

**Luaran Pada Anak-Anak Dengan Sindroma Nefrotik Sensitif Steroid Di RSUP
PROF. Dr. R. D. Kandou Manado**

Valentine Umboh, Ledy Tandiawan, Adrian Umboh

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi /
Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou Manado
Email : umbohadrian@yahoo.com

ABSTRACT

Background : Nephrotic Syndrome (NS) is the most common kidney disorder in children. Based on therapy, NS consist of steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS). Nearly 50% of children with SSNS have a frequently relapsing (FR) or steroid dependent (SD) course, experiencing steroid toxicities. **Objective :** To examine the outcome in childrens with SSNS at Prof. DR. R.D.Kandou Manado Hospital **Methods :** A retrospective study of patients from January 2013 to December 2017. 123 of patients diagnosed SSNS, from 6 month to 18 years of age admitted in the Pediatric Nephrology clinic of Prof. DR. R.D.Kandou Manado Hospital. We record the clinical and laboratory presentation of these patients from medical records. **Result :** Sample (n=123) children with SSNS. 62 children include inclusion criteria. There are 36(58%) children experience FRNS, and 26(42%) children experience SDNS. The median age of onset was 36 months. The median time to the first relapse was 3 months in FRgroup, and 14 day in SD group. There are 9(25%) children with FR and 6(23%) with SD, experiences SRNS. **Conclusion :** Treatment in the first periode and shorter median time in SSNS is a predictor of FRNS or SDNS. **Keywords :** Nephrotic syndrome, sensitive steroid, steroid resistant, steroid dependent, frequent relap.

ABSTRAK

Latar Belakang : Sindroma Nefrotik (SN) merupakan kelainan ginjal tersering pada anak. Berdasarkan respon terhadap terapi, SN dibagi menjadi Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid (SNSS) dan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNSR). Sebagian besar anak dengan SNSS memiliki kemungkinan terjadi sindrom nefrotik relaps sering (SNSR) atau sindrom nefrotik tergantung steroid (SNDS), dikarenakan mengalami toksisitas steroid **Tujuan :** Untuk melihat luaran dari anak-anak dengan SNSS di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. **Metode :** Penelitian retrospektif, yang dilakukan pada anak-anak dengan diagnosa SNSS dari Januari 2013 sampai dengan Desember 2017, yang dirawat di unit rawat jalan Nefrologi anak bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Data pemeriksaan dan hasil laboratorium diambil dari rekam medis **Hasil :** Sample (n=123) anak dengan SNSS. 62 anak yang termasuk kriteria inklusi. Didapatkan 36 (58%) anak mengalami SN relaps sering, dan 26 (42%) anak mengalami SN dependen steroid. Dengan rata-rata umur onset yaitu 36 bulan. Dan rata-rata waktu kambuh pertama kali adalah 3 bulan pada relaps sering dan 14 hari pada kelompok dependen steroid. Dan didapatkan 9 (25%) anak dengan relaps sering dan 6 (23%) anak dengan dependen steroid mengalami sindrome nefrotik resisten steroid. **Kesimpulan :** Pengobatan adekuat pada episode pertama dan waktu paruh yang singkat pada pengobatan SNSS merupakan prediktor terjadinya SN relaps sering atau SN dependen steroid.

Kata kunci : Sindroma nefrotik, steroid sensitif, resisten steroid, dependen steroid, relaps sering.

Pendahuluan

Anak-anak dengan sindroma nefrotik sensitif steroid (SNSS) merupakan penyakit terbanyak di klinik Nefrologi anak. Terlepas dari kenyataan bahwa prognosis SNSS pada kebanyakan pasien, 60-90% kambuh dan 40-50% relaps sering (SNSR) atau tergantung steroid (SNDS).¹⁻³ Anak-anak dengan SNSR atau SNDS mengalami toksisitas steroid termasuk hipertensi, hiperlipidemia, hiper-glikemia, dan memiliki kualitas buruk secara keseluruhan.⁴ Jadi kami bertujuan untuk mempelajari parameter, faktor penentu sebagai prediksi SNSR atau SNDS.

