

SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID (SNRS)*

Dedi Rachmadi

Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RS. Dr. Hasan Sadikin
Bandung

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) adalah penyakit glomerulus yang ditandai dengan 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. Angka kejadian sindrom nefrotik pada anak berkisar 2-7 kasus dari 100.000 anak yang berumur kurang dari 16 tahun.¹ Di Indonesia diperkirakan 6 kasus per tahun dari setiap 100.000 anak kurang dari 14 tahun.²

Sejak sepuluh tahun terakhir, sindrom nefrotik anak dibagi dalam dua kategori berdasarkan respons terhadap pengobatan standar steroid, yaitu sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).^{3,4} Sindrom nefrotik resisten steroid adalah penderita yang tidak mengalami remisi setelah diberikan terapi steroid (prednison/prednisolon) dalam waktu empat minggu,^{1,5} 4-6 minggu,⁶ dan pemberian delapan minggu.⁷ Penderita dengan SNRS terbagi dua kategori yaitu: resisten steroid primer (nonresponder inisial) bila penderita tidak menunjukkan respons terhadap terapi awal dan resisten steroid sekunder (nonresponder lanjutan) bila sebelumnya penderita menunjukkan respons pada terapi awal, selanjutnya menjadi resisten.^{3,5} Respons terhadap pengobatan steroid merupakan indikator penting untuk prognosis sindrom nefrotik.⁸ Sindrom nefrotik pada anak 85-90% merupakan SNSS, hanya 10-15% yang merupakan SNRS.^{3,9,10} Walaupun persentase SNRS relatif kecil tetapi 50% penderita SNRS ini akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal dalam waktu 1-4 tahun.⁸ SNRS merupakan salah satu penyebab gagal ginjal terminal yang sukar diatasi pada penderita berumur kurang 20 tahun.¹¹

Mekanisme resistensi terhadap steroid pada penderita sindrom nefrotik yang mendapat pengobatan dengan steroid melalui dua hal, yaitu nongen yang berkaitan erat dengan dasar imunologis dan gen yang berupa defek primer pada barier filtrasi glomerulus.¹² Mekanisme resistensi terhadap steroid yang berkaitan dengan dasar imunologis dapat berupa menurunnya jumlah reseptor glukokortikoid atau afinitas yang berkurang akibat peranan beberapa interleukin (IL) terutama IL-2 dan IL-4, adanya fosforilasi reseptor yang mempengaruhi sensitivitas dan selektivitas terhadap glukokortikoid ataupun adanya peningkatan isoform reseptor β glukokortikoid yang akan menghambat pengikatan glukokortikoid oleh reseptor α glukokortikoid.¹³ Dalam beberapa tahun terakhir ini telah berkembang pesat mengenai penelitian genetik molekuler, sehingga ditemukan beberapa gen yang terlibat di dalam patogenesis sindrom nefrotik. Mutasi gen-gen tersebut dapat mengakibatkan terjadinya sindrom nefrotik. Sampai saat ini telah ditemukan mutasi pada delapan gen yang berperan dalam terjadinya SN berat, yaitu NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP, WT1, TRPC6, LAMB2,¹⁴ dan yang paling akhir diketahui yaitu gen NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis* (DMS).¹⁵

