

Aspek Klinis, Diagnosis dan Tatalaksana Sindroma Nefrotik pada Anak

Tiwi Qira Amalia

Staf Medis RSUD Mulia, Kabupaten Puncak Jaya, Papua

ABSTRAK

Kata Kunci:

Sindrom Nefrotik,
Kortikosteroid,
Remisi,
Relaps.

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kelainan ginjal terbanyak dijumpai pada anak, dengan angka kejadian 15 kali lebih banyak dibandingkan orang dewasa. Berdasarkan etiologi, SN dibagi 3 yaitu kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder mengikuti penyakit sistemik. Sebagian besar SN pada anak merupakan idiopatik. Diagnosis SN ditegakkan berdasarkan ditemukannya gejala klinis berupa: proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema, dan dapat disertai dengan kolesterolemia. Tatalaksana SN berupa pengaturan disetetik, pemberian diuretik dan pemberian steroid. Terapi inisial pada anak dengan SN tanpa kontraindikasi steroid adalah: prednison 60 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu. Jika terjadi remisi, terapi dengan prednison dilanjutkan dengan dosis 40 mg/m²/hari LPB/hari. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai SN resisten steroid. Relaps, diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu), dilanjutkan dengan dosis alternating 4 minggu. Untuk SN dengan kontraindikasi steroid, dapat diberikan sitostatik CPA (siklofosamid).

Korespondensi: tiwiqira@gmail.com (Tiwi Qira Amalia)

ABSTRACT

Keywords:

Nephrotic syndrome,
Corticosteroid,
Remission,
Relapse.

Nephrotic syndrome (SN) is the most common kidney disorder found in children, with an incidence of 15 times more than in adults. Based on etiology, SN is divided into 3 group, namely congenital, primary /idiopathic, and secondary following systemic disease. Most of SN in children are idiopathic. The diagnosis of SN is made based on the presence of clinical symptoms in the form of: massive proteinuria, hypoalbuminemia, edema, and may be accompanied by cholesterolemia. The management of SN is consist of: dietetic management, diuretic and steroid administration. Initial therapy in children with SN without steroid contraindications is: prednisone 60 mg / m² BSA / day for 4 weeks. If remission occurs, therapy with prednisone is continued at a dose of 40 mg/m²/day BSA/day. If after 4 weeks of full steroid treatment, there is no remission, the patient is declared as steroid resistant SN. Relapse, given a full dose of prednisone until remission (maximum 4 weeks), followed by an alternating dose of 4 weeks. For SN with steroid contraindications, cytostatic CPA (ciklofosamide) can be given.

PENDAHULUAN

Sindroma nefrotik (SN) adalah keadaan klinis dengan gejala proteinuria, hypoalbuminemia, edema dan hiperkolesterolemia.^{1,2} Jika tidak terdiagnosa atau tidak segera diobati, edema interstisial akan meningkatkan tekanan tubulus proksimal yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glumerulus (LFG) sehingga terjadi gagal ginjal.^{3,4,5} SN merupakan kelainan ginjal terbanyak dijumpai pada anak, dengan angka kejadian 15 kali lebih banyak dibandingkan orang dewasa. Insidennya sekitar 2-3 kasus pertahun tiap 100.000 anak berumur kurang dari 16 tahun. Terbanyak pada anak berumur antara 3-4 tahun dengan perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2: 1. Laporan dari luar negeri, menunjukkan dua per tiga kasus anak dengan SN dijumpai pada umur < 5 tahun.^{1,3,6} Pada sindroma nefrotik idiopatik paling lazim muncul antara usia 2 dan 6 tahun.² Sebagian besar anak respon terhadap pengobatan steroid.⁷

ETIOLOGI

Etiologi yang pasti belum diketahui, keberhasilan awal dalam mengendalikan nefrosis dengan obat-obat “imunosupresif” memberi kesan bahwa penyakitnya diperantarai oleh mekanisme imunologis, tetapi bukti adanya mekanisme jejas imunologis yang klasik belum ada.^{2,3}

