

# KONSENSUS TATA LAKSANA SINDROM NEFROTIK IDIOPATIK PADA ANAK

Unit Kerja Koordinasi Nefrologi  
Ikatan Dokter Anak Indonesia

## *Disusun oleh:*

Prof. Husein Alatas, Dr., Sp.A(K)  
Prof. Taralan Tambunan, Dr., Sp.A(K)  
Partini P. Trihono, Dr., Sp.A(K) MM(Ped)  
Sudung O. Pardede, Dr., Sp.A(K)

## *Peserta diskusi konsensus:*

Prof. Rusdidjas, Dr., Sp.A(K)  
Prof. Rafita Ramayati, Dr., Sp.A(K)  
Dahler Bahrun, Dr., Sp.A(K)  
Osrizal Oesman, Dr., Sp.A  
Nanan Sekarwana, Dr., Sp.A(K), MARS  
**Dedi Rachmadi, Dr., Sp.A(K), M.Kes.**  
DR. Dani Hilmanto, Dr., Sp.A(K)  
Rochmanadji Widajat, Dr., Sp.A(K)  
M. Heru Muryawan, Dr., Sp.A  
M. Parlin Damanik, Dr., Sp.A(K)  
Pungky Ardani, Dr., Sp.A  
Sjaifullah Noer, Dr., Sp.A(K)  
Krisni Subandiyah, Dr., Sp.A  
I Ketut Suarta, Dr., Sp.A  
Prof. DR. Syarifuddin Rauf, Dr., Sp.A(K)  
Husein Albar, Dr., Sp.A(K)  
Adrian Umboh, Dr., Sp.A(K)

Konsensus ini disusun oleh UKK Nefrologi IDAI berdasarkan telaah literatur mutakhir dan diskusi bersama anggota UKK Nefrologi IDAI. Tujuan pembuatan Konsensus adalah untuk dipakai sebagai pedoman baik untuk Dokter Spesialis Anak (Sp.A) maupun Spesialis Anak Konsultan Nefrologi (Sp.A(K)). Dokter Spesialis Anak diharapkan dapat menanggulangi penderita sindrom nefrotik idiopatik pada pengobatan inisial atau dengan SN relaps jarang. Untuk SN yang relaps sering dan dependen steroid apalagi resisten steroid diharapkan dirujuk ke spesialis konsultan nefrologi anak atau ditanggulangi bersama.

## Pendahuluan

Sindrom nefrotik (SN) adalah suatu sindrom klinik dengan gejala:

1. Proteinuria massif ( $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu  $> 2$  mg/mg atau dipstik  $\geq 2+$ )
2. Hipoalbuminemia  $\leq 2,5$  g/dL
3. Edema
4. Dapat disertai hiperkolesterolemia

Insidens SN pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2-4 kasus baru per 100.000 anak per tahun.<sup>1</sup> Di negara berkembang insidensnya lebih tinggi. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun.<sup>2</sup> Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1.

Etiologi SN dibagi 3 yaitu kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder mengikuti penyakit sistemik antara lain lupus eritematosus sistemik (LES), purpura Henoch Schonlein, dan lain lain. Pada konsensus ini hanya akan dibicarakan SN idiopatik.

Sindrom nefrotik idiopatik pada anak, sebagian besar (80-90%) mempunyai gambaran patologi anatomi berupa kelainan minimal (SNKM). Gambaran patologi anatomi lainnya adalah glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) 7-8%, mesangial proliferasif difus (MPD) 1,9 - 2,3%, glomerulonefritis membranoproliferasif (GNMP) 6,2%, dan nefropati membranosa (GNM) 1,3%. Pada pengobatan kortikosteroid inisial, sebagian besar SNKM (94%) mengalami remisi total (responsif), sedangkan pada GSFS 80-85% tidak responsif (resisten steroid).<sup>3</sup>

Prognosis jangka panjang SNKM selama pengamatan 20 tahun menunjukkan hanya 4-5% menjadi gagal ginjal terminal, sedangkan pada GSFS 25% menjadi gagal ginjal terminal dalam 5 tahun dan pada sebagian besar lainnya disertai penurunan fungsi ginjal. Pada berbagai penelitian jangka panjang ternyata respons terhadap pengobatan steroid lebih sering dipakai untuk menentukan prognosis dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi. Oleh karena itu pada saat ini klasifikasi SN lebih didasarkan pada respons klinik yaitu:

1. Sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS)
2. Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS)

## Definisi/batasan

Beberapa definisi/batasan yang dipakai pada SN adalah:

- ❖ Remisi : proteinuria negatif atau *trace* (proteinuria  $< 4$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu
- ❖ Relaps : proteinuria  $\geq 2+$  (proteinuria  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu

- ❖ Relaps jarang : relaps terjadi kurang dari 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau kurang dari 4 kali per tahun pengamatan
- ❖ Relaps sering (*frequent relaps*) : relaps terjadi  $\geq 2$  kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau  $\geq 4$  kali dalam periode 1 tahun
- ❖ Dependen steroid : relaps terjadi pada saat dosis steroid diturunkan atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan, dan hal ini terjadi 2 kali berturut-turut
- ❖ Resisten steroid : tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgBB/hari selama 4 minggu.

## Gambaran klinik

Pasien SN biasanya datang dengan edema palpebra atau pretibia. Bila lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema skrotum. Kadang-kadang disertai oliguria dan gejala infeksi, nafsu makan berkurang, dan diare. Bila disertai sakit perut hati-hati terhadap kemungkinan terjadinya peritonitis.