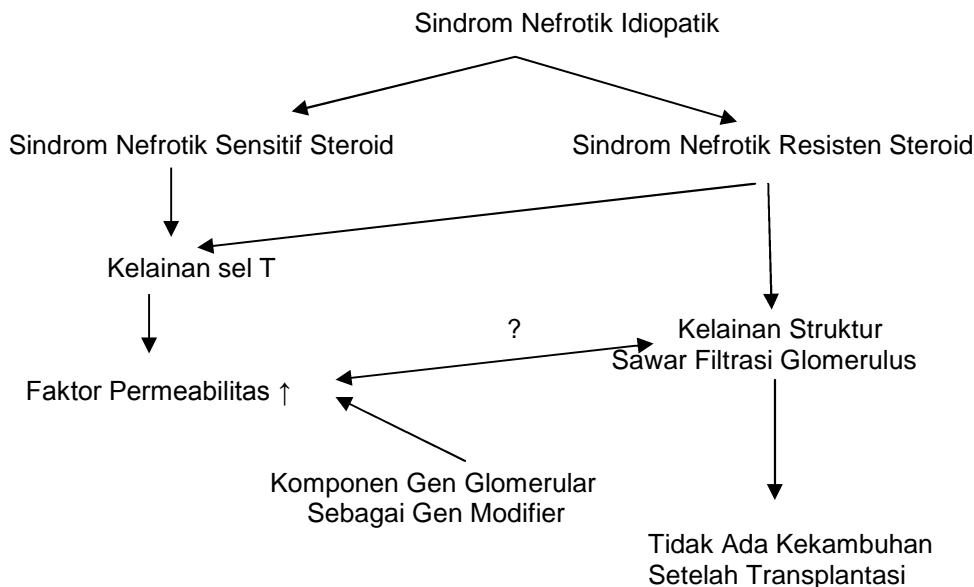
Untuk membuat diagnosis SNRS tidak cukup hanya dengan melihat responsnya terhadap pengobatan steroid saja, tetapi sebaiknya mencari kemungkinan penyebab/faktor risikonya dan bentuk histopatologinya. Untuk mencari faktor risiko atau kemungkinan penyebab diperlukan pemeriksaan canggih yang berkaitan dengan pemeriksaan imunologis dan genetik. Meskipun pemeriksaan ini akan sangat membantu untuk rencana penatalaksanaan dan prognosis, akan tetapi pemeriksaan ini memerlukan biaya dan alat yang mahal. Gejala klinis dan laboratoris dapat mendukung diagnosis SNRS, karena sudah terbukti ada kaitan antara gejala klinis dan laboratoris dengan kemungkinan bentuk histopatologis.^{1,16,17} Sekitar 80-90% bentuk histopatologi kelainan nonminimal berupa SNRS.^{16,18}

Penanganan SNRS hingga saat ini belum ada pedoman baku,¹⁸ beberapa jenis obat immunosupresif yang digunakan memberikan hasil yang bervariasi dan belum mendapatkan hasil yang memuaskan. Saat ini menurut Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik pada Anak tahun 2005 pengobatan dengan siklofosfamid memberikan hasil baik bila ginjal menunjukkan lesi minimal daripada *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS).¹⁹

*Dipresentasikan pada Pendidikan Ilmu Kesehatan Anak Berkelanjutan (PIKAB). Bandung Oktober 2009.

PATOGENESIS

Kelainan utama pada sindrom nefrotik adalah hilangnya protein melalui urin yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus. Glomerulus diketahui memiliki muatan negatif akibat adanya residu asam sialat pada epitel maupun endotel serta proteoglikan heparan sulfat pada membrana basalis. Pada SN, muatan negatif tersebut sangat berkurang atau hilang sehingga *charge barrier* yang menahan protein yang bermuatan negatif menjadi tidak ada.⁴ SN resisten steroid dan juga SN sensitif steroid mempunyai dasar imunologis. Sel T penderita merangsang produksi faktor yang bersirkulasi yang mengganggu permeabilitas membran filtrasi glomerulus. Selain itu pada SN resisten steroid dapat disebabkan oleh defek primer pada barier filtrasi glomerulus akibat adanya mutasi gen-gen penyandi protein yang membentuk arsitektur celah diafragma glomerulus.¹² Defek primer ini juga menjadi target sasaran dari faktor permeabilitas yang bersirkulasi. Baik kelainan dasar imunologis maupun kelainan gen mungkin saling mempengaruhi terhadap terjadinya resisten steroid pada penderita sindrom nefrotik.¹²



Gambar Mekanisme Dasar SN Idiopatik
Sumber: Antignac¹²

Peranan Faktor Imunologi

Telah diketahui peranan sel T dalam peningkatan produksi faktor imunologis di dalam sirkulasi, yang akan meningkatkan permeabilitas membrane filtrasi glomerulus dan kemungkinan adanya kerjasama dengan imunoglobulin dalam proses tersebut. Mekanisme ini sebagian berperan pada sindrom nefrotik resisten steroid yang mengalami kekambuhan setelah menjalani transplantasi.¹² Di bawah ini penjelasan mengenai peranan faktor imunologi pada berbagai jenis kelainan histopatologi sindrom nefrotik:

a. Faktor imunologi yang berperan pada sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM)