Umumnya, berdasarkan etiologinya, para ahli membagi SN menjadi tiga kelompok, yaitu: Sindrom nefrotik bawaan/kongenital, Sindrom nefrotik primer/idiopatik, dan Sindrom nefrotik sekunder, yang mengikuti penyakit sistemik, antara lain SLE.^{1,3} Kebanyakan (90%) anak menderita bentuk sindrom nefrotik idiopatik. Berdasarkan histopatologis yang tampak pada biopsi ginjal dengan pemeriksaan mikroskop biasa dan mikroskop elektron, Churg dkk., membagi dalam 4 golongan yaitu:

1. Sindroma Nefrotik Kelainan minimal (SNKM) / *minimal change diseases (MCD)*. Ditemukan pada sekitar 80% kasus SN idiopatik. Lebih dari 90% anak dengan SNKM merespon dengan terapi kortikosteroid. Prognosis jangka panjang

SNKM selama pengamatan 20 tahun, menunjukkan hanya 4-5% menjadi gagal ginjal terminal.

2. Glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS). Ditemukan pada 7-8% kasus SN idiopatik, hanya 20% pasien dengan GSFS yang berespon dengan terapi kortikosteroid, prognosis buruk. Pada GSFS 25% menjadi gagal ginjal terminal selama pengamatan 5 tahun dan pada sebagian besar lainnya disertai penurunan fungsi ginjal.
3. Glomerulonefritis membrano-proliferatif (GNMP). Ditemukan 4-6% dari kasus SN, sekitar 50% pasien dengan lesi histologis ini berespon dengan terapi kortikosteroid, prognosis tidak baik.
4. Lain-lain: proliferasi yang tidak khas.

GAMBARAN KLINIS

Edema merupakan gejala klinis yang menonjol, kadang-kadang mencapai 40% daripada berat badan dan didapatkan anasarka.³ Pada fase awal sembab sering bersifat intermiten, biasanya awalnya tampak pada daerah-daerah yang mempunyai resistensi jaringan yang rendah (misal, daerah periorbita, skrotum atau labia). Akhirnya sembab menjadi menyeluruh dan masif (anasarka). Sembab berpindah dengan perubahan posisi, sering tampak sebagai sembab muka pada pagi hari waktu bangun tidur, dan kemudian menjadi bengkak pada ekstremitas bawah pada siang harinya. Bengkak bersifat lunak, meninggalkan bekas bila ditekan (pitting edema).⁸

Bila lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema genitalia. Kadang-kadang disertai oliguria dan gejala infeksi, nafsu makan berkurang, muntah dan diare. Bila disertai sakit perut, hati-hati terhadap kemungkinan terjadinya peritonitis atau hipovolemia.¹ Peritonitis merupakan komplikasi penting yang kadang-kadang sulit didiagnosis karena tanda-tanda peritonitis disamarkan oleh pemberian steroid.⁹ Dalam laporan ISKDC (*International Study for Kidney Diseases in Children*), pada sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) ditemukan 22% dengan

hematuria mikroskopik, 15-20% disertai hipertensi, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara.^{1,10}

DIAGNOSIS

Sindrom nefrotik (SN) adalah keadaan klinis yang ditandai dengan gejala: proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema, dan dapat disertai dengan hiperkolesterolemia.¹ Proteinuria masif adalah kadar proteinuria: > 40 mg/m² LPB/jam atau 50 mg/kg/hari atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu > 2 mg/mg atau dipstik ≥ 2+. Sedangkan, hipoalbuminemia adalah kadar albumin dalam darah < 2,5 g/dl. Edema merupakan penimbunan cairan dalam jaringan, terlihat pada daerah yang mempunyai resistensi rendah, seperti kelopak mata, tibia, atau skrotum. Hiperkolesterolemia adalah kadar kolesterol dalam darah adalah >200 mg/dL.

