

Sindrom Nefrotik Idiopatik Sensitif Steroid pada Anak: Telaah Perbandingan Panduan Klinis

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

Latar belakang. Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit ginjal tersering pada anak di dunia. Penelitian terkait sindrom nefrotik idiopatik pada anak terus berkembang. Namun, pada praktiknya masih terdapat variasi yang lebar terkait evaluasi dan tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak di dunia.

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

Metode. Membandingkan empat panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik sensitif steroid pada anak, yaitu panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2012, *Kidney Disease Improving Global Outcome* tahun 2021, *International Pediatric Nephrology Association* tahun 2022, dan *Indian Society of Pediatric Nephrology* tahun 2021. Dikembangkan 7 lingkup bahasan kajian, meliputi diagnosis, pemeriksaan penunjang awal, batasan kriteria, dan terapi sindrom nefrotik inisial, sindrom nefrotik relaps jarang, sindrom nefrotik relaps sering dan sindrom nefrotik dependen steroid.

Hasil. Didapatkan beberapa perbedaan mendasar yang ditemukan, antara lain, terkait batasan proteinuria dan hipoalbuminemia yang digunakan, dosis maksimal steroid, definisi relaps sering, pilihan terapi immunosupresan pada SN relaps sering, dependen steroid, dan pemeriksaan genetik yang dirasionalisasikan berdasarkan bukti-bukti penelitian terbaru.

Kesimpulan. Terdapat beberapa perbedaan mendasar antara panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2012 dengan panduan klinis terbaru lainnya. Perlu dipertimbangkan pembaharuan konsensus sindrom nefrotik di Indonesia dengan menelaah bukti ilmiah terbaru dan disesuaikan dengan ketersediaan obat serta fasilitas pemeriksaan di Indonesia. **Sari Pediatri** 2023;25(4):231-42

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

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

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

Background. The most widespread forms of pediatric kidney disease is idiopathic nephrotic syndrome. Idiopathic nephrotic syndrome in children is the subject of increasingly new studies and guidelines. However, there is a significant gap and variety in how the idiopathic nephrotic syndrome in children is assessed and treated in practice.

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

Methods. We compare 4 clinical guidelines for steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children from IDAI in 2012, KDIGO in 2021, IPNA SNSS in 2022, and ISPN SNSS in 2021. Seven scopes of discussion were developed including diagnosis, initial medical examination, classification criteria, and therapy including initial, infrequent relapse, frequent relapse, and steroid dependence.

Results. Several fundamental differences were found such as the limits of proteinuria and hypoalbuminemia used, the maximum dose of steroids, the definition of frequent relapses, the choice of immunosuppressant therapy in nephrotic syndrome frequent relapse, steroid dependent, and rationalized genetic examination based on the latest research evidence.

Conclusion. There are some fundamental differences between idiopathic nephrotic syndrome guidelines by IDAI 2012 with others recent guidelines. It's important to consider updating the consensus of nephrotic syndrome in Indonesia by reviewing recent evidence and adjusting to the availability of drugs and examination facilities in Indonesia. **Sari Pediatri** 2023;25(4):231-42

Keywords: idiopathic, nephrotic, syndrome, clinical, steroid

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

Sindrom nefrotik (SN) merupakan suatu kelainan pada glomerulus yang ditandai oleh proteinuria berat. Proteinuria berat didefinisikan sebagai proteinuria ≥ 40 mg/m² permukaan tubuh (LPB) per jam atau rasio protein terhadap kreatinin dalam urin lebih dari 2 mg/mg atau hasil tes dipstik urin sebesar $\geq 2+$. Konsekuensi dari proteinuria ini melibatkan triad klinis yang terdiri dari hipalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia. Anak-anak yang menderita SN dan tidak mendapatkan pengobatan menghadapi risiko kematian yang tinggi, terutama akibat infeksi.¹

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal paling umum pada anak di seluruh dunia, dengan insidens sekitar dua hingga tujuh kasus per 100.000 anak.² Kejadian ini cenderung lebih tinggi pada kelompok etnis Afrika dan Asia Selatan, mungkin dipengaruhi oleh faktor genetik dan/atau lingkungan.^{3,4} Di Indonesia, dilaporkan bahwa 6 dari 100.000 anak menerima diagnosis SN setiap tahunnya.⁵

Dari segi etiologi, SN dapat dibagi menjadi tiga jenis, yaitu primer/idiopatik, sekunder, dan kongenital. Sebagian besar kasus merupakan Sindrom nefrotik idiopatik (SNI) dengan lesi glomerulus yang melibatkan minimal *change disease* (MCD), *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), dan *membranoproliferative glomerulonephritis* (MPGN). Pemicu SN sekunder dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi (seperti endokarditis, malaria), obat-obatan (contohnya lithium, kaptopril, dan *non-steroid antiinflammatory* atau NSAIDs), gangguan imunitas atau alergi (seperti lupus eritematosus sistemik, alergen makanan), keganasan (limfoma, leukemia, dan tumor padat), serta hiperfiltrasi glomerulus (seperti *oligomeganephronia*). Sindrom nefrotik genetik/monogenik disebabkan oleh mutasi genetik yang memengaruhi komponen filtrasi glomerulus.¹

