relaps Sering dengan Siklofosfamid

Oral

SN dependen steroid



Gambar 5. Pengobatan sindrom nefrotik dependen steroid

Keterangan:

Prednisone dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid puls dengan dosis 500-750 mg/m² LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan dari prednisone *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednisone *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama tapering off 2 bulan).

atau

Prednisone dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid oral 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 12 minggu dan prednisone *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednisone *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama tapering off 2 bulan).

Gambar 8. Skema Tatalaksana Sindrom Nefrotik Dependen Steroid

obatan dengan siklosporin

sindrom nefrotik idiopatik yang tidak responsif dengan pengobatan

atau sitostatik dianjurkan untuk pemberian siklosporin dengan dosis



4-5 mg/kgbb/hari (100-150 mg/m²LPB). Dosis tersebut dapat mempertahankan kadar siklosporin darah berkisar antara 150-250 ng/mL. Pada sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid, siklosporin A dapat menimbulkan dan mempertahankan remisi, sehingga pemberian steroid dapat dikurangi atau dihentikan, tetapi bila CyA dihentikan, biasanya akan relaps kembali (dependen siklosporin). (Partini P Trihono et al, 2012).

5. Mikofenolat Mofetil (MMF)

Pada sindrom nefrotik sensitif kortikosteroid yang tidak memberikan respons dengan levamisol atau sitostatik dapat diberikan MMF. MMF diberikan dengan dosis 800 –1200 mg/m²LPB atau 25-30 mg/kgbb bersamaan dengan penurunan dosis steroid selama 12 - 24 bulan. Efek samping MMF adalah nyeri abdomen, diare, leukopenia. (Partini P Trihono et al, 2012)

Tatalaksana Sindrom Nefrotik Resisten Kortikosteroid

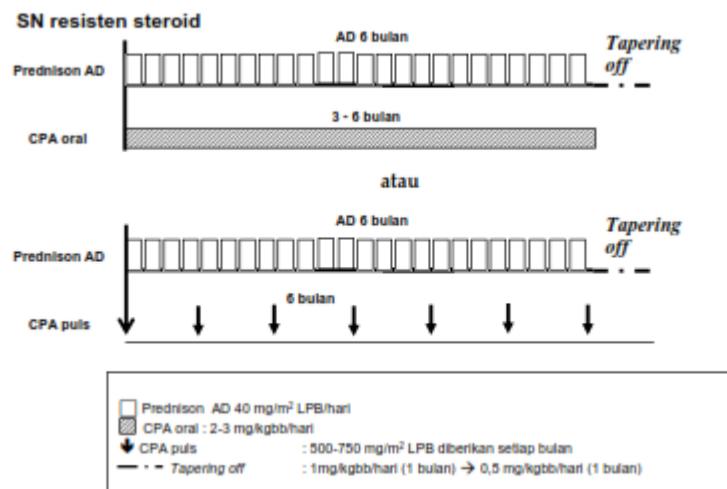
Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid hingga saat ini masih belum memuaskan. Sebelum pengobatan dimulai, pada pasien sindrom nefrotik resisten kortikosteroid sebaiknya dilakukan biopsi ginjal untuk melihat gambaran patologi anatomi ginjal, karena gambaran patologi anatomi tersebut mempengaruhi prognosis. Pengobatan dengan siklofosfamid memberikan hasil lebih baik pada sindrom nefrotik kelainan minimal

gkan sindrom nefrotik fokal glomerulosklerosis (Noer MS et al,



1. Siklofosfamid

Pemberian CPA oral pada SNRS dilaporkan dapat menimbulkan remisi pada 20% pasien. Bila terjadi relaps kembali setelah pemberian CPA, meskipun sebelumnya merupakan SN resisten steroid, dapat dicoba lagi pengobatan relaps dengan prednison, karena SN yang resisten dapat menjadi sensitif kembali. Tetapi bila terjadi resisten atau dependen steroid kembali, dapat diberikan siklosporin. (Noer MS et al, 2011)



Gambar 9. Skema Tatalaksana Sindrom Nefrotik Dengan Siklofosfamid

2. CPA puls

Dilaporkan memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan CPA oral tetapi jumlah kasus yang dilaporkan hanya sedikit. Yang jelas dosis kumulatif pada CPA puls lebih sedikit daripada CPA oral, dan efek sampingnya



lebih sedikit, tetapi karena harga CPA puls lebih mahal maka pemakaian di Indonesia masih selektif. (Noer MS et al, 2011)

3. Siklosporin A

Pada sindrom nefrotik resisten steroid, siklosporin A dilaporkan dapat menimbulkan remisi total sebanyak 20 % pada 60 % pasien dengan remisi parsial 13%. (Noer MS et al, 2011)

Efek samping siklosporin A antara lain: hipertensum hiperkalemia, hipertrikosis, hipertrofi ginggiva dan juga bersifat nefrotoksik yaitu menimbulkan lesi tubulointertitial. Oleh karena itu pada pemakaian siklosporin perlu pemantauan terhadap: (Noer MS et al, 2011)

- a. Kadar siklosporin A dalam serum, dipertahankan antara 100-200 ug/L
- b. Kadar kreatinin darah berkala
- c. Biospsi ginjal berkala setiap 2 tahun

Penggunaan siklosporin A pada SN resisten steroid telah banyak dilaporkan dalam literatur, tetapi karena harga obat ini mahal maka pemakaian siklosporin A jarang atau sangat selektif. (Noer MS et al, 2011)

4. Metilprednisolon puls

Mendoza dkk (1990) melaporkan pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid dengan metil prednisolon puls selama 82 minggu bersamaan prednison oral dan siklofosfamid atau klorambusil 8-12 minggu. Pengamatan selama 6 tahun, 21 dari 32 pasien (66%) tetap



menunjukkan remisi total dan gagal ginjal terminal hanya ditemukan pada 5% dibandingkan 40% pada kontrol, tetapi hasil ini tidak dapat dikonfirmasi oleh laporan penelitian lainnya. Disamping itu efek samping metilprednisolon puls juga banyak sehingga pengobatan dengan cara ini agak sukar untuk direkomendasikan di Indonesia. (Noer MS et al, 2011).

5. Obat immunosupresif lainnya

Obat immunosupresif lain yang dipakai pada SNRS adalah vinkristin, takrolimus dan mikrofenolat mofetil. Karena laporan dalam literatur masih sporadik dan tidak dilakukan dalam studi kontrol, maka obat ini belum direkomendaikan secara luas. (Noer MS et al, 2011).



II.2. KERANGKA TEORI