Kadar ureum dan kreatinin umumnya normal kecuali ada penurunan fungsi ginjal. Bila terjadi hematuria mikroskopik (>20 eritrosit/LPB) dicurigai adanya lesi glomerular (seperti: sclerosis glomerulus fokal).¹¹

TATALAKSANA UMUM

Sebelum pengobatan steroid dimulai terhadap SN, maka perlu dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan berikut:

1. Pengukuran berat badan dan tinggi badan.
2. Pengukuran tekanan darah.
3. Pemeriksaan fisis untuk mencari tanda/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).¹

Anak dengan manifestasi klinis SN pertama kali,

sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diit, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orangtua. 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.¹

Pengaturan Diitetik

Pemberian diit tinggi protein dianggap merupakan kontraindikasi karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan menyebabkan sklerosis glomerulus. Bila diberi diit rendah 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. Jika ada hipertensi dapat ditambahkan obat antihipertensi diawali dengan inhibitor ACE (angiotensin converting enzyme), ARB (angiotensin receptor blocker).^{1,4}

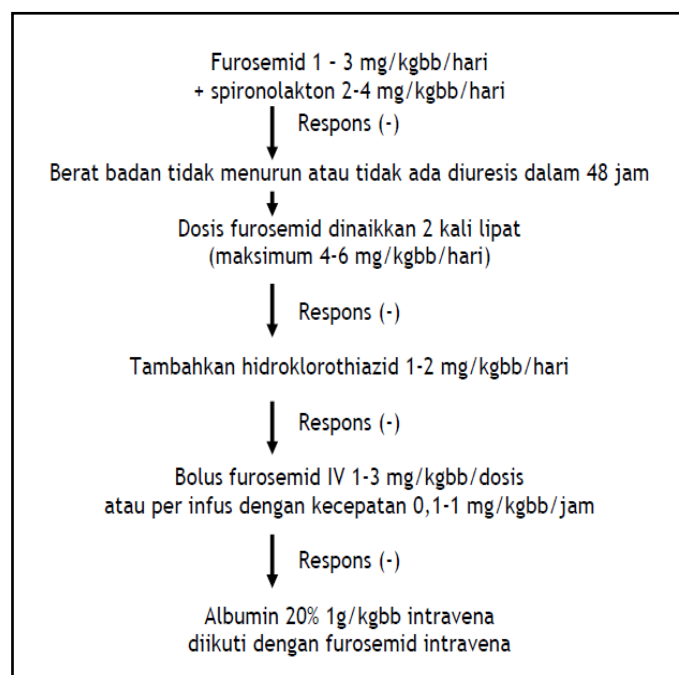
Diuretik

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.^{1,4}

Bila pemberian diuretik tidak berhasil (edema refrakter), biasanya terjadi karena hipovolemia atau hipoalbuminemia berat (≤ 1 g/dL), dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1 g/kgbb selama 24 jam. Bila asites sedemikian berat sehingga mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites berulang. Skema pemberian diuretik untuk mengatasi edema tampak pada gambar dibawah ini:¹

