

Telaah Perbandingan Panduan Klinis Sindrom Nefrotik Idiopatik Resisten Steroid pada Anak

Sudung Oloan Pardede, Reza Fahlevi, Edwin Kinesya, Eka Laksmi Hidayati, Henny Adriani Puspitasari, Partini Pudjiastuti Trihono
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSCM, Jakarta

Latar belakang. Sebagai salah satu penyakit ginjal anak tersering di dunia, sindrom nefrotik dapat dibedakan menjadi sensitif dan resisten steroid. Penelitian dan tata laksana sindrom nefrotik resisten steroid pada anak terus berkembang. Panduan klinis yang digunakan seringkali berbeda dan bervariasi antar fasilitas kesehatan ataupun negara di dunia.

Tujuan. Membandingkan panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik resisten steroid pada anak.

Metode. Kami menentukan topik dan lingkup bahasan yang akan dibahas. Setelah itu, dilakukan telaah dan perbandingan terhadap empat panduan klinis dari Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2012, Kidney Disease: Improving Global Outcomes tahun 2021, Indian Society of Pediatric Nephrology tahun 2021, dan International Pediatric Nephrology Association tahun 2020. Empat lingkup bahasan kajian antara lain diagnosis, pemeriksaan penunjang, batasan kriteria, dan terapi.

Hasil. Didapatkan beberapa perbedaan mendasar yang ditemukan, antara lain, adanya periode konfirmasi, beberapa istilah baru, anjuran pemeriksaan genetik, serta pilihan utama terapi immunosupresan.

Kesimpulan. Sesudah menelaah panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik resisten steroid dari Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2012 dan panduan klinis baru lainnya, ditemukan beberapa perbedaan dasar. Oleh karena itu, diperlukan pembaharuan konsensus sindrom nefrotik resisten steroid yang disesuaikan dengan bukti ilmiah terbaru serta ketersediaan fasilitas kesehatan dan obat-obatan di Indonesia. **Sari Pediatri** 2023;25(3):137-46

Kata kunci: sindrom, nefrotik, idiopatik, resisten, steroid

Comparison of Practical Guidelines for Steroid Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children

Sudung Oloan Pardede, Reza Fahlevi, Edwin Kinesya, Eka Laksmi Hidayati, Henny Adriani Puspitasari, Partini Pudjiastuti Trihono

Background. As one of the most common kidney disease in children, nephrotic syndrome can be classified into steroid sensitive and resistant. Research and treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children is increasing. Clinical guidelines used may vary among medical center or countries in the world.

Objective. To compare guidelines for treating pediatric patients with steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome.

Methods. We established the scope of discussion and the included guidelines are going under review and comparison among each other. There are four guidelines included for review namely from Ikatan Dokter Anak Indonesia in 2012, Kidney Disease: Improving Global Outcomes in 2021, International Pediatric Nephrology Association in 2020, Indian Society of Pediatric Nephrology in 2021. Four scopes of discussion were developed including diagnosis, further medical examination, classification criteria, and therapy.

Result. Few differences were found such as confirmation period, some new terminologies, genetic examination recommendation, and immunosuppressant's treatment choice.

Conclusion. There are some fundamental difference between steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome guideline by Ikatan Dokter Anak Indonesia in 2012 with others recent practical guideline. It is important to consider updating the consensus of nephrotic syndrome in Indonesia by reviewing recent evidence and adjusted to the availability of drugs and examination facilities in Indonesia. **Sari Pediatri** 2023;25(3):137-46

Keywords: idiopathic, nephrotic, syndrome, steroid, resistant

Alamat korespondensi: Edwin Kinesya, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UI-RSCM Gedung Kiara Lantai 11, Jl. Diponegoro 71, Kec. Senen, Jakarta Pusat 10320. Email: edwin2kinesya@gmail.com

Sindrom nefrotik (SN), merupakan salah satu penyakit ginjal tersering pada anak, ditandai dengan gangguan pada glomerulus dengan proteinuria masif/berat (proteinuria ≥ 40 mg/m² LPB/jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu >2 mg/mg atau dipstik $\geq 2+$), hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dL), edema, dan hiperlipidemia. Manifestasi klinisnya meliputi menurunnya albumin darah (hipoalbuminemia) akibat keluarnya protein melalui urin sehingga menyebabkan klinis bengkak/edema. Jika dibiarkan, sindrom nefrotik dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi yang salah satunya adalah risiko infeksi dengan tingkat mortalitas yang tinggi.¹

