

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 2	Hal. 73-169	Surabaya Maret 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrn, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Metode <i>Bromcresol Green</i> (BCG) dan <i>Bromcresol Purple</i> (BCP) pada Sirosis Hati yang Mendapat Infus Albumin (<i>Bromcresol Green (BCG) and Bromcresol Purple (BCP) Methods in Liver Cirrhosis Patients Receiving Albumin Infusion</i>)	
Miftahul Ilmiah, Leonita Anniwati, Soehartini	73-79
Angka FIB-4 dan <i>Highly Active Anti Retroviral Therapy</i> di antara Pasien Pengidap Infeksi HIV (<i>FIB-4 Score and Highly Active Anti Retroviral Therapy Among HIV Infected Patients</i>)	
Liliana A, Noormartany, Sugianli AK	80-84
Hubungan Antara Umur, Umur Mulai Sakit, Lama Sakit dengan LED, CRP, DAS28-led di Arthritis Reumatoid (<i>Associations Between Age, Age at Onset, Disease Duration with ESR, CRP, DAS28-esr in Rheumatoid Arthritis</i>)	
J. Soeroso, FM. Judajana	85-92
Bakteri Patogen Aerob dan Uji Kepekaannya di Ruang Bedah Pusat (<i>Testing of Aerobic Pathogenic Bacteria in Central Operating Rooms</i>)	
Agustini, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	93-96
Rusip Sehubungan Profil Lipid dalam Keadaan Hiperkolesterolemia (<i>Rusip Related to the Lipid Profile in Hypercholesterolemia</i>)	
Indranila KS, Satrianugraha MD	97-102
Rerata Volume Trombosit, Hitung Leukosit dan Trombosit di Apendisitis Akut (<i>Mean Platelet Volume, White Blood Cell and Platelet Count in Acute Appendicitis</i>)	
Jayadi Festiawan, Nurhayana Sennang, Ibrahim Abdul Samad	103-106
Simvastatin Generik (<i>Generic Simvastatin</i>)	
DAP Rasmika Dewi, DG. Diah Dharma Santhi, DM Sukrama, AA. Raka Karsana	107-110
Genotipe dan Subtipe Virus Hepatitis B Penderita yang Terinfeksi Kronik Aktif (<i>Genotypes and Subtypes of Hepatitis B Virus in Chronic Active Hepatitis B Infection</i>)	
Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	111-115
Peramalan Sepsis Akibat Procalcitonin Terkait Keluaran Hasil Klinis (<i>The Prediction of Sepsis Due to Procalcitonin Related to Clinical Outcome</i>)	
Umi S. Intansari, Nunung Dartini, Kismardhani	116-121
Kadar TGF- β 1 Plasma dan Limfosit-T CD4 ⁺ di Penderita yang Terinfeksi HIV Stadium I (<i>Plasma Levels of TGF-β1 and CD4⁺ T-lymphocytes Stage I HIV-Infected Patients</i>)	
Alberthina, Endang R, Erwin AT	122-127
Sari Etanol, Etil Asetat Alang-alang (<i>Imperata Cylindrica</i>) terhadap Superoxide Dismutase (SOD) (<i>Ethanol Extract and Ethyl Acetate of Alang-alang (Imperata Cylindrica) on Superoxide Dismutase (SOD)</i>)	
St Khaerunnisa, Sutji Kuswarini, Suhartati, Lina Lukitasari, Ira Humairah, Reza Arta BN, Gwenny IP	128-132

Sekuens Terawetkan Terkait HIV-1 (<i>Conserved Sequences and HIV-1</i>) Efrida, Andani Eka Putra	133-140
Pengaruh Merokok Sigaret pada Pemeriksaan Resisten Aspirin (<i>Effects of Cigarette Smoking on Laboratory Aspirin Resistance</i>) D.I.S Siregar, Z. Lubis, H. Hariman	141-146
Kadar Kalium di Packed Red Cells Simpanan (<i>Potassium Levels in Stored Packed Red Cells</i>) Angeline Sutjianto, Asvin Nurulita, Fitriani Mangarengi	147-149
Keabsahan Engrailed-2 di Kanker Prostat (<i>Validity of Engrailed-2 in Prostate Cancer</i>) Elsa Yulius, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Dewi Kartika T	150-153
TELAAH PUSTAKA	
Petanda Biologik Terkini Lupus Nefritis (<i>Update Biomarkers of Lupus Nephritis</i>) Hani Susianti, Kusworini Handono	154-159
LAPORAN KASUS	
Pemeriksaan CKMB dan Hs-troponin T pada Pasien Infark Jantung dengan Peningkatan Segmen Non-ST (<i>Examination of CKMB and High Sensitive Troponin T in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients</i>) AK. Salim, M. Suryaatmadja, Hanafi DA	160-167
INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU	168-169

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 2 Maret 2014

Puspa Wardhani, Kusworini Handono, Riadi Wirawan, Maimun Zulhaidah Arthamin,
Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, Prihatini, Purwanto AP, AAG. Sudewa

