

Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Sindroma Nefrotik

Elli Arsita

Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat korespondensi : elliarsita@gmail.com

Abstrak

Sindroma nefrotik (SN) merupakan salah satu manifestasi klinik dari glomerulonefritis (GN) yang ditandai dengan edema anasarka, proteinuria masif ($\geq 3,5$ g/hari), hipoalbuminemia ($<3,5$ g/dl), hiperkolesterolemia, dan lipiduria. Sindroma nefrotik dapat disebabkan oleh GN primer dan sekunder akibat infeksi, keganasan, penyakit jaringan penghubung, obat atau toksin, dan akibat penyakit sistemik misalnya pada lupus eritematosus sistemik, dan diabetes melitus. Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan urin termasuk pemeriksaan sedimen perlu dilakukan dengan cermat. Pemeriksaan kadar albumin dalam serum, kolesterol, dan trigliserida juga membantu penilaian terhadap SN. Pemeriksaan serologik dan biopsi ginjal sering diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan penyebab GN sekunder. Pengobatan SN terdiri atas pengobatan spesifik yang ditujukan terhadap penyakit dasar dan pengobatan non-spesifik untuk mengurangi proteinuria, mengontrol edema, dan mengobati komplikasi.

Kata kunci : sindrom nefrotik, glomerulonefritis, lupus

Diagnostic Approach and Management of Nephrotic Syndrome

Abstract

Nephrotic syndrome is one of glomerulonephritis (GN) clinical manifestations, characterized by oedem anasarka, massive proteinuria (≥ 3.5 g/day), hypoalbuminemia (<3.5 g/dL), hypercholesterolemia, and lipiduria. Nephrotic syndrome can be caused by primary GN and secondary GN by infection, malignancy, connective tissue disease, drugs or toxin, systemic disease such as systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus. Anamnesis, physical examination, and urine examination should be carried out accurately. Albumin, cholesterol, trigliseride examination can help nephrotic syndrome evaluation. Serologic and kidney biopsy are needed to diagnose the syndrome and exclude the etiology of secondary GN. Specific therapy of nephrotic syndrome aims to treat the cause of the disease, whereas non specific treatment aims at reducing proteinuria, oedem control, and treating the complications.

Keywords : nephrotic syndrome, glomerulonephritis, lupus

Pendahuluan

Sindroma nefrotik (SN) merupakan salah satu manifestasi klinik glomerulonefritis (GN) ditandai dengan edema anasarka, proteinuria masif ($\geq 3,5$ g/hari), hipoalbuminemia ($<3,5$ g/dl), hiperkolesterolemia, dan lipiduria. Pada proses awal atau SN ringan untuk menegakkan diagnosis tidak semua gejala tersebut harus ditemukan. Proteinuria masif merupakan tanda khas SN, tetapi pada SN yang berat yang

disertai kadar albumin serum rendah, ekskresi protein dalam urin juga berkurang. Proteinuria juga berkontribusi terhadap berbagai komplikasi yang terjadi pada SN. Hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria, gangguan keseimbangan nitrogen, hiperkoagulabilitas, gangguan metabolisme kalsium, tulang, dan hormon tiroid sering dijumpai pada SN. Umumnya pada SN fungsi ginjal normal kecuali sebagian

kasus yang berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Pada beberapa episode, SN dapat sembuh sendiri dan menunjukkan respons yang baik terhadap terapi steroid, tetapi sebagian lain dapat berkembang menjadi kronik.¹⁻⁴

Sindroma nefrotik dapat disebabkan oleh GN primer atau sekunder akibat infeksi, keganasan, penyakit jaringan penghubung, obat atau toksin, dan akibat penyakit sistemik. Glomerulonefritis primer / idiopatik merupakan penyebab SN yang paling sering. Penyebab sekunder akibat infeksi yang sering dijumpai misalnya pada GN pascainfeksi streptokokus atau infeksi virus hepatitis B, akibat obat misalnya obat antiinflamasi non-steroid atau preparat emas organik, dan akibat penyakit sistemik misalnya pada lupus eritematosus sistemik dan diabetes melitus.¹⁻²

Berdasarkan pemikiran bahwa penyebab SN sangat luas maka anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan urin termasuk pemeriksaan sedimen perlu dilakukan dengan cermat. Pemeriksaan kadar albumin dalam serum, kolesterol, dan trigliserida juga membantu penilaian terhadap SN. Anamnesis penggunaan obat, kemungkinan berbagai infeksi, dan riwayat penyakit sistemik lain perlu diperhatikan. Pemeriksaan serologik dan biopsi ginjal sering diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan penyebab GN sekunder. Pemeriksaan serologik sering tidak banyak memberikan informasi dan biayanya mahal. Karena itu sebaiknya pemeriksaan serologik hanya dilakukan berdasarkan indikasi yang kuat.¹⁻⁴

Pengobatan SN terdiri atas pengobatan spesifik yang ditujukan terhadap penyakit dasar dan pengobatan non-spesifik untuk mengurangi proteinuria, mengontrol edema, dan mengobati komplikasi. Diuretika disertai diet rendah garam dan tirah baring dapat membantu mengontrol edema. Furosemid oral dapat diberikan dan bila resisten dapat dikombinasi dengan tiazid, metalazon, dan/atau asetazolamid. Kontrol proteinuria dapat memperbaiki hipoalbuminemia dan mengurangi risiko komplikasi yang ditimbulkan. Pembatasan asupan protein 0,8-1,0 g/kg BB/hari dapat mengurangi proteinuria. Risiko tromboemboli pada SN meningkat dan perlu mendapat penanganan. Walaupun pemberian antikoagulan jangka panjang masih kontroversial, tetapi pada satu

studi terbukti memberikan keuntungan. Dislipidemia pada SN belum secara meyakinkan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, tetapi bukti klinik dalam populasi menyokong pendapat perlunya mengontrol keadaan ini. Obat penurun lemak golongan statin seperti simvastatin, pravastatin, dan lovastatin dapat menurunkan kolesterol LDL, trigliserida, dan meningkatkan kolesterol HDL.¹⁻²

Ilustrasi Kasus

Pada tanggal 20 Desember 2009, seorang laki-laki, 16 tahun, datang ke rumah sakit dengan keluhan utama seluruh badan bengkak sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit.

Sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit pasien mendadak bengkak seluruh tubuh. Awalnya disadari saat bangun tidur, wajah terutama mata bengkak, kaki membengkak lalu seluruh tubuh membengkak, sisi kanan sama dengan sisi kiri disertai perut membuncit. Pasien mengeluh sesak napas bila tidur telentang sehingga tidur memakai 1-2 bantal, lebih enak miring daripada telentang. Pasien tidak mengeluh sesak saat beraktivitas maupun terbangun malam karena sesak. Sesak napas semakin memberat satu hari sebelum masuk rumah sakit, sesak terus-menerus sepanjang hari, sesak sedikit berkurang dengan beristirahat. Buang air kecil agak berkurang, semakin berkurang satu hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien tidak mengeluh nyeri saat buang air kecil, air seni tidak berwarna merah, tidak pernah kencing batu, dan buang air besar normal. Pasien juga mengeluh batuk dengan dahak yang sulit keluar, kadang dahak keluar berwarna kehijauan, sering sakit tenggorokan, sering batuk pilek. Pasien mengeluh mual muntah lima kali dalam sehari masing-masing setengah gelas aqua. Pasien tidak mengeluh demam dan menyangkal riwayat bengkak sebelumnya. Pasien tidak ada riwayat rambut rontok, sering sakit persendian, kulit kemerahan bila kena sinar matahari, sering sariawan yang banyak di mulut. Sering haus, sering minum, sering lapar, sering kencing disangkal. Riwayat minum obat-obatan disangkal, hanya pernah minum obat turun panas dan obat flu dari warung.

Pasien menyangkal adanya sakit kuning, kencing manis, alergi obat, hipertensi, sakit jantung, rematik, dan asma.

Tidak ada anggota keluarga yang menderita kencing manis, sakit kuning, hipertensi, jantung, kanker, keganasan, rematik, dan penyakit ginjal. Tidak ada keluarga yang pernah bengkak seluruh tubuh seperti pasien.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, compos mentis. Berat badan pasien 57 kg, tinggi badan 160cm. Tekanan darah 130/80 mmHg, Nadi 100x/menit, pernapasan 24x/menit, suhu 36,8°C. Mata : konjungtiva pucat, sclera tidak ikterik, terdapat edema palpebra superior bilateral. Telinga hidung tenggorokan dalam batas normal, leher JVP 5-2 cm H₂O, kelenjar getah bening tak teraba. Jantung : BJ I-II Normal reguler, tidak ada murmur maupun gallop, paru vesikuler, terdapat ronkhi basah halus basal bilateral, tidak ada *wheezing*. Abdomen : buncit, tegang, hepar, lien, ginjal sulit dinilai, *ballotement* sulit dinilai, bising usus normal, *shifting dullness* positif. Ekstremitas : akral hangat, edema pitting bilateral.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan Hemoglobin 9,8 g/dL, Hematokrit 30 %, Lekosit 13.310/uL, Trombosit 620.000/uL, Netrofil 63,3%. Gula darah sewaktu 101 g/dL, Natrium 134,4 mmol/L, Kalium 3,95 mmol/L, Albumin 1,1 g/dL, Ureum 40 g/dL Creatinin 2,2mg/dL. UL kuning keruh, BJ 1,020, pH 6,5, protein (+++), Glukosa(++), keton(-), bilirubin(-), urobilinogen 0,2, nitrit(-), arah samar +, lekosit 20-30/LPB, eritrosit 1-2/LPB, sel epitel (+), silinder granular cast 2-4/LPB silinder hyaline 0-1/LPB, bakteri(-), kristal (-). Rontgen thorax PA menunjukkan CTR sulit dinilai, kesan edema paru (+), infiltrat (+/+).

Dari data-data di atas didapatkan kesimpulan masalah pada pasien ini yaitu edema anasarka suspek sindroma nefrotik, *community acquired pneumonia*, sindroma dispepsia dengan *intake* sulit, anemia normositik normokromik *et causa anemia on chronic disease*, trombositosis reaktif, hipoalbuminemia, dan *acute kidney injury*.

Rencana diagnosis pada pasien ini antara lain profil lipid, *creatinine clearance* ukur, protein urin kuantitatif, hemostasis, ANA(*anti nuclear antibody*), Anti ds DNA, C3, C4, sputum gram, BTA(basil tahan asam) 3x kultur resistensi, SGOT, SGPT, HBsAg, Anti-HCV, ASTO, Cholinesterase, USG ginjal, biopsi ginjal.

Rencana terapi pada pasien ini yaitu *bedrest*, O₂ nasal kanul 3L/mnt, inhalasi

Ventolin:Bisolvon:Normal Saline 1:1:1 ml/6jam, restriksi cairan 600-700 cc/24 jam, ukur minum urin *balance* cairan -300cc/24 jam. Diet lunak 1700 kkal/hari, protein 0,8 g/kgBB/hari. *Ceftriaxone* 1x2g iv, *Omeprazole* 1x40 mg iv. *Furosemide* 1x2ampul iv, *Ambroxol* 3xC1, *Paracetamol* 3x500mg, *Captopril* 2x 12,5mg.

