

INFEKSI VARISELA PADA SINDROM NEFROTIK



Mia Milanti Dewi

Dedi Rachmadi

Januari 2009

**Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Hasan Sadikin
Bandung**

DAFTAR ISI

	Halaman
PENDAHULUAN	1
PERAN SISTEM IMUN PADA SINDROM NEFROTIK	2
EFEK KORTIKOSTEROID TERHADAP SISTEM IMUN	3
PERUBAHAN SISTEM IMUN PADA INFEKSI VIRUS	6
VARISELA	6
VARISELA PADA PENDERITA SINDROM NEFROTIK	7
PENGOBATAN SINDROM NEFROTIK YANG TERINFEKSI VARISELA	7
VAKSINASI VARISELA PADA SINDROM NEFROTIK	9
KESIMPULAN	9
DAFTAR PUSTAKA	9

INFEKSI VARISELA PADA SINDROM NEFROTIK

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) jarang terjadi pada anak tapi merupakan salah satu penyebab tersering gagal ginjal kronik.^{1,2} Insidensinya adalah 2 – 7/ 100.000 anak tiap tahunnya pada anak kurang dari 18 tahun. ¹⁻⁶ Di Negara berkembang insidensinya lebih tinggi.⁵ Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun.⁵ Puncak usia awitan terjadinya SN pada usia 2 – 3 tahun, 50% terjadi pada rentang usia 1- 4 tahun dan 75% terjadi sebelum usia 10 tahun.³ Perbandingan anak laki-laki dan perempuan adalah 2 : 1.⁵ 90% merupakan SN idiopatik dan 5% disebabkan oleh penyakit dasar seperti lupus eritematosus sistemik, henoch schonlein purpura,amiloidosis dan infeksi virus (HIV, parvovirus B19, hepatitis B dan C).⁶

Sindrom nefrotik adalah suatu sindrom klinik dengan gejala proteinuria masif (≥ 40 mg/m²/LPB/jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu > 2 mg/kg atau disptik $\geq 2+$), hipoalbuminemia $\leq 2,5$ g/dL, edema dan dapat disertai hiperkolesterolemia.¹⁻⁴ Patofisiologi SN masih banyak diketahui, namun pada kelainan minimal diduga adanya disfungsi sel T menyebabkan gangguan permeabilitas di glomerulus.²

SN merupakan penyakit imunodefisiensi yang meningkatkan kemungkinan terjadinya berbagai macam infeksi.⁷ Bahkan manifestasi infeksi akan terlihat lebih berat. Sebagian besar SN memberikan respon yang baik pada pemberian kortikosteroid.¹ Penggunaan steroid dalam jangka waktu lama akan menyebabkan terganggunya sistem imun tubuh dan memperberat keadaan infeksinya. Di Indonesia dengan keadaan sanitasi lingkungan yang kurang baik menyebabkan infeksi virus mudah menjadi wabah. Salah satu contoh virus yang sering menjadi wabah adalah virus varisela. Imunisasi varisela bukan merupakan program pemerintah sehingga masyarakat tidak selalu mendapatkan imunisasi varisela tersebut. Sehingga bila varisela terjadi pada pasien SN maka akan menjadi lebih berat.

Hubungan antara varisela dan penyakit ginjal pertama kali diperkenalkan oleh Henoch pada tahun 1884.⁸ Beberapa kasus SN yang terkena varisela/herpes zoster telah dilaporkan.⁸⁻⁹ *American academy of pediatrics* mengungkapkan bahwa penggunaan steroid merupakan faktor risiko terjadinya varisela yang berat.¹⁰ Di satu pihak infeksi virus seperti varisela, herpes,campak akan bermanifestasi berat namun di pihak lain dilaporkan adanya percepatan remisi.⁹⁻¹⁰ Karena

kontroversi ini dan seringnya terjadi infeksi virus maka referat ini diajukan agar penanganan menjadi lebih baik.

Karena varisela dapat menurunkan sistem imun maka pada referat ini akan dibahas mengenai peran sistem imun pada SN, efek kortikosteroid pada sistem imun, perubahan sistem imun pada infeksi virus, varisela, varisela pada SN, pengobatan varisela/herpes zoster pada SN dan vaksinasi varisela pada SN.

PERAN SISTEM IMUN PADA SINDROM NEFROTIK⁴

Patogenesis terjadinya SN masih belum sepenuhnya dimengerti, namun dari berbagai penelitian menunjukkan bukti adanya gangguan sistem imun terutama *cell mediated immunity* (CMI).⁶

Bukti-bukti yang menunjukkan kelainan imunologi pada SN adalah:¹

1. Berkaitan dengan atopi
2. Terjadinya SN pada penderita Hodgkin (keganasan pada sel T)
3. Respon yang baik terhadap obat immunosupresif
4. Remisi dapat dipercepat oleh infeksi virus
5. Peningkatan konsentrasi neopterin serum¹¹

Neopterin merupakan produk dari biopterin (koenzim transmitter sel saraf) yang disintesa oleh monosit dan makrofag.¹¹ Kadar neopterin dalam cairan tubuh akan meningkat bila sel T dan makrofag teraktivasi.¹¹

Hubungan SN dengan atopi

Riwayat atopi terjadi sebanyak 34 -60% pada penderita SN.¹ Di tahun 1959,Hardwicke menemukan adanya SN yang berhubungan dengan hipersensitif terhadap debu.^{1,4} Kemudian menemukan banyak pasien SN yang terjadi setelah adanya reaksi alergi terhadap allergen,makanan dan gigitan insektisida.⁴

Meadow dkk melaporkan adanya peningkatan plasma IgE (> 1500 IU/mL) pada 12% anak SN terutama pada SN relap frekuen.¹ Namun adanya IgE di glomerulus ginjal masih kontroversial.⁴ Pada beberapa kasus, allergen dapat menimbulkan remisi atau relaps pada pasien SN.¹

Peran sel T dan sitokin

Pada tahun 1974, Shalhoub telah mengungkapkan bahwa gangguan fungsi limfosit akan menyebabkan terjadinya kelainan minimal pada SN. Pada kelainan minimal, bila dilihat melalui mikroskop cahaya maka tidak ada perubahan pada jaringan ginjal termasuk tidak adanya tanda-tanda inflamasi, deposit kompleks imun atau sklerosis.⁴

Dari berbagai penelitian, sel T dan sitokin pada penderita SN mengalami perubahan. Frank dkk menunjukkan adanya peningkatan CD8+ pada SN dibandingkan kontrol yang sehat. Pada penderita SN yang tidak diobati, Sahali dkk menunjukkan peningkatan level NF-κB (*nuclear factor* κB) pada sel T.⁴ Berdasarkan berbagai macam metode penelitian, sitokin SN yang mengalami perubahan antara lain IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-12, TNF alfa dan CD 14.⁴

Kerusakan dinding kapiler glomerulus secara langsung oleh sitokin

Meskipun tidak ada deposit sistem imun pada glomerulus, sitokin dan faktor sirkulasi lainnya dapat merusak dinding kapiler glomerulus secara langsung melalui podosit. Peningkatan sitokin menyebabkan beberapa perubahan dan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus terhadap protein.⁴

Pada sebuah penelitian *in vitro* diketahui bahwa podosit mempunyai reseptor terhadap IL-4 dan IL-13. Dengan teraktivasinya reseptor tersebut akan menyebabkan gangguan permeabilitas kapiler glomerulus sehingga menyebabkan proteinuria.⁶

Respon terhadap obat immunosupresif

Adanya respon yang baik dengan pengobatan immunosupresif semakin membuktikan bahwa patogenesis SN dipengaruhi sistem imun. Efektifitas obat-obat tersebut dipengaruhi berbagai mekanisme lain seperti adanya efek langsung terhadap glomerulus. Podosit dan sel endotel mempunyai reseptor glukokortikoid sehingga kortikosteroid mempunyai efek langsung pada dinding glomerulus.⁴

EFEK KORTIKOSTEROID TERHADAP SISTEM IMUN

Pemberian kortikosteroid secara oral merupakan pilihan utama pengobatan SN.⁶ 90% SN memiliki respon yang baik terhadap terapi kortikosteroid.¹² Kortikosteroid memiliki anti

inflamasi yang sangat potent.¹³ Lebih dari 50 tahun banyak kontroversi mengenai penggunaan kortikosteroid ini mengingat keuntungan dan kerugiannya. Kortikosteroid banyak digunakan pada penyakit leukemia, asma, penyakit rematik dan penyakit inflamasi lainnya.¹³

