



Original Article

Pengaruh Durasi Sakit dan Dosis Kumulatif Prednison terhadap Fungsi dan Geometri Ventrikel Kiri pada Anak dengan Sindroma Nefrotik

Muhammad Heru Muryawan, Irma Rezky Ratu, Anindita Soetadji

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

Latar belakang : Latar belakang: sindrom nefrotik adalah penyakit kronis yang sering terjadi pada anak. Pengobatan dengan prednisone sebagai *first line treatment* pada sindrom nefrotik berperan dalam proses remodeling dan hipertrofi ventrikel kiri (LVH). Prevalensi LVH diantara pasien dengan CKD adalah 34–78%. Keberadaan LVH meningkatkan resiko mortalitas dan morbiditas sehubungan dengan penyakit kardiovaskuler. Sehingga direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan geometri dari ventrikel kiri untuk melihat fungsi sistolik dan diastolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh durasi sakit dan dosis kumulatif prednison terhadap geometri dan fungsi ventrikel kiri pada anak dengan sindrom nefrotik.

Metode : Sebuah studi *cross-sectional* pada anak berusia 1–18 tahun dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subjek penelitian direkrut dengan menggunakan teknik *sampling consecutive*. Dosis kumulatif prednisone dihitung berdasarkan dosis keseuruhan yang diterima selama perawatan hingga echokardiografi dilaksanakan. Parameter geometrid dan fungsi ventrikel kiri diukur dengan echokardiografi mode-M. Data dianalisis menggunakan analisis bivariate.

Hasil : Terdapat perbedaan signifikan antara dosis kumulatif prednisone and geometri vnetrikel kiri ($p=0,001$). durasi sakit ($p=0,60$) dan dosis kumulatif prednisone ($p=0,44$) tidak berhubungan secara signifkandengan fungsi ventrikel diastolik.

Simpulan : Dosis kumulatif prednisone berhubungan secara signifikan dengan geometri ventrikel kiri dengan tipe *concentric* dan tidak ada hubungan dengan durasi sakit. Tidak ada pengaruh durasi sakit dan dosis kumulatif prednisone terhadap fungsi ventrikel diastolik.

Kata kunci : Sindrom nefrotik, prednisone, geometri ventrikel kiri

The effect of duration of illness and cumulative prednison dossage in nephrotic syndrome on geometry and left ventricle function

Abstract

Background : Nephrotic syndrome is a chronic disease that often occurs in children. Treatment with prednison as a first line treatment in nephrotic syndrome plays a role in the process of remodeling and left ventricular hypertrophy. Prevalence of LVH among CKD patients is 34–78%. The presence of LVH increases the risk of mortality and morbidity of cardiovascular disorders, so its recomended to determine geometry of left ventricle to see the systolic and diastolic function. The objectives of this study was to determine the effect of duration of illness and cumulative prednison dossage on geometry and left ventricular function children with nephrotic syndrome.

Methods : A cross sectional study of 27 children between 1–18 years was conducted in Kariadi hospital, Semarang. Subjects were enrolled by consecutive sampling. The cumulative dose of prednison was calculated based on overall dose received during treatment untill echocardiography were done. Geometric parameter and left ventricular function were determined by M-mode echocardiography. Data were analyzed using bivariate analysis.

Results : There is a significant difference between cumulative prednison dossage and left ventricular geometry ($p=0.001$). Duration of illness ($p=0.60$) and cumulative prednison dossage ($p=0.44$) were not significantly associated with diastolic ventricular function.

Conclusion : Cumulative prednison dossage was significantly associated with concentric tipe left ventricular geometry and there is no association with duration of illness. There is no effect of duration of illness and cumulative prednison dossage in diastolic ventricular function.