Pada perawatan hari ke-3 didapatkan hasil laboratorium Trigliserida 164 g/dL, kolesterol total 319 g/dL, HDL 53 g/dL, dan LDL 226 g/dL. Dipikirkan hiperlipidemia berkaitan dengan sindroma nefrotik. Terapi ditambah *Simvastatin* 1 x 20 mg.

Pada perawatan hari ke-9 didapatkan hasil laboratorium HBSAg (-), anti HCV (-), GD 2 jam postprandial 79, Albumin 1,0 g/dL ureum 59 mg/dL, creatinin 2,2 mg/dL. Protein urin kuantitatif 20,0 g/24jam volume urin 800cc, diuresis 0,556 cc/mnt, TB 165 cm, BB 59 kg, luas permukaan tubuh 1,64, Ureum 64, kreatinin 2,0, kreatinin urin 76,9, *creatinin clearance* 22,53. BTA II tidak ditemukan, CHE (cholinesterase) 11,66 KU/L(5,32-12,92). PT 11,1 Kontrol 10,4. APTT 50,2 kontrol 33,6 = 1,49 x. Fibrinogen 606,2, D Dimer 2300ug/L.

Hari perawatan ke-10, USG ginjal sesuai gambaran sindroma nefrotik, ascites (+).

Hari ke-15 Albumin 1,2, ANA (-), Anti ds DNA (-), C3 komplemen 132,81mg/dl (90-180), C4 komplemen 34,45mg/dl. Hari ke 16 : AGD (5/1/10) pH 7,343, pCO₂ 31,5, pO₂ 94,1, HCO₃ 16,7, saturasi O₂ 96,9 %. Na138, K 3,12, Cl 102,0. Ur 79 , Cr 1,5 . Leukosit 16190, Hb 9,1, Ht 28, MCV 87,5, MCH 28,3 Trombosit 599.000. BT 3', CT 8', PT 10,2, kontrol 10,8, APTT 43,2 kontrol 32,7. 6/2/10 Alb 1,2.

Hari perawatan ke-22 (11/2/10) ASTO (-) SGOT 21, SGPT 24, Ur 52, Cr 0,8, Trigliserid 285, Kolesterol total 469, HDL 71, LDL 311.

Pasien mulai mendapatkan terapi injeksi metil prednisolon pada tanggal 31 Desember 2009 pada hari perawatan ke-11.

Pasien mulai ditangani oleh penulis pada tanggal 4 Januari 2010 pada hari ke-15 perawatan. Saat diterima pasien masih edema anasarka, BB 60 g, TB 165 cm, mengeluh muntah 3x1gelas aqua. Pasien diterima dengan masalah sindroma nefrotik dipikirkan glomerulonefritis primer, pneumonia, *acute kidney injury* pada SN, anemia, trombositosis reaktif. Pasien diberikan terapi *bedrest* ½ duduk, mobilisasi bertahap, IVFD venflon

saja, batasi minum 800 cc/24jam, ukur minum urin *balance cairan* -500cc/24jam, diet 1773 kkal, protein 40 mg + ekstra putih telur enam butir/hari (17 g protein setara *protein loss* ginjal 17 g/24 jam pada hari ke-18), rendah garam 2 g/hari, rendah kolesterol <600 g/hari. *Ceftriaxone* 1x2g i.v. *Ambroxol* 3xC1, Inhalasi V:B:NS 1:1:1 /6jam. *Captopril* 2x12,5 mg. *Furosemide* 2x2ampul. *Ranitidin* 2x1ampul, *Methylprednisolon* 2x62,5mg i.v., sampai 19 hari dari hari perawatan ke 11-29. *Domperidon* 3x10 mg, *Simvastatin* 1x20 mg, CaCO₃ 3x1, KSR 2x1, *Ascardia* 1x80mg.

Pada hari perawatan ke-22 pasien dijadwalkan biopsi ginjal di RSCM dengan hasil laboratorium yang diperlukan sudah lengkap, namun pasien batal biopsi karena masih mengeluh sesak napas bila tengkurap, belum kuat tengkurap selama 30 menit untuk menjalani prosedur biopsi ginjal.

Hari perawatan ke-29 pasien mengalami perbaikan klinis, tidak ada edema, BB telah turun dari 60 kg menjadi 43 kg, pasien sudah bisa tengkurap tanpa mengeluh sesak napas, edema sudah hilang, namun pasien menolak biopsi ginjal dan minta pulang paksa. Resep pulang *Methylprednisolon* 3x16mg, *Cefixime* 2x100mg, *Captopril* 2x12,5 mg, *Furosemide* 1x40mg, *Ranitidin* 2x150mg, *Simvastatin* 1x20mg, CaCO₃ 3x1, dan *Ascardia* 1x80 mg.

Tinjauan Pustaka

Klasifikasi dan penyebab sindrom nefrotik¹:

Glomerulonefritis primer:

- GN lesi minimal (GNLM)
- Glomerulosklerosis fokal (GSF)
- GN membranosa (GNMN)
- GN membranoproliferatif (GNMP)
- GN proliferasi lain

Glomerulonefritis sekunder akibat :

Infeksi

- HIV, hepatitis virus B dan C
- Sifilis, malaria, skistosoma
- Tuberkulosis, lepra

Keganasan

Adenokarsinoma paru, payudara, kolon, limfoma *Hodgkin*, mieloma multipel, dan karsinoma ginjal.

Penyakit jaringan penghubung

Lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, MCTD (*mixed connective tissue disease*).