Berdasarkan observasi klinis pada penderita SNKM yang terinfeksi campak ternyata ada yang mengalami remisi dan penderita SNKM mempunyai respons yang baik terhadap pengobatan dengan steroid, maka diperkirakan SNKM disebabkan oleh adanya gangguan fungsi limfosit T yang abnormal. Penelitian menunjukkan jumlah total limfosit, sel T, sel B, dan monosit dalam darah tepi penderita SNKM ditemukan normal atau sedikit berkurang. Tidak ada perbedaan antara konsentrasi sel CD4+ dan CD8+, tetapi petanda aktivasi sel T perifer meningkat (CD 25, CD 69, reseptor transferin) dan konsentrasi *serum soluble IL-2* dan *soluble IL-2* reseptor meningkat, hal ini menunjukkan terjadi sensitisasi sel T.^{4,20}

Reaktivitas limfosit tertekan sewaktu berhadapan dengan mitogen. Hiporeaktivitas ini disebabkan bukan hanya oleh limfosit itu sendiri tetapi oleh faktor yang ditemukan pada

plasma yang menghambat respons mitogenik. Faktor ini dikenal sebagai *soluble immune suppressor* (SIRS), suatu limfokin yang diproduksi sel T CD8+ bila diaktivasi oleh makrofag. SIRS dapat menekan respons sel T terhadap antigen dan juga menekan produksi Ig oleh sel B.^{3,20}

Shalhoub²¹ pertamakali menduga bahwa kelainan membran basalis pada SNKM diakibatkan oleh gangguan imunitas selular yang didominasi oleh sel T. Akibat ekspansi sel T, maka diproduksi faktor permeabilitas yang akan menyebabkan meningkatnya permeabilitas kapiler glomerulus. Limfokin yang bertanggung jawab terhadap hilangnya muatan listrik pada membran glomerulus tidak diketahui pasti. Beberapa bukti menunjukkan adanya faktor yang bersirkulasi yang meningkatkan permeabilitas glomerulus. *Vascular permeability factor* (VPF) merupakan substansi yang dihasilkan oleh sel limfosit yang diaktivasi konkalinin-A dari pasien SNKM yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Pada pasien yang mengalami remisi jumlah VPF yang dihasilkan sel mononuklear menjadi rendah. Karena molekul sulfat, seperti heparan sulfat proteoglikan banyak ditemukan pada membrana basalis glomerulus dan bertanggung jawab atas adanya *charge barrier*, substansi yang menstimulasi *sulfation* akan mengganggu permeabilitas glomerulus. Limfokin lain *glomerular permeability factor* (GPF) dihasilkan oleh limfosit pada pasien SNKM dapat menginduksi terjadinya proteinuria dan menghilangnya *foot process*. *Soluble interleukin 2* (IL-2 dan reseptor IL-2) terlihat meningkat pada SNKM. IL-2 adalah limfokin yang dapat menginduksi proteinuria dengan mengurangi jumlah perlekatan anion yang ditemukan pada membran basalis glomerulus.^{3,20,22}

b. Faktor imunologi yang berperan pada FSGS

Faktor imunologi yang berperan pada FSGS tidak diketahui pasti. Lesi segmental progresif pada glomerulus merupakan jaringan ikat segmental yang terutama terdiri dari kolagen. Beberapa faktor yang berperan pada fibrosis segmental adalah faktor hemodinamik, faktor pertumbuhan, sitokin, kelainan metabolisme lemak, abnormalitas pembekuan, aktivasi trombosit, dan gangguan fungsi sel T. Tampaknya berbagai penyebab yang berbeda memulai jalur patologis yang menyebabkan glomerulosklerosis segmental.^{3,20}