Keywords : Nephrotic syndrome, prednison, left ventricular geometry

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit kronik yang sering terjadi pada anak. Terbagi atas SN primer/idiopatik (90%) dan SN sekunder. Insiden diperkirakan 2–4 kasus per 100.000 anak per tahun dengan prevalensi 16 per 100.000 anak, dapat terjadi di semua usia, tetapi usia tersering adalah 2–6 tahun. Rasio anak laki-laki dibanding anak perempuan adalah 3:2.¹

Pengobatan lini pertama pada SN adalah prednison. Sesuai dengan ISKDC, fase awal diberikan prednison FD dengan dosis 2 mg/kg/hari atau 60 mg/m² (maksimum 60 mg/hari) dalam 2–3 dosis terbagi. Jika terjadi remisi, yaitu proteinuria negatif atau *trace* (+1) dalam 3 hari berturut-turut, maka diikuti dengan prednison dosis 1,5mg/kg/hari atau 40 mg/m² (maksimum 40 mg/m²) sebagai dosis tunggal pada pagi hari (AD) selama 4 minggu. Jika tidak terjadi remisi maka dikatakan SN resisten steroid, yaitu proteinuria $\geq 2+$ dalam 3 hari berturut-turut.^{2,3,4}

Komplikasi akibat pengobatan dengan steroid terdiri dari penekanan adrenal, gagal tumbuh, gambaran cushingoid, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, osteoporosis, iritasi lambung, katarak dan gangguan kardiovaskuler. Kortikosteroid berperan dalam terjadinya fibrosis otot jantung dan proses remodelling yang dapat ditemukan pada gagal jantung dan hipertrofi ventrikel kiri (HVKi). Hal ini berkaitan dengan status protrombotik dan peningkatan PAI-1 yang merupakan faktor risiko terhadap kejadian kardiovaskuler.^{1,5,6,7}

Hipertrofi otot jantung merupakan suatu bentuk penyesuaian menahun ventrikel kiri akibat peningkatan beban jantung, baik beban tekanan maupun beban volume, atau sebagai hasil dari pengaruh faktor neurohumoral seperti aktivasi SRAA. Adanya peningkatan massa ventrikel kiri dipertimbangkan sebagai faktor risiko penyakit jantung dan dapat menyebabkan kematian mendadak pada usia yang sangat muda. Terdapat tiga bentuk geometri pada pembesaran jantung, yaitu tipe konsentris *remodelling*, hipertrofi konsentris dan hipertrofi eksentris. Untuk mendiagnosis HVKi, telah digunakan ekokardiografi secara luas.^{8,9}

Pemeriksaan dengan ekokardiografi aman, sangat bermanfaat dan merupakan tindakan non-invasif dalam mendignosa dan manajemen pasien dengan gangguan jantung. Terdapat bukti terjadinya gangguan massa dan fungsi ventrikel kiri (*LV mass*) pada pasien dengan gagal ginjal terminal. Analisis kontraktilitas miokardium dengan menggunakan ekokardiografi, dapat diketahui tentang faktor resiko dan prognosis gangguan kardiovaskuler pada gagal ginjal terminal. HVKi tipe konsentris memberikan prognosis yang paling buruk.¹⁰⁻¹³

Berdasarkan paparan di atas, peneliti bermaksud melakukan pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai geometri dan fungsi jantung penderita SN akibat

pemakaian prednison dan lamanya sakit.

METODE

Penelitian dilakukan bangsal anak rawat inap dan rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang dan RSUD sekitarnya pada bulan Oktober 2014 sampai Mei 2015. Penelitian adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Subyek penelitian adalah anak usia 1–18 tahun yang telah didiagnosis sindrom nefrotik dan menjalani terapi dengan prednison di bangsal rawat inap dan poliklinik rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang dan RSUD yang berada di sekitar Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subyek penelitian berjumlah 27 orang dan dipilih menggunakan *consecutive sampling*. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan di UPJ RSUP Dr. Kariadi yang dilakukan oleh dokter anak konsultan jantung dan klinik Pramita yang dilakukan oleh residen kardiologi senior. Pemeriksaan laboratorium (kadar hemoglobin, ureum, kreatinin) dilakukan di instalasi laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Fungsi sistolik jantung dilakukan dengan mengukur geometri ventrikel kiri. Fungsi diastolik, dinilai dengan melakukan pengukuran terhadap rasio E/A. Pengukuran geometri ventrikel kiri menggunakan ekokardiografi ALOKA 2D, dengan no. seri M00426, buatan Jerman, yang telah dikalibrasi di RSUP Dr. Kariadi dan ekokardiografi GE di klinik Pramita Semarang. Hasil pengukuran secara otomatis dapat terlihat pada mesin ekokardiografi kemudian di-*print*. Pengukuran dilakukan setelah anak beristirahat selama 10 menit, kemudian dilakukan pengukuran terhadap geometri dan fungsi ventrikel kiri. Pengukuran dilakukan sebanyak satu kali pengukuran.

Data yang terkumpul terlebih dahulu diperiksa kelengkapan data, selanjutnya dilakukan *Coding* dan tabulasi serta *entry data*. Untuk variabel yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, diagnosis dsb akan dinyatakan sebagai distribusi frekwensi dan persen. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p \leq 0,05$. Uji statistik dilakukan dengan program komputer. Sebelum penelitian dilakukan, prosedur penelitian telah dimintakan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan/ Kedokteran FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang. Setiap pasien SN yang memenuhi kriteria subyek penelitian akan dimintakan persetujuan orang tua/ wali dengan menggunakan *informed consent* tertulis.

HASIL

Berdasarkan dignosis SN (tabel 1), didapatkan 5 (18,5%) dengan SN *initial attack*, 10 (37,1%) SN remisi dan 12 (44,4%) SN relaps. Berdasarkan lama penggunaan prednison didapatkan sebagian besar pasien (81,5%) mengkonsumsi prednison dalam 3 bulan atau lebih

(*current use*), 4 (14,8%) tidak mengkonsumsi prednison >1 tahun (*past use*) dan 1 (3,7%) tidak mengkonsumsi prednison dalam periode 3 bulan 1 tahun (*recent use*). Dari keseluruhan pasien (5 pasien) yang menggunakan prednison dengan kategori *recent use* dan *past use* adalah pasien yang didiagnosis dengan SN remisi.

Hasil pemeriksaan geometri ventrikel kiri (Tabel 2) didapatkan 11 (40,7%) normal, 14 (51,9%)

konsentris hipertrofi, 1 (3,7%) dengan eksentris hipertrofi dan 1 (3,7%) dengan konsentris *remodelling*. Nilai rerata untuk LVMI adalah 78,3 g/m² dan rerata untuk RWT adalah 0,45. *Ejection fraction* (EF) secara umum digunakan untuk penilaian parameter fungsi sistolik. Tidak didapatkan hasil EF yang abnormal ($\leq 50\%$) pada keseluruhan sampel, dengan nilai rerata EF adalah 70,5%. Penilaian parameter fungsi diastolik dengan menilai ratio

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	n	Frekuensi (%)	Mean \pm SD; Median (min–maks)	
Usia	1–10 tahun	18	66,6	8 \pm 3,2; 8,1 (4,0–15,5)
	> 10 tahun	9	63,0	
Jenis Kelamin	Laki-laki	21	77,8	7,87 \pm 10,48; 4 (0,5–48)
	Perempuan	6	22,2	
Lama sakit	< 1 tahun	23	85,2	7,87 \pm 10,48; 4 (0,5–48)
	\geq 1 tahun	4	14,8	
Status gizi	Gizi kurang	1	3,7	13,2 \pm 1,7; 13,4 (10,3–16,3)
	Gizi baik	21	77,8	
	Gizi lebih	3	11,1	
	Obesitas	2	7,4	
Kadar Hemoglobin		27		13,2 \pm 1,7; 13,4 (10,3–16,3)
Kadar albumin		21		2,5 \pm 1,0; 2,6 (0,44–4,4)
Kadar kolesterol		16		387,0 \pm 194,8; 327,5(127–736)
Proteinuria		27		1,37 \pm 1,3; +1 (neg - + 4)
Tekanan Darah	Normal	12	44,4	214,5 \pm 159,2; 186(49,5–848)
	Hipertensi	15	55,6	
Laju Filtrasi Glomerulus	Normal	22	81,5	214,5 \pm 159,2; 186(49,5–848)
	Tidak normal	5	18,5	
Dosis kumulatif prednison (mg/kg/hari)	Dosis rendah	1	3,7	1,26 \pm 0,6; 1,1 (0,4–2,7)
	Dosis menengah	8	29,6	
	Dosis tinggi	18	66,7	
Diagnosis Sindrom Nefrotik	SN <i>Initial attack</i>	5	18,5	1,26 \pm 0,6; 1,1 (0,4–2,7)
	SN remisi	10	37,1	
	SN relaps	12	44,4	
Penggunaan prednison	<i>Current use</i>	22	81,5	1,26 \pm 0,6; 1,1 (0,4–2,7)
	<i>Recent use</i>	1	3,7	
	<i>Past use</i>	4	14,8	

TABEL 2
Parameter struktural dan fungsional ekokardiografi

Variabel	n	Median (Min–Max)
LVIDD	27	34,6 (22,8 46,7)
PWTD	27	7,4 (4 12)
IVSTD	27	8,1 (5 11)
LVMI (g/m ²)	27	80,4 (44 132)
RWT	27	0,45 (0,26 1)
Fungsi sistolik		
LV EF	27	69,3 (51 84)
Fungsi diastolik		
Mitral rasio E/A	27	1,56 (0,38 3,51)
Pola geometri ventrikel kiri		
Normal	11	40,7
Konsentris Hipertrofi	14	51,9
Konsentris <i>remodelling</i>	1	3,7
Eksentris hipertrofi	1	3,7

Keterangan :
LVIDD = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole, PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole, IVSTD = Interventricular Septum Thickness in Diastole, LVMI = Left ventricle mass index, RWT = Relative wall thickness, LV EF = Left ventricle ejection fraction

TABEL 3
Hasil analisis lama sakit terhadap geometri ventrikel kiri

Variabel	Geometri ventrikel kiri, n (%)				p
	Normal	Konsentris	Eksentris	Konsentris <i>remodelling</i>	
Dosis kumulatif prednison					0,001*¥
Dosis rendah	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Dosis menengah	7 (87,5)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
Dosis tinggi	3 (16,7)	13 (72,3)	1 (5,5)	1 (5,5)	

Keterangan : ¥ Fisher's Exact Test (penggabungan data)

E/A didapatkan rerata 1,59 dengan hasil normal, disfungsi diastolik ringan, sedang dan berat berturut turut 40,7%, 3,7%, 48,1% dan 7,4%.

Pada tabel 3. didapatkan lama sakit anak < 1 tahun dengan hasil geometri ventrikel kiri normal 8 (34,8%), konsentris 13 (56,6%), eksentris 1 (4,3%) dan konsentris *remodelling* 1 (4,3%), sedangkan pada lama sakit ≥ 1 tahun didapatkan geometri ventrikel kiri normal 3 (75%) dan konsentris 1 (25%). Setelah dilakukan uji bivariat Chi-Square dengan Fisher's exact test tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara lama sakit dan geometri ventrikel kiri (p=0,273).

Pada tabel 4, didapatkan anak yang mendapatkan prednison dosis rendah hanya 1 (3,7%) sampel dan

memberikan hasil normal pada geometri ventrikel kiri. Dari 8 (29,6%) anak yang mendapatkan prednison dosis menengah diperoleh hasil 7(87,5%) dengan geometri ventrikel kiri normal, 1 (12,5%) dengan tipe konsentris. Dari 18 (66,6%) anak yang mendapatkan prednison dosis tinggi, didapatkan 3 (16,7) memberikan hasil geometri ventrikel kiri normal, 13 (72,3) tipe konsentris, 1 (5,5%) tipe eksentris dan 1 (5,5%) tipe konsentris *remodelling*. Setelah dilakukan analisis statistik dengan Fisher's Exact didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara dosis kumulatif prednison dengan geometri ventrikel kiri (p=0,001).

Pada tabel 5, didapatkan anak dengan lama sakit <1 tahun adalah 23 (85,1%), dari jumlah tersebut

TABEL 4
Hasil analisis dosis kumulatif prednison terhadap geometri ventrikel kiri

Variabel	Geometri ventrikel kiri, n (%)				p
	Normal	Konsentris	Eksentris	Konsentris remodelling	
Dosis kumulatif prednison					0,001*¥
Dosis rendah	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Dosis menengah	7 (87,5)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
Dosis tinggi	3 (16,7)	13 (72,3)	1 (5,5)	1 (5,5)	

Keterangan : ¥ Fisher's Exact Test (penggabungan data)

TABEL 5
Hasil analisis lama sakit terhadap fungsi diastolik ventrikel kiri

Variabel	Ratio E/A, n (%)				p
	Normal	Ringan	Sedang	Berat	
Lama sakit					0,60*¥
< 1 tahun	10 (43,5)	1 (4,3)	10 (43,5)	2 (8,7)	
≥ 1 tahun	1 (25)	0 (0)	2 (75)	0 (0)	

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$; ¥ Fisher's Exact Test (penggabungan data)**TABEL 6**
Hasil analisis dosis kumulatif prednison terhadap fungsi diastolik ventrikel kiri

Variabel	Ratio E/A, n (%)				p
	Normal	Ringan	Sedang	Berat	
Dosis kumulatif steroid					0,44*¥
Dosis rendah	0 (0)	0 (0)	1(100)	0 (0)	
Dosis menengah	5 (62,5)	0 (0)	2 (25)	1 (12,5)	
Dosis tinggi	6 (33,3)	1 (5,6)	10 (55,6)	1 (5,6)	

Keterangan : ¥ Fisher's Exact Test (penggabungan data)

didapatkan 10 (43,5%) dengan fungsi diastolik ventrikel kiri normal, 1 (4,3%) dengan disfungsi diastolik ringan, 10 (43,5%) disfungsi diastolik sedang dan 2 (8,7%) dengan disfungsi diastolik berat. Pada anak dengan lama sakit ≥ 1 tahun 4 (14,8%), didapatkan 1 (25%) dengan fungsi diastolik normal dan 3 (75%) dengan disfungsi diastolik sedang. Setelah dilakukan analisis data menggunakan *fisher's exact*, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara lama sakit dengan fungsi diastolik ventrikel kiri ($p=0,60$).

Pada tabel 6, didapatkan hanya 1 (100%) yang mendapatkan dosis prednison rendah dan memberikan gambaran disfungsi ventrikel kiri sedang. Dari 8 (29,6%) yang mendapatkan prednison dosis menengah, 5 (62,5%) dengan fungsi diastolik ventrikel kiri normal, 2 (25%)

disfungsi sedang dan 1 (12,5%) disfungsi berat. Dan dari 18 (66,6%) yang mendapatkan prednison dosis tinggi, 6(33,3%) dengan fungsi diastolik ventrikel kiri normal, 1(5,6%) disfungsi ringan, 10(55,6) disfungsi sedang dan 1 (5,6%) dengan disfungsi berat. Setelah dilakukan analisis data menggunakan *fisher's exact*, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara dosis kumulatif prednison dengan fungsi diastolik ventrikel kiri ($p=0,60$).

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh lama sakit dan dosis kumulatif prednison terhadap geometri dan fungsi ventrikel kiri pada anak dengan sindrom nefrotik. Pada periode penelitian selama

8 bulan, diikuti 27 subyek, dengan subyek terbanyak pada usia 1–10 tahun dengan rata-rata usia 8 tahun. Karakteristik jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki 21 (77,8%) dan perempuan 6 (22,2%), dengan rasio antara laki-laki dan perempuan adalah 3,5 : 1. Sebagian besar subyek dengan status gizi baik (77,8%), hipertensi (55,6%) dan laju filtrat glomerulus yang normal (81,5%). Pada penelitian yang dilakukan oleh Damanik dkk, didapatkan penderita laki-laki adalah 74,4% dan perempuan 25,6% dengan rasio laki-laki : perempuan adalah 2,9 : 1.¹⁴

Pada penelitian ini ada beberapa kriteria yang dieksklusikan karena dapat mempengaruhi penelitian yaitu anak dengan sindrom nefrotik kongenital, kelainan jantung bawaan dan mendapatkan pengobatan dengan CPA, siklosporin dan levamisole. CPA dapat menyebabkan komplikasi ke jantung berupa gagal jantung, miokarditis dan perikarditis akibat akumulasi metabolit pada sel endothel dan kardiomyosit. Pada pemeriksaan ekokardiografi didapatkan peningkatan diameter/volume ventrikel kiri pada saat akhir-diastolik dan akhir-sistolik, tanpa adanya penurunan *fractional shortening* dan pengurangan pada ratio E/A transmitral.¹⁵

Prednison merupakan lini pertama pengobatan SN pada anak. Respon terapeutik dan efek samping pada dosis standar harian, bervariasi tergantung pada individu masing-masing. Dikatakan bahwa, prednison tidak mempunyai efek glukokortikoid dan bekerja setelah dikonversi menjadi metabolit aktif prednisolon hidroksilasi, dimana konsentrasinya dalam plasma lebih tinggi dibanding obat induknya. Variabilitas ini tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan faktor farmakokinetik obat. Pada penelitian Rocci dkk, diketahui bahwa volume distribusi dan klirens plasma dari prednison meningkat selama fase akut SN tetapi akan menurun saat didapatkan perbaikan klinis penyakit.^{16,17}

Berdasarkan penelitian oleh Daniels dkk, hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko meningkatnya mortalitas dan morbiditas gangguan kardiovaskuler, sehingga sangat penting untuk mengukur *LV mass* pada anak. Penelitian yang melibatkan 150 subyek dengan GGK di RS pusat rujukan di Nigeria dengan kontrol sebanyak 75 orang sehat dan telah dilakukan *matching* sesuai usia, jenis kelamin dan BMI, didapatkan HVKi pada 76% pasien dan 6,7% kontrol. Faktor yang berhubungan dengan HVKi adalah LFG ($p < 0,001$), hipertensi ($p < 0,001$), anemia ($p = 0,011$), microalbuminuria ($p = 0,035$), BMI ($p < 0,001$), kadar insulin, LDL dan trigliserid, sedangkan faktor-faktor yang tidak berhubungan dengan HVKi adalah usia ($p = 0,45$), jenis kelamin ($p = 0,180$)⁵⁶. Faktor lain yang dapat menyebabkan HVKi adalah peningkatan intake natrium, kadar katekolamin, SRAA dan *growth factors*.⁵⁶ Pada penelitian ini sebagian besar subyek tidak anemia

(kadar hemoglobin 13,4 (10,3–16,3)), gizi baik (77,8%), laju filtrasi glomerulus normal (81,5%) dan proteinuria rata-rata +1/*trace*. Variabel lain pada penelitian ini tidak dianalisa lebih lanjut.

Pada penelitian ini, kriteria hipertrofi ventrikel kiri didasarkan pada sistem klasifikasi Koren dkk, dimana LVMI pada pria adalah 131 g/m² dan wanita 100 g/m². Dengan RWT normal adalah 0,45. Dikatakan konsentris HVKi jika didapatkan LVMI dan RWT melebihi nilai normal, eksentris HVKi jika LVMI melebihi nilai normal dan RWT < 0,45, konsentris *remodelling* jika LVMI kurang dari nilai normal dan RWT > 0,45.³⁰ Didapatkan 11 (40,7%) normal, 14 (51,9%) konsentris hipertrofi, 1 (3,7%) dengan eksentris hipertrofi dan 1 (3,7%) dengan konsentris *remodelling*. Hasil ini berbeda dengan penelitian Foley dkk, yang melibatkan 432 pasien dengan gagal ginjal terminal yang dilakukan *follow up* selama 6 bulan, kriteria HVKi sesuai dengan penelitian ini, didapatkan 16% dengan geometri ventrikel kiri normal, 41% dengan konsentris hipertrofi, 28% dilatasi ventrikel kiri dan 16% dengan disfungsi sistolik.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara dosis kumulatif prednison dengan geometri ventrikel kiri ($p = 0,001$). Pada pemakaian dosis tinggi prednison (1–3 mg/kg/hari) didapatkan 13 (48,1%) dengan konsentris HVKi, 3,7% dengan eksentris HVKi dan konsentris *remodelling* dan 11,1% memberikan hasil ekokardiografi normal. Pada penelitian ini tidak didapatkan subyek dengan penggunaan prednison dosis 15–30 mg/kg/hari (dosis masif). Setelah dilakukan analisa terhadap kapan penggunaan prednison, tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara penggunaan prednison *current use*, *recent use* dan *past use* terhadap geometri ventrikel kiri. Ini disebabkan karena sebagian besar subyek penelitian telah didiagnosis SN remisi (51%) dan tidak berada pada fase akut penyakit. Sesuai dengan hasil penelitian didapatkan 81,5% subyek menggunakan steroid dalam waktu 3 bulan atau lebih (*current use*) sebelum dilakukan ekokardiografi. Pada penelitian Gatti dkk, selama fase aktif dari penyakit, kadar prednisolon menurun dan kadar prednisolon bebas tidak berubah secara signifikan, sehingga diketahui ikatan protein dengan metabolit berkurang saat fase akut (kadar prednisolon total lebih rendah pada fase akut dibanding pada fase remisi), sehingga diindikasikan bahwa pada setiap dosis prednisolon yang diberikan, *unbound fraction* sangat tinggi selama fase akut dibanding fase remisi. Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan antara lama sakit ($p = 0,44$) dan dosis kumulatif prednison ($p = 0,60$) pada fungsi diastolik ventrikel kiri. Pada penelitian ini didapatkan hasil disfungsi diastolik ringan, sedang dan berat berturut-turut adalah 3,7%, 48,1% dan 7,4%. Subyek dengan HVKi yang mengalami disfungsi diastolik adalah 10 (62,5%). Adanya kadar fosfat dan

kalsium yang tinggi menyebabkan iskemik dan kalsifikasi pada jantung sehingga terjadi penurunan *compliance aorta* yang memicu terjadinya peningkatan *pulse wave velocity* dan akhirnya mempengaruhi fungsi ventrikel kiri. Pada penelitian *in vitro* didapatkan adanya hubungan antara proses inflamasi, gangguan pada metabolisme kalsium-fosfat dan proses kalsifikasi vaskuler. Terjadi ketidakseimbangan antara faktor faktor yang menginduksi kalsifikasi dengan faktor faktor yang menghambat deposisi dari garam kalsium. Pada pasien dengan gagal ginjal, terjadi gangguan pada ekspresi gen di jantung sehingga menyebabkan gangguan pada siklus kalsium dan fungsi kontraktilitas jantung. Ditemukan juga rendahnya kadar *fetuin-A* dalam darah, yang merupakan inhibitor proses kalsifikasi (menghambat proses mineralisasi pada otot polos vaskuler).¹⁹ Beberapa faktor di atas tidak dianalisis lebih lanjut dalam penelitian ini, tetapi pada beberapa subyek didapatkan adanya udem anasarka, hipoalbuminemia dan efusi perikardium yang kemungkinan dapat menyebabkan gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sato dkk dengan subyek penelitian pasien GGK dengan LFG <60ml/mnt/1,73 m², dan fungsi diastolik dinilai dengan mengukur *peak filling rate*, didapatkan disfungsi diastolik berhubungan dengan LFG dan tingkat keparahan dari iskemik miokardium. Beberapa keadaan lain seperti HVKi, penyakit jantung koroner, abnormalitas mikrovaskuler, fibrosis interstitial, gangguan metabolisme elektrolit, cairan dan neurohormonal (over aktivasi pada SRAA) berperan pada mekanisme disfungsi diastolik pada pasien CKD.²⁰

SIMPULAN

Dosis kumulatif prednison terutama pada dosis tinggi (1–3 mg/kg/hari) memberikan gambaran konsentrik HVKI pada geometri ventrikel kiri. Lama sakit tidak berpengaruh pada geometri ventrikel kiri. Dosis tinggi prednison, lama sakit tidak berpengaruh pada fungsi diastolik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagga A, Menon S. Idiopathic nephrotic syndrome : Initial management. In : Chiu MC, Kim YH, editors. Practical paediatric nephrology : An update current practices. Hongkong: Medcom Limited;2005. P.109–15
2. Wirya IGNW. Sindrom Nefrotik. In : Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, editors. Buku ajar nefrologi anak. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 381–426
3. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, Widayat R, Rusdidjas *et al*. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Jakarta : UKK Nefrologi IDAI; 2011. p.1–18
4. Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. ed 17. Philadelphia : W.B. Saunders Company; 2004. p.1753–7
5. Trihono PP. Sindrom nefrotik pada anak. In : Rauf S, Albar H, Taufiq MA, Pelupessy NM, editors. Kumpulan makalah kegawatan pada penyakit ginjal anak. Makassar : UKK Nefrologi IDAI Cabang Sulawesi Selatan; 2006. p.7–16
6. Rachmadi D. Chronic kidney disease. In : Lubis B, Ali M, Yanni GN, Trisnawati Y, Ramayani OR, Irsa L, *et al*, editors. Kumpulan naskah lengkap PIT IV IKA. Medan : USU Press; 2010. p.303–15
7. Husen MV, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2011;26:881–92.
8. Malikenas A, Cerniauskiene V, Jakutovic M, Jankauskiene A. Left Ventricular geometry in children with chronic renal failure. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41(1):5–11
9. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound*. 2005;3:17–30
10. Park MK. Pediatric cardiology for practitioners. ed 4. Philadelphia : Elsevier; 2010. Chapter 6, Noninvasive techniques; p.81–98
11. Monaghan MJ. Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle. *Heart*. 2006;92:131–6.
12. Rosario MED, Dellsperger KC. The role of echocardiography in cardiac structural and functional assessment in dialysis patients. *Advanced in Peritoneal Dialysis*. 2009;25: 133–9
13. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, *et al*. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephro*. 2003;15:1029–37.
14. Damanik MP. Clinical features of nephrotic syndrome in children. *Paediatr Indones* 1997;37:13–9
15. Galderisi M, Marra F, Esposito R, Schiano VL, Pardo M, Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity : the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007;5:4–18
16. Gatti G, Perucca E, Frigo GM. Pharmacokinetics of prednison and its metabolite prednisolone in children with nephrotic syndrome during the active phase and remission. *J clin Pharmac*. 1984;17:423–31
17. Rocci ML, Assael BM, Appiani AC, Edefonti A, Jusko WJ. Effect of nephrotic syndrome on absorption and disposition of prednisolone in children. *Int J Pediatr Nephrol*. 1982;3:161–6
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1277–85
19. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:77–80
20. Sato W, Kosaka T, Koyama T, Ishida M, Iino K, Watanabe H, Ito H. Impaired renal function is a major determinant of left ventricular diastolic dysfunction : assessment by stress myocardial perfusion imaging. *Ann Nucl Med*. 2013;27:729–36