
Hubungan Aspek Klinis dan Laboratorium pada Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid dan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid

Adrian Umbob

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi /Rumah Sakit Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado

Latar belakang. Sindrom 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 (SNRS). Gambaran histopatologik merupakan baku emas untuk menentukan diagnosis, tetapi tidak selalu dapat dilakukan karena bersifat invasif.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara berbagai aspek klinis dan laboratorium, yaitu jenis kelamin, umur, berat badan lahir (BBL), hipertensi, kadar kolesterol serum dan albumin antara SNSS dan SNRS yang mendapat terapi steroid.

Metode. Penelitian retrospektif analitik dilakukan pada pasien SNSS dan SNRS yang dirawat, dari Januari 2007 sampai dengan Desember 2011 di Divisi Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/BLU RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado. Data dikumpulkan dari data rekam medik, meliputi identitas, tekanan darah, kadar kolesterol serum, dan albumin. Analisis univariat dengan uji X^2 , pengujian hubungan berbagai variabel secara bersama-sama digunakan analisis regresi logistik.

Hasil. Terdapat 45 anak dengan sindrom nefrotik yang diikutsertakan dan dibagi ke dalam dua kelompok, terdiri dari 30 anak dengan SNSS dan 15 anak dengan SNRS. Tidak didapatkan perbedaan pada jenis kelamin ($p=1,000$), umur onset ($p=0,247$), berat badan lahir ($p=0,259$), tekanan darah sistole ($p=0,671$), tekanan darah diastole ($p=0,380$), kadar kolesterol ($p=0,529$), kadar albumin ($p=0,350$) antara dua kelompok.

Kesimpulan. Tidak ada perbedaan antara jenis kelamin, umur, BBL, hipertensi, kolesterol dan albumin pada pasien SNSS dan SNRS yang mendapat steroid. **Sari Pediatri** 2013;15(3):133-6.

Kata kunci: aspek klinis, kolesterol, albumin, SNSS, SNRS

Alamat korespondensi:

Prof. Dr. Adrian Umbob, Sp.A(K). Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSU Prof. R. D. Kandou, Manado. Jl. Raya Tanawangko Malalayang, Manado, SULUT. Telp. (0431) 821652. E-mail: adrianumbob@idai.or.id

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kelainan ginjal yang paling sering pada anak-anak. Sindrom nefrotik ditandai kumpulan manifestasi klinis yaitu proteinuria masif (lebih dari $3,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2$ luas permukaan tubuh per hari), hipalbuminemia (kurang dari 3 g/dl), edema, hiperlipidemia, lipiduria, hiperkoagulabilitas.^{1,2}

Sindrom nefrotik secara klinis dibedakan menjadi SN kongenital, primer (idiopatik) dan sekunder. Pada anak, sebagian besar merupakan SN kelainan minimal (SNKM) dan berespon terhadap terapi steroid.^{1,2} Biopsi ginjal merupakan baku emas untuk menentukan diagnosis dan prognosis SN, tetapi karena bersifat invasif maka ahli nefrologi anak sering mengklasifikasikan SN berdasarkan respons terhadap pengobatan steroid, yaitu sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).^{3,4} *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* membuat panduan gambaran klinis dan laboratorium untuk memperkirakan jenis lesi pada anak yang menderita SN. Gambaran klinis dan laboratorium tersebut adalah usia saat serangan pertama, jenis kelamin, hipertensi, hematuria, rerata kadar kreatinin, komplemen C3, dan kolesterol serum.⁵ Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara berbagai gambaran klinis dan laboratorium secara bersamaan dengan respons terhadap pengobatan steroid (SNSS dan SNRS).

