

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Nefrotik Resisten Steroid

2.1.1 Definisi

Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) adalah salah satu klasifikasi dari Sindrom Nefrotik (SN) dimana pasien tidak mengalami remisi dengan pemberian terapi selama 8 minggu menggunakan prednison 60 mg/m^2 LPB/hari atau 2 mg/kg/hari untuk 4 minggu, diikuti oleh 40 mg/m^2 LPB atau $1,5 \text{ mg/kg}$ pemberian alternatif selama 4 minggu.¹ Gambaran klinis penderita SNRS hampir sama dengan penderita sindrom nefrotik pada umumnya yaitu proteinuria massif ($\geq 40 \text{ mg/m}^2$ LPB/jam atau rasio protein/kreatinin urin sewaktu >2 atau dipstick $\geq +2$), hipoalbuminemia ($\leq 2,5 \text{ g/dl}$), edema, serta dapat disertai hiperkolesterolemia.²

2.1.2 Etiologi

Etiologi dari sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) pada anak hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Meskipun begitu, berdasarkan studi mengenai molekul genetik pada glomerulus, 1/3 kasus penderita SNRS tercatat memiliki riwayat mutasi genetik pada sel podosit glomerulus sehingga mengakibatkan terjadinya kekacauan peran serta fungsi dari sel podosit.¹⁵⁻¹⁷

2.1.3 Klasifikasi

Sindrom nefrotik resisten steroid dapat diklasifikasikan secara klinis maupun histopatologis. Berdasarkan bentuk histopatologinya yaitu:

1) Lesi minimal/*minimal change disease* (MCD)

Prognosis anak dengan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) yang memiliki lesi minimal lebih baik jika dibandingkan dengan bentuk lesi non minimal.

2) Lesi non-minimal/*non-minimal change disease* (non-MCD)

Lesi non-minimal terdiri atas:

a) Glomerulosklerosis Fokal Segmental (GSFS)

GSFS adalah bentuk histopatologis ginjal yang paling sering ditemui pada penderita SNRS. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sanjeev Gulati dkk., ditemukan 80 tipe lesi GSFS dari 136 penderita SNRS yang diperiksa (58.8 %).¹⁸

Pada biopsi ginjal pertama, sebagian besar penderita SNRS menunjukkan lesi minimal, namun setelah dilakukan uji biopsi selanjutnya ditemukan perubahan morfologi menjadi bentuk GSFS.¹

b) Glomerulonefritis Mesangioproliferatif (GNMsP)

Lesi bentuk Glomerulonefritis Mesangioproliferatif (GNMsP) adalah lesi yang dapat timbul pada usia anak-anak dan remaja namun jarang terjadi. Etiologi GNMsP dapat berasal dari proses idiopatik atau berupa kelainan sekunder. Tipe kelainan sekunder lebih sering didapatkan daripada tipe idiopatik.¹⁹

c) Glomerulonefritis Membranosa (GNMN)

GNMN adalah salah satu bentuk kelainan ginjal yang sering terjadi pada penderita sindrom nefrotik usia remaja.²⁰

SNRS dapat diklasifikasikan secara spesifik berdasarkan lesi histopatologisnya, namun hal ini jarang dilakukan di Indonesia karena pemeriksaan tersebut bersifat invasif dan bentuk lesi minimal dan non-minimal yang cenderung sulit untuk dibedakan pada fase awal.¹⁸

Sedangkan klasifikasi SNRS berdasarkan respon klinis terhadap terapi menggunakan Prednison, yaitu:

1) *Initial onset*

Initial onset merupakan onset terjadinya SNRS setelah pemberian terapi Prednison selama 8 minggu. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jung Sue Kim, SNRS dengan *initial onset* dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah usia awitan, hipertensi, dan penurunan fungsi ginjal. Semakin tua usia terkena sindrom nefrotik, maka angka kejadian SNRS dengan *initial onset* akan semakin tinggi.²¹

2) *Late onset*

Dalam penelitiannya, Jung Sue Kim dkk. mengemukakan bahwa terjadinya relaps awal setelah remisi pada saat penderita sindrom nefrotik mendapatkan terapi merupakan faktor predisposisi terjadinya SNRS dengan *late onset*.²¹ Mereka juga menambahkan bahwa etnik bukan merupakan faktor predisposisi

dari kejadian SNRS dengan *late onset*, sedangkan menurut ISKDC faktor etnik dan ras berpengaruh terhadap terjadinya SNRS dengan *late onset*.