Sindrom nefrotik pada anak memiliki insidens sebesar 2-7 tiap 100.000 anak.² Insiden ditemukan lebih tinggi pada populasi etnis dari Asia selatan dan Afrika. Hal ini mungkin berkaitan dengan pengaruh genetik dan/atau lingkungan.^{3,4} Di Indonesia, insiden sindrom nefrotik sebesar enam dari 100.000 anak setiap tahunnya.⁵

Sindrom nefrotik dapat dibedakan menjadi kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder. Sindrom nefrotik kongenital adalah SN yang terjadi pada bayi usia ≤ 3 bulan, SN primer disebabkan adanya gangguan pada glomerulus itu sendiri dan dapat dibedakan secara histopatologis, sedangkan SN sekunder dicetuskan oleh penyebab lain seperti infeksi, obat-obatan, gangguan imunitas, keganasan, dan hiperfiltrasi glomerulus. Klasifikasi baru dari SN adalah SN genetik yang menyebabkan gangguan podosit.¹

Kortikosteroid merupakan terapi awal untuk sindrom nefrotik. Berdasarkan respon terhadap pengobatan steroid, 80% SN merupakan sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) sementara sisanya merupakan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Sindrom nefrotik relaps jarang, relaps sering, dan dependen steroid termasuk dalam kategori sindrom nefrotik sensitif steroid.¹

Karena kasusnya yang sering ditemukan dalam praktik sehari-hari, SN pada anak memiliki implikasi klinis yang besar di bidang nefrologi anak. Sebanyak 13% anak dengan SNRS mengalami penyakit ginjal kronik stadium-3 dan 4,⁶ dan sebanyak 25-52% menjadi penyakit ginjal tahap akhir (*end stage kidney disease*) yang kejadiannya meningkat seiring waktu dengan median waktu penyakit ginjal tahap akhir 2,8 tahun.⁷⁻⁹

Dalam praktik klinis, masih ada perbedaan atau variasi pemeriksaan dan tata laksana SNRS. Hal ini

dapat disebabkan beberapa faktor, seperti ada tidaknya fasilitas pemeriksaan dan pilihan terapi yang tersedia untuk SN. Perkembangan ilmu pengetahuan mengenai SN pada anak terus berkembang untuk meningkatkan kualitas hidup dan luaran pasien. Telaah ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara beberapa panduan praktik klinis SNRS pada anak, yang berasal dari Indonesia maupun internasional.

Metode

Kami melakukan telaah terhadap empat panduan klinis terakhir mengenai SNRS pada anak yang berasal dari UKK nefrologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2012,¹⁰ *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) 2021,¹¹ *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) 2020,¹² serta *Indian Society of Pediatric Nephrology* (ISPN) 2021.¹⁴ Panduan klinis internasional dengan pedoman yang disusun oleh pakar multinasional didapat dari KDIGO dan IPNA merupakan acuan utama di dunia. Selain itu, dengan mempertimbangkan kondisi fasilitas kesehatan, demografi, dan perekonomian maka panduan klinis oleh ISPN menjadi salah satu fokus telaah.

Telaah ini meliputi beberapa lingkup bahasan, yaitu kriteria diagnosis, pemeriksaan penunjang, batasan kriteria, terapi immunosupresan, dan alur tata laksana. Rasionalisasi keputusan panduan klinis juga menjadi pembahasan setiap lingkup pembahasan.

Setiap organisasi menentukan kualitas bukti / *quality of evidence* dalam menyusun panduan klinis masing-masing untuk memberikan anjuran. KDIGO dan ISPN menggunakan "*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*" (GRADE).¹⁵ Sementara IPNA menggunakan penilaian kualitas yang berasal dari *American Academy of Pediatrics*.¹⁶ Selanjutnya, KDIGO membentuk *Evidence Review Team* untuk memeriksa kekuatan bukti tiap rekomendasinya. Tingkat kualitas bukti rekomendasi berupa angka dan huruf dengan pemahaman bahwa level 1 merupakan rekomendasi kuat, dan level 2 untuk rekomendasi lemah. Kualitas bukti A lebih baik daripada B, B lebih baik daripada C, dan C lebih baik daripada D, sementara kualitas bukti X menunjukkan kurang cukup bukti sehingga tidak dapat dikategorikan ke dalam salah satunya.

Hasil

Hasil telaah dirangkum dalam bentuk tabel. mengenai kriteria diagnosis SNRS (Tabel 1). Pemeriksaan penunjang pada Tabel 2. meliputi biopsi ginjal, skrining anggota keluarga, dan pemeriksaan genetik. Tabel 3 membahas setiap batasan kriteria, seperti remisi total, remisi parsial, remisi tetap, relaps, relaps kompleks,

resisten steroid, *late responder*, periode konfirmasi, SNRS sekunder, SNRS respon *calcineurin inhibitor* (CNI), SNRS resisten CNI, SNRS resisten *multi drug*, dan toksisitas steroid. Tabel 4. mengenai terapi SNRS terbagi menjadi periode konfirmasi, CNI, siklofosпамid (CPA), kortikosteroid, *mycophenolate mofetil* (MMF), rituksimab, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi)/ *angiotensin receptor blocker* (ARB).