Pada pemeriksaan fisik harus disertai pemeriksaan berat badan, tinggi badan, lingkar perut, dan tekanan darah. Dalam laporan ISKDC (*International study of kidney diseases in children*), pada SNKM ditemukan 22% dengan hematuria mikroskopik, 15-20% disertai hipertensi, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara.<sup>4</sup>

## Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan antara lain:

1. Urinalisis dan bila perlu biakan urin
2. Protein urin kuantitatif, dapat berupa urin 24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urin pertama pagi hari
3. Pemeriksaan darah
  - 3.1 darah tepi lengkap (Hemoglobin, leukosit, hitung jenis, trombosit, hematokrit, LED)
  - 3.2 kadar albumin dan kolesterol plasma
  - 3.3 kadar ureum, kreatinin, serta klirens kreatinin dengan cara klasik atau dengan rumus Schwartz
  - 3.4 kadar komplemen C3; bila dicurigai lupus eritematosus sistemik pemeriksaan ditambah dengan komplemen C4, ANA (*anti nuclear antibody*), dan anti ds-DNA

## Tata laksana

Pada SN pertama kali, sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orangtua. Sebelum pengobatan steroid dimulai, dilakukan pemeriksaan uji Mantoux. Bila hasilnya

positif diberikan profilaksis INH bersama steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis diberi obat anti tuberkulosis (OAT). Perawatan pada SN relaps hanya dilakukan bila disertai edema anasarka yang berat atau disertai komplikasi muntah, infeksi berat, gagal ginjal, atau syok. Tirah baring tidak perlu dipaksakan dan aktivitas disesuaikan dengan kemampuan pasien. Bila edema tidak berat anak boleh sekolah.

## **Diitetik**

Pemberian diit tinggi protein tidak diperlukan bahkan sekarang dianggap kontra indikasi karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan menyebabkan terjadinya sklerosis glomerulus. Jadi cukup diberikan diit protein normal sesuai dengan RDA (*recommended daily allowances*) yaitu 2 g/kgBB/hari. Diit rendah protein akan menyebabkan malnutrisi energi protein (MEP) dan hambatan pertumbuhan anak. Diit rendah garam (1-2 g/hari) hanya diperlukan selama anak menderita edema.

## **Diuretik**

Restriksi cairan dianjurkan selama ada edema berat. Biasanya diberikan *loop diuretic* seperti furosemid 1-2 mg/kgBB/hari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton (antagonis aldosteron, diuretik hemat kalium) 2-3 mg/kgBB/hari. Pada pemakaian diuretik lebih lama dari 1-2 minggu perlu dilakukan pemantauan elektrolit darah (kalium dan natrium).

Bila pemberian diuretik tidak berhasil mengurangi edema (edema refrakter), biasanya disebabkan oleh hipovolemia atau hipoalbuminemia berat (kadar albumin  $\leq 1$  g/dL), dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1 g/kgBB selama 4 jam untuk menarik cairan dari jaringan interstisial, dan diakhiri dengan pemberian furosemid intravena 1-2 mg/kgBB. Bila pasien tidak mampu dari segi biaya, dapat diberikan plasma sebanyak 20 ml/kgBB/hari secara perlahan-lahan 10 tetes/menit untuk mencegah terjadinya komplikasi dekompensasi jantung. Bila diperlukan, albumin atau plasma dapat diberikan selang-sehari untuk memberikan kesempatan pergeseran cairan dan mencegah *overload* cairan. Pemberian plasma berpotensi menyebabkan penularan infeksi hepatitis, HIV, dan lain lain. Bila asites sedemikian berat sehingga mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites berulang.

## **Antibiotik profilaksis**

Di beberapa negara, pasien SN dengan edema dan asites diberikan antibiotik profilaksis dengan penisilin oral 125-250 mg, 2 kali sehari, sampai edema berkurang.<sup>5</sup> Di Indonesia tidak dianjurkan pemberian antibiotik profilaksis, tetapi perlu dipantau secara berkala, dan bila ditemukan tanda-tanda infeksi

segera diberikan antibiotik. Biasanya diberikan antibiotik jenis amoksisilin, eritromisin, atau sefalekssin.

## Imunisasi

Pasien SN yang sedang dalam pengobatan kortikosteroid atau dalam 6 minggu setelah steroid dihentikan, hanya boleh mendapatkan vaksin mati. Setelah lebih dari 6 minggu penghentian steroid, dapat diberikan vaksin hidup.<sup>6</sup>