Terapi awal untuk SN melibatkan penggunaan kortikosteroid. Berdasarkan respons terhadap terapi steroid, sekitar 80% pasien mengalami Sindrom nefrotik sensitif steroid (SSNS), sementara sisanya mengalami Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Sindrom nefrotik dapat bersifat relaps jarang, relaps sering, dan

dependen steroid, yang semuanya termasuk dalam kategori Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid.¹

Sebagian besar pasien SSNS dapat mencapai remisi, dengan 96% di antaranya mencapai remisi komplit. Namun, dalam pemantauan jangka panjang, 60-80% pasien tersebut dapat mengalami relaps, memerlukan perpanjangan durasi terapi kortikosteroid yang kadang-kadang menyebabkan efek samping yang perlu diwaspadai.⁶ Hasil biopsi menunjukkan dominasi *minimal change disease* (MCD) pada pasien SSNS, yang memiliki prognosis lebih baik dibandingkan dengan pasien SNRS yang didominasi oleh *Focal Segmental Glomerulosclerosis* (FSGS).

Kasus SN pada anak memiliki dampak klinis yang signifikan di bidang nefrologi anak, karena prevalensinya yang tinggi dalam praktek sehari-hari. Hingga saat ini, terdapat variasi dalam evaluasi dan penanganan SN pada anak, dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti ketersediaan fasilitas pemeriksaan dan pilihan terapi. Penelitian terus dilakukan untuk memahami lebih lanjut SN pada anak, dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup dan hasil pasien. Oleh karena itu, telaah ini bertujuan untuk mengeksplorasi perbedaan antara beberapa panduan klinis mengenai SNI sensitif steroid yang tersedia, baik yang berasal dari Indonesia maupun internasional.

Metode

Kami melakukan telaah perbandingan panduan klinis sindrom nefrotik idiopatik sensitif steroid pada anak menggunakan empat panduan klinis terakhir dari UKK Nefrologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2012,⁸ *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) 2021,⁹ *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) 2022,¹⁰ serta *Indian Society of Pediatric Nephrology* (ISPN) 2021.¹¹ Panduan klinis yang dibuat oleh KDIGO dan IPNA merupakan panduan klinis internasional yang disusun oleh pakar multinasional dengan pedoman paling baru dan menjadi acuan utama di dunia. Selain itu, dengan mempertimbangkan kondisi fasilitas kesehatan,

demografi, dan perekonomian maka panduan klinis oleh ISPN menjadi salah satu fokus telaah.

Telaah ini meliputi berbagai lingkup bahasan, yaitu kriteria diagnosis, pemeriksaan penunjang, batasan kriteria (seperti sensitif, resisten, relaps, remisi), terapi immunosupresan, dan alur tata laksana. Rasionalisasi keputusan panduan klinis juga menjadi pembahasan dari setiap lingkup pembahasan tersebut.

Dalam memberikan anjuran pada panduan klinis, setiap organisasi menentukan kualitas bukti/*quality of evidence* berdasarkan panduan tertentu. Panduan klinis ISPN dan KDIGO menggunakan “*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*” (GRADE).¹² Panduan KDIGO memeriksa kekuatan bukti dengan tim khusus yaitu *Evidence Review Team*. Berbeda dengan IPNA yang menggunakan panduan oleh *American Academy of Pediatrics*.¹³ Tingkat kualitas bukti rekomendasi berupa angka dan huruf dengan pemahaman bahwa level 1 merupakan rekomendasi kuat, dan level 2 untuk rekomendasi lemah. Kualitas bukti A lebih baik daripada B, B lebih baik daripada C, dan C lebih baik daripada D, sementara kualitas bukti X menunjukkan kurang cukup bukti sehingga tidak dapat dikategorikan ke dalam salah satunya.

Hasil

Hasil telaah dirangkum dalam bentuk tabel. Tabel 1 mengenai diagnosis dibagi menjadi beberapa jenis pemeriksaan, yaitu proteinuria, albumin darah, edema, dan kolesterol darah. Pemeriksaan penunjang awal pada Tabel 2 meliputi pemeriksaan urin, darah lengkap, kimia darah, imunologi, panel infeksi, pencitraan, biopsi ginjal, dan evaluasi genetik. Tabel 3 membahas setiap batasan kriteria, seperti remisi total, remisi parsial, remisi tetap, relaps, relaps jarang, relaps sering, dependen steroid, relaps kompleks, sensitif steroid, *late responder*, periode konfirmasi, toksisitas steroid, SNSS terkontrol dalam terapi, dan SNSS tidak/ sulit terkontrol dalam terapi. Terapi inisial yang terbagi menjadi dosis penuh dan dosis *alternat* selang – selang terdapat pada Tabel 4. Terapi sindrom nefrotik relaps jarang pada Tabel 5 mencakup dosis penuh dan dosis *alternat* selang – selang. Tabel 6 membahas mengenai terapi sindrom nefrotik relaps sering dan dependen steroid yang meliputi terapi steroid, *calcineurin inhibitor* (CNI), *mycophenolate mofetil* (MMF), siklofosamid (CPA), levamisol, rituximab, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) / *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan pencegahan relaps pada saat infeksi.