Imunisasi

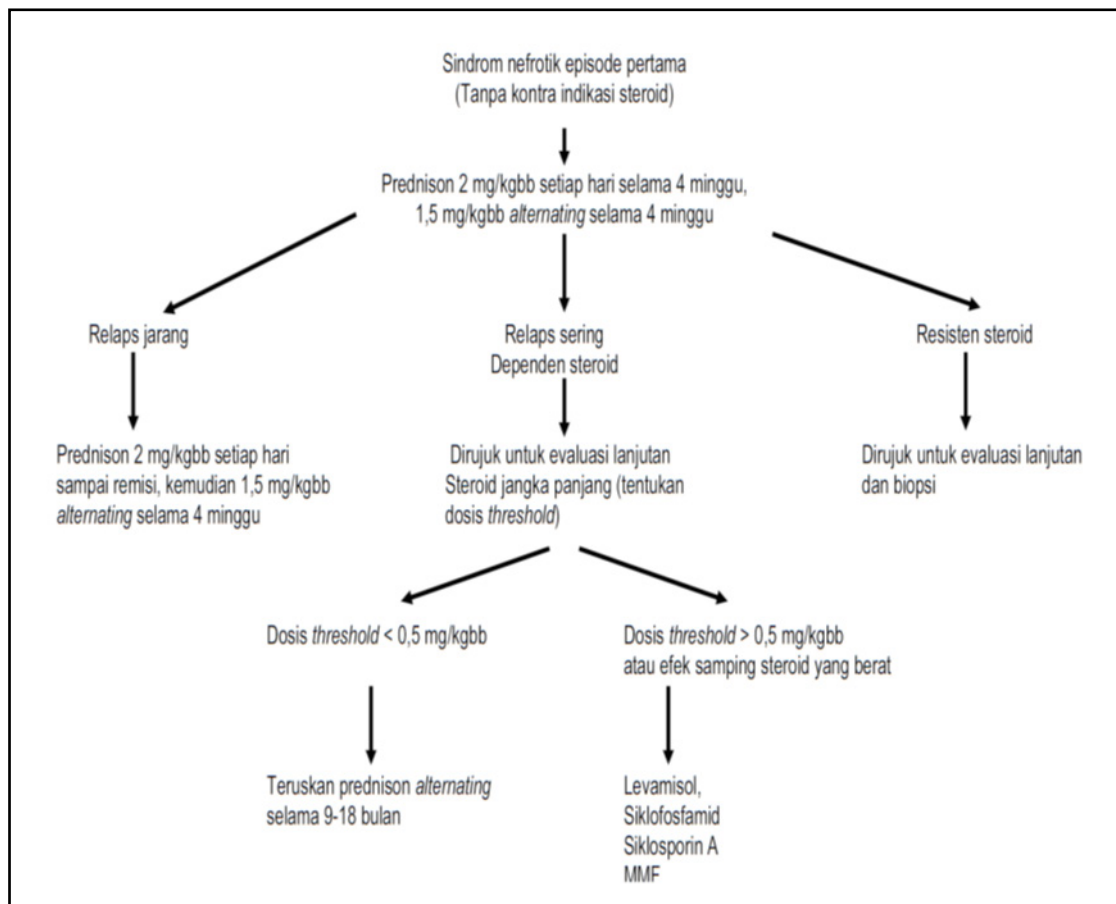
Pasien SN yang sedang mendapat pengobatan kortikosteroid ≥ 2 mg/kgbb/hari atau total ≥ 20 mg/hari, selama lebih dari 14 hari, merupakan pasien



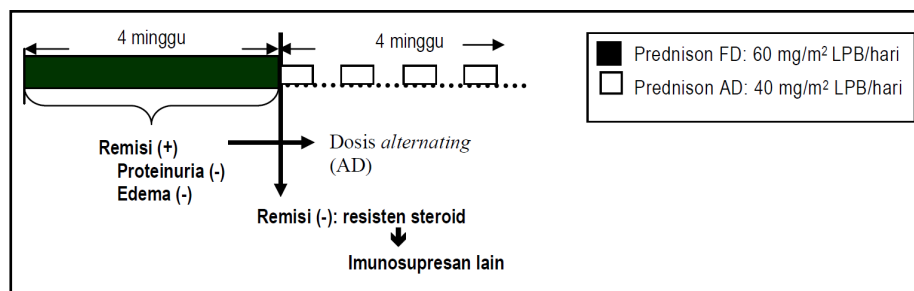
Gambar 1. Alogaritma Pemberian Diuretik.¹

Tabel 1. Istilah yang menggambarkan respons terapi steroid pada anak dengan sindrom nefrotik.¹

