

## PROFIL TERAPI IMUNOSUPRESAN PADA PASIEN ANAK DENGAN LUPUS NEFRITIS

Aghnia Fuadatul Inayah<sup>1\*</sup>, Lilik Yusetyani<sup>2</sup>, Putra Adi Purnama<sup>1</sup>, Nabilah Utari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang

<sup>2</sup> Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang

\*Email: aghniainayah@umm.ac.id

### Abstrak

#### Keywords:

Lupus nefritis, imunosupresan, anak, terapi, SLE

Lupus nefritis merupakan komplikasi serius dari systemic lupus erythematosus (SLE) dan menyerang organ ginjal. Lupus nefritis adalah penyakit autoimun yang awalnya dimediasi oleh autoantibodi kemudian membentuk ikatan antara kompleks imun dengan jaringan sehingga menyebabkan organ dan sel mengalami kerusakan. Lupus nefritis ditandai dengan munculnya proteinuria yang persisten. Sebanyak 37-82% pada anak-anak dengan SLE berkembang menjadi lupus nefritis. Target terapi pasien SLE adalah mencegah terjadinya kekambuhan dan kerusakan organ serta meminimalisir efek samping obat. Mencegah kekambuhan pada pasien SLE perlu diberikan obat-obat imunosupresif yang menekan disregulasi sistem imun. Pemberian terapi imunosupresan berupa steroid, MMF dan klorokuin terbukti aman. Pemberian metilprednisolon dengan dosis sangat tinggi hingga 1000 mg sehari secara intravena bertujuan untuk menekan aktivitas sel imun. Tidak hanya itu, pemberian terapi imunosupresan secara kombinasi memberikan mempercepat proses remisi, seperti dengan pemberian MMF dan klorokuin yang sudah terbukti aman. MMF dengan dosis hingga 1g/hari memberikan efektivitas yang baik. Sementara klorokuin, telah disetujui FDA sebagai terapi lupus nefritis yang sebelumnya sering digunakan sebagai antimalaria. Klorokuin dilaporkan dapat mencegah kerusakan ginjal dengan menekan kerja dari sel-sel imun.

### 1. PENDAHULUAN

Lupus nefritis merupakan komplikasi serius dari systemic lupus erythematosus (SLE) dan menyerang organ ginjal. Lupus nefritis adalah penyakit autoimun yang awalnya dimediasi oleh autoantibodi kemudian membentuk ikatan antara kompleks imun dengan jaringan sehingga menyebabkan organ dan sel mengalami kerusakan (1,2). Lupus nefritis ditandai

dengan munculnya proteinuria yang persisten (0,5 g per hari atau lebih besar dari 3+ bila menggunakan dipstick) dan/atau terdapat sel darah merah, granular, tubular, atau campuran (3,4). Kriteria tambahan yang dapat digunakan adalah sampel biopsi ginjal yang menunjukkan glomerulonefritis. Hal itu dikarenakan tingkat keparahan nefritis tidak selalu berkorelasi dengan keparahan tanda dan

gejala klinis, tetapi jarang dilakukan pada praktik klinis (5). Tingkat morbiditas dan mortalitas pada pasien lupus nefritis cukuplah tinggi. Sekitar 50-70% pada orang dewasa dan 37-82% pada anak-anak dengan SLE berkembang menjadi lupus nefritis. Sementara itu, tanda klinis lupus nefritis yang muncul hanya terjadi pada 25-40% pasien (6).

Munculnya SLE dilatarbelakangi oleh faktor genetik yang dapat dipicu oleh kondisi lingkungan (4). Abnormalitas sistem imun dapat berupa (1) sel T dan sel B yang menjadi autoreaktif, (2) pembentukan sitokin dan mediator inflamasi yang berlebihan, (3) hilangnya regulasi kontrol pada sistem imun diantaranya adalah hilangnya kemampuan membersihkan antigen maupun sitokin dalam tubuh, menurunnya kemampuan mengendalikan proses apoptosis, dan sel T yang mengenali molekul tubuh sebagai antigen. Akibat dari abnormalitas imun ini terbentuk berbagai antibodi yang dikenal sebagai autoantibodi. Antibodi yang terbentuk dapat membentuk kompleks imun, kompleks imun ini akan terdisposisi pada jaringan atau organ tertentu yang akhirnya akan menimbulkan gejala inflamasi atau kerusakan jaringan (2,7). SLE memiliki risiko kematian yang tinggi hingga 67% (8). Tingkat keparahan dan manifestasi penyakit tersebut dapat diberikan terapi farmakologis yang sesuai dan berlangsung seumur hidup. Target terapi pasien SLE adalah mencegah terjadinya kekambuhan dan kerusakan organ serta meminimalisir efek samping obat. Mencegah kekambuhan pada pasien SLE perlu diberikan obat-obat immunosupresif yang menekan disregulasi sistem imun, seperti glukokortikoid, metotreksat, azatriopin, mikofenolat dan siklofosfamid (9).

Penelitian mengenai profil terapi immunosupresan pada pasien lupus nefritis sebagai terapi yang sangat penting karena tingkat mortalitas yang cukup tinggi. Terapi tersebut tidak boleh terputus untuk mencegah kekambuhan (10). Oleh sebab itu, dilakukan penelitian ini untuk menganalisis profil terapi immunosupresan pada pasien lupus nefritis sehingga dapat

digunakan sebagai bahan evaluasi penggunaan obat di rumah sakit. Selain itu, dapat digunakan untuk mempertimbangkan persediaan obat-obat immunosupresan mengingat lupus nefritis merupakan penyakit yang jarang namun membunuh dengan cepat bila tidak ditekan progresivitas penyakitnya.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif observasional. Penelitian dilaksanakan pada tahun 2019. Data penelitian dikumpulkan selama bulan Juli hingga September 2018 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terutama di SMF Pediatri. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien usia  $\leq 18$  tahun yang didiagnosis lupus nefritis dan mendapat terapi immunosupresan. Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 21 pasien. Jumlah data tersebut diperoleh mengingat kasus penyakit lupus nefritis cukup jarang terjadi akan tetapi memiliki urgensi dalam pemberian terapi. Data yang diperoleh diolah menggunakan Microsoft Excel. Setelah itu, dilakukan rekapitulasi data dan disajikan dalam bentuk tabel. Penyajian data dalam bentuk tabel berupa data demografi pasien dan profil terapi immunosupresan yang kemudian dibahas dengan ditunjang oleh literatur yang ada.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini diperoleh berupa data demografi pasien dan profil terapi berupa jenis terapi immunosupresan beserta regimen dosisnya.

### 3.1. Demografi Pasien

Dari 21 sampel diperoleh data demografi berupa jenis kelamin, usia, BMI (*Body Mass Index*) dan kondisi kekambuhan/*relaps*, seperti pada Tabel 1. Jenis kelamin pasien yaitu laki-laki (52%) yang lebih banyak dibanding perempuan. Pada beberapa penelitian menyatakan bahwa dari 37-82% anak-anak yang terdiagnosis lupus nefritis sebanyak 80% pasien adalah perempuan (5,6). Sementara itu, rasio terjadinya lupus nefritis di Indonesia antara perempuan dan laki-laki sebesar 3 : 1 (11). Usia pasien

paling banyak pada rentang 12-18 tahun (52%). Usia pasien lupus nefritis pada anak ditemukan dalam rentang usia 6-18 tahun. Ini sesuai dengan studi Sinha and Raut (2014) dan Oktadianto *et al.* (2014) bahwa insiden terjadinya lupus mulai muncul pada usia rata-rata antara 10 - 12 tahun serta jarang terjadi di bawah usia 5 tahun (5,11). Pada referensi lain juga menyebutkan sekitar 15-20% lupus nefritis terjadi sebelum usia 16 tahun yaitu kisaran usia 6-16 tahun (12). Perkembangan penyakit lupus nefritis dari 21 pasien terdapat 6 pasien yang mengalami *relaps*, sementara lainnya adalah pasien yang baru didiagnosa lupus nefritis.

