

Diagnosis dan Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid*

Dedi Rachmadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran /RS.Dr.Hasan Sadikin Bandung

Pendahuluan

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kumpulan gejala yang terdiri dari proteinuria masif (≥ 40 mg/m² LPB/jam atau rasio protein/kreatinin urin > 2 atau dipstik $\geq 2+$), hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ g/dL), edema dan atau hiperkolesterolemia. Sindrom nefrotik idiopatik merupakan bentuk terbanyak dari sindrom nefrotik pada anak yang tidak diketahui penyebabnya. Angka kejadian sindrom nefrotik idiopatik berkisar 1-3/100.000 anak < 16 tahun.¹ Di Indonesia diperkirakan 6 kasus per tahun dari setiap 100.000 anak kurang dari 14 tahun.² Sebagian besar (80%) akan memberikan respon terhadap pengobatan kortikosteroid (SNSS), 20% tidak memberikan respon dan diklasifikasikan sebagai resisten steroid (SNRS).^{3,4}

Lamanya pemberian prednison yang diperlukan untuk menentukan SNRS masih kontroversi. Definisi SNRS menurut ISKDC adalah bila tidak terjadi remisi setelah pemberian 8 minggu prednison 60 mg/m²/hari, atau 2 mg / kg / hari untuk 4 minggu diikuti oleh 40 mg/m² atau 1,5 mg / kg pemberian alternatif selama 4 minggu.⁵ Pendapat lain menyebutkan SNRS bila penderita tidak mengalami remisi setelah diberikan terapi steroid awal (prednison/prednisolon) dalam waktu 4 minggu,^{1,6} 4-6 minggu.⁷ Penentuan SNRS lebih awal didasarkan pertimbangan pada pemberian obat tambahan yang lebih agresif agar remisi cepat tercapai, sehingga dapat mengurangi toksisitas dari obat-obatan. Data dari ISKDC menunjukkan bahwa 95% anak-anak dengan SNSS mencapai remisi dalam 4 minggu pemberian prednison tiap hari dan semua pasien mengalami remisi setelah pemberian prednisone alternatif yang diperpanjang 3 minggu.⁵ Untuk pasien yang tidak mencapai remisi dalam 8 minggu terapi prednison, remisi masih mungkin terjadi dengan pemberian kortikosteroid yang diperpanjang. Remisi telah dibuktikan pada penelitian RCT dengan pemberian dosis rendah jangka panjang atau pada penelitian observasional setelah pemberian *pulse* dosis tinggi.⁸ Terjadinya remisi lambat setelah pemberian rejimen tersebut belum dapat dipahami.

*Disampaikan pada Simposium Tatalaksana terkini penyakit ginjal pada anak. Batam, Juni 2013

Respons terhadap pengobatan steroid merupakan indikator penting untuk prognosis sindrom nefrotik. Walaupun persentase SNRS relatif kecil tetapi 50% penderita SNRS ini akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal dalam waktu 1-4 tahun.⁹ SNRS merupakan salah satu penyebab gagal ginjal terminal yang sukar diatasi pada penderita berumur kurang 20 tahun.¹⁰ Pengobatan SNRS merupakan tantangan dan diperlukan penanganan oleh konsultan ginjal anak. KDIGO membuat pedoman dengan menggunakan prinsip berbasis bukti untuk membantu dokter dalam pengambilan keputusan pengobatan SNRS.¹¹

Diagnosis

Gambaran Klinis

Gambaran klinis dan laboratoris dapat mendukung diagnosis SNRS karena hasil penelitian menunjukkan kaitannya dengan bentuk histopatologis.^{1,12-13} Sekitar 80-90% bentuk histopatologi kelainan non minimal berupa SNRS.^{6,12} Pada SNRS tekanan darah biasanya meningkat.^{3,14} SNRS dengan mutasi gen *NPHS2* menunjukkan manifestasi klinis yang lebih berat daripada SNRS tanpa mutasi gen *NPHS2*. Manifestasi klinis tersebut meliputi saat usia serangan pertama menjadi lebih awal,^{15,16} terjadinya gagal ginjal kronik lebih cepat yang dicerminkan oleh peningkatan kadar kreatinin serum, gangguan pertumbuhan, serta manifestasi lainnya karena kerusakan ginjal berupa peningkatan tekanan darah dan hematuria.^{10,17} Pada penelitian SNRS dengan mutasi gen *NPHS2* (*412C→T*, *419delG*) menunjukkan tidak didapatkan adanya perbedaan manifestasi klinis antara SNRS dengan mutasi gen tersebut dan SNRS tanpa mutasi gen, kecuali kadar kreatinin serum pada penderita SNRS dengan mutasi gen *412 C→T* lebih tinggi.¹⁸