2.1.4 Manifestasi klinis dan patofisiologi

Pada anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS), kelainan ginjal yang terjadi sebagian besar disebabkan karena mutasi pada gen $NPHS_2$. Gen $NPHS_2$ berfungsi untuk memproduksi podosin pada sel-sel podosit di glomerulus ginjal.⁵

Beberapa patofisiologi dari kelainan klinis penderita SNRS yaitu:

1) Proteinuria

Proteinuria merupakan gejala utama dari sindrom nefrotik. Dikatakan proteinuria massif apabila ekskresi protein dalam urin ≥ 40 mg/m² LPB/jam atau rasio protein/kreatinin urin sewaktu >2 atau dipstick $\geq 2+$. Mutasi gen $NPHS_2$ yang terjadi pada penderita SNRS mengakibatkan malfungsi atau hilangnya slit diafragma yang merupakan bagian dari dinding kapiler glomerulus. Slit diafragma dan podosit memiliki peran yang sangat penting dalam integritas sawar filtrasi glomerulus.⁶ Hilangnya komponen pada slit diafragma ini mengakibatkan kebocoran protein melalui *slit pore* podosit sehingga terjadilah proteinuria.

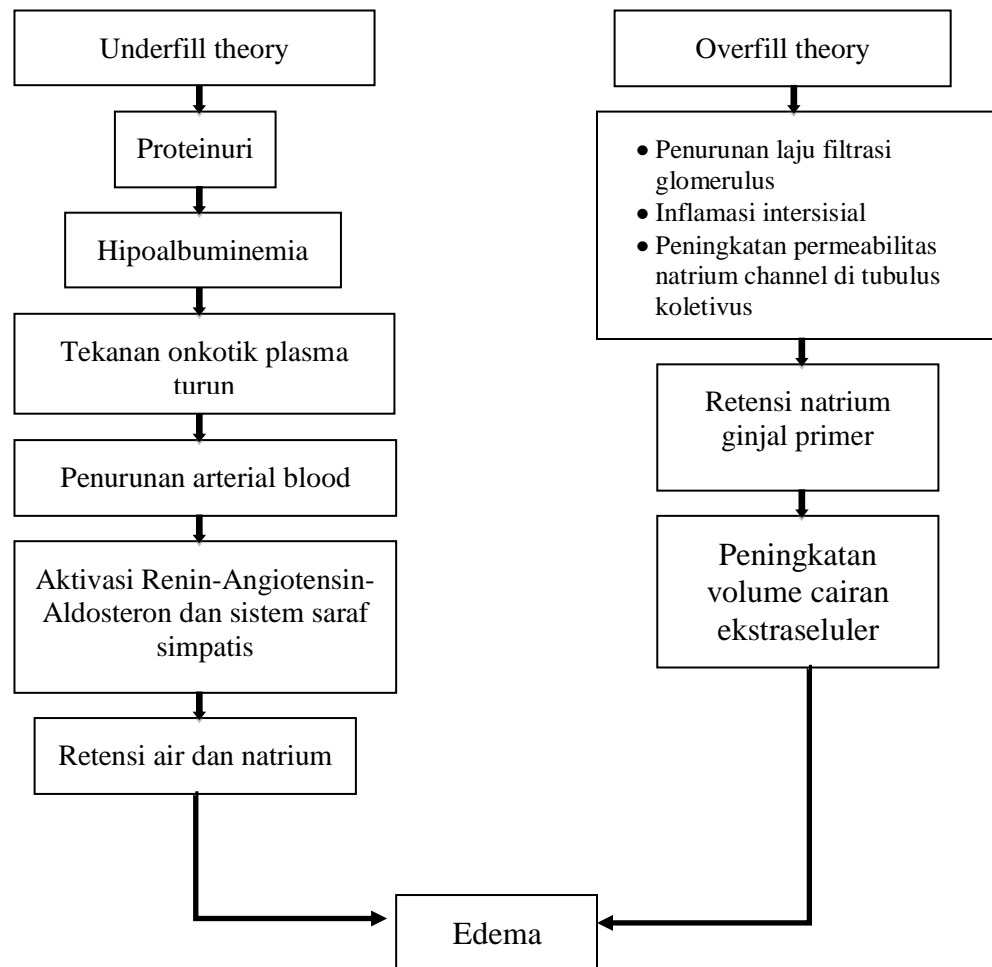
2) Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia adalah kondisi saat kadar albumin dalam tubuh kurang dari sama dengan 2,5 g/dl. Hal ini terjadi akibat dari proteinuria masif yang mengakibatkan albumin ikut keluar dari tubuh melalui urin.