Tabel 1. Diagnosis SNRS

IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
Tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (<i>full dose</i>) 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu.	Tidak remisi total setelah periode konfirmasi (tambahan 2 minggu setelah 4 minggu terapi prednison dosis standar).	Tidak remisi total setelah 4 atau 6 minggu terapi prednison atau prednisolon dosis standar.	Tidak remisi total setelah terapi prednison dosis 2 mg/kg (60 mg/m ²) setiap hari selama 6 minggu.

Tabel 2. Pemeriksaan penunjang

IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
Biopsi ginjal	Dianjurkan sebelum memulai pengobatan.	Dilakukan saat periode konfirmasi	Terdiagnosis SN pada anak usia ≥12 tahun, penampakan sindromik, SNRS, atau memiliki riwayat keluarga.
	Dianjurkan untuk semua SNRS kecuali SNRS sekunder infeksi/keganasan, atau yang mengarah ke SNRS monogenik		
	Biopsi ginjal diulang jika terjadi penurunan eGFR atau peningkatan proteinuria selama pemantauan dan penggunaan CNI >2 tahun.		
Genetik	-	Pemeriksaan genetik pada SN kongenital, SNRS, penampakan sindromik, atau memiliki riwayat keluarga.	Biopsi ginjal: SNRS, terapi CNI >30-36 bulan atau AKI terkait terapi CNI. Dilakukan kecuali kongenital SN atau telah teridentifikasi SNRS monogenik. Dihindari untuk pasien dengan riwayat resisten steroid dalam keluarga atau dengan gejala ekstrarenal.
	Dilakukan saat periode konfirmasi Untuk semua SNRS primer, SN kongenital (<3 bulan) atau SN infantil (3-12 bulan). Diprioritaskan apabila ada riwayat keluarga, gejala ekstrarenal, dan persiapan transplantasi ginjal. Menggunakan <i>next-generation sequencing (NGS)</i> atau <i>Whole Exome Sequencing (WES)</i> . Tidak direkomendasikan untuk SNRS sekunder.	Dilakukan untuk semua pasien yang baru terdiagnosis SNRS. Pemeriksaan genetik dapat membantu memperjelas penggunaan imunosupresan pada SNRS untuk menghindari potensi efek toksik dari pengobatan.	Direkomendasikan untuk SNRS inisial, SN kongenital, memiliki riwayat resisten steroid dalam keluarga, memiliki gejala ekstrarenal, tidak respon terhadap CNI, persiapan sebelum transplantasi. Tidak dianjurkan pada SNRS sekunder.

Keterangan: SN: sindrom nefrotik, CNI: *calcineurin inhibitor*, AKI: *acute kidney injury*, USG: ultrasonografi, ISK: infeksi saluran kemih, SNRS: sindrom nefrotik resisten steroid.

