
Pandangan Baru Pengobatan Glomerulonefritis

Dany Hilmanto

Subbagian Nefrologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran,
RS Dr.Hasan Sadikin, Bandung

Glomerulonefritis merupakan penyakit yang diduga melibatkan mekanisme imunologis, dapat menimbulkan reaksi peradangan berat serta pembentukan jaringan fibrosis pada glomerulus. Pengobatan terbaru glomerulonefritis mempunyai dua tujuan yaitu menekan proses peradangan dan menghambat progresifitas fibrosis glomerulus, sehingga gagal ginjal terminal dapat dicegah. Obat yang digunakan untuk menekan proses peradangan adalah mikofenolat mofetil, *rapamycin*, anti-molekul adhesi, anti-sitokin inflamasi, antibodi monoklonal anti-CD20, dan anti-siklooksigenase-2. Obat yang dapat menghambat progresivitas fibrosis glomerulus adalah antagonis angiotensin II dan *pirfenidone*. Pengembangan obat baru untuk mengatasi peradangan dan mencegah fibrosis pada glomerulonefritis, diharapkan dapat mencegah terjadinya gagal ginjal terminal pada anak (**Sari Pediatri** 2007; 9(10):1-6).

Kata kunci: glomerulonefritis, anti peradangan, antisklerotik

Glomerulonefritis merupakan suatu istilah umum yang digunakan untuk berbagai penyakit dan kelainan histopatologis yang menunjukkan adanya peradangan pada kapiler glomerulus. Glomerulonefritis, terutama bentuk kronik, merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal pada anak, sehingga penanganannya memerlukan perhatian yang mendalam.¹ Meskipun penyebab glomerulonefritis belum jelas, tetapi penyakit ini diduga melibatkan mekanisme imunologis.²

Mekanisme imunologis tersebut dapat mengakibatkan reaksi peradangan akut yang berat, serta meningkatkan terbentuknya jaringan fibrosis.^{3,4,5}

Pengobatan glomerulonefritis yang ideal se-yogyanya mempunyai dua tujuan, yaitu untuk mengatasi peradangan akut dan menghambat progresifitas pembentukan fibrosis. Berbagai pengobatan telah dilakukan untuk mengatasi proses peradangan pada fase akut, termasuk penggunaan obat yang sering digunakan pada transplantasi organ seperti mikofenolat mofetil (*MMF*), *rapamycin*, anti-adhesi imun dan anti-molekul ko-stimulasi.^{3,6} Obat lain yang dipakai sebagai anti-inflamasi adalah anti-siklo-oksigenase-2. Obat yang banyak dipakai sebagai penghambat fibrosis pada glomerulus adalah antagonis angiotensin II, serta aktivator pada mekanisme anti-inflamasi endogen.³

Alamat korespondensi

DR. Dr. Dany Hilmanto, Sp.A(K)
Subbagian Nefrologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RS Dr.Hasan Sadikin/
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Jl. Pasteur 38 Bandung.
Telepon: 022-2035957, Fax.: 022-2035957.
E-mail: danyhilmanto@yahoo.com

Patogenesis glomerulonefritis yang diperantarai sistem imun

Beberapa bukti yang mendukung glomerulonefritis disebabkan oleh kelainan imunologis adalah:¹

1. Adanya kemiripan gambaran morfologis dan imunopatologis penyakit ini dengan glomerulonefritis buatan yang diperantarai oleh sistem imun.
2. Didapatkan reaktan imun (imunoglobulin dan komponen komplemen) pada glomeruli.
3. Terdapat kelainan komplemen serum dan ditemukan autoantibodi pada glomerulonefritis.

Masuknya sel peradangan ke dalam glomerulus menyebabkan glomerulus menjadi aktif, sehingga merangsang pelepasan mediator peradangan dan terbentuk sklerosis.³ Reaksi peradangan pada glomerulus tersebut terjadi akibat deposit kompleks imun yang berasal dari sirkulasi mencetuskan pelepasan mediator yang menyebabkan peradangan dan sklerosis.^{3,4,6} Sistem komplemen turut teraktivasi. Komplemen C3 konvertase (C4b2a) akan memecah C3 dengan melepaskan fragmen C3a anafilaktosin, selanjutnya akan menyebabkan C5 pecah dengan melepaskan C5a anafilaktosin lain, yang dapat mengaktifkan komplemen C6-C9.^{3,4,7}