PETANDA BIOLOGIK TERKINI LUPUS NEFRITIS

(Update Biomarkers of Lupus Nephritis)

Hani Susianti, Kusworini Handono

ABSTRACT

Lupus Nephritis (LN) is one of the serious clinical manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Early detection and treatment of renal activity may spare patients from renal damage. Conventional biomarkers such as urine sediment, proteinuria, creatinine, anti-ds DNA antibody and their complement levels are not specific and sensitive enough in detecting the ongoing disease activity in the lupus kidneys and early relapse of nephritis. Renal biopsy is the gold standard in providing information on the histopathology of LN, but is invasive and it should take a serial of biopsies making it impractical when monitoring LN. Thus, some novel biomarkers are necessary to enhance the diagnostic accuracy and sensitivity of lupus renal disease, prognostic stratification, monitoring of treatment response and detection of early renal flares as well. Some novel biomarkers have been studied in LN, however, validation on a large scale of patients with different ethnic backgrounds is still needed.

Key words: *Lupus nephritis, conventional biomarkers, novel biomarkers*

ABSTRAK

Nefritis Lupus (NL) merupakan salah satu manifestasi klinis yang gawat dari Lupus Eritematosus sistemik (LES). Deteksi dan pengobatan yang diberikan sejak awal diharapkan akan mencegah kerusakan ginjal pasien. Petanda biologik konvensional seperti sedimen air kemih, proteinuria, kreatinin, antibodi anti-dsDNA dan kadar komplemen masih dianggap kurang peka dan khas untuk mendeteksi aktivitas penyakit yang terdapat di ginjal dan diperkirakan terjadi kekambuhan NL. Biopsi ginjal merupakan baku dalam menyediakan gambaran histopatologi NL, tetapi bersifat invasif dan tidak mungkin dilakukan secara berturut-turut untuk memantau NL. Diperlukan petanda biologik tertentu yang baru untuk meningkatkan ketelitian diagnostik, peramalan perjalanan penyakit dan pemantauan respons pengobatan serta mendeteksi kekambuhan secara dini. Beberapa petanda biologik telah diteliti, para penelaah menganggap masih diperlukan pengabsahan di sejumlah besar pasien NL dengan latar belakang kesukuan yang berbeda.

Kata kunci: Nefritis lupus, petanda biologik konvensional, petanda biologik baru

PENDAHULUAN

Nefritis Lupus (NL) merupakan salah satu manifestasi gawat dari Lupus Erythematosus Sistemik (LES). Manifestasi ini terjadi pada 40–60% pasien LES yang dapat berakhir dengan gagal ginjal dalam lima (5) tahun. Nefritis Lupus di suku Asia dan Afrika dilaporkan memiliki ramalan perjalanan penyakit yang lebih buruk.¹ Telitian di Malang menunjukkan dari 31 pasien LES yang dilakukan biopsi ginjal, 58% menunjukkan NL yang diperkirakan berakhir dengan gagal ginjal.² Salah satu penyebab gagal ginjal di NL adalah pengenalan dan pemantauan keparahan NL sulit dilakukan. Hal ini disebabkan pemeriksaan berdasarkan petanda klinis dan laboratoris yang saat ini dianggap masih kurang teliti, sementara biopsi ginjal sebagai baku emas sulit dilakukan. Berdasarkan hal tersebut, diperlukan petanda biologik tertentu

yang dapat menggambarkan kelas histopatologi, aktivitas penyakit dan ramalan perjalanan penyakit dengan cara yang tidak invasif. Petanda biologik yang selama ini digunakan di NL (petanda biologik konvensional) adalah pemeriksaan sedimen air kemih, proteinuri, kreatinin, komplemen 3 dan 4 (C3, C4) serta antibodi anti-*double-stranded* DNA (anti-dsDNA). Petanda biologik tersebut dianggap kurang teliti. Beberapa petanda biologik baru saat ini telah diteliti meliputi yang untuk menilai aktivitas penyakit, gambaran histopatologi dan peramalan perjalanan penyakit, tetapi masih diperlukan pengabsahan melalui penelitian lebih lanjut berdasarkan latar belakang suku yang berbeda-beda. Pemahaman yang baik tentang petanda biologik konvensional dan yang baru, diharapkan membantu memperbaiki diagnosis, pemantauan serta penatalaksanaan pasien NL.³

PETANDA BIOLOGIK

Petanda biologik (biomarker) adalah bahan genetik, terkait biologik, biokemikal atau molekul yang mengalami perubahan tertentu yang berhubungan dengan perjalanan penyakit dan atau manifestasinya, yang dapat dinilai secara kualitatif dan kuantitatif dengan teknik laboratorik. Beberapa patokan diperlukan supaya bahan tertentu dapat digunakan sebagai petanda biologik penyakit tertentu. Patokan pertama yaitu petanda biologik tersebut harus relevan secara biologi dan patofisiologi dengan penyakit tertentu tersebut. Patokan kedua, petanda biologik tersebut dapat dikerjakan secara rutin di laboratorium dengan teknik yang sederhana. Patokan ketiga, petanda biologik tersebut teliti dan peka terhadap perubahan aktivitas penyakitnya.⁴

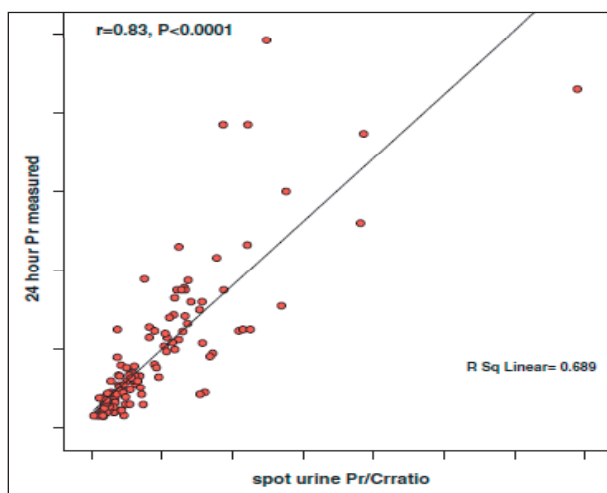
PETANDA BIOLOGIK KONVENSIONAL

Proteinuria dan Sedimennya

Manifestasi klinis NL beragam mulai dari kelainan urinalisis tanpa keluhan yang ditemukan pada pemeriksaan rutin maupun dalam keadaan nefritis dan gejala nefrotik. Patokan yang diterima luas untuk diagnosis NL adalah mengikuti *American College of Rheumatology (ACR)* yaitu terdapat proteinuria yang menetap atau lebih besar dari 0,5 gram/hari (atau pada pemeriksaan carik celup air kemih didapatkan nilai >3 +) atau terdapat kelainan sedimen air kemih seperti eritrosituri dan sel silinder dalam berbagai bentuk.⁵ Telitian Kusworini di Malang², menunjukkan bahwa dari delapan (8) pasien LES tanpa proteinuria dan kelainan sedimen air kemih ternyata tiga (3) orang (37,5%) memiliki gambaran histopatologi NL kelas III dan IV atau jenis proliferaatif. Hasil ini menunjukkan sedimen air kemih dan proteinuria tidak selalu dapat digunakan sebagai petanda biologik diagnosis NL. Kerusakan ginjal yang bermakna dapat terjadi sebelum fungsinya terganggu dan kekambuhan NL dapat terjadi tanpa peningkatan derajat proteinuria.

Pemeriksaan proteinuria 24 jam merupakan tindakan yang banyak dilakukan di NL. Namun, pengumpulan sampel air kemih 24 jam pelaksanaannya sulit dilakukan oleh pasien, sehingga saat ini banyak dipakai pemeriksaan angka banding protein-kreatininnya. Penelitian Salesi *et al.*,⁶ menunjukkan bahwa pemeriksaan angka banding protein-kreatinin air kemih dari sampelnya sewaktu pagi hari memiliki kenasaban yang baik dengan pemeriksaan proteinuri 24 jam di pasien NL (Gambar 1).⁶

Eritrosituria yang timbul di NL menunjukkan glomerulonefritis. Eritrosit dismorfik memberikan penjelasan tentang kelainan di glomerulusnya. Silinder



Gambar 1. Kenasaban antara angka banding protein-kreatinin sampel air kemih sewaktu pagi hari dan proteinuri 24 jam.⁶

granular dan lilin diperkirakan terbentuk dari sel tubulus yang berada dalam silinder yang mengalami kemunduran. Silinder yang bermacam-macam bentuk menunjukkan kerusakan dan dilatasi tubulus yang terlihat pada tahap akhir penyakit ginjal kronik.⁶

Uji Fungsi Ginjal

Uji fungsi ginjal yang dipakai sehari-hari adalah kadar ureum dan kreatinin. Beberapa kendala penggunaan kadar kreatinin darah sebagai tolok ukur GFR adalah di gagal ginjal ringan belum menampakkan perubahan yang bermakna, peningkatan kadar kreatinin darah baru terlihat setelah terjadi penurunan GFR sekitar 50%. Gagal ginjal yang berat menunjukkan kenasaban antara peningkatan kadar kreatinin darah dengan beratnya gagal ginjal adalah kurang tepat, karena hasil kreatinin menjadi berkurang. Pengukuran pembersihan kreatinin juga memerlukan pengumpulan air kemih 24 jam pada pelaksanaannya sulit dilakukan oleh pasien.⁷

Anti Nuclear Antibody

Pemeriksaan ANA (*Anti Nuclear Antibody*) sangat peka untuk LES, tetapi kurang khas karena ditemukan juga di artritis reumatoid, skleroderma, gejala *Sjorgen* dan polimiositis. Uji ANA yang positif tidak selalu menunjukkan ada penyakit autoimun karena di 5% individu yang sehat, tindakan ini positif dengan kadar larutan yang rendah. Sebaliknya uji ANA yang positif belum tentu terdapat penyakit autoimun karena di keganasan (misal leukemia, limfoma) maupun penyakit infeksi (misal hepatitis, HIV) ini dapat positif. Hal ini menyebabkan penafsiran uji ANA di penyakit autoimun harus disesuaikan dengan keadaan klinis penderita. Gambaran fluoresensi perifer disertai kadar

larutan ANA yang tinggi (>1:160) kemungkinan besar merupakan LES, tetapi gambaran ini juga dijumpai pada 10% penyakit jaringan ikat lainnya. Uji ANA umumnya kurang berhubungan dengan derajat kerusakan ginjal dan tidak membantu pemantauan respons pengobatan dan ramalan perjalanan penyakit.^{8,9}

Antibodi anti-dsDNA

Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA (*anti-double stranded DNA*) lebih khas, tetapi kurang peka untuk LES. Hasil positif ditemukan kira-kira di 75% pasien LES yang aktif dan belum diobati. Telitian longitudinal oleh *Ohio SLE Study* (OSS) yang dilakukan Rovin *et al.*,¹⁰ menunjukkan anti-dsDNA merupakan petanda biologik yang kurang memuaskan untuk meramalkan kekambuhan NL. Sejumlah 70 pasien yang menunjukkan kekambuhan, didapatkan hasil negatif palsu 47% dan positif palsu 29%. Nilai kepekaan, kekhasan dan nilai ramal positif adalah 53%, 71% dan 14%. Telitian longitudinal lain menunjukkan kepekaan dan kekhasan anti-dsDNA antibodi untuk memperkirakan kekambuhan NL adalah 53% dan 69%.¹⁰

Komplemen (C3, C4)

Pemeriksaan komplemen (C3 dan C4) merupakan pemeriksaan serologis yang banyak diminta untuk menilai NL. Kadar C3 dan C4 serum biasanya rendah pada tahap aktif dan sering di bawah nilai normal sebelum gejala lupus bermanifestasi. Kadar C3 dan C4 yang kembali normal dihubungkan dengan perbaikan NL. Kekurangan komponen komplemen lain seperti C1r, C2, C5 dan C8 juga didapatkan di LES. Telitian longitudinal *Ohio SLE Study* (OSS) oleh Rovin *et al.*,¹⁰ di 71 pasien NL dan 35 pengidap LES tanpa kelainan ginjal menunjukkan hasil negatif palsu untuk C3 dan C4, yaitu 30% dan 51%, serta hasil positif palsu 27% dan 26%. Nilai kepekaan, kekhasan dan nilai ramal positif untuk C3 adalah 70%, 73% dan 22%, untuk C4 adalah 49%, 74% dan 17%. Namun demikian, telitian tentang C3 dan C4 sebagai petanda biologik menunjukkan hasil yang tidak menetap.^{10,11}

PETANDA BIOLOGIK BARU YANG DITELITI

Petanda biologik yang diteliti di NL secara garis besar dibagi menjadi petanda biologik untuk menilai: aktivitas NL, gambaran histopatologi dan ramalan jalan penyakit.

Petanda Biologik untuk Menilai Aktivitas Nefritis Lupus

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) adalah polipeptida monomerik yang berperan pada infiltrasi leukosit ke dalam ginjal (sitokin kemoatraktan), meningkatkan perlekatan leukosit ke endotel serta meningkatkan permeabilitas endotel. Telitian Rovin *et al.*,¹⁰ menunjukkan MCP-1 air kemih merupakan petanda biologik yang baik untuk menilai aktivitas NL (73%-nya memberikan nilai yang tinggi) dan bernasab dengan derajat kekambuhan NL. Telitian oleh Zhang *et al.*¹² menunjukkan nilai kepekaan dan kekhasan MCP-1 air kemih untuk menilai inflamasi di NL adalah 83% dan 85% dengan AUC 0,87. Telitian oleh Brunner *et al.*¹³ yang menggabungkan petanda biologik MCP-1 air kemih, α 1-acid glycoprotein, ceruloplasmin dan angka banding protein-kreatinin untuk menilai aktivitas NL menunjukkan nilai kepekaan dan kekhasan 72% dan 66% dengan AUC 0,85.^{12,13} MCP-1 air kemih disebutkan juga memiliki kenasaban yang bermakna dengan kelas NL dan beratnya *flare* di NL.¹⁴ Meskipun beberapa telitian menunjukkan MCP-1 air kemih sebagai petanda biologik yang menjanjikan di NL, tetapi masih sedikit penelitian yang dilakukan dengan latar belakang suku yang berbeda-beda. Dibandingkan dengan telitian para penelaah tentang uMCP-1 yang dilakukan di Malang, bahwa kajian yang disebutkan di atas menunjukkan hasil yang hampir sama. Telitian para penelaah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar MCP-1 air kemih ($p < 0,05$) antara penderita NL yang aktif dan NL yang tidak aktif. Nilai kepekaan MCP-1 air kemih adalah 82% dan kekhasan 64% untuk membedakan NL dan yang bukan dengan biopsi ginjal sebagai baku emas. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)* adalah protein famili lipocalin. NGAL terutama dibuat oleh sel epitel tubulus proksimal dan berperan penting pada pemulihan kembali dan pertumbuhan sel setelah mengalami cedera ginjal. Telitian menunjukkan peningkatan kadar NGAL air kemih sekitar tiga (3) bulan sebelum terjadi kekambuhan dan yang berhubungan dengan gambaran kelas III dan IV.^{15,16} Telitian lain menunjukkan bahwa nilai NGAL air kemih meningkat sebelum proteinuria patologis muncul.¹⁷ Telitian para penelaah tentang NGAL menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan hasil tersebut di atas. Telitian para penelaah menunjukkan terdapat perbedaan kadar NGAL air kemih yang bermakna ($p < 0,05$) antara pasien NL dan yang bukan, antara NL yang aktif dan yang tidak serta terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kadar NGAL air kemih dan yang proteinuria dengan nilai $r = 0,445$. Telitian Kader *et al.*¹⁸ menemukan bahwa Anti-Ciq antibodi

dapat digunakan sebagai petanda biologik aktivitas NL dengan kepekaan 97,5% dan kekhasan 65% *cut off level* 12 U/l. Hasil ini lebih bagus daripada petanda biologik konvensional C3/C4 dan anti-ds DNA yang juga diteliti. Telitian Hewala *et al.*¹⁹ menemukan bahwa kepekaan dan kekhasan Anti-Ciq antibodi 70% dan 55% untuk mendeteksi aktivitas NL, ketika digabung dengan anti-ds DNA keadaan tersebut menjadi 75% dan 91%.^{18,19}

Tumor Necrosis Factor Like Inducer of Apoptosis (TWEAK) merupakan sitokin berfungsi ganda yang termasuk dalam superfamili TNF- α . TWEAK mengatur proses proliferasi sel, diferensiasi, perpindahan dan angiogenesis. Telitian menunjukkan peningkatan kadar TWEAK secara bermakna di penderita NL yang aktif dibandingkan yang tidak.³ Peningkatan TWEAK berhubungan dengan angka aktivitas LES, kadar anti-dsDNA, komplemen dan MCP-1 air kemih, dan tidak berhubungan dengan proteinuria. Namun, telitian lain menunjukkan ada peningkatan TWEAK di penderita NL dan pembanding, sehingga TWEAK dianggap kurang khas untuk NL.^{3,20} Nukleosom dihasilkan dari sel yang mati, merupakan autoantigen utama dari sel limfosit T dan B di LES. Pasien dengan kadar antibodi anti-nukleosom yang tinggi memiliki angka aktivitas penyakit LES yang secara bermakna lebih tinggi.²⁰ Telitian lain menunjukkan kadar antibodi anti-nukleosom dan anti-dsDNA secara bermakna berhubungan dengan angka banding protein kreatinin dan kadar albumin. Meskipun antibodi anti-nukleosom menunjukkan manfaat untuk memantau NL, tetapi untuk meramalkan kekambuhan dan ramalan perjalanan penyakit tampak tidak lebih baik daripada antibodi anti-dsDNA.²¹

Petanda Biologik untuk Menilai Gambaran Histopatologi Nefritis Lupus

Petanda biologik yang menggambarkan keadaan histopatologi ginjal, secara terbaiknya diharapkan dapat membedakan inflamasi, nekrosis dan fibrosis serta perubahan kronik atau sebab penyakit lain dari lupus misalnya akut tubular nekrosis.²¹ *Urine Protein Signature* adalah pemeriksaan proteomik yang digunakan untuk membedakan NL dari penyakit lain seperti: Nefropati Diabetes, *Focal Segmental Glomerulosclerosis* serta membedakan kelas histopatologi NL. Telitian menunjukkan, bahwa di penyakit ginjal dan kelas NL yang berbeda terdapat perubahan dari ukuran membran basalis glomerulus dan pemilihan muatan listrik yang khas patologik. Hal tersebut menyebabkan pola plasma protein yang diekskresi ke dalam air kemih yang khas di penyakit dan kelas histopatologi tertentu. Paling sedikit 50 contoh protein air kemih atau isoform protein harus diperiksa secara bersamaan untuk membedakan

Tabel 1. Petanda biologik yang berhubungan dengan kelas histopatologi Nefritis Lupus³

Peneliti, Tahun	Biomarker	Penemuan Utama
Oates <i>et al.</i> , 2008	Serum nitrat dan nitrit	Kadar serum nitrat dan nitrit diasosiasikan dengan skor aktivitas penyakit SLE; Kadar nitrat/nitrit yang lebih tinggi diasosiasikan dengan <i>histological proliferative renal lesion</i>
Marks <i>et al.</i> , 2008	Eksresi Glomerular MCP-1	Eksresi Glomerular Monocyte Chemoattractant Protein -1 (MCP-1) lebih tinggi pada kelas III dan kelas IV daripada NL kelas lain.
Nakayamada <i>et al.</i> , 2007	Eksresi β 1-integrin (CD29) pada sel T	Eksresi CD29 pada sel T <i>upregulated</i> LES Aktif, khususnya pada proliferasi NL yang tersebar aktif.
Avihingsanon <i>et al.</i> , 2006	Eksresi mRNA kemokin dan faktor pertumbuhan pada sedimen urin	mRNA <i>Urin Interferon-Producing Protein 10 (IP-10)</i> , CXCR3, TGF- β , dan VEGF diasosiasikan dengan kelas IV dari NL
Nascimento <i>et al.</i> , 2006	Antibodi P antiribosomal	Antiribosomal P antibodi lebih tinggi pada kelas V daripada kelas lain pada NL
Oates <i>et al.</i> , 2005	Panel glikoprotein urin	Panel glikoprotein urin kemungkinan membantu perbedaan kelas histologi pada NL

penyakit ginjal secara kepekaan dan teliti. Telitian yang menggunakan 120 macam protein atau yang isoformnya, menunjukkan bahwa NL dapat dibedakan dari *Focal Segmental Glomerulosclerosis*, Nefropati Membranosa dan yang terkait kencing manis dengan kepekaan 86% dan kekhasan 89%. Untuk membedakan kelas histopatologi NL diperlukan peraga 10 protein untuk mendapatkan hasil yang paling peka.^{21,22}

Kemokin CXCL10 berfungsi sebagai perantara untuk pemindahan sel Th-1 dan terekspresi di penderita lupus. Telitian menunjukkan CXCL10 berkemampuan memantau keadaan penyakit terkait NL. Sedimen air kemih asal mRNA CXCL10 dan reseptornya (CXCR3) di penderita NL kelas IV didapatkan lebih tinggi dua (2) minggu sebelum dibiopsi ginjal dibandingkan dengan NL kelas II,III dan V. Peningkatan ekspresi mRNA CXCL10 memiliki kepekaan 73% dan kekhasan 94% untuk membedakan kelas IV dari kelas lain, sedangkan mRNA CXCR3 memiliki kepekaan 65% dan kekhasan 83%. Tabel 1 mempertunjukkan telitian petanda biologik untuk membedakan kelas histopatologi NL.³ Telitian terbaru dari Enghard *et al.*²³ menunjukkan bahwa pengukuran CD4 sel limfosit T $\geq 800/100\text{mL}$ menggunakan *flowcytometry* dengan sampel air kemih, dapat dimanfaatkan untuk menentukan pasien NL jenis proliferasi yang aktif.

Petanda Biologik untuk Menilai Perjalanan Penyakit Nefritis Lupus

Petanda biologik yang dapat digunakan untuk menilai perjalanan penyakit yaitu petanda biologik yang dapat meramalkan penyakit ginjal kronik terjadi. Beberapa petanda biologik berikut ini kemungkinan memiliki peranan untuk menilai perjalanan penyakit NL.

Tabel 2. Petanda biologik yang berhubungan dengan perjalanan penyakit Nefritis Lupus³

Peneliti, Tahun	Biomarker	Penemuan Utama
Izmirly <i>et al.</i> , 2009	Eksresi mEPCR pada biopsi ginjal	Eksresi membran endothelial protein C reseptor (mEPCR) pada renal microvasculature pasien NL diasosiasikan dengan respon terapeutik yang rendah
Avihingsanon <i>et al.</i> , 2009	Eksresi VEGF	Eksresi mRNA VEGF diasosiasikan dengan gangguan pada NL
Marks <i>et al.</i> , 2008	Eksresi glomerular MCP-1	Eksresi <i>Glomerular chemoattractant protein-1</i> (MCP-1) diasosiasikan dengan prognosis ginjal yang buruk pada anak dengan NL
Oates <i>et al.</i> , 2008	Kadar serum nitrat dan nitrit	Kadar serum nitrat dan nitrit yang lebih tinggi diasosiasikan dengan gangguan ginjal dan kegagalan terapi pada NL
Martinez Lostao <i>et al.</i> , 2007	Eksresi STAT-1 pada biopsi renal	Eksresi STAT-1 pada jaringan ginjal diasosiasikan dengan fungsi ginjal yang lebih buruk dan prognosis pada NL kelas IV
Avihingsanon <i>et al.</i> , 2006	Faktor <i>chemokine</i> dan mRNA <i>growth factor</i> pada sedimen urin	Peningkatan persisten atau meningkatnya ekspresi mRNA IP-10, CXCR3, TGF- β , dan VEGF diasosiasikan dengan kegagalan terapi pada NL

Membrane Endothelial Protein C Receptor (mEPCR) adalah protein membran endotel yang membantu perubahan protein C menjadi yang teraktivasi, merupakan anti trombotik dan anti inflamasi tertentu. Reseptor ini tampak meningkat di penderita lupus yang aktif. Penderita NL yang dibiopsi menunjukkan lebih dari 25% kapiler menggambarkan mEPCR yang berespons buruk pada pengobatan bulan ke 6 dan 12 serta cenderung menjadi penyakit ginjal kronik.

Peran mEPCR pada perjalanan penyakit NL masih belum jelas, tetapi data menunjukkan aktivasi terkait endotel di dalam ginjal kemungkinan menentukan resistensi terhadap pengobatan.²⁴

FOXP3 adalah penting untuk pembentukan sel T pengatur. Pasien pengidap lupus yang aktif memiliki sel T pengatur yang rendah dan mungkin berperan dalam dampak fungsional sel T pengaturnya. Eksresi mRNA FOXP3 yang diukur di sedimen air kemih pasien NL yang aktif secara bermakna lebih tinggi daripada NL yang tidak maupun yang pembanding. Pasien yang tidak menunjukkan respons terhadap pengobatan memiliki gambaran mRNA FOXP3 air kemih yang lebih tinggi daripada pasien yang memiliki respons lengkap.^{25,26} Beberapa petanda biologik lain yang berhubungan dengan perjalanan penyakit NL tampak di Tabel 2.

DISKUSI

Pendekatan yang umum digunakan untuk menentukan petanda biologik baru untuk penyakit tertentu adalah melalui faktor yang sudah diketahui atau dipikirkan terlibat pada perjalanan penyakit organ yang mengalami kelainan. Sejumlah bakal petanda biologik protein dari air kemih termasuk kemokin, sitokin, faktor pertumbuhan dan proinflamasi telah diteliti sebagai petanda biologik LES. Banyak telitian menunjukkan pembuatan petanda biologik di NL masih berada pada tahap awal. Sebagian besar

telitian mengidentifikasi petanda biologik yang menggambarkan aktivitas penyakit saat itu. Jika aktivitas penyakit ditentukan dengan bakuan metode seperti proteinuria, sedimen air kemih dan serum kreatinin atau peralatan lain yang bergantung variabel tersebut, maka petanda biologik yang baru tidak akan lebih baik daripada yang sudah konvensional. Untuk memperbaiki hal di atas, maka petanda biologik yang baru harus dibandingkan dengan pengukuran yang lebih unggul, misalnya biopsi ginjal.^{10,21}

Tantangan yang dihadapi dalam membuat petanda biologik baru adalah pengabsahan dari petanda biologik tersebut. Pengabsahan memerlukan penelitian secara prospektif, dengan lingkup terteliti yang besar serta suku yang berbeda. Proses yang harus dilewati petanda biologik tertentu untuk dapat dimanfaatkan di klinik diawali dengan mengenalinya dari data percobaan dan data klinik serta menilai secara preanalitik dan analitik. Petanda biologik tersebut selanjutnya memerlukan pengabsahan secara klinik untuk menilai kemampuannya dalam meramalkan gangguan fungsi ginjal yang terjadi. Petanda biologik tersebut baru dapat digunakan di klinik bila hasil periksaannya mendatangkan manfaat dan sudah disepakati sebagai petanda untuk penyakit tertentu.^{21,27}

Telitian periksaan proteomik agar dapat dimanfaatkan untuk membedakan proteinuria karena NL atau penyakit ginjal lain, ternyata memerlukan bermacam-macam protein terkait atau yang untuk jenis isoform. Ragam protein tersebut harus diperiksa secara bersamaan, sehingga sebuah petanda biologik saja dianggap tidak cukup untuk menentukan NL, demikian juga untuk meramalkan terjadinya kekambuhan. Hal tersebut memerlukan peraga petanda biologik tertentu. Hal yang perlu diperhatikan bahwa petanda biologik atau peraga tertentu adalah kemungkinan terdapat ketumpang-tindihan dengan glomerulonefritis jenis lain, sehingga memerlukan penerapan yang khas pada penggunaan di klinik. Hal lain yang perlu diperhatikan terkait petanda biologik adalah sebaiknya pemeriksaan tersebut dapat dikerjakan dalam kegiatan rutin di laboratorium dengan cara yang tidak rumit, sehingga dapat dimanfaatkan secara baik untuk penanganan NL.^{21,22}

SIMPULAN

Beberapa petanda biologik baru NL telah diteliti saat ini, yaitu petanda biologik untuk menilai aktivitas NL, yaitu untuk menggambarkan histopatologi ginjal dan petanda biologik untuk menilai ramalan jalannya penyakit. Petanda biologik tersebut masih memerlukan pengabsahan melalui penelitian lebih

lanjut berdasarkan latar belakang kesukuan yang berbeda-beda sebelum dimanfaatkan di klinik.

Petanda biologik untuk meramalkan keadaan pasien sangat diperlukan di NL, supaya dapat dilakukan pengobatan untuk mencegah gangguan ginjal memburuk. Pendekatan terhadap pengobatan ini menunjukkan perubahan mendasar dari paradigma reaktif menjadi proaktif, sehingga diperlukan petanda biologik yang secara cermat dapat meramalkan kekambuhan dan memperkirakan ramalan perjalanan penyakit untuk menuntun keputusan jenis pengobatannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Contreras G, Pardo V, Cely C. Factors Associated with Poor Outcomes in Patients with Lupus Nephritis. *Lupus*, 2005; 14: 890–95.
- Kusworini. Peran Polimorfisme Gen $IFN\ \gamma$ pada Fenotip Histologi Nefritis Lupus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2010; 17 (1): 38–43.
- MokCC. Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010; Article ID 638413: 1–11.
- Liu C, Ahearn JM. The Search for Lupus Biomarker. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009; 23 (4): 507–23.
- Dooley MA. Clinical and Laboratory Features of Lupus Nephritis. In: Wallace D. J., Hahn B H. (Ed.) *Dubois' Lupus Erythematosus* 7th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1112–24.
- Salesi M, Karimifar M, Farajzadegan Z, Esalatmanesh K, Khosravi S, Fallahi P, Akbarian M. The Protein–Creatinine Ratio in Spot Morning Urine Samples and 24-H Urinary Protein Excretion in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Int*. 2009; 29: 503–07.
- Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z. Predictors of End Stage Renal Disease in African Americans with Lupus Nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2011; 68 (4): 251–56.
- Schur PH. Laboratory Evaluation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahita RG. (Ed.) *Systemic Lupus Erythematosus*. 4th Ed., Toronto, Elsevier, 2004; 633–53.
- Kim H, Chung J, Park H, Joe D, Yim H, Park HS, Suh C. An Antinuclear Antibody-Negative Patient with Lupus Nephritis Korean. *J Intern Med*, 2009; 24:76–79.
- Rovin BH. Biomarker Discovery in Human SLE Nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2007; 65 (3): 187–93.
- Birmingham DJ, Irshaid J, Nagaraja HN, Zou X, Tsao B, Wu H, Yu CY, Hebert LA, Rovin BH. The Complex Nature of Serum C3 and C4 as Biomarkers of Lupus Renal Flare. *Lupus*, 2011; 19 (11): 1272–80.
- Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T, Song H, McKinley A, Prosek J, Kamadana S, Rovin BH. A Composite Urine Biomarker Reflects Interstitial Inflammation In Lupus Nephritis Kidney Biopsies. *Kidney International*, 2012; 81: 401–406.
- Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, Pendl J, Witte D, Ying J, Rovin BH, Devarajan P. Association of Non invasively Measured Renal Protein Biomarkers With Histologic Features of Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2012; 64: 2687–2697.
- Li Y, Fang X, Li QZ. Biomarker Profiling for Lupus Nephritis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2013; 11: 158–165.
- Suzuki M, Wiers KM, Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, O'Neil K, Passo MH, Singer NG, Tucker L. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as a Biomarker of Disease Activity in Pediatric Lupus Nephritis. *Pediatric Nephro*. 2008; 23: 403–12.
- Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, Massimo C, Corradi V, Virzi G, RoncoC. NGAL: A Biomarker of Acute Kidney Injury and Other Systemic Conditions. *Int Urol Nephrol*, 2010; 42: 141–50.
- Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E, Regiosa J, Lu T, Isenberg D, Rahman A, Putterman C. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as A Novel Biomarker for Disease Activity in Lupus Nephritis. *Rheumatology*. 2011; 9: 1–12.
- Kader M, Elaziz MMA, Ahmed DH. Role of Serum Anti-C1q Antibodies As A Biomarker For Nephritis Activity In Pediatric and Adolescent Egyptian Female Patients with SLE. *Expert Opin. Med. Diagn*, 2012; 6 (6): 489–498.
- El-Hewala A, Nageeb GS, El-shahawy EE, Sharaf DM, Omran AA, El-Messallamy FAF, Eassa S. Anti-C1q And Anti-Dsdna Antibodies In Systemic Lupus Erythematosus: Relationship With Disease Activity And Renal Involvement In Sharkia Governorate, Egypt. *The Egyptian Rheumatologist*, 2011; 33: 203–208.
- Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, Hojaili B, Mackay M, Aranow C, Stohl W, Rovin BH, Michaelson JS, Putterman C. Urinary TWEAK as A Biomarker of Lupus Nephritis: A Multicenter Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 11 (5): 1–10.
- Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for Lupus Nephritis: The Quest Continues. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 1858–65.
- Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, Oates JC, Raymond JR, Almeida JS, Arthur JM. Urine Biomarkers Predict the Cause of Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 18: 913–22.
- Enghard P, Rieder C, Kopetschke K, Klocke JR, Undeutsch R, Biesen R, Dragun D, Gollasch M, Schneider U, Aupperle K, Humrich JY, Hiepe F, Backhaus M, Radbruch AH, Burmester GR, Riemekasten G. Urinary CD4 T Cells Identify SLE Patients With Proliferative Lupus Nