

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sindrom Nefrotik

##### 2.1.1 Definisi

Sindrom nefrotik merupakan suatu penyakit ginjal yang terbanyak pada anak.<sup>4</sup> Penyakit tersebut ditandai dengan sindrom klinik yang terdiri dari beberapa gejala yaitu proteinuria masif ( $>40 \text{ mg/m}^2\text{LPB/jam}$  atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu  $>2 \text{ mg/mg}$  atau *dipstick*  $\geq 2+$ ), hipoalbuminemia  $\leq 2,5 \text{ g/dL}$ , edema, dan hiperkolesterolemia.<sup>5</sup>

##### 2.1.2 Etiologi

Berdasarkan etiologinya, sindrom nefrotik dibagi menjadi tiga, yaitu kongenital, primer atau idiopatik, dan sekunder.<sup>5</sup>

###### 1) Kongenital

Penyebab dari sindrom nefrotik kongenital atau genetik adalah<sup>11</sup> :

- *Finnish-type congenital nephrotic syndrome (NPHS1, nephrin)*
- *Denys-Drash syndrome (WT1)*
- *Frasier syndrome (WT1)*
- *Diffuse mesangial sclerosis (WT1, PLCE1)*
- *Autosomal recessive, familial FSGS (NPHS2, podocin)*
- *Autosomal dominant, familial FSGS (ACTN4,  $\alpha$ -actinin-4; TRPC6)*
- *Nail-patella syndrome (LMX1B)*
- *Pierson syndrome (LAMB2)*
- *Schimke immuno-osseous dysplasia (SMARCAL1)*

- *Galloway-Mowat syndrome*
- *Oculocerebrorenal (Lowe) syndrome*

## 2) Primer

Berdasarkan gambaran patologi anatomi, sindrom nefrotik primer atau idiopatik adalah sebagai berikut :

- Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal (SNKM)
- Glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS)
- *Mesangial Proliferative Difuse (MPD)*
- Glomerulonefritis Membranoproliferatif (GNMP)
- Nefropati Membranosa (GNM)

## 3) Sekunder

Sindrom nefrotik sekunder mengikuti penyakit sistemik, antara lain sebagai berikut :

- lupus erimatosus sistemik (LES)
- keganasan, seperti limfoma dan leukemia
- vaskulitis, seperti granulomatosis Wegener (granulomatosis dengan poliangitis), sindrom Churg-Strauss (granulomatosis eosinofilik dengan poliangitis), poliartritis nodosa, poliangitis mikroskopik, purpura Henoch Schonlein
- *Immune complex mediated*, seperti *post streptococcal (postinfectious) glomerulonephritis*

### 2.1.3 Batasan

Berikut ini adalah beberapa batasan yang dipakai pada sindrom nefrotik<sup>5</sup>:

1) Remisi

Apabila proteinuri negatif atau *trace* (proteinuria  $< 4 \text{ mg/m}^2\text{LPB/jam}$ ) 3 hari berturut-turut dalam satu minggu, maka disebut remisi.

2) Relaps

Apabila proteinuri  $\geq 2+$  ( $>40 \text{ mg/m}^2\text{LPB/jam}$  atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu  $>2 \text{ mg/mg}$ ) 3 hari berturut-turut dalam satu minggu, maka disebut relaps.

3) Sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS)

Sindrom nefrotik yang apabila dengan pemberian prednison dosis penuh ( $2\text{mg/kg/hari}$ ) selama 4 minggu mengalami remisi.

4) Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS)

Sindrom nefrotik yang apabila dengan pemberian prednison dosis penuh ( $2\text{mg/kg/hari}$ ) selama 4 minggu tidak mengalami remisi.

5) Sindrom nefrotik relaps jarang

Sindrom nefrotik yang mengalami relaps  $< 2$  kali dalam 6 bulan sejak respons awal atau  $< 4$  kali dalam 1 tahun.

6) Sindrom nefrotik relaps sering

Sindrom nefrotik yang mengalami relaps  $\geq 2$  kali dalam 6 bulan sejak respons awal atau  $\geq 4$  kali dalam 1 tahun.

#### 7) Sindrom nefrotik dependen steroid

Sindrom nefrotik yang mengalami relaps dalam 14 hari setelah dosis prednison diturunkan menjadi 2/3 dosis penuh atau dihentikan dan terjadi 2 kali berturut-turut.

#### 2.1.4 Klasifikasi

Ada beberapa macam pembagian klasifikasi pada sindrom nefrotik. Menurut berbagai penelitian, respon terhadap pengobatan steroid lebih sering dipakai untuk menentukan prognosis dibandingkan gambaran patologi anatomi.<sup>5</sup> Berdasarkan hal tersebut, saat ini klasifikasi SN lebih sering didasarkan pada respon klinik, yaitu :

- 1) Sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS)
- 2) Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS)

#### 2.1.5 Manifestasi klinis dan patofisiologi

Kelainan pokok pada sindrom nefrotik adalah peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus yang menyebabkan proteinuria masif dan hipoalbuminemia. Pada biopsi, penipisan yang luas dari prosesus kaki podosit (tanda sindrom nefrotik idiopatik) menunjukkan peran penting podosit. Sindrom nefrotik idiopatik berkaitan pula dengan gangguan kompleks pada sistem imun, terutama imun yang dimediasi oleh sel T. Pada *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), faktor plasma, diproduksi oleh bagian dari limfosit yang teraktivasi, bertanggung jawab terhadap kenaikan permeabilitas dinding kapiler. Selain itu, mutasi pada protein podosit (podocin,  $\alpha$ -actinin 4) dan MYH9 (gen podosit) dikaitkan dengan *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS).

Sindrom nefrotik resisten steroid dapat dikaitkan dengan mutasi NPHS2 (podocin) dan gen WT1, serta komponen lain dari aparatus filtrasi glomerulus, seperti celah pori, dan termasuk *nephrin*, NEPH1, dan CD-2 yang terkait protein.<sup>4</sup>

#### 1) Proteinuria

Proteinuria merupakan kelainan utama pada sindrom nefrotik. Apabila ekskresi protein  $\geq 40$  mg/jam/m<sup>2</sup> luas permukaan badan disebut dengan proteinuria berat. Hal ini digunakan untuk membedakan dengan proteinuria pada pasien bukan sindrom nefrotik.<sup>13</sup>

#### 2) Hipoalbuminemia

Abnormalitas sistemik yang paling berkaitan langsung dengan proteinuria adalah hipoalbuminemia. Salah satu manifestasi pada pasien sindrom nefrotik pada anak terjadi hipoalbuminemia apabila kadar albumin kurang dari 2,5 g/dL.

Pada keadaan normal, produksi albumin di hati adalah 12-14 g/hari (130-200 mg/kg) dan jumlah yang diproduksi sama dengan jumlah yang dikatabolisme. Katabolisme secara dominan terjadi pada ekstrarenal, sedangkan 10% di katabolisme pada tubulus proksimal ginjal setelah resorpsi albumin yang telah difiltrasi. Pada pasien sindrom nefrotik, hipoalbuminemia merupakan manifestasi dari hilangnya protein dalam urin yang berlebihan dan peningkatan katabolisme albumin.<sup>14</sup>

Hilangnya albumin melalui urin merupakan kontributor yang penting pada kejadian hipoalbuminemia. Meskipun demikian, hal tersebut bukan merupakan satu-satunya penyebab pada pasien sindrom

nefrotik karena laju sintesis albumin dapat meningkat setidaknya tiga kali lipat dan dengan begitu dapat mengompensasi hilangnya albumin melalui urin. Peningkatan hilangnya albumin dalam saluran gastrointestinal juga diperkirakan mempunyai kontribusi terhadap keadaan hipoalbuminemia, tetapi hipotesis ini hanya mempunyai sedikit bukti. Oleh karena itu, terjadinya hipoalbuminemia harus ada korelasi yang cukup antara penurunan laju sintesis albumin di hepar dan peningkatan katabolisme albumin.<sup>14</sup>

Pada keadaan normal, laju sintesis albumin di hepar dapat meningkat hingga 300%, sedangkan penelitian pada penderita sindrom nefrotik dengan hipoalbuminemia menunjukkan bahwa laju sintesis albumin di hepar hanya sedikit di atas keadaan normal meskipun diberikan diet protein yang adekuat. Hal ini mengindikasikan respon sintesis terhadap albumin oleh hepar tidak adekuat.

Tekanan onkotik plasma yang memperfusi hati merupakan regulator mayor sintesis protein. Bukti eksperimental pada tikus yang secara genetik menunjukkan adanya defisiensi dalam sirkulasi albumin, menunjukkan dua kali peningkatan laju transkripsi gen albumin hepar dibandingkan dengan tikus normal.<sup>14</sup> Meskipun demikian, peningkatan sintesis albumin di hepar pada tikus tersebut tidak adekuat untuk mengompensasi derajat hipoalbuminemia, yang mengindikasikan adanya gangguan respon sintesis. Hal ini juga terjadi pada pasien sindrom nefrotik, penurunan tekanan onkotik tidak mampu untuk

meningkatkan laju sintesis albumin di hati sejauh mengembalikan konsentrasi plasma albumin. Ada juga bukti pada subjek yang normal bahwa albumin interstisial hepar mengatur sintesis albumin. Oleh karena pada sindrom nefrotik *pool* albumin interstisial hepar tidak habis, respon sintesis albumin normal dan naik dengan jumlah sedikit, tetapi tidak mencapai level yang adekuat.

Asupan diet protein berkontribusi pada sintesis albumin. Sintesis mRNA albumin hepar dan albumin tidak meningkat pada tikus ketika diberikan diet rendah protein, tetapi sebaliknya, meningkat pada tikus yang diberikan diet tinggi protein. Meskipun begitu, level albumin serum tidak mengalami perubahan karena hiperfiltrasi yang dihasilkan dari peningkatan konsumsi protein menyebabkan peningkatan albuminuria.

Kontribusi katabolisme albumin ginjal pada hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik masih merupakan hal yang kontroversial. Dalam penelitian terdahulu dikemukakan bahwa kapasitas transportasi albumin tubulus ginjal telah mengalami saturasi pada level albumin terfiltrasi yang fisiologis dan dengan peningkatan protein yang terfiltrasi yang hanya diekskresikan dalam urin, bukan diserap dan dikatabolisme. Penelitian pada perfusi tubulus proksimal yang diisolasi pada kelinci membuktikan sebuah sistem transportasi ganda untuk *uptake* albumin. Sebuah sistem kapasitas rendah yang telah mengalami saturasi pada muatan protein yang berlebih, tetapi masih dalam level fisiologis,

terdapat pula sebuah sistem kapasitas tinggi dengan afinitas yang rendah, memungkinkan tingkat penyerapan tubular untuk albumin meningkat karena beban yang disaring naik. Dengan demikian, peningkatan tingkat fraksi katabolik dapat terjadi pada sindrom nefrotik.<sup>14</sup>

Hipotesis ini didukung oleh adanya korelasi positif di antara katabolisme fraksi albumin dan albuminuria pada tikus dengan puromycin aminonucleoside PAN yang diinduksi hingga nefrosis.<sup>14</sup> Namun, karena simpanan total albumin tubuh menurun dalam jumlah banyak pada sindrom nefrotik, laju katabolik absolut mungkin normal atau bahkan kurang. Hal ini berpengaruh pada status nutrisi, sebagaimana dibuktikan oleh fakta bahwa katabolisme albumin absolut berkurang pada tikus nefrotik dengan diet protein rendah, tetapi tidak pada asupan diet protein normal.

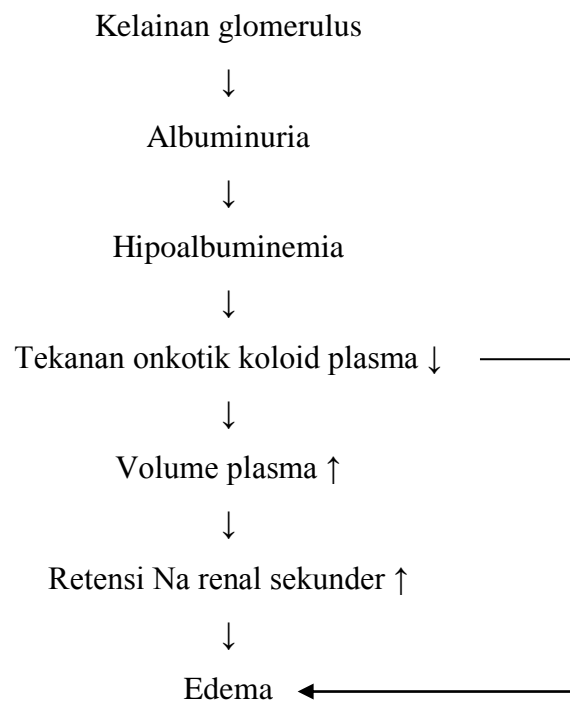
Jadi cukup jelas bahwa hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik merupakan akibat dari perubahan multipel pada homeostasis albumin yang tidak dapat dikompensasi dengan baik oleh adanya sintesis albumin hepar dan penurunan katabolisme albumin tubulus ginjal.<sup>14</sup>

### 3) Edema

Terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang timbulnya edema pada sindrom nefrotik. *Underfilled theory* merupakan teori klasik tentang pembentukan edema. Teori ini berisi bahwa adanya edema disebabkan oleh menurunnya tekanan onkotik intravaskuler dan