**Tabel 1.** Demografi Pasien Lupus Nefritis

Demografi Pasien		Sampel (N=21)	
		Jumlah (orang)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	11	52
	Perempuan	10	48
Rentang usia	6-<12 tahun	10	48
	12-18 tahun	11	52
BMI (Body Mass Index)	<i>Underweight</i>	6	29
	<i>Healthy weight</i>	12	57
	<i>Overweight</i>	3	14
Kondisi penyakit	Pasien <i>relaps</i>	6	29
	Pasien baru	15	71

### 3.2. Profil Terapi Imunosupresan

Profil terapi lupus nefritis pada anak yang didapatkan merupakan terapi kombinasi yaitu glukokortikoid, mikofenolat mofetil (MMF) dan juga klorokuin, seperti Tabel 2.

**Tabel 2.** Profil Terapi Imunosupresan Lupus Nefritis

Regimen Terapi	Jumlah pasien
Metilprednisolon 1x500 mg iv	3
Metilprednisolon 1x750 mg iv	4
Metilprednisolon 1x1000 mg iv	14
Prednison 1x20 mg po	7
Prednison 1x30 mg po	11
MMF 2x360 mg po	12
MMF 2x540 mg po	2
Klorokuin 1x75 mg po	2
Klorokuin 1x125 mg po	11

Terapi imunosupresan yang diperoleh pasien lupus terdapat golongan glukokortikoid dan imunosupresan lainnya. Glukokortikoid (GC) dapat memberikan meredakan gejala dengan cepat, tetapi tujuan jangka menengah dan panjang adalah meminimalkan dosis harian hingga  $\leq 7,5$  mg / hari setara prednisone atau untuk menghentikannya (9). Pemberian paling banyak adalah metilprednisolon 1x1000 mg iv yang merupakan pemberian dosis sangat tinggi menggunakan *syringe pump*. Pemberian dosis sangat tinggi tersebut adalah upaya dalam mencegah progresifitas penyakit yang cukup cepat. Efek metilprednisolon dengan dosis sangat tinggi mampu menekan kerja dari imunitas tubuh yang berlebih. Pemberian dosis metilprednisolon yaitu lebih dari 250 mg per hari selama tidak lebih dari 5 hari (13). Pasien yang telah memperoleh metilprednisolon dosis tinggi umumnya akan dilanjutkan dengan pemberian prednisone oral dosis tinggi sebagai terapi pemeliharaan dan bertujuan mencegah terjadinya kekambuhan/*relaps* (14). Pemberian terapi imunosupresan pada penyakit lupus sering kali diberikan dengan kombinasi imunosupresan lainnya, seperti MMF maupun klorokuin (15).

Mikofenolat mofetil (MMF) adalah imunosupresan kuat dan memiliki efektivitas yang baik pada lupus ginjal dan non-ginjal (9,16). Regimen dosis yang paling banyak digunakan yaitu MMF 2x360 mg po. Pemberian dosis tinggi MMF untuk pasien lupus nefritis yaitu bisa sampai 1g/hari. MMF telah terbukti aman sebagai terapi imunosupresan lupus nefritis. Terapi MMF yang dikombinasi dengan steroid membuat tingkat remisi lebih tinggi (17). Tidak hanya MMF, imunosupresan lainnya yaitu klorokuin.

Klorokuin telah disetujui oleh FDA sebagai terapi lupus nefritis. Klorokuin sendiri merupakan obat antimalaria yang dalam mekanismenya mengurangi

peradangan masih belum jelas (18). Pada penelitian ini regimen terapi yang paling banyak digunakan yaitu klorokuin 1x125 mg po. Klorokuin bersifat lipofilik, merupakan basa lemah yang mudah melewati membran sel dan menjadi vesikel intraseluler asam, termasuk lisosom. Secara khusus, klorokuin mampu mengubah stabilitas lisosom, menekan presentasi antigen, menghambat prostaglandin dan sintesis sitokin, dan memengaruhi sinyal *Toll-like receptor* (TLR) serta aktivasi leukosit (18,19). Pemberian klorokuin sebagai terapi lupus dilaporkan dapat melindungi ginjal dari mekanisme kerusakan melalui penekanan kerja sel-sel imun tubuh (20). Dengan demikian, klorokuin menjadi salah satu alternatif terapi lupus nefritis yang cukup poten. Lalu, pemberian terapi immunosupresan secara kombinasi menunjukkan perbaikan kondisi atau kondisi remisi pasien lebih cepat terjadi bila dibandingkan dengan terapi tunggal (15).

#### 4. KESIMPULAN

Profil terapi pasien anak dengan lupus nefritis diberikan terapi immunosupresan yaitu steroid, MMF dan klorokuin. Terapi kombinasi immunosupresan juga diyakini dapat mempercepat proses remisi pasien dibandingkan hanya diberikan secara tunggal.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan Terima kasih kepada RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terutama di SMF Pediatri..

#### REFERENSI

- [1] Sterner RM, Hartono SP, Grande JP. Pathogenesis of Lupus Nephritis Rosaliec Access. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):1–14.
- [2] Wiener C, Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. *Harrisons Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review 18th Edition* [Internet]. 2012. 480 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=T6fPnY2I5IEC&pgis=1>
- [3] Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857–60.
- [4] Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825–35.
- [5] Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol*. 2014;3(2):16.
- [6] Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małdyk J, Pańczyk-Tomaszewska M. Lupus nephritis in children - 10 years' experience. Vol. 41, *Central European Journal of Immunology*. 2016. p. 248–54.
- [7] Rekvig OP, Thiyagarajan D, Pedersen HL, Horvei KD, Seredkina N. Future Perspectives on Pathogenesis of Lupus Nephritis: Facts, Problems, and Potential Causal Therapy Modalities. *Am J Pathol* [Internet]. 2016;186(11):2772–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.026>
- [8] Kemenkes RI. Pusdatin Hipertensi. Infodatin Kementerian Kesehatan [Internet]. 2014;(Hipertensi):1–7. Available from: [https://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjIzfdJsYPKAhVSA44KHUmSDasQFggZMAA&url=http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-hipertensi.pdf&usg=AFQjCNHWLiHi eCeL1Ksg4Tr\\_yx](https://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjIzfdJsYPKAhVSA44KHUmSDasQFggZMAA&url=http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-hipertensi.pdf&usg=AFQjCNHWLiHi eCeL1Ksg4Tr_yx)
- [9] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.
- [10] Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(8):483–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017>

- 85
- [11] Oktadiano L, Prasetyo RV, Soemyarso NA, Noer MS. Predictors of mortality in children with lupus nephritis. *Paediatr Indones*. 2014;54(6):338.
- [12] Jebali H, Hajji M, Rais L, Hamida F Ben, Beji S, Zouaghi MK. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: A review of 43 patients. *Pan Afr Med J*. 2017;27:1–10.
- [13] Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1145–53.
- [14] Galbraith L, Manns B, Hemmelgarn B, Walsh M. The Steroids In the Maintenance of remission of Proliferative Lupus nephritis (SIMPL) pilot trial. *Can J Kidney Heal Dis*. 2014;1(1):1–9.
- [15] An Y, Zhou Y, Bi L, Liu B, Wang H, Lin J, et al. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1047–54.
- [16] Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: Results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):1–7.
- [17] Furuto Y, Kawamura M, Namikawa A, Takahashi H, Shibuya Y. Efficacy of High-Dose Mycophenolate Mofetil in Multitarget Therapy for Lupus Nephritis: Two Consecutive Case Reports. *Cureus*. 2020;12(1):1–8.
- [18] Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011;7(12):718–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.150>
- [19] An N, Chen Y, Wang C, Yang C, Wu ZH, Xue J, et al. Chloroquine Autophagic Inhibition Rebalances Th17/Treg-Mediated Immunity and Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):412–22.
- [20] Imaizumi T, Hayakari R, Matsumiya T, Yoshida H, Tsuruga K, Watanabe S, et al. Chloroquine attenuates TLR3/IFN- $\beta$  signaling in cultured normal human mesangial cells: A possible protective effect against renal damage in lupus nephritis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2017;27(6):1004–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2017.1289646>