



Terapi *Puls* pada Penyakit Ginjal Proteinurik Anak

Sudung O. Pardede

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Terapi metilprednisolon dan siklofosfamid puls telah digunakan dalam tatalaksana berbagai penyakit ginjal baik pada dewasa maupun anak. Beberapa penyakit ginjal yang telah ditatalaksana dengan terapi puls ini antara lain nefritis lupus, glomerulo-sklerosis fokal segmental, glomerulonefritis membranoproliferatif tipe I, glomerulo-nefritis berat, nefritis purpura Henoch-Schonlein, dan sindrom nefrotik resisten steroid. Berbagai regimen telah digunakan tetapi biasanya diberikan metilprednisolon 30 mg/kgbb 3 hari seminggu dan siklofosfamid 500-1000 mg/m² luas permukaan badan satu kali sebulan selama 6 bulan. Dibandingkan dengan pemberian steroid dan siklofosfamid oral jangka lama, terapi puls dengan metilprednisolon dan siklofosfamid ini umumnya memberikan hasil yang lebih baik dengan efek samping yang lebih rendah. Beberapa efek samping steroid yang dapat terjadi antara lain katarak, osteoporosis, retardasi pertumbuhan, hipertensi, meningkatnya risiko infeksi, dan nekrosis avaskular; sedangkan efek samping siklofosfamid yang ditemukan antara lain alopecia, pucat, kuku kebiruan, leukopeni, steril, nekrosis avaskular, fraktur osteoporosis, sistitis hemoragik, dan infeksi seperti sepsis, Herpes zoster, dan infeksi jamur.

Kata kunci : *terapi puls, metilprednisolon, siklofosfamid, glomerulonefritis*

PENDAHULUAN

Pada tatalaksana berbagai penyakit ginjal proteinurik seperti glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS), sindrom nefrotik resisten steroid, dan lain-lain telah digunakan kortiko-steroid, siklofosfamid, klorambusil, dan sikloforin yang diberikan per oral dalam jangka lama dengan hasil yang bervariasi. Meskipun telah banyak laporan keberhasilan, tetapi ada yang kurang memuaskan karena berbagai hal misalnya ketidakaturan minum obat, minum obat yang tidak berkesinambungan, atau tingginya paparan infeksi, sehingga para peneliti mencari metode pengobatan dengan hasil yang lebih baik dan efek samping yang lebih jarang. Terapi puls (*pulse therapy*) merupakan salah satu pilihan pengobatan terhadap penyakit ginjal proteinurik ini. Terapi puls yang biasa pada anak adalah metilprednisolon dan siklofosfamid. Untuk meningkatkan angka keberhasilannya, maka terapi puls biasanya dikombinasi dengan kortikosteroid atau obat alkilating oral.⁽¹⁾

Terapi puls adalah pemberian obat dosis tinggi sekaligus dengan cara bolus intravena. Kepustakaan menunjukkan bahwa terapi puls telah digunakan terhadap berbagai penyakit seperti vaskulitis

reumatoid, artritis reumatoid, sklerosis multipel, granulomatosis Wegener, penyakit paru eosinofilik, hemosi-derosis paru idiopatik, leukemia, dan beberapa penyakit ginjal. Beberapa penyakit ginjal anak tidak responsif terhadap kortikosteroid dan immunosupresan oral sehingga terindikasi untuk terapi puls.⁽²⁻⁵⁾ Pada beberapa penelitian terbukti bahwa siklofosfamid puls dan metilprednisolon puls lebih efektif dibandingkan dengan siklofosfamid oral dan steroid oral dosis tinggi dalam menginduksi remisi dan mencegah gagal ginjal terminal (GGT) dengan efek samping yang lebih ringan.^(6,7)

TERAPI PULS

Indikasi

Beberapa penyakit ginjal proteinurik anak yang ditatalaksana dengan terapi puls antara lain: nefritis lupus kelas IV atau nefritis lupus proliferatif difus⁽⁷⁻¹⁰⁾ lupus eritematosus sis-temik infantil,⁽⁶⁾ glomerulosklerosis fokal segmental (GS-FS),^(4,11,12) glomerulonefritis membranoproliferatif tipe I,⁽¹³⁾ nefritis purpura Henoch-Schonlein berat,^(5,14) glomerulonefritis berat,⁽²⁾ dan sindrom nefrotik resisten steroid.⁽³⁾



Cara

Obat yang sering digunakan dalam terapi puls adalah metilprednisolon dengan dosis 15-30 mg/kgbb/hari dan siklo-fosfamid 500-1000 mg/kgbb/hari.

Terdapat berbagai cara pemberian terapi puls.

1. Metilprednisolon

a. Metilprednisolon dengan dosis 30 mg/kgbb (maksimum 1500 mg) dilarutkan dalam 50-100 ml dekstrose 5%, diberikan melalui infus selama 1 jam^{1,11,15,16} atau dapat juga selama 6 jam.⁽⁵⁾ Selama pemberian perlu pemantauan tanda vital terutama tekanan darah dan frekuensi jantung.^(1,11,16) Terapi puls diberikan selang sehari 3 kali seminggu pada minggu 1 sampai 2.

Pada minggu 3 sampai 10 metil-prednisolon 30 mg/kgbb diberikan satu kali seminggu, pada minggu 11 sampai 18 metilprednisolon 30 mg/kgbb diberikan setiap 2 minggu, pada minggu 19 sampai 50 metilprednisolon 30 mg/kgbb diberikan setiap 4 minggu, dan pada minggu 51 sampai 82 metilprednisolon 30 mg/kgbb diberikan setiap 8 minggu. Mulai minggu ke tiga diberikan prednison oral dengan dosis 2 mg/kgbb/hari selang sehari dan pada minggu ke sebelas prednison diturunkan secara perlahan-lahan sampai minggu ke-82.

Jika dengan pengobatan ini terdapat perbaikan yang menetap, maka obat alkilating tidak diberikan. Obat alkilating diberikan jika tetap terdapat proteinuri nefrotik persisten setelah 10 minggu pengobatan metilprednisolon puls atau jika pada mulanya terdapat perbaikan tetapi diikuti dengan peningkatan proteinuri bermakna. Biasanya diberi siklo-fosfamid 2-2,5 mg/kgbb/hari atau klorambusil 0,2 mg/kgbb/ hari selama 8-12 minggu.^(4,11,16)

Tabel 1. Regimen terapi metilprednisolon puls^(11,16)

Minggu	Dosis metilprednisolon	Jumlah dosis	Pemberian prednison
1 - 2	30 mg/kgbb 3x/minggu	6	-
3 -10	30 mg/kgbb setiap 1 minggu	8	2 mg/kgbb/ selang sehari
11 - 18	30 mg/kgbb setiap 2 minggu	4	Dosis diturunkan
19 - 50	30 mg/kgbb setiap 4 minggu	6	Dosis diturunkan perlahan-lahan
51 - 82	30 mg/kgbb setiap 8 minggu	4	Dosis diturunkan perlahan-lahan

b. Metilprednisolon puls 1.000 mg/1,73 m² LPB diberikan dengan bantuan pompa infus dalam 6 jam sebanyak 3 kali selang sehari. Setelah itu diberikan prednison 30 mg/m² LPB setiap hari selama 1 bulan, kemudian 30 mg/ m² LPB selang se-hari selama 2 bulan, dan 15 mg/m² LPB selang sehari selama 2 minggu. Pemberian seri metilprednisolon puls ini dapat dilanjutkan sampai 8 bulan hingga 4 tahun, tergantung pada gejala klinis penyakit.⁽⁵⁾

c. Bergstein dan Andreoli (1995) memberikan metil-prednisolon puls 30 mg/kgbb/dosis (maksimum 1,5 g) secara infus intravena dalam 50 – 100 ml cairan dekstrose 5% selama 30-60 menit, diberikan selang sehari sebanyak 6 kali diikuti dengan prednison 2 mg/kgbb/hari (maksimum 60 mg/hari) dosis tunggal selang sehari selama rerata 37 bulan (12-66 bulan) atau prednison 2 mg/kgbb/hari selama 1 bulan dan ke-mudian diturunkan secara perlahan-lahan.^(8,10,17) Penghentian pengobatan bergantung pada stabilitas klinis penyakit.⁽¹³⁾

2. Siklofosfamid

a. Siklofosfamid 500 mg/m² LPB dalam 250 ml NaCl 0,9%, diberikan melalui infus perlahan-lahan dalam 3-4 jam untuk menurunkan risiko mual dan muntah. Selain itu dianjurkan juga pemberian cairan per oral dengan jumlah banyak selama 24 jam berikut dan dianjurkan sering berkemih untuk menurunkan risiko sistitis hemoragik. Siklofosfamid puls diberikan setiap bulan selama 6 bulan. Prednison 60 mg/m² LPB diberikan setiap hari selama 2 bulan, dilanjutkan dengan pemberian selang sehari (*alternate day*) selama 4 bulan, dan selanjutnya dengan dosis 30 mg/m² LPB selang sehari selama 6 bulan. Satu tahun setelah dosis awal siklofosfamid intravena dan prednison, steroid diturunkan secara perlahan-lahan 10 mg per bulan dan dihentikan dalam 2-6 bulan tergantung dosis awal.⁽¹²⁾

b. Siklofosfamid puls diberikan dalam 100 - 150 ml dekstrose 5% selama 1 jam diikuti hidrasi dengan infus dekstrose 5% dalam NaCl 0.5% 2 l/m² LPB yang diberikan selama 24 jam. Setelah pemberian awal, siklofosfamid puls diberikan setiap bulan selama 6 bulan sehingga menjadi 7 dosis dan di-lanjutkan setiap 3 bulan sampai 3 tahun. Pada permulaan siklo-fosfamid diberikan dengan dosis 500 mg/m² LPB, dinaikkan menjadi 750 mg/m² LPB sampai 1000 mg/ m² LPB.⁽⁹⁾

c. Siklofosfamid puls diberikan dengan dosis 750 mg/m² LPB. Setelah terapi siklofosfamid puls, pasien mendapat hidrasi intravena selama 24 jam dan dianjurkan sering berkemih. Pada awalnya siklofosfamid puls diberikan setiap 1-2 bulan tergantung aktivitas penyakit. Dosis dikurangi jika klirens kreatinin <40 ml/menit. Setelah dosis total 6 kali, pengobatan dihentikan jika tidak terdapat bentuk aktif penyakit. Dosis ini dapat dilanjutkan



sampai 2 atau 3 kali 6 dosis. Prednison 1 mg/kgbb/hari diberikan setiap hari selama 6 minggu, kemudian diturunkan menjadi 40 mg dan 20 mg selang sehari.⁽¹⁸⁾

d. Siklofosfamid puls diberikan melalui infus selama 1 jam dengan dosis 500 mg-1.000 mg/m² LPB dan dilakukan hidrasi yang adekuat dengan anjuran sering berkemih. Siklofosfamid puls ini diberikan setiap 3 bulan selama 4 tahun atau sampai minimal 18 bulan dalam keadaan remisi.^(15,19)

e. Siklofosfamid puls diberikan setiap bulan selama 12 bulan dengan dosis 500 mg/m² LPB pada bulan pertama, 750 mg/m² LPB pada bulan kedua, dan selanjutnya 1.000 mg/m² LPB.⁽¹⁵⁾

f. Siklofosfamid puls dengan dosis 750 mg-1.000 mg/m² LPB diberikan setiap bulan sampai 6 bulan dilanjutkan dengan siklofosfamid puls dosis yang sama setiap 3 bulan^(10,17) selama 2 -3 tahun.⁽¹⁰⁾ Prednison diberikan dengan dosis 0,5 mg/kgbb/hari yang kemudian diturunkan perlahan-lahan.^(10,17)

3. Metilprednisolon dengan siklofosfamid

a. Metilprednisolon puls 20 mg/kgbb/hari diberikan dalam 2 jam selama 3 hari. Setelah pemberian metilprednisolon intravena, dilakukan hidrasi melalui intravena dilanjutkan dengan pemberian siklofosfamid 500 mg/m² LPB dicampur dengan Mesna (uromitexan) 360 mg/m² LPB dalam 100 ml dekstrose 5% per infus selama 2 jam, diikuti dengan hidrasi intravena. Infus Mesna diberikan lagi setelah 2-4 jam, 6 jam, dan 10 jam. Setelah metilprednisolon puls, prednison diberikan dengan dosis 2 mg/kgbb/hari dan kemudian diturunkan perlahan-lahan. Infus siklofosfamid diberikan setiap bulan selama 6 bulan dengan dosis dinaikkan hingga 750-1000 mg/m² LPB. Setelah pemberian 6 kali setiap bulan, siklofosfamid puls diberikan setiap 3 bulan. Regimen ini diberikan dalam tata laksana lupus eritematosus sistemik infantil.⁽⁶⁾

b. Metilprednisolon 30 mg/kgbb/dosis diberikan selama 3 hari berturut-turut diikuti dengan siklofosfamid puls dengan dosis 0,5 g/m² LPB/dosis sekali sebulan selama 6 bulan. Prednison 2 mg/kgbb diberikan selang sehari.^(4,10)

c. Siklofosfamid puls dengan dosis 500 mg-750 mg/m² LPB diberikan setiap bulan sampai 6 bulan; dosis dinaikkan sampai 1 g/m² LPB selama leukosit > 3.000/mm³. Kemudian diberi kortikosteroid dosis tinggi seperti metilprednisolon iv puls 1 g per hari selama 3 hari atau prednison selang sehari; selanjutnya dosis diturunkan perlahan-lahan. Pasien mendapat hidrasi selama 24 jam sebelum dan sesudah terapi siklofosfamid.⁽⁷⁾

Selain dengan siklofosfamid puls, ada yang memberikan metilprednisolon puls dengan siklofosfamid oral atau klorambusil. Metilprednisolon puls diberikan dengan dosis 30 mg/kgbb/hari selama 3 hari berturut-turut diikuti dengan prednison 45 mg/m² LPB/ hari dan diturunkan perlahan-lahan selama 3 bulan, siklofosfamid 2 mg/kgbb/hari selama 2 bulan, dan dipiridamol 5 mg/kgbb/hari selama 6 bulan.⁽¹⁴⁾ Moroni dkk. (1998) memberikan metilprednisolon puls 3 kali diikuti dengan prednison oral 0,5 mg/kgbb/hari pada bulan ke 1,3, dan 5 dan klorambusil 0,2 mg/kgbb/hari pada bulan 2, 4, dan 6. Regimen ini diberikan untuk tatalaksana nefritis lupus.⁽²⁰⁾

HASIL PENGOBATAN

Metilprednisolon puls telah terbukti cukup efektif dalam tatalaksana sindrom nefrotik resisten steroid, glomerulonefritis berat, dan nefritis purpura Henoch-Schonlein. Siklofosfamid intermiten intravena telah digunakan pada sindrom nefrotik kelainan minimal dan lupus eritematosus sistemik yang melibatkan ginjal.^(2,3,4,5)

GSFS merupakan kelainan yang relatif sulit diobati dengan hasil yang umumnya tidak memuaskan. Pada mulanya sekitar 15-23% GSFS responsif terhadap steroid, tetapi sebagian besar akan berlanjut menjadi gagal ginjal kronik pada waktu 10 tahun setelah *onset*.⁽²¹⁾ Di Amerika Serikat, pengobatan GSFS dengan steroid dan obat alkilating jangka lama dan intensif memberikan hasil yang memuaskan, namun tidak berhasil baik di negara berkembang karena masalah ketidakteraturan kontrol, kesinambungan pengobatan, dan paparan infeksi yang tinggi.⁽⁴⁾

Pemberian siklofosfamid intravena intermiten telah terbukti lebih baik daripada prednison dan sitostatik oral dalam menginduksi remisi pada glomerulonefritis dan menurunkan risiko terjadinya GGT dengan efek samping yang lebih ringan.⁽⁶⁾ Pada nefritis lupus, siklofosfamid puls intravena yang diberikan setiap 3 bulan ternyata lebih efektif daripada kortikosteroid oral dosis tinggi dalam mencegah terjadinya gagal ginjal.⁽²²⁾

Metilprednisolon puls mempunyai efek antiinflamasi dan imunosupresi yang poten dan cepat. Pada nefritis lupus, metilprednisolon puls dan siklofosfamid puls lebih baik dibandingkan dengan steroid dan siklofosfamid oral jangka lama meskipun ada juga laporan dengan hasil tidak berbeda bermakna.^(7,9,10)

Pada nefritis lupus, pemberian metilprednisolon puls dapat menghilangkan gejala ekstrarenal dengan cepat dan memperbaiki laju filtrasi glomerulus (LFG) dengan kreatinin serum yang cepat menjadi normal. Siklofosfamid puls dapat menyebabkan perbaikan klinis dan remisi^(7,8,10) dengan efek samping yang sama dengan pemberian prednison oral jangka lama.⁽⁸⁾



Baqi dkk. (1996) memberikan metilprednisolon puls selama 10 hari dan dilanjutkan dengan prednison oral pada 20 pasien nefritis lupus. Pada kelompok 30 pasien lainnya diberikan siklofosfamid puls setiap bulan selama 6 bulan yang dilanjutkan dengan siklofosfamid puls setiap 3 bulan selama 3 tahun. Selain itu diberikan juga prednison oral. Ternyata tidak terdapat perbedaan hasil pengobatan pada kedua kelompok tersebut.⁽¹⁷⁾

Moroni dkk. (1998) melaporkan bahwa dengan metilprednisolon puls 3 kali dan prednison oral dan kloram-busil, maka kemungkinan pasien nefritis lupus tidak gagal ginjal dalam 10 tahun sebesar 92% sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 60%. Remisi total atau remisi parsial lebih sering didapatkan pada kelompok yang mendapat regimen pengobatan metilprednisolon puls.⁽²⁰⁾

Risiko peningkatan kreatinin serum setelah 5 tahun lebih tinggi pada pasien yang mendapat metilprednisolon puls dibandingkan dengan siklofosfamid puls (55% vs 25%). Pada nefritis lupus, kemungkinan relaps setelah 5 tahun lebih besar pada pasien yang mendapat siklofosfamid puls selama 6 bulan dibandingkan dengan yang mendapat siklofosfamid puls jangka lama (55% vs 10%). Selain itu siklofosfamid puls lebih efektif daripada metilprednisolon puls dalam hal pemeliharaan fungsi ginjal.⁽¹⁰⁾

Siklofosfamid puls dapat menurunkan risiko relaps, menurunkan risiko gagal ginjal, menghambat evolusi gambaran kresentik, menurunkan kebutuhan prednison, memperbaiki keadaan klinis dengan meningkatnya Hb, menurunkan aktivitas LES yang ditandai dengan penurunan komplemen serum dan ekskresi protein 24 jam, dan memperbaiki fungsi ginjal.⁽⁹⁾

Pada nefritis lupus difus proliferatif, siklofosfamid puls setiap 3 bulan lebih efektif daripada prednison dosis tinggi dalam mencegah gagal ginjal. Siklofosfamid puls lebih efektif dalam menginduksi terjadinya remisi pada penyakit ginjal yang berat. Hal ini terlihat dari stabilnya kreatinin serum, proteinuri yang berkurang, dan sindrom nefrotik yang remisi.⁽⁷⁾

Menurut Niaudet (2000), selama 5 tahun tidak ada perbedaan hasil pengobatan antara pemberian prednison dosis tinggi dengan siklofosfamid puls, tetapi setelah 5 tahun terlihat bahwa insidens gagal ginjal lebih tinggi pada pasien yang mendapat prednison dosis tinggi. Hasil pengobatan dengan siklofosfamid puls lebih baik dibandingkan dengan siklofosfamid oral atau kombinasi dengan azatioprin.⁽¹⁰⁾

Valeri dkk. (1994) melaporkan peningkatan klirens kreatinin dari $76,2 \pm 7,8$ ml/menit menjadi $83,7 \pm 7,4$ ml/menit setelah 6 bulan pengobatan siklofosfamid puls dan menjadi $87,6 \pm 9,1$ ml/menit

setelah 12 bulan pengobatan. Setelah 6 bulan pengobatan, kadar kreatinin serum $> 1,2$ mg/dl didapatkan pada 7/19 (37%) pasien dan setelah 12 bulan pada 6/19 (32%) dan tidak berubah sampai 5 tahun. Setelah 1 tahun sindrom nefrotik mengalami remisi pada 8/10 (80%) pasien. Rerata protein urin kuantitatif 24 jam menurun dari $6,2 \pm 1,5$ g/hari menjadi $2,2 \pm 0,7$ g/hari setelah 6 bulan dan menjadi $1,1 \pm 0,3$ g/hari setelah 12 bulan pengobatan. Pada awal penelitian, 29% pasien dengan komplemen rendah dan 15% dengan antibodi anti-DNA yang meningkat. Setelah 12 bulan, 10% pasien dengan komplemen rendah dan 5% dengan peningkatan antibodi anti-DNA. Pada akhir pengamatan, terdapat 5/20 (25%) mengalami kegagalan terapi. Gejala ekstrarenal seperti ruam kulit, artralgi-arthritis, anemi, leukopeni, dan serositis berkurang atau hilang dalam waktu 3 bulan.⁽⁷⁾

Eiser dkk. (1993) melaporkan bahwa dengan siklofosfamid puls, didapatkan perbaikan klinis berupa penurunan kreatinin serum setelah 6 bulan dan 12 bulan pengobatan dan perbedaan ini bermakna dibandingkan penurunan kreatinin serum pada pemberian siklofosfamid oral. Komplemen C_3 meningkat dari 68 mg/l menjadi 87 mg/l setelah 1 tahun. Albumin meningkat dari 27 ± 6 g/l menjadi 32 ± 6 g/l pada 6 bulan pengobatan dan menjadi 34 ± 5 g/l pada 12 bulan pengobatan. Proteinuri berkurang bermakna setelah 6 bulan. Ekskresi protein urin 24 jam berkurang dari $4,97 \pm 3,21$ g/24 jam menjadi $2,76 \pm 2,42$ g/24 jam pada 6 bulan pengobatan dan menjadi $2,57 \pm 2,29$ g/24 jam pada 12 bulan pengobatan. Pemeliharaan fungsi ginjal lebih baik dengan siklofosfamid puls dibandingkan dengan siklofosfamid oral.⁽¹⁸⁾

Lehman dkk. (1989) mengobati 16 pasien nefritis lupus dengan siklofosfamid puls setiap bulan selama 6 bulan yang dilanjutkan dengan pemberian setiap 3 bulan. Setelah 1 tahun terdapat perbaikan bermakna pada ekskresi protein urin, kadar Hb, komplemen C_3 dan C_4 , dan klirens kreatinin. Hb meningkat dari $11,3 \pm 0,5$ g/dl menjadi $12,4 \pm 0,4$ g/dl setelah 6 bulan dan menjadi $13,1 \pm 0,3$ g/dl setelah 1 tahun. Kreatinin serum turun dari $1,07 \pm 0,3$ mg/dl menjadi $0,69 \pm 0,06$ mg/dl setelah 6 bulan dan menjadi $0,69 \pm 0,05$ mg/dl setelah 1 tahun. Klirens kreatinin meningkat dari $96,8 \pm 12,2$ ml/menit/1,73 m² menjadi $118,3 \pm 24,3$ ml/menit/1,73 m² setelah 6 bulan dan menjadi $120,8 \pm 13,8$ ml/menit/1,73 m² setelah 1 tahun. Pada pasien dengan klirens kreatinin < 100 ml/menit/1,73 m², klirens kreatinin meningkat dari $57,5 \pm 11$ ml/menit/1,73 m² menjadi $128,0 \pm 46,2$ ml/menit/1,73 m² setelah 6 bulan dan menjadi $121 \pm 24,8$ ml/menit/1,73 m² setelah 1 tahun. Kadar C_3 meningkat dari $52,0 \pm 5,9$ mg/dl menjadi $108,8 \pm 11,9$ mg/dl setelah 6 bulan dan menjadi $108,0 \pm 13,7$ setelah 1 tahun. Kadar C_4 meningkat dari $7,6 \pm 0,9$ mg/dl



menjadi $17,2 \pm 2,6$ mg/dl setelah 6 bulan dan menjadi $15,9 \pm 2,2$ setelah 1 tahun. Ekskresi protein urin 24 jam menurun dari 3121 ± 913 mg/24 jam menjadi 2178 ± 670 mg/24 jam setelah 6 bulan dan menjadi 1016 ± 364 mg/24 jam setelah 1 tahun.⁽⁹⁾

Saberi dan Jones (1998) memberikan siklofosfamid puls pada lupus eritematosus sistemik infantil dan terdapat remisi total selama 2 tahun setelah dosis terakhir siklofosfamid puls. Pemberian obat ini dapat ditoleransi oleh pasien dan tidak terdapat efek samping selama pengobatan.⁽⁶⁾

Dalam tatalaksana GSFS, pemberian metilprednisolon puls dan siklofosfamid puls memberikan hasil yang baik. Adhikari dkk. (1997) mengobati 7 pasien GSFS dengan metil-prednisolon puls dan diamati selama 21-42 bulan. Dilaporkan bahwa edema menghilang dalam 2-4 minggu pengobatan, hematuri berkurang atau hilang dalam 6-12 minggu pengobatan, dan LFG membaik pada semua pasien kecuali pada 1 pasien yang mengalami GGT. Satu pasien mengalami remisi total.

Pada 5 pasien GSFS lainnya diberikan siklofosfamid puls dengan hasil 2 pasien remisi total, 1 pasien remisi parsial, 1 pasien tidak terjadi remisi, dan 1 pasien meninggal karena infeksi berat. Edema dan proteinuri hilang dalam 4 minggu. Terdapat perbaikan proteinuri, rasio protein/ kreatinin, dan hematuri, serta LFG membaik dalam 1-3 bulan.⁽⁴⁾

Peneliti lain melaporkan bahwa pada akhir pengamatan (0,75-12,5 tahun) pemberian metilprednisolon puls pada 32 pasien GSFS resisten steroid, didapatkan 21/32 (66%) pasien mengalami remisi total, 3/32 (9%) dengan proteinuri ringan, 2/32 (6%) pasien dengan proteinuri sedang, dan 6/32 (19%) dengan proteinuri nefrotik. Di antara 11 pasien yang tidak remisi, 3/11 mengalami GGT, 5/11 dengan penurunan LFG, dan 3/11 pasien tetap dengan proteinuri persisten dan LFG yang normal.^(11,16)

Pada laporan Ichikawa dan Fogo (1996), dengan pemberian metilprednisolon puls dan obat alkilating oral terhadap 25 pasien FSGS resisten steroid dengan umur rata-rata 7,4 tahun, didapatkan remisi total pada 60% pasien ; pada 20% tidak ada efek pengobatan setelah diamati selama ± 55 bulan.⁽²¹⁾

Rennet dkk. (1999) melaporkan remisi total selama pengamatan pada 7 dari 10 pasien GSFS resisten steroid yang mendapat siklofosfamid puls. Satu pasien mengalami perbaikan klinis dan albumin darah normal, tetapi masih terdapat proteinuri dan didiagnosis sebagai remisi parsial, dan pada 2 pasien tidak terjadi remisi.⁽¹²⁾

Dalam tatalaksana glomerulonefritis membranoproliferatif tipe I, metilprednisolon puls memberikan hasil baik. Bergstein dan Andreoli (1995) mengobati 16 pasien glomerulonefritis membranoproliferatif tipe I dengan metilprednisolon puls. Dengan terapi ini terdapat perbaikan bermakna albumin serum, klirens kreatinin, dan ekskresi protein urin setelah 3 bulan pengobatan dan perbaikan ini menetap selama pengamatan 20,8 bulan (1 sampai 74 bulan). Pada awalnya, hematuri didapatkan pada 13/16 pasien, dan setelah 3 bulan terapi didapatkan pada 8/16 pasien dan pada 2/16 pasien pada akhir pengamatan. Albumin serum meningkat dari $2,66 \pm 0,69$ g/dl sebelum terapi menjadi $3,76 \pm 0,39$ g/dl pada 3 bulan setelah terapi dan $3,89 \pm 0,66$ g/dl pada akhir pengamatan. Klirens kreatinin meningkat dari 97 ± 37 ml/menit/1,73 m² sebelum terapi menjadi 129 ± 26 ml/menit/1,73 m² pada 3 bulan setelah terapi dan 127 ± 38 ml/menit/1,73 m² pada akhir pengamatan. Pada akhir pengamatan, klirens kreatinin normal pada semua pasien dan tetap tidak ada proteinuri ; 10 pasien remisi komplisit dengan urinalisis, klirens kreatinin, dan ekskresi protein yang normal.⁽¹³⁾

Dalam tatalaksana nefritis purpura Henoch-Schonlein, pemberian metilprednisolon puls memberikan hasil yang baik. Niaudet dan Habib (1998) memberikan metilprednisolon puls pada 38 pasien nefritis purpura Henoch-Schonlein dengan lama pengamatan 5 tahun 7 bulan (1-16 tahun). Pada akhir pengamatan (1-16 tahun), 27/38 pasien mengalami perbaikan klinis, 3 pasien dengan kelainan urin minimal, 4 pasien tetap mengalami nefropati persisten, dan 4 lagi menjadi GGT. Ekskresi protein urin turun dari 162 ± 68 mg/kgbb/hari menjadi 38 ± 15 mg/kgbb/hari, bahkan pada 12 pasien tidak terdapat proteinuri. Satu tahun setelah pengobatan, rerata ekskresi protein urin menjadi 17 ± 6 mg/kgbb/hari. Klirens kreatinin menjadi normal kembali pada 3 pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal pada awal pengobatan. Di antara 38 pasien nefritis purpura Henoch-Schonlein ini, 2 pasien dengan glomerulonefritis proliferatif endokapiler mengalami remisi total; pada 4 pasien glomerulonefritis fokal dan segmental dengan kresen < 50%, 3 mengalami remisi total dan 1 dengan kelainan urin minimal. Di antara 11 pasien glomerulonefritis endodan ekstrakapiler dengan kresen < 50%, 8 mengalami penyembuhan secara klinis, 1 dengan kelainan urin minimal, dan 2 dengan nefropati persisten. Di antara 21 pasien glomerulonefritis endodan ekstrakapiler dengan kresen $\geq 50\%$, 14 pasien remisi total, 1 pasien dengan kelainan urin minimal, 2 pasien dengan nefropati persisten, dan 4 pasien mengalami GGT.⁽⁵⁾

Oner dkk. (1995) mengobati nefritis purpura Henoch-Schonlein dengan gabungan metilprednisolon puls, siklofosfamid, dan dipiridamol. Pada akhir pengamatan (9-39 bulan), 7 di antara 12 pasien mengalami remisi total, 3 dengan kelainan urin minimal,



dan 1 dengan insufisiensi ginjal ringan. LFG menjadi normal pada 10/12 pasien (80-95 ml/menit/1,73 m²) dan pada 2/12 pasien LFG tetap rendah yaitu 35 ml/menit/1,73m². Setelah 2-20 bulan (rerata 8,2 ± 1 bulan) protein urin turun pada 10/12 pasien dan tanpa proteinuri pada 8/12 pasien. Tujuh (58%) pasien mengalami remisi total dan tidak terjadi relaps selama 9-39 bulan, 3 pasien remisi parsial dengan proteinuri atau hematuria, 1 pasien proteinuri seperti sindrom nefrotik selama 10 bulan, dan 1 pasien mengalami GGT.⁽¹⁴⁾

Elhance dkk. (1994) melaporkan 7 pasien sindrom nefrotik resisten steroid dengan hasil pengobatan yang baik yaitu remisi total setelah pemberian siklofosfamid puls dan tidak terdapat efek samping pengobatan.⁽²³⁾ Yorgin dkk. (2001) melaporkan 9 di antara 11 pasien sindrom nefrotik resisten steroid mengalami remisi sedangkan 2 lainnya tidak.⁽¹⁾

EFEK SAMPING

Kortikosteroid dosis tinggi mempunyai efek antiinflamasi yang kuat dan cepat dan pemakaian jangka lama akan menekan sistem imun. Kortikosteroid umumnya menurunkan respons imun, baik secara langsung maupun melalui perubahan distribusi subpopulasi limfosit.⁽¹⁴⁾

Siklofosfamid akan mengganggu sintesis dan fungsi DNA, serta mempengaruhi sel B maupun sel T, lebih berat pada sel B. Siklofosfamid akan dimetabolisme dalam tubuh menjadi akrolein, produk sangat toksik yang diekskresi dalam urin, dan dapat menyebabkan sistitis hemoragik. Oleh karena itu, perlu hidrasi yang adekuat sebelum, selama, dan sesudah pemberian siklofosfamid puls minimal 24 jam untuk mencegah komplikasi pada kandung kemih,⁽⁷⁾ dapat juga diberikan Mesna yang berfungsi mengikat metabolit siklofosfamid dalam urin.⁽¹⁰⁾

Pemberian imunosupresan dihentikan jika terdapat sepsis, penekanan sumsum tulang yang ditandai dengan hemoglobin < 10 g/dl, leukosit > 3.000/ul, trombosit < 100.000/ul, dan hipertensi yang tidak terkontrol.⁽⁴⁾

Berbagai kepustakaan menyebutkan bahwa efek samping metilprednisolon dan siklofosfamid puls tidak sering ditemukan dan biasanya lebih ringan dibandingkan dengan pemberian per oral jangka lama. Hal ini mungkin karena jumlah sampel sedikit, efek samping tidak terdeteksi sehingga tidak dilaporkan karena sebagian besar pasien merupakan anak-anak, atau efek samping lebih jarang karena dosis kumulatif yang lebih rendah. Belum ada laporan mengenai efek samping terapi puls jangka lama sehingga diperlukan pemantauan lebih lanjut terhadap kemungkinan timbulnya efek samping di kemudian hari.⁽¹⁾

Efek samping metilprednisolon

Efek samping steroid dapat berupa hipertensi, diabetes melitus, obesitas, hirsutisme, striae, sindrom Cushing, gagal tumbuh, akne, katarak, osteoporosis, nekrosis avaskular, ulkus peptikum, dan meningkatnya risiko infeksi. Meskipun demikian, terapi metilprednisolon puls dapat ditoleransi dengan baik oleh anak tanpa efek samping yang bermakna,^(4,5,9,16) pemberian metilprednisolon puls dapat menyebabkan disritmia jantung atau fibrilasi atrium.⁽¹⁾

Nausea merupakan efek samping yang sering ditemukan selama dan setelah pemberian metilprednisolon puls yaitu pada sekitar 20% pasien 21 dan Yorgin dkk. (2001) melaporkan pada 1/11 (9%) pasien.⁽¹⁾ Dengan pemberian metilprednisolon puls, hipertensi didapatkan pada 17%-20%,^(16,21) Adhikari dkk, (1997) melaporkan pada 2 di antara 7 pasien.⁽⁴⁾ Katarak didapatkan pada 20%-22%^(16,21) sedangkan Adhikari dkk, (1997) mendapatkan katarak subkapsular pada 1/7 pasien,⁽⁴⁾ Bergstein dan Andreoli (1995) mendapatkan katarak posterior tanpa gangguan penglihatan pada 1/16 pasien.⁽¹³⁾ Yorgin dkk. (2001) melaporkan katarak pada 1/11 (9%). Katarak biasanya terjadi jika dosis kumulatif ≥ 1000 mg/kgbb.⁽¹⁾ Hambatan per-tumbuhan didapatkan pada 17% - 20 % pasien.^(11,16,21) Bergstein dan Andreoli (1995) melaporkan hambatan pertumbuhan yang mengalami pacu tumbuh setelah obat dihentikan pada 5 di antara 16 pasien.⁽¹³⁾ Metilprednisolon puls menyebabkan leukopeni reversibel pada 20% pasien.⁽²¹⁾

Efek samping siklofosfamid

Siklofosfamid dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti depresi sumsum tulang, gangguan saluran cerna, alo-pesia, pucat, kuku berwarna kebiruan, nekrosis avaskular, fraktur osteoporosis, sistitis hemoragik, dan infeksi seperti sepsis, infeksi Herpes zoster, infeksi jamur. Efek jangka panjang dapat berupa toksisitas gonad yang menyebabkan azoospermia dan infertilitas, fibrosis paru, fibrosis ovarium, dan meningkatnya risiko keganasan.^(4,10,12,15,19)

Untuk mengurangi efek samping siklofosfamid puls, dapat dilakukan hidrasi adekuat, pemberian Mesna (uromitexan), dan mengurangi dosis. Pada pasien dengan kelainan ginjal dan hati, digunakan dosis 500 mg/m² LPB. Jika jumlah leukosit < 2000 /mm³ maka dosis tidak boleh dinaikkan. Jika granulosit < 1.000/mm³ atau leukosit total < 2.000/mm³, dosis siklofosfamid dikurangi menjadi 25% atau 125 mg/m² LPB.^(6,9,10,12,18)

Siklofosfamid puls sering menyebabkan neutropenia yang dapat menimbulkan infeksi terutama Herpes zoster.⁽¹⁰⁾ Mendoza dan Tune (1995) melaporkan leukopeni pada 19% pasien,⁽¹⁶⁾



Eiser dkk (1993) mendapatkan leukopeni pada 3/12 pasien,⁽¹⁸⁾ Valeri dkk. (1994) menemukan leukopeni (leukosit < 2.000/ul) pada 1/20 pasien tanpa disertai infeksi,⁽⁷⁾ sedangkan Niaudet dan Habib (1998) tidak menemukan leukopeni dan infeksi dalam pemberian siklofosfamid puls.⁽⁵⁾

Adhikari dkk (1997) melaporkan bahwa infeksi merupakan efek samping utama yang terjadi 2 minggu setelah pemberian siklofosfamid puls dosis kedua.⁽⁴⁾ Valeri dkk., (1994) melaporkan 3 di antara 20 pasien nefritis lupus mengalami infeksi berat.⁽⁷⁾ Dooley dkk. (1997) melaporkan infeksi Herpes zoster pada 12/19 pasien, sepsis pada 9/19 pasien, infeksi jamur pada 4/19 pasien, nekrosis avaskular pada 5/19,⁽¹⁹⁾ sedangkan Eiser dkk. (1993) melaporkan infeksi Herpes zoster dan empiema pneumokokus pada masing-masing 1/12 pasien.⁽¹⁸⁾

Gangguan saluran cerna berupa muntah dan muntah biasanya ringan dan terjadi dalam 24 jam pemberian siklofosfamid.^(7,9,10) Alopesia dapat terjadi pada semua pasien dan biasanya terjadi dalam 6 bulan pertama^(9,10); Valeri dkk. (1994) mendapatkan alopesia pada 4/20 pasien. Hipogammaglobulinemi ditemukan pada 1/16 pasien setelah 6 bulan dan menjadi normal setelah obat dikurangi atau dihentikan.⁽⁷⁾ Gejala lain adalah kejang karena hiponatremi dan erupsi bulosa pada masing-masing 1/16 pasien,⁽⁹⁾ dan obesitas pada 1/12 pasien.⁽¹⁸⁾ Sistitis hemoragik jarang ditemukan. Tidak didapatkan sistitis hemoragik dan keganasan selama 60 bulan pengamatan.^(9,7,19)

Obat *alkylating* berkaitan dengan meningkatnya insidens keganasan seperti leukemia mielogen dan insidens sterilitas. Risiko sterilitas akibat toksisitas gonad lebih besar pada laki-laki daripada perempuan. Dilaporkan bahwa azoospermia dapat bersifat ireversibel. Insidens sterilitas dilaporkan sebesar 15-20% bergantung pada dosis kumulatif. Toksisitas siklofosfamid dapat terjadi jika dosis kumulatifnya > 200-250 mg/kgbb.

Meskipun pada beberapa laporan tidak ditemukan efek samping ini, tetapi tetap perlu dipantau⁽¹⁶⁾. Risiko amenore bergantung pada usia saat terapi dan dosis. Pada pemberian siklofosfamid puls selama 6 bulan, risiko amenore lebih rendah jika pasien berumur < 25 tahun; \pm 25% pasien > 30 tahun akan mengalami amenore. Jika jumlah total pemberian siklofosfamid puls mencapai 15 kali, maka kejadian amenore sebesar 17% pada pasien < 25 tahun dan hampir 100% pada pasien > 30 tahun⁽⁷⁾. Efek samping siklofosfamid puls setiap bulan dengan dosis 750 mg/m² luas permukaan badan lebih ringan dibandingkan dengan siklofosfamid oral dengan dosis 2 mg/kgbb/hari.^(7,10)

Siklofosfamid puls dapat ditoleransi oleh anak dan tidak selalu menyebabkan efek samping. Tidak didapatkan efek samping setelah pemberian siklofosfamid puls.^(12,23) Dosis siklofosfamid puls dapat dinaikkan menjadi 1.000mg/m² LPB jika leukosit tetap lebih dari 3.000/ul.⁽¹⁰⁾

KESIMPULAN

Metilprednisolon dan siklofosfamid puls merupakan terapi yang memberikan hasil baik pada berbagai penyakit ginjal anak seperti sindrom nefrotik resisten steroid, GSFS, glomerulonefritis membranoproliferatif tipe I, nefritis lupus, dan nefritis purpura Henoch-Schonlein. Remisi dapat terjadi pada sebagian besar kasus dengan efek samping yang lebih ringan dibandingkan penggunaan steroid dan siklofosfamid oral jangka lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:245-50.
2. Cole BR, Brockleband JT, Kienstra RA, Kissane JM, Robson AM. Pulse methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. *J Pediatr* 1976; 88:307-14.
3. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;6:503-5.
4. Adhikari M, Bhimma R, Coovadia HM. Intensive pulse therapies for focal glomerulosclerosis in South African children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:423-8.
5. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-43.
6. Saberi MS, Jones BA. Remission of infantile systemic lupus erythematosus with intravenous cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1998;12:136-8.
7. Valeri A, Radhakrishnan J, Esres D, D'Agati V, Kopelman R, Pernis A, dkk. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.
8. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Beale MG, Robson AM. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr* 1982;101:137-41.
9. Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, McCurdy DK, Emery HM, Magilavy DB, Kovalesky A. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989;114:1055-60.
10. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:158-66
11. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. 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.
12. Rennet WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S, Verhaart S. Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:113-6.
13. Bergstein JM, Andreoli SP. Respons of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995;9:268-71.
14. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:6-10.
15. Makker SP. Systemic lupus erythematosus nephritis. Dalam: Kher KK, Makker SP, (penyunting) *Clinical Pediatric Nephrology*. Edisi 1, McGraw-Hill Inc, New York, 1994;h.233-44.
16. Mendoza SA, Tune BM. Management of the difficult nephrotic patient. *Pediatr Clin N Am* 1995;42:1459-68.
17. Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children : a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:924-9
18. Eiser AR, Grishman E, Dreznin S. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of the IV lupus nephritis. *Clinical Nephrol* 1993; 40 :155-9.
19. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997;51:1188-95.
20. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681-6.
21. Ichikawa I, Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:374-91
22. Austin HA, Klippel JL, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz Ph, dkk. Therapy of lupus nephritis-controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
23. Elhance R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide, a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:1-3