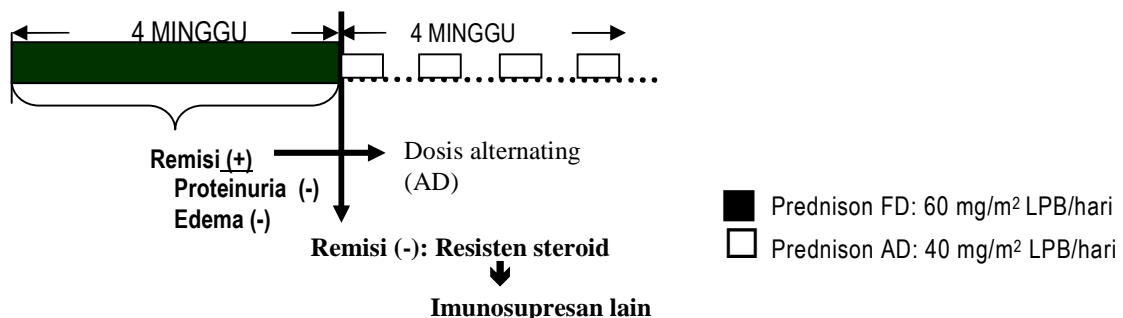
Pemberian imunisasi terhadap *Streptococcus pneumoniae* pada beberapa negara dianjurkan,<sup>7</sup> tetapi karena belum ada laporan efektivitasnya yang jelas, di Indonesia belum dianjurkan. Pada orangtua dipesankan untuk menghindari kontak dengan pasien varisela. Bila terjadi kontak dengan penderita varisela, diberikan profilaksis dengan imunoglobulin *varicella-zoster*, dalam waktu kurang dari 72 jam. Bila tidak memungkinkan dapat diberikan suntikan dosis tunggal imunoglobulin intravena. Bila sudah terjadi infeksi perlu diberikan obat asiklovir dan pengobatan steroid sebaiknya dihentikan sementara.<sup>8</sup>

## Pengobatan dengan kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan pengobatan SN idiopatik pilihan pertama, kecuali bila ada kontraindikasi. Dapat diberikan prednison atau prednisolon.

### a. Pengobatan inisial

Sesuai dengan anjuran ISKDC (*International Study on Kidney Diseases in Children*) pengobatan inisial SN dimulai dengan pemberian prednison dosis penuh (*full dose*) 60 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari atau 2 mg/kgBB/hari (maksimal 80 mg/hari), dibagi 3 dosis, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh inisial diberikan selama 4 minggu. Setelah pemberian steroid 2 minggu pertama, remisi telah terjadi pada 80% kasus, dan remisi mencapai 94% setelah pengobatan steroid 4 minggu.<sup>3</sup> Bila terjadi remisi pada 4 minggu pertama, maka pemberian steroid dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup> LPB (2/3 dosis awal) secara alternating (selang sehari), 1 kali sehari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid (Gambar 1).



Gambar 1. Pengobatan inisial dengan kortikosteroid

**Keterangan:**

Prednison dosis penuh (*full dose*) 60 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari (2 mg/kgBB/hari) dibagi 3 dosis diberikan setiap hari selama 4 minggu, dilanjutkan dengan prednison 40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari (2/3 dosis penuh), dapat diberikan secara *intermitent* (3 hari berturut-turut dalam 1 minggu) atau *alternating* (selang sehari), selama 4 minggu.

Bila remisi terjadi dalam 4 minggu pertama, maka prednison *intermitent/alternating* 40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari diberikan selama 4 minggu. Bila remisi tidak terjadi pada 4 minggu pertama, maka pasien tersebut didiagnosis sebagai sindrom nefrotik resisten steroid

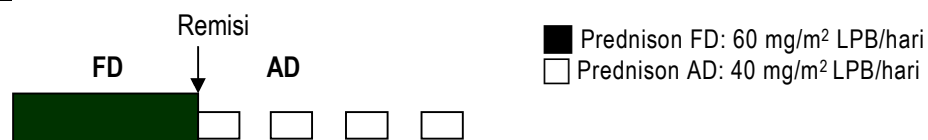
APN (*Arbeitsgemeinschaft für Pediatriche Nephrology*) Jerman melaporkan bahwa dengan pemberian prednison dosis penuh selama 6 minggu dilanjutkan dengan dosis *alternating* selama 6 minggu, dapat memperpanjang remisi dibandingkan dengan dosis standar 8 minggu. Pada pengamatan 12 bulan pasca terapi, kejadian relaps menurun menjadi 36,2% vs 81% (dosis standar).<sup>9</sup>

Pada penelitian di Jakarta didapatkan kesan adanya penurunan jumlah relaps pada kelompok yang mendapat steroid lebih lama, tetapi karena jumlah kasus yang diteliti sedikit, perbedaan ini tidak dapat dinilai secara statistik,<sup>10</sup> sedangkan penelitian di Surabaya menemukan perbedaan kejadian relaps yang tidak bermakna.<sup>11</sup>

**b. Pengobatan relaps**

Meskipun pada pengobatan inisial terjadi remisi total pada 94% pasien, tetapi sebagian besar akan mengalami relaps (60-70%) dan 50% di antaranya mengalami relaps sering.<sup>1,3</sup> Skema pengobatan relaps dapat dilihat pada Gambar 2, yaitu diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan prednison dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada SN yang mengalami proteinuria ≥ 2+ kembali tetapi tanpa edema, sebelum dimulai pemberian prednison, terlebih dulu dicari pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila ada infeksi diberikan antibiotik 5-7 hari, dan bila setelah pemberian antibiotik kemudian proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria ≥ 2+ disertai edema, maka didiagnosis sebagai relaps dan diberikan pengobatan relaps.

**SN relaps**



Gambar 2. Pengobatan sindrom nefrotik relaps

**Keterangan:**

- Prednison dosis penuh setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent/alternating* 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari selama 4 minggu.

Jumlah kejadian relaps dalam 6 bulan pertama pasca pengobatan inisial, sangat penting, karena dapat meramalkan perjalanan penyakit selanjutnya.<sup>4</sup> Berdasarkan relaps yang terjadi dalam 6 bulan pertama pasca pengobatan steroid inisial, pasien dapat dibagi dalam beberapa golongan:

1. Tidak ada relaps sama sekali (30%)
2. Relaps jarang : jumlah relaps < 2 kali (10-20%)
3. Relaps sering : jumlah relaps ≥ 2 kali (40-50%)
4. Dependen steroid : (lihat definisi)

Dependen steroid adalah bagian dari relaps sering yang jumlah relapsnya lebih banyak dan prognosinya lebih buruk, tetapi masih lebih baik daripada resisten steroid.