Metode

Penelitian retrospektif analitik dilakukan untuk menilai hubungan aspek klinis dan laboratorium pada anak dengan SNSS dan SNRS. Subjek penelitian adalah pasien SNSS dan SNRS yang dirawat di Subbagian Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Prof. Dr. R.D Kandou Manado mulai Januari 2007 sampai dengan Desember 2011. Kriteria inklusi adalah usia 1-14 tahun dan memiliki catatan medis lengkap. Kriteria eksklusi adalah subjek yang menderita gagal ginjal akut atau kronik, penyakit kronik lainnya seperti malnutrisi berat, tuberkulosis paru, dan

keganasan. Sampel untuk tiap kelompok SNSS dan SNRS diambil secara sekunder dari catatan medis secara retrospektif mulai bulan Januari 2007 sampai dengan Desember 2011. Data yang diambil berupa identitas, tekanan darah, kadar kolesterol serum, dan albumin. Data diolah dengan program IBM SPSS statistik 20. Hubungan masing-masing faktor tersebut dengan respons terhadap pengobatan steroid dianalisis secara univariat menggunakan uji X^2 , untuk menguji hubungan berbagai variabel digunakan analisis regresi logistik.

Hasil

Tigapuluh pasien SN sensitif steroid dan 15 pasien SN resisten steroid memenuhi kriteria inklusi. Dari karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin terlihat bahwa baik pada kelompok SNRS (9/15) maupun SNSS (18/30) jumlah anak laki-laki lebih banyak dibanding perempuan.

Tabel 1 memperlihatkan analisis variabel pada sindrom nefrotik sensitif steroid dan resisten steroid. Tabel ini memperlihatkan rerata, simpang baku, 95% IK dan median pada variabel usia, berat badan lahir, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar kolesterol dan kadar albumin pada sindrom nefrotik sensitif steroid dan sindrom nefrotik resisten steroid. Hubungan antara variabel tersebut terlihat dengan kejadian SNSS ataupun SNRS, tetapi setelah diuji secara statistik dengan analisis regresi logistik ternyata tidak ada variabel yang memperlihatkan hasil yang bermakna (Tabel 2), untuk variabel umur didapatkan nilai $p=0,247$, jenis kelamin $p=1,000$, berat badan lahir $p=0,259$, tekanan darah sistolik $p=0,671$, tekanan darah diastolik $p=0,380$, kadar kolesterol $p=0,529$, dan kadar albumin $p=0,350$.

Tabel 1. Analisis variabel pada sindrom nefrotik sensitif steroid dan resisten steroid

Variabel	Kelompok	
	SNSS (n=30)	SNRS (n=15)
Umur, (rerata (SB); 95%IK)	6,94 (3,432); 5,66-8,22	8,19 (3,352); 6,34-10,05
Berat badan lahir (rerata (SB); 95%IK)	3,060 (537,9); 2,859-3,260	2,873 (475,7); 2,609-3,136
Tekanan darah sistolik (rerata (SB); 95%IK)	111,6 (18,02); 104,9-118,4	110,0 (16,81); 104,6-123,3
Tekanan darah diastolik (rerata (SB); 95%IK)	74,17 (14,50); 68,75-79,58	69,33 (21,86); 57,22-81,44
Kolesterol (rerata (SB); 95%IK)	417,23 (173,05); 352,61-481,85	453,40 (204,63); 340,07- 566,73
Albumin (rerata (SB); 95%IK)	1,95 (0,754); 1,673-2,237	2,192 (0,893); 1,697-2,687

Tabel 2. Analisis univariat berbagai variabel antara SNSS dan RS

Variabel	Koefisien regresi	Nilai p
Umur	0,113	0,247
Jenis kelamin	0,000	1,000
Berat badan lahir	-0,001	0,259
Tekanan darah sistolik	0,008	0,671
Tekanan darah diastolik	-0,018	0,380
Kolesterol	0,001	0,529
Albumin	0,367	0,350

Pembahasan

Beberapa faktor telah diketahui dapat dipergunakan dalam memperkirakan jenis lesi dan respons terhadap pengobatan steroid pada sindrom nefrotik, yaitu usia saat serangan pertama, jenis kelamin, hipertensi, kadar albumin, kolesterol, kreatinin, kadar komplemen C3 serum, serta ada atau tidaknya hematuria.⁵ Pada penelitian kami, faktor-faktor yang berperan terhadap SNRS dan SNSS yang diikutsertakan dalam analisis adalah usia, berat badan lahir, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar kolesterol dan kadar albumin, sesuai dengan penelitian sebelumnya. Namun, pada penelitian kami, setelah dilakukan analisis univariat tidak didapatkan hasil yang bermakna.