Remisi	Proteinuria negatif atau <i>trace</i> (proteinuria < 4 mg/m ² LPB/jam) selama 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu
Relaps	Proteinuria ≥2+ (proteinuria >40 mg/m ² LPB/jam) selama 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu
Kambuh jarang	Kambuh < 2 kali dalam masa 6 bulan, atau < 4 kali per tahun pengamatan
Kambuh sering	Kambuh ≥2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal, atau ≥4 kali per tahun pengamatan
Sensitif steroid	Remisi tercapai pada pemberian prednison dosis penuh selama 1 minggu
Dependen-steroid	Terjadi 2 kali kambuh berturut-turut selama masa tapering terapi steroid, atau dalam waktu 14 hari setelah terapi steroid dihentikan
Resisten-steroid	Gagal mencapai remisi meskipun telah diberikan terapi prednison dosis penuh 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu



Gambar 2. Alur Tatalaksana Sindrome Nefrotik.



Gambar 3. Pengobatan Inisial Kortikosteroid.¹

imunokompromais. Pasien SN dalam keadaan ini dan dalam 6 minggu setelah obat dihentikan hanya boleh diberikan vaksin virus mati, seperti IPV (*inactivated polio vaccine*).¹

Setelah penghentian prednison selama 6 minggu dapat diberikan vaksin virus hidup, seperti polio oral, campak, MMR, varisela. Semua anak dengan SN sangat dianjurkan untuk mendapat imunisasi terhadap infeksi pneumokokus dan varisela.¹

TATALAKSANA KHUSUS: PEMBERIAN KORTIKOSTEROID

Pada SN idiopatik, kortikosteroid merupakan pengobatan awal, kecuali bila ada kontraindikasi. Jenis steroid yang diberikan adalah prednison atau prednisolon.¹ Untuk menggambarkan respons terapi terhadap steroid pada anak dengan sindrom nefrotik digunakan istilah-istilah seperti seperti tercantum dalam tabel 1. Alur pertimbangan dalam penggunaan steroid dapat dilihat pada gambar 2.

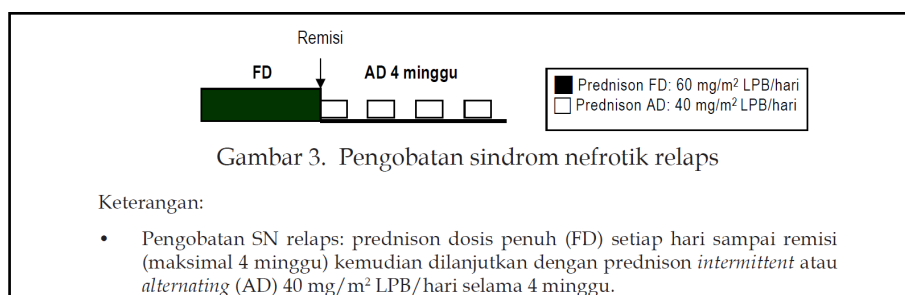
Terapi Steroid Inisial

Terapi inisial pada anak dengan sindrom nefrotik idiopatik tanpa kontraindikasi steroid sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan prednison 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 80 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.^{1,4,12}

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.¹ (Gambar 3).

Pengobatan SN Relaps

Diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan



Gambar 4. Pengobatan Sindrom Nefrotik Relaps.¹

dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada pasien SN remisi yang mengalami proteinuria kembali $\geq ++$ tetapi tanpa edema, sebelum pemberian prednison, dicari lebih dahulu pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila terdapat infeksi diberikan antibiotik 5-7 hari, dan bila kemudian proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria $\geq ++$ disertai edema, maka diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan prednison mulai diberikan.^{1,4} (Gambar 4).

