

Tata Laksana Sindrom Nefrotik Resisten Steroid pada Anak

Sudung O. Pardede,* Ludi D. Rahmartani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta

Abstrak

Sindrom nefrotik resisten steroid adalah sindrom nefrotik yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari selama 4 minggu. Sindrom nefrotik resisten steroid merupakan masalah karena risiko progresivitas yang tinggi untuk menjadi penyakit ginjal stadium akhir dan memerlukan immunosupresan selain steroid yang dapat menyebabkan berbagai efek samping. Tata laksana sindrom nefrotik resisten steroid terdiri atas tata laksana suportif dan medikamentosa. Terapi suportif meliputi tata laksana dietetik, pemberian diuretik, mencegah komplikasi seperti infeksi, tromboembolik, hipovolemia, gangguan elektrolit, hipertensi, dan hiperlipidemia. Edukasi kepada pasien dan orangtua, dukungan keluarga, dan kontrol teratur sangat penting karena sindrom nefrotik resisten steroid merupakan penyakit kronik yang sampai saat ini terapi belum memberikan hasil memuaskan. Terapi medikamentosa pada sindrom nefrotik resisten steroid antara lain kortikosteroid dosis tinggi berupa puls metilprednisolon, siklofosfamid, siklosporin-A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), dan rituximab. Immunosupresan steroid dan non steroid ini dapat menyebabkan berbagai efek samping. Meski obat ini sudah sering digunakan, hasil penelitian dan laporan kasus menunjukkan bahwa terapi dengan obat ini belum memberikan hasil yang memuaskan.

Kata kunci: sindrom nefrotik resisten steroid, prednison, siklofosfamid, siklosporin

Management of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Children

Abstract

Steroid resistant nephrotic syndrome is defined as nephrotic syndrome with no remission within 4 weeks of full dose prednisone therapy of 60 mg/m²/day. Steroid resistant nephrotic syndrome is a serious problem because of high risk of progressivity to become an end stage renal disease and it needs non steroid immunosuppressant drugs that may cause some side effects. The management of resistant steroid nephrotic syndrome consists of supportive and pharmacologic treatment. Supportive treatments include dietetic management, diuretic administration, prevention of complications such as infections, thromboembolic, hypovolemia, electrolyte imbalance, hypertension, and hyperlipidemia. Education for patients and parents, family support, and regular evaluation are important because resistant steroid nephrotic syndrome is a chronic disease with unsatisfying result of treatment. Pharmacologic treatment of steroid resistant nephrotic syndrome consists of high dose corticosteroid (methylprednisolone pulse), cyclophosphamide, cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), and rituximab. Steroid and non steroid immunosuppressants may cause some side effects. Although these drugs have often been used in treatment of such cases, the results of many studies and case reports are varied and unsatisfying.

Keywords: steroid resistant nephrotic syndrome, prednisone, cyclophosphamide, cyclosporine

*SOP: Penulis Koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

Pendahuluan

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit ginjal yang sering dijumpai pada anak dan kortikosteroid merupakan obat lini pertama untuk SN. Berdasarkan respons terhadap steroid, SN dibedakan menjadi SN responsif steroid dan SN resisten steroid. Sebagian besar SN memberikan respons terhadap terapi steroid, sedangkan 10% pasien tidak responsif terhadap steroid dan disebut dengan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Sindrom nefrotik resisten steroid memiliki risiko progresivitas yang tinggi untuk menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage renal disease* pada anak dan dewasa. Selain itu, SNRS memerlukan terapi immunosupresan selain steroid yang dapat menyebabkan berbagai efek samping selain harganya yang relatif mahal. Sebagian pasien SNRS resisten terhadap satu atau lebih obat immunosupresan, sedangkan pasien lain responsif tetapi menderita berbagai efek samping. Sampai saat ini, pengobatan SNRS masih merupakan masalah di bidang nefrologi anak karena belum ada terapi yang memberikan hasil yang memuaskan, dan masih memerlukan penelitian agar dapat memberikan terapi pilihan bagi anak dengan SNRS.¹⁻⁴

Definisi

Sindrom nefrotik adalah suatu sindrom klinis akibat perubahan selektivitas permeabilitas dinding kapiler glomerulus, sehingga protein dapat keluar bersama urin.^{1,2} Sindrom nefrotik terdiri atas proteinuria masif atau proteinuria nefrotik (>40 mg/m²/jam atau >50 mg/kg/24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu >2 mg/mg atau dipstick $\geq +2$), hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dL), edema, dan hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia (>200 mg/dL).^{1,3,4}