3) Edema

Terdapat 2 teori mengenai terjadinya edema pada penderita sindrom nefrotik. *Underfill theory* mengatakan bahwa tekanan onkotik plasma tidak dapat dipertahankan lagi karena albumin yang berperan untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma telah hilang bersamaan dengan terjadinya proteinuria. Sehingga apabila komponen albumin dalam darah berkurang terus-menerus dapat mengakibatkan tekanan onkotik plasma menurun dan menyebabkan peningkatan ekstrasvasasi cairan intravaskuler ke ruang intersisial. Sebagai akibatnya, volume dalam darah akan berkurang dan memicu terjadinya aktivasi mekanisme homeostasis sistem renin-angiotensin-aldosteron dan saraf simpatis untuk meningkatkan volume darah melalui retensi air dan natrium di dalam tubulus ginjal sehingga terjadilah edema.²²

Sedangkan menurut *overflow theory*, kelainan pada glomerulus menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus, inflamasi sel intersisial, serta peningkatan permeabilitas dari *sodium channel* di tubulus kolektivus mengakibatkan retensi natrium primer pada ginjal. Hal ini berdampak pada peningkatan volume cairan ekstrasel dan terjadilah edema.²²



Gambar 1. Patogenesis edema dalam sindrom nefrotik.²²

4) Hiperkolesterolemia

Hilangnya enzim lipase yang ikut keluar melalui glomerulus bersamaan dengan terjadinya proteinuria dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya hiperkolesterolemia pada penderita SNRS. Dalam hal ini, hiperkolesterolemia dapat terjadi karena enzim yang mengkatalisa lemak dalam darah berkurang jumlahnya sehingga klirens lemak dalam darah mengalami penurunan.²³

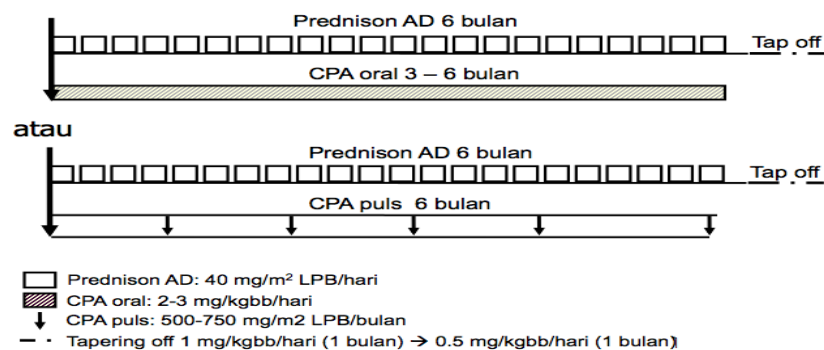
2.1.5 Tata laksana

Tata laksana pada penderita SNRS lebih sering dilakukan dengan melihat besarnya angka proteinuria yang dialami oleh penderita dibandingkan berdasar kelainan histopatologis ginjal penderita. Hal ini disebabkan karena pemeriksaan histopatologis ginjal merupakan tindakan yang invasif. Di samping itu, kelainan histopatologis pada lesi GSFS awal cenderung memiliki gambaran yang mirip dengan lesi minimal serta keadaan lesi histopatologis pada glomerulus penderita dapat berupa lesi tunggal maupun dalam bentuk kombinasi.²⁴

Terapi medikamentosa pada penderita SNRS di antaranya adalah:

1) Siklofosfamid

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh MS Amaresan dan R Geetha, pemberian siklofosfamid bersama dengan prednison tercatat mampu membuat remisi pada 25-60% remaja dengan steroid dependen dan relaps MCD.²⁵ Menurut Heru Muryawan dkk., terapi menggunakan *Cyclophosphamide pulse* dosis 500 mg/m² 1 bulan sekali ditambah methylprednisolone alternate dose (AD) pada 11 penderita SNRS selama 6 bulan tercatat mampu memberikan efek remisi pada 6 kasus (54,5%).²⁶



Gambar 2. Terapi SNRS dengan siklofosfamid dan prednison

sebagai obat tambahan.²⁶

Sedangkan menurut Dedi Rachmadi, penggunaan siklofosfamid bersama dengan prednison dibandingkan dengan pemberian tunggal prednison pada penderita SNRS tidak menunjukkan perbedaan yang berarti. Mengingat efek samping dari siklofosfamid (keganasan akhir onset, keluhan saluran cerna, penurunan kesuburan, sepsis, sistitis hemoragik, serta alopecia) yang lebih banyak dibandingkan dengan keuntungannya, maka pemberian siklofosfamid pada penderita SNRS harus dilakukan dengan pengawasan.¹

2) Siklosporin

Siklosporin atau klorambusil telah digunakan sebagai terapi terpilih pada SNRS dengan kelainan GSFS sejak tahun 1950. Siklosporin telah teruji secara klinis mampu memberikan efek remisi lebih baik jika dibandingkan dengan siklofosfamid. Pemberian siklosporin jangka panjang diketahui mampu meningkatkan fungsi dari ginjal penderita SNRS tipe GSFS serta mampu mengurangi gejala proteinuria. Namun terdapat faktor ketergantungan dari pemakaian siklosporin karena sebagian besar penderita mengalami relaps setelah berhenti menggunakan terapi siklosporin.²⁵

3) *Mycophenolate Mofetil* (MMF)

MMF sebagai *immunosuppressive agent* terbukti mampu mengurangi proteinuria dan menyebabkan remisi pada penderita SNRS setelah transplantasi ginjal. Akan tetapi, MMF belum mampu mencegah rekurensi terjadinya GSFS setelah transplantasi ginjal.²⁵

Terapi adjuvan pada penderita SNRS di antaranya adalah.²⁵

- Mengontrol tekanan darah menggunakan ACE-inhibitor dan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) yang juga terbukti dapat mengurangi proteinuria di samping menurunkan tekanan darah penderita SNRS
- Mengurangi jumlah cairan yang masuk ke dalam tubuh
- Asupan protein yang optimal (1,5-2 g/kg BB) untuk mengatasi hipoalbuminemia
- Koreksi dislipidemia dengan pemberian statin dan fenofibrat.
- Obat golongan antagonis aldosterone seperti *aldactone* atau *eplerenone* juga dapat diberikan untuk menurunkan kejadian proteinuria, apoptosis sel, fibrosis sel tubulointersisial, serta glomerulosklerosis sebagai efek dari sistem RAAS.

2.2 Kadar Natrium Serum

2.2.1 Natrium

Natrium (Na^+) merupakan kation ekstraseluler utama dalam tubuh. Lebih dari 90% tekanan osmotik di cairan ekstrasel ditentukan oleh garam yang mengandung natrium sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstrasel menggambarkan perubahan konsentrasi natrium.