Gangguan hemodinamik yang menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerulus akan menyebabkan hipertrofi glomerulus yang tersisa. Gangguan ini menyebabkan kerusakan sel endotel, epitel, akumulasi matriks mesangial, dan sklerosis segmental progresif. *Transforming growth factor-B1* (TGF-B1) merupakan salah satu mediator penting yang menyebabkan fibrosis pada glomerulus. Produksi berlebihan TGF-B1 disebabkan inflamasi akut. Peranan TGF-B1 disokong oleh bukti bahwa antibodi terhadap TGF-B1 menyebabkan pengurangan akumulasi matriks dan sklerosis. Mediator lain glomerular sklerosis adalah *platelet derived growth factor* (PDGF). Angiotensin II ikut berperan dalam mengatur ekspresi baik TGF-B1 dan PDGF, oleh karena itu ekspresi dari gen angiotensin II ini juga berperan dalam perkembangan FSGS. Bukti klinis yang mendukung hal ini dapat terlihat pada penggunaan *angioconverting enzym* (ACE) inhibitor yang dapat mencegah penurunan fungsi ginjal pada SN progresif.²⁰

c. Faktor imunologi yang berperan pada *diffuse mesangial proliferative* (DMP)

Penyebab pasti tidak diketahui tapi diperkirakan berhubungan dengan infeksi pasca-glomerulonefritis atau faktor presipitasi eksogen.⁴

Peranan Faktor Genetik

Dalam beberapa tahun terakhir diketahui beberapa bentuk SN idiopatik yang disebabkan mutasi pada gen yang mengkode komponen struktural membran filtrasi glomerulus. Walaupun kebanyakan bersifat familial, tetapi telah ditemukan beberapa kasus yang bersifat sporadis. Secara klinis penderita sindrom nefrotik karena mutasi gen ditandai dengan resistensi terhadap pengobatan steroid, *onset* penyakit pada usia lebih dini, progresivitas menjadi gagal ginjal terminal yang cepat dan tidak terjadi kekambuhan setelah menjalani transplantasi.^{5,23,24} Sampai saat ini telah ditemukan mutasi pada delapan gen yang berperan dalam terjadinya SN berat, yaitu NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP, WT1, TRPC6, LAMB2,¹⁴ dan yang paling akhir diketahui yaitu gen NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis*.¹⁵ Akibat adanya mutasi gen-gen tersebut terjadi perubahan pada arsitektur celah diafragma glomerulus, sehingga terjadi proteinuria berat.

Tabel Gen-gen Penyandi Protein Podosit

Gen	Lokasi	Protein	Diturunkan	Penyakit
NPHS1	19q13.1	Nefrin	Resesif autosom	CNF
NPHS2	1q25-31	Podosin	Resesif autosom	SNRS
ACTN4	19q13	α 4aktinin	Dominan autosom	GSFS1
TRPC6	11q21-22	TRPC6	Dominan autosom	GSFS2
CD2AP	6p12	CD2AP	Dominan autosom	GSFS3 (mencit)
WT1	11p13	Faktor transkripsi		Sindrom Fraiser, Sindrom Denys-Drash
LAMB2	3p14-22	Laminin chain	β 2 Resesif autosom	Sindrom Pierson
NPHS3				<i>Diffuse mesangial sclerosis</i>

Sumber: Obeidova dkk.¹⁴

Reseptor Glukokortikoid (RG)

Resistensi terhadap glukokortikoid dapat disebabkan oleh sedikitnya jumlah reseptor glukokortikoid (RG), berkurangnya afinitas ikatan glukokortikoid-RG, berkurangnya afinitas ikatan RG-DNA, meningkatnya isoform β reseptor glukokortikoid, dan berkurangnya kemampuan translokasi RG ke inti sel.^{13,25}

Jumlah reseptor steroid pada kelompok resisten steroid ternyata lebih sedikit dibandingkan reseptor steroid pada kelompok sensitif terhadap steroid. Penurunan jumlah reseptor ini juga dapat terjadi pada pasien SN yang mendapat terapi dengan prednison, tetapi hanya bersifat sementara. Hal ini mungkin disebabkan oleh berkurangnya transkripsi reseptor gen RG yang diinduksi oleh ligan glukokortikoid.²⁶