Sindrom nefrotik resisten steroid adalah sindrom nefrotik yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari (2 mg/kg/hari) (maksimal 80 mg/hari), setiap hari selama 4 minggu,¹⁻³ dan belakangan ini definisi tersebut yang sering digunakan. Definisi sebelumnya adalah SN yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/hari (2 mg/kg/hari) dan dosis maksimal 80 mg/hari setiap hari selama 4 minggu diikuti dosis 40 mg/m²/hari selama 4 minggu.⁵

Epidemiologi

Insidens SN pada anak berusia kurang dari 18 tahun berkisar antara 2-7 kasus per 100 000 anak per tahun. Sebanyak 80-90% kelainan histopatologik yang umumnya dijumpai pada SN idiopatik pada anak adalah tipe kelainan minimal, sementara insidens SNRS mencapai 10-20% kasus dari anak yang menderita SN.^{6,7}

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) pada tahun 1981 melaporkan kelainan histopatologi yang banyak ditemukan pada SNRS, yakni glomeruloskelosis fokal segmental (GSFS) sebanyak 47,5%, glomerulonefritis mesangial proliferatif (GNMP) sebanyak 44,5%, dan kelainan minimal sebanyak 7%.⁵

Sindrom nefrotik responsif steroid memiliki prognosis jangka panjang yang lebih baik, sementara SNRS menyebabkan lebih dari 10% anak SN mengalami penyakit ginjal stadium akhir. Terdapat perbedaan progresivitas SNRS pada ras yang berbeda. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tipe histopatologi SNRS tidak berhubungan dengan terapi immunosupresif yang diberikan.⁷

Patogenesis

Selama masa embriogenesis, bagian luar membran basal glomerulus dibentuk

oleh podosit. Podosit, membutuhkan protein untuk membangun struktur yang kompleks serta untuk memberikan sinyal. Fungsi podosit adalah penahan terhadap tekanan kapiler glomerulus. Kerusakan fungsional maupun trauma yang mengakibatkan hilangnya podosit akan berakibat pada fungsi filtrasi dan akan bermanifestasi sebagai proteinuria.⁴

Sindrom nefrotik resisten steroid terjadi karena proses imunologi yaitu adanya sitokin yang meningkatkan permeabilitas membran basalis glomerulus terhadap protein yang dalam keadaan normal tidak difiltrasi. Faktor yang memengaruhi proses filtrasi ini meliputi karakteristik molekul itu sendiri, karakteristik barrier filtrasi, dan faktor hemodinamik. Hasil akhir gangguan filtrasi pada glomerulus adalah proteinuria, hipoalbuminemia dan edema.^{4,8}

Pada SNRS yang didapat, gangguan utama juga terjadi pada podosit. Kerusakan podosit akan mengarah pada podositopenia. Pasca cedera, podosit akan mengalami apoptosis, melepaskan perlekatannya dari membran basal glomerulus, atau gagal berproliferasi. Akibatnya akan terjadi podositopenia yang menyebabkan glomerulosklerosis progresif.⁸

Hipotesis terbaru membuktikan bahwa terdapat mutasi gen pada SNRS. Mutasi pada gen NPHS1 yang bertugas menyandi protein nefrin, diketahui berperan dalam terjadinya SNRS dan diturunkan secara autosomal resesif.^{4,8,9} Nefrin yaitu komponen protein utama pada slit diafragma di lapisan epitel glomerulus yang berperan dalam pembentukan lapisan anion. Abnormalitas gen lain yaitu NPHS2 yang berlokasi pada kromosom 1q25-31 dan menyandi podosin, ditemukan pada 46% pasien dengan SNRS yang diturunkan secara autosomal resesif.⁴

Satu penelitian melaporkan temuan mutasi terbaru, yaitu pada gen NPHS3, produk gen tersebut adalah *phospholipase c epsilon (PLCE1)*. Mutasi pada gen itu

menyebabkan SN dengan awitan dini berkembang cepat menjadi penyakit ginjal stadium akhir. Hoyer *et al*,⁴ menyebutkan mutasi pada gen ACTN4 yang menyandi aktinin-4, diturunkan secara autosomal dominan, serta gen WT1 yang berhubungan dengan SN kongenital pada sindrom Denys-Drash dan sindrom Frasier.

Manifestasi klinis

Sindrom nefrotik resisten steroid tidak memiliki tanda maupun gejala yang khas. Manifestasi klinis anak dengan SNRS sama seperti halnya anak dengan SN. Pasien SN biasanya datang dengan edema palpebra atau pretibial. Pada kasus yang lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema skrotum.^{2,3,6}

Pada pemeriksaan fisik didapatkan edema di kelopak mata, tungkai, skroum atau labia mayora, atau asites. Tekanan darah umumnya normal, namun dalam laporan ISKDC, dapat ditemukan 15-20% SN disertai hipertensi.⁵

Pada urinalisis dapat ditemukan proteinuria masif. Hal itu pada umumnya bersifat selektif, terutama terdiri atas albuminuria dan protein dengan berat molekul rendah. Pada SNRS, urin tidak hanya mengandung albumin namun terdapat pula protein dengan berat molekul besar. Hematuria makroskopik jarang ditemukan pada SNRS (hanya meliputi 3% kasus), sedangkan hematuria mikroskopik lebih sering terjadi (hampir 60% kasus), khususnya pada GSFS.^{3,6} Laporan lain menyebutkan 22% SNRS disertai hematuria mikroskopik, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara.⁵

Lebih dari 80% anak dengan SN adalah SN kelainan minimal (SNKM) sehingga biopsi ginjal tidak perlu dilakukan. Pasien yang menunjukkan gambaran klinis dan laboratorium yang tidak sesuai dengan

gejala SNKM, sebaiknya dilakukan biopsi ginjal sebelum terapi steroid dimulai. Biopsi ginjal dengan analisis mikroskop cahaya memperlihatkan bahwa pasien SNRS umumnya mempunyai tiga pola morfologi, yaitu SNKM, proliferasif mesangial difus dan GSFS. *International Study of Kidney Disease in Children* melaporkan bahwa di antara 55 pasien yang tidak responsif terhadap prednison, 45,5% adalah SNKM, 47,5% adalah GSFS, dan 7% adalah proliferasif mesangial difus. Studi ini juga melaporkan bahwa dari 363 pasien SNKM, 6,9% adalah non-responder, sedangkan di antara 37 pasien GSFS, 70,3% adalah non-responder.⁵

Tata laksana

Tata laksana SNRS meliputi tata laksana suportif dan medikamentosa. Terapi suportif pada SNRS sama dengan pasien SN lain, yakni meliputi rekomendasi diet, pemberian diuretik untuk edema, pencegahan komplikasi infeksi, tromboembolik akibat hiperkoagulabilitas, hipovolemia, gangguan elektrolit, hipertensi, dan hiperlipidemia. Edukasi kepada pasien dan orang tua penting dilakukan karena SNRS merupakan penyakit kronik yang sampai saat ini belum ada terapi yang memberikan hasil memuaskan, sehingga banyak kasus berakhir dengan gagal ginjal. Diperlukan kontrol teratur untuk mendeteksi timbulnya relaps setelah remisi dan penanggulangan komplikasi secara dini. Dukungan keluarga diharapkan akan membantu keberhasilan terapi pada SNRS.^{3,10}

Pemberian diet tinggi protein merupakan kontraindikasi karena akan membebani glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein dan dapat menyebabkan terjadinya sklerosis pada glomerulus. Namun bila diberi diet rendah protein dapat menyebabkan malnutrisi energi protein dan hambatan pada pertumbuhan anak.

Rekomendasi diet pada pasien dengan SN adalah diet dengan protein normal sesuai *recommended daily allowances* (RDA) yakni 1,5-2 g/kgbb/hari. Diet rendah garam (1-2 g/hari) diperlukan selama anak menderita edema atau hipertensi.^{3,6,10}

Pada anak dengan edema anasarka dianjurkan untuk tirah baring, namun bila edema telah berkurang maka aktivitas tidak perlu dibatasi lagi.¹⁰ Pemberian diuretik pada sebagian pasien dengan edema ringan biasanya tidak diperlukan. Pada pasien dengan edema nyata tanpa depleksi volume intravaskular dapat diberikan furosemid 1-3 mg/kgbb/hari dua kali sehari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton 2-4 mg/kg/hari. Bila belum ada respon, dosis furosemid dapat dinaikkan sampai 4-6 mg/kgbb/hari, pemberian furosemid bolus atau infus atau penambahan thiazid. Pada pemakaian diuretik lebih dari 1 minggu diperlukan pemantauan terhadap hipovolemia dan kadar elektrolit serum. Pada edema refrakter, biasanya terjadi karena hipovolemia atau hipoalbuminemia berat, sehingga dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1g/kgbb selama 2-4 jam untuk menarik cairan dari jaringan interstisial diikuti pemberian furosemid intravena 1-2 mg/kgbb. Bila diperlukan, albumin dapat diberikan selang sehari untuk memberi kesempatan pergeseran cairan dan mencegah *overload* cairan. Bila didapatkan asites yang berat dan mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites.³

Deteksi dini dan penanganan komplikasi, misalnya infeksi, tromboemboli akibat hiperkoagulabilitas, hiperlipidemia, hipertensi dan gagal ginjal, merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam tata laksana anak dengan SNRS.

Pencegahan infeksi berat penting dilakukan, karena pasien SNRS biasanya mendapat terapi steroid dan terapi immunosupresan jangka waktu lama sehingga rentan terhadap infeksi. Pada setiap kunjungan

pasien SNRS, sebaiknya dilakukan pemeriksaan fisik yang seksama untuk mencari tanda atau gejala infeksi dan fokus infeksi. Uji Mantoux juga diperlukan dan sebaiknya dilakukan sebelum terapi dengan steroid dan immunosupresan. Setiap infeksi perlu dieradikasi dan pemberian antimikroba secara dini. Bila hasil uji Mantoux positif, profilaksis INH perlu diberikan bersama dengan terapi steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis, diberikan obat antituberkulosis (OAT). Anak dengan SN dianjurkan untuk mendapat imunisasi terhadap infeksi pneumokokus dan varisela,³ namun pasien SNRS dengan immunokompromi akibat pemakaian steroid dan immunosupresan jangka panjang hanya boleh mendapatkan vaksin virus mati. Setelah pemberian steroid dihentikan selama 6 minggu, pasien dapat diberikan vaksin virus hidup.^{3,11}

Biasanya anak dengan SN akan mengurangi aktivitasnya sendiri sesuai dengan kemampuannya.¹⁰ Untuk mencegah kejadian tromboemboli akibat hiperkoagulabilitas, pasien disarankan mobilisasi, membatasi penggunaan akses vena dalam, dan pemberian heparin jika diperlukan.¹¹ Bila diagnosis trombosis telah ditegakkan dengan pemeriksaan fisik dan radiologis, heparin dapat diberikan secara subkutan dan dilanjutkan dengan pemberian warfarin selama 6 bulan atau lebih.^{1,3}

Pada pasien SNRS terjadi peningkatan kadar LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*), kolesterol, trigliserida dan lipoprotein- A, sedangkan kolesterol HDL menurun atau normal. Zat tersebut bersifat aterogenik dan trombogenik sehingga dapat meningkatkan morbiditas kardiovaskular dan progresivitas glomerulosklerosis. Pasien SNRS dianjurkan mempertahankan berat badan normal sesuai tinggi badannya, diet rendah lemak jenuh, dan dapat dipertimbangkan penggunaan antidiislipidemia seperti statin.³

Hipertensi dapat ditemukan pada pasien SN akibat penggunaan steroid jangka panjang. Penggunaan antihipertensi golongan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitor/ACE-I*) dan penghambat reseptor angiotensin (*angiotensin reseptor blocker/ARB*) dianjurkan karena kombinasi keduanya dapat mengurangi proteinuria lebih banyak. Selain itu ACE-I juga bersifat renoprotektor melalui penurunan sintesis *transforming growth factor* (TGF)- β 1 dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1. Keduanya merupakan sitokin penting yang berperan dalam terjadinya glomerulosklerosis. Pada SNRS, kadar TGF- β 1 urin tinggi, sehingga memiliki risiko tinggi untuk terjadinya glomerulosklerosis. Jenis obat ACE-I yang biasa digunakan adalah kaptopril 0,3 mg/kgbb/kali diberikan 2-3x sehari, enalapril 0,5 mg/kgbb/hari dibagi 2 dosis dan lisinopril 0,1 mg/kgbb dosis tunggal. Sementara jenis obat ARB yang biasa digunakan adalah losartan 0,75 mg/kgbb dosis tunggal.³

Pada SNRS yang mendapat steroid lebih dari tiga bulan dianjurkan pemberian suplementasi kalsium 250-500mg/hari dan vitamin D 125-250 IU.³ Jika terjadi gangguan elektrolit lain dapat dikoreksi berdasarkan kelainan yang ditemukan.

Pilihan terapi

Terapi alternatif yang dapat diberikan pada SNRS antara lain kortikosteroid dosis tinggi (puls metilprednisolon), siklofosamid (CPA), siklosporin-A (CyA), vinkristin, klorambusil, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), dan rituksimab. Penelitian dan laporan kasus yang ada saat ini menunjukkan bahwa berbagai pilihan terapi itu memiliki respons yang berbeda-beda dan belum memberikan hasil yang memuaskan.

Puls metilprednisolon

Protokol puls metilprednisolon pertama dibuat oleh Mendoza *et al.*,¹¹ pada tahun 1990 (Tabel 1) menunjukkan remisi total 65% dan komplikasi ESRD 5% pada akhir observasi 6 tahun. Pada awal penggunaan puls metilprednisolon sebagai terapi SNRS, terapi dengan kortikosteroid dosis tinggi ini memperlihatkan efektivitas yang cukup tinggi.^{11,12} Pada studi selanjutnya, menunjukkan hasil pengobatan yang tidak konsisten.^{13,14} Tahun 2004, Mori *et al.*,¹³ memperbaiki protokol metilprednisolon yang dipelopori oleh Mendoza *et al.*,¹¹ dengan mengubah waktu pemberian dan menambahkan heparin, namun tidak mengubah dosis metilprednisolon total. Metilprednisolon diberikan dengan dosis 30 mg/kgbb/hari dan ditambahkan heparin selama tiga hari, dan siklus ini dilakukan sebanyak 14 kali dalam dua tahun. Pada akhir studinya, semua pasien SNRS dengan SNKM menjadi remisi total, sedangkan pasien SNRS dengan FSGS hanya 16% yang mengalami remisi total.¹⁴

Dosis yang digunakan adalah 30 mg/kgbb (maksimum 1000 mg) dilarutkan dalam 50-100 mL glukosa 5% diberikan dalam 2-4 jam. Dosis maksimum prednison oral 60 mg. Jika masih terdapat proteinuria masif, siklofosfamid (2-2,5 mg/kgbb/hari) atau klorambusil (0,18-0,22 mg/kgbb/hari) dapat diberikan 8-12 minggu setelah pemberian metilprednisolon selama 10 minggu.³

Siklofosfamid (CPA)

Pemberian siklofosfamid (CPA) oral pada SNRS dilaporkan dapat menimbulkan remisi total, dan pada SNRS relaps yang pernah remisi dengan CPA oral, pemberian prednison dapat diberikan kembali karena dapat kembali sensitif dengan steroid. Siklofosfamid merupakan obat *alkilating* yang lebih sering digunakan dibandingkan dengan klorambusil, karena klorambusil mempunyai potensi lebih tinggi untuk menimbulkan efek samping risiko infeksi, keganasan, dan kejang.^{3,6}

Dosis pemberian CPA oral adalah 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan, sementara CPA puls diberikan dengan dosis 500-750 mg/m² diberikan melalui intravena satu kali dalam satu bulan dan dapat dilanjutkan sesuai dengan keadaan pasien. Selama pemberian CPA, prednison dosis *alternating* (AD) dapat diberikan dengan dosis 40 mg/m²LPB/hari, kemudian diturunkan dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan dosis 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* dua bulan).^{3,15}

Remisi total atau parsial pada pemberian CPA lebih tinggi ditemukan pada pasien SNRS dengan SNKM bila dibandingkan dengan pasien SNRS dengan FSGS. Pemberian CPA terhadap SNRS dengan FSGS dilaporkan mempunyai nilai remisi total maupun parsial yang berbeda-beda. *International Study of Kidney Disease in*

Tabel 1. Protokol metilprednisolon dosis tinggi (Mendoza *et al.*,)¹¹

Minggu ke-	Metilpredisolon	Jumlah	Prednison oral
1-2	30 mg/kgbb, 3x seminggu	6	Tidak diberikan
3-10	30 mg/kgbb, 1x seminggu	8	2 mg/kgbb, dosis tunggal
11-18	30 mg/kgbb, 2 minggu sekali	4	Dengan atau tanpa <i>taper off</i>
19-50	30 mg/kgbb, 4 minggu sekali	8	<i>Taper off</i> perlahan-lahan
51-82	30 mg/kgbb, 8 minggu sekali	4	<i>Taper off</i> perlahan-lahan

Children melaporkan pada suatu studi acak terkontrol terhadap SNRS dengan FSGS tidak terdapat efek positif CPA. Hal itu ditandai oleh 25% kasus remisi total pada pasien kontrol yaitu yang mendapatkan steroid, sedangkan pasien kasus yaitu dengan pemberian CPA dan steroid terdapat 28% kasus dengan remisi total.^{3,7} Efek samping CPA meliputi sistitis hemoragik, supresi sumsum tulang, infertilitas, alopecia, infeksi, karsinogenik, serta keluhan pada traktus gastrointestinal.^{2,7,10}

Siklosporin A (CyA)

Studi metaanalisis pada pasien SNRS dengan FSGS, tanpa diketahui adanya mutasi gen, mendapatkan hasil bahwa CyA memberikan remisi penuh pada hampir sepertiga dari jumlah anak yang diteliti. Sebaliknya, pemberian CPA oral maupun IV tidak memberikan efek remisi.^{6,11}

Siklosporin A merupakan inhibitor kalsineurin yang bekerja lebih selektif terhadap sel limfosit T tanpa menekan seluruh imunitas tubuh. Siklosporin A merupakan terapi alternatif lain steroid. Dosis siklosporin yang digunakan adalah 5-6 mg/kgbb/hari.^{3,11}

Dalam terapi SNRS, CyA dilaporkan dapat menimbulkan remisi total sebanyak 20% pada 60 pasien dan remisi parsial pada 13%. Sebagian besar anak dalam terapi CyA akan mengalami relaps lagi setelah terapi dihentikan.^{11,16} Efek samping CyA adalah hipertensi, hiperkalemia, hipertrofi gusi dan juga bersifat nefrotoksik yaitu menimbulkan lesi tubulointerstitial. Oleh karena itu, pada pemakaian CyA perlu pemantauan terhadap kadar CyA dalam darah yang dipertahankan antara 100-200 ng/mL, fungsi ginjal berkala serta biopsi ginjal setiap dua tahun. Penggunaan CyA pada SNRS telah banyak dilaporkan dalam literatur, tetapi karena harga obat yang mahal maka pemakaian CyA jarang atau sangat selektif.¹⁶

Takrolimus

Takrolimus merupakan jenis baru inhibitor kalsineurin yang banyak digunakan sebagai terapi substitusi CyA dan dikabarkan memiliki efek immunosupresif yang lebih kuat serta secara signifikan mengurangi efek samping nefrotoksik dibandingkan CyA.¹⁷ Dosis takrolimus untuk terapi pada SNRS sebesar 0,1 mg/kg/hari sebagai inisiasi dan dosis ditingkatkan hingga dengan mencapai kadar 5-10 g/L.¹¹

Pada studi yang membandingkan CyA dengan takrolimus, dilaporkan tidak ada perbedaan bermakna pada kontrol proteinuria. Frekuensi terjadinya nefrotoksik, hipertensi, dan diabetes mellitus tidak berbeda pada penggunaan CyA dan takrolimus, namun efek samping hipertrikosis dan hiperplasia gusi dikabarkan lebih sering ditemukan pada pasien dengan CyA dibandingkan dengan takrolimus.^{17,18}

Mikofenolat mofetil (MMF)

Pada sindrom nefrotik terjadi disfungsi limfosit T sistemik yang mengeluarkan sitokin yang toksik terhadap membran basalis glomerulus sehingga terjadi perubahan muatan dan ukuran membran basalis dan peningkatan permeabilitas dinding glomerulus sehingga menyebabkan protein keluar melalui urin. Mikofenolat mofetil (*mofetil mycophenolate*, MMF) merupakan immunosupresan yang bekerja dengan menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* (IMPDH) pada metabolisme purin dan dapat menginhibisi proliferasi limfosit B dan T.¹⁹

Mikofenolat mofetil sebagai terapi SNRS atau relaps, pertama kali digunakan oleh Briggs *et al*,²⁰ pada tahun 1998 untuk mengobati pasien dewasa.²⁰ Pemakaian MMF sebagai terapi SN pada anak pertama kali dilaporkan oleh Chandra *et al*,²¹ pada

tahun 2000. Pada terapi SNRS, pemberian MMF monoterapi diharapkan dapat menyebabkan remisi total dan mengubah keadaan SNRS menjadi responsif steroid.¹⁸ Beberapa peneliti melaporkan bahwa terdapat berbagai respons pada pasien SNRS yang mendapat MMF, ada yang mengalami remisi total, remisi parsial, resisten MMF, bahkan yang tetap berlanjut menjadi gagal ginjal kronik.¹⁹

Mikofenolat mofetil biasanya diberikan dengan dosis 500-1200 mg/m²/LPB/hari 2 kali sehari dengan dosis maksimum 1g/dosis diberikan dua kali sehari atau 2 g per hari. Mikofenolat mofetil dapat ditoleransi dan efek samping yang timbul biasanya ringan tanpa memerlukan pengobatan. Efek samping MMF yang paling sering adalah gangguan gastrointestinal seperti muntah, diare, dan kelainan hematologi seperti leukopenia.¹⁹

Rituximab

Rituximab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja melawan antigen CD20.²² Pada pasien dengan SNRS yang resisten terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi, obat *alkilating*, serta inhibitor kalsineurin, rituximab dilaporkan menginduksi remisi dari proteinuria pada pasien dengan SNRS dan GSFs.²²⁻²⁵

Rituximab berperan langsung dalam patogenesis SN dengan menyebabkan deplesi sel B secara langsung atau menghambat interaksi antara sel B dan sel T. Beberapa mekanisme farmakologi rituximab antara lain, sitotoksitas yang dimediasi antibodi tergantung sel, sitotoksitas tergantung komplemen, induksi apoptosis, inhibisi proliferasi sel, rekrutmen sel efektor, dan aktivasi sitokin. Secara *in vitro* maupun *in vivo*, diduga aksi predomanan antibodi adalah melalui *cell-mediated lysis*.²³

Dosis yang digunakan untuk terapi pada anak dengan SNRS umumnya 375 mg/m²/dosis/minggu selama 4 minggu. Dianjurkan pemberian tambahan satu kali bila kadar CD 19+ naik > 1 x 10⁹/L. Efek sampingnya sampai saat ini masih dianggap minimal karena masih belum banyak digunakan. Efek samping demam, menggigil, mual hipotensi ortostatik (jarang; biasanya pada infus pertama), hipogammaglobulinemia, pneumosistis preumonia (PCP) dan fibrilasi atrium (satu kasus) namun tidak berulang. Rituximab dapat dianggap sebagai *rescue therapy* pada pasien yang mendapat terapi immunosupresan multipel.²³ Di Indonesia, sampai saat ini rituximab masih belum banyak digunakan untuk terapi SNRS karena masih diindikasikan sebagai terapi keganasan dan harganya yang sangat mahal.

Komplikasi

Komplikasi SNRS dapat terjadi melalui penyebab langsung perjalanan penyakitnya ataupun efek samping pengobatan yang diberikan. Komplikasi yang paling sering terjadi antara lain edema, infeksi, tromboembolik akibat hiperkoagulabilitas, malnutrisi, anemia, gangguan elektrolit, gangguan pertumbuhan, gagal ginjal akut, hipertensi, dan insufisiensi ginjal kronik.^{24,26} Komplikasi akibat efek samping pengobatan berbeda-beda sesuai dengan pilihan terapi yang digunakan pada pasien SNRS. Secara umum komplikasi akibat efek samping pengobatan antara lain hipertensi, gangguan pertumbuhan, gangguan elektrolit, gangguan gastrointestinal, rambut rontok, katarak, infertilitas, hipertrofi gusi, hipertrikosis, osteoporosis, hepatotoksik, nefrotoksik, kelainan hematologi, hingga bersifat karsinogenik.²⁷ Banyaknya komplikasi yang mungkin timbul, mengharuskan pasien dan keluarganya mendapatkan edukasi yang baik mengenai penyakit dan pengobatannya.

Prognosis

Gambaran histopatologi glomerulus menentukan perjalanan penyakit, respons pengobatan, dan prognosis pasien SN. Prognosis pada pasien SNRS kurang memuaskan. Pada anak dengan SNRS, risiko untuk menjadi insufisiensi ginjal kronik meningkat hingga 40% dalam jangka waktu lima tahun sejak diagnosis awal.¹⁰ Tidak banyak penelitian yang membahas mengenai luaran klinis jangka panjang SNRS dan faktor prognostik yang mempengaruhi. Beberapa faktor prognostik yang telah diteliti di antaranya tipe histologi, resistensi, maupun usia awitan.

Pasien SNRS dengan gambaran histologi SNKM memiliki kemungkinan lebih besar untuk remisi dibandingkan dengan non SNKM dan memiliki prognosis jangka panjang yang lebih baik. Oleh karena itu, hasil biopsi ginjal memiliki faktor prognostik yang bermakna pada SNRS. Pasien dengan resisten steroid sejak awal akan memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mengalami resisten pada perjalanan penyakit yang lebih lanjut. Usia saat awitan >10 tahun mempunyai prognosis luaran fungsi ginjal yang lebih buruk.^{10,28}

Penutup

Sampai saat ini terdapat beberapa pilihan terapi SNRS, antara lain kortikosteroid dosis tinggi (puls metilprednisolon), siklofosfamid, siklosporin-A, takrolimus, mikofenolat mofetil, dan rituximab. Penelitian dan laporan kasus yang ada menunjukkan bahwa berbagai pilihan terapi ini memiliki respons yang berbeda-beda sehingga belum dapat memberikan hasil yang memuaskan.

Daftar pustaka

1. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28
2. Trihono PP. Sindrom nefrotik pada anak. Dalam: Rauf S, Albar H, Taufiq MA, Pelupessy NM, penyunting. Kumpulan makalah kegawatan pada penyakit ginjal anak. Simposium dan workshop sehari. Makasar: UKK Nefrologi IDAI Cabang Sulawesi Selatan; 2006. h. 7-16.
3. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi ke-2. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2012.
4. Hoyer PF, Vester U, Becker JU. Steroid-resistant nephrotic syndrome. Dalam: Geary D, Schaefer F, penyunting. *Comprehensive pediatric nephrology*. Edisi ke-1. Burlington: Elsevier; 2008. 257-67.
5. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). A report of the International Study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*. 1981; 98: 561-4.
6. Noer MS. Sindrom nefrotik idiopatik. Dalam: Noer MS, Soemyarso NA, Subandiyah K, Prasetyo RV, Alatas H, Tambunan T, dkk, penyunting. *Kompedium nefrologi anak*. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2011. h. 72-88.
7. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International study of kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 769-76.
8. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:305-15.
9. Bagga A. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2009; 46: 35-47.
10. Alatas H. Diagnosis dan penanggulangan sindrom nefrotik pada anak. Simposium penyakit ginjal kronik dan glomerulopati. Jakarta 2003.
11. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold E. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol*. 1990; 4: 303-7.

12. Tune BM, Kirpekar RK, Reznik VM. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow up. *Clin Nephrol.* 1995; 43: 84-8.
13. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:1232-6.
14. Hidayati EL, Pardede SO, Trihono PP. Comparison of oral and intravenous cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones.* 2011; 51: 266-71.
15. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporine A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1483-93.
16. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, *et al.* Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: An open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther.* 2004; 26:1411–18
17. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 910-3.
18. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, *et al.* Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 2073-9.
19. Pardede SO. Mikofenolat mofetil sebagai terapi sindrom nefrotik relaps sering dan resisten steroid pada anak. *Sari Pediatri.* 2007; 9: 23-31.
20. Briggs A, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful treatment of glomerular disease with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
21. Chandra M, Susin M, Abithol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 224-6
22. Bagga A, Sinha A. Rituximab in patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 26: 2751-3.
23. Pardede SO, Bonardo DK. Rituximab: apakah efektif dalam tata laksana sindrom nefrotik? *Sari Pediatri.* 2011;13:285-92.
24. Alatas H. Rituximab: dapatkah dipakai sebagai terapi “rescue” pada sindrom nefrotik dependen steroid berat dan dependen siklosporin serta resisten steroid pada anak?. *Sari Pediatri.* 2010;12:260-4
25. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A: Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: Multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2207–12
26. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2012.
27. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* 2006; 43: 55-60.
28. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, *et al.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 1525-32.