Gambaran klinis SNRS lainnya hampir sama dengan sindrom nefrotik pada umumnya. Penyakit ini dapat terjadi pada usia pertama kehidupan, namun biasanya bermula pada usia 2-7 tahun dengan rasio laki-laki : perempuan adalah 2:1, namun pada SNRS bisa terjadi lebih awal dalam 0-3 bulan pertama kehidupan (sindrom nefrotik kongenital tipe Finnish).³ Onset tiba-tiba, dengan keluhan utama adalah edema dan terlihat jelas bila retensi cairan mencapai 3-5% dari berat badan. Edema tergantung gaya gravitasi, berlokasi pada extremitas bawah saat posisi tegak dan berlokasi pada bagian dorsal tubuh saat posisi berbaring.^{3,14} Edema ini teraba lembut, *pitting*, dan meninggalkan bekas tekanan jari atau pakaian. Pada mata akan tampak edema periorbita.

Dapat ditemukan juga edema anasarka disertai asites, efusi pleural atau perikardial, distensi abdomen, sesak napas, edema skrotal dan penis (pada anak laki-laki) atau edema labia (pada anak perempuan). Nyeri abdomen dan malaise bisa menyertai gejala asites, tapi juga bisa menjadi tanda komplikasi peritonitis, thrombosis, atau pankreatitis (jarang). Syok dapat terjadi disebabkan hipoalbuminemia berat.³

Gambaran Laboratoris

Urinalisis

Proteinuria dapat dideteksi menggunakan uji dipstick dengan hasil +3 atau +4. Pemeriksaan kuantitatif menunjukkan hasil dengan batasan 1-10g/hari. Proteinuria pada SN didefinisikan > 50mg/kg/hari atau $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2$ LPB/jam, dalam kepustakaan lain proteinuria dapat mencapai 20-30g/hari.^{3,14} Pada anak-anak, sulit untuk mengumpulkan urin selama 24 jam sehingga rasio protein dan kreatinin urin atau rasio albumin dan kreatinin pada urin sewaktu menjadi sangat berguna yaitu >2.^{3,14}

Jumlah protein yang diekskresikan dalam urin tidak mencerminkan kuantitas protein yang melewati *glomerular basement membrane* (GBM) karena sejumlah tertentu telah direabsorpsi di tubulus proksimal. Biasanya pada SN resisten terhadap steroid (SNRS), urin tidak hanya mengandung albumin tapi juga protein lain dengan berat molekul yang lebih tinggi. Hal ini bisa dilihat pada *polyacrylamide gel electrophoresis* dan bisa dihitung dengan alat indeks selektivitas. Indeks selektivitas adalah rasio IgG (BM= 150kD) dengan albumin (BM= 70kD) atau transferin (BM=80kD). Pada SNRS, indeks selektivitas diatas 0,15. Pada anak dengan SNRS berat yang memiliki lesi di glomerular dan tubulointerstitial menunjukkan proteinuria glomerular dan tubular dengan ekskresi β_2 -mikroglobulin, *retinol binding protein* dan lisozim karena adanya gangguan reabsorpsi pada tubulus proksimal. Sedimen urin pada pasien dengan SN sering mengandung badan lemak (*fat bodies*), *hyaline cast* (pada proteinuria masif) dan *granular cast* (pada gagal ginjal akut dan nekrosis akut tubulus). Hematuria makroskopis jarang ditemukan (3% pasien), namun pada SNRS dengan gambaran histopatologis FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) hematuria mikroskopis lebih sering ditemukan (67% pasien).^{3,13}