Mekanisme kerja kortikosteroid:¹³

1. Efek balik negatif terhadap ACTH
2. Regulasi gula darah dan kadar glikogen dalam hati
3. Mempertahankan homeostasis elektrolit dan air
4. Mempengaruhi metabolisme protein, lemak dan purin
5. Mempertahankan fungsi kardiovaskular, sistem saraf pusat dan ginjal
6. Mempengaruhi ritme sirkadian
7. Mempertahankan kapasitas tulang dan otot
8. Proteksi tubuh terhadap stres

Glukokortikoid juga mempunyai efek farmakologi sehingga banyak digunakan pada penyakit – penyakit tertentu.¹³

Kortikosteroid menghambat produksi makrofag dan Th-1 seperti TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-12, *interferon-gamma*, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor-beta*. TNF alfa dan IL-1 akan menyebabkan peningkatan reaksi inflamasi termasuk produksi prostaglandin E2 serta kolagenasi, aktivasi limfosit T, stimulasi proliferasi fibroblast dan membuat hepar mengeluarkan reaktan fase akut.¹³ Kortikosteroid juga menghambat regulasi hormon inflamasi seperti *platelet activating factor* dan menginhibisi migrasi makrofag. Kortikosteroid akan menghambat kaskade inflamasi dan respon imun. Meskipun kortikosteroid menghambat migrasi neutrofil ke tempat inflamasi namun dia akan meningkatkan neutrofil dalam sirkulasi hingga 4 kali lipat.¹³⁻¹⁴ Efek antiinflamasi glukokortikoid dapat dilihat pada tabel 1.¹⁵

Tabel 1. Efek Antiinflamasi Glukokortikoid

• Inhibisi migrasi / adesi leukosit
• Inhibisi fungsi leukosit
- Limfosit T
- Eosinofil
- Monosit/makrofag
• Inhibisi produksi sitokin, proliferasi serta aktivasi sel inflamasi
• Inhibisi produksi dan pelepasan mediator inflamasi
- Mediator lipid (<i>platelet activating factor</i> , leukotriene, prostaglandin)
- Sitokin (TNF alfa)
- <i>Eosinophil derived cytotoxic protein</i>
• Vasokonstriksi

Sumber: Spahn¹⁵

Penggunaan kortikosteroid jangka panjang merupakan predisposisi infeksi bakteri, virus, jamur ataupun protozoa. Infeksi virus yang terjadi dapat berupa campak, varisela ataupun herpes zoster.¹⁶ Kortikosteroid dapat menyamarkan gejala dari proses infeksi tersebut.¹³ Varisela yang mengenai penderita yang menggunakan kortikosteroid jangka panjang akan bermanifestasi lebih berat.¹⁵

Golongan obat ini mempunyai berbagai macam efek samping seperti efek metabolic (hipokalemi,hiperglikemia,hiperlipidemia), supresi adrenal, sindrom cushing, menghambat pertumbuhan, osteoporosis, nekrosis tulang, miopati, katarak, diabetes mellitus, efek psikologis dan immunosupresi.¹⁵ Efek samping yang terjadi tergantung dari dosis, tipe dan lama pemberitan kortikosteroid.¹⁷

Efek samping immunosupresi terlihat dengan:¹⁵

1. Berkurangnya kadar immunoglobulin
2. Hilangnya hipersensitivitas tipe lambat
3. Infeksi (reaktivasi tuberkulosa laten, infeksi varisela yang berat)

PERUBAHAN SISTEM IMUN PADA INFEKSI VIRUS

Virus mempunyai sifat – sifat khusus diantaranya dapat menginfeksi jaringan tanpa menimbulkan respon inflamasi, berkembang biak dalam sel pejamu tanpa merusaknya, mengganggu fungsi khusus sel yang terinfeksi tanpa merusaknya secara nyata dan dapat merusak sel kemudian menghilang dari tubuh. Golongan virus herpes yang sering menyebabkan infeksi pada manusia yaitu HSV1, HSV2, VZV, CMV dan EBV. Patogenesis infeksi virus ini secara kontak langsung dan setelah infeksi primer virus ini akan menetap dalam tubuh. Untuk membatasi penyebaran virus dan mencegah reinfeksi, sistem imun harus mampu menghambat masuknya virion ke dalam sel dan memusnahkan sel yang terinfeksi.¹⁸

Respon imun terhadap virus dapat berupa respon imun humoral dengan cara netralisasi dan respon imun selular yang melibatkan sel T sitotoksik, sel NK, ADCC dan interaksi dengan MHC kelas 1. Sel T sitotoksik mampu mendeteksi virus melalui reseptor terhadap antigen virus sekalipun struktur virus telah berubah.¹⁸

