



Sindrom Nefrotik dalam Kehamilan

M Dwi Wicaksono,* Wulan Ardhana Iswari, Tiarma Uli Pardede,*** Febriansyah Darus,***
Bintari Puspitasari,*** Sanny Santana,*** Finekri Abidin,*** Judi J Endjun*****

*Residen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, **Dokter Umum Intern Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, ***Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom nefrotik sangat jarang terjadi pada saat kehamilan, insidensinya sebesar 0,012-0,025% dari semua kehamilan.¹ Sindrom nefrotik merupakan salah satu diagnosis banding yang penting untuk pre-eklampsia. Berbeda dengan tatalaksana pre-eklampsia yang mempunyai urgensi untuk dilahirkan, pada sindrom nefrotik bertujuan memperpanjang usia kehamilan untuk meningkatkan keluaran bayi.³ Kami melaporkan kasus Ny.B, 25 tahun, datang pertama kali pada usia kehamilan 13 minggu dengan keluhan edema pada kedua tungkai. Pada urinalisis didapatkan protein positif 3 menggunakan *dipstick*. Pasien mendapat terapi steroid, diuretik, suplemen albumin, antihipertensi dan obat anti-koagulasi. Pada usia kehamilan 34 minggu, kehamilan diakhiri karena IUGR (*intrauterine growth retardation*) berat.

Kata kunci: IUGR, kehamilan, sindrom nefrotik

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a rare case in pregnancy, with an incidence of 0,012-0,025% among all pregnancies.¹ It is an important differential diagnosis to preeclampsia, the most common cause of severe proteinuria and hypoalbuminemia in pregnancy. In contrast to pre-eclampsia, which indicates early termination, the management of nephrotic syndrome aims to prolong gestational age to improve neonatal outcome.³ We report a case of a twenty-five year old woman with 13-week first pregnancy and bipedal edema. Dipstick protein +3 was found during urinalysis. The patient was given steroid therapy, diuretics, albumin supplements, antihypertensives, and anticoagulation. The pregnancy was terminated in 34th week due to severe intrauterine growth retardation. **Muhammad Dwi Wicaksono, Wulan Ardhana Iswari, Tiarma Uli Pardede, Febriansyah Darus, Bintari Puspitasari, Sanny Santana, Finekri Abidin, Judi J Endjun. Nephrotic Syndrome during Pregnancy**

Keywords: IUGR, nephrotic syndrome, pregnancy

PENDAHULUAN

Sebelum konsepsi, terdapat perubahan adaptif ginjal untuk mempersiapkan kehamilan. Pada fase luteal setiap siklus menstruasi, aliran darah ke ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG) meningkat hingga 10-20%. Jika kehamilan terjadi, perubahan hemodinamik ini terus berlanjut. Pada pertengahan trimester kedua, aliran darah ke ginjal meningkat hingga 70-80% jika dibandingkan wanita tidak hamil, menyebabkan peningkatan LFG hingga 55%.

Efek kehamilan dan perubahan adaptif fisiologisnya dapat menutupi penyakit ginjal dengan proteinuria. Adanya penyakit ginjal yang tidak terdeteksi dapat meningkatkan komplikasi kehamilan dan mempunyai efek buruk terhadap keluaran bayi. Meskipun proteinuria dapat normal pada kehamilan, namun hal ini merupakan temuan abnormal

pada usia kehamilan kurang dari 16 minggu. Selain itu, protein urin >3 g/ hari umumnya tidak akan terjadi selama kehamilan dan dianggap sebagai temuan abnormal.⁴

Sindrom nefrotik merupakan salah satu sindrom klinis dengan karakteristik proteinuria berat dan hypoalbuminemia atau hipoproteinemia sebagai konsekuensinya. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas serum protein melalui membran basalis pada glomerulus ginjal yang rusak. Definisi sindrom nefrotik meliputi proteinuria masif (>3-3,5 g/hari) dan hypoalbuminemia (serum albumin <3,0 g/dL). Sindrom nefrotik disebut primer jika tidak ada penyakit penyerta, dan disebut sekunder jika terdapat penyakit yang menjadi pencetusnya. Pada kehamilan, sindrom nefrotik yang sering terjadi adalah tipe sekunder, yang dicetuskan oleh

preeklampsia. Sindrom nefrotik tipe ini sering terjadi pada trimester 2-3 kehamilan. Sindrom nefrotik pada awal kehamilan jarang terjadi, dapat disebabkan oleh sindrom nefrotik tipe primer (bila sebelumnya tidak ditemukan kelainan ginjal). Pada sindrom nefrotik dengan kehamilan, faktor hipertensi dan insufisiensi ginjal dapat mempengaruhi keluaran bayi; hipertensi sedang-berat atau insufisiensi ginjal dapat memperburuk prognosis keluaran bayi.⁵