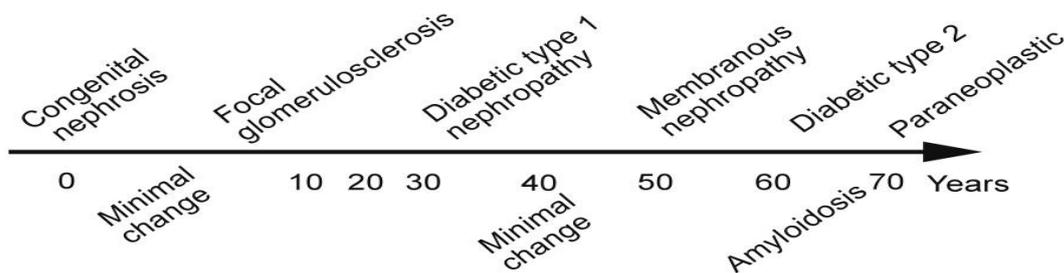
Efek obat dan toksin

Obat antiinflamasi non-steroid, preparat emas, penisilamin, probenesid, air raksa, captopril, heroin.

Lain-lain :

Diabetes melitus, amiloidosis, pre-eklamsia, rejeksi alograf kronik, refluks vesikoureter, sengatan lebah.

**average ages of types of nephrotic syndrome
timeline not to scale**



Gambar 1. A Schema of The Average Patient Ages Associated with Various Common Forms of Nephrotic Syndrome.²

Proteinuria

Proteinuria disebabkan peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein akibat kerusakan glomerulus. Dalam keadaan normal membran basal glomerulus (MBG)

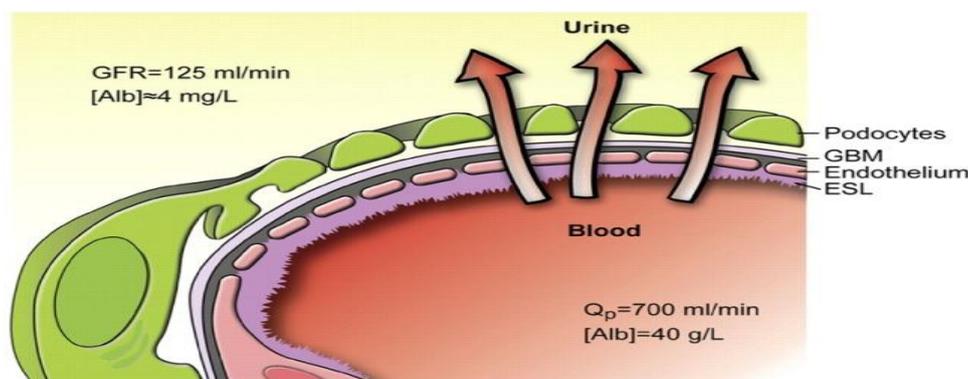
memunyai mekanisme penghalang untuk mencegah kebocoran protein. Mekanisme penghalang pertama berdasarkan ukuran molekul (*size barrier*) dan yang kedua

berdasarkan muatan listrik (*charge barrier*). Pada SN, kedua mekanisme penghalang tersebut ikut terganggu. Selain itu konfigurasi molekul protein juga menentukan lolos tidaknya protein melalui MBG.¹⁻⁴

Proteinuria dibedakan menjadi selektif dan non-selektif berdasarkan ukuran molekul protein yang keluar melalui urin. Proteinuria selektif apabila protein yang keluar terdiri dari molekul kecil misalnya albumin, sedangkan non-selektif apabila protein yang keluar terdiri dari molekul besar seperti imunoglobulin. Selektivitas proteinuria ditentukan oleh keutuhan struktur MBG.¹⁻²

Pada SN yang disebabkan oleh GNLM ditemukan proteinuria selektif. Pemeriksaan mikroskop elektron memperlihatkan fusi *foot*

processus sel epitel viseral glomerulus dan terlepasnya sel dari struktur MBG. Berkurangnya kandungan heparan sulfat proteoglikan pada GNLM menyebabkan muatan negatif MBG menurun dan albumin dapat lolos ke dalam urin. Pada GSFS, peningkatan permeabilitas MBG disebabkan oleh suatu faktor yang ikut dalam sirkulasi. Faktor tersebut menyebabkan sel epitel viseral glomerulus terlepas dari MBG sehingga permeabilitasnya meningkat. Pada GNMN kerusakan struktur MBG terjadi akibat endapan kompleks imun di sub-epitel. Kompleks C5b-9 yang terbentuk pada GNMN akan meningkatkan permeabilitas MBG, walaupun mekanisme yang pasti belum diketahui.¹



Gambar 2. Schematic Drawing of The Glomerular Barrier. Podo = podocytes; GBM = glomerular basement membrane; Endo = fenestrated endothelial cells; ESL = endothelial cell surface layer (often referred to as the glycocalyx). Primary urine is formed through the filtration of plasma fluid across the glomerular barrier (arrows); in humans, the glomerular filtration rate (GFR) is 125 mL/min. The plasma flow rate (Q_p) is close to 700 mL/min, with the filtration fraction being 20%. The concentration of albumin in serum is 40 g/L, while the estimated concentration of albumin in primary urine is 4 mg/L, or 0.1% of its concentration in plasma. Reproduced from Haraldsson et al, *Physiol Rev* 88: 451-487, 2008, and by permission of the American Physiological Society (www.the-aps.org).²

Hipoalbuminemia

Konsentrasi albumin plasma ditentukan oleh asupan protein, sintesis albumin hati dan kehilangan protein melalui urin. Pada SN hipoalbuminemia disebabkan oleh proteinuria masif dengan akibat penurunan tekanan onkotik plasma. Untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma maka hati berusaha meningkatkan sintesis albumin. Peningkatan sintesis albumin hati tidak berhasil menghalangi timbulnya hipoalbuminemia. Diet tinggi protein dapat meningkatkan sintesis albumin hati, tetapi dapat mendorong

peningkatan ekskresi albumin melalui urin. Hipoalbuminemia dapat pula terjadi akibat peningkatan reabsorpsi dan katabolisme albumin oleh tubulus proksimal.^{1,2}

Edema

Edema pada SN dapat diterangkan dengan teori *underfill* dan *overflow*. Teori *underfill* menjelaskan bahwa hipoalbuminemia merupakan faktor kunci terjadinya edema pada SN. Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma sehingga cairan bergeser dari intravascular ke jaringan interstisium dan terjadi edema. Akibat

penurunan tekanan onkotik plasma dan bergesernya cairan plasma terjadi hipovolemia, dan ginjal melakukan kompensasi dengan meningkatkan retensi natrium dan air. Mekanisme kompensasi ini akan memperbaiki volume intravaskular tetapi juga akan mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut.¹⁻⁴

Teori *overflow* menjelaskan bahwa retensi natrium adalah defek renal utama. Retensi natrium oleh ginjal menyebabkan cairan ekstraseluler meningkat sehingga terjadi edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal akan menambah retensi natrium dan edema. Kedua mekanisme tersebut ditemukan secara bersama pada pasien SN. Faktor seperti asupan natrium, efek diuretic atau terapi steroid, derajat gangguan fungsi ginjal, jenis lesi glomerulus, dan keterkaitan dengan penyakit jantung atau hati akan menentukan mekanisme mana yang lebih berperan.¹⁻²

Komplikasi pada SN Keseimbangan Nitrogen

Proteinuria masif pada SN akan menyebabkan keseimbangan nitrogen menjadi negatif. Penurunan massa otot sering ditemukan tetapi gejala ini tertutup oleh gejala edema anasarka dan baru tampak setelah edema menghilang. Kehilangan massa tubuh (*lean body mass*) tidak jarang dijumpai pada SN.¹⁻²

Hiperlipidemia dan Lipiduria

Hiperlipidemia merupakan keadaan yang sering menyertai SN. Kadar kolesterol umumnya meningkat sedangkan trigliserid bervariasi dari normal sampai sedikit meninggi. Peningkatan kadar kolesterol disebabkan meningkatnya LDL (*low density lipoprotein*), lipoprotein utama pengangkut kolesterol. Kadar trigliserid yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan VLDL (*very low density lipoprotein*). Selain itu ditemukan pula peningkatan IDL dan lipoprotein a sedangkan HDL cenderung normal atau rendah.¹

Mekanisme hiperlipidemia pada SN dihubungkan dengan peningkatan sintesis lipid dan lipoprotein hati, dan menurunnya katabolisme. Semula diduga hiperlipidemia merupakan hasil stimulasi non-spesifik

terhadap sintesis protein oleh hati. Karena sintesis protein tidak berkorelasi dengan hiperlipidemia disimpulkan hiperlipidemia tidak langsung diakibatkan oleh hipoalbuminemia. Hiperlipidemia dapat ditemukan pada SN dengan kadar albumin mendekati normal dan sebaliknya pada pasien dengan hipoalbuminemia kadar kolesterol dapat normal.¹⁻²

Tingginya kadar LDL pada SN disebabkan peningkatan sintesis hati tanpa gangguan katabolisme. Peningkatan sintesis hati dan gangguan konversi VLDL dan IDL menjadi LDL menyebabkan kadar VLDL tinggi pada SN. Menurunnya aktivitas enzim LPL (*lipoprotein lipase*) diduga merupakan penyebab berkurangnya katabolisme VLDL pada SN. Peningkatan sintesis lipoprotein hati terjadi akibat tekanan onkotik plasma atau viskositas yang menurun. Penurunan kadar HDL pada SN diduga akibat berkurangnya aktivitas enzim LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*) yang berfungsi katalisasi pembentukan HDL. Enzim ini juga berperan mengangkut kolesterol dari sirkulasi menuju hati untuk katabolisme. Penurunan aktivitas enzim tersebut diduga terkait dengan hipoalbuminemia yang terjadi pada SN. Lipiduria sering ditemukan pada SN dan ditandai dengan akumulasi lipid pada debris sel dan cast seperti badan lemak berbentuk oval (*oval fat bodies*) dan *fatty cast*. Lipiduria lebih dikaitkan dengan proteinuria daripada dengan hiperlipidemia.¹⁻²

Hiperkoagulasi

Komplikasi tromboemboli sering ditemukan pada SN akibat peningkatan koagulasi intravascular. Pada SN akibat GNMN kecenderungan terjadinya trombosis vena renalis cukup tinggi sedangkan SN pada GNLM dan GNMP frekuensinya kecil. Emboli paru dan trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis=DVT*) sering dijumpai pada SN. Kelainan tersebut disebabkan oleh perubahan tingkat dan aktivitas berbagai faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Mekanisme hiperkoagulasi pada SN cukup kompleks meliputi peningkatan fibrinogen, hiperagregasi trombosit, dan penurunan fibrinolisis. Gangguan koagulasi yang terjadi disebabkan peningkatan sintesis protein oleh hati dan kehilangan protein melalui urin.¹⁻²

Metabolisme Kalsium dan Tulang

Vitamin D merupakan unsure penting dalam metabolisme kalsium dan tulang pada manusia. Vitamin D yang terikat protein akan diekskresikan melalui urin sehingga menyebabkan penurunan kadar plasma. Kadar 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D plasma juga ikut menurun sedangkan kadar vitamin D bebas tidak mengalami gangguan. Karena fungsi ginjal pada SN umumnya normal maka osteomalasi atau hiperparatiroidisme yang tidak terkontrol jarang dijumpai. Pada SN juga terjadi kehilangan hormone tiroid yang terikat protein melalui urin dan penurunan kadar tiroksin plasma. Tiroksin yang bebas dan hormon yang menstimulasi tiroksin (TSH) tetap normal sehingga secara klinis tidak menimbulkan gangguan.¹⁻²