Berkurangnya afinitas ikatan glukokortikoid dengan RG dapat disebabkan oleh mutasi pada gen penyandi RG, akibat mutasi ini dapat terjadi penggantian asam amino aspartat oleh valin atau penggantian asam amino isoleusin oleh asparagin pada *ligand binding domain*. Keadaan ini mengakibatkan afinitas ikatan glukokortikoid-RG berkurang tiga kali lipat.¹³ Ikatan antara RG dengan GRE di DNA tidak terjadi disebabkan adanya mutasi pada RG dapat bermanifestasi sebagai hilangnya salah satu atau kedua *zinc finger* pada DNA *binding domain*.

Reseptor glukokortikoid terdiri dari dua isoform yaitu GR α dan GR β . GR α terletak di sitoplasma dan setelah berikatan dengan glukokortikoid bergerak ke inti sel untuk berikatan dengan GRE dari DNA, sedangkan GR β terletak di dalam inti sel dan tidak dapat menghasilkan transkripsi gen bahkan dalam jumlah besar menghambat terjadinya ikatan antara GR α dan DNA. Peningkatan GR β tersebut diduga terjadi akibat adanya paparan jangka panjang oleh sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF- α yang akan mengaktifkan NF- κ B untuk mentranskripsi faktor yang meningkatkan produksi GR α . Penelitian lain juga mendapatkan adanya peningkatan GR β dengan akibat berkurangnya GR α pada pasien sindrom nefrotik resisten steroid.^{25,27}

DIAGNOSIS

Gambaran Klinis

Gambaran klinis SNRS 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 ekstremitas bawah saat posisi tegak dan berlokasi pada bagian dorsal tubuh saat posisi berbaring.^{3,4} Edema ini teraba lembut dan meninggalkan bekas tekanan jari atau pakaian. Pada mata akan tampak edema periorbita. Hal yang bisa ditemukan adalah: 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.³ Pada SNRS tekanan darah biasanya meningkat.^{3,4}

Urinalisis

Proteinuria dapat dideteksi menggunakan uji dipstick dengan hasil +3 atau +4. Pemeriksaan kuantitatif menunjukkan hasil dengan batasan 1-10 g/hari. Proteinuria pada SN didefinisikan > 50 mg/kgBB/hari atau $\geq 40 \text{ mg/m}^2$ LPB/jam, tapi nilai rata-rata pada hari pertama bisa lebih tinggi karena konsentrasi protein pada urin tergantung konsentrasi albumin dalam plasma, dalam kepustakaan lain dapat mencapai 20-30 g/hari.^{3,4} 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

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= 150 kD) dengan albumin (BM= 70 kD) atau transferin (BM-80 kD). 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

Pemeriksaan darah

Pemeriksaan darah pada penderita SNRS dan penderita sindrom nefrotik pada umumnya adalah sama. Protein serum biasanya menurun dan lipid serum dapat meningkat. Proteinemia < 50 g/L terjadi pada 80% pasien dan <40 g/L pada 40% pasien. Konsentrasi albumin biasanya menurun <20 g/L dan bisa <10 g/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. Di antara semua protein, fibrinogen dan β -lipoprotein meningkat dan antithrombin III menurun.³

Hiperlipidemia akibat dari peningkatan sintesis kolesterol, trigeliserida, 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 trombotik juga meningkat.^{3,4} Elektrolit serum biasanya dalam batas normal. 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, aminoasiduria, kehilangan bikarbonat urin, dan hipokalemia. Pada SNRS sering ditemukan penurunan fungsi ginjal seperti adanya peningkatan GFR. Kadar hemoglobin dan hematokrit dapat meningkat dan anemia dengan mikrositosis bisa terjadi dan berhubungan dengan kehilangan siderofilin lewat urin. Trombositosis umum terjadi dan bisa mencapai 10^9 atau $10^9/L$.³

Pemeriksaan Histopatologi

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*), mesangioproliferatif 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 dalam biopsi selanjutnya menunjukkan perubahan morfologi menjadi FSGS.²⁸