Kasus

Pasien Ny. B, 25 tahun, mengaku hamil 13 minggu, mengeluh kedua kaki bengkak sejak 1 minggu. Pemeriksaan di RS lain mendapatkan hasil proteinuria +3. Pasien juga ada riwayat mual dan muntah, namun sudah membaik. Makan dan minum baik, miksi dan defikasi dalam batas normal. Sebelumnya pasien belum pernah mengalami keluhan



serupa. Riwayat menstruasi teratur tanpa keluhan; merupakan pernikahan pertama dan merupakan kehamilan pertama. Pasien tidak mengonsumsi obat apapun, tidak pernah merokok ataupun mengonsumsi alkohol. Pada saat itu tekanan darah pasien 100/70 mmHg. Pemeriksaan darah perifer lengkap, ureum dan kreatinin, gula darah sewaktu (GDS), fungsi hati, dan asam urat dalam batas normal. Kadar albumin darah 1,8 g/L. Pada urinalisis didapatkan protein urin (+3) dan bakteri (+).

Pada usia kehamilan 14 minggu kedua tungkai masih bengkak. Tanda-tanda vital dalam batas normal (TD: 100/70), pemeriksaan laboratorium: Hb 10,9 g/dL, albumin 0,9 g/dL, kolesterol 621 mg/dL, LDL 530 mg/dL, urin: protein 3+, volume 1350 mL. Didapatkan hasil proteinuria kuantitatif 428 mg/dL. Sedangkan dari pemeriksaan USG abdomen didapatkan hasil bahwa kedua ginjal kesan baik. Pasien mendapat terapi steroid (*methylprednisolone* 16-8-0 mg), diuretik (*furosemide* 4-0-0 mg), dan *roborantia*.

Pada usia kehamilan 15-18 minggu pasien dirawat inap karena keluhan sesak. Tanda-tanda vital dalam batas normal (TD 110/70 mmHg), didapatkan edema kedua tungkai. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar albumin 1,2 g/dL, fibrinogen 811 mg/dL, D-dimer 2220 ng/dL PT 1,1 x APTT 1,57 x dengan proteinuria (+2). Selain terapi steroid dan diuretik, pasien mendapat albumin intravena, diet rendah natrium, dan aspirin 1x80 mg. Pemeriksaan profil ANA (*anti-nuclear antibody*) dengan hasil SSA – Ro ++ dan Ribosomal P Protein +++. Pasien diizinkan pulang untuk rawat jalan setelah hari ke-20 perawatan dengan keadaan klinis baik dan bengkak berkurang. Edema tungkai bilateral minimal.

Pada usia kehamilan 19 minggu pasien kembali dirawat karena edema anasarka. Tanda-tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 10,4 g/dL, Ht 29%, leukosit 8430/ μ L, PLT 357000/ μ L, kolesterol total 845 mg/dL, trigliserida 699 mg/dL, Ur 18 mg/dL, Cr 0,4 mg/dL, hasil urinalisis: protein +4. Terapi berupa *furosemide* 1x40 mg dan *spironolactone* 1x100 mg, *methylprednisolone* 24 mg -16 mg -0, dan *azathioprine* 2x50 mg. Setelah dirawat selama satu minggu bengkak berkurang, dan

pasien diperbolehkan rawat jalan.

Pada usia kehamilan 24-32 minggu pasien berobat rawat jalan dengan pemantauan ketat perkembangan janin melalui USG. Pada usia kehamilan 34 minggu didapatkan berat badan janin tidak bertambah, sehingga diputuskan terminasi kehamilan. Terminasi dengan cara *sectio caesarea* dan lahir bayi perempuan 1320 gram AS 7/9 PB 39 cm.