Tabel 1. Diagnosis SNI awal

IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Proteinuria masif (>40 mg/m ² /jam atau 50 mg/kg/hari atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu >2 mg/mg atau dipstik ≥2+)	Proteinuria <i>nephrotic range</i> : protein urin 3+ atau 4+; UPCR >2 mg/mg pada spesimen urin pagi; proteinuria >40 mg/m ² /jam	Proteinuria <i>nephrotic range</i> : UPCR ≥2 mg/mg (atau 200 mg/mmol atau 3+ pada dipstik urin) pada urin sewaktu pagi atau urin 24 jam	Proteinuria <i>nephrotic range</i> : UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) pada urin sewaktu pagi, atau proteinuria ≥1000 mg/m ² per hari pada sampel urin 24 jam, setara 3+ (300-1000 mg/dL) atau 4+ (≥1000 mg/dL) dengan dipstik urin
Hipoalbuminemia <2,5 g/dL	Hipoalbuminemia (<3 g/dL)	Hipoalbuminemia (<3 g/dL)	Hipoalbuminemia (<30 g/L)
Edema	Edema	Edema (jika albumin tidak tersedia)	Edema (jika albumin tidak tersedia)
Dapat disertai hiperkolesterolemia >200 mg/dL	-	-	-

Keterangan: UPCR: *urinary protein creatinine ratio*; SNI: sindrom nefrotik idiopatik.

Tabel 2. Pemeriksaan penunjang awal

	IDAI 2012	ISPN2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Urin	Urinalisis, Protein urin kuantitatif 24 jam atau UPCR urin pertama pagi hari Biakan urin jika curiga ISK	Urinalisis, Protein urin kuantitatif 24 jam atau UPCR urin pertama pagi hari	Urinalisis, Protein urin kuantitatif 24 jam atau UPCR urin pertama pagi hari	Urinalisis, Protein urin kuantitatif 24 jam atau UPCR urin pertama pagi hari
Darah perifer	Darah perifer lengkap	Darah perifer lengkap	-	Darah perifer lengkap
Kimia darah	Albumin Ureum, kreatinin Kolesterol	Albumin Ureum, kreatinin Elektrolit Kolesterol total Protein total Serum transaminase	Albumin Ureum, kreatinin Vitamin D (terutama SN relaps sering dan dependen steroid)	Albumin Ureum, kreatinin Elektrolit
Imunologi	Kadar komplemen C3; Komplemen C4, ANA dan anti ds-DNA (jika dicurigai lupus eritematosus sistemik)	Komplemen C3, C4, ANA, ASTO (jika ada hematuria gros atau hematuria persisten, hipertensi menetap, curiga penyebab sekunder, seperti lupus, vaskulitis IgA, C3-GN)	-	C3, C4, ASTO, ANCA (jika hematuria makroskopik)
Panel infeksi	Tes Mantoux/ tuberkulin	Tes Mantoux/ tuberkulin HBsAg, Anti HCV (jika ada riwayat ikterik atau penyakit liver)	-	IgG Varicella dan MMR pada anak yang tidak divaksinasi
Pencitraan	-	Rontgen dada (jika hasil tuberkulin positif atau riwayat kontak TB, atau suspek infeksi saluran napas bawah) USG ginjal (jika direncanakan biopsi ginjal, adanya hematuria gros, suspek trombosis vena ginjal)	-	X-ray thoraks (curiga limfoma), USG ginjal
Biopsi ginjal	Biopsi ginjal (usia <1 tahun, hematuria/ C3 rendah, atau gejala atipikal)	Biopsi ginjal: jika hematuria persisten, AKI bukan karena hipovolemia, gejala sistemik, SNRS, terapi CNI >36 bulan atau AKI terkait terapi CNI.	Biopsi pada anak usia >12 tahun, penampakan sindromik, atau memiliki riwayat keluarga	Pemeriksaan biopsi ginjal pada SN infantil atau jika ada gejala atipikal
Genetik	-	-	Pemeriksaan genetik pada SN kongenital, penampakan sindromik, atau memiliki riwayat keluarga	Pemeriksaan genetik pada SN kongenital (<3 bulan) atau SN infantil (3-12 bulan)

Keterangan: UPCR: *urinary protein creatinine ratio*, SN: sindrom nefrotik, CNI: *calcineurin inhibitor*, AKI: *acute kidney injury*, USG: ultrasonografi, ISK: infeksi saluran kemih, SNRS: sindrom nefrotik resisten steroid, SNI: sindrom nefrotik idiopatik.