VARISELA (chickenpox atau cacar air)¹⁹⁻²¹

Varisela disebabkan oleh varicella zoster virus (VZV), biasanya menyerang anak, sedangkan herpes zoster merupakan suatu reaktivasi infeksi endogen pada periode laten VZV yang umumnya menyerang orang dewasa atau anak yang menderita defisiensi imun. Gejala klinis varisela bila mengenai anak sehat pada umumnya tidak berat namun bila terkena pada anak dengan status imun menurun (leukemia, anemia aplastik atau anak yang mendapat pengobatan immunosupresan) akan mudah terjadi penyulit dan kematian. Angka kematian pada varisela adalah 1 dari 50.000 kasus.¹⁵

Varisela sangat mudah menular terutama melalui percikan ludah, dapat juga kontak langsung. 90% mengenai usia 10 tahun dan terbanyak usia 5 -9 tahun. Viremia dapat terjadi pada masa prodromal sehingga transmisi virus dapat terjadi pada fetus intrauterin atau melalui transfusi darah. Pasien dapat menularkan penyakit selama 24 jam sebelum lesi kulit timbul sampai semua lesi timbul krusta/keropeng, biasanya 7 – 8 hari.

Patogenesis VZV masuk tubuh melalui mukosa saluran nafas bagian atas kemudian terjadi replikasi yang selanjutnya akan menyebar melalui pembuluh darah dan limfe. Virus selanjutnya berkembang di sel retikuloendotelial. Pada sebagian kasus, virus dapat melawan pertahanan non spesifik seperti interferon dan respon imun. Satu minggu kemudian virus

kembali menyebar melalui pembuluh darah sehingga dapat timbul demam dan malaise. Pada keadaan normal siklus ini berakhir setelah 3 hari akibat adanya kekebalan humoral dan selular spesifik.

Pada stadium prodromal akan timbul gejala setelah 14-16 hari (10 – 21 hari) masa inkubasi dengan timbul ruam kulit serta demam dan malaise. Pada stadium erupsi ruam kulit muncul secara sentrifugal. Perubahan lesi kulit terjadi dalam waktu 8 – 12 jam. Komplikasi dapat berupa infeksi sekunder, pneumonia serta menyerang berbagai organ seperti hati, saraf pusat., perdarahan.

VARISELA PADA PENDERITA SINDROM NEFROTIK

Pada keadaan proteinuria masif, selain albumin yang hilang, immunoglobulin juga dapat keluar.³ Kadar IgG yang menurun dalam plasma, terganggunya sistem imun serta pemberian kortikosteroid merupakan predisposisi terjadinya infeksi.^{1,3,6,16}

Varisela sering terjadi pada penderita SN dan manifestasinya akan menjadi lebih berat.^{9,22-24} Varisela merupakan virus pertama yang dilaporkan dapat merubah fungsi imunitas. Berbagai disfungsi sistem imun karena varisela telah dilaporkan termasuk modulasi terhadap fungsi sistem imun, menghambat proliferasi sel T dan sel B.