Tabel 3. Batasan kriteria SN

Kriteria	IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
Remisi total	Proteinuria negatif atau <i>trace</i> (proteinuria < 4 mg/m ² LPB/ jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu.	UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) ≤ 20 mg/mmol (≤ 20 mg/ mg) atau < 100 mg/m ² per hari, atau dipstik urin negatif/ <i>trace</i> selama 3 hari berturut-turut atau lebih.	UPCR urin pagi atau urin 24 jam ≤ 0,2 mg/mg (20 mg/mmol atau negatif/ <i>trace</i> pada dipstik) minimal 3 hari berturut-turut.	Protein urin negatif atau <i>trace</i> (UPCR < 0,2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut (sampel urin pagi).
Remisi parsial	-	UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) antara 0,2-2 mg/mg (20-200 mg/mmol), kadar albumin ≥ 30 g/L.	UPCR urin pagi atau urin 24 jam antara 0,2-2 mg/mg (20-200 mg/mmol), kadar albumin ≥ 3 g/dL (jika ada).	-
Remisi tetap	-	Tidak relaps dalam 12 bulan tanpa terapi.	-	Remisi terjaga atau relaps jarang selama terapi imunosupresan.
Relaps	Proteinuria ≥ 2+ (proteinuria > 40 mg/ m ² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu	Dipstik urin ≥ 3+ (≥ 300 mg/ dL) atau UPCR ≥ 200 mg/ mmol (≥ 2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut dengan/atau tanpa edema pada anak yang sebelumnya mencapai remisi.	Proteinuria berulang, dipstik ≥ 3+ selama 3 hari atau ≥ 1 selama 7 hari.	Proteinuria ≥ 3+ (UPCR > 2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut pada pasien sudah remisi sebelumnya.
Relaps kompleks	-	Relaps yang memerlukan rawat inap karena satu atau lebih kondisi berikut: edema berat, hipovolemia simptomatik/ AKI yang memerlukan infus albumin, trombosis, atau infeksi berat (sepsis, peritonitis, pneumonia, selulitis).	-	Relaps yang menyebabkan komplikasi mengancam nyawa: hipovolemia yang memerlukan perawatan di rumah sakit, infeksi berat (peritonitis, selulitis, atau meningitis), atau trombosis.
Resisten steroid	Tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (<i>full dose</i>) 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu.	Tidak remisi total setelah 4-6 minggu terapi prednison dosis standar.	Tidak remisi total setelah 4 minggu terapi prednison atau prednisolon dosis standar.	Tidak remisi total setelah terapi prednison dosis 2 mg/ kg (60 mg/m ²) setiap hari selama 6 minggu.
<i>Late responder</i>	-	Remisi total selama periode konfirmasi (antara minggu ke-4 sampai 6 terapi PDN) pada sindrom nefrotik awitan baru.	Remisi total setelah 6 minggu.	-
Periode konfirmasi	-	Periode antara minggu ke-4 sampai 6 mulai dari inisiasi PDN pada pasien yang mengalami remisi parsial setelah 4 minggu. Pada periode ini pasien mendapatkan terapi prednison oral dan/ atau MP <i>pulse</i> dan RAASi. Jika pasien tidak mencapai remisi total dalam 6 minggu maka pasien dikatakan SNRS.	-	-

Kriteria	IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
SNRS sekunder	-	SNSS yang mengalami relaps dan tidak mencapai remisi total dalam 4 minggu prednison dosis standar	SNSS pada awal penyakit yang mengalami relaps dan kemudian gagal mencapai remisi setelah 4 minggu terapi dengan prednison atau prednisolon harian dengan dosis standar.	-
SNRS respon CNI	-	-	Remisi parsial setelah 6 bulan terapi dan/atau remisi total setelah 12 bulan terapi dengan CNI dengan dosis dan/atau kadar adekuat.	-
SNRS resisten CNI	-	-	Tidak mengalami remisi parsial setelah 6 bulan terapi dengan CNI dengan dosis dan/atau kadar adekuat.	-
SNRS resisten <i>multi drug</i>	-	-	Tidak adanya remisi total setelah 12 bulan terapi dengan 2 jenis obat <i>steroid-sparing agent</i> dengan mekanisme berbeda pada dosis standar.	-
Toksistas steroid	-	Obesitas/ <i>overweight</i> (baru/perburukan), hipertensi menetap, kelainan perilaku/psikiatri, gangguan tidur, gangguan pertumbuhan tinggi (kecepatan pertumbuhan < persentil 25 dan/atau tinggi badan < persentil 3) pada anak dengan pertumbuhan normal sebelumnya, penampakan <i>cushingoid</i> , <i>striae rubrae distensae</i> , glaucoma, katarak, nyeri tulang, nekrosis avaskuler.	-	Hiperglikemia (gula darah puasa > 100 mg/dL, gula darah setelah makan > 140 mg/dL, atau HbA1C > 5,7%; obesitas (IMT > ekuivalen 27 kg/m ² pada orang dewasa); perawakan pendek (tinggi < -2 SD sesuai usia) dengan kecepatan pertumbuhan tinggi (< -3 SD sesuai usia); peningkatan tekanan intraokular; katarak; miopati; osteonekrosis; atau psikosis.

Keterangan: UPCR: *urine protein creatinine ratio*, SN: sindrom nefrotik, CNI: *calcineurin inhibitor*, CPA: *cyclophosphamide*, PDN: prednison, MMF: mycophenolate mofetil, SNSS: sindrom nefrotik sensitif steroid, SNRS: sindrom nefrotik resisten steroid, MP: metilprednisolon, RAASi: *renin angiotensin aldosteron system inhibitor*, IMT: Indeks Massa Tubuh.

Tabel 4. Terapi SNRS

	IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
Periode konfirmasi	-	Pasien yang tidak mengalami remisi total dalam 4 minggu memasuki periode konfirmasi dengan pemberian PDN oral dengan/tanpa puls MP bersamaan dengan penggunaan ACEi atau ARB sambil dilakukan pemeriksaan genetik dan biopsi ginjal (B).	-	-
<i>Calcineurin inhibitor</i>	Siklosporin memberikan remisi baik namun penggunaan masih jarang atau sangat selektif karena harga yang mahal. Perlu pemantauan: 1. Kadar siklosporin dalam darah dipertahankan antara 150-250 nanogram/mL). 2. Kadar kreatinin darah Biopsi ginjal setiap 2 tahun.	Lini pertama, peroral Jika remisi parsial tercapai, CNI dilanjutkan dengan dosis sama minimal 12 bulan (C) CNI dihentikan/ ditunda jika eGFR < 30 ml/min/1,73m ² (X) atau tidak mencapai remisi parsial dalam 6 bulan (B). Pasien tanpa kelainan genetik merupakan kandidat pemberian immunosupresan lain yaitu CNI selama minimal 6 bulan + ACEi/ARB + penurunan dosis PDN (B).	Lini pertama, peroral CNI diberikan setidaknya 12 bulan untuk menghindari relaps. Dapat diberhentikan apabila pada bulan ke 6 tidak ada setidaknya respon parsial. Siklosporin peroral 5mg/kg/hari (dosis inisial) dalam 2 kali pemberian. Target 12 jam <i>trough level</i> 60-150 ng/ml, target level terendah dan remisi untuk menghindari toksisitas. Takrolimus peroral 0,1 mg/kg/hari (dosis inisial) dalam 2 kali pemberian selama minimal 6 bulan. Target 12 jam <i>trough level</i> 5-10 ng/ml, target level terendah dan remisi untuk menghindari toksisitas.	Lini pertama, peroral Jika terjadi remisi parsial ataupun total, dianjurkan melanjutkan CNI selama paling tidak 24 bulan (2C). CNI dihentikan jika pasien mengalami AKI stadium 2-3 atau eGFR < 60 ml/min/1,73m ² (2C). Siklosporin 3-5 mg/kg/hari dibagi 2 kali pemberian. Takrolimus 0,1-0,2 mg/kg/hari dibagi 2 kali pemberian; maksimum dosis awal 4mg/hari. Tidak direkomendasikan pemberian CNI atau immunosupresan lain pada SNRS monogenik.
CPA	Terapi dengan sitostatik oral: CPA 2-3 mg/kg/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan, atau CPA puls dengan dosis 500-750 mg/LPB melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan yang dapat dilanjutkan tergantung keadaan pasien.	Jika tidak ada CNI, maka dianjurkan penggunaan CPA dengan/tanpa PDN (D).	CPA dapat digunakan hanya jika CNI tidak tersedia.	Jika CNI tidak tersedia, direkomendasikan pemberian CPA (2B). Intravena direkomendasikan, peroral tidak direkomendasikan. Dosis siklofosamid 500-750 mg/m ² intravena, setiap bulan selama 6 bulan.
Kortikosteroid	Menambahkan prednison dosis selang-seling 40 mg/m ² /hari selama pemberian CPA oral, kemudian diturunkan dengan dosis 1 mg/kg/hari selama 1 bulan, dilanjutkan 0,5 mg/kg/hari selama 1 bulan. Pilihan lain: MP <i>pulse</i> 30 mg/kg (maks. 1000 mg) dilarutkan dalam 50-100 mg D5%, diberikan dalam 2-4 jam.	Direkomendasikan penghentian terapi PDN setelah 6 bulan. Pasien tanpa kelainan genetik merupakan kandidat pemberian immunosupresan lain yaitu CNI selama minimal 6 bulan ditambah ACEi/ARB sembari <i>tapering down</i> PDN (B).	Dapat diberikan bersama CNI untuk menginduksi remisi. MP <i>pulse</i> 500 mg/m ² /hari selama 3 hari sebelum memulai CNI. Diikuti dengan <i>alternate day</i> peroral prednison dosis rendah (< 0,25 mg/kg/hari) <i>tapering down</i> selama 6 bulan.	Dapat diberikan prednisolone bersamaan dengan mulainya CNI dengan dosis <i>tapering down</i> . Dosis 1,5 mg/kg selama 4 minggu; 1 mg/kg selama 4 minggu; hingga 0,3-0,5 mg/kgBB selama 6 sampai 9 bulan.