Pemeriksaan Darah

Pemeriksaan darah pada penderita SNRS dan penderita SN pada umumnya sama. Protein serum biasanya menurun dan lipid serum dapat meningkat. Proteinemia < 50g/L terjadi pada 80% pasien dan <40g/L pada 40% pasien. Konsentrasi albumin biasanya menurun <20g/L dan bisa <10g/L. Elektroforesis memperlihatkan bukan hanya konsentrasi albumin yang menurun namun kadar α_2 -globulin dan β -globulin meningkat sementara kadar γ -globulin menurun. IgG menurun secara signifikan dan IgA menurun sedikit, sementara IgM meningkat dan IgE normal atau meningkat. Diantara semua protein, fibrinogen dan β -lipoprotein meningkat dan antithrombin III menurun.^{3,14}

Hiperlipidemia akibat dari peningkatan sintesis kolesterol, trigliserida, dan lipoprotein; menurunnya katabolisme lipoprotein karena menurunnya aktivitas lipase lipoprotein, yang secara normal mengubah *very-low-density lipoproteins* (VLDLs) menjadi *low-density lipoproteins* (LDLs); dan menurunnya aktivitas reseptor LDL dan meningkatnya kehilangan HDL dalam urin. Kolesterol total dan LDL meningkat, HDL bisa normal atau menurun, terutama HDL₂ menyebabkan peningkatan rasio LDL:HDL. Pada pasien dengan hipoalbuminemia yang berat terjadi peningkatan trigliserida dan VLDL, apo B, apo C-II, dan apo C-III. Kadar lipoprotein Lp(a) juga meningkat sehingga risiko komplikasi kardiovaskular dan thrombotic juga meningkat.³⁻¹⁴ Kadar Natrium yang rendah berkaitan dengan dilusi yang disebabkan hipovolemia dan sekresi hormon antidiuretik yang terganggu. Kalium dapat meningkat pada pasien oliguria. Kalsium serum biasanya rendah karena hipoproteinemia. Ion kalsium biasanya normal tapi bisa menurun karena kehilangan 25 hidroksivitamin D3 lewat urin. Kadar *Blood urea nitrogen* dan kreatinin biasanya normal atau sedikit meningkat karena adanya sedikit penurunan *glomerulofiltration rate* (GFR). Beberapa pasien dengan SNRS dengan lesi FSGS dan sindrom Fanconi mengalami glikosuria, aminoaciduria, kehilangan bikarbonat urin dan hipokalemia. Kadar hemoglobin dan hematokrit dapat meningkat, anemia dengan mikrositosis bisa terjadi dan berhubungan dengan kehilangan siderophilin lewat urin. Trombositosis umum terjadi dan bisa mencapai 10^8 atau 10^9 /L.^{3,13-14}

Pemeriksaan Histopatologis

Gambaran histopatologi dari SNRS dapat berupa kelainan minimal (MCD), mesangial proliferasif glomerulonefritis (MesPGN), fokal segmental glomerulosklerosis (FSGS), ataupun kelainan histopatologi lainnya.

Kelainan histopatologis berhubungan dengan respons sindrom nefrotik terhadap pengobatan steroid karena sebagian besar SN lesi minimal memberikan respons yang baik terhadap pengobatan steroid, maka SN lesi minimal sering disamakan dengan SN sensitif steroid, sedangkan sindrom nefrotik kelainan non-minimal disamakan dengan SNRS. Respons terhadap pengobatan steroid bisa menentukan prognosis fungsi ginjalnya. Penderita SNSS umumnya tidak akan mengalami gangguan fungsi ginjal di kemudian hari, sebaliknya anak-anak SNRS dalam jangka panjang akan mengalami gangguan fungsi ginjal sampai gagal ginjal terminal.^{3,14}

Pada pemeriksaan histopatologis ginjal pada penderita SNRS dapat ditemukan berbagai pola morfologi yaitu lesi minimal/*minimal change disease* dan lesi non-minimal seperti proliferasi difus mesangial/*diffuse mesangial proliferation*, FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*), mesangioproliferasif glomerulonefritis (MPGN) dan *membranous glomerulonephritis* (MGN). Sebagian besar sindrom nefrotik pada anak (75%) menunjukkan gambaran lesi minimal dan FSGS. Sebagian besar penderita SNRS dengan biopsi ginjal pertama menunjukkan lesi minimal, setelah pengamatan dan biopsi selanjutnya menunjukkan perubahan morfologi menjadi FSGS.¹³⁻¹⁴