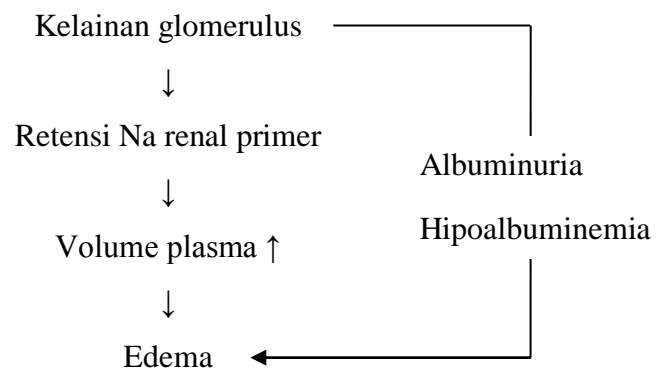
menyebabkan cairan merembes ke ruang interstisial. Adanya peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus menyebabkan albumin keluar sehingga terjadi albuminuria dan hipoalbuminemia. Sebagaimana diketahui bahwa salah satu fungsi vital dari albumin adalah sebagai penentu tekanan onkotik. Maka kondisi hipoalbuminemia ini menyebabkan tekanan onkotik koloid plasma intravaskular menurun. Sebagai akibatnya, cairan transudat melewati dinding kapiler dari ruang intravaskular ke ruang interstisial kemudian timbul edema.<sup>15</sup>



**Gambar 1.** Teori *underfilled*<sup>15</sup>

Menurut teori lain yaitu teori *overfilled*, retensi natrium renal dan air tidak bergantung pada stimulasi sistemik perifer tetapi pada

mekanisme intrarenal primer. Retensi natrium renal primer mengakibatkan ekspansi volume plasma dan cairan ekstraseluler. *Overfilling* cairan ke dalam ruang interstisial menyebabkan terbentuknya edema.<sup>15</sup>



**Gambar 2.** Teori *overfilled*<sup>15</sup>

#### 4) Hiperkolesterolemia

Hampir semua kadar lemak (kolesterol, trigliserid) dan lipoprotein serum meningkat pada sindrom nefrosis. Hal ini dapat dijelaskan dengan penjelasan antara lain yaitu adanya kondisi hipoproteinemia yang merangsang sintesis protein menyeluruh dalam hati, termasuk lipoprotein. Selain itu katabolisme lemak menurun karena terdapat penurunan kadar lipoprotein lipase plasma, sistem enzim utama yang mengambil lemak dari plasma.<sup>15</sup>

### 2.1.6 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk mendukung diagnosis sindrom nefrotik, antara lain<sup>16</sup> :

#### 1) Urinalisis dan bila perlu biakan urin

Biakan urin dilakukan apabila terdapat gejala klinik yang mengarah pada infeksi saluran kemih (ISK).

#### 2) Protein urin kuantitatif

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan urin 24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urin pertama pagi hari.

#### 3) Pemeriksaan darah

- Darah tepi lengkap (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit, hematokrit, LED)
- Albumin dan kolesterol serum
- Ureum, kreatinin, dan klirens kreatinin

Pengukuran dapat dilakukan dengan cara klasik ataupun dengan rumus Schwartz. Rumus Schwartz digunakan untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus (LFG).<sup>17</sup>

$$eLFG = k \times L / Scr$$

eLFG : *estimated* LFG (ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>)

L : tinggi badan (cm)

Scr : serum kreatinin (mg/dL)

k : konstanta (bayi aterm:0,45; anak dan remaja putri:0,55; remaja putra:0,7)

- Kadar komplemen C3

Apabila terdapat kecurigaan lupus erimatosus sistemik, pemeriksaan ditambah dengan komplemen C4, ANA (*anti nuclear antibody*), dan anti ds-DNA.

### 2.1.7 Komplikasi

Komplikasi mayor dari sindrom nefrotik adalah infeksi. Anak dengan sindrom nefrotik yang relaps mempunyai kerentanan yang lebih tinggi untuk menderita infeksi bakterial karena hilangnya imunoglobulin dan faktor B properdin melalui urin, kecacatan sel yang dimediasi imunitas, terapi imunosupresif, malnutrisi, dan edema atau ascites. *Spontaneous bacterial peritonitis* adalah infeksi yang biasa terjadi, walaupun sepsis, pneumonia, selulitis, dan infeksi traktus urinarius mungkin terjadi. Meskipun *Streptococcus pneumonia* merupakan organisme tersering penyebab peritonitis, bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, mungkin juga ditemukan sebagai penyebab.<sup>4</sup>

### 2.1.8 Penatalaksanaan umum

- 1) Pengukuran berat badan dan tinggi badan
- 2) Pengukuran tekanan darah
- 3) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan dilakukan untuk mencari tanda atau gejala penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik dan purpura Henoch-Schonlein.

#### 4) Pencarian fokus infeksi

Sebelum melakukan terapi dengan steroid perlu dilakukan eradikasi pada setiap infeksi, seperti infeksi di gigi-geligi, telinga, ataupun infeksi karena kecacingan.

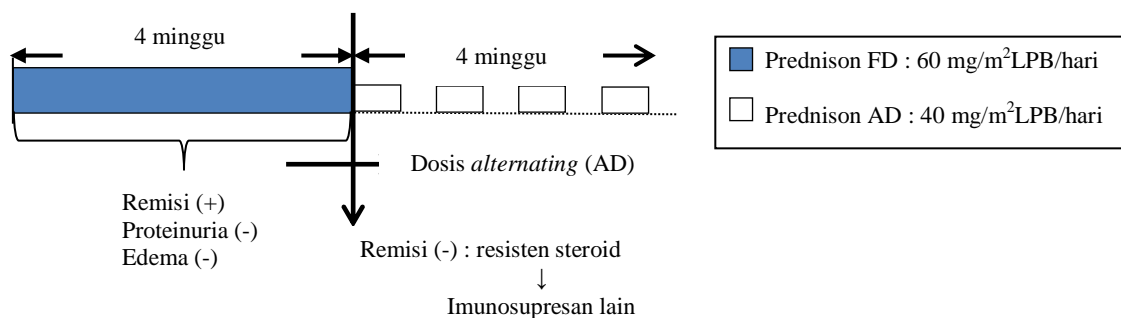
#### 5) Pemeriksaan uji Mantoux

Apabila hasil uji Mantoux positif perlu diberikan profilaksis dengan isoniazid (INH) selama 6 bulan bersama steroid dan apabila ditemukan tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis (OAT).

### 2.1.9 Pengobatan kortikosteroid

#### 1) Terapi inisial

Berdasarkan *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), terapi inisial untuk anak dengan sindrom nefrotik idiopatik tanpa kontraindikasi steroid adalah prednison dosis  $60\text{mg}/\text{m}^2\text{LPB}/\text{hari}$  atau  $2\text{ mg}/\text{kgBB}/\text{hari}$  (maksimal  $80\text{ mg}/\text{hari}$ ) dalam dosis terbagi. Terapi inisial diberikan dengan dosis penuh selama 4 minggu. Apabila dalam empat minggu pertama telah terjadi remisi, dosis prednison diturunkan menjadi  $40\text{ mg}/\text{m}^2\text{LPB}/\text{hari}$  atau  $1,5\text{ mg}/\text{kgBB}/\text{hari}$ , diberikan selang satu hari, dan diberikan satu hari sekali setelah makan pagi. Apabila setelah dilakukan pengobatan dosis penuh tidak juga terjadi remisi, maka pasien dinyatakan resisten steroid.



**Gambar 3.** Terapi inisial kortikosteroid<sup>16</sup>

## 2) Pengobatan sindrom nefrotik relaps

Pada pasien sindrom nefrotik relaps diberikan pengobatan prednison dosis penuh hingga terjadi remisi (maksimal 4 minggu) dan dilanjutkan dengan pemberian dosis *alternating* selama 4 minggu. Apabila pasien terjadi remisi tetapi terjadi proteinuria lebih dari sama dengan positif 2 dan tanpa edema, terlebih dahulu dicari penyebab timbulnya proteinuria, yang biasanya disebabkan oleh karena infeksi saluran nafas atas, sebelum diberikan prednison. Apabila ditemukan infeksi, diberikan antibiotik 5-7 hari, dan bila kemudian proteinuria menghilang maka pengobatan relaps tidak perlu diberikan. Namun, apabila terjadi proteinuria sejak awal yang disertai dengan edema, diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan diberikan prednison pada pasien.



**Gambar 4.** Pengobatan sindrom nefrotik relaps<sup>16</sup>

3) Pengobatan sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid

Terdapat 4 opsi pengobatan SN relaps sering atau dependen steroid :

- a. Pemberian steroid jangka panjang
- b. Pemberian levamisol
- c. Pengobatan dengan sitostatika
- d. Pengobatan dengan siklosporin atau mikofenolat mofetil (opsi terakhir)

Perlu dicari pula adanya fokus infeksi seperti tuberkulosis, infeksi di gigi, radang telinga tengah atau kecacingan.

Penjelasan mengenai empat opsi di atas adalah sebagai berikut :

a. Steroid jangka panjang

Untuk pengobatan sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid pada anak, setelah remisi dengan prednison dosis penuh, pengobatan dilanjutkan dengan pemberian steroid dosis 1,5 mg/kgBB secara *alternating*. Dosis lalu diturunkan perlahan atau secara bertahap 0,2 mg/kgBB setiap 2 minggu hingga dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1-0,5 mg/kgBB *alternating*. Dosis tersebut merupakan dosis *threshold* dan dapat dipertahankan

selama 6-12 bulan. Setelah pemberian 6-12 bulan, lalu dicoba untuk dihentikan. Pada anak usia sekolah umumnya dapat menoleransi prednison dengan dosis 0,5 mg/kgBB dan pada anak usia pra sekolah dapat menoleransi hingga dosis 1 mg/kgBB secara *alternating*.

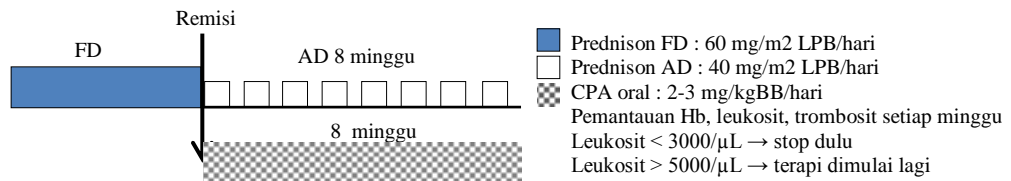
Apabila pada prednison dosis 0,1-0,5 mg/kgBB *alternating* terjadi relaps, terapi diberikan dengan dosis 1 mg/kgBB dalam dosis terbagi diberikan setiap hari hingga remisi. Apabila telah remisi dosis prednison diturunkan menjadi 0,8 mg/kgBB secara *alternating*. Setiap 2 minggu diturunkan 0,2 mg/kgBB hingga satu tahap (0,2 mg/kgBB) di atas dosis prednison pada saat terjadi relaps yang sebelumnya.

Apabila pada dosis prednison rumatan  $> 0,5$  mg/kgBB *alternating* terjadi relaps tetapi pada dosis  $< 1,0$  mg/kgBB *alternating* tidak menimbulkan efek samping yang berat maka dapat dikombinasikan dengan levamisol dengan selang satu hari 2,5 mg/kgBB selama 4-12 bulan atau dapat langsung diberikan siklofosamid.

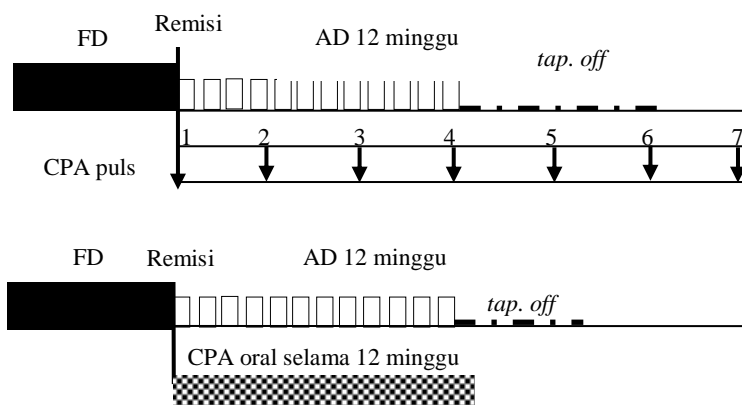
Pemberian siklofosamid (2-3 mg/kgBB/hari) selama 8-12 minggu, apabila pada keadaan berikut :

- Relaps pada dosis rumat  $> 1$  mg/kgBB *alternating*, atau
- dosis rumat  $< 1$  mg/kgBB tetapi disertai :
  - efek samping steroid yang berat
  - pernah relaps dengan gejala yang berat, yaitu hipovolemia, trombosis, dan sepsis.





**Gambar 5.** Pengobatan SN relaps sering dengan CPA oral<sup>16</sup>



**Gambar 6.** Pengobatan sindrom nefrotik dependen steroid<sup>16</sup>

b. Levamisol

Peran levamisol sebagai *steroid sparing agent* terbukti efektif.<sup>18</sup>

Dosis yang diberikan yaitu 2,5 mg/kgBB dosis tunggal, dengan selang satu hari dalam waktu 4-12 bulan. Levamisol mempunyai efek samping antara lain mual, muntah, hepatotoksik, *vasculitic rash*, dan neutropenia yang reversibel.

c. Sitostatika

d. Siklosporin (CyA)

e. Mikofenolat mofetil (*mycophenolate mofetil* = MMF)

#### 4) Pengobatan sindrom nefrotik dengan kontraindikasi steroid

Apabila terdapat gejala atau tanda yang menjadi kontraindikasi steroid, seperti tekanan darah tinggi, peningkatan ureum, dan atau kreatinin, infeksi berat, dapat diberikan sitostatik CPA oral maupun CPA puls. Pemberian siklofosfamid per oral diberikan dengan dosis 2-3 mg/kgBB/hari dosis tunggal. Untuk pemberian CPA puls dosisnya adalah 500-750 mg/m<sup>2</sup>LPB, yang dilarutkan dalam 250 ml larutan NaCl 0,9%, diberikan selama 2 jam. CPA puls diberikan dalam 7 dosis dengan interval 1 bulan.

#### 5) Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid

Sampai saat ini belum ditemukan pengobatan SN resisten steroid yang memuaskan. Sebelum dimulai pengobatan pada SN resisten steroid sebaiknya dilakukan biopsi ginjal untuk melihat gambaran patologi anatomi. Hal ini karena gambaran patologi anatomi akan mempengaruhi prognosis. Pengobatan pada SNRS adalah:

- a. Siklofosfamid (CPA)
- b. Siklosporin (CyA)
- c. Metilprednisolon puls

### 2.1.10 Tatalaksana komplikasi sindrom nefrotik

#### 1) Infeksi

Adanya teori mengenai peran imunologi pada sindrom nefrotik yang menyebutkan bahwa terjadi penurunan sistem imun pada pasien dengan sindrom nefrotik sehingga menyebabkan pasien SN mempunyai

kerentanan terhadap infeksi. Apabila telah terbukti adanya komplikasi berupa infeksi perlu diberikan antibiotik.

Pada pasien SN Infeksi yang sering terjadi adalah selulitis dan peritonitis primer. Penyebab tersering peritonitis primer adalah kuman gram negatif dan *Streptococcus pneumoniae*. Untuk pengobatannya diberikan pengobatan penisilin parenteral dikombinasi dengan sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim atau seftriakson) selama 10-14 hari.

Pneumonia dan infeksi saluran napas atas karena virus juga merupakan manifestasi yang sering terjadi pada anak dengan sindrom nefrotik.

## 2) Trombosis

Terdapat suatu penelitian prospektif dengan hasil 15% pasien SN relaps terdapat defek ventilasi-perfusi pada pemeriksaan skintigrafi yang berarti terdapat trombosis pembuluh vaskular paru yang asimtomatik. Pemeriksaan fisik dan radiologis perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis trombosis. Apabila telah ada diagnosis trombosis, perlu diberikan heparin secara subkutan, dilanjutkan dengan warfarin selama 6 bulan atau lebih. Saat ini tidak dianjurkan pencegahan tromboemboli dengan pemberian aspirin dosis rendah.<sup>19</sup>

## 3) Hiperlipidemia

Kadar LDL, VLDL, trigliserida, dan lipoprotein meningkat pada sindrom nefrotik relaps atau resisten steroid, tetapi kadar HDL menurun

atau normal. Kadar kolesterol yang meningkat tersebut mempunyai sifat aterogenik dan trombogenik. Hal ini dapat meningkatkan morbiditas kardiovaskular dan progresivitas glomerulosklerosis.<sup>20</sup> Untuk itu perlu dilakukan diet rendah lemak jenuh dan mempertahankan berat badan normal. Pemberian obat penurun lipid seperti HmgCoA *reductase inhibitor* (contohnya statin) dapat dipertimbangkan.<sup>21</sup>

Peningkatan kadar LDL, VLDL, trigliserida, dan lipoprotein pada sindrom nefrotik sensitif steroid bersifat sementara sehingga penatalaksanaannya cukup dengan mengurangi diet lemak.

#### 4) Hipokalsemia

Hipokalsemia pada sindrom nefrotik dapat terjadi karena :

- Penggunaan steroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia
- Kebocoran metabolit vitamin D

Untuk menjaga keseimbangan jumlah kalsium maka pada pasien SN dengan terapi steroid jangka lama (lebih dari 3 bulan) sebaiknya diberikan suplementasi kalsium 250-500 mg/hari dan vitamin D (125-250 IU).<sup>22</sup> Apabila telah ada tetani perlu diberikan kalsium glukonas 10% sebanyak 0,5 ml/kgBB intravena.

#### 5) Hipovolemia

Hipovolemia dapat terjadi akibat pemberian diuretik yang berlebihan atau pasien dengan keadaan SN relaps. Gejala-gejalanya antara lain hipotensi, takikardia, ekstremitas dingin, dan sering juga

disertai sakit perut. Penanganannya pasien diberi infus NaCl fisiologis dengan cepat sebanyak 15-20 mL/kgBB dalam 20-30 menit, dan disusul dengan albumin 1 g/kgBB atau plasma 20 mL/kgBB (tetesan lambat 10 tetes per menit). Pada kasus hipovolemia yang telah teratasi tetapi pasien tetap oliguria, perlu diberikan furosemid 1-2 mg/kgBB intravena.

#### 6) Hipertensi

Hipertensi dapat ditemukan pada awitan penyakit atau dalam perjalanan penyakit SN akibat dari toksisitas steroid. Untuk pengobatannya diawali dengan ACE (*angiotensin converting enzyme inhibitor*), ARB (*angiotensin receptor blocker*), *calcium channel blockers*, atau antagonis  $\beta$  adrenergik, hingga tekanan darah di bawah persentil 90.<sup>23</sup>

#### 7) Efek samping steroid

Terdapat banyak efek samping yang timbul pada pemberian steroid jangka lama, antara lain peningkatan nafsu makan, gangguan pertumbuhan, perubahan perilaku, peningkatan resiko infeksi, retensi air dan garam, hipertensi, dan demineralisasi tulang. Pemantauan terhadap gejala-gejala *cushingoid*, pengukuran tekanan darah, pengukuran berat badan dan tinggi badan setiap 6 bulan sekali, dan evaluasi timbulnya katarak setiap tahun sekali pada pasien SN.

### 2.1.11 Indikasi biopsi ginjal

Keadaan di bawah ini merupakan indikasi untuk melakukan biopsi ginjal:

- 1) Pada presentasi awal
  - a. Sindrom nefrotik terjadi pertama kali pada usia < 1 tahun atau lebih dari 16 tahun
  - b. Pada pemeriksaan terdapat tanda hematuria nyata
- 2) Setelah pengobatan inisial
  - a. Sindrom nefrotik resisten steroid
  - b. Sebelum memulai terapi siklosporin

### 2.1.12 Indikasi melakukan rujukan kepada ahli nefrologi anak

Keadaan di bawah ini merupakan indikasi untuk merujuk pasien kepada ahli nefrologi anak:

- 1) Awitan sindrom nefrotik pada usia di bawah 1 tahun dan riwayat penyakit sindrom nefrotik di dalam keluarga
- 2) Sindrom nefrotik dengan hipertensi, hematuria nyata persisten, penurunan fungsi ginjal, atau dengan disertai gejala-gejala ekstrarenal, seperti artritis, serositis, atau lesi di kulit
- 3) Sindrom nefrotik yang disertai komplikasi edema refrakter, trombosis, infeksi berat, dan toksik steroid
- 4) Sindrom nefrotik resisten steroid
- 5) Sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid

## 2.2 Hipoalbuminemia pada Sindrom Nefrotik

Hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik mempunyai karakteristik yaitu hilangnya albumin urin dalam jumlah yang besar dan reduksi pada *total exchangeable albumin pool*.<sup>24</sup>

Laju pecahan katabolisme albumin meningkat pada pasien nefrotik yang kemungkinan disebabkan peningkatan katabolisme albumin oleh ginjal. Namun, tingkat katabolik albumin absolut menurun pada pasien nefrotik. Sintesis albumin dapat meningkat tetapi tidak cukup untuk mempertahankan konsentrasi serum albumin normal atau *albumin pool*. Augmentasi diet protein pada tikus nefrotik langsung merangsang sintesis albumin dengan meningkatkan konten mRNA albumin di hati, tetapi juga menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul. Ketika diet protein dibatasi, laju sintesis albumin tidak meningkat, baik pada pasien nefrotik atau tikus nefrotik, meskipun hipoalbuminemia berat. Meskipun suplemen protein dapat menyebabkan keseimbangan nitrogen, tetapi pemberian suplemen protein saja tidak dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi albumin serum, tetapi sebaliknya dapat menyebabkan deplesi *albumin pool* yang lebih lanjut karena perubahan yang diinduksi dalam rejeksi glomerulus.<sup>25</sup>

## 2.3 Albumin

Albumin merupakan protein sederhana tetapi menjadi protein utama dalam plasma manusia, yaitu terdapat 3,4-4,7 g/dL. Struktur albumin berupa globular

dan tersusun dari ikatan polipeptida tunggal dengan susunan asam amino. Kurang lebih 40% albumin terdapat dalam plasma dan 60% terdapat di ruang ekstrasel.<sup>26</sup>

Albumin dihasilkan oleh hati sekitar 12 gram per hari. Produksi albumin tersebut sekitar 25% dari semua jenis sintesis protein oleh hati dan separuh dari jumlah protein yang diekskresikannya. Albumin mula-mula dibentuk sebagai suatu praprotein. Peptida sinyal akan dikeluarkan sewaktu protein ini masuk ke dalam sisterna retikulum endoplasma kasar dan heksapeptida di terminal amino yang terbentuk, kemudian diputuskan ketika protein ini menempuh jalur sekretorik.

Pada manusia, albumin terdiri dari satu rantai polipeptida dengan 585 asam amino dan mengandung 17 ikatan disulfida. Albumin dapat dibagi dengan menggunakan protease sehingga menjadi tiga domain yang memiliki fungsi yang berbeda-beda. Bentuk elips albumin mengandung arti bahwa albumin tidak meningkatkan viskositas plasma sebanyak peningkatan yang dilakukan oleh molekul dengan bentuk panjang, seperti halnya fibrinogen.

Albumin memiliki massa molekul 69 kDa, yang berarti relatif rendah, dan konsentrasi yang tinggi. Hal ini menjadikan albumin dapat menentukan sekitar 75-80% tekanan osmotik plasma manusia.<sup>26</sup>

Selain berfungsi sebagai penentu tekanan osmotik plasma manusia, albumin juga mempunyai beberapa fungsi vital lain, salah satunya yaitu mengikat berbagai ligan. Ligan-ligan tersebut antara lain asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*), kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin, dan sebagian triptofan plasma. Fungsi lain albumin yaitu sebagai pengangkut tembaga dalam tubuh manusia. Albumin



juga memiliki peran dalam farmakologis, yaitu berikatan dengan sulfonamid, penisilin G, dikumarol, dan aspirin.

**Tabel 2.** Kandungan asam amino dalam albumin<sup>26</sup>

Asam Amino	Albumin serum (g AA/100 g protein)
Glisin	1,8
Alanin	6,3
Valin	5,9
Leusin	12,3
Isoleusin	2,6
Serin	4,2
Treonin	5,8
Sistein ½	6,0
Metionin	0,8
Fenilalanin	0,6
Tirosin	5,1
Prolin	4,8
Asam Aspartat	10,9
Asam Glutamat	16,5
Lisin	12,9
Arginin	5,9
Histidin	4,0

## 2.4 Berat badan

Berat badan merupakan salah satu indikasi antropometri yang lazim digunakan selain panjang badan atau tinggi badan, lingkaran kepala, dan lingkaran lengan. Berat badan menunjukkan jumlah protein, lemak, massa tulang, air, dan mineral. Agar berat badan dapat menjadi sebuah data yang valid,

penghitungannya memerlukan data parameter lain seperti umur, jenis kelamin, dan panjang badan atau tinggi badan.<sup>27</sup>

Alat yang digunakan untuk mengukur berat badan adalah timbangan, seperti timbangan digital atau timbangan dacin. Pengukuran berat badan sebaiknya diukur dalam keadaan anak dengan baju yang minimal atau jika mungkin tanpa mengenakan baju.

Pada anak dengan sindrom nefrotik, peningkatan berat badan yang terjadi terkait dengan adanya retensi cairan. Retensi cairan ini akan menyebabkan terjadinya manifestasi klinik berupa edema.<sup>28</sup>

## **2.5 Suplementasi Kapsul Ikan Gabus**

### **2.5.1 Gambaran umum ikan gabus**

Ekstrak albumin yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari ikan gabus. Ikan gabus yang memiliki nama latin *Ophiocephalus striatus* merupakan salah satu jenis ikan yang mempunyai nilai kandungan albumin yang tinggi.