Metode penelitian

Analisis retrospektif dari catatan medis anak-anak dengan SNSS, di klinik Nefrologi anak Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Hospital dari Januari 2013 sampai desember 2017. Diambil anak-anak usia 6 bulan sampai 18 tahun yang memenuhi syarat untuk studi, yang telah diagnosis SNSS dan di follow up sampai 6 bulan masa pengobatan. Yang di eksklusi anak-anak yang tidak lengkap medikal recordnya, dan putus obat. Kemudian dikelompokkan dalam 2 kategori : sindrom nefrotik relaps sering (SNSR) dan Sindrom nefrotik tergantung steroid (SNDS). Menurut

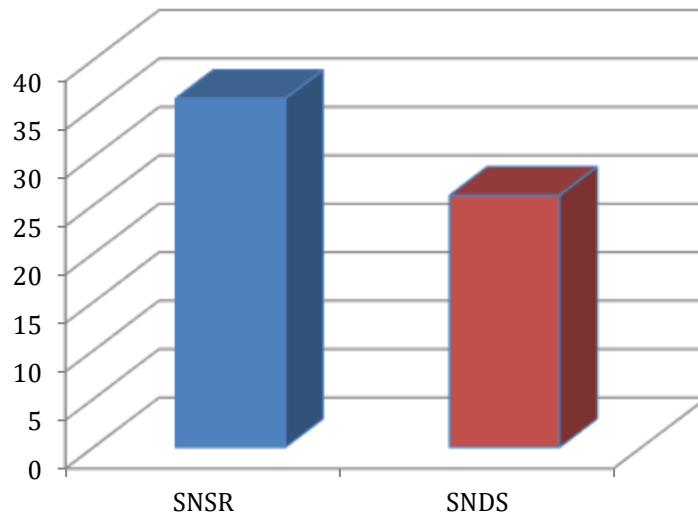
India of Pediatric pedoman Nefrologi (ISPN), SNRS didefinisikan sebagai terjadinya ≥ 2 relaps di 6 bulan awal atau ≥ 3 relaps dalam 12 bulan; SNDS didefinisikan sebagai dua kali berturut-turut kambuh pada penurunan dosis prednisolone atau dalam waktu 14 hari penghentian terapi steroid.¹¹ Perawatan yang adekuat dari episode pertama diberikan prednisolon oral 2 mg/kg/hari selama 6 minggu, diikuti oleh 1,5 mg/kg.¹¹ Variabel kategori dibandingkan dengan tes *Chi-square*. Uni-variabel dan regresi logistik multivariabel digunakan untuk menilai peran faktor risiko yang mungkin (jenis kelamin, usia onset, waktu untuk kambuh pertama, pengobatan yang memadai untuk episode pertama) dalam memprediksi SNSR atau SNDS.

Hasil

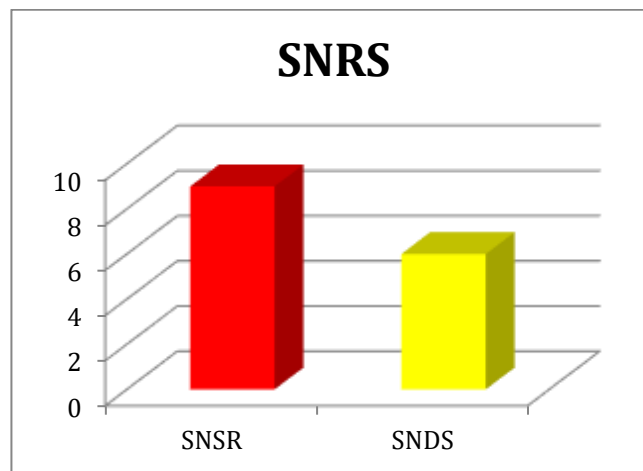
Sample (n=62) anak dengan SN yang termasuk kriteria inklusi, dibagi dalam dua kelompok, terdiri dari 36 (58%) anak dengan SNSR dan 26 (42%) anak dengan SDNS. Waktu median untuk kambuh pertama adalah 3 bulan pada kelompok relaps sering, dan 14 hari pada kelompok steroid dependent. Dan didapatkan 9 (23%) anak dengan SNSR mengalami (sindroma nefrotik resisten steroid) SNRS, dan 9(34%) anak dengan

SNDS mengalami SNRS Analisa regresi multivariabel menunjukkan pengobatan yang adekuat (≥ 12 minggu) pada episode pertama (OR 0,56, 95% CI 0,34-0,91; nilai $p = 0,02$) dan waktu median

yang lebih singkat untuk kambuh pertama (OR 1,04, 95% CI = 1,01-1,08; p value = 0,04) menjadi prediktor relaps sering atau dependent steroid.