1. Kelainan minimal

Pada kelainan minimal, glomerulus dapat terlihat normal dengan dinding kapiler yang normal dan selularitas yang normal. Bengkak dan vakulolisis sel epitel dan sedikit peningkatan matriks mesangial sering ditemukan. Hiperselularitas ringan mesangial dan fokus-fokus lesi tubular dan fibrosis interstitial yang tersebar bisa ditemukan. Perubahan ultrastruktur selalu ditemukan berkenaan adanya podosit dan tangkai mesangial. Proses penyatuan kaki podosit terus berlanjut, dan perkembangannya menentukan derajat proteinuria. Perubahan epitel terdiri dari formasi mikrovilus dan adanya resbobsi droplet protein. *Glomerular basal membrane* (GBM) biasanya normal, tidak terdapat deposit parietal. Sel endotel membengkak. Perubahan mesangial meliputi hiperaktivitas sel mesangial dan peningkatan matriks. Perubahan ultrastruktur ini berkaitan dengan proteinuria masif.³

2. Proliferasi mesangial difus

Beberapa pasien dengan SNRS memperlihatkan peningkatan matriks mesangial karena hiperselularitas namun dinding kapiler masih normal. Mikroskop electron memperlihatkan proses penyatuan kaki podosit seperti pada lesi minimal. Adanya hiperselularitas mesangial menunjukkan prognosis buruk ke arah gagal ginjal.³

3. FSGS

Lesi glomerular terlihat dengan adanya sklerosis pada daerah fokal dan keseluruhan sering berhubungan dengan kerusakan intersisial dan tubular. Lesi biasanya predominan pada daerah *corticomedullary junction*. Materi hialin sering ditemukan pada lesi sklerotik. Suatu gambaran zona "halo" ditemukan pada segmen sklerotik perifer. FSGS adalah proses ireversibel yang meninggalkan jaringan parut pada glomeruli akibat proteinuria yang terus menerus. FSGS bukanlah lesi histopatologi spesifik, perubahan yang sama akan ditemukan pada proteinuria persisten idiopatik, nefropati yang berkaitan dengan pemakaian heroin, *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), sindrom Alport, hipertensi, pielonefritis, dan obesitas. FSGS juga ditemukan pada hipoplasia ginjal dengan oligomeganefronia setelah nefrektomi parsial dan pada kondisi reduksi jumlah nefron, termasuk refluks nefropati dan uropati obstruktif. Lesi FSGS berhubungan erat dengan kejadian SNRS, seperti yang dilaporkan ISKDC di antara 55 pasien SNRS, 47,5% berupa FSGS, 45,5% memiliki lesi minimal dan 7% proliferasi difus mesangial.³

TERAPI

Terapi SNRS sampai saat ini belum didapatkan hasil yang memuaskan. Sebelum pengobatan dimulai, penderita SNRS sebaiknya terlebih dahulu dilakukan biopsi ginjal, karena gambaran histopatologis mempengaruhi strategi pengobatan dan prognosis.¹⁹

1. Siklofosamid (CPA)

Pengobatan dengan CPA memberikan hasil yang lebih baik bila biopsi ginjal menunjukkan SN lesi minimal dibandingkan FSGS. Pemberian CPA oral atau puls pada SNRS dilaporkan menimbulkan remisi pada 20% pasien. Dosis CPA oral yang diberikan adalah 2-3 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan, sedangkan CPA puls diberikan dosis 500-750 mg/m²/kali sebanyak 7 kali dengan selang 1 bulan. Selama pemberian CPA, baik oral atau puls, disertai pemberian prednison 40 mg/m²/hari selang sehari, kemudian dosisnya diturunkan secara *tapering off* dengan total pemberian prednison selama 6-12 bulan.^{19,29}

2. Siklosporin A (CyA)

Pada SN resisten steroid CyA menghasilkan remisi lengkap pada 20% kasus dan remisi parsial pada 13% kasus. Cy A diberikan dosis awal 150 mg/m²/hari dibagi 2 dosis, dipertahan agar konsentrasi dalam plasma 100-200 ug/mL. Prednison juga diberikan dengan dosis 30 mg/m²/hari juga dibagi 2 dosis, selama 1 bulan, kemudian dilanjutkan 30 mg/m²/hari dosis *alternate* selama 5 bulan. Efek samping yang ditimbulkan adalah hipertensi, hiperkalemia, hipertrikosis, hipertrofi gingival, dan bersifat nefrotoksik karena menimbulkan lesi tubulointersisial. Oleh karena itu diperlukan pemantauan kadar CyA dalam darah, kreatinin serum atau GFR dan biopsi ginjal berkala setiap 2 tahun.^{4,19} Penggunaan CyA di Indonesia khususnya Bandung masih jarang karena harganya mahal.

3. Metil-prednisolon dosis tinggi (IV)

Tahun 1990 Mendoza dkk. seperti dikutip Alatas dkk.¹⁹ melaporkan pengobatan SNRS dengan metilprednisolon puls selama 82 minggu bersamaan dengan prednison oral dan siklofosfamid atau klorambusil 8-12 minggu. Pada pengamatan selama 6 tahun, 66% penderita menunjukkan remisi total dan gagal ginjal terminal hanya ditemukan pada 5% dibandingkan 40% pada kontrol. Namun hasil penelitian ini tidak dapat dikonfirmasi oleh laporan penelitian lainnya. Terapi ini biasanya lebih disenangi sebelum mencoba terapi lain yang memiliki banyak efek samping. Dosis yang diberikan 1 g/1,73 m² sampai 3-6 dosis setiap hari atau selang seling. Namun sejumlah peneliti lain tidak menyetujui pemberiannya jangka panjang karena efek samping yang dapat ditimbulkan, sehingga tidak direkomendasikan.⁴

4. Obat imunosupresif lain

Obat imunosupresif lain yang dilaporkan telah digunakan pada SNRS adalah vinkristin. Laporan mengenai keberhasilan terapi ini tidak banyak, karena dari suatu penelitian, selain menggunakan vinkristin juga obat lain. Vinkristin bersifat neurotoksik dan harus diberikan secara intravena, sehingga perannya dalam terapi SNRS belum dapat direkomendasikan.⁴

Penggunaan takrolimus sebagai terapi SNRS disertai dengan pemberian kortikosteroid oral dosis rendah selama 1 tahun di suatu penelitian oleh Bhimma dkk.³⁰ menunjukkan hasil yang memuaskan. Obat ini aman dan efektif pada anak dengan SNRS. Namun pada beberapa anak cenderung mengalami rekuensi setelah penghentian obat, sehingga pemberian jangka panjang untuk mempertahankan remisi masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Mycophenolate mofetil dan *mizoribine* adalah terapi baru imunosupresan yang dapat mencegah sintesis jalur *de novo purine* dengan cara menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase*. Obat ini terutama menghambat proliferasi limfosit T dan limfosit B. Obat ini juga mengganggu perlekatan limfosit yang diaktivasi dengan sel endotel dengan cara menghambat proses glikosilasi. *Mycophenolate* dan *mizoribine* dilaporkan menurunkan angka relaps pada anak penderita sindrom nefrotik dan menurunkan kejadian proteinuria pada penderita SNRS.^{28,31}

Rituximab, suatu antibodi monoklonal terhadap antigen CD20 digunakan sebagai terapi penderita SNRS yang resisten terhadap kortikosteroid, *alkylating agents*, dan *calcineurin inhibitors*. Dosis 375 mg/m² 1 kali dalam seminggu selama 4 minggu disertai pemberian prednison dosis *alternate*. Terapi ini berdasarkan peran limfosit B dalam patogenesis sindrom nefrotik. Penelitian ini dilakukan pada lima penderita SNRS dan empat dari penderita mengalami remisi total sehingga dapat disimpulkan terapi ini menjanjikan dalam perkembangan terapi SNRS.³²