Sejumlah faktor termasuk faktor genetik, hemodinamik, metabolik dan gangguan imunologis berhubungan dengan kejadian hipertensi, diabetes mellitus (DM) dan penyakit ginjal. Pada *intrauterine growth retardation (IUGR)* dan berat badan lahir rendah pertumbuhan ginjal tidak sebaik pertumbuhan organ tubuh lainnya, sehingga ukuran ginjal tampak lebih kecil saat lahir dan merupakan faktor non-imunologis yang berperan dalam patogenesis kejadian penyakit tersebut. Jumlah nefron yang sedikit pada bayi dengan berat badan lahir rendah diperkirakan sebagai penyebab terjadinya kelainan ginjal.^{6,7} Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa berat badan lahir <2500 gram ataupun >2500 gram tidak menunjukkan perbedaan. Penelitian Plank dkk⁸ menunjukkan bahwa bayi berat lahir rendah kecil untuk masa kehamilan (bayi berat lahir rendah KMK) lebih banyak terjadi pada SNRS dibandingkan dengan SNSS. Plank dkk⁸ menyimpulkan bahwa bayi berat lahir rendah KMK berhubungan dengan perjalanan sindrom nefrotik yang lebih buruk. Kekurangan sejumlah nefron pada bayi berat lahir rendah KMK diduga merupakan dasar mekanisme etiopatogenesis kelainan ginjal tersebut.

Pengalaman klinik dijumpai, anak (<16 tahun) paling sering menderita nefropati lesi minimal (75%-85%) dengan umur rata-rata 2,5 tahun, 80% <6 tahun saat diagnosis dibuat dan laki-laki lebih banyak daripada perempuan.² Penyebab sindrom nefrotik belum diketahui dengan pasti, tetapi dari beberapa penelitian diketahui bahwa kelainan ini berhubungan dengan kelainan pada klon sel T yang menyebabkan disfungsi sel podosit glomerulus.^{2,9} Penelitian kelainan genetik pada anak dengan sindrom nefrotik menunjukkan mutasi pada gen yang mengkode protein podosit. Diduga bahwa sindrom nefrotik terjadi karena gangguan imunitas selular melalui pembentukan klon sel T abnormal yang menghasilkan mediator kimia (limfokin) sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran basalis dan menyebabkan proteinuria. Klon sel T abnormal diduga terdapat pada kelenjar timus yang akan mengalami ablasi saat usia pubertas, hal ini menjelaskan penyebab insiden sindrom nefrotik sensitif pada usia kurang dari 6 tahun tinggi, usia lebih dari 6 tahun cenderung bersifat resisten steroid.⁹ Dalam penelitian kami setelah diuji secara statistik menunjukkan tidak ada perbedaan kejadian SNSS dan SNRS pada umur <6 tahun dan >6 tahun.

Sindrom nefrotik didapatkan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 1,5:1.² Literatur lain menyebutkan insiden SN idiopatik pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan 2:1 sampai 3:2, dan terbanyak pada umur 2-6 tahun.¹⁰ Kami tidak mendapatkan perbedaan kejadian SNSS dan SNRS pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Jika insiden sindrom nefrotik dihubungkan dengan letak klon sel T abnormal dan karena gangguan timus lebih sering terjadi pada anak laki-laki, maka hal tersebut dapat menjelaskan mengapa sindrom nefrotik lebih banyak terjadi pada anak laki-laki.²

Hipertensi pada sindrom nefrotik terjadi akibat retensi natrium dan air intrarenal. Hipertensi juga dihubungkan dengan jumlah nefron seperti yang didapatkan pada bayi IUGR atau bayi dengan KMK cenderung didapatkan peningkatan tekanan darah.^{1,11} Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa kejadian hipertensi tidak berhubungan dengan SNRS dan SNSS.