Diskusi

Pada kehamilan, protein dalam urin bisa merupakan suatu penanda kelainan ginjal. Sindrom nefrotik sebagai salah satu penyakit ginjal dengan proteinuria berat yang dapat mempengaruhi kelahiran bayi. Keluaran maternal dan perinatal pada wanita dengan sindrom nefrotik dipengaruhi oleh faktor yang mendasari dan keparahan. Biopsi ginjal menentukan tipe kelainan ginjal dan respons terhadap pengobatan, tetapi tidak semua pasien bersedia, dan terkadang biopsi ginjal merupakan kontraindikasi dalam kehamilan. Salah satu alternatif adalah pemeriksaan selektivitas protein pada urin dan serum. Pada tes selektivitas protein dibandingkan antara *clearance* molekul berukuran besar dan kecil (*highly selective* <0,16; *selective* <0,3; *non-selective* >0,3). Pada pasien dengan *highly selective*, respons terhadap pengobatan steroid pada umumnya baik.³

Salah satu gejala awal pada pasien sindrom nefrotik adalah edema. Edema pada sindrom nefrotik disebabkan oleh menurunnya kadar protein darah dan meningkatnya tekanan hidrostatik yang normal terjadi pada kehamilan. Penatalaksanaan edema ini meliputi pemberian suplemen albumin. Namun, jika terdapat kerusakan ginjal, edema dan proteinuria tidak akan tuntas meskipun diberi suplemen albumin. Diuretik mungkin dapat mengurangi edema, akan tetapi diuresis yang agresif akan menurunkan volume intravaskular, sehingga dapat menyebabkan buruknya perfusi plasenta dan meningkatkan risiko gagal ginjal akut.⁴

Pemberian antikoagulan pada pasien hamil dengan sindrom nefrotik sangat penting mengingat risiko trombotik vena ginjal.⁴ Sindrom nefrotik dilaporkan berhubungan dengan keadaan hiperkoagulabel karena meningkatnya faktor pembekuan V, VII dan VIII, fibrinogen dan 2-antiplasmin, serta

depleksi faktor IX dan XII, anti-trombin III dan plasminogen. Pada adaptasi dalam kehamilan terjadi peningkatan fibrinogen, faktor VII, VIII, dan X, serta menurunnya aktivitas fibrinolitik yang juga merupakan suatu keadaan hiperkoagulabel.⁴

Meskipun pada beberapa penelitian didapatkan kelahiran bayi baik pada sindrom nefrotik,⁴ beberapa penelitian lain menunjukkan angka kematian janin berkisar antara 24-35%.^{4,11,12} Sebagian besar kematian janin terjadi pada trimester pertama melalui abortus spontan. Pada pengkajian sistematis 6 penelitian angka kelahiran hidup berkisar 86,3 %, dengan 4% kematian terjadi pada trimester pertama.⁴ Data ini sesuai dengan penelitian retrospektif Jungers, *et al*; dari 43 kehamilan dengan gangguan ginjal, 13 berakhir dengan kematian janin (5 aborsi pada trimester pertama dan 8 kematian janin terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu).^{4,11} Komplikasi kelahiran bayi lain pada kehamilan dengan sindrom nefrotik adalah persalinan preterm dan berat badan bayi lahir rendah.⁸

Konseling prakonsepsi memegang peranan penting untuk mengoptimalkan luaran bayi dan ibu pada pasien dengan kelainan ginjal.⁴ Pada sebuah penelitian retrospektif 30 kehamilan dengan kelainan ginjal,¹² rasio kelahiran bayi hidup mencapai 90% dengan hanya 1 kematian perinatal. Mengoptimalkan status ginjal maternal dan hipertensi sebelum merencanakan kehamilan meningkatkan kelahiran. Jungers, *et al*,¹¹ menunjukkan peningkatan rasio kelahiran hidup pada kehamilan jika kehamilan dimulai pada kadar serum kreatinin kurang dari 0,2 mmol/L, (80% versus 53%; p = 0,02). Adanya hipertensi pada maternal merupakan salah satu faktor utama yang mempengaruhi prognosis bayi. Risiko relatif meningkat 10,6 kali terjadinya kematian janin jika ditemukan hipertensi saat konsepsi atau saat awal kehamilan dibandingkan bila tekanan darah normal atau terkontrol dengan terapi.¹¹ Pada pasien dengan tekanan darah tinggi dan proteinuria pada saat konsepsi, perburukan ke arah gagal ginjal ditemukan pada 7 pasien (23%).¹¹ Oleh karena itu, penentuan untuk memulai kehamilan kembali setelah sindrom nefrotik tertangani dan optimalisasi tekanan darah maternal dan fungsi ginjal dapat meningkatkan kualitas kelahiran bayi.⁹