Pada permukaan sel mesangial terdapat reseptor komplemen (CR1), reseptor imunoglobulin (reseptor Fc α), sitokin dan kemokin. Deposit kompleks imun pada glomerulus dan aktivasi sistem komplemen akan mengaktifkan sel mesangial, terjadi proliferasi sel dan pelepasan mediator, yaitu IL-1, IL-6, *platelet derived growth factor*/PDGF, *tumor necrosis factor- α* /TNF- α , *transforming growth factor- β* /TGF- β ; kemokin (*macrophage chemoattractant protein* /MCP1, IL-8, RANTES), eikosanoid asam arakidonat, oksigen reaktif molekul pro-trombotik dan pro-sklerotik (endotelin, *platelet aggregating factor*/PAF, *inhibitor of plasminogen activator*/PAI, dan nitrat oksida). Zat mediator bersama komplemen akan meningkatkan limfomonosit masuk ke dalam glomerulus yang merangsang pelepasan zat mediator peradangan dan jaringan sklerotik.^{2,3}

Ketidakeimbangan antara proses degradasi dan sintesis matriks mengakibatkan pembentukan matriks yang berlebihan, dapat menyebabkan sklerosis pada glomerulus. Peradangan tubulointerstisial, akan memperhebat terbentuknya fibrosis interstisial. Di samping itu terdapat angiotensin II yang memperberat

kerusakan ginjal. Hal ini bukan hanya menyebabkan hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi, akan tetapi angiotensin juga berperan sebagai faktor transkripsi untuk kemokin seperti MCP-1, RANTES, dan IL8. Selain itu, angiotensin II meningkatkan kerja PDGF dan TGF- β sebagai faktor pertumbuhan sel mesangial, membantu proliferasi matriks ekstraselular yang menyebabkan sklerosis.^{3,8}

Pengobatan glomerulonefritis yang diperantai sistem imun

Seperti telah dikemukakan, pengobatan penyakit glomerulus saat ini lebih dititikberatkan pada anti peradangan untuk melawan reaksi sistem imun, serta obat antisklerogenik untuk menghambat progresifitas fibrosis ginjal.³

Obat anti peradangan pada fase aktif glomerulonefritis.

1. Mikofenolat mofetil

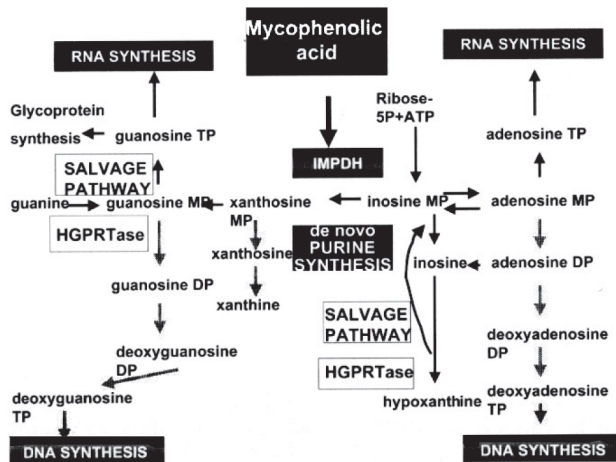
Mikofenolat mofetil (MMF) merupakan obat yang dipakai secara luas pada transplantasi, bekerja pada sintesis purin dan limfosit T, serta B.^{3,6}

Mekanisme kerja MMF menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* (IMPDH) secara reversibel. Enzim IMPDH membatasi sintesis purin dengan mengkatalisasi perubahan inosin menjadi santin monofosfat sehingga replikasi DNA dan proliferasi sel dihambat (Gambar 1).^{3,4,6} Preparat MMF bekerja lebih efisien pada IMPDH limfosit aktif, karena itu MMF merupakan inhibitor spesifik pada proliferasi limfosit aktif tanpa menekan sumsum tulang.^{3,6}

Telah dibuktikan MMF dapat mencegah atau memperbaiki beberapa jenis glomerulonefritis pada hewan. Obat MMF juga meningkatkan efek perlindungan ginjal terhadap *angiotensin converting enzyme*-I/ACE-I. Selain itu MMF dapat menurunkan hiperselularitas glomerulus⁹ dan efektif pada pengobatan lupus eritematosus sistemik (LES) dewasa.¹⁰