Pasien pada kategori 1 dan 2 mempunyai prognosis paling baik, biasanya setelah mengalami 2-3 kali relaps tidak akan relaps lagi. Pada kategori 3 dan 4 bila berlangsung lama akan menimbulkan efek samping steroid, antara lain *moon face*, hipertensi, *striae*, dan lain lain. Pasien SN relaps sering dan dependen steroid sebaiknya dirujuk ke ahli nefrologi anak, atau setidaknya ditata laksana bersama-sama dengan ahli nefrologi anak.

### **c. Pengobatan SN relaps sering atau dependen steroid**

Dahulu pada SN relaps sering dan dependen steroid segera diberikan pengobatan steroid alternating bersamaan dengan pemberian siklofosamid (CPA), tetapi sekarang dalam literatur ada 4 opsi:

1. Dicoba pemberian steroid jangka panjang
2. Pemberian levamisol
3. Pengobatan dengan sitostatik
4. Pengobatan dengan siklosporin (opsi terakhir)

Selain itu, perlu dicari fokus infeksi, seperti tuberkulosis, infeksi di gigi, atau kecacingan.

#### **1. Steroid jangka panjang**

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian steroid jangka panjang dapat dicoba lebih dahulu sebelum pemberian CPA, mengingat efek samping steroid yang lebih kecil. Jadi bila telah dinyatakan sebagai SN relaps sering/dependen steroid, setelah mencapai remisi dengan prednison dosis penuh, diteruskan dengan steroid alternating dengan dosis yang diturunkan perlahan/bertahap 0,2 mg/kgBB sampai dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1 – 0,5 mg/kgBB alternating. Dosis ini disebut dosis *threshold* dan dapat diteruskan selama 6-12 bulan, kemudian dicoba dihentikan

(Gambar 3). Umumnya anak usia sekolah dapat mentolerir prednison 0,5 mg/kgBB dan anak usia pra sekolah sampai 1 mg/kgBB secara alternating.<sup>12</sup>

Bila terjadi relaps 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 dosis 2,5 mg/kgBB, selang sehari, selama 4-12 bulan, atau langsung diberikan CPA.

Bila ditemukan keadaan di bawah ini:

1. terjadi relaps pada dosis rumat > 1 mg/kgBB dosis alternating atau
  2. dosis rumat < 1 mg tetapi disertai
    - a. efek samping steroid yang berat
    - b. pernah relaps dengan gejala berat, seperti hipovolemia, trombosis, sepsis
- diberikan CPA dengan dosis 2-3 mg/kgBB/hari, dosis tunggal, selama 8-12 minggu.





## 2. Levamisol

Pemakaian levamisol pada SN masih terbatas karena efeknya masih diragukan. Efek samping levamisol antara lain mual, muntah, dan neutropenia reversibel.

Dalam sebuah studi kontrol *double blind*, levamisol dilaporkan dapat mempertahankan remisi sampai 50%. Penelitian multisenter oleh *British Association for Paediatric Nephrology* pada 61 anak secara randomisasi mendapatkan pada 14 anak yang diberi levamisol selama 112 hari dan 4 kontrol masih menunjukkan remisi meskipun prednison sudah dihentikan, tetapi 3 bulan setelah obat dihentikan semua relaps.<sup>13</sup> Di Jakarta, penelitian pemberian levamisol pernah dilakukan, tetapi hasilnya kurang memuaskan. Oleh karena itu pada saat ini pemberian levamisol belum dapat direkomendasikan secara umum, tetapi keputusan diserahkan kepada dokter spesialis anak atau dokter spesialis anak konsultan yang mengobati pasien.

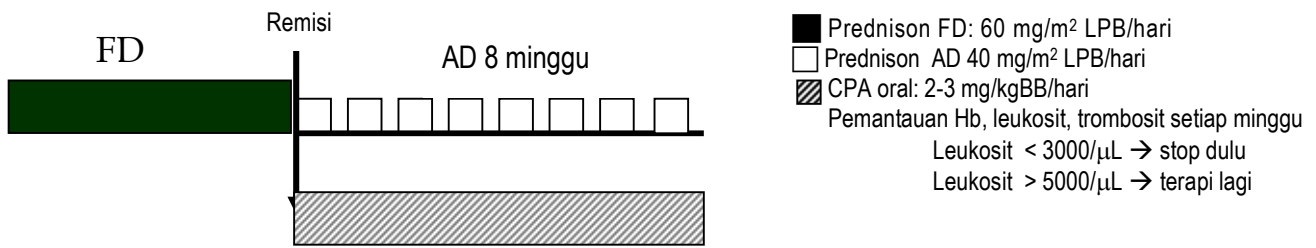
## 3. Sitostatika

Obat sitostatika yang paling sering dipakai pada pengobatan SN anak adalah siklofosamid (CPA) dosis 2-3 mg/kgBB atau klorambusil dosis 0,2-0,3 mg/kgBB/hari, selama 8 minggu. Sitostatika dapat mengurangi relaps sampai lebih dari 50%, yaitu 67-93% pada tahun pertama, dan 36-66% selama 5 tahun.<sup>14,15</sup> APN melaporkan pemberian CPA selama 12 minggu dapat mempertahankan remisi lebih lama daripada pemberian CPA selama 8 minggu, yaitu 67% dibandingkan 30%<sup>16</sup>, tetapi hal ini tidak dapat dikonfirmasi oleh peneliti lain.<sup>17</sup>