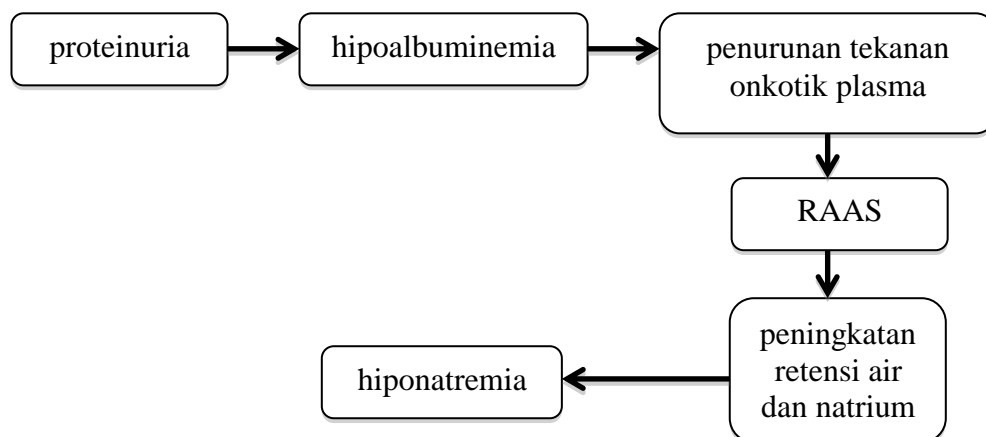
Ekskresi natrium terutama dilakukan oleh ginjal. Pengaturan ekskresi ini dilakukan untuk mempertahankan homeostasis natrium yang sangat diperlukan untuk mempertahankan volume cairan tubuh. Natrium difiltrasi bebas di glomerulus, direabsorpsi secara aktif 60-65% di tubulus proksimal bersama

dengan H₂O dan klorida yang direabsorpsi secara pasif, sisanya direabsorpsi di lengkung henle (25-30%), tubulus distal (5%) dan duktus koligentes (4%). Aldosteron menstimulasi tubulus distal untuk mereabsorpsi natrium bersama air secara pasif dan mensekresi kalium pada sistem renin-angiotensin-aldosteron untuk mempertahankan elektroneutralitas.²⁷

2.2.2 Perubahan kadar natrium serum korelasi dengan hipoalbuminemia pada SNRS

Kadar natrium serum normal pada anak adalah 140 ± 5 mmol/L. Disebut hiponatremi apabila kadar natrium serum ≤ 135 mmol/L.^{27,28} Hiponatremi dapat terjadi karena 2 hal yaitu retensi air yang mengakibatkan jumlah air yang berlebih (*dilutional hyponatremia*) dan hilangnya natrium (*depletional hyponatremia*). Hiponatremia yang terjadi pada penderita sindrom nefrotik disebabkan karena mekanisme *dilutional hyponatremia*.²⁸ Hal ini terjadi karena kondisi proteinuria pada penderita SNRS mengakibatkan kadar albumin di dalam plasma darah menjadi rendah. Albumin memiliki fungsi sebagai pengatur tekanan onkotik plasma, maka dengan adanya kondisi hipoalbuminemia ini mengakibatkan tekanan onkotik plasma menjadi turun dan muncullah mekanisme timbal balik dari renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis (RAAS) berupa peningkatan retensi air dan natrium di dalam tubulus ginjal. Adanya peningkatan retensi air dan natrium di dalam tubulus ginjal yang berlangsung secara terus-menerus mengakibatkan kondisi hipervolemi dimana volume air dalam tubuh meningkat lebih banyak dibandingkan dengan volume natrium total.⁸

Kondisi hiponatremia sering menimbulkan manifestasi klinis berupa kelelahan, anoreksia, mual, serta kejang otot yang jika berlanjut dapat menimbulkan terjadinya koma apabila kadar natrium terus menurun. Penurunan kadar natrium dapat bersifat asimtomatik apabila terjadi secara bertahap dalam kurun waktu sehari-hari hingga berminggu-minggu.²⁸