Gbr1. 62 anak SNSS didapatkan 36 (58%) anak SNSR dan 26 (42%) anak menderita SNDS.



Gbr 2. 36 anak dengan SNRS 9 (25%) anak menderita SNRS. Dan 26 anak dengan SNDS, 6 (23%) anak menderita SNRS

Diskusi

Sindrom nefrotik (SN) adalah penyakit ginjal yang paling umum ditemukan pada anak-anak, dengan risiko tinggi morbiditas dan mortalitas. Insiden SN pada anak di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2-7 kasus / 100.000 anak / tahun, dengan prevalensi berkisar dari 12-16 kasus / 100.000 anak. Insiden NS di Indonesia adalah 6 kasus / 100.000 / tahun untuk anak-anak berusia <14 tahun di Jakarta. Perbandingan anak laki-laki dan perempuan adalah 3:2. Lebih dari 90% kasus sindrom nefrotik adalah idiopatik.¹ Sebagian besar anak responsif terhadap terapi kortikosteroid, tetapi sekitar 20% anak akan mengembangkan resistansi terhadapnya, di mana anak gagal mencapai remisi lengkap setelah pengobatan awal dengan kortikosteroid.² Dalam studi oleh Bahn et al pada 2001-2011, pada data epidemiologi anak-anak dengan sindrom nefrotik di Eropa dan Asia, ditemukan bahwa kejadian sindrom nefrotik meningkat dari 1,99 / 100.000 anak menjadi 4,71 / 100.000 anak usia 1-18 tahun. Etiologi SN dibagi menjadi 3: kongenital, primer / idiopatik, dan sekunder untuk penyakit sistemik. Proteinuria masif pada SN merupakan hasil dari peningkatan permeabilitas

dinding membran glomerulus. Temuan patologis ini menyebabkan penurunan kadar protein serum, menghasilkan rasio terbalik antara serum albumin dan serum globulin (1:2). Selain itu, hipoalbuminemia terjadi karena katabolisme protein meningkat dalam tubuh dan kebocoran dari ginjal. Kondisi hipoalbuminemia akan memicu hati untuk meningkatkan sintesis albumin, tetapi proses ini tidak optimal. Kondisi ini juga menyebabkan edema dan hiperlipidemia, sebagai kompensasi untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma. Zat kimia darah lainnya yang terbuang karena meningkatnya permeabilitas membran adalah imunoglobulin (Ig), hormon, mineral, elektrolit serum (Na, K, Cl, Mg) dan faktor pembekuan dalam darah. Ini akan memfasilitasi terjadinya trombus dalam pembuluh darah, selain itu hiperlipidemia juga dapat memicu agregasi trombosit yang mengakibatkan mudahnya pembentukan trombus dalam pembuluh darah. Karena ion kalsium dalam aliran darah terikat pada albumin, penurunan dalam tingkat albumin darah pada pasien NS selalu diikuti oleh penurunan kadar kalsium dalam darah. Meskipun kadar total kalsium dalam darah rendah, kondisi ini umumnya tidak memerlukan terapi, karena nilai

kalsium akan kembali normal setelah hipalbuminemia dikoreksi. Seperti dalam kebanyakan penelitian, usia rata-rata onset SN adalah 34 bulan serupa dengan yang dilaporkan oleh Yap et al. dan Constantinescu dkk. Di penelitian ini didapatkan besar dari relaps sering (36/62, sebesar 58%) dibandingkan dengan anak-anak yang tergantung steroid.^{5,9,14} Di antara faktor risiko dibandingkan antara dua kategori sindrom nefrotik yang kambuh, ditemukan bahwa pengobatan yang cukup (prednisone 60mg/m²/d atau 2mg/kg/hari) selama 4-6 minggu diikuti oleh pengobatan alternatif (dosis alternatif 40mg/m² atau 1,5mg/kg); durasi total terapi kortikosteroid minimal 12 minggu memiliki efek perlindungan yang signifikan terhadap kasus RS/DS. Sinha dkk, juga menemukan pengurangan sederhana dalam risiko sering kambuh sebesar 30% dengan pengobatan awal ≥ 12 minggu. Di sisi lain, penelitian terbaru oleh Ali et al, pada 80 anak-anak tidak dapat menunjukkan efek dari durasi pengobatan episode pertama pada SN. Penelitian sebelumnya telah memperkirakan efek pengobatan berkepanjangan (di luar 8-12 minggu) dari episode pertama sindrom nefrotik, menunjukkan risiko yang lebih rendah

