
Hubungan Dosis Kumulatif Prednison dan Gangguan Umur Tulang pada Sindrom Nefrotik Relaps Sering

Budi Firdaus, Ina Rosalina, Nanan Sekarwana

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Latar belakang. Pemberian prednison jangka panjang selama pengobatan sindrom nefrotik (SN) mengganggu proses pertumbuhan, terutama pertumbuhan kartilago secara langsung dan gangguan faktor-faktor pertumbuhan (*growth factors*). Pada SN relaps sering, selalu diberikan prednison jangka panjang yang berulang sehingga dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan yang dapat diketahui dari gangguan umur tulang.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan antara dosis kumulatif prednison dan gangguan umur tulang pada anak pasien SN relaps sering.

Metode. Penelitian menggunakan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah anak pasien SN relaps sering, berumur 1-14 tahun, yang berobat jalan di poliklinik Subbagian Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mulai bulan April sampai dengan Juni 2008. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, penghitungan dosis kumulatif prednison selama pengobatan, dan pemeriksaan umur tulang. Analisis regresi linier multipel digunakan untuk menilai dosis kumulatif prednison, umur awitan penyakit, lama pemberian prednison, dan jumlah relaps, merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan gangguan umur tulang. Dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil. Didapatkan 23 anak dengan rata-rata dosis kumulatif prednison ($9.677,8 \pm 5.016,8$) mg, umur awitan ($53,30 \pm 24,7$) bulan, lama pemberian prednison ($36,3 \pm 22,2$) bulan, jumlah relaps ($4,5 \pm 1,7$) kali, dan selisih umur tulang adalah ($35,52 \pm 21,2$) bulan. Analisis regresi multipel dari faktor risiko menunjukkan hanya dosis kumulatif prednison yang menunjukkan hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) sedangkan umur awitan penyakit akan menunjukkan hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) bila jumlah sampel minimal 33.

Kesimpulan. Terdapat hubungan yang bermakna antara dosis kumulatif prednison dan gangguan umur tulang pada anak pasien SN relaps sering. (*Sari Pediatri* 2009;10(6):357-61).

Kata kunci: sindrom nefrotik relaps sering, dosis kumulatif prednison, umur tulang

Alamat Korespondensi:

Dr. Budi Firdaus, Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163, Indonesia. Tel. 022-2035957. E-mail: dr_budi@yahoo.com

Dalam tata laksana sindrom nefrotik (SN), kortikosteroid telah digunakan sejak tahun 1950 dan sampai saat ini masih merupakan terapi utama untuk mengobati SN pada anak.¹ Penelitian memperlihatkan sekitar 85%–90% pasien SN memberikan respons terhadap terapi kortikosteroid dan mengalami remisi sempurna (sensitif terhadap steroid), 10%–15% tidak memberikan respons (resisten terhadap steroid) atau hanya respons parsial terhadap terapi kortikosteroid.² Meskipun pada pengobatan inisial terjadi remisi total pada 94% pasien, tetapi sebagian besar akan mengalami relaps (60%-70%) dan 50% di antaranya adalah relaps sering.³

Pemberian prednison jangka panjang mengganggu proses pertumbuhan, terutama pertumbuhan kartilago secara langsung dan gangguan terhadap faktor-faktor pertumbuhan (*growth factors*).⁴⁻⁶ Pemberian glukokortikoid dapat menghambat sekresi *growth hormone* (GH) endogen, pengikatan reseptor GH, dan menghambat aktivitas *insulin-like growth factor I* (IGF-I).⁷⁻¹⁰ Selain dosis kumulatif prednison, umur awitan penyakit, lama pemberian prednison, dan frekuensi relaps merupakan faktor risiko terjadinya gangguan pertumbuhan pada pasien SN.⁴⁻⁶

Pertumbuhan linier anak dapat dinilai dengan mengukur tinggi badan dan umur tulang. Tinggi badan hanya menggambarkan keadaan pertumbuhan anak pada satu waktu, sedangkan umur tulang selain digunakan untuk menilai status pertumbuhan dapat juga dipakai untuk menentukan prognosis dan memprediksi tinggi dewasa sehingga pemeriksaan umur tulang dapat melihat gangguan pertumbuhan lebih dini meskipun tinggi badan masih dalam batas normal. Umur tulang diperiksa dengan pemeriksaan radiologis untuk melihat pertumbuhan lempeng epifisial tulang pergelangan dan tangan yang nondominan, pada umumnya tangan kiri, kemudian dibandingkan dengan atlas *Greulich-Pyle*.^{8,10}