Pemberian CPA dalam mempertahankan remisi lebih baik pada SN relaps sering (70%) daripada SN dependen steroid (30%). Efek samping sitostatika antara lain depresi sumsum tulang, alopecia, sistitis hemoragik, azospermia, dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan keganasan. Oleh karena itu perlu pemantauan pemeriksaan darah tepi seperti kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, 1-2 kali seminggu. Bila jumlah leukosit kurang dari 3.000/ul, kadar hemoglobin kurang dari 8 g/dL, atau jumlah trombosit kurang dari 100.000/ul, sitostatik dihentikan sementara, dan diteruskan kembali bila jumlah leukosit lebih dari 5.000/ul.

Efek toksisitas pada gonad terjadi bila dosis total kumulatif mencapai  $\geq$  200-300 mg/kgBB.<sup>18</sup> Pemberian CPA oral selama 3 bulan mempunyai dosis total 180 mg/kgBB, dan dosis ini aman bagi anak. CPA dapat diberikan secara oral atau puls baik pada SN relaps sering atau dependen steroid<sup>19</sup>, dengan skema pengobatan seperti tampak pada Gambar 4.

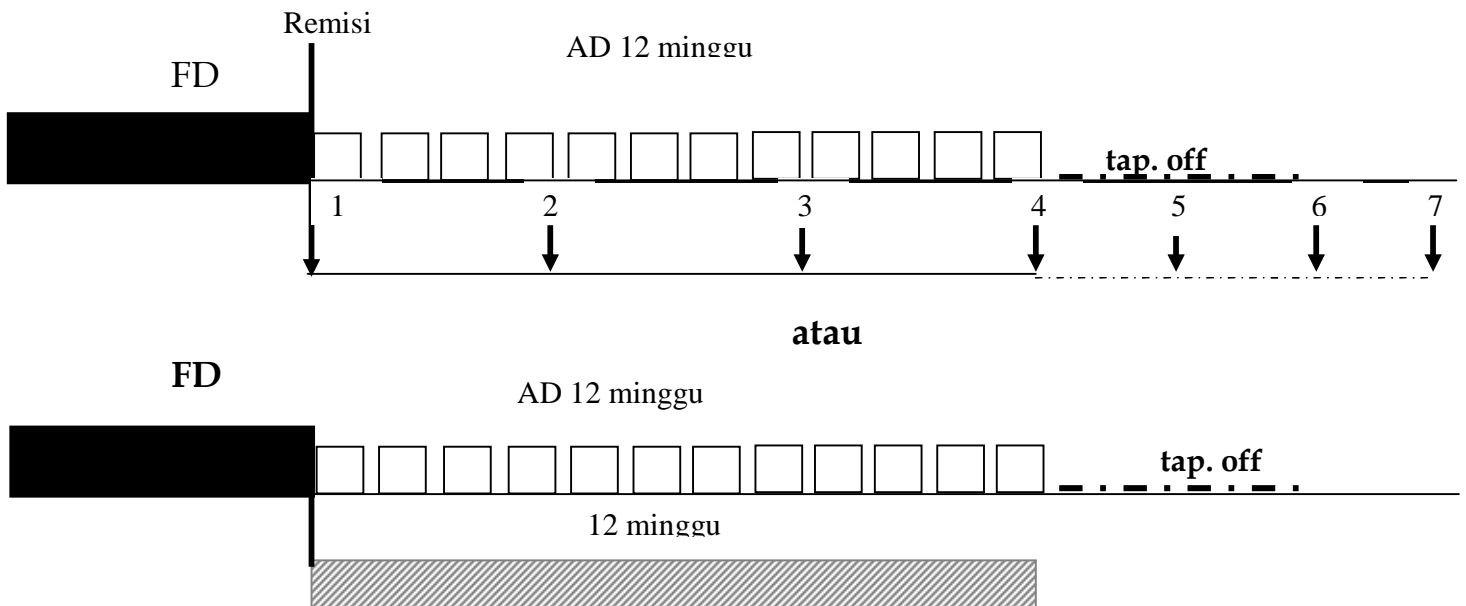
### SN relaps frekuen



#### Keterangan

Relaps sering: prednison dosis penuh setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent/alternating* 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari dan immunosupresan/sitostatik oral (siklofosfamid 2-3 mg/kgBB/hari) dosis tunggal selama 8 minggu

### SN dependen steroid



- Prednison FD: 60 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari
- Prednison AD: 40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari (1 kali pagi hari)
- ↓ CPA puls : 500-750 mg/m<sup>2</sup> LPB/bulan
- ▨ CPA oral : 2-3 mg/kgBB/hari

Pemantauan Hb, leukosit, trombosit setiap minggu  
 Leukosit < 3.000/μl → stop dulu  
 Leukosit > 5.000/μl → terapi lagi

Gambar 4. Pengobatan sindrom nefrotik relaps frekuen/dependen steroid

#### Keterangan

- Prednison dosis penuh setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid puls dengan dosis 500-750 mg/m<sup>2</sup> LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan berturut-turut dan prednison *intermittent/alternating* 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison *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**

- Prednison dosis penuh setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid oral 2-3 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 12 minggu dan prednison *alternating* 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison *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).