Infeksi

Sebelum era antibiotik, infeksi sering merupakan penyebab kematian pada SN terutama oleh organism berkapsul (*encapsulated organisms*). Infeksi pada SN terjadi akibat defek imunitas humoral, selular, dan gangguan system komplemen. Penurunan IgG, IgA, dan gamma globulin sering ditemukan pada pasien SN oleh karena sintesis yang menurun atau katabolisme yang meningkat dan bertambah banyaknya yang terbuang melalui urin. Jumlah sel T dalam sirkulasi berkurang yang menggambarkan gangguan imunitas selular. Hal ini dikaitkan dengan keluarnya transferin dan zinc yang dibutuhkan oleh sel T agar dapat berfungsi dengan normal.^{1,2}

Gangguan Fungsi Ginjal

Pasien SN memiliki potensi untuk mengalami gagal ginjal akut melalui berbagai mekanisme. Penurunan volume plasma dan atau sepsis sering menyebabkan timbulnya nekrosis tubular akut. Mekanisme lain yang diperkirakan menjadi penyebab gagal ginjal akut adalah terjadinya edema intrarenal yang menyebabkan kompresi pada tubulus ginjal.¹⁻⁴

Sindrom nefrotik dapat progresif dan berkembang menjadi PGTA (penyakit ginjal tahap akhir). Proteinuria merupakan faktor risiko penentu terhadap progresivitas SN. Progresivitas kerusakan glomerulus, perkembangan glomerulosklerosis, dan

kerusakan tubulointerstisium dikaitkan dengan proteinuria. Hiperlipidemia juga dihubungkan dengan mekanisme terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisium pada SN, walaupun peran terhadap progresivitas penyakitnya belum diketahui secara pasti.¹⁻⁴

Komplikasi Lain pada SN

Malnutrisi kalori protein dapat terjadi pada SN dewasa terutama apabila disertai proteinuria masif, asupan oral yang kurang, dan proses katabolisme yang tinggi. Kemungkinan efek toksik obat yang terikat protein akan meningkat karena hipoalbuminemia menyebabkan kadar obat bebas dalam plasma lebih tinggi. Hipertensi tidak jarang ditemukan sebagai komplikasi SN terutama dikaitkan dengan retensi natrium dan air.¹

Istilah⁴

Remisi : albumin urin nol atau minimal (proteinuria <4mg/m²/jam) pada 3 x specimen pagi hari.

Relaps : albumin urin 3+ atau 4+ (proteinuria >40mg/m²/jam) pada 3x specimen pagi yang sebelumnya telah mengalami remisi.

Relaps Frekuen: Dua atau lebih relaps pada awal 6 bulan pertama atau lebih dari 3 relaps dalam 12 bulan.

Steroid dependent : dua relaps terjadi ketika steroid diselang hari atau dalam 14 hari setelah penghentian steroid.

Steroid resisten : Tidak adanya remisi walaupun terapi diberikan prednisolon setiap hari 2mg/kgBB/hari selama 4 minggu.⁴

Diskusi

Sindrom nefrotik merupakan kumpulan gejala klinis yang ditandai adanya proteinuria berat lebih dari 3,5g/24jam (ini adalah *corner stone*), hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia.^{2,3,4} Diagnosis sindrom nefrotik pada pasien ini ditegakkan berdasarkan adanya keluhan bengkak sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit, proteinuria +++ (20g/24jam), hipoalbuminemia (1,1g/dl), dan dislipidemia (kolesterol total 319 mg/dl, Trigliserida 164 mg/dl, HDL 53 mg/dl, LDL 226 mg/dl).^{3,5,6,7}

Pada orang dewasa, sebagian besar kasus sindrom nefrotik disebabkan oleh penyakit

glomerular primer, seperti nefropati membranosa, glomerulosklerosis fokal segmental, penyakit glomerular dengan lesi minimal, penyakit glomerular membranoproliferatif, dll. Sindrom nefrotik juga dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit seperti diabetes, amyloidosis, SLE, dll. Penggunaan obat tertentu juga dapat menimbulkan sindrom nefrotik seperti antiinflamasi non steroid (AINS), emas, penicillamin, dll.^{5,8}

Pada kasus ini, sindrom nefrotik dipikirkan karena penyakit glomerular primer, setelah kemungkinan penyebab lainnya disingkirkan, seperti tidak adanya riwayat diabetes mellitus, tidak adanya gejala 3P (polifagia, polidipsia, poliuria), kadar gula darah sewaktu yang normal untuk menyingkirkan diabetes mellitus.^{3,5,8} Tidak adanya gejala yang mengarah pada penyakit autoimun seperti rambut rontok, fotosensitivitas, stomatitis, artritis, dll, hasil pemeriksaan imunologi berupa ANA, anti ds DNA yang normal untuk menyingkirkan penyakit autoimun seperti SLE.^{3,5,9} Hasil pemeriksaan ASTO, HBsAg, anti HCV yang negatif menyingkirkan penyakit infeksi.

