
Mikofenolat Mofetil sebagai Terapi Sindrom Nefrotik Relaps Sering dan Resisten Steroid pada Anak

Sudung O. Pardede

Divisi Nefrologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta

Abstrak. Sindrom nefrotik relaps sering, sindrom nefrotik dependen steroid, dan sindrom nefrotik resisten steroid pada anak merupakan sindrom nefrotik yang sulit diobati. Hasil pengobatan dengan imunosupresan seperti siklofosamid, klorambusil, levamisol, atau siklosporin-A yang diberikan secara oral maupun intravena sering kurang memuaskan. Mikofenolat mofetil (MMF) merupakan imunosupresan yang menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase*, bekerja secara selektif, tidak kompetitif, dan reversibel. Preparat MMF telah digunakan dalam tata laksana penyakit ginjal. Pada sindrom nefrotik relaps sering-dependen steroid, MMF dapat menyebabkan penurunan *mean relapse rate* dari 4,1 menjadi 1,3 relaps per tahun, menyebabkan remisi total dengan perbaikan fungsi ginjal, dan mempertahankan keadaan remisi. Pada sindrom nefrotik resisten steroid, MMF dapat menyebabkan dan frekuensi perawatan menurun remisi total dan mengubah keadaan sindrom nefrotik resisten steroid menjadi responsif steroid. Preparat MMF dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan imunosupresan lain pada anak dengan sindrom nefrotik bermasalah. Terbukti MMF dapat menyebabkan remisi total, mengubah keadaan resisten steroid menjadi responsif steroid, dan menurunkan kejadian relaps (*Sari Pediatri* 2007; 9(10):23-31).

Kata kunci: sindrom nefrotik, relaps sering, dependen steroid, resisten steroid, dan mikofenolat mofetil.

Sindrom nefrotik adalah keadaan klinis yang terdiri dari proteinuria masif, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl), edema anasarka, dan hiperkolesterolemia. Sebagai pengobatan awal

biasanya diberikan prednison dengan respons yang dapat berbeda-beda, sehingga secara klinis sindrom nefrotik dapat dibagi menjadi sindrom nefrotik responsif steroid, sindrom nefrotik relaps jarang, sindrom nefrotik relaps sering dan dependen steroid, sindrom nefrotik resisten steroid, serta sindrom nefrotik toksik steroid. Beberapa di antaranya seperti sindrom nefrotik relaps sering, sindrom nefrotik dependen steroid, dan sindrom nefrotik resisten steroid sering disebut sebagai sindrom nefrotik yang

Alamat korespondensi

Dr. Sudung O. Pardede, Sp.A(K).
Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. \
Telepon: 021-3915179. Fax.021-390 7743.

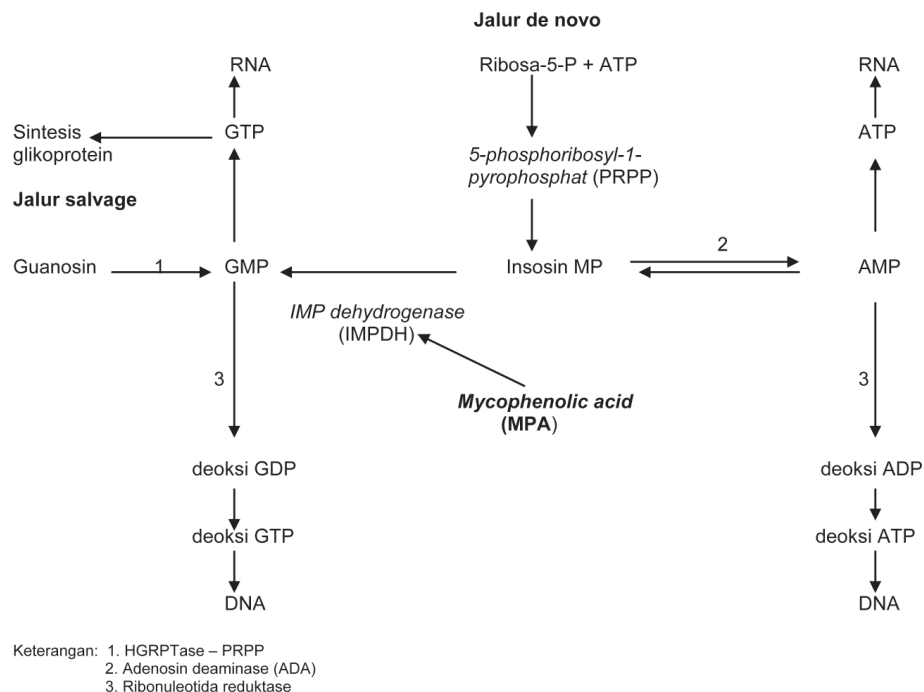
bermasalah karena sulit diobati, dan memerlukan pemberian steroid berulang dalam jangka lama dan dosis tinggi atau pemberian immunosupresan lain dengan risiko terjadinya berbagai efek samping.¹⁻⁶

Sindrom nefrotik relaps sering adalah sindrom nefrotik yang mengalami relaps ≥ 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau ≥ 4 kali dalam periode 1 tahun. Sindrom nefrotik dependen steroid adalah sindrom nefrotik yang mengalami relaps saat dosis steroid diturunkan atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan, yang terjadi 2 kali berturut-turut.^{4,5,6} Sindrom nefrotik resisten steroid adalah sindrom nefrotik yang tidak mengalami remisi dengan pengobatan prednison dosis penuh 60 mg/m²/luas permukaan tubuh atau 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu.^{4,5,6}