2. Rapamycin

Rapamycin (sirolimus, everolimus) adalah obat yang bekerja dengan mengikat filin sitoplasma dan kemudian menonaktifkan kompleks *target of*



Gambar 1. Mekanisme kerja asam mikofenolat
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

rapamycin (TOR). Ikatan berbagai sitokin (terutama IL-2) dengan reseptor sel, akan meningkatkan aktivitas kompleks TOR. Selanjutnya *rapamycin* akan menghambat pengaruh sitokin tersebut.^{3,4} Selain itu, kompleks TOR akan mengaktifkan baik sistem siklin, yang menyebabkan sintesis purin, maupun transkripsi yang dibantu oleh *nuclear factor kB* (NFkB). Akibat kompleks TOR diaktifkan, I κ B difosforilasikan dan dilepas dari subunit p50/p65, kemudian masuk ke dalam nukleus. Maka sejumlah mediator akan diikat, termasuk IL-6, IL-8, MCP-1 dan nitrat oksida sintase (NOS) dan jalur sinyal proliferasi selular dapat dicegah (Gambar 2).^{3,4}

Penggunaan *rapamycin* pada glomerulonefritis manusia belum sepenuhnya diketahui.³

3. Anti molekul adhesi

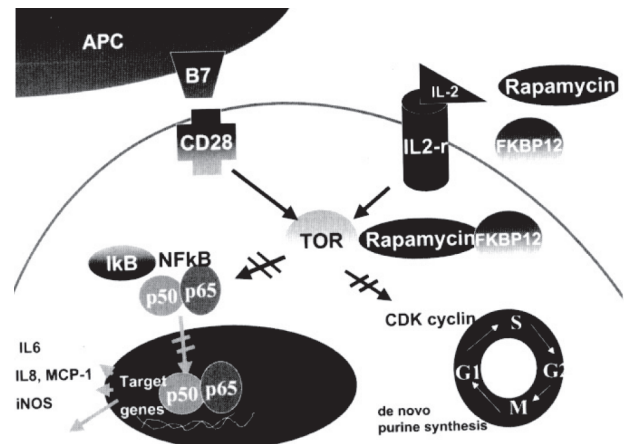
Molekul adhesi mempunyai empat famili glikoprotein, yaitu superfamili imunoglobulin, famili kadherin, famili integrin dan famili selektin.¹¹ Selama proses peradangan, limfosit bergerak sepanjang permukaan endotel, sedangkan di pihak lain terlihat berbagai molekul adhesi, termasuk CD11a, CD11b, *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *very late antigen-4* (VLA-4). Molekul-molekul ini berinteraksi dengan *E-selectin* dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) yang diekspresikan pada permukaan sel endotel. Dengan demikian proses adhesi merupakan bagian dari infiltrasi dan inflamasi jaringan (Gambar 3).³

Pengobatan dengan antibodi monoklonal terhadap

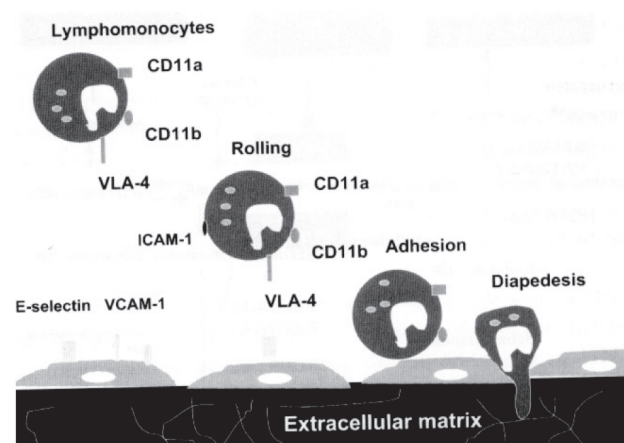
molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 dapat menghambat pembentukan kresen penyakit nefritis Masugi anti-GBM pada hewan. Namun pengaruh anti-molekul adhesi pada glomerulonefritis manusia masih diteliti.³

4. Anti molekul ko-stimulasi

Respons sel T terhadap antigen spesifik, di samping harus ada reseptor sel T (TCR) juga memerlukan ko-stimulasi. Salah satu jenis molekul ko-stimulasi adalah CD28 yang berinteraksi dengan ligannya yaitu B7.1 (CD80) dan B7.2 (CD86). Interaksi molekul ko-stimulasi dengan ligan menyebabkan sel berproliferasi, memproduksi IL-2 dan mengekspresikan protein anti-