Prinsip penatalaksanaan sindrom nefrotik adalah terapi simptomatik dan spesifik terhadap penyakit glomerulus primer. Karena proteinuria merupakan manifestasi utama dari sindrom nefrotik dan dipikirkan sebagai penyebab dari semua komplikasi yang terjadi, maka tujuan utama pengobatan adalah untuk mengurangi terjadinya proteinuria tersebut.^{3,5,8}

Penggunaan ACE-inhibitor untuk mengurangi proteinuria pada sindrom nefrotik merupakan suatu indikasi walaupun tekanan darah pasien dalam keadaan normal. ACE-inhibitor dapat digunakan secara tunggal atau dapat dikombinasikan dengan *angiotensin receptor blocker* (ARB). Proteinuria dapat direduksi tanpa terjadi perubahan tekanan darah dan kombinasi dari ACE-inhibitor dan ARB ini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan. Efek antiproteinuria ACE-inhibitor dapat ditingkatkan dengan diet rendah garam, pemberian diuretik dan diet rendah protein.^{5,8}

Dalam menggunakan ACE-I dan ARB, penting untuk memantau kadar elektrolit dan kreatinin serum karena efek samping yang mungkin timbul adalah hiperkalemia dan gagal ginjal akut.^{3,10} Efek anti proteinuria maksimal

dari obat ini membutuhkan waktu beberapa minggu sampai 28 hari.^{5,8}

Selain ACE-i dan ARB, beberapa penelitian juga menunjukkan manfaat penggunaan antiinflamasi non steroid (AINS) dalam mengurangi proteinuria dengan cara mengurangi laju filtrasi glomerulus.^{5,8} Tetapi karena efek samping yang ditimbulkan terutama komplikasi gastrointestinal, maka terapi ini banyak ditinggalkan.

Pemberian diet rendah protein untuk mengurangi proteinuria masih diperdebatkan. Diet isokalorik rendah protein yang mengandung 0,6-0,8 gram protein/kgBB per hari tidak secara konsisten mengurangi proteinuria dibandingkan dengan efek ACE-inhibitor. Pemberian diet kedelai rendah protein dan rendah lemak yang mengandung 0,7 g protein per kgBB per hari diketahui dapat menurunkan proteinuria dan lipid serum. Restriksi protein dapat menimbulkan malnutrisi kecuali dilakukan supervisi dengan baik dan dipastikan diet tersebut cukup kalori. Malnutrisi juga potensial menyebabkan terjadinya kematian pada penyakit ginjal tahap akhir.^{5,8} Pada pasien ini berdasarkan konsultasi ahli gizi diberikan diet 1973 kkal, protein 40mg + extra putih telur 6 butir per hari (17 g protein setara protein urin kuantitatif), rendah garam 2 g/hari, rendah kolesterol <600g/hari.

Edema pada sindroma nefrotik dapat dikontrol dengan pemberian diuretik dan diet rendah garam. Pada sindrom nefrotik terjadi peningkatan abnormal reabsorpsi sodium di tubular ginjal.³ Terapi kunci dari penatalaksanaan edema ini adalah dengan melakukan keseimbangan natrium negatif. Pasien harus membatasi asupan natrium (<100mmol/hari atau 3gram/hari), membatasi asupan Cairan (1,5L/hari), dan menggunakan diuretik. Karena retensi garam oleh ginjal pada sindrom nefrotik cukup besar, maka diuretik loop yang kuat seperti furosemid harus diberikan. Selain itu untuk mengurangi reabsorpsi sodium di nefron distal dapat dikombinasi dengan thiazid dan diuretik hemat kalium. Karena waktu paruh yang pendek, maka furosemid harus diberikan dalam 2-3 dosis/hari.^{5,8}

Pemberian albumin intravena dapat meningkatkan efek diuresis dengan cara meningkatkan penghantaran diuretik pada tempat kerjanya dengan meningkatkan volume plasma. Tetapi pemberian albumin juga dapat

menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti anafilaktik, hipertensi, dan edema pulmonum.⁵

Pengurangan edema harus dilakukan bertahap, dengan target penurunan berat badan 0,5-1kg/hari, karena penurunan secara agresif dapat menyebabkan gangguan elektrolit, gagal ginjal akut, dan tromboemboli sebagai akibat terjadinya hemokonsentrasi.⁵ Pada pasien ini BB awal 60kg turun sampai 43kg (turun 17kg) selama 29 hari perawatan jadi BB turun rata-rata 0,59kg/hari.

Pada pasien ini terapi diuretik yang diberikan adalah furosemid 2x2ampul atau 2x40 mg/hari. Edema berkurang secara bermakna yang ditandai dengan menghilangnya edema kelopak mata, tungkai bawah, tidak sesak lagi, RR 16x/menit, tahan tengkurap >30 menit, dan berat badan turun menjadi seperti sedia kala.

Dislipidemia pada sindroma nefrotik ditandai dengan peningkatan LDL dan trigliserida serta perubahan kadar HDL.¹⁰ Terapi terhadap penyebab dasar dari sindrom nefrotik akan menurunkan proteinuria yang pada akhirnya akan memperbaiki dislipidemia. Dislipidemia pada sindrom nefrotik juga dapat ditatalaksana dengan terapi non farmakologis seperti pemberian protein nabati.³ Untuk pengobatan farmakologis, dapat diberikan statin. Beberapa manfaat statin dalam terapi sindrom nefrotik selain untuk memperbaiki kondisi dislipidemia adalah mengurangi agregasi trombosit, menurunkan kadar faktor prokoagulan, inhibisi proliferasi sel mesangial, inhibisi akumulasi matriks, an efek anti inflamasi.¹⁰ Dislipidemia pada pasien ini sesuai dengan karakteristik dislipidemia pada sindrom nefrotik, dan terapi yang diberikan adalah simvastatin 1x20mg.

Terapi spesifik pada sindrom nefrotik tergantung pada penyebab dasar seperti pemberian interferon α untuk terapi sindrom nefrotik yang berkaitan dengan hepatitis B atau glomerulonefritis membranoproliferatif yang berkaitan dengan hepatitis C. Terapi spesifik lainnya seperti terapi pada infeksi yang menjadi penyebab sindrom nefrotik, menghentikan pemakaian obat-obatan yang menyebabkan sindrom nefrotik, melakukan kemoterapi atau reseksi terhadap tumor yang menjadi penyebab sindrom nefrotik.⁸ Pada pasien ini diberikan metilprednisolon 2x62,5 mg/hari.