Beberapa immunosupresan telah digunakan dalam pengobatan sindrom nefrotik bermasalah ini antara lain kortikosteroid dosis tinggi, siklofosfamid, klorambusil, levamisol, takrolimus, vinkristin, atau siklosporin-A baik per oral maupun dengan intravena, dengan respons pengobatan yang berbeda-beda dan hasilnya sering kurang memuaskan. Sebagian pasien resisten terhadap satu atau lebih obat immunosupresan tersebut sedangkan yang lain masih responsif tetapi menimbulkan

kan berbagai efek samping seperti infeksi berat, trombosis, dan gagal ginjal.^{1,2,3} Oleh sebab itu, diperlukan immunosupresan yang lebih efektif dengan efek samping seminimal mungkin.

Telah diketahui bahwa pada sindrom nefrotik terjadi disfungsi limfosit T sistemik yang mengeluarkan sitokin yang toksik terhadap membran basalis glomerulus.⁷ Sitokin ini menyebabkan perubahan muatan, ukuran membran basalis glomerulus, dan menimbulkan peningkatan permeabilitas dinding glomerulus sehingga terjadi proteinuria.⁸ Diperkirakan bahwa obat yang mempengaruhi limfosit akan efektif dalam pengobatan sindrom nefrotik.⁹ Mikofenolat mofetil (*mofetil mycophenolate*, MMF) merupakan immunosupresan yang dapat menghambat proliferasi limfosit B dan T.⁹ MMF sudah digunakan untuk mengatasi reaksi penolakan pada transplantasi ginjal dan dalam pengobatan penyakit autoimun termasuk glomerulonefritis, nefritis lupus,¹⁰⁻¹³ dan nefropati membranosa idiopatik.¹¹ Pemakaian MMF pada pasien dewasa sudah sering dilaporkan, tetapi data tentang pemakaian MMF pada anak dengan sindrom nefrotik masih terbatas.^{9,10,11,14} Beberapa penulis telah melaporkan pemberian MMF pada anak dengan hasil baik.



Gambar 1. Biosintesis purin (dikutip dan dimodifikasi dari Allison AC, Eugui EM, 2004)⁹

Mekanisme kerja mikofenolat mofetil

Untuk memudahkan pemahaman mengenai mekanisme kerja MMF, perlu diingatkan kembali tentang biosintesis purin. Sebagaimana diketahui, sintesis purin dalam sel atau jaringan dapat terjadi melalui dua jalur yaitu jalur *de novo* (*de novo pathways*) dan jalur *salvage* (*salvage pathways*). Penentuan jalur yang digunakan bergantung pada ada tidaknya enzim *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HGPRTase). Limfosit B dan T berbeda dengan sel lain yang hanya dapat menggunakan jalur *de novo*, sedangkan sel lain dapat menggunakan jalur *salvage*. Jalur *salvage* yang dikatalisasi HGPRTase tidak diperlukan dalam proliferasi limfosit dan pada jalur *salvage* ini diperlukan *5-phosphoribosil-1-pyrophosphate* (PRPP).^{9,15} Dengan demikian, dapat dimengerti bahwa sintesis purin melalui jalur *de novo* sangat penting untuk respons proliferasi limfosit B dan T terhadap mitogen.⁹

Jalur *de novo* dimulai dengan pembentukan nukleotida purin ribosa fosfat yaitu PRPP yang berasal dari sintesis ribosa-5P dan adenosin trifosfat (ATP) oleh enzim *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase* (PRPP synthase). Zat PRPP akan diubah menjadi inosin monofosfat (*inosine monophosphate*, IMP), selanjutnya IMP akan diubah menjadi guanosin monofosfat (GMP) oleh enzim *inosine 5-monophosphate dehydrogenase* (IMPDH). Zat IMP dapat juga berasal dari adenosin monofosfat (AMP) oleh pengaruh enzim *adenosin deaminase* (ADA).

Enzim ribonukleotida difosfat reduktase akan mengubah ribonukleotida difosfat (ADP dan GDP) menjadi deoksiribonukleotida difosfat (dADP dan dGDP), yang selanjutnya difosforilasi menjadi dATP dan dGTP. Defisiensi adenosin deaminase dapat menyebabkan penurunan jumlah dan fungsi limfosit B dan T, tetapi jumlah neutrofil, eritrosit, dan trombosit normal.

Nukleotida guanosin (GMP, GDP, dan GTP) dan deoksiGTP (dGTP) akan menstimulasi enzim PRPP synthetase dan ribonukleotida reduktase dalam limfosit, sedangkan AMP, adenosin difosfat (ADP), dan dATP menghambat enzim PRPP synthetase dan ribonukleotida reduktase. Kelebihan nukleotida adenosin dan atau kekurangan nukleotida guanosin dapat menurunkan cadangan PRPP. Peningkatan dATP dan atau pengurangan dGTP dapat menghambat aktivitas ribonukleotida reduktase, sehingga menurunkan cadangan substrat yang diperlukan untuk aktivitas polimerase DNA. Dengan kata lain,

nukleotida guanosin dan deoksiguanosin dibutuhkan untuk respons proliferasi limfosit terhadap stimulasi antigenik dan mitogenik, sedangkan peningkatan nukleotida adenosin dan deoksiadenosin dapat menghambat proliferasi. Kekurangan GMP (serta GTP dan dGTP) oleh inhibisi IMPDH akan menimbulkan efek antiproliferatif limfosit.⁹