5. Pemberian obat lain untuk mengurangi proteinuria

Pada penderita SNRS yang tetap menunjukkan resistensi terhadap obat-obat di atas, dapat diberikan *angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitor untuk mengurangi proteinuria. Obat yang biasa digunakan adalah kaptopril 0,3 mg/kgBB, 3 kali sehari, atau enalapril 0,5 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2 dosis. Suatu penelitian menunjukkan bahwa penggunaan enalapril dengan dosis 0,2 mg/kgBB/hari dan dinaikkan menjadi 0,5-0,6 mg/kgBB/hari dapat menurunkan proteinuria sebesar 40-50%. Monitor terhadap kreatinin dan elektrolit serum harus dilakukan.³³

Penelitian yang sama telah dilakukan oleh Delucchi dkk.³⁴ pada 13 anak dengan SNRS usia 1,8 – 12 tahun di Chile. Semua anak pada terapi inisial sudah mendapatkan prednison oral 60

mg/m²/hari selama 8 minggu disertai pemberian siklofosamid 2 mg/kgBB/hari selama 8 minggu dan bolus metilprednisolon 1 g/m² sebanyak 5 kali, namun tidak didapatkan remisi. Kemudian SNRS diterapi dengan enalapril 0,2 mg /kgBB/hari (maksimal 30 mg/hari dan dinaikkan setiap bulan 0,1 mg/kg/hari sampai didapatkan reduksi proteinuria 50%. Proteinuria menghilang pada 4 pasien setelah 4-12 bulan terapi enalapril, sedangkan pada pasien lainnya didapatkan penurunan proteinuria sebanyak 80%.

KESIMPULAN

Sindrom nefrotik resisten steroid pada anak, meskipun kejadiannya relatif sedikit tetapi sebagian akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal yang akan menjadi masalah dalam penanganannya. Patogenesis terjadinya resistensi steroid melalui mekanisme imunologi dan/genetik. 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.

DAFTAR PUSTAKA

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. Wiryawati 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. 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.
5. 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.
6. Roth KS, Amaker BH, Chan JCM. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Rev*. 2002;23:237-47.
7. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KD, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105:1242-9.
8. Niaudet P. Nephrotic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 1993;5:174-9.
9. Kelsch RC, Sedman AB. Nephrotic syndrome. *Pediatr Rev*. 1993;14:30-8.
10. Meyers KEC, Kujubu DA, Kaplan BS. Minimal change nephrotic syndrome. Dalam: Neilson EG, Couser WG, penyunting. *Immunologic renal disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. h. 975-92.
11. 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.
12. Antignac C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109:447-9.
13. Wikstrom AC. Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting protein for glucocorticoid responsiveness. *J Endocrinol*. 2003;178:331-7.
14. Obeidova H, Merta M, Reiterova J, Maixnerova D, Stekrova J, Rysava R, dkk. Genetic basis of nephrotic syndrome-review. *Prague Med Report*. 2006; 107(1):5-16.

15. Hinkes BG. NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;18:847-50.
16. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristic at time of diagnostic. *Kidney Int.* 1978;13:159-65.
17. 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.
18. Fydryk 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.
19. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO. *Konsensus tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak.* Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2005.
20. Tulassay T. The nephrotic syndrome-pathophysiology. Dalam: Cochat P, penyunting. *European society for paediatric nephrology handbook.* Switzerland: ESPN, 2002. h. 247-50.
21. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974;2:556-60.
22. Grimbert P, Audard V, Philippe R, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:245-8.
23. Niaudet P. Genetic form of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1313-8.
24. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benssy F, Lee H, Fuchshuber A, dkk. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2000;24:349-54.
25. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:3-22.
26. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Tomaszewska B, Wiercinski R, Stasiak-Barmuta A. Expression of glucocorticoid receptor in mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:778-82.
27. Carlotti APCP, Franco PB, Elias LL, Facincani I, Costa ELC, Foss N, dkk. Glucocorticoid receptors, in vitro steroid sensitivity, and cytokine secretion in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;65:403-8.
28. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr.* 2001;31:275-307.
29. 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.
30. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol.* 2006;26:544-51.
31. Barletta G, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:833-7.
32. Bagga A, Sinha A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *Engl J med* 2007;356(26):2571-2.
33. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:45-50.
34. Delucchi A, Cano F, Rodriguez. Enalapril and prednisone in children with nephritic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:1088-91.