Keterbatasan penelitian kami adalah tidak adanya data mengenai gambaran histopatologik pada kedua kelompok karena tidak dilakukan biopsi. Selain itu, prosedur pengukuran tekanan darah harus dilakukan dengan benar. Pencapaian nilai kemaknaan

memerlukan jumlah sampel yang lebih besar. Kami hanya mendapatkan 45 sampel. Penelitian sebelumnya oleh Wisata dkk⁵ di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung pada tahun 2010 terhadap 76 orang anak juga mendapatkan hasil tidak ada hubungan bermakna antara kejadian hipertensi pada SNSS dan SNRS.

Proteinuri yang merupakan kelainan dasar SN sebagian besar berasal dari kebocoran glomerulus (proteinuri glomerular) dan hanya sebagian kecil berasal dari sekresi tubulus (proteinuri tubular). Perubahan integritas membran basalis glomerulus menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein plasma dan protein utama yang diekskresikan dalam urin adalah albumin. Derajat proteinuri tidak berhubungan langsung dengan keparahan kerusakan glomerulus. Pada nefropati lesi minimal, proteinuri disebabkan terutama oleh hilangnya *charge selectivity*, sedangkan pada nefropati membranosa disebabkan terutama oleh hilangnya *size selectivity*.^{1,5} Kami tidak mendapatkan hubungan bermakna kadar albumin serum pada kejadian SNSS dan SNRS.

Pada sindrom nefrotik patogenesis kenaikan lipid dan lipoprotein sangat kompleks. Peningkatan sintesis lipoprotein lipid distimulasi oleh penurunan albumin serum dan penurunan tekanan onkotik. Menurunnya klirens lemak dalam darah akibat berkurangnya enzim lipase sebagai katalisator lemak yang ikut bocor apabila terjadi kelainan pada tubulus, juga menerangkan terjadinya hiperkolesterolemia pada pasien sindrom nefrotik.^{1,5} Kadar kolesterol serum total pada kedua kelompok penelitian juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna.

Kesimpulan

Kami menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan beberapa aspek klinis, yaitu jenis kelamin, umur, berat badan lahir, hipertensi, kadar kolesterol serum, dan kadar albumin dengan respons pengobatan sindrom nefrotik sensitif steroid atau sindrom nefrotik resisten steroid.

Daftar pustaka

1. Wirya W. Sindrom nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. Buku ajar nefrologi anak. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009. h.381-426.
2. Paola M, Moreno R, Garcia P. Characteristics of idiopathic nephrotic syndrome at an unusual age in a tertiary-level pediatric hospital in Guadalajara, Jalisco, Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:250-6.
3. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.
4. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, Sharma A, Gupta RK, Singh U, dkk. Steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics* 2006;43:55-60.
5. Wisata L, Prasetyo D, Hilmanto D. Perbedaan aspek klinis sindrom nefrotik resisten steroid dan sensitif steroid pada anak. *Maj Kedokt Indon* 2010;60:559-63.
6. Wani M, Kalra V, Agarwal SK. Low birth weight and its implication in renal disease. *JAPI* 2004;52:649-52.
7. Hallan SI, Euser AM, Irgens LM, Finken MJJ, Holmen J, Dekker FW. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:10-20.
8. Plank C, Ostreicher I, Dittrich K, Waldherr RE, Voigt M, Amann K, dkk. Low birth weight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1881-9.
9. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome: An update of patchwork. *Current Pediatr Reviews* 2009;5:56-64.
10. Chowdhury EUA, Huq MN, Jaigirdar MA. Pattern of nephrotic syndrome in children admitted in Bangladesh medical college hospital. *Bangladesh Med. Coll J* 2010;15:67-73.
11. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Denton RD, Amann K. Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2557-64.