Mikofenolat mofetil (MMF) adalah immunosupresan baru yang menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* (IMPDH) yaitu enzim yang terdapat pada metabolisme purin.^{9,16,17} Zat MMF merupakan produk yang dengan cepat dihidrolisis menjadi bentuk aktif yaitu asam mikofenolat (*mycophenolic acid*, MPA). Asam mikofenolat akan dimetabolisme menjadi bentuk inaktif yaitu glukuronida fenolat inaktif (asam mikofenolat glukuronida, *mycophenolic acid glucuronide*, MPAG). Kurang dari 1% asam mikofenolat diekskresi melalui urin dan > 87% diekskresi melalui urin dalam bentuk asam mikofenolat glukuronida. Konsentrasi asam mikofenolat dan asam mikofenolat glukuronida akan meningkat pada insufisiensi ginjal.⁹

Sebagai inhibitor, MMF bekerja secara selektif, tidak kompetitif, dan reversibel.^{9,16,17} MMF mengurangi cadangan GTP dalam limfosit dan monosit,⁹ menghambat proliferasi dan fungsi limfosit dan monosit serta menghambat pembentukan antibodi oleh limfosit B. Efek antiproliferatif MMF disebabkan oleh berkurang atau tidak adanya GTP dan atau dGTP.^{9,18} Selain mengurangi nukleotida guanosin, MMF juga mengurangi tetrahidrobiopterin, yaitu ko-faktor terhadap bentuk *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Dengan demikian MMF menekan produksi iNOS oleh *nitric oxide* dan sebagai akibatnya terjadi kerusakan jaringan yang dimediasi oleh peroksinitrit. MMF juga mengurangi kadar GTP dalam monosit dan menekan sintesis DNA di dalam sel darah perifer. Efek jangka lama MMF dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamatori dan meningkatkan produksi antagonis reseptor IL-1. MMF tidak menghambat GMP synthetase, enzim yang mengubah XMP menjadi GMP,⁹ dan tidak mempengaruhi eritropoiesis karena pada eritrosit sintesis purin terjadi melalui jalur *salvage*.¹⁹

Mikofenolat mofetil mempunyai efek sitostatik pada limfosit,¹⁵ dapat menghambat migrasi sel dan rekrutmen limfosit dan monosit ke tempat inflamasi, serta menghambat produksi sitokin dan *growth factor* dari limfosit dan makrofag seperti *transforming growth factor-β* (*profibrotic peptide growth factor*), *platelet-*

derived growth factor, dan *tumor necrosis factor- α* .^{9,18} Zat MMF juga menekan respons limfosit T terhadap sel alogenik dan antigen lain dan dapat menginduksi apoptosis limfosit T teraktivasi. Telah diketahui bahwa protein-G dapat mempengaruhi transduksi sinyal mitogenik terhadap limfosit T, dan penurunan GTP dapat mempengaruhi sistem transduksi tersebut.⁹

Mikofenolat mofetil menghambat glikosilasi pasase protein yang disintesis melalui aparat Golgi dan vesikel sekretori, dan menghambat glikosilasi molekul adhesi selular dengan mengikat limfosit teraktivasi ke sel endotel.^{9,15,17,18} Pasase vesikel ini diatur oleh GTPase dan penurunan GTP akan menghalangi proses ini. Molekul adhesi permukaan, selektin, berperan pada interaksi awal antara leukosit dan sel endotel. Zat MMF juga menghambat transfer glukosa dan mannososa ke glikoprotein, yang merupakan molekul adhesi yang diperlukan untuk melekatkan leukosit ke sel endotel.⁹ Zat MMF dapat juga menurunkan jumlah fibronektin dan jaringan kolagen pada interstitial ginjal sehingga mengurangi fibrosis.¹⁸

Pemakaian mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF) sebagai terapi sindrom nefrotik resisten steroid atau relaps pertama kali digunakan oleh Briggs dkk. (1998). Mereka melaporkan 8 pasien dewasa dengan sindrom nefrotik kelainan minimal, glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS), nefropati membranosa, dan nefritis lupus. Mikofenolat mofetil diberikan baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan steroid dosis rendah dan menyebabkan penurunan proteinuria dan stabilisasi kreatinin serum.²⁰

Pada tahun 2002, Choi dkk melaporkan 46 pasien dewasa dengan sindrom nefrotik bermasalah yang diobati dengan MMF selama ≥ 3 bulan. Dengan pemberian MMF, terdapat penurunan proteinuria yang diukur dengan rasio protein/kreatinin urin (Up/c) secara bermakna dari 4,7 menjadi 1,1; peningkatan albumin serum secara bermakna dari 3,4 g/dl menjadi 4,1 g/dl, penurunan kolesterol serum dari 270 mg/dl menjadi 220 mg/dl, dan terdapat perbaikan fungsi ginjal pada 4 dari 23 pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Tujuh pasien mengalami remisi total, 17 pasien mengalami remisi parsial, 5 pasien mengalami perbaikan proteinuria, dan 16 pasien nefrotik mengalami perbaikan menjadi non nefrotik. Sebagai kesimpulan, pada sebagian besar pasien glomerulopati

primer, MMF dapat ditoleransi dan dapat memperbaiki sindrom nefrotik dengan fungsi ginjal yang tetap stabil.¹²