Gambar 2. Mekanisme kerja *rapamycin*
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³



Gambar 3. Mekanisme kerja molekul adhesi
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

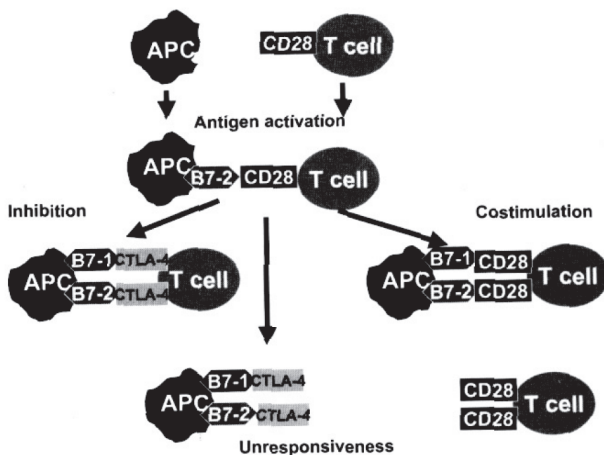
apoptosis. Di pihak lain molekul yang homolog dengan CD28, yang disebut CTL-4, berkompetisi dengan CD28 untuk mengikat ligan sehingga menghambat respons sel T (Gambar 4).¹²

Pengobatan dengan anti-ko-stimulasi Ig CTLA-4 dimaksudkan untuk mencegah efek interaksi B7 dengan CD28, sehingga dihasilkan efek imunosupresif. Pada percobaan hewan menunjukkan hasil yang baik, maka pengobatan dengan anti-ko-stimulasi dipertimbangkan sebagai pengobatan pada vaskulitis sistemik dan LES.¹³ Meskipun demikian, penggunaan anti ko-stimulasi pada manusia belum dipublikasikan.

5. Anti-sitokin inflamasi dan sitokin alamiah

Untuk menghambat pengaruh langsung sitokin terhadap inflamasi, digunakan antibodi monoklonal antagonis peptida. Termasuk golongan anti sitokin inflamasi adalah anti-TNF, anti-PDGF- β , anti-TGF- β , dan antagonis reseptor sitokin.¹⁴ Dalam percobaan terhadap glomerulonefritis, obat ini menghambat pembentukan kresen pada nefritis anti-GBM. Ikatan reseptor TNF dengan larutan TNF mencetuskan peristiwa intraselular yang memodulasi proliferasi sel dan jalur apoptosis dengan melalui c-Jun, NFkB dan *caspases* (Gambar 5).³

Pengobatan lain yang mungkin diberikan berupa molekul rekombinan dari sitokin anti-inflamasi alamiah, termasuk IL-4, IL-10, IL-13 atau TGF- β dosis rendah. Pada hewan percobaan yang menderita nefritis anti-GBM



Gambar 4. Mekanisme kerja molekul ko-stimulasi
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

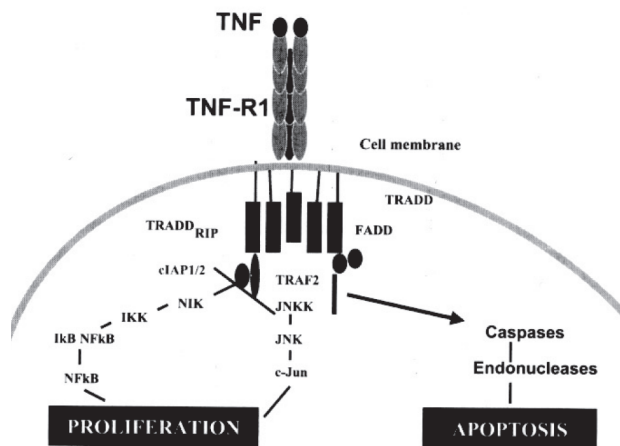
autoimun, pemberian IL-4 atau IL-10 dapat mengurangi proteinuria, infiltrasi makrofag dan pembentukan kresen. Pengaruh sitokin anti-inflamasi pada hewan percobaan adalah dengan menonaktifkan sel T, makrofag dan sel mesangial, serta membatasi pembentukan kresen, mengurangi proteinuria dan sklerosis.¹⁵