Wanita yang teridentifikasi mempunyai sindrom nefrotik baik sebelum maupun saat kehamilan berisiko mempunyai keluaran yang buruk pada observasi jangka panjang.¹⁰ Pada 21 wanita di *Parkland Hospital* yang menjalani biopsi ginjal dan mempunyai hasil histologi abnormal, 20 persen wanita yang diikuti selama 10 tahun berkembang menjadi gagal ginjal stadium akhir.¹⁰ Sebagaimana dikutip dalam Cunningham, *et al*, hal yang serupa

dilaporkan oleh Chen, *et al*, (2001):¹⁰ keluaran jangka pendek 15 wanita sindrom nefrotik dan sudah menjalani biopsi ginjal selama kehamilan, dalam 2 tahun 3 wanita meninggal, 3 wanita berkembang menjadi gagal ginjal kronis dan 2 berkembang menjadi gagal ginjal stadium akhir. Wanita dengan kadar kreatinin serum >1,4 mg/dL dan ekskresi protein >1 g/hari mempunyai angka kesintasan (*survival rate*) ginjal paling pendek setelah kehamilan.¹⁰

Perencanaan kehamilan, pemantauan ketat selama kehamilan, dalam hal ini pemantauan tekanan darah, fungsi ginjal ibu, fungsi hemostasis, dan gizi ibu pada penderita sindrom nefrotik akan memberikan luaran yang baik, baik pada ibu maupun janin, mengurangi persalinan preterm dan berat badan lahir rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Basgul A, Kavak ZN, Sezen D, Basgul A, Gokaslan H, Cakalagaoglu F. A rare case of early onset nephrotic syndrome in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):127–8.
2. Hull RP, Goldsmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*. 2008;336(7654):1185–9.
3. Hamilton P, Myers J, Gillham J, Ayers G, Brown N, Venning M. Urinary protein selectivity in nephrotic syndrome and pregnancy: resurrection of a biomarker when renal biopsy is contraindicated. *Clin Kidney J*. 2014;7(6):595–8.
4. Ope-Adenuga S, Moretti M, Lakhi N. Management of membranous glomerulonephritis in pregnancy: A multidisciplinary challenge. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:1–5.
5. Wei Q, Zhang L, Liu X. Outcome of severe preeclampsia manifested as nephrotic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(2):201–4.
6. Al-Rabadi L, Ayalon R, Bonegio RG, Ballard JE, Fujii AM, Henderson JM, et al. Pregnancy in a patient with primary membranous nephropathy and circulating anti-PLA2R antibodies: A case report. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):775–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.031.
7. Tong C, Xing X, Qiao S, Liu L, Shan L. [Effect of low molecular weight heparin calcium combined compound Danshen injection on perinatal outcomes of nephrotic syndrome patients with early onset severe pre-eclampsia]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Xue Hui Zhongguo Zhong Yi Yan Jiu Yuan Zhu Ban*. 2015;35(8):957–61.
8. Aoshima Y, Iyoda M, Nakazawa A, Yamaguchi Y, Kuroki A, Shibata T, et al. Membranous nephropathy that first presented in pregnancy. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(17):1949–52.
9. Sebestyen A, Varbiro S, Sara L, Deak G, Kerkovits L, Szabo I, et al. Successful management of pregnancy with nephrotic syndrome due to preexisting membranous glomerulonephritis: A case report. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(3):186–9.
10. Cunningham F. *Williams obstetric*. 24th ed. New York: McGraw hill; 2014.
11. Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clinical Nephrol*. 1997;47(5):281–8.
12. Malik GH, Al-Harbi AS, Al-Mohaya S, Al-Wakeel J, Al-Hozaim W, Kechrid M, et al. Repeated pregnancies in patients with primary membranous glomerulonephritis. *Nephron*. 2002;91(1):21–4.