Pemakaian MMF pada anak belum sesering pada dewasa, MMF telah digunakan pada anak dalam tata laksana transplantasi ginjal seperti dilaporkan oleh beberapa penulis, antara lain Arbeiter dkk. 2000 melaporkan pada anak umur 16 tahun.¹⁹ Jacqz-Aigrain dkk. 2000 melaporkan pada 9 anak berumur ($8,2 \pm 3,5$) tahun,¹⁶ Bunchman dkk. 2001 melaporkan pada 100 anak berumur 3 bulan – 18 tahun,²¹ dan David-Neto dkk. 2003 melaporkan pada 22 anak berumur ($7,7 \pm 2,9$) tahun.²²

Selain pada transplantasi ginjal, MMF juga telah digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun pada anak seperti vaskulitis, penyakit jaringan kolagen, nefritis lupus, sindrom Goodpasture, dan lain-lain.^{13,16,17,19,21-24} Filler dkk. 2003 melaporkan pemberian MMF pada 15 anak dengan vaskulitis, lupus eritematosus sistemik, sindrom antibodi antifosfolipid, granulomatosis Wegener, sindrom Goodpasture, nefritis Henoch-Schonlein, dan nefritis tubulointerstitial berat. MMF diberikan dengan lama median 491 hari, dan secara statistik terdapat penurunan proteinuria, peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG), peningkatan komplemen C₃ dan C₄, serta perbaikan klinis dan remisi. Satu pasien menjalani hemodialisis karena tidak responsif dengan puls metilprednisolon, dan dengan pemberian MMF terjadi perbaikan LFG dari 7 menjadi 55 ml/menit/1,73 m² LPB dan pasien tidak lagi menjalani hemodialisis. Meskipun demikian, terdapat juga pasien yang tidak mengalami perbaikan dan yang relaps karena jangka pemberian yang pendek dan tidak patuh berobat.²³

Dengan digunakannya MMF dalam pengobatan berbagai penyakit autoimun pada anak dan dalam pengobatan sindrom nefrotik pada dewasa, maka timbul pemikiran bahwa MMF dapat juga digunakan dalam pengobatan sindrom nefrotik pada anak. Pemakaian MMF sebagai terapi sindrom nefrotik pada anak pertama kali dilaporkan oleh Chandra dkk. 2000.¹⁴ Kemudian disusul oleh peneliti lain yang melaporkan pemakaian MMF yang dikombinasi dengan immunosupresan lainnya sebagai terapi sindrom nefrotik dengan hasil yang baik^{17,24,25} Meskipun MMF telah digunakan sebagai terapi sindrom nefrotik relaps sering, dependen steroid, dan resisten steroid pada anak, namun jumlah sampel yang digunakan dan

efektivitas obat masih terbatas. Berikut ini disampaikan beberapa laporan pemakaian MMF pada sindrom nefrotik pada anak.

Pemberian mikofenolat mofetil pada sindrom nefrotik relaps sering dan dependen steroid

Mikofenolat mofetil telah digunakan sebagai terapi sindrom nefrotik relaps sering dan dependen steroid. Barletta dkk. 2003 memberikan MMF pada 14 pasien sindrom nefrotik berumur 41-190 bulan, yang sudah diterapi dengan immunosupresan lain seperti siklofosamid dan siklosporin A. Ke-14 pasien ini terdiri dari 9 sindrom nefrotik relaps sering-dependen steroid dan 5 resisten steroid, sepuluh pasien telah diterapi dengan siklosporin A yang tidak dapat disapih karena selalu terjadi relaps jika siklosporin dihentikan, dan 4 lainnya tidak mendapat siklosporin A. Mikofenolat mofetil diberikan selama 8-12 minggu. Pada pasien yang mendapat siklosporin, 5 pasien mengalami remisi setelah mendapat MMF monoterapi sebagai pengganti siklosporin dan pada 5 lainnya dilakukan penyapihan siklosporin dan steroid dengan hasil 3 pasien tetap dalam keadaan remisi, 2 pasien mengalami relaps yang responsif terhadap steroid jangka pendek. Pada 4 pasien yang tidak mendapat siklosporin A, terdapat penurunan kejadian relaps dari $4,25 \pm 0,63$ menjadi $1,75 \pm 0,48$ per tahun, dan 1 pasien tetap dalam keadaan remisi meskipun steroid dan MMF dihentikan. Ada 2 pasien mengalami relaps 3 kali dalam 12 bulan pemberian MMF, 6 pasien bebas dari siklosporin dan steroid setelah pemberian MMF dan 2 pasien tidak mengalami relaps meskipun MMF dihentikan.²⁴

Pada sindrom nefrotik relaps sering, MMF dapat menyebabkan remisi total dengan perbaikan fungsi ginjal tanpa efek samping yang berarti. Gellerman dan Querfeld 2004 melaporkan 7 anak sindrom nefrotik relaps sering berumur 9-16 tahun (median 12,7 tahun) yang terdiri dari 6 sindrom nefrotik kelainan minimal dan 1 dengan GSFS. Semua pasien ini sudah mendapat siklosporin jangka lama dan 5 di antaranya mendapat obat alkilating dengan atau tanpa levamisol. MMF diberikan selama 15,3 – 39 bulan (median 25,4 bulan) 500 mg/m² LPB 2 kali sehari dan dosis disesuaikan dengan kadar asam mikofenolat dalam darah antara 1,5 – 4,5 ug/ml. Selama pengobatan, 1 pasien

mengalami relaps dengan kadar asam mikofenolat dalam darah hanya 1 ug/ml dan 5 dari 6 pasien tidak mengalami relaps. Pada 5 dari 6 pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal terjadi perbaikan fungsi ginjal hingga mencapai normal. Satu pasien GSFS telah mendapat siklosporin selama 6,5 tahun yang mengalami remisi dengan steroid puls dan plasmaferesis, dan kemudian terjadi relaps yang tidak responsif dengan siklosporin, steroid puls, dan plasmaferesis, sehingga diberikan MMF dengan hasil remisi total selama 28 bulan.²⁵