#### **4. Siklosporin (CyA)**

Pada SN idiopatik yang tidak responsif dengan pengobatan steroid atau sitostatik dianjurkan untuk pemberian siklosporin dengan dosis 5 mg/kgBB/hari (Gambar 3). Pada SN relaps sering/dependen steroid, CyA dapat menimbulkan dan mempertahankan remisi, sehingga pemberian steroid dapat dikurangi atau dihentikan,<sup>20</sup> tetapi bila CyA dihentikan, biasanya akan relaps kembali (dependen siklosporin). Efek samping dan pemantauan pemberian CyA dapat dilihat pada SN resisten steroid.

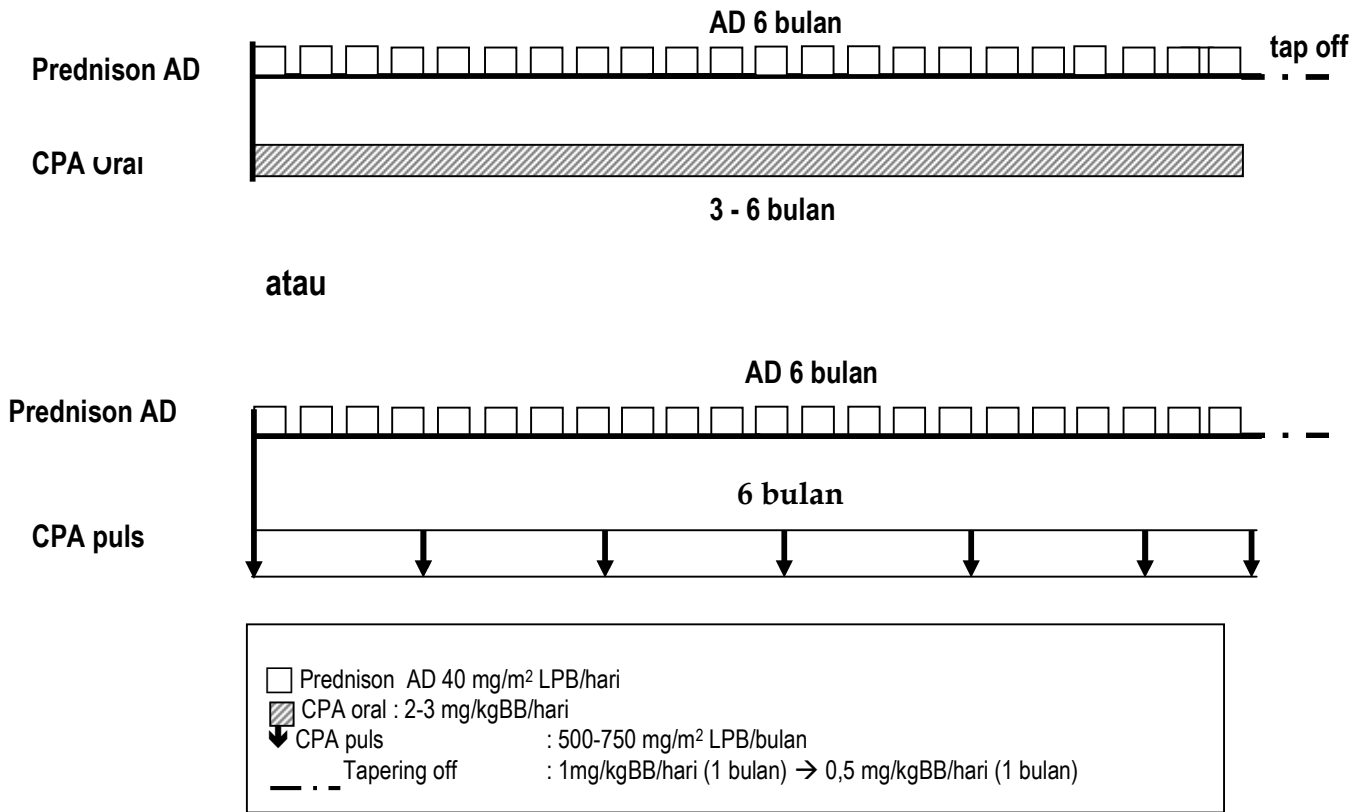
#### **d. Pengobatan SN resisten steroid**

Pengobatan SN resisten steroid (SNRS) sampai sekarang belum memuaskan. Kebanyakan publikasi dalam literatur tidak dengan subyek kontrol. Sebelum pengobatan dimulai, pada pasien SNRS sebaiknya dilakukan biopsi ginjal untuk melihat gambaran patologi anatomi ginjal, karena gambaran patologi anatomi tersebut mempengaruhi prognosis. Pengobatan dengan CPA memberikan hasil lebih baik bila hasil biopsi ginjal menunjukkan SNKM daripada GSFS. Demikian pula hasil pengobatan pada SNRS nonresponder kasep lebih baik daripada SNRS sejak awal (*initial non responder*)

##### **1. Siklofosfamid (CPA)**

Pemberian CPA oral pada SNRS dilaporkan dapat menimbulkan remisi pada 20% pasien.<sup>21</sup> Bila terjadi relaps kembali setelah pemberian CPA, meskipun sebelumnya merupakan SN resisten steroid, dapat dicoba lagi pengobatan relaps dengan prednison, karena SN yang resisten steroid dapat menjadi sensitif lagi. Tetapi bila terjadi resisten atau dependen steroid kembali, dapat diberikan siklosporin, bila pasien mampu. Skema pemberian CPA oral dan puls dapat dilihat pada Gambar 5.