#### **2.5.1.1 Karakteristik ikan gabus**

Ikan gabus merupakan ikan jenis perairan umum yang memiliki nilai nutrisi yang tinggi. Ikan ini merupakan ikan asli daerah tropis, seperti Asia dan Afrika.<sup>29</sup> Ikan gabus dapat dengan mudah ditemukan di perairan yang ada di Indonesia, seperti di Jawa, Sumatra, Kalimantan, Sulawesi, Bali, Lombok, Singkep, Flores, Ambon, dan Maluku.<sup>30</sup> Ikan gabus memiliki nama yang berbeda-beda di setiap daerah. Di Jawa, ikan ini disebut “kutuk”, sedangkan di Betawi ikan ini biasa

disebut “kocolan”. Berbeda lagi dengan di Banjarmasin yang menyebut ikan gabus sebagai “haruan”.

Ikan gabus merupakan jenis karnivora dan predator.<sup>31</sup> Ikan gabus memiliki morfologi dengan bentuk hampir bulat, panjang, dan lebih pipih pada bagian belakang. Bagian punggung cembung, perut rata, dan kepala pipih. Warna tubuh hijau kehitaman pada bagian punggung dan berwarna krem atau putih pada bagian perut.<sup>31</sup> Panjang ikan gabus dapat mencapai 90-110 cm.<sup>31</sup>

#### 2.5.1.2 Kandungan nutrisi ekstrak ikan gabus

Ikan gabus mempunyai kandungan protein yang tergolong tinggi apabila dibandingkan dengan ikan lainnya.<sup>32</sup>

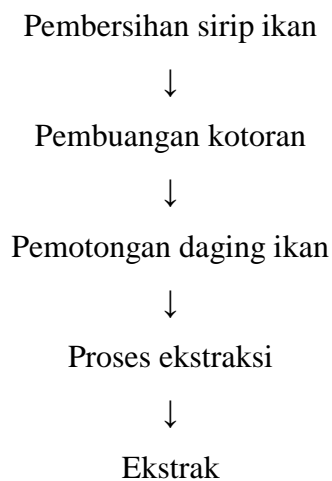
**Tabel 3.** Kandungan protein dalam beberapa jenis ikan<sup>32</sup>

Fish	Protein (gram)
Ikan patin	17,0
Ikan gabus	16,2
Ikan mas	16,0
Ikan sepat	15,2
Ikan baung	15,1
Ikan belida	14,7
Belut	14,6
<i>Rabbit fish</i>	14,5
Ikan tongkol	13,7
Ikan teri	10,3

Dasar dari pembuatan ekstrak ikan gabus adalah mengekstrasi protein plasma ikan gabus. Pengaturan dan pengontrolan suhu merupakan hal yang penting dalam proses ini karena albumin merupakan protein yang sensitif terhadap suhu.

Proses ekstraksi yang tepat akan menghasilkan ekstrak yang putih hingga kekuningan, sedikit sedimen, dan bau amis yang tajam dan khas. Aroma yang tajam dapat dikurangi dengan menggunakan bahan tambahan untuk mengurangi aroma tersebut.

Proses untuk membuat ekstrak ikan gabus adalah sebagai berikut :



**Gambar 7.** Proses pembuatan ekstrak ikan gabus

**Tabel 4.** Nilai nutrisi yang terkandung dalam 100 mililiter ekstrak ikan gabus adalah sebagai berikut<sup>33</sup> :

Zat gizi	Nilai
Protein (g)	3,36 ± 0,29
Albumin (g)	2,17 ± 0,14
Lemak total (g)	0,77 ± 0,66
Glukosa total (g)	0,07 ± 0,02
Zan (mg)	3,34 ± 0,8
Cu (mg)	2,34 ± 0,98
Fe (mg)	0,20 ± 0,09

**Tabel 5.** Profil asam amino dalam ikan gabus<sup>33</sup>

Asam amino	Jumlah (mg/g)
Arginin	360
Fenilalanin	230
Histidin	130
Isoleusin	320
Leusin	470
Lisin	560
Metionin	180
Sistein	70
Treonin	280
Tirosin	190
Triptofan	60
Valin	330

Protein ikan gabus, seperti pada protein ikan lainnya, mengandung tiga tipe protein, yaitu protein larut (yang mudah dihilangkan dengan cara ekstraksi), protein stroma jaringan ikat, dan protein kontraktil sarkoplasma. Sarkoplasma adalah cairan yang berada di antara miofibril.<sup>34</sup> Protein sarkoplasma atau yang dikenal sebagai miogen, termasuk albumin, mioalbumin, globulin-X, dan miostromin. Albumin, mioprotein, dan mioalbumin mempunyai kelarutan yang tinggi dalam air. Meskipun miostromin dan globulin tidak mudah larut dalam air tetapi keduanya mudah larut dalam larutan asam lemah dan basa. Protein ini larut dalam air dan larutan garam dengan ion rendah (konsentrasi garam 0,5%) dan dapat dikoagulasikan pada suhu tinggi (90°C). Kandungan protein sarkoplasma berbeda pada setiap spesies bahkan di antara tipe ikan daging merah dan daging

putih. Ikan dengan daging putih mengandung protein sarkoplasma yang lebih tinggi daripada ikan dengan daging merah.<sup>34</sup>

Ekstrak ikan gabus juga memiliki kandungan *zinc*. Walaupun beberapa makanan lain memiliki kandungan *zinc* yang lebih tinggi dibandingkan dengan ikan gabus, tetapi *zinc* yang terkandung dalam ikan gabus tergolong tinggi apabila dibandingkan dengan sumber makanan pada umumnya.

**Tabel 6.** Kandungan *zinc* dari beberapa makanan adalah sebagai berikut.<sup>32,33</sup>

Jenis makanan	Zinc (mg)
Ekstrak ikan gabus	3,34
Ikan gabus	0,4
Tuna	1,6
Telur ayam	1,5
Telur bebek	1,8

#### 2.5.1.3 Manfaat ekstrak ikan gabus dalam kesehatan

Pemberian ekstrak ikan gabus sebagai diet pada pasien dengan hipoalbuminemia secara signifikan meningkatkan tingkat albumin serum pada pasien. Untuk pemberian ekstrak albumin dibutuhkan 2 kilogram ikan gabus setiap harinya selama lima hari untuk meningkatkan albumin dari 1,8 g/100ml hingga mencapai kondisi normal, yaitu >3,5 g/100ml.<sup>34</sup>

Pemberian ekstrak albumin kepada pasien pasca operasi mempercepat proses pembentukan jaringan. Tingkat albumin serum berkaitan dengan kecepatan penyembuhan luka. Sebagaimana telah diketahui bahwa proses penyembuhan luka sangat membutuhkan protein sebagai dasar dari pembentukan jaringan

kolagen. Penelitian menunjukkan sebuah hubungan yang signifikan antara pemberian albumin serum dengan lamanya episode penyembuhan luka.