	IDAI 2012	IPNA 2020	KDIGO 2021	ISPN 2021
MMF	Belum direkomendasikan di Indonesia.	Jika pasien mencapai remisi total, dosis CNI diturunkan dan dihentikan setelah 12-24 bulan, kemudian ditukar dengan MMF Jika eGFR <30 ml/min/1,73m ² , dianjurkan pemberian MMF (C).	Pada pasien yang berespon terhadap CNI, pergantian ke MMF untuk menjaga remisi perlu dipertimbangkan untuk mencegah toksisitas CNI jangka panjang. Dosis inisial 1200 mg/m ² /hari peroral dalam 2 kali pemberian selama 1 tahun.	Pada pasien SNRS non-genetik dan tidak berespon terhadap terapi CNI, direkomendasikan pemberian rituksimab atau MMF (2C). Dosis 600-1200 mg/m ² /hari peroral dibagi 2 kali pemberian
Rituksimab	-	Pasien yang gagal mencapai remisi total/parsial dengan CNI (dan tanpa kelainan genetik) dapat dipertimbangkan pemberian rituksimab sebagai terapi lini kedua (C). Jika pasien mengalami resistensi atau intoleransi dengan rituksimab, dianjurkan pemberian ofatumumab dan <i>extracorporeal blood purification therapy</i> .	Manfaat rituksimab terbatas pada SNRS. Intravena 375 mg/m ² diberikan pada hari ke-1 dan ke-8 dapat menyebabkan deplesi sel B komplisit saat ada proteinuria yang <i>nephrotic range</i> .	Pada pasien SNRS non-genetik dan tidak berespon terhadap terapi CNI, direkomendasikan pemberian rituksimab atau MMF (2C). Pada penggunaan CNI berkepanjangan dan relaps dan rekurensi pada allograft (pascatransplantasi ginjal). Dosis 375 mg/m ² setiap minggu selama 2 hingga 4 dosis.
ACEi/ ARB	Dapat ditambahkan ACEi saja atau kombinasi dengan ARB. ACEi: kaptopril 0,3 mg/kgBB diberikan 3 x sehari, enalapril 0,5 mg/kgBB/hari dibagi 2 dosis, lisinopril 0,1 mg/kgBB dosis tunggal. ARB: Losartan 0,75 mg/kgBB dosis tunggal.	Pasien tanpa kelainan genetik merupakan kandidat pemberian immunosupresan lain yaitu CNI selama minimal 6 bulan + ACEi/ARB + penurunan dosis PDN (B). Pasien SNRS monogenik hanya diberikan ACEi/ARB, dan steroid dihentikan. Konseling genetik direkomendasikan pada kasus monogenik (B).	Terapi dengan ACE-i/ARB direkomendasikan bersamaan dengan CNI.	Direkomendasikan semua pasien SNRS mendapatkan terapi ACE-I atau ARB (1B).

Keterangan: SNRS: Sindrom nefrotik resisten steroid, CNI: *Calcineurin inhibitor*, SN: Sindrom nefrotik, CPA: *Cyclophosphamide*, ACEi: *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor*, ARB: *Angiotensin Receptor Blocker*, MP: Metilprednisolon, PDN: Prednison, MMF: *Mycophenolate mofetil*

Pembahasan

Periode konfirmasi direkomendasikan mulai dari minggu ke-4 hingga minggu ke-6 sejak dimulainya pemberian steroid untuk pasien yang tidak mencapai remisi penuh selama empat minggu awal. Periode ini memberikan waktu untuk mengamati respon terhadap steroid sehingga bisa saja menjadi *late responder* serta memulai pengobatan dengan ACEi ataupun ARB. Selain itu, pada periode konfirmasi dianjurkan melakukan pemeriksaan genetik dan/atau biopsi ginjal untuk menentukan diagnosis SNRS monogenik dan pengobatan selanjutnya.¹²

Pemeriksaan genetik awal pada SNRS bermanfaat untuk diagnosis, menentukan terapi (seperti terapi enzim Q10 pada mutasi genetik jenis tertentu), menurunkan/menghentikan terapi imunosupresan, memberikan data untuk konseling genetik, memperkirakan risiko rekurensi setelah transplantasi ginjal,^{17,18} serta manajemen manifestasi ekstrarenal.^{9,19} Saat ini pemeriksaan genetik pada SNRS sudah dilakukan secara luas, terutama di negara-negara maju. Selain itu, dianjurkan pemeriksaan urinalisis pada saudara kandung pasien SNRS untuk mendeteksi adanya kemungkinan kelainan familial.¹²

Penelitian mengenai mutasi genetik pada Asia Tenggara masih sedikit. Indonesia sendiri masih 1 penelitian yang menemukan bahwa sekitar 70% anak dengan SNRS primer mengalami mutasi gen NPHS2.¹³

Biopsi ginjal diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis banding seperti *membranous nephropathy* dan mengonfirmasi podositopati primer yaitu *minimal change disease* (MCD), *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), atau *diffuse mesangial sclerosis* (DMS). Pemeriksaan biopsi juga dapat mendeteksi dan mengetahui derajat atrofi tubulus, fibrosis interstitial, dan glomerulosklerosis sebagai faktor prognosis.^{6,20}

Pada anak dengan SNRS, data menunjukkan terapi CNI lebih superior dibandingkan CPA atau MMF dalam menginduksi remisi. Berdasarkan KDIGO pada tahun 2021,¹¹ mengenai pemberian CNI, siklosporin lebih direkomendasikan pada pasien dengan risiko komplikasi diabetes, sementara takrolimus lebih diutamakan apabila ingin menghindari risiko efek samping kosmetik dari siklosporin terkait dengan efek samping hipertrofi gusi dan hipertrikosis yang dapat terjadi pada penggunaan siklosporin jangka panjang.