Gambar 3. Proses terjadinya hiponatremia pada SNRS

2.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar natrium serum

1) Asupan nutrisi

Diet seseorang berpengaruh terhadap intake cairan dan elektrolit tubuh. Ketika asupan nutrisi tidak adekuat, maka tubuh akan memetabolisme protein dan lemak sehingga kadar albumin dalam plasma akan menurun padahal albumin berperan dalam mengatur tekanan onkotik plasma.²⁹ Akibatnya, terjadilah perubahan elektrolit-elektrolit tubuh dari intrasel ke ekstrasel maupun sebaliknya.

2) Usia

Keseimbangan cairan dan elektrolit adalah satu hal yang saling terkait satu sama lain. Perbedaan usia menentukan luas permukaan tubuh serta aktivitas organ dalam proses metabolisme sehingga dapat mempengaruhi jumlah kebutuhan cairan dan elektrolit, seperti natrium.²⁹

2.3 Kadar Kalsium Serum

2.3.1 Kalsium

Kalsium berperan penting dalam mineralisasi tulang, koagulasi darah, konduksi neuromuskular, mempertahankan tonus normal, eksitabilitas otot rangka dan jantung, menstimulasi sekresi kelenjar eksokrin, serta menjaga integritas dan permeabilitas membran.³⁰ Kurang dari setengah kalsium total serum berbentuk bebas atau terionisasi, sebagian besar berikatan dengan protein (terutama albumin), dan sekitar 10% membentuk ikatan kompleks dengan anion seperti fosfat, sitrat, atau sulfat.⁷ Kalsium adalah senyawa yang terikat dengan protein, maka kadar kalsium serum total dapat merefleksikan level protein dalam darah dan adanya evaluasi serum albumin dapat menjadi salah satu metode untuk mengoreksi kadar kalsium dalam darah.³¹

2.3.2 Perubahan kadar kalsium serum korelasi dengan hipoalbuminemia pada SNRS

Pada manusia normal, kadar kalsium dalam serum total adalah 9-10,5 mg/dl atau 4,5-5,5 mmol/L. Disebut hipokalsemia apabila kadar kalsium serum total kurang dari 9 mg/dl (4,5 mmol/L).²⁹

Kurang dari setengah kalsium total serum berbentuk bebas atau terionisasi, sebagian besar berikatan dengan protein (terutama albumin), dan sekitar 10% membentuk ikatan kompleks dengan anion seperti fosfat, sitrat, atau sulfat. Pada penderita SNRS, rusaknya *slit pore* podosit mengakibatkan proteinuria dan menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia. Keadaan hipoalbuminemia ini dapat menjadi tolak ukur terjadinya hipokalsemia karena sebagian kalsium yang berikatan dengan protein ikut keluar bersama urin.⁷

Penderita hipokalsemia biasanya memberikan gambaran klinis berupa iritabilitas, ketidakstabilan emosi, gangguan memori, diare atau malabsorpsi usus dan steatore (lemak fekal berlebihan).²⁹ Penurunan kalsium ekstrasel juga dapat menimbulkan efek eksitasi sel saraf dan otot *in vivo*, akibatnya timbul tetani hipokalsemik yang ditandai oleh spasme ekstensif otot rangka.⁷

2.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kalsium serum

Faktor yang paling mempengaruhi kadar kalsium dalam plasma seseorang adalah asupan nutrisi. Konsumsi makanan mengandung kalsium yang berbeda-beda tiap orang menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi kadar kalsium serum.

2.4 Pemberian Protein pada SNRS dan Efek terhadap Kadar Natrium dan Kalsium Serum

Diet menggunakan suplemen albumin atau protein yang cukup dapat digunakan untuk mengoreksi keadaan proteinuria serta hipoalbuminemia pada pasien dengan sindrom nefrotik.¹¹ Pemberian suplementasi berupa protein pada

pasien dengan kelainan ginjal mampu menurunkan angka kejadian hipoalbuminemia. Dengan adanya peningkatan kadar albumin plasma, kalsium yang sebagian besar terikat oleh albumin akan bertambah jumlahnya sedikit demi sedikit, sehingga kadar kalsium dalam serum dapat meningkat dari sebelumnya.