Peneliti lain dalam penelitiannya membuktikan bahwa bubuk albumin ikan gabus lebih efektif untuk menyembuhkan luka pada tikus putih jenis wistar dibandingkan dengan bubuk yang didapat dari ikan mas (*Cyprinus carpio*), *catfish* (*Clarias gariepinus*), dan *milkfish* (*Chanos chanos*).<sup>34</sup>

### 2.5.2 Kapsul VipAlbumin

Tiap kapsul VipAlbumin mengandung ekstrak *Ophiocephalus striatus* 500 mg, dengan kandungan albumin 150 mg. Berdasarkan uji klinik, kandungan albumin, asam amino, dan mineral dalam kapsul tersebut dapat berfungsi mempertahankan tekanan osmotik koloid kapiler dan meningkatkan kekebalan tubuh secara alamiah. Dosis kapsul VipAlbumin adalah 3x2 kapsul/hari. Pada keadaan hipoalbuminemia, pasca operasi, dan luka bakar dapat diberikan dengan dosis 3x4 kapsul/hari, sedangkan apabila digunakan sebagai suplemen dapat diberikan 1x1 kapsul/hari.<sup>35</sup>

**Tabel 7.** Kandungan dalam kapsul VipAlbumin<sup>35</sup>

No.	Kandungan	Nilai	Satuan
1.	Protein	85,60	%
2.	Albumin	30,20	%
3.	Lemak	6,10	%
4.	Omega 3	2,03	%
5.	Omega 6	2,11	%
6.	Omega 9	0,92	%

**Tabel 7.** Kandungan dalam kapsul VipAlbumin (lanjutan)

No.	Kandungan	Nilai	Satuan
7.	Vitamin		
	A	1500	IU/100gr
	B1	0,90	mg/100gr
	B2	1,11	mg/100gr
	B6	0,70	mg/100gr
	B12	0,76	mg/100gr
	E	9,11	mg/100gr
	D3	51,5	mg/100gr
8.	Mineral		
	Kalsium (Ca)	186	mg/100gr
	Phosphor (P)	126	mg/100gr
	Magnesium (Mg)	39,0	mg/100gr
	Zink (Zn)	3,0	mg/100gr
9.	Anti bakteri Ig+	2,11	IU/gr
10.	Asam arakidonat	20,11	mg/100gr
11.	Asam amino		
	Aspartat	1,04	gr/100gr
	Glutamat	15,0	gr/100gr
	Serin	1,00	gr/100gr
	Glisin	1,11	gr/100gr
	Alanin	2,11	gr/100gr
	Leusin	1,60	gr/100gr
	Valin	2,11	gr/100gr
	Triptofan	3,00	gr/100gr
	Hidroksi prolin	8,10	gr/100gr
	Prolin	1,00	gr/100gr
	Phenilalanin	0,81	gr/100gr
	Histidin	1,00	gr/100gr



**Tabel 7.** Kandungan dalam kapsul VipAlbumin (lanjutan)

No.	Kandungan	Nilai	Satuan
	Sistein	1,07	gr/100gr
	Lisin	1,46	gr/100gr
	Tirosin	0,92	gr/100gr

## 2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Sintesa Albumin

### 2.6.1 Tingkat absorpsi

Proses absorpsi dimulai ketika dipeptida dan tripeptida diangkut ke dalam enterosit oleh suatu sistem yang memerlukan  $H^+$ . Asam amino yang dibebaskan dari peptida oleh hidrolisis intrasel ditambah asam amino yang diserap dari lumen usus dan *brush border*, diangkut keluar dari enterosit di sepanjang batas basolateral oleh paling sedikit lima sistem transpor. Selanjutnya asam amino masuk ke darah porta hepatic. Penyerapan asam amino berlangsung cepat di duodenum dan jejunum, tetapi penyerapan berlangsung lambat di ileum. Sebanyak kurang lebih 50% protein yang dicerna berasal dari makanan yang dikonsumsi, 25% dari protein getah pencernaan, dan 25% dari deskuamasi sel mukosa. Hanya 2-5% protein dalam usus halus lolos dari proses pencernaan dan penyerapan. Sebagian dari protein yang lolos kemudian dicerna oleh bakteri di kolon. Protein yang ada dalam feses hampir semua berasal dari bakteri dan debris sel, bukan berasal dari makanan.<sup>36</sup>

### 2.6.2 Tingkat sintesis

Sintesa albumin terutama terjadi di hati, yaitu sebanyak 9-12 gram/hari pada orang dewasa normal atau kira-kira 100-200 mg/kgBB/hari. Kecepatan sintesis

albumin bervariasi sesuai dengan stress fisiologis. Sintesis albumin dipengaruhi oleh faktor nutrisi dan inflamasi.

Waktu paruh albumin adalah 14-20 hari, sedangkan kecepatan degradasi sekitar 4% per hari.<sup>37</sup> Metabolisme albumin terutama terjadi di endotel vaskuler. Katabolisme albumin juga terjadi di sel-sel hati. Sebanyak  $\pm 15\%$  albumin yang sudah tua usianya akan diurai lagi menjadi berbagai komponen asam amino dan digunakan untuk berbagai sintesis protein selanjutnya. Albumin yang tidak diurai sebanyak 40-60% di sel otot dan kulit. Distribusi albumin terjadi di dalam dan juga di luar pembuluh darah (cairan interstisial).

### 2.6.3 Infeksi

Salah satu kondisi yang menjadi penyebab kondisi hipoalbuminemia adalah infeksi. Sebagaimana telah diketahui bahwa laju sintesis albumin pada tiap orang berbeda salah satunya dipengaruhi oleh stress fisiologis yang merupakan respon dari sitokin (TNF, IL-6) yang dikeluarkan sebagai bagian dari proses inflamasi. Kondisi stress fisiologis, salah satunya infeksi dapat menurunkan albumin serum dengan beberapa mekanisme:

- 1) Peningkatan permeabilitas vaskular (albumin berdifusi ke ruang ekstrasvaskular)
- 2) Peningkatan degradasi
- 3) Penurunan sintesis dengan mengaktifkan  $\text{TNF}\alpha$ , yang akan menurunkan transkripsi gen albumin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Moewardi keadaan hipoalbumin juga akan memburuk pada penyakit infeksi, seperti

penyakit infeksi pada saluran napas.<sup>38</sup> Hipoalbuminemia juga berkaitan dengan komplikasi dan mortalitas pasien dengan penyakit infeksi akut. Seperti pada *scrub thypus*, 25-69,2% pasien terbukti mengalami hipoalbuminemia. Mekanisme hipoalbuminemia pada penyakit infeksi akut berkaitan dengan buruknya masukan protein secara oral, penurunan sintesis protein dari hati, peningkatan katabolisme protein, dan peningkatan metabolisme albumin karena kebocoran vaskular yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vaskular.<sup>39</sup>