Sindrom nefrotik dapat menimbulkan beberapa komplikasi, antara lain

tromboemboli, infeksi, malnutrisi protein, defisiensi vitamin D dan beberapa ion seperti Fe, Zinc, dan tembaga.^{1,3,5,8}

Tromboemboli merupakan komplikasi yang paling berbahaya dari sindrom nefrotik. Pada orang dewasa, trombosis vena lebih sering terjadi dibandingkan trombosis arteri. Trombosis paling sering terjadi pada vena dalam dari tungkai bawah dapat pula terjadi pada vena renalis yang dapat menyebabkan emboli pulmonal. Risiko terjadinya gangguan koroner juga meningkat. Terjadinya trombosis pada sindrom nefrotik adalah karena terjadinya gangguan pada sistem koagulasi dan fibrinolitik yang disebabkan perubahan sintesis, penghancuran, dan pengeluaran melalui urin dan protein. Ditambah lagi dengan adanya pengurangan volume intravascular, penggunaan diuretic, dan imobilisasi. Pada umumnya, pasien sindrom nefrotik mengalami hiperkoagulasi.^{1,11}

Pemberian tetraapi antikoagulan pada sindroma nefrotik dilakukan jika kadar albumin kurang dari 2g/dl, atau selama urin masih dalam kondisi proteinuria nefrotik.^{5,8,11} Profilaksis yang sederhana untuk mencegah tromboemboli juga dapat dilakukan seperti latihan fisik pada tungkai bawah, mencegah terjadinya pengurangan volume, mencegah terjadinya imobilisasi, mencegah melakukangi fungsi pada arteri femoralis atau vena.^{8,11}

Pada kasus ini terdapat trombositosis 620.000, PT 1,07x, APTT 1,49xkontrol, Fibrinogen meningkat 606,2, D Dimer sangat tinggi 2300 μ g/L, namun tidak ada tanda-tanda *deep vein thrombosis* (DVT). Pasien diberikan Ascardia 1x80mg.

Komplikasi infeksi pada sindrom nefrotik terjadi karena konsentrasi IgG serum yang rendah (akibat hilangnya immunoglobulin melalui urin, peningkatan laju katabolisme, dan penurunan laju sintesis), berkurangnya aktivitas komplemen, dan depresi terhadap fungsi sel T.^{2,3} Sebuah penelitian mengatakan adanya korelasi kuat antara defisiensi transferin (*iron binding protein*) dengan respons abnormal proliferasi limfosit. Defisiensi Zinc juga memiliki peranan dalam menurunkan respon imun normal. Mikroorganisme yang sering menjadi penyebab infeksi pada sindrom nefrotik adalah *Streptococcus pneumonia* dan *Eschericia coli*. Tempat infeksi yang paling sering terkena adalah paru-paru dan peritoneum. Penggunaan

antibiotik dan vaksin sebagai terapi profilaktik masih diperdebatkan.^{3,5}

Pada kasus ini, selain sindrom nefrotik ditegakkan pula adanya pneumonia berdasarkan adanya keluhan batuk, dahak sulit keluar, tanpa disertai penurunan berat badan, sesak atau keringat malam, ditemukannya ronkhi basah kasar pada kedua lapangan paru dan peningkatan kadar leukosit 13.310. Pada pasien diberikan Ceftriaxon 1x2gr i.v. dan Azitromisin 1x500mg serta Ambroxl 3xC1. Keluhan berkurang.

Proteinuria yang mengandung banyak protein pengikat pada sindrom nefrotik dapat menyebabkan defisiensi dari beberapa ion (besi, tembaga, zinc), vitamin (vitamin D dan metabolitnya), hormone (steroid dan tiroid), dan penurunan kadar obat.⁸

Kesimpulan

Sindrom nefrotik merupakan kasus yang relatif jarang tetapi memberikan manifestasi klinis yang penting dari penyakit ginjal. Sindrom nefrotik memerlukan pendekatan diagnosis lengkap sesuai klinis pasien untuk mencari etiologinya sehingga dapat diberikan penatalaksanaan yang tepat dan tuntas. Ada beberapa komplikasi serius yang memerlukan penanganan yang tepat dan komprehensif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah kematian. Pada pasien ini belum dapat dicari etiologinya karena pasien menolak biopsi ginjal sehingga penanganan yang diberikan tidak dapat sampai tuntas.

Daftar Pustaka

1. Sudjadi WP. Sindrom nefrotik. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Kolopaking MS, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2006.
2. Cohen EP. Nephrotic syndrome. *Emedicine*, medscape August25,2009 available at <http://www.medscape.com> diunduh 23 Februari 2010.
3. Keddish MT, Karnath BM. The nephritic syndrome. *Hospital Physician*. October 2007 p 25-30, 38. Available at www.turner-white.com diunduh 23 Februari 2010.
4. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian Journal of Nephrology*, January 2008. Vol.18/Issue1. Downloaded free from <http://www.indianjnephrol.org> on Tuesday, December 22, 2009.
5. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336; 1185-9.
6. Sobh MA. Nephrology for medical students. Diunduh dari http://www1.mans.edu.eg/pcvs/14122/Nephrology_for_medical_students.pdf tanggal 16 Januari 2018.
7. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338; 1202-11.
8. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephritic syndrome. *Kidney International*;1988; 33; 1184-202.
9. Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant*;2008;1-4.
10. Wheeler DC. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome : the therapeutic role of statins. *J Nephrol* 2001;14 (suppl.4); S70-5.
11. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephritic syndrome. *Kidney international* ; 1985;28;429-39.