Perbaikan angka hipoalbuminemia menyebabkan penurunan retensi air dan natrium di ginjal sehingga udem pada penderita SNRS dapat membaik perlahan-lahan.³² Adanya penurunan retensi air dan natrium ini juga mampu mengurangi jumlah air yang berlebih di dalam plasma sehingga kondisi hiponatremi dapat teratasi.

2.5 Kapsul Ekstrak Ikan Gabus

2.5.1 Gambaran umum ikan gabus

Ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) adalah salah satu jenis ikan yang memiliki kandungan protein tinggi mencapai 25,2% dibandingkan ikan kakap (20,0%), ikan bandeng (20,0%), ikan emas (16,0%), serta ikan sarden (21,1%).¹¹ Ikan ini dapat menjadi sumber albumin bagi penderita hipoalbumin.³³

Pemberian suplementasi tepung ikan gabus selama 21 hari pada penelitian yang dilakukan oleh Trully Kusumawardhani terbukti mampu meningkatkan albumin serum secara bermakna pada penderita sindrom nefrotik kelainan minimal dengan nilai $p=0,018$ ¹¹ sementara pemberian suplementasi kapsul ekstrak ikan gabus selama 14 hari pada penelitian yang dilakukan oleh Geniza Gilda pada penderita sindrom nefrotik di RSUP dr. Kariadi Semarang juga memberikan hasil peningkatan kadar albumin yang bermakna dengan nilai $p=0,015$.¹²

Kandungan nutrisi pada ikan gabus di antaranya adalah:

Tabel 2. Nilai nutrisi yang terkandung dalam 100 cc ekstrak ikan gabus³⁴

Zat gizi	Nilai
Kalori	69
Protein (g)	25,5
Lemak (g)	1,7
Albumin (g)	6,2
Zat besi (mg)	0,9
Fosfor	176
Kalsium (mg)	62
Seng (mg)	1,74
Vitamin A(mg)	150
Vitamin B1 (mg)	0,04

2.5.2 Suplementasi kapsul ekstrak ikan gabus

2.5.2.1 Kapsul Vip Albumin

Kapsul Vip Albumin adalah kapsul yang diproduksi oleh PT. Royal Medicalink Pharmalab yang mengandung 500 mg ekstrak ikan gabus dan 150 mg albumin tiap kapsul. Berdasarkan uji klinik, kapsul ini dapat digunakan sebagai protein alternatif sumber albumin untuk mengatasi keadaan hipoalbuminemia. Oleh karena itu, kapsul ini diharapkan mampu meningkatkan kadar kalsium yang terikat oleh albumin serta mengurangi retensi air dan natrium dalam ginjal sehingga kadar natrium dalam serum penderita dapat naik perlahan. Koreksi keadaan hiponatremi dan hipokalsemi dengan suplementasi albumin ini diharapkan mampu mencegah kondisi tetani pada pasien SNRS dalam jangka panjang.

Diet protein seimbang berdasarkan *Recommended Daily Allowances* (RDA) yaitu 1,5-2 g/kg BB/hari dengan kalori yang adekuat.¹⁰ Berdasarkan MIMS Indonesia, dosis yang dianjurkan untuk konsumsi Vip Albumin sebagai suplementasi harian adalah 3x2 kapsul per hari.³⁵ Namun pada penelitian kali ini

hanya diberikan suplementasi dengan dosis 2x1 kapsul per hari karena pemberian tersebut diyakini sudah mencukupi kebutuhan albumin bagi anak-anak.

Tabel 3. Kandungan nutrisi dalam kapsul VipAlbumin¹⁴

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	%
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) a	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
	Sistein	1,07	gr/100gr
	Lisin	1,46	gr/100gr
	Tirosin	0,92	gr/100gr