PENGOBATAN SINDROM NEFROTIK YANG TERINFEKSI VARISELA

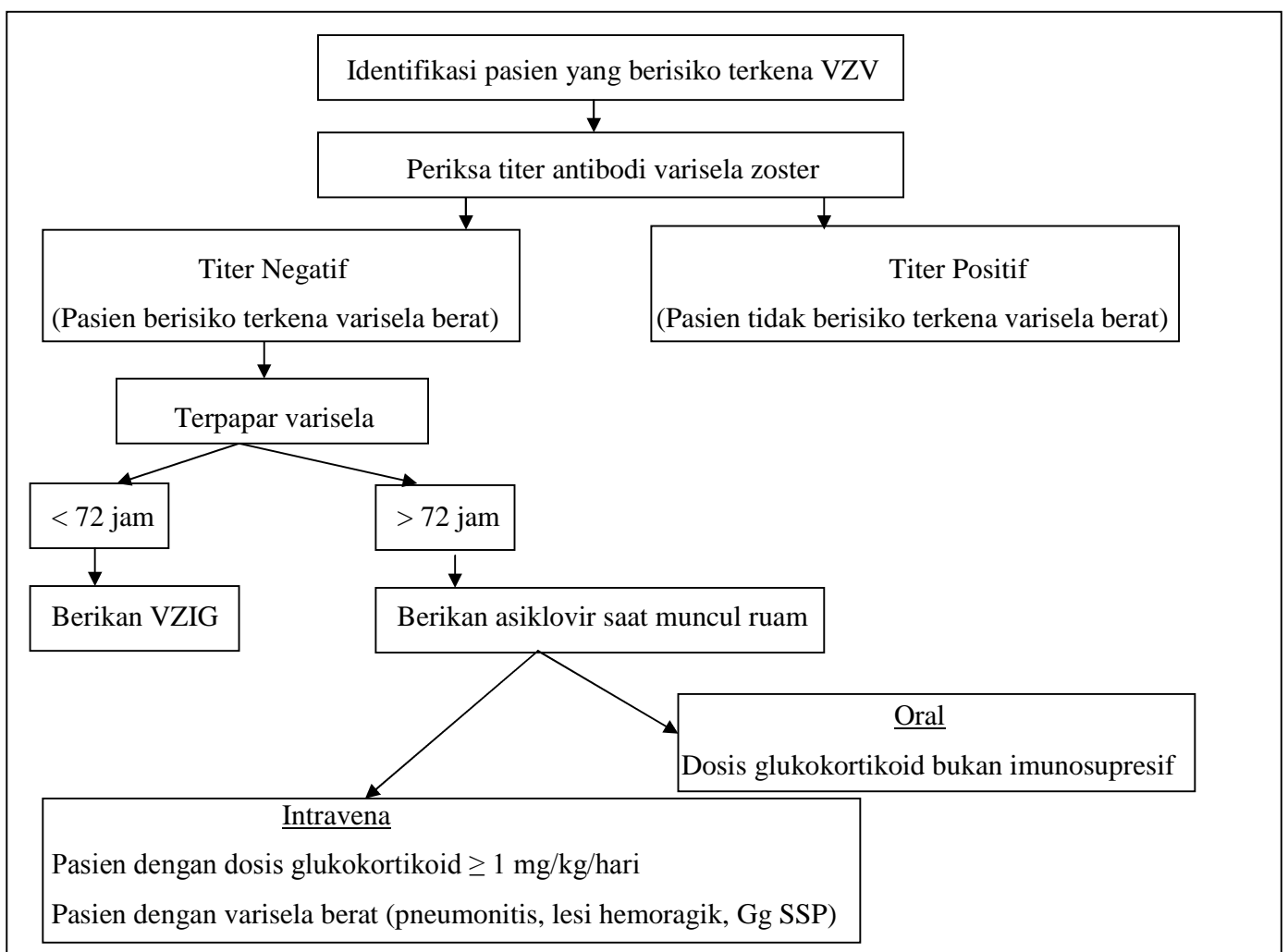
- Bila penderita SN kontak dengan penderita varisela.^{17,23-24}

Anak yang memiliki daya tahan tubuh rendah dan belum pernah terinfeksi varisela ataupun belum diimunisasi varisela harus mendapat *varicella zoster immune globulin* (VZIG) dalam 96 jam setelah terpapar. Jika preparat VZIG tidak tersedia maka dapat diberikan immunoglobulin intravena (400 mg/kg).

- Bila penderita SN sudah terinfeksi varisela

Bila anak telah terinfeksi varisela maka harus mendapatkan asiklovir intravena (1500 mg/m²/hari dalam 3 dosis) atau asiklovir oral (80 mg/kg/hari dalam 4 dosis) selama 7 – 10 hari. Dosis prednison harus diturunkan menjadi 0.5 mg/kg/hari atau lebih rendah selama terjadi infeksi.²⁴ Pemberian asiklovir disertai VZIG diharapkan dapat mencegah komplikasi dari varisela.²³ Algoritma terapi varisela dapat dilihat pada gambar 1.

- Pencegahan
 - Hindari kontak dengan penderita varisela.
 - *The Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics* merekomendasikan pemberian VZIG pada anak yang mendapat prednison 2 mg /kg/hari dan lebih dari 14 hari. Para ahli lainnya menganjurkan pemberian VZIG pada pemberian prednison 1 mg/kg/hari.