Tabel 3. Batasan kriteria

Kriteria	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Remisi total	Proteinuria negatif atau <i>trace</i> (proteinuria < 4 mg/m ² LPB/ jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu	Protein urin negatif atau <i>trace</i> (UPCR < 0,2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut (sampel urin pagi)	UPCR urin pagi atau urin 24 jam ≤ 0,2 mg/ mg (≤ 20 mg/mmol atau negatif/ <i>trace</i> pada dipstik) minimal 3 berturut-turut.	UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) ≤ 20 mg/mmol (≤ 20 mg/mg) atau < 100 mg/ m ² per hari, atau dipstik urin negatif/ <i>trace</i> selama 3 hari berturut-turut atau lebih.
Remisi parsial	-	-	UPCR urin pagi atau urin 24 jam antara 0,2-2 mg/mg (20-200 mg/ mmol), kadar albumin ≥ 3 g/dL (jika ada)	UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) antara 0,2-2 mg/ mg (20-200 mg/mmol), kadar albumin ≥ 30 g/L.
Remisi tetap	-	Remisi terjaga atau relaps jarang selama terapi imunosupresan.	-	Tidak relaps dalam 12 bulan tanpa terapi
Relaps	Proteinuria ≥ 2+ (proteinuria > 40 mg/ m ² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu	Proteinuria ≥ 3+ (UPCR > 2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut pada pasien sudah remisi sebelumnya	Proteinuria berulang, dipstik ≥ 3+ selama 3 hari atau ≥1 selama 7 hari	Dipstik urin ≥ 3+ (≥ 300 mg/dL) atau UPCR ≥200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut dengan/atau tanpa edema pada anak yang sebelumnya mencapai remisi.
Relaps jarang	Relaps kurang dari 2 x dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau kurang dari 4 x per tahun pengamatan.	-	<2 relaps dalam 6 bulan atau <4 relaps dalam 12 bulan	< 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau < 3 relaps dalam 12 periode bulan
Relaps sering	Relaps ≥ 2 x dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau ≥ 4 x dalam periode 1 tahun	≥ 2 relaps dalam 6 bulan pertama setelah selesai terapi inisial; ≥ 3 relaps dalam 6 bulan; atau ≥ 4 relaps dalam 1 tahun.	≥ 2 relaps dalam 6 bulan atau ≥ 4 relaps dalam 12 bulan	≥ 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau ≥ 3 relaps dalam 12 periode bulan
Dependen steroid	Relaps 2 x berurutan pada saat dosis steroid diturunkan (<i>alternating</i>) atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan	Dua kali relaps berturut-turut dalam dosis steroid selang-seling, atau dalam 14 hari setelah steroid dihentikan	Relaps selama dalam terapi prednison (baik saat dosis penuh ataupun <i>tapering</i>) atau dalam 15 hari setelah prednison atau prednisolon dihentikan	Pasien dengan SNSS yang mengalami 2 kali relaps berturut selama dalam terapi PDN sesuai rekomendasi atau relaps dalam 14 hari setelah PDN dihentikan
Relaps kompleks	-	Relaps yang menyebabkan komplikasi mengancam nyawa: hipovolemia yang memerlukan perawatan di rumah sakit, infeksi berat (peritonitis, selulitis, atau meningitis), atau trombosis	-	Relaps yang memerlukan rawat inap karena satu atau lebih kondisi berikut: edema berat, hipovolemia simptomatik/AKI yang memerlukan infus albumin, thrombosis, atau infeksi berat (sepsis, peritonitis, pneumonia, selulitis)

Kriteria	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Sensitif steroid	Remisi terjadi pada pemberian prednison dosis penuh selama 4 minggu	-	Remisi total setelah 4 minggu dosis standar prednison/prednisolon	Remisi total setelah 4 minggu dosis standar PDN
Late responder	-	-	Remisi total setelah 6 minggu	Remisi total selama periode konfirmasi (antara minggu ke-4 sampai 6 terapi PDN) pada sindrom nefrotik onset baru
Periode konfirmasi	-	-	-	Periode antara minggu ke-4 sampai 6 mulai dari inisiasi PDN pada pasien yang mengalami remisi parsial setelah 4 minggu. Pada periode ini pasien mendapatkan terapi PDN oral dan atau MP puls dan RAASi. Jika pasien tidak mencapai remisi total dalam 6 minggu maka pasien dikatakan SNRS.
Toksisitas steroid	-	Hiperglikemia (gula darah puasa >100 mg/dL, gula darah setelah makan >140 mg/dL, atau HbA1C > 5,7%; obesitas (IMT > ekuivalen 27 kg/m ² pada orang dewasa); perawakan pendek (tinggi <-2 SD sesuai usia) dengan kecepatan pertumbuhan tinggi (<-3 SD sesuai usia); peningkatan tekanan intraokuler; katarak; miopati; osteonekrosis; atau psikosis.	-	Obesitas/ <i>overweight</i> (baru/perburukan), hipertensi menetap, kelainan perilaku/psikiatri, gangguan tidur, gangguan pertumbuhan tinggi (kecepatan pertumbuhan < persentil 25 dan/atau tinggi badan < persentil 3) pada anak dengan pertumbuhan normal sebelumnya, penampakan <i>cushingoid</i> , <i>striae rubrae distensae</i> , glaukoma, katarak, nyeri tulang, nekrosis avaskuler.
SNSS terkontrol dalam terapi	-	-	-	Relaps jarang atau remisi tetap dalam immunosupresan tanpa toksisitas obat signifikan
SNSS tidak/sulit terkontrol dalam terapi	-	(i) relaps sering atau relaps jarang dengan toksisitas steroid signifikan; dan (ii) gagal dengan ≥ 2 <i>steroid sparing agents</i> (termasuk levamisol, CPA, dan MMF)	-	Relaps sering dalam terapi immunosupresan atau adanya toksisitas signifikan selama dalam terapi immunosupresan.