Meskipun angka kejadian SN relatif jarang, diperlukan perhatian khusus mengingat penyakit SN bersifat kronik serta evaluasi dan tata laksana sangat kompleks.¹¹⁻¹⁴ Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pasien SN yang mendapat terapi kortikosteroid mengalami gangguan pertumbuhan. Penelitian secara longitudinal yang dilakukan Donatti dk⁴ di Brazilia menunjukkan bahwa anak dengan SN sensitif steroid mempunyai risiko mengalami retardasi pertumbuhan permanen sebagai akibat pemberian steroid jangka

panjang. Sedangkan penelitian Motoyama dkk⁵ di Jepang secara retrospektif pada 34 anak SN sensitif steroid menunjukkan bahwa tinggi badan akhir anak kurang dari 2,5cm di bawah tinggi target. Pada penelitian Emma dkk⁶ di Italia menunjukkan bahwa gangguan pertumbuhan pada pasien SN sensitif steroid berhubungan dengan dosis kumulatif prednison selama pengobatan. Berbeda dengan hasil penelitian yang lain, Wati dkk¹⁵ pada penelitiannya terhadap 16 anak pasien SN di Bali menyimpulkan bahwa tinggi badan dan umur tulang tidak mempunyai hubungan dengan dosis kumulatif prednison.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai hubungan antara pemberian prednison dan pertumbuhan pada pasien SN. Belum ada penelitian yang menyertakan umur awitan dalam menilai hubungan pemberian prednison dengan umur tulang pada pasien SN. Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan antara dosis kumulatif prednison dan umur tulang sebagai pertimbangan pemberian prednison jangka panjang dalam pengelolaan anak pasien SN relaps sering.

Metode

Penelitian menggunakan rancangan *cross-sectional*, mulai bulan April sampai dengan Juni 2008. Subjek dipilih secara konsekutif dari pasien SN relaps sering, berumur 1-14 tahun, yang berobat jalan di poliklinik Subbagian Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung setelah mendapat *informed consent* dari orangtua.

Sebagai kriteria inklusi adalah 1) pasien SN relaps sering; 2) umur 1 tahun sampai dengan 14 tahun; 3) memiliki catatan medis lengkap. Kriteria eksklusi gagal ginjal kronik dan mengidap penyakit kronik lain seperti tuberkulosis paru, keganasan, dan penyakit lain yang berpotensi mengganggu pertumbuhan.

Pada subjek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, penghitungan dosis kumulatif prednison, frekuensi relaps, lama pengobatan prednison, dan umur awitan sakit yang dilihat dari catatan medis. Pemeriksaan umur tulang dilakukan dengan pemeriksaan radiologis dari lengan dan pergelangan kiri. Hasil pemeriksaan umur tulang kemudian dibandingkan dengan atlas *Greulich-Pyle*.¹⁶ Dikatakan mengalami gangguan umur tulang bila hasilnya lebih muda dari umur tulang, sesuai dengan standar umurnya. Pemeriksaan umur

tulang dilakukan oleh satu orang radiolog.

Analisis regresi multipel digunakan untuk menilai dosis kumulatif prednison, umur awitan sakit, lama pemberian prednison, dan jumlah relaps yang merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan gangguan umur tulang.

Hasil

Selama kurun waktu penelitian didapatkan 23 anak yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dengan rata-rata dosis kumulatif prednison (9677,8±5016,8) mg dan selisih umur tulang (35,5±21,2) bulan. Subjek penelitian terdiri dari 18 (78,3%) anak laki-laki dan lima (21,7%) anak perempuan. Subjek termuda berumur 2 tahun dan tertua 13 tahun dengan umur rata-rata 89,1 bulan (7 tahun 4 bulan). Berat badan rata-rata 23,6 kg dan tinggi badan rata-rata 109,5 cm. Rata-rata dosis kumulatif prednison pada penelitian ini 9677,8 mg, dengan rentang nilai terendah 2450 mg dan tertinggi 22800 mg. Pada penelitian ini didapatkan umur awitan rata-rata 53,3 bulan, lama pemberian prednison rata-rata 36,3 bulan, dan frekuensi relaps

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	N	Rerata	Median	Rentang
Umur (bulan)	23	89,1 (SB 40,8)	108	24-156
Berat badan (kg)	23	23,6 (SB 9,3)	21	9,8-47,5
Tinggi badan (cm)	23	109,5 (SB 20,1)	110	78-140
Jenis kelamin (%)				
- Laki-laki		18 (78,3)		
- Perempuan		5 (21,7)		

Keterangan: SB= simpang baku

Tabel 2. Faktor-faktor yang menyebabkan gangguan umur tulang

Variabel	<i>p</i>
Umur awitan sakit (bulan)	0,063
Lama pemberian prednison (bulan)	0,567
Dosis kumulatif prednison (mg)	0,048
Jumlah relaps (kali)	0,243

Keterangan: *p* bermakna bila <0,05

Tabel 3. Hubungan dosis kumulatif prednison dan umur awitan dengan gangguan umur tulang

Variabel	Koefisien regresi (β)	<i>p</i>	Koefisien determinan (R)
Dosis kumulatif prednison (mg)	0,002	0,003	0,760
Umur onset (bulan)	0,269	0,076*	

Keterangan: *p* bermakna bila <0,05, **p* akan menjadi <0,05 bila sampel minimal 33.

rata-rata 4,5 kali. Rata-rata selisih umur tulang 35,5 bulan, dengan rentang nilai terendah 0 bulan dan tertinggi 84 bulan.

Dengan analisis regresi linier multipel antara dosis kumulatif prednison, umur awitan sakit, lama pemberian prednison, dan frekuensi relaps memperlihatkan bahwa hanya dosis kumulatif prednison yang mempunyai hubungan bermakna seperti tertera pada Tabel 2.

Pada Tabel 2 tertera umur awitan sakit dengan nilai *p*=0,063 mendekati bermakna. Dengan analisis regresi multipel antara dosis kumulatif prednison dan umur awitan memperlihatkan bahwa umur awitan masih tetap tidak bermakna seperti yang tertera pada Tabel 3.

Diskusi

Umur rata-rata subjek penelitian 7 tahun 4 bulan, umur termuda dua tahun dan tertua 13 tahun. Sedangkan umur awitan rata-rata 4 tahun 4 bulan. Nash dkk.¹⁷ menyebutkan dua pertiga kasus SN terjadi pada umur kurang dari lima tahun, 95% di antaranya terjadi pada umur 1-4 tahun, dan hampir 50% SN idiopatik terjadi pada umur kurang dari empat tahun, sedangkan Vogt dan Avner¹³ menyatakan SN idiopatik terjadi pada umur 2-6 tahun. Menurut Haycock¹⁴ insidens tertinggi SN idiopatik terjadi pada umur 2-5 tahun.

Subjek sebagian besar laki-laki, 18 (78,3%) anak dan rasio laki-laki dibandingkan dengan perempuan 3,6:1. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa SN sensitif steroid lebih sering dijumpai pada anak laki-laki dibandingkan dengan perempuan.^{13,14,17}

Hanya dua dari 23 subjek penelitian yang tidak mengalami gangguan umur tulang, kemungkinan disebabkan karena kedua subjek mengalami relaps yang tidak terlalu sering, sehingga dosis kumulatif prednison belum terlalu tinggi. Keadaan ini menyebabkan proses pertumbuhan kartilago dan faktor-faktor pertumbuhan (*growth factors*) belum terganggu.³

Analisis regresi multipel menunjukkan dosis kumulatif prednison mempunyai hubungan yang bermakna dengan gangguan umur tulang ($p=0,003$). Hasil penelitian yang kami temukan berbeda dengan penelitian Wati dkk¹⁸ di Bali pada 16 anak, menyimpulkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara selisih umur tulang dan dosis kumulatif prednison ($p=0,14$). Perbedaan penelitian Wati dengan penelitian kami kemungkinan pada besar sampel.

Lama pemberian prednison dan jumlah relaps memperlihatkan hubungan yang tidak bermakna dengan umur tulang. Kemungkinan karena penelitian kami tidak mempertimbangkan kontinuitas dan interval pemberian prednison setiap relaps.

Umur awitan dengan nilai $p=0,063$ mendekati bermakna. Demikian pula analisis regresi multipel pada dosis kumulatif prednison dan umur *onset* memperlihatkan bahwa umur onset masih tetap tidak bermakna. Hal ini dapat terjadi karena sampel terlalu sedikit untuk membuat umur onset menjadi bermakna. Ukuran sampel minimal pada penelitian ini dengan kaidah *role of thumb* adalah 40, tetapi karena keterbatasan waktu penelitian dan insidens SN relaps sering relatif sedikit, maka peneliti hanya mendapatkan 23 subjek. Dengan perhitungan besar sampel didapatkan jumlah sampel minimal 33 dapat membuat umur onset menjadi bermakna ($p<0,05$) ketika dilakukan uji regresi multipel.

Hasil penelitian kami penting artinya untuk tindak lanjut agar pasien SN tidak terganggu pertumbuhan tulangnya. Secara teori, pemberian GH dapat menginduksi *catch up growth* meskipun pemberian prednison tetap berlangsung.¹⁸ Jika selisih umur tulang <36 bulan, maka *target height* diharapkan dapat tercapai dengan pemberian hormon pertumbuhan. Looke dkk¹⁹ pada penelitiannya mengenai pemberian GH pada pasien SN dependen steroid menyimpulkan bahwa pemberian GH dengan dosis 0,32 mg/kgBB/minggu memberikan pengaruh positif yang bermakna terhadap tinggi badan dan percepatan terhadap umur tulang.

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara antara dosis kumulatif prednison dan gangguan umur tulang. Apabila terjadi relaps sering pada pasien SN, perlu diwaspadai kemungkinan terjadinya komplikasi gangguan pertumbuhan yang dapat dilihat secara dini dari pemeriksaan umur tulang. Penelitian lebih lanjut sebaiknya dilakukan dengan mempergunakan besar sampel yang lebih banyak, mengelompokkan subjek berdasarkan periode umur, dan pemeriksaan umur tulang juga dilakukan sebelum mendapatkan prednison sehingga dapat dinilai kecepatan pertumbuhannya.

Daftar Pustaka

1. Hodson EM, Knight JF, Willis NS. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized control trials. *Arch Dis Child*. 2000;83:45-51.
2. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Tomaszewska B, Wiercinski R, Stasiak-Barmuta A. Expression of glucocorticoid receptors in mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:778-82.
3. Clark AG, Barratt TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h. 731-47.
4. Donati T, Koch V, Fujimura M, Okay Y. Growth in steroid-sensitive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:789-95.
5. Motoyama K, Osamu H, Iitaka K, Kikuo A. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Inter*. 2007;49:623-5.
6. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:783-8.
7. Allen D, Julius J, Breen T, Attie K. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. *JCEM*. 1998;83:2824-9.
8. Clayton PE, Gill MS. Normal growth and its endocrine control. Dalam: Brook CG, Hindmarsh PC, penyunting. *Clinical pediatric endocrinology*. Edisi ke-4. London: Blackwell Science; 2001. h. 95-114.
9. Smith DW. *Textbook of Endocrinology*. Edisi ke-4. Philadelphia: WB Saunders; 1977.

10. Kaplan A. *Clinical pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
11. Styne D. Growth. Dalam: Styne FS, Gardner DG, penyunting. *Basic & clinical endocrinology*. Edisi ke-6. New York: Appleton & Lange; 1997. h. 163-200.
12. Bergstein JM. Nephrotic syndrome. Dalam: Behrman RM, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-16. Philadelphia: WB Saunders; 2000. h. 1592-6.
13. Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders; 2004. h. 1753-7.
14. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Nicholas JA, Postlethwaite RJ, penyunting. *Clinical paediatric nephrology*. Edisi ke-3. New York: Oxford; 2003. h. 341-66.
15. Wati KD, Suarta K, Soetjningsih. Tinggi badan dan usia tulang sindrom nefrotik yang mendapat terapi steroid jangka panjang. *Sari Pediatri*. 2002;4:83-7.
16. Grimberg A, Leon DD. Disorders of growth. Dalam: Moshang T, penyunting. *Pediatric endocrinology, the requisites in pediatrics*. Edisi ke-1. St. Louis: Mosby Inc; 2005. h. 127-66.
17. Nash MA, Edelmann CM, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. Dalam: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow RS, Spitzer A, Travis LB, penyunting. *Pediatric kidney disease*. Edisi ke-2. Boston: Little Brown and Company; 1992. h. 1247-66.
18. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child*. 2002; 87:93-6.
19. Loke KY, Yap HK, Tan SP, Chao SM, Lee KO. Efficacy and safety of one year growth hormone therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 1997;130:793-9.