Gambar 1. Algoritma Terapi Varisela.¹⁵

VAKSINASI VARISELA PADA SINDROM NEFROTIK

Pemberian vaksinasi varisela dan pneumokokus sangat dianjurkan diberikan pada penderita SN pada saat remisi dan tidak menggunakan steroid selama 6 minggu. Namun literatur lain menentukan waktunya adalah 12 minggu.¹ Pemberian imunisasi dianjurkan sebanyak 2 kali.¹¹ Tapi pada suatu penelitian dikatakan bahwa imunisasi varisela juga efektif bila diberikan hanya satu kali.²²

Berdasarkan *Academy of Pediatrics* (AAP) dan *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) merekomendasikan pemberian vaksin varisela hidup pada anak yang diberi terapi steroid bila anak mendapat prednison kurang dari 2 mg/kg /hari atau kurang dari 20 mg/hari (berat badan anak lebih dari 10 kg).²⁰

KESIMPULAN

Sindrom nefrotik banyak terjadi pada anak dan sebagian besar memiliki respon yang baik terhadap steroid. Penggunaan steroid jangka panjang dapat menyebabkan pasien mudah terkena infeksi virus seperti varisela. Varisela yang terjadi pada penderita SN akan bermanifestasi lebih berat. Bila penderita SN kontrak dengan penderita varisela maka harus segera diberikan VZIG dalam 72-96 jam untuk mencegah komplikasi yang lebih berat. Namun bila sudah terinfeksi varisela maka harus diberikan asiklovir dan dikombinasikan dengan VZIG. Pemberian vaksinasi varisela sebaiknya diberikan pada saat terjadi remisi dan tidak menggunakan steroid lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clark AG, Barratt TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric nephrology*. Edisi 4. Philadelphia:Lippincott.1999.h.731-47.
2. Davis ID, Avner ED. Nephrology. Dalam : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi 18. Philadelphia:WB Saunders;2007.h.2163-2219.
3. Roth KS, Amaker BH,Chan JC. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management, *Ped in rev*.2002;23(7):237-47.
4. Van Den Berg JG, Weening JJ.Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephritic syndrome.*Clinical science*.2004;107:125-36.

5. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, dkk. Konsensus tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak.2005.
6. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res.* 2005;122:13-28.
7. Iseki M, Meiner DC. Immunodeficiency disorders. *Ped in rev.* 1993;14(6): 226-36.
8. Kaltenis P, Cerkauskiene R, Jankauskiene. A case of glomerulonephritis in a child with varicella and tonsillopharyngitis. *Acta medica lituanica.*2003;10(3):163-5.
9. Saeed MB. Varicella induced remission of steroid resistant nephritic syndrome in a child. *Saudi J Kidney Dis Transplant.*2004;15(4):486-8.
10. Dosell SG, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use.*Pediatrics.*1993;92(2):223-8.
11. Lhee HY, Kim H, Joo JH. The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J Korean Med Sci.*2006;21:678-82.
12. Abeyagunawardena A. Treatment of steroid sensitive nephritic syndrome. *Indion journal of Pediatrics.*2004;72:763-9.
13. Gedalia A, Shetty AK. Chronic steroid and immunosuppressant therapy in children.*Ped in rev.*2004;25(12):425-33.
14. Suherman SK.Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog sintetik dan antagonisnya. Dalam : Ganiswarna SG, Setiabudy R, Syuatna FD, dkk, penyunting. *Farmakologi dan terapi.* Edisi 3. Jakarta:Gaya baru;1998.h.482-500.
15. Spahn HD, Kamada AK. Special consideration in the use of glucocorticoids in children.*Ped in re.*1995;16(7):266-72.
16. Orth S, Ritz E. The nephrotic syndrome. *NEJM.*1998;338(17):1202-11.
17. Coddington. Corticosteroid.*Ped in rev.*2002;23(4):146-7.
18. Kresno SB.Imunologi:diagnosis dan prosedur laboratorium.Edisi 3.Jakarta.1996.
19. Suodarmo SS, Garna H, Hadinegara SR. Buku ajar infeksi & penyakit tropis.Edisi pertama.Jakarta:FKUI;2002.
20. Pickering LK, Peter G, Baker CJ. 2000 Red book. Report of the committee on infectious diseases.Edisi ke-25.
21. Drew WL. Herpesviruses.Dalam:Wilson WR, Sande MA,penyunting. *Current diagnosis & treatment in infectious diseases.* USA:Mc Graw hill;2001.h.400-12.

22. Alpay H, Yuldiz N, Onar A, dkk. Varicella vaccination in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*2002;17:181-3.
23. Narchi H, Pai B. Varicella reinfection in a non susceptible child with nephritic syndrome. *Case rep clin pract rev.*2003;4(11):1-3.
24. Bagga A. Management of steroid sensitive nephritic syndrome : revised guidelines. *Indian pediatrics.*2008;45:203-14.