Mendizabal dkk. 2005 melaporkan pemberian MMF pada 26 pasien sindrom nefrotik idiopatik pada anak berumur 1,2–12,5 tahun, yang terdiri dari 21 sindrom nefrotik dependen steroid dan 5 sindrom nefrotik resisten steroid yang tidak remisi meskipun telah mendapat immunosupresan siklofosamid maupun siklosporin. Gambaran patologi anatomi sindrom nefrotik dependen steroid ini terdiri dari kelainan minimal (11 pasien), GSFS (8 pasien), proliferasi mesangial difus dan glomerulonefritis membranosa masing-masing 1 pasien. Dalam pengamatan selama 3-15 tahun, 9 di antara 21 sindrom nefrotik dependen steroid mengalami remisi meskipun tidak mendapat pengobatan lagi (4 di antaranya tetap remisi lebih dari 6 bulan), dan 12 pasien mengalami relaps total 23 kali dan sebagian besar (18/23) di antaranya mengalami relaps dengan kadar asam mikofenolat < 2,5 µg/ml.³

Mikofenolat mofetil efektif mempertahankan keadaan remisi. Hogg dkk. (2004) melaporkan pemberian MMF pada 33 anak pada 14 pusat nefrologi anak di Amerika dengan diagnosis sindrom nefrotik relaps sering (19%) dan dependen steroid (81%) dengan efek samping steroid yang berat. MMF diberikan dengan dosis 600 mg/m²/hari dibagi 2 dosis selama 24 minggu dan kemudian ditapering-off selama 4 minggu. Prednison dosis alternating diberikan sejak awal selama 16 minggu. Pada penelitian ini didapatkan 8/32 (25%) pasien mengalami relaps dan 24/32 (75%) tetap dalam keadaan remisi selama pemberian MMF. Setelah MMF dihentikan, 7 di antara 24 pasien tetap dalam keadaan remisi selama rentang 11-28 bulan (rerata 18,5 bulan), dan 17/24 mengalami relaps. Tigabelas di antara 17 pasien yang mengalami relaps ini mendapat MMF lagi dan 5 di antaranya mengalami remisi, 6 mengalami relaps jarang dan 2 mengalami relaps sering.²⁶

Mikofenolat mofetil efektif dan aman menurunkan rate dan risiko relaps. Al-Akash dan Al-Makadma 2004

melaporkan pemberian MMF pada 9 pasien sindrom nefrotik frekuen relaps dan dependen steroid yang berumur 2,9 - 10 tahun (rerata 5,8 tahun) dan sudah mendapat levamisol atau siklofosfamid, dengan gambaran patologi anatomi glomerulonefritis mesangial proliferasif. MMF diberikan dengan dosis 500-1087 mg/m²LPB/hari (rerata 948 mg/m²/hari) dan difollow-up selama 4-20 bulan (rerata 8,8 bulan). Delapan di antara 9 pasien mengalami perbaikan dengan menurunnya *mean relapse rate* dari 4,1 menjadi 1,3 relaps per tahun. Sampai akhir pengamatan, 6 pasien tidak mendapat prednison dan pada 3 pasien lainnya dosis prednison diturunkan dan hanya 1 pasien yang gagal dengan terapi MMF dan diganti dengan siklofosfamid.²⁷

Okada dkk. 2004 melaporkan pemberian MMF pada 6 anak sindrom nefrotik relaps sering dengan gambaran patologi anatomi kelainan minimal yang sudah diterapi dengan steroid, siklosporin, dan siklofosfamid. MMF diberikan dengan dosis 750-1.000 mg/m²/LPB/hari. Pada ke-6 pasien ini terjadi penurunan angka relaps dari (1,6 ± 0,8) menjadi (0,5 ± 0,8) setelah terapi MMF meskipun siklosporin sudah dihentikan dan prednison diturunkan, dan 1 pasien resisten terhadap MMF.²⁸ Barletta dkk. (2003) melaporkan rerata relaps sebelum dan saat pemberian MMF turun dari (2,85 ± 0,4) menjadi (1,07 ± 0,3) per tahun, dan perbedaan ini bermakna secara statistik.²⁴ Novak dkk. (2005) melaporkan penggunaan MMF pada 21 pasien sindrom nefrotik yang terdiri dari 17 sindrom nefrotik dependen steroid dan 4 sindrom nefrotik toksik steroid yang berumur (8,2 ± 4,4) tahun pada saat MMF diberikan. MMF diberikan selama (0,2 - 2,5) tahun. Dengan pemberian MMF, terjadi penurunan angka relaps secara bermakna dari (0,81 ± 0,41) menjadi (0,47 ± 0,43) per bulan, dan lamanya remisi setelah pemberian MMF hingga relaps pertama 3,8 ± 4,2 bulan. Dua anak bebas relaps selama > 1 tahun tanpa mendapat obat apapun, 1 pasien remisi dalam 6 bulan selama mendapat MMF dan tetap remisi selama 6 bulan meskipun MMF sudah dihentikan. Pada 12 pasien, terdapat penurunan angka relaps > 50%, namun terdapat juga pasien yang tidak mengalami penurunan angka relaps pada 5 anak. Pada pasien yang sudah dihentikan pemberian MMF, angka relaps selama pengamatan (1,2 ± 0,5) tahun sebesar (0,24 ± 0,17) yang berarti tidak ada fenomena rebound bila MMF dihentikan.¹⁵

Pada pemberian MMF, dapat juga terjadi relaps tetapi pada sebagian besar pasien ini didapatkan kadar

asam mikofenolat dalam darah < 2,5 µg/ml. Dengan menggunakan nilai 2,5 µg/ml sebagai titik potong kadar asam mikofenolat dalam darah, terbukti bahwa risiko relaps pada pasien dengan kadar asam mikofenolat < 2,5 µg/ml akan mengalami relaps 2 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan kadar asam mikofenolat > 2,5 µg/ml. Selain itu, kemungkinan terjadinya remisi tanpa relaps setelah 3 bulan dan 6 bulan adalah 76% dan 51%, dan kemungkinan ini semakin rendah jika kadar asam mikofenolat < 2,5 µg/ml, yaitu 50% dan 33% setelah 3 bulan dan 6 bulan pengobatan, sedangkan kemungkinan terjadinya relaps setelah penghentian MMF sebesar 47%.³

Pemberian mikofenolat mofetil pada sindrom nefrotik resisten steroid

Mikofenolat mofetil telah digunakan sebagai terapi sindrom nefrotik resisten steroid. MMF monoterapi dapat menyebabkan remisi total dan mengubah keadaan sindrom nefrotik resisten steroid menjadi responsif steroid. Chandra dkk. 2000 melaporkan pemberian MMF pada seorang anak dengan sindrom nefrotik sejak umur 2 1/2 tahun dengan gambaran patologi anatomi GSFS yang tidak responsif terhadap prednison. Sejak itu pasien sering mengalami relaps dan mendapat siklofosfamid, metilprednisolon intravena, siklosporin A, dan enalapril. Setelah didiagnosis sindrom nefrotik resisten steroid pasien diterapi dengan monoterapi MMF yang dosisnya dinaikkan secara bertahap. Enam bulan kemudian, rasio Up/c urin turun dari 1,3 menjadi 0,11, kolesterol turun dari 241 mg/dl menjadi 187 mg/dl, dan kreatinin serum normal. Pasien tetap dalam keadaan remisi selama 14 bulan dengan pertumbuhan yang normal tanpa efek samping steroid. Kemudian pasien mengalami relaps sewaktu masih mendapat MMF, dan diterapi dengan metilprednisolon intravena dan MMF yang menyebabkan remisi.¹⁴

Voznosenskaya dkk. 2004 melaporkan 8 anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid berumur 11,6 ± 0,87 tahun pada saat pemberian MMF, dengan gambaran patologi anatomi GSFS pada 3 pasien, glomerulonefritis mesangial proliferasif 4 pasien, dan glomerulonefritis kresentik pada 1 pasien. Pasien sudah diterapi dengan metilprednisolon puls, siklofosfamid, dan siklosporin. MMF diberikan dengan rerata dosis 1000 mg/m²/hari selama 12-24 bulan. Selain MMF

diberikan juga inhibitor enzim konvertase angiotensin serta prednisolon dengan dosis yang ditapering. Setelah pengobatan, 2 pasien mengalami remisi total, 3 pasien mengalami remisi partial, 3 pasien dengan penurunan kadar proteinuria, dan 1 pasien tidak responsif.²⁹

Okada dkk. 2004 melaporkan 1 anak sindrom nefrotik resisten steroid dengan gambaran patologi anatomi GSFS dan sudah diterapi dengan siklosporin dengan hasil yang tidak memuaskan. Pemberian MMF dapat menyebabkan remisi total meskipun steroid telah dihentikan.²⁸ Mendizabal dkk., (2005) memberikan MMF pada 5 anak sindrom nefrotik resisten steroid dengan gambaran histologis GSFS. Hasilnya, 2 pasien mengalami remisi (1 remisi partial dalam 6 bulan dan 1 remisi total setelah 1 tahun) dan 3 resisten terhadap MMF, 2 pasien diterapi dengan antiproteinurik dan 1 berlanjut menjadi gagal ginjal kronik.³

Mikofenolat mofetil dapat menurunkan jumlah perawatan. Montane dkk. (2003) melaporkan pemberian MMF yang dikombinasi dengan inhibitor angiotensin pada 9 anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid dengan gambaran patologi anatomi GSFS. Awitan terjadinya sindrom nefrotik adalah 2 hingga 15 tahun (rerata $9,2 \pm 5,4$ tahun). Pasien sudah diterapi dengan steroid dosis tinggi, siklosporin, takrolimus, siklofosamid, atau klorambusil dengan hasil yang tidak memuaskan. Mikofenolat mofetil diberikan dengan dosis 250 hingga 500 mg/m²/luas permukaan badan per hari (maksimum 2 gram per hari) setelah metilprednisolon infus dosis 15 mg/kgbb sekali seminggu, selama 4-8 minggu. Diberikan juga inhibitor enzim konvertase angiotensin (enalapril atau kaptopril) atau inhibitor reseptor angiotensin II (losartan atau kandesartan). Hasil pengobatan menunjukkan edema menghilang pada semua pasien dalam 2 bulan pengobatan, 3 pasien mengalami remisi total dan 6 mengalami remisi parsial setelah 6 bulan, dan jumlah perawatan turun dari 4 kali menjadi 1 kali per tahun. Fungsi ginjal tetap stabil pada 8 pasien dan 1 pasien mengalami penurunan fungsi ginjal menjadi gagal ginjal terminal karena tidak teratur berobat. Rerata LFG sebelum dan 24 bulan setelah pemberian MMF adalah (118 ± 35) ml/mnt/1,73 m² dan (104 ± 37) ml/mnt/1,73 m². Proteinuria yang diukur dengan rasio Up/c turun dari ($13,6 \pm 6$) menjadi ($3,5 \pm 2$) setelah 6 bulan dan menjadi 4 ± 3 setelah 24 bulan. Protein serum meningkat menjadi normal meskipun rerata albumin masih < 3 g/dl pada bulan ke-24. Selain itu, metabolisme lemak, kolesterol, dan trigliserida

plasma mengalami perbaikan secara bermakna pada semua pasien. Efek samping steroid juga berkurang. Menghilangnya edema dan penurunan jumlah perawatan merupakan respons klinik yang sangat bermakna pada pemberian kombinasi MMF dan inhibitor angiotensin.¹⁷

Dosis mikofenolat mofetil

Preparat MMF sudah sering digunakan, tetapi belum ada konsensus mengenai dosis MMF pada pengobatan kelainan ginjal, sehingga dosis yang digunakan sebagai terapi sama dengan dosis yang digunakan pada transplantasi ginjal.³ Filler dkk. 2003 memberikan MMF dengan dosis 850-900 mg/m² LPB/hari atau 22 mg/kgbb, dengan rentang dosis 17-42 mg/kgbb/hari.²² *The Pediatric MMF study group* menganjurkan dosis MMF 15-30 mg/kgbb atau 600 mg/m² LPB/hari.¹¹ Barletta dkk. (2003) memberikan MMF dengan dosis inisial 800 mg/m² LPB/hari dan dinaikkan secara titrasi hingga 1200 mg/m² LPB/hari, bila lekosit $> 4.000/\text{ul}$.¹⁹ Mendizabal dkk. 2005 menggunakan dosis inisial 600 mg/m²/12 jam yang diikuti dengan pengukuran kadar asam mikofenolat dalam darah sebagai penentuan dosis hingga tercapai kadar 2,5-5.0 µg/ml.³ Dosis maksimal MMF adalah 1g/dosis diberikan 2 kali sehari atau 2 g per hari.^{15,16} Pada umumnya MMF diberikan dengan dosis 500 - 1200 mg/m² LPB/hari 2 kali sehari.

Efek samping dan interaksi Mikofenolat mofetil

Umumnya MMF dapat ditoleransi dan efek samping yang timbul biasanya ringan tanpa memerlukan pengobatan. Efek samping MMF yang paling sering adalah gangguan gastrointestinal seperti muntah dan diare, dan kelainan hematologis seperti leukopenia.⁹ Mendizabal dkk. 2005 tidak mendapatkan efek samping yang berarti yang menyebabkan penghentian pemberian MMF meskipun beberapa pasien mengalami gangguan saluran cerna ringan.³ Selama pemberian MMF, Chandra dkk. 2000 tidak menemukan gangguan saluran cerna, leukopenia, atau peningkatan enzim hati.¹⁴

Novak dkk. 2005 melaporkan efek samping ringan berupa diare yang hilang dengan sendirinya

tanpa pengobatan,¹⁵ dan Okada dkk. 2004 melaporkan gangguan saluran cerna ringan pada 2/6 pasien.²⁸ Briggs dkk. 1998 melaporkan peningkatan enzim hati, gastritis berat dan diare pada 3 di antara 30 pasien.¹⁰ Jacgz-Aigrain dkk. 2000 melaporkan gangguan gastrointestinal berupa nyeri abdomen, diare, mual, dan muntah pada 5 dari 9 pasien. Pada 1 pasien terjadi anoreksia berat, penurunan berat badan, diare, dan pada 4 pasien terjadi nyeri abdomen yang mengalami perbaikan setelah dosis dikurangi atau obat dihentikan.¹⁶ Filler dkk. 2003 melaporkan diare pada 1/15.²³ Barletta dkk. 2003 melaporkan efek samping sakit perut, diare, malaise, dan splenomegali pada 2/14 pasien.²⁴

Kejadian infeksi dapat meningkat terutama sepsis oleh virus sitomegalo.⁹ Barletta dkk. 2003 tidak menemukan efek samping leukopenia dan infeksi²⁴ dan Okada dkk. 2004 tidak menemukan leukopenia.²⁸ Filler dkk. 2003 melaporkan leukopenia pada 1/15, dan infeksi virus berat pada 2/15 pasien.²³ Novak dkk. 2005 melaporkan 1 pasien mengalami infeksi varisela-zoster sehingga MMF dihentikan.¹⁵

Efek lain MMF yang ditemukan adalah penurunan rerata klirens kreatinin dari 183 ml/menit/1,73m² menjadi 166 ml/menit/1,73m², penurunan rerata trombosit dari 320.346 menjadi 263.308/mm³, dan leukosit dari rerata 12.307 menjadi 8.041/mm³, tetapi semuanya masih dalam keadaan normal, dan tidak ada pasien dengan trombosit < 150.000/mm³ dan leukosit < 4.000/mm³.³ Meskipun disebutkan bahwa eritropoiesis tidak dipengaruhi oleh MMF, telah dilaporkan terjadinya anemia setelah pemberian MMF. Arbeiter dkk. 2000 melaporkan terjadinya aplasia eritroid setelah pemberian MMF.¹⁹ Limfoma pernah dilaporkan terjadi setelah 6 bulan pemberian MMF.¹⁰ Akne konglobat juvenil sebagai efek samping MMF dilaporkan oleh Gellerman dan Quercfeld (2004).²⁵

Dosis MMF dikurangi 25% sampai 33% bila terdapat gejala gastrointestinal yang berat atau persisten, dan MMF dihentikan untuk sementara bila jumlah leukosit < 4.000/ul, terjadi demam tinggi, atau gejala gastrointestinal yang tidak dapat ditanggulangi. Pemberian MMF dihentikan seterusnya jika enzim hati meningkat > 2 kali batas atas nilai normal tanpa sebab lain atau jika terjadi keganasan.¹²

Antasid aluminium dapat menghambat absorpsi MMF. Kolestiramin dapat menurunkan kadar asam

mikofenolat plasma, mungkin karena mengikat asam mikofenolat dalam usus. Dengan demikian sebaiknya dihindari pemberian MMF bersamaan dengan antasid dan kolestiramin. Asiklovir dan gansiklovir dapat berkompetisi dengan asam mikofenolat glukuronida untuk sekresi tubular sehingga meningkatkan kadar asam mikofenolat glukuronida dan antivirus tersebut dalam darah.⁹

Penutup

Mikofenolat mofetil adalah immunosupresan baru yang menghambat enzim *inosine monophosphate dehidrogenase* (IMPDH) pada sintesis purin. Pada sindrom nefrotik relaps sering, dependen steroid, dan resisten steroid MMF dapat menginduksi dan mempertahankan remisi, menyebabkan keadaan resisten steroid menjadi responsif steroid, menurunkan *rate* dan risiko relaps, dan menurunkan terpaparnya pasien terhadap steroid dan siklosporin. Mikofenolat mofetil efektif dan aman sebagai terapi sindrom nefrotik bermasalah pada anak dan dapat digunakan sebagai terapi alternatif terhadap obat alkilating atau siklosporin.

Daftar Pustaka

1. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Webb N, Postlethwaite RJ, penyunting. Clinical paediatric nephrology, edisi ke-3. New York; Oxford University Press; 2003.h.341-66.
2. Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric nephrology, edisi ke-5. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2004.h.557-74.
3. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:14-9.
4. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. *Archs Dis Child* 1994; 70:151-7.
5. Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome. Indian *Pediatr Nephrol Group*, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics*, 2001;38:975-86.

6. Alatas H, Tambunan T, Trihono, PT, Pardede, SO. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Unit Kerja Koordinasi Nefrologi IDAI, 2005.
7. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 7:556-9.
8. Bakker WW, van Luijk WHJ. Do circulating factors play a role in the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 1989; 3:341-9.
9. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.
10. Briggs A, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful treatment of glomerular disease with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:213-7.
11. Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:250-7.
12. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, dkk. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098-114.
13. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL. dkk. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1156-62.
14. Chandra M, Susin M, Abithol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:224-6
15. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1265-8.
16. Jacqz-Aigrain E, Shaghghi EK, Baudouin V, Popon M, Zhang D, Maisin A, dkk. Pharmacokinetics and tolerance of mycophenolate mofetil in renal transplant children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:95-9.
17. Montane B, Abithol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruolo. Novel therapy of glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:772-7.
18. Bayazit AK, Bayazit Y, Noyan A, Gonlusen G, Anarat A. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine in obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:100-4.
19. Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E, Muller T, Hofmeister F, Bidmon B, dkk. Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:195-7.
20. Briggs A, Choi MJ, Gimenez LF, Scheel PJ Jr. Treatment of primary glomerulopathies (1^oGN) with mycophenolate mofetil (abstrak). Abstract of the ASN 31st Annual Meeting, Oktober 1998. Philadelphia. 1998: 437
21. Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tonshoff B, dkk. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:978-84.
22. David-Neto E, Araujo LMP, Sumita NM, Mendes ME, Castro MCR, Alves CF, dkk. Mycophenolic acid pharmacokinetics in stable pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:266-72.
23. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, Lepage N, Franke D, Mai I, dkk. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:445-9.
24. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-7.
25. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:101-4.
26. Hogg RJ, Fitzgibbon L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, dkk. Clinical trial of mycophenolate mofetil (MMF) for frequent relapsing nephrotic syndrome in children. Abstract. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:C66: OFC18.
27. Al-Akash SA, Al-Makadma AS. Mycophenolate mofetil (MMF) is effective in steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic children. Abstract. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:C93: P002.
28. Okada M, Yagi K, Yanagida H, Kuwajima H, Tabata N, Sugimoto K, Takemura T. Therapeutic effects of mycophenolate mofetil (MMF) on multidrug-resistant intractable nephrotic syndrome. Abstract. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:C102:P042.
29. Voznosenskaya T, Sergeeva T, Varshavskiy V, Tsyigin A. Effect of mycophenolate mofetil in nephrotic children. Abstract. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:C220:P514.