Pengobatan SN dengan Kontraindikasi Steroid

Bila didapatkan gejala atau tanda yang merupakan kontraindikasi steroid, seperti tekanan darah tinggi, peningkatan ureum dan atau kreatinin, infeksi berat, maka dapat diberikan sitostatik CPA oral maupun CPA puls. Siklofosamid dapat diberikan per oral dengan dosis 2-3 mg/kg bb/hari dosis tunggal, maupun secara intravena (CPA puls). CPA oral diberikan selama 8 minggu. CPA puls diberikan dengan dosis 500 – 750 mg/m² 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).¹

INDIKASI MELAKUKAN RUJUKAN

Ada sebagian kasus SN yang bisa diobati dengan steroid dan memperlihatkan kesembuhan. Namun, ada juga yang tidak memperlihatkan remisi. Jika didapatkan tanda-tanda tidak ada perbaikan, maka perlu dirujuk ke ahli (konsultan nefrologi anak). Keadaan-keadaan ini yang merupakan indikasi untuk merujuk pasien SN kepada ahli nefrologi anak adalah sebagai berikut:

1. Awitan sindrom nefrotik pada usia di bawah 1 tahun, riwayat penyakit sindrom nefrotik di dalam keluarga
2. Sindrom nefrotik dengan hipertensi, hematuria nyata persisten, penurunan fungsi ginjal, atau disertai gejala ekstrarenal, seperti artritis, serositis, atau lesi di kulit
3. Sindrom nefrotik dengan komplikasi edema refrakter, trombosis, infeksi berat, toksik steroid

4. Sindrom nefrotik resisten steroid
5. Sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid
6. Diperlukan biopsi ginjal.⁴

KESIMPULAN

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan salah satu gambaran klinik penyakit glomerular yang ditandai dengan proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema dan hiperkoles-terolemia. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosa sindroma nefrotik adalah urinalisa dan pemeriksaan darah. Pengobatan sindroma nefrotik pada anak meliputi pengaturan diet, pemberian diuretik yang bertujuan untuk mengurangi edema, dan pemberian immunosupresan seperti steroid yang bertujuan untuk menginduksi remisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trihono P, Alatas H, Tambunan T, and Pardede S. Konsensus Tatalaksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak. Edisi-2. Jakarta: IDAI; 2012. p:1-20.
2. Bergstein J. Sindrom Nefrotik Idiopatik. In : Nelson, W.E., Kliegman, R., Brehman, R.E., Arvin, A.M., Buku Kesehatan Anak Nelson. Edisi 15. Jakarta: EGC. 2004. p:1828-30.
3. Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Sindroma Nefrotik. Dalam: Ilmu Kesehatan Anak. 7th ed. Jakarta : Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997. p:832-835.
4. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Sindroma Nefrotik dalam Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta : IDAI Publishing; 2009. p:274-276.
5. Jameson JL, and Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p:169-170.
6. Wiryia IW. Sindrom Nefrotik. In : Ikatan Dokter Anak Indonesia. Buku Ajar Nefrologi Anak Edisi 2.

- Jakarta : Balai Penerbit FK UI; 2009. p:381-422.
7. Nilawati GAP. Profil Sindrom Nefrotik pada Ruang Perawatan Anak RSUP Sanglah Denpasar. Sari Pediatri. 2012. 14(4):269-272.
 8. Lane CJ. 2013. Pediatric Nephrotic Syndrome Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/982920-clinical> [Diakses 15 Maret 2017].
 9. Insley J. Vade-Mecum Pediatri. Edisi-13. Jakarta: EGC; 2005.p:77-79.
 10. Hull D, and Johnston D. Dasar-Dasar Pediatri. Edisi-3. Jakarta: EGC; 2008.p:182-185.
 11. Roth S., Barbara H, and James. Nephrotic Syndrome: Pathogenesis and Management. Pediatr Rev. 2008. 23(7): 237-247
 12. 12. Alatas H, Trihono P, Tambunan T, Pardede S, Hidayati EL. Pengobatan Terkini Sindrom Nefrotik (SN) pada Anak. Sari Pediatri. 2015. 17(2):155-16