6. Obat penurun sel B

Antibodi monoklonal anti-CD20 (*rituximab*) bersifat sitotoksik terhadap limfosit B, sehingga menghambat produksi antibodi. Sejak diketahui adanya produksi autoantibodi aberans yang menyebabkan pembentukan kompleks imun di dalam sirkulasi, serta terjadinya nefritis yang berhubungan dengan penyakit autoimun, anti CD-20 dapat dipertimbangkan sebagai obat baru pada penderita yang menunjukkan resistensi terhadap pengobatan kortikosteroid. Namun penggunaan obat ini pada manusia masih memerlukan penelitian.³

7. Obat anti-siklooksigenase (COX) selektif

Saat ini telah diketahui obat baru yang dapat menghambat jalur inflamasi secara selektif, yaitu anti-siklooksigenase 2/COX-2.³ Seperti diketahui eikosanoid yang menyebabkan peradangan adalah prostaglandin dan derivat asam arakidonat lainnya yang diproduksi oleh fosfolipid membran dengan bantuan enzim siklooksigenase. Obat anti-siklooksigenase-2 merupakan molekul anti-inflamasi spesifik yang dapat menghambat



Gambar 5. *Tumor necrosis factor* (TNF) mengikat reseptornya (TNF-R1)
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

respons imun (Gambar 6).³

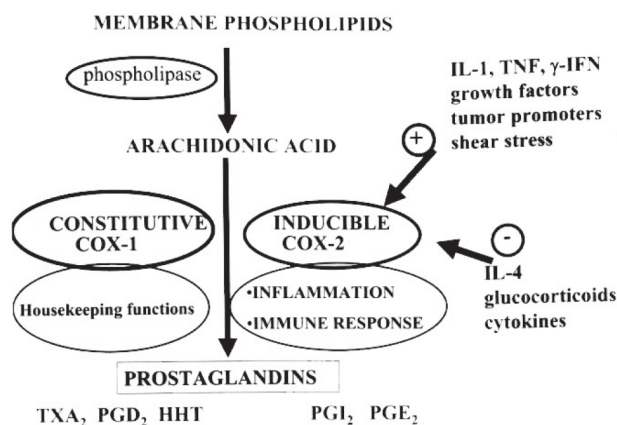
Pada tikus percobaan yang menderita nefritis anti-GBM kresentik, pemberian anti-COX2 dapat menurunkan ekspresi enzim siklooksigenase secara selektif, sehingga mengurangi pembentukan kresen. Sinergi dapat terjadi antara anti-COX2 dan MMF, sehingga terjadi peningkatan efek MMF pada tikus yang menderita LES. Meskipun demikian manfaat anti-COX2 pada glomerulonefritis manusia masih memerlukan penelitian lebih lanjut.³

Pandangan baru pengobatan anti sklerogenik pada fase kronik penyakit glomerulus

Proses inflamasi pada glomerulonefritis yang diperantarai sistem imun berlangsung lama, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya fibrosis.³ Angiotensin II selain merangsang vasokonstriksi dan pelepasan aldosteron, juga meningkatkan transpor natrium dan air di tubulus proksimal, serta berperan dalam proses pertumbuhan sel dan fibrogenesis.⁸ Di antara obat yang bermanfaat untuk mencegah progresivitas fibrosis ginjal adalah antagonis angiotensin II, baik inhibitor ACE maupun antagonis reseptor AT1.³

Aktivator metalloproteinase

Salah satu zat yang bekerja pada mekanisme

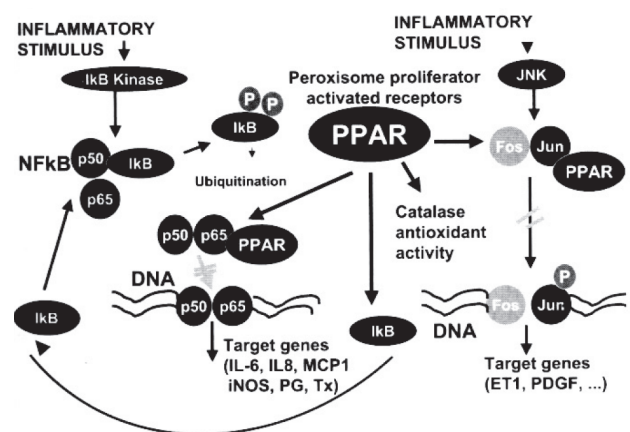


Gambar 6. Jalur siklooksigenase, rangkaian generasi asam arakidonat dari fosfolipid membran karena fosfolipase
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

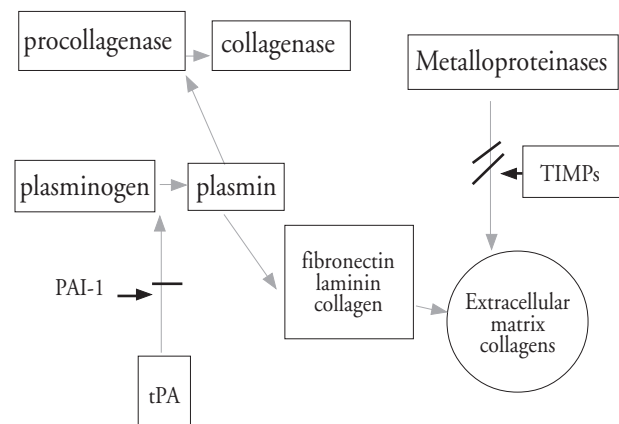
akumulasi/degradasi matriks ekstraselular adalah *metalloproteinase*. Terdapat obat baru dalam mekanisme ini, yaitu *pirfenidone* yang dapat mengaktifkan sistem degradasi matriks, menurunkan akumulasi matriks ekstraselular dan perbaikan lesi interstisial (Gambar 7).³

Aktivator mekanisme anti-inflamasi endogen

Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) menyebabkan mekanisme intrinsik yang menghambat jalur NFkB melalui peningkatan *inhibitor binding factor Ikb*, serta menghambat sistem Fos/Jun yang mengaktifkan faktor transkripsi AP-1 (Gambar 8).¹⁶



Gambar 8. Mekanisme *peroxisome proliferator activated receptor* dari anti-inflamasi endogen
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³



Gambar 7. Jalur modulasi kolagen matriks ekstraselular
Dikutip dari Coppo R, dkk, 2004³

Reseptor PPAR diaktifkan oleh derivat asam lemak dan obat seperti fibrat dan glitazon. Namun oleh karena PPAR dapat menghambat faktor transkripsi mRNA dari mediator inflamasi dan sklerosis, maka PPAR dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan baru pada glomerulonefritis.³

Daftar Pustaka

1. Bergstein JM. Glomerular disease. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-enambelas. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. h.1573-6.
2. Bernstein J, Edelmann Jr CM. Glomerular disease: Introduction and classification. Dalam: Edelmann CM Jr, penyunting. Pediatric Kidney Disease. Edisi kedua. Boston: Little, Brown Company; 1992. h.1881-8.
3. Coppo R, Amore A. A New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:256-65.
4. Ozen S, Davin JC. Immunopathology of glomerular diseases. *ESPN Handbook*, 2002. h.265-7.
5. Travis LB, Kalia A. Acute nephritic syndrome. Dalam: Webb N dan Postlethwaite R, penyunting. *Clinical Paediatric Nephrology*. Edisi ketiga. London: Butterworth-Heinemann Ltd; 2003. h.201-9.
6. Kawabata TT. Immunopharmacology. Dalam: Brody TM, Larner J, Minneman KP, penyunting. *Human pharmacology, molecular to clinical*. Edisi ketiga. Philadelphia: Mosby; 1998. h.621-37.
7. Cunard R, Kelly CJ. Immune-mediated renal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S637-44.
8. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1131-1142.
9. Remuzzi G, Zoja C, Gagliardini E, Corna D, Abbate M, Benigni A. Combining an antiproteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1542-9.
10. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, dkk. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 19:1156-62.
11. Varmus H. Cellular interactions. Dalam: Tizard IR, penyunting. *Immunology an Introduction*. Edisi keempat. Philadelphia: Saunders Co Publishing; 1994. h.75-87.
12. Siti Boedina Kresno. *Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium*. Edisi ke-empat; Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001.
13. Reynolds J, Tam FW, Chandraker A, Smith J, Karkar AM, Cross J, dkk. CD28-B7 blockade prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2000; 105:643-51.
14. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant inflammatory disorder. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:414-22.
15. Kitamura M, Suto TS. TGF-beta and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus pro-sclerotic actions. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:669-79.
16. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, dkk. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999; 274:32048-54.