Tata Laksana

Evaluasi anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid

Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Workgroup, 2012:

memberikan saran minimal 8 minggu pengobatan dengan kortikosteroid untuk menentukan resistensi steroid. (level 2D). Pemeriksaan- pemeriksaan berikut ini diperlukan untuk evaluasi SNRS, yaitu pemeriksaan biopsi ginjal untuk diagnostik, evaluasi fungsi ginjal dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) atau estimasi LFG dan kuantisasi ekskresi protein urin untuk mengevaluasi anak dengan SNRS (level *Not Graded*).¹¹

Jika remisi parsial atau lengkap tidak tercapai, risiko untuk berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir dalam 5 tahun setelah diagnosis adalah 50%.¹⁹⁻²⁰ Studi observasi pasien dengan FSGS menunjukkan tingkat kelangsungan hidup ginjal 5-tahun 90% pada pasien dengan remisi lengkap setelah terapi tunggal atau kombinasi.^{20,21} Remisi parsial tingkat kelangsungan hidup ginjal 5-tahun 80% pada pasien dewasa sedangkan pada anak data tidak ada.²⁰

Biopsi ginjal diperlukan untuk mengetahui kelainan histopatologi yang mendasari SNRS, hal ini diperlukan dalam menentukan pengobatan. Lesi FSGS mungkin tidak ditemukan pada pemeriksaan histopatologi, bila spesimen biopsi < 20 glomeruli. Selain itu hasil biopsi akan memberikan informasi tentang derajat fibrosis interstisial dan glomerulus, yang membantu untuk menilai prognosis. Pengukuran fungsi ginjal pada saat diagnosis merupakan prediktor jangka panjang untuk risiko gagal ginjal. Proteinuria harus diukur pada saat diagnosis dan selama pengobatan untuk mengetahui respon pengobatan yang berupa remisi parsial, lengkap, atau tidak ada remisi.^{19-20,22} Rasio protein/kreatinin urin (uPCR) pada spesimen urin pertama pagi atau pengukuran protein urin 24 jam dapat digunakan untuk menentukan remisi.

Penggunaan kalsineurin inhibitor untuk pengobatan SNRS

KDIGO *Glomerulonefritis Workgroup*, 2012 memberikan rekomendasi penggunaan kalsineurin inhibitor (CNI) sebagai terapi awal untuk SNRS (level 1B), terapi CNI dilanjutkan untuk minimal 6 bulan dan kemudian dihentikan jika remisi tidak tercapai (level 2C). Sebaiknya CNI dilanjutkan untuk minimum 12 bulan bila remisi parsial dicapai dalam 6 bulan (level 2C). Disarankan pengobatan kortikosteroid dosis rendah dikombinasikan dengan terapi CNI (level 2D).¹¹

Dalam penelitian-penelitian RCT (49 anak),²³⁻²⁶ siklosporin mengakibatkan remisi lengkap 31% dan remisi parsial 38% selama 6 bulan terapi. Remisi parsial dan lengkap secara kumulatif 69%, sedangkan dari penelitian secara acak didapatkan 0-16%. Berdasarkan laporan kasus secara serial, remisi baik parsial atau lengkap kurang umum pada sindrom nefrotik oleh karena mutasi podocin.^{10,27-28} Meski tidak umum, remisi telah dilaporkan pada anak-anak dengan nefrotik sindrom oleh karena mutasi podocin, menunjukkan bahwa pengobatan CNI dapat menyebabkan setidaknya remisi parsial.²⁹ Tacrolimus dibandingkan dengan siklosporin dalam satu penelitian³⁰ hasilnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam proteinuria.

Frekuensi nefrotoksisitas, hipertensi, dan diabetes mellitus tidak berbeda antara siklosporin dan tacrolimus dalam penelitian ini. Terjadinya hipertrikosis dan hiperplasia gingiva secara signifikan lebih banyak pada siklosporin dibandingkan dengan tacrolimus. Durasi optimal pengobatan dengan CNI tidak diketahui. Dalam penelitian RCT pengobatan dengan CNI telah digunakan selama 6 atau 12 bulan. Dalam satu penelitian pengurangan proteinuria dicapai dalam $4,4 \pm 1,8$ minggu.²⁵ Dalam penelitian lainnya, waktu median remisi lengkap dan parsial adalah 8 dan 12 minggu.³⁰ Relapse terjadi sampai dengan 70% dari yang memberikan respon dengan pengobatan CNI setelah penghentian 6 atau 12 bulan pengobatan. Perpanjangan pengobatan lebih dari 12 bulan untuk mencegah kekambuhan merupakan hal yang umum, meskipun efek jangka panjang terhadap risiko kambuh, fungsi ginjal, dan risiko nefrotoksisitas masih belum jelas. Monitoring kadar obat telah digunakan, meskipun kadar optimal tidak diketahui untuk SRNS.

Penggunaan renin-angiotensin system (RAS) untuk pengobatan SNRS

KDIGO *Glomerulonefritis Workgroup*, 2012 memberikan saran pengobatan dengan angiotensin converting-enzim inhibitor (ACEI) atau angiotensin II receptor blocker (ARB) untuk anak-anak dengan SRNS (level 1B).¹¹ Dua penelitian RCT menunjukkan penurunan yang signifikan proteinuria dengan terapi ACEI menggunakan enalapril³¹ dan Fosinopril.³² Penelitian secara *crossover* menunjukkan penurunan 33% proteinuria dengan menggunakan 0,2 mg / kg dosis enalapril dan penurunan 52% proteinuria dengan menggunakan 0,6 mg/kg dosis.³¹ Monitoring eLFG dan kadar kalium serum dianjurkan selama pengobatan dengan RAS.

Terapi untuk anak-anak yang tidak merespon terhadap pengobatan dengan CNI, KDIGO *Glomerulonefritis Workgroup*, 2012 menyarankan pemberian mycophenolate mofetil (MMF) (level 2D), kortikosteroid dosis tinggi (level 2D), atau kombinasi obat tersebut (level 2D) dipertimbangkan bagi anak-anak yang gagal mencapai remisi lengkap atau parsial dengan CNI dan kortikosteroid. Pemberian siklofosfamid disarankan tidak diberikan pada anak-anak dengan SRNS (level 2B).¹¹

Penggunaan mycophenolate mofetil untuk pengobatan SNRS

Pada satu penelitian RCT³³ dari 138 pasien (93 anak) dengan SRNS primer dan FSGS membandingkan pemberian mycophenolate mofetil (MMF) dan deksametason dosis tinggi

dengan siklosporin. Remisi lengkap atau parsial terjadi 46% pada kelompok siklosporin dan 33% pada kelompok MMF+deksametason tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Namun, hampir semua penelitian RCT pada anak dengan sindrom nefrotik, ada ketidaktepatan dari hasil penelitian terkait dengan ukuran sampel. Penelitian observasional yang melibatkan 42 anak-anak dengan SRNS yang diberikan pengobatan MMF selama minimal 6 bulan menunjukkan tingkat remisi lengkap 23 - 62%, remisi parsial 25-37%, dan tidak ada remisi 8-40% .³²

Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi untuk pengobatan SNRS

Dalam satu penelitian SNRS anak diberikan metilprednisolon i v atau deksametason i v 6 dosis yang digabung dengan pemberian prednison p o, hasil dinilai pada ahir rejimen minggu ke 2. Pada 78 pasien yang dievaluasi, terapi puls kortikosteroid 34% remisi lengkap dan 13% remisi parsial.³⁴ Pada penelitian RCT, 33-53% remisi lengkap atau parsial dengan pemberian kortikosteroid yang diperpanjang.^{8,33} Dalam peneliian RCT 138-pasien,³³ diterapi kombinasi MMF + deksametason, deksametason dosis tinggi dan lamanya terapi 6 bulan dalam suatu populasi menunjukkan SRNS FSGS dengan minimal 4 minggu pengobatan sebelum penelitian. Pemberian MMF + deksametason, angka remisi lengkap dan parsial tidak lebih besar dari yang diharapkan untuk MMF sendiri. Berbeda dengan penelitian RCT dengan menggunakan kelompok kontrol yang tidak diberikan kortikosteroid, 0-17% mencapai remisi.^{23,25-26} Dalam sebuah penelitian retrospektif dari 52 anak dengan SRNS dan FSGS, proporsi kumulatif remisi secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak yang diberikan siklosporin dan metilprednisolon iv dibandingkan dengan siklosporin dengan prednison peroral.³⁴

Penggunaan agen alkylating untuk pengobatan SNRS

Dua penelitian RCT^{8,24} yang terdiri dari 84 anak-anak dengan SRNS menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pencapaian remisi dengan siklofosfamid dan prednison dibandingkan dengan prednison saja, dengan peningkatan efek samping pada kelompok siklofosfamid menunjukkan bukti moderat bahwa siklofosfamid seharusnya tidak digunakan pada anak dengan SRNS. Meskipun ketidaktepatan mungkin mempengaruhi perkiraan risiko, rasio risiko dan interval kepercayaan di sekitar 1. Pada saat ini, potensi bahaya dari sitotoksik agen-termasuk infeksi serius, meningkat risiko keganasan akhir-onset, mengurangi kesuburan, hemoragik sistitis, dan alopecia-jauh melebihi bukti menguntungkan.³⁵

Penggunaan rituximab untuk pengobatan SNRS

Rituximab belum termasuk didalam pedoman ini sebagai pengobatan pilihan untuk SRNS karena tidak ada penelitian RCT dan risiko efek samping yang serius, yang dapat bertahan lama setelah pengobatan dihentikan.³⁶ Studi observasional³⁷⁻³⁸ menyarankan bahwa hal itu tidak efektif dalam SRNS, tidak seefektif pada SNSS. Ini adalah area untuk penelitian RCT di masa depan.

Kekambuhan penyakit setelah respon awal SRNS

KDIGO *Glomerulonefritis Workgroup*, 2012 memberikan saran untuk pengobatan sindrom nefrotik kambuh setelah remisi lengkap, terapi akan dimulai lagi dengan menggunakan salah satu pilihan berikut: (2C) Kortikosteroid oral (2D); Kembali ke obat immunosupresif yang sukses sebelumnya (2D); Obat immunosupresif alternatif untuk menghindari potensi toksisitas kumulatif (2D).¹¹

Pada pasien dengan SRNS kambuh setelah remisi lengkap, disarankan memberikan terapi immunosupresan kembali. Rekomendasi ini didasarkan pada kekhawatiran bahwa SNRS tidak terkendali cenderung menyebabkan komplikasi persisten nefrotik state serta berisiko tinggi untuk terjadinya gagal ginjal. Tidak ada penelitian RCT untuk mendukung pilihan pengobatan khusus, sehingga opsi yang mungkin diberikan tanpa prioritas. Manfaat terapi immunosupresif harus dinilai terhadap dampak negatif pada setiap kambuh dan fungsi ginjal yang tersisa untuk menentukan apakah ada minat untuk melanjutkan terapi aktif.

Pedoman KDIGO untuk penanganan SNRS ini tidak mencakup evaluasi rutin untuk mutasi genetik karena variabilitas dalam ketersediaan, biaya yang sangat tinggi, prevalensi yang rendah atau tidak ada dalam beberapa populasi yang diamati, dan ketidakpastian tentang respon individu terhadap pengobatan dan prognosis. Pada anak-anak dengan SRNS > usia 1 tahun, mutasi podocin 0-30%. Prevalensi SRNS yang berkaitan dengan mutasi bervariasi antara kelompok-kelompok etnis. Penelitian kohort dari 18 anak-anak Afrika Amerika tidak ditemukan mutasi podocin [13] sedangkan dalam penelitian kohort 25 anak Eropa ditemukan 28%.¹⁵

Kesimpulan

Untuk mendiagnosis SNRS yang ideal dengan mempertimbangkan adanya faktor risiko dan kemungkinan penyebabnya, tetapi untuk itu memerlukan pemeriksaan yang canggih dan mahal.

Gejala klinis, laboratorium dan gambaran histopatologis dapat membantu menegakkan diagnosis SNRS. Penanganan SNRS dengan beberapa jenis obat immunosupresif memberikan hasil yang bervariasi dan belum memuaskan. Tujuan dari pedoman KDIGO untuk memberikan rekomendasi pengobatan pada SRNS anak berdasarkan bukti yang terbaru. Beberapa pilihan pengobatan, diberikan jika terapi lini pertama (CNI dan RAS *blokade*) gagal. Menyadari bahwa tingkat respon yang diharapkan dengan pemberian terapi apapun adalah 20-50%, proses menemukan terapi terbaik untuk pasien bersifat individu, mungkin menjadi salah satu *trial-and-monitoring* sampai hasil yang memuaskan tercapai.

Kepustakaan

1. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. Pediatric nephrology. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h. 731-47.
2. Wirya W. Sindrom nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, penyunting. Buku ajar nefrologi anak IDAI. Edisi ke-2. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2002. h. 381-426.
3. Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. Pediatric nephrology. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h. 749-63.
4. Meyers KEC, Kujubu DA, Kaplan BS. Minimal change nephrotic syndrome. Dalam: Nelson EG, Couser WG, penyunting. Immunologic renal disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. h. 975-92.
5. International Study of Kidney Disease in Children (1981). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 98:561-564
6. Fydyk J, Querfeld U. The nephrotic syndrome-idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome. Dalam: Cochat P, penyunting. European society for paediatric nephrology handbook. Switzerland: ESPN; 2002. h. 259-62.
7. Roth KS, Amaker BH, Chan JCM. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. Pediatr Rev. 2002;23:237-47.
8. International Study of Kidney Disease in Children (1974) Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet 2:423-427.
9. Niaudet P. Nephrotic syndrome in children. Curr Opin Pediatr. 1993;5:174-9.
10. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, dkk. The APN study group. Patients with mutations in NPHS2 (Podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2004;15:722-32.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Inter Suppl 2:139-274.

12. International Study of Kidney Disease in Children (1981). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristic at time of diagnostic. *Kidney Int.* 1978; 13:159–65.
13. Nash MA, Edelman CM, Burnstein J, Barnett HL. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity, and focal glomerular sclerosis. Dalam: Edelman CM, Barnstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis LB, penyunting. *Pediatric kidney disease*. Edisi ke-2. Boston: Little Brown and Company; 1992. h. 1267-84.
14. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Nicholas JA, Postlethwaite RJ, penyunting. *Clinical paediatric nephrology*. Edisi ke-3. New York: Oxford University Press; 2003. h. 341-66.
15. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Members of the APN Study Group. Novel mutations in *NPHS2* detected in both familial and sporadic steroid resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:388–93.
16. Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S, Mucha B, Gbadegesin R, Liu J, dkk. Specific podorin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:365–71.
17. Caridi C, Berteli R, Carrea A, Di Duca M, Catarsi P, Artero M, dkk. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2742–6.
18. Rachmadi D, Hilmanto D, Idjradinata P, Sukadi A. Mutasi Gen *NPHS2* (*412C→T*, *419delG*) dan Manifestasi Klinis Sindrom Nefrotik Resisten Steroid Anak Indonesia. *MKB.* 2011;43(4):193–8.
19. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, Penido Silva JM, Diniz JS, Bambirra EA, Oliveira EA (2006) Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 21:1003–1012.
20. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC (2005) Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16:1061–1068.
21. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, Gibson K, Thomas DB (2006) Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 21:344–349.
22. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, Searle M, Lynn KL (1999) Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 56:2236–2242.
23. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 142:985–988
24. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2010) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003594.
25. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7:56–63.
26. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, dkk. (1993). A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377–1384.
27. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U (2010). Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with *WT1* mutations. *Pediatr Nephrol* 25:1285–1289.

28. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T (2009). Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr Nephrol* 24:2051–2053.
29. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM (2005). NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 57:54R–61R.
30. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 53:760–769.
31. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:45–50.
32. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y (2010) Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:883–888.
33. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, dkk (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 80:868–878.
34. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 22:2183–2193.
35. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH (2001) A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271–282.
36. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dauger S, Jacqz-Agrain E, Deschenes G (2009) Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 24:1753–1755.
37. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2207–2212.
38. Prytula A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K (2010) Rituximab in refractory nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:461–468.
39. Chernin G, Heeringa SF, Gbadegesin R, Liu J, Hinkes BG, Vlangos CN, Vega-Warner V, Hildebrandt F (2008) Low prevalence of NPHS2 mutations in African American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:1455–1460.