Tidak ada bukti yang menyatakan bahwa pemberian prednison berkepanjangan memberikan efek menguntungkan pada SNRS. Steroid berkepanjangan ini justru dapat menyebabkan toksisitas steroid. Oleh karena itu, dianjurkan penurunan bertahap/*tapering off* prednison.^{21,22} Satu penelitian meta-analisis mengenai tanda dan gejala toksisitas steroid oral jangka panjang menemukan bahwa efek samping yang paling sering terjadi yaitu peningkatan berat badan, keterbelakangan pertumbuhan (*growth retardation*), penampilan *cushingoid*; dan yang terberat adalah peningkatan risiko infeksi.²³

Rituksimab dapat digunakan pada pasien SNRS yang tidak mencapai remisi parsial ataupun total. Rituksimab dapat menjadi terapi untuk SNRS dengan resistensi imunosupresan multipel dengan efikasi mencapai hingga 30% untuk remisi total.²⁴⁻²⁶ Namun, rituksimab tidak lebih baik apabila dibandingkan dengan terapi, seperti *plasma exchange* dan *immunoabsorption*.²⁴

Selain itu, terdapat beberapa kontraindikasi dari rituksimab meliputi infeksi hepatitis B, tuberkulosis, atau *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML) yang disebabkan infeksi virus *John Cunningham* (JC). Pemberian infus rituksimab juga dapat menyebabkan reaksi akut seperti angioedema, bronkospasme, dan urtikaria. Oleh karena itu, direkomendasikan dilakukan vaksinasi hepatitis B, premedikasi sebelum pemberian rituksimab serta skrining terhadap hepatitis B, tuberkulosis, dan virus JC sebelum pemberian rituksimab.^{12,27,28}

Pada pasien yang tidak merespon dengan rituksimab maka dapat dipertimbangkan pemberian ofatumumab yang dikombinasikan dengan terapi ekstrakorporeal seperti *plasma exchange*, *immunoabsorption* atau afaresis lipid.¹²

Penggunaan ACEi atau ARB dapat menurunkan progresi terjadinya gagal ginjal kronis dan menurunkan proteinuria dengan cara menurunkan tekanan intraglomerular.^{29,30} Pemberian ACEi/ ARB dengan prednison tanpa tambahan obat lain dapat menyebabkan remisi total pada anak dengan SNRS.³¹ Oleh karena itu, ACEi atau ARB direkomendasikan dimulai empat minggu sejak pemberian inisial steroid. Namun, ACEi atau ARB dapat menyebabkan/ memperberat kondisi gagal ginjal akut seperti pada pasien depleksi volume ataupun gagal ginjal kronis stadium-4.^{32,33} Obat dengan metabolisme non-renal seperti ramipril dan ARB lebih

direkomendasikan karena tidak terakumulasi pada pasien dengan gagal ginjal kronis.³³

Pada SN resisten steroid, dianjurkan untuk mempertahankan berat badan normal sesuai tinggi badannya serta diet rendah lemak jenuh. Dapat dipertimbangkan pemberian obat penurun lipid, seperti inhibitor HMGCoA reduktase (statin) pada kondisi dislipidemia menetap.³⁴

Dalam memperbaharui konsensus SN IDAI, penulis mengusulkan beberapa hal selain yang sudah diusulkan dalam naskah telaah perbandingan panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik sensitif steroid pada anak, sebagai berikut:

1. SNRS: Tidak remisi total setelah 4 minggu terapi prednison dosis standar.
2. *Late responder*: Mengalami remisi total selama periode konfirmasi (antara minggu ke-4 sampai 6 terapi prednison) pada sindrom nefrotik awitan baru.
3. Sindrom nefrotik resisten steroid sekunder: SNSS yang mengalami relaps dan tidak mencapai remisi total dalam 4 minggu prednison dosis standar,
4. SNRS respon CNI: Remisi parsial setelah 6 bulan terapi dan/atau remisi total setelah 12 bulan terapi dengan CNI dengan dosis dan/atau kadar adekuat.
5. SNRS resisten CNI: Remisi parsial setelah 6 bulan terapi dan/atau remisi total setelah 12 bulan terapi dengan CNI dengan dosis dan/atau kadar adekuat
6. SNRS *multidrug resistant*: Tidak adanya remisi total setelah 12 bulan terapi dengan 2 jenis obat *steroid-sparing agent* dengan mekanisme berbeda pada dosis standar.
7. Toksisitas steroid: Obesitas/*overweight* (baru/perburukan), hipertensi menetap, kelainan perilaku/psikiatri, gangguan tidur, gangguan pertumbuhan tinggi (kecepatan pertumbuhan < persentil 25 dan/atau tinggi badan < persentil 3) pada anak dengan pertumbuhan normal sebelumnya, penampakan cushingoid, striae rubra/ distensae, glaucoma, katarak, nyeri tulang, nekrosis avaskuler.
8. Periode konfirmasi: Pasien yang tidak mengalami remisi total dalam 4 minggu memasuki periode konfirmasi dengan pemberian prednison oral dengan/tanpa metilprednisolon puls bersamaan dengan penggunaan ACEi atau ARB sambil dilakukan pemeriksaan genetik dan biopsi ginjal .

Kesimpulan

Perbandingan antara panduan konsensus sindrom nefrotik idiopatik sensitif steroid pada anak, seperti SN IDAI, ISPN, KDIGO, dan IPNA, mengungkapkan perbedaan penting dalam diagnosis dan pengelolaan kondisi ini. Perbedaan mencolok termasuk penggunaan istilah dan kriteria yang berbeda serta pendekatan terhadap terapi, seperti pemeriksaan genetik dan penggunaan cyclosporine A (CNI) atau rituksimab.

Selain itu, panduan ini menyarankan pembaruan SN IDAI dengan memperkenalkan istilah baru, seperti SNRS respon CNI, SNRS resisten CNI, dan SNRS multidrug resistant, untuk mengatasi variasi respons terhadap terapi dengan lebih baik. Hal ini juga menekankan pentingnya identifikasi dan manajemen toksisitas steroid selama perawatan.

Pembaruan panduan ini akan membantu para praktisi medis dan peneliti di Indonesia dalam meningkatkan perawatan dan manajemen sindrom nefrotik idiopatik sensitif steroid pada anak, sesuai dengan perkembangan ilmiah terbaru dan sumber daya medis yang tersedia. Tujuannya adalah memberikan perawatan yang lebih relevan dengan situasi lokal.

Daftar pustaka

1. Pais P, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2016. h. 2521-8.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629-39.
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire. Pediatr Nephrol 2002;16: 1040-4.
4. Seedat YK. Nephrotic syndrome in the Africans and Indians of South Africa. A ten-year study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978;72:506-12.
5. Wila WIGN. Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Indonesia [disertasi]. [Jakarta]: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1992.
6. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, dkk. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:592-600.
7. Mekahli, D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, dkk. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant

- nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525-32.
8. Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, dkk. Rapid response to cyclosporin a and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:245-53.
 9. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: the podonet registry. *Front Pediatr* 2018;6:200.
 10. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO, penyunting. *Tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak*. Edisi kedua. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2012.h.1-3
 11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int* 2021;100:S1–S276.
 12. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, dkk. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;35: 1529–61.
 13. Rachmadi D, Hilmanto D, Idjradinata P, Sukadi A. Mutasi gen NPHS2 (412C□T, 419delG) dan manifestasi klinis sindrom nefrotik resisten steroid anak. *MKB* 2011;43:193-8
 14. Vasudevan A, Thergaonkar R, Mantan M, Sharma J, Khandelwal P, Hari P, dkk. Consensus guidelines on management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2021;58:650–66.
 15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, dkk. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
 16. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004;114:874-7.
 17. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how?. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1802-13.
 18. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how?. *Pediatr Nephrol* 2019;34:195-210.
 19. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Therapeut* 2017;13:S23-8.
 20. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, dkk. Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney Int* 2018;93:1175-82.
 21. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994;125:981-6.
 22. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK. A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Hum Pathol* 2015;46:34-9.
 23. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One* 2017;12.
 24. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, dkk. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1117-24.
 25. Zachwieja J, Silska-Dittmar M, Żurowska A, Drożyńska-Duklas M, Hyla-Klekot L, Kucharska G, dkk. Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019;46:313-21.
 26. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2020;35:17-24.
 27. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:154-69.
 28. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:178.
 29. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, dkk. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with ckd: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67:728-41.
 30. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F, dkk. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2225-33.
 31. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. Effect of fasinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:967-72.
 32. Tullus K. Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Arch Dis Child* 2011;96:881-2.
 33. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, dkk. Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2018;72:873-84.
 34. Prescott WA Jr, Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2004;38:2105-14.