### SN resisten steroid



Gambar 5. Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid.

#### **Keterangan:**

- Sitostatik oral: siklofosfamid 2-3 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan
- Prednison dosis 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari alternating selama pemberian siklofosfamid oral. Kemudian prednison 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**

- Siklofosfamid puls dengan dosis 500-750 mg/m<sup>2</sup> LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan, dapat dilanjutkan tergantung keadaan pasien.
- Prednison alternating dosis 40 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari selama pemberian siklofosfamid puls (6 bulan). Kemudian prednison 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).

CPA puls dilaporkan memberi hasil yang lebih baik daripada CPA oral,<sup>19,22</sup> tetapi jumlah kasus yang dilaporkan hanya sedikit. Yang jelas dosis kumulatif pada pemberian CPA puls lebih kecil daripada CPA oral, dan efek sampingnya lebih sedikit, tetapi karena harga CPA puls lebih mahal maka pemakaiannya di Indonesia masih selektif.

## 2. Siklosporin (CyA)

Pada SN resisten steroid, CyA dilaporkan dapat menimbulkan remisi total sebanyak 20% pada 60 pasien dan remisi parsial pada 13%.<sup>23</sup>

Efek samping CyA antara lain hipertensi, hiperkalemia, hipertrikosis, hipertrofi gingiva, dan juga bersifat nefrotoksik yaitu menimbulkan lesi tubulointerstisial. Oleh karena itu pada pemakaian CyA perlu pemantauan terhadap:

1. Kadar CyA dalam serum (dipertahankan antara 100-200 ug/mL)
2. Kadar kreatinin darah berkala
3. Biopsi ginjal berkala setiap 2 tahun

Penggunaan CyA pada SN resisten steroid telah banyak dilaporkan dalam literatur, tetapi karena harga obat ini mahal maka pemakaian CyA jarang atau sangat selektif.

## 3. Metil-prednisolon puls

Mendoza dkk. (1990) melaporkan pengobatan SNRS dengan metil prednisolon puls selama 82 minggu bersamaan dengan prednison oral dan siklofosamid atau klorambusil 8-12 minggu. Pada pengamatan selama 6 tahun, 21 dari 32 penderita (66%) tetap menunjukkan remisi total dan gagal ginjal terminal hanya ditemukan pada 5% dibandingkan 40% pada kontrol,<sup>24</sup> tetapi hasil ini tidak dapat dikonfirmasi oleh laporan penelitian lainnya.<sup>25</sup> Di samping itu efek samping metil prednisolon puls juga banyak, sehingga pengobatan dengan cara ini agak sukar untuk direkomendasikan di Indonesia.

## 4. Obat imunosupresif lain

Obat imunosupresif lain yang dilaporkan telah dipakai pada SNRS adalah vinkristin,<sup>26</sup> takrolimus,<sup>7</sup> dan mikofenolat mofetil.<sup>28</sup> Karena laporan dalam literatur yang masih sporadik dan tidak dilakukan dengan studi kontrol, maka obat ini belum direkomendasikan di Indonesia.

## Pemberian non imunosupresif untuk mengurangi proteinuria

Pada pasien SN yang telah resisten terhadap obat kortikosteroid, sitostatik, dan siklosporin (atau tidak mampu membeli obat ini), dapat diberikan diuretik (bila ada edema) dikombinasikan dengan inhibitor ACE (*angiotensin converting enzyme*) untuk mengurangi proteinuria. Jenis obat ini yang bisa dipakai adalah kaptopril 0,3 mg/kgBB, 3 x sehari, atau enalapril 0,5 mg/kgBB/hari, dibagi 2 dosis.<sup>29</sup>

Sebuah penelitian secara random dengan pemberian enalapril 0,2 mg/kgBB/hari dan 0,6 mg/kgBB/hari selama 8 minggu dapat menurunkan proteinuria 33% dan 52%.<sup>30</sup> Tujuan pemberian inhibitor ACE juga untuk menghambat terjadinya gagal ginjal terminal (renoprotektif).

## Indikasi biopsi ginjal

Indikasi biopsi ginjal pada sindrom nefrotik anak adalah

- Sindrom nefrotik dengan hematuria nyata, hipertensi, kadar kreatinin dan ureum dalam plasma meninggi, atau kadar komplemen serum menurun
- Sindrom nefrotik resisten steroid
- Sindrom nefrotik dependen steroid

## **Pengobatan komplikasi**

Komplikasi dapat terjadi pada semua pasien SN, baik SN responsif steroid maupun SN resisten steroid. Deteksi dini sangat diperlukan sehingga dapat dilakukan penanggulangan yang cepat.

### **a. Infeksi**

Pada SN mudah terjadi infeksi dan yang paling sering adalah selulitis dan peritonitis. Hal ini disebabkan karena terjadi kebocoran IgG dan komplemen faktor B dan D di urin. Pemakaian obat immunosupresif menambah risiko terjadinya infeksi. Bila terjadi peritonitis primer (biasanya disebabkan oleh kuman Gram negatif dan *Streptococcus pneumoniae*) perlu diberikan pengobatan penisilin parenteral, dikombinasikan dengan sefalosporin generasi ketiga yaitu sefotaksim atau seftriakson, selama 10-14 hari.<sup>8</sup>

### **b. Tromboemboli**

Pada SN dapat terjadi trombosis karena adanya hiperkoagulasi, peningkatan kadar fibrinogen, faktor VIII, dan penurunan konsentrasi antitrombin III. Trombosis dapat terjadi di dalam vena maupun arteri. Adanya dehidrasi meningkatkan kemungkinan terjadinya trombosis.

Pencegahan tromboemboli dapat dilakukan dengan pemberian aspirin dosis rendah (80 mg) dan dipiridamol, tetapi sampai saat ini belum ada studi terkontrol terhadap efektivitas pengobatan ini.<sup>9</sup> Heparin diberikan bila sudah terjadi trombosis.

### **c. Hiperlipidemia**

Pada SN relaps atau resisten steroid terjadi peningkatan kadar kolesterol LDL dan VLDL, trigliserida, dan lipoprotein (a) (Lpa), sedangkan kolesterol HDL menurun atau normal. Zat-zat tersebut bersifat aterogenik dan trombogenik.

Pada SN sensitif steroid, karena peningkatan zat-zat tersebut bersifat sementara, cukup dengan pengurangan diet lemak. Pada SN resisten steroid dapat dipertimbangkan pemberian obat penurun lipid seperti questran, derivat fibrat dan inhibitor HMgCoA reduktasia (statin), karena biasanya peningkatan kadar lemak tersebut berlangsung lama, tetapi manfaat pemberian obat tersebut masih diperdebatkan.<sup>31</sup>

### **d. Hipokalsemia**

Pada SN dapat terjadi hipokalsemia karena:

1. penggunaan steroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia
2. kebocoran metabolit vitamin D

Oleh karena itu pada SN relaps sering dan SN resisten steroid dianjurkan pemberian suplementasi kalsium 500 mg/hari dan vitamin D. Bila telah terjadi tetani, diobati dengan kalsium glukonas 50 mg/kgBB intravena.

### **e. Hipovolemia**

Pemberian diuretik yang berlebihan atau dalam keadaan SN relaps dapat mengakibatkan hipovolemia dengan gejala hipotensi, takikardia, ekstremitas dingin, dan sering disertai sakit perut. Pasien harus segera diberi infus NaCl fisiologik dan disusul dengan albumin 1 g/kgBB atau plasma 20 ml/kgBB (tetesan lambat 10 per menit).<sup>18</sup> Bila hipovolemia telah teratasi dan pasien tetap oliguria, diberikan furosemid 1-2 mg/kgBB intravena

## **Daftar pustaka**

1. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric Nephrology*, Edisi 4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999:731-47.
2. Wila Wirya IGN: Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Indonesia. Disertasi, FKUI. Jakarta 14 Oktober 1992.
3. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
4. ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-64.
5. Hodson EM. Pathophysiology and management of idiopathic nephrotic syndrome in children. Naskah lengkap KONIKA 12, Denpasar, 30 Juni-4 Juli 2002.
6. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Webb N, Postlethwaite RJ. *Clinical paediatric nephrology*. Edisi.3. New York: Oxford United Press. 2003:341-66.
7. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a workshop by the British Association for Pediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1994;70:151-57.
8. Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics* 2001;38:975-86.



9. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Minimal change nephrotic syndrome: Long prednisone versus standard prednisone therapy. *Lancet* 1988;i:380-3.
10. Trihono PP, Marwali EM, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Pengaruh lama pengobatan awal sindrom nefrotik terhadap terjadinya kekambuhan. *Sari Pediatr* 2002;4:2-6.
11. Noer MS. Prolonged prednisone therapy for first episodes of nephrotic syndrome in children (Abstract). KONIKA 12, Denpasar, 30 Juni-4 Juli 2002.
12. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003;41:6
13. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole in corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991;1:555.
14. Cameron JS, ChandLer C, Ogy CS, White RHR. Longterm stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 1974;4:7.
15. Alatas H, Wila Wirya IGN, Tambunan T, Himawan S. Controlled trial of chlorambucil in frequent relapsing nephrotic syndrome. *J Med Assoc. Thailand* 1978;61:222. Suppl 1.
16. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome. Comparison of 8 weeks with 12 weeks course. *Arch Dis Child* 1987;2:1102.
17. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:1147-50.
18. Haycock GB. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Postlethwaite RJ, penyunting. *Clinical Paediatric Nephrology*. Oxford: Butterworth-Heinemann. Edisi 2. 1994;2:10-25.
19. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide. A new regimen for steroid resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:1-3.
20. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barrat TM. Longterm cyclosporine A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994;8:401-3.
21. Niaudet P and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994;125:981-6.
22. Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK dkk. Pulse cyclophosphamide therapy in frequent relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2013-7.
23. Niaudet P, Habib R. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049.

24. Mendoza SA, Reznick M, Griswold WR dkk. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303.
25. Guillot P, Kim MS. Pulse steroid therapy does not alter the course of focal segmental glomerulosclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993;4:276.
26. Trompeter RS. Immunosuppressive therapy in nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989;3:194.
27. Loeffler K, Gowrishankar, Tiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281-7.
28. Radhakrisnan J, Wang MM, Matalon A, Cattran DC, Appel GB. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment of idiopathic focal and sequential glomerulosclerosis (FSGS). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:114.
29. De luchi A, Cano F, Rodriquez dkk. Enalapril and prednisone in children with nephrotic range preteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1088-91.
30. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:45-50.
31. Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with nephrotic syndrome be treated. *Pediatr Nephrol* 1999;13:77-84.