dari kambuh berikutnya dengan perpanjangan pengobatan hingga 7 bulan.^{7,15} Namun, studi yang lebih baru dengan tingkat bias yang lebih rendah telah menunjukkan tidak ada manfaat dari memperpanjang terapi di luar 12 minggu.^{14,16} Waktu untuk kambuh pertama, setelah perawatan episode pertama, ditemukan menjadi karakteristik penyakit lain. Studi kami menunjukkan bahwa kambuh pertama yang terjadi dalam waktu 5,5 bulan memiliki sensitivitas hampir 70% untuk memprediksi program sindrom nefrotik SR/DS. Noer dkk, juga telah menemukan kemungkinan peningkatan kasus relaps sering, interval antara respon steroid pertama dan kambuh pertama adalah <3 bulan.¹⁷ Usia yang lebih muda dari onset telah ditunjukkan oleh beberapa penulis sebagai penanda terjadinya SR/DS.^{7,14} Bertentangan dengan laporan ini, penelitian kami, serta studi prospektif dari Australia tidak menemukan hubungan antara usia onset dan pola kambuh penyakit.¹⁸ Tidak seperti beberapa penelitian, pada sebagian besar penelitian lain, termasuk kami, jenis kelamin tidak memiliki kaitan dengan resiko anak-anak dengan sindrom nefrotik.^{5,7,9,14,18} Waktu yang lebih lama untuk mencapai remisi setelah onset sindrom nefrotik

merupakan variabel tambahan yang telah ditunjukkan oleh beberapa penulis menjadi faktor risiko yang signifikan untuk kejadian SR/DS.^{5,6,18,19}

Kesimpulan.

Pengobatan awal dan pendeknya waktu median pada sindrom nefrotik sensitif steroid, merupakan prediktor relaps sering dan tergantung steroid pada sindrom nefrotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* 2011;54:322–8.
2. Mishra OP, Abhinay A, Mishra RN, Prasad R, Pohl M. Can we predict relapses in children with idiopathic steroid-sensitivenephrotic syndrome? *J Trop Pediatr.* 2013;59:343–9.
3. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalavani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2012;49:881–7.
4. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD001533.
5. Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1039–46.
6. Ali SH, Ali AM, Najim AH. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:67–72.
7. Trihono P, Putri ND, Pulungan AB. Prognostic factors and survivals of children with steroid – resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones, Vol.53, No.1, January 2013*
8. Shah KM, Ohri AJ, Ali US. A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian J Nephrol.* 2017 Nov-Dec;27(6):430-434
9. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz B, et al. Long Term Outcome of Steroid Resistant in children. *J Am Soc Nephrol.* 28.2017
10. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:425-32
11. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2012. 1-6
12. THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome.

- Clin J Am SocNephrol. 2016;11:1760-8.
13. Seif EI, Ibrahim EAS, Elhefnawy NG, Salman MI. Histopathological patterns of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Egyptian children: a single center study. *J Nephropathology*. 2013;2:53-60.
 14. Rahman MH, Jesmin T, Muinuddin G. An update of Management of idiopathic nephrotic syndrome: a review article. *Bangladesh J Child Health*. 2013;37:102-21
 15. Sekarwana N, Sambas DR, Hilmanto D, Garna H. Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid. *Buku Ajar Nefrologi Anak Edisi Ketiga*. Jakarta: BP IDAI, 2017; 213-55.
 16. Renda R, Aydog O, Bulbul M, Cakici EK. Children with steroid-resistant nephrotic syndrome: 1 single center study. *Int J Pediatr*. 2016;4:1233-42.
 17. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017;15:1-11.
 18. Kong XY, Yuan H, Fan JM, Li I, Liu TX, Jiang LH. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD005425.
 19. Roy RR, Haque SMS, Mamun AA, Muinuddin G, Rahman MH. Steroid resistant nephrotic syndrome in children: clinical presentation, renal histology, complications, treatment and outcome at Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh. *IOSR J Pharm*. 2014;4:1-7.
 20. Apais P, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. h.2521-7.