Keterangan: UPCR: *urinary protein creatinine ratio*, SN: sindrom nefrotik, CNI: *calcineurin inhibitor*, CPA: *cyclophosphamide*, PDN: prednison, MMF: *mycophenolate mofetil*, SNSS: sindrom nefrotik sensitif steroid, SNRS: sindrom nefrotik resisten steroid, MP: Metilprednison, RAASi: *renin angiotensin aldosterone system inhibitor*.

Tabel 4. Terapi inisial

	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Dosis penuh	Prednison dosis penuh 60 mg/m ² LPB/hari atau 2 mg/kgbb ideal/hari (maksimal 80 mg/hari) dalam dosis terbagi selama 4 minggu	Prednison 60 mg/m ² /hari (2 mg/kg/hari, maksimal 60 mg dalam dosis terbagi 1-2 kali) selama 6 minggu (1A)	Prednison/prednisolon dosis penuh 60 mg/m ² LPB/hari atau 2 mg/kgbb ideal/hari (maksimal 60 mg/hari) selama 4 atau 6 minggu (1B)	Prednison 4 minggu dengan dosis 60 mg/m ² atau 2 mg/kg (max 60 mg/hari), dilanjutkan dosis selang seling 40 mg/m ² atau 1,5 mg/kg (max 40 mg) selama 4 minggu, atau prednison 6 minggu dengan dosis 60 mg/m ² atau 2 mg/kg (max 60 mg/hari) (A)
Dosis <i>alternatel</i> selang – seling	Bila terjadi remisi, dilanjutkan dosis selang seling 40 mg/m ² LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgBB/hari 1x sehari setelah makan pagi selama 4 minggu.	Dilanjutkan dosis selang seling 40 mg/m ² atau 1,5 mg/kgBB/hari (max 40 mg dosis tunggal pagi) selama 6 minggu, lalu stop (1A)	Dilanjutkan prednison/prednisolon selang sehari dengan dosis 40 mg/m ² LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari selama 4-6 minggu (1B)	Dilanjutkan dosis selang seling 40 mg/m ² atau 1,5 mg/kgBB/hari (max 40 mg) selama 6 minggu (A)

Tabel 5. Terapi SNI relaps jarang

	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Dosis penuh	Prednison dosis penuh setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu)	Prednison 60 mg/m ² /hari (2 mg/kg/hari, maksimal 60 mg dalam dosis terbagi 1-2 kali) hingga remisi (1C).	Prednison dosis penuh tunggal setiap hari hingga remisi total selama paling kurang 3 hari	Prednison dosis penuh tunggal setiap hari hingga remisi total (B)
Dosis <i>alternatel</i> selang – seling	Dilanjutkan prednison dosis selang-seling 40 mg/m ² selama 4 minggu	Diikuti 40 mg/m ² (1,5 mg/kg, maksimal 40 mg dosis tunggal pagi) selang-seling selama 4 minggu (1C)	Setelah remisi total, kurangi dosis prednison hingga 40 mg/m ² atau 1,5 mg/kg selang - seling selama 4 minggu	Kemudian diturunkan menjadi dosis selang seling (1,5 mg/kg atau 40 mg/m ²) selama 4 minggu (B)

Tabel 6. Terapi SNI Relaps Sering dan Dependen Steroid

	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Kortikosteroid	<p>Setelah remisi dengan prednison dosis penuh, diteruskan dengan dosis selang-selang seling 1,5 mg/kgbb, kemudian diturunkan bertahap 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu hingga dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1-0,5 mg/kgbb selang-seling (dosis <i>threshold</i>) dan dapat dipertahankan selama 6-12 bulan, kemudian dihentikan.</p> <p>Bila relaps pada dosis 0,1-0,5 mg/kgbb selang-seling maka diterapi dengan prednison 1 mg/kgbb dalam dosis terbagi hingga terjadi remisi. Setelah remisi diturunkan menjadi 0,8 mg/kg selang seling, kemudian diturunkan 0,2 mg/kg setiap 2 minggu hingga satu tahap di atas dosis prednison pada saat terjadi relaps terakhir.</p>	<p>Pemilihan imunosupresan pada relaps sering disesuaikan dengan pertimbangan efikasi dan efek samping, usia, <i>threshold</i> steroid, keparahan relaps dan ada/tidaknya efek toksisitas steroid (X).</p> <p>Pada relaps sering, dianjurkan menurunkan dosis PDN menjadi 0,5-0,7 mg/kgbb selang-seling selama 6-12 bulan (2B)</p> <p>Pada pasien terapi PDN selang-seling jangka panjang, dianjurkan pemberian dosis harian selama 5-7 hari selama demam atau ISPA (1B)</p> <p>Direkomendasikan penggunaan steroid sparing agent pada pasien gagal terapi steroid, toksisitas steroid, atau relaps kompleks (1B)</p>	<p>Pada SN relaps sering atau dependen steroid tanpa toksisitas glukokortikoid, maka dapat digunakan regimen yang sama seperti kasus relaps.</p> <p>Pada SN relaps sering tanpa efek samping serius glukokortikoid, prednison (PDN) oral dosis rendah selang sehari dapat diberikan untuk mencegah relaps (<0,5 mg/kg/hari).</p>	<p>PDN dosis rendah yang diberikan selang seling atau setiap hari.</p>
<i>Calcineurin inhibitor</i>	<p>Pada SN idiopatik yang tidak responsif dengan pengobatan steroid atau sitostatik dianjurkan untuk pemberian siklosporin dengan dosis 4-5 mg/kgbb/hari (100-150 mg/m² LPB).</p>	<p>CNI, baik siklosporin atau takrolimus, direkomendasikan pada SNSS yang sulit ditangani (1B).</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>
MMF		<p>Direkomendasikan pada pasien dengan toksisitas steroid signifikan, steroid <i>threshold</i> tinggi, relaps kompleks, atau gagal terapi dengan levamisol (1C).</p> <p>Pada pasien gagal dengan terapi PDN selang seling, direkomendasikan terapi dengan levamisol atau MMF (1B).</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>
Siklofosfamid	<p>Bila terjadi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relaps pada dosis rumat > 1 mg/kgbb selang-seling, atau 2. Dosis rumat < 1 mg/kgbb tetapi disertai: <ol style="list-style-type: none"> a. Efek samping steroid yang berat b. Pernah relaps dengan gejala berat antara lain hipovolemia, trombosis, dan sepsis diberikan siklofosfamid (CPA) dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari selama 8-12 minggu. 	<p>Direkomendasikan pada pasien dengan toksisitas steroid signifikan, steroid <i>threshold</i> tinggi, relaps kompleks, atau gagal terapi dengan levamisol (1C).</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>	<p>Salah satu <i>steroid-sparing agents</i>.</p>

	IDAI 2012	ISPN 2021	KDIGO 2021	IPNA 2022
Levamisol	Bila relaps terjadi pada dosis prednison rumatan > 0,5 mg/kgbb tetapi < 1,0 mg/kgbb selang-seling tanpa efek samping yang berat, dapat dicoba dikombinasikan dengan levamisol selang sehari 2,5 mg/kgbb selama 4-12 bulan, atau diberikan siklofosamid (CPA).	Pada pasien gagal dengan terapi PDN selang seling, direkomendasikan terapi dengan levamisol atau MMF (1B).	Alternatif jika tidak ada <i>steroid-sparing agents</i> .	Salah satu <i>steroid-sparing agents</i> .
Rituximab	-	Direkomendasikan pada pasien yang gagal terapi CNI atau sudah mendapatkan terapi ini jangka Panjang (1C). Terapi rituximab diberikan saat kondisi remisi setelah menyingkirkan berbagai infeksi akut dan kronis dan menargetkan deplesi sel B (2B).	Salah satu <i>steroid-sparing agents</i> .	<i>Steroid sparing agent</i> pada anak dengan relaps sering atau dependen steroid yang tidak terkontrol dengan terapi menggunakan <i>steroid-sparing agent</i> dengan dosis adekuat.
ACEi / ARB	Dapat diberikan ACEi atau ARB.	Dapat diberikan ACEi atau ARB.	Dapat diberikan ACEi atau ARB.	Dapat diberikan ACEi atau ARB.
Pencegahan relaps pada saat infeksi	-	Pada kondisi stress fisiologis seperti sedang infeksi, dapat ditambahkan hidrokortison dosis stress apabila pasien telah rutin mengonsumsi steroid lebih dari 2 minggu. Kondisi seperti infeksi virus tanpa komplikasi, otitis media akut, dan demam sesudah imunisasi tidak perlu tambahan dosis stress. Dosis stress untuk sakit kritis atau pembedahan IV hidrokortison 100mg/m ² dilanjutkan 25mg/m ² setiap 6 jam. Penyakit yang lebih ringan dosis hidrokortison 30-50 mg/m ² /hari atau prednisolone 0,3-1 mg/kgbb dosis tunggal kemudian ditapering sesudahnya.	Pada SN relaps sering dan dependen steroid yang mendapat steroid dosis selang sehari, direkomendasikan pemberian glukokortikoid 0,5 mg/kg/hari selama 5-7 hari saat episode infeksi saluran napas atas untuk mencegah relaps (1C).	Pemberian immunoglobulin G dipertimbangkan untuk infeksi berat atau rekuren (D).

Keterangan: CPA: *cyclophosphamide*, CNI: *calcineurin inhibitor*, PDN: prednison, SN: sindrom nefrotik, ACEi: *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ARB: *angiotensin receptor blocker*, MMF: *mycophenolate mofetil*, SNI: sindrom nefrotik idiopatik.

Pembahasan

Pemeriksaan proteinuria sebagai kriteria diagnosis kurang disarankan menggunakan dipstik urin, walaupun dipstik urin bermanfaat untuk skrining dan pemantauan di rumah, konfirmasi dengan proteinuria kuantitatif lebih akurat dalam penegakan diagnosis. Pengumpulan sampel urin sewaktu dianjurkan pada pagi hari untuk menyingkirkan kemungkinan proteinuria ortostatik.^{14,15} Hal ini dapat dijadikan pertimbangan untuk diagnosis seperti tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan panduan klinis IPNA SNRS tahun 2022,¹⁰ hipoalbuminemia merupakan penurunan kadar albumin serum dengan batasan nilai 30 g/L (3 g/dL). Panduan klinis KDIGO pada tahun 2021⁹ menyatakan bahwa nilai laboratorium albumin serum perlu diperiksa menggunakan metode *bromocresol purple* (BCP; *colorimetric*), elektroforesis kapiler/ *capillary electrophoresis* (CE), atau *immunonephelometric* (iMN). Metode *bromocresol green* (BCG) dapat memberikan hasil yang berbeda. Pemeriksaan dengan metode BCG dapat memberikan hasil albumin serum yang lebih tinggi daripada metode BCP, CE, maupun iMN.¹⁶ Oleh karena itu, batasan nilai albumin serum dalam hipoalbuminemia untuk mendiagnosis sindrom nefrotik berbeda-beda tergantung metode pemeriksaan albumin serum. Hal ini dapat memengaruhi keputusan klinis yang diambil. Namun, pertimbangan ini tidak berpengaruh untuk fungsi monitoring naik turunnya albumin, selama metode pemeriksaan yang digunakan konsisten.¹⁷

Berhubungan dengan terapi inisial, terdapat empat *randomized controlled trial* (RCT)¹⁸⁻²¹ yang menunjukkan pemanjangan dosis steroid di atas dua atau tiga bulan pada periode terapi inisial tidak menurunkan risiko relaps. Tidak ada RCT dengan kualitas baik yang membandingkan steroid dua dengan tiga bulan sehingga direkomendasikan pemberian prednison inisial selama dua hingga tiga bulan.

Tujuan pemberian prednison dosis tunggal untuk meningkatkan kepatuhan dan mengurangi risiko supresi aksis hipotalamus – pituitary – adrenal (HPA) dan gangguan tidur. Pertimbangan lain mengenai pemberian prednison adalah menggunakan dosis tunggal pada pagi hari dengan perhitungan dosis berdasarkan BB kering untuk menghindari overdosis pada anak dengan kelebihan cairan.¹⁰

Dosis inisial prednison (PDN) 40 mg/m²/

hari menunjukkan waktu remisi yang lebih lama dibandingkan dosis standar 60 mg/m².²² Tidak ada penelitian yang mengevaluasi efikasi dosis harian di atas 60 mg/hari ataupun 80 mg/hari. Untuk itu, saat ini dosis inisial maksimal yang direkomendasikan adalah 60 mg/hari.

Prednison dosis selang-seling tidak perlu diturunkan secara bertahap. Tidak direkomendasikan penambahan imunomodulator/ imunosupresan lain pada terapi inisial.²³⁻²⁵ Prednison ataupun prednisolone dapat digunakan sebagai pilihan, baik saat terapi inisial ataupun terapi relaps, dan dapat diubah menjadi salah satunya apabila dibutuhkan (*interchangeable*), dengan dosis ekuivalen.²⁶

Tidak direkomendasikan pemberian PDN dosis rendah secara rutin pada kondisi infeksi saluran napas atas untuk mencegah relaps. Pada sindrom nefrotik relaps jarang, sebuah RCT menunjukkan tidak ada manfaat pemberian PDN dosis rendah (0,5 mg/kg) selama lima hari untuk mencegah relaps, namun hal ini dapat dipertimbangkan pada kondisi anak yang sedang mendapatkan PDN dosis rendah selang-seling dan berisiko tinggi menjadi relaps.²⁷

Rekomendasi penggunaan *steroid-sparing agent* pada SN relaps sering dan dependen steroid bertujuan untuk mengurangi efek toksisitas steroid yang kerap terjadi pada penggunaan steroid jangka panjang dalam dosis besar. Perubahan batasan definisi relaps sering menjadi ≥ 2 kali relaps dalam enam bulan atau ≥ 3 relaps dalam satu tahun bertujuan untuk menurunkan toksisitas steroid (lebih cepat menggunakan *steroid-sparing agent*).¹⁰ Sebuah meta analisis menunjukkan penggunaan rituximab dibandingkan takrolimus atau MMF menurunkan kejadian relaps 80% dalam enam bulan dan 50% dalam 12 bulan setelah terapi.²⁸

Dalam memperbaharui konsensus SN IDAI, penulis mengusulkan beberapa hal sebagai berikut:

1. Pengertian SN menjadi sindrom klinis dengan gejala proteinuria masif (≥ 40 mg/m² LPB/jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu > 2 mg/mg atau dipstik $\geq 3+$), hipoalbuminemia $\leq 3,0$ g/dL, edema, dan dapat disertai hiperkolesterolemia.
2. Kriteria remisi total: UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) ≤ 20 mg/mmol (≤ 20 mg/mg) atau < 100 mg/m² per hari, atau dipstik urin negatif/*trace* selama 3 hari berturut-turut atau lebih. Remisi total, remisi parsial: UPCR (urin pagi atau urin 24 jam) antara 0,2-2 mg/mg (20-200 mg/mmol), kadar albumin ≥ 30 g/L. Remisi tetap: tidak relaps dalam 12

bulan tanpa terapi. Kriteria relaps: Dipstik urin $\geq 3+$ (≥ 300 mg/dL) atau UPCR ≥ 200 mg/mml (≥ 2 mg/mg) selama 3 hari berturut-turut dengan/ atau tanpa edema pada anak yang sebelumnya mencapai remisi; relaps jarang: < 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau < 3 relaps dalam 12 periode bulan < 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau < 3 relaps dalam 12 periode bulan < 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau < 3 relaps dalam 12 periode bulan; relaps sering: ≥ 2 relaps dalam 6 bulan setelah remisi pada episode inisial atau ≥ 3 relaps dalam 12 periode bulan, dependen steroid: Pasien dengan SNSS yang mengalami 2 kali relaps berturut selama dalam terapi PDN sesuai rekomendasi atau relaps dalam 14 hari setelah PDN dihentikan, relaps kompleks: Relaps yang memerlukan rawat inap karena satu atau lebih kondisi berikut: edema berat, hipovolemia simptomatik/ AKI yang memerlukan infus albumin, trombosis, atau infeksi berat (sepsis, peritonitis, pneumonia, selulitis).

3. Penggunaan beberapa terminologi baru seperti remisi tetap, *late responder*, SNSS terkontrol dalam terapi, SNSS tidak terkontrol dalam terapi, toksisitas steroid dengan mengacu pada kriteria IPNA 2022.
4. Dosis maksimal prednison 60 mg/hari untuk menghindari efek toksisitas steroid.
5. Adanya periode konfirmasi antara minggu ke-4 hingga minggu ke-6 pada pasien SN inisial yang belum mengalami remisi.

Kesimpulan

Dalam merangkum perbedaan antara Konsensus SNI IDAI, pedoman KDIGO, IPNA, dan ISPN, beberapa poin kunci muncul, termasuk definisi baru, batasan parameter, dan opsi terapi. Penyusunan ulang Konsensus SN IDAI diusulkan dengan menggambarkan SN sebagai sindrom klinis dengan parameter gejala yang diperbarui. Termasuk di dalamnya definisi remisi total, remisi parsial, dan remisi tetap untuk memudahkan pemahaman dan evaluasi. Penggunaan terminologi baru, seperti *late responder*, SNSS terkontrol dalam terapi, dan SNSS tidak terkontrol dalam terapi, diusulkan untuk mencerminkan perubahan dalam kriteria IPNA

2022. Penyesuaian dosis maksimal prednison, periode konfirmasi, dan terminologi baru dapat meningkatkan kejelasan dan manajemen SN pada anak

Daftar pustaka

1. Pais P, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2016.h.2521-8.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629-39.
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire. Pediatr Nephrol 2002;16:1040-4.
4. Seedat YK. Nephrotic syndrome in the Africans and Indians of South Africa. A ten-year study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1978;72:506-12.
5. Wila WIGN. Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Indonesia [disertasi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1992.
6. Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2022;37:303-14.
7. Özlü SG, Demircin G, Tökmeci N, Yılmaz AÇ, Aydoğ Ö, Bülbül M, dkk. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. Ren Fail 2015;37:672-7.
8. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO, penyunting. Tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi kedua. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2012.h.1-3
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int 2021;100:S1-276.
10. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2022;38:877-919.
11. Sinha A, Bagga A, Banerjee S, Mishra K, Mehta A, Agarwal I, dkk. Steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. Indian Pediatr 2021;58:461-81.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, dkk. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2008;336:924-6.
13. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics 2004;114:874-7.
14. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and

- nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242-9.
15. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL. Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1707-10.
 16. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromcresol green- and bromcresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1925-9.
 17. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int* 2019;95:1514-7.
 18. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, dkk. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217-24.
 19. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WCJ, Wetzels JFM, dkk. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149-59.
 20. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, dkk. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015;87:225-32.
 21. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, dkk. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019;365:l1800.
 22. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, dkk. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 2020;179:279-83.
 23. Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1151-7.
 24. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, dkk. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline. *Pediatr Nephrol* 2021;36:2971-85.
 25. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levchenko E, dkk. Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNs study). *BMJ Open* 2019;9:e027011.
 26. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.
 27. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, dkk. Evaluation of daily low-dose prednisolone during upper respiratory tract infection to prevent relapse in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: The PREDNOS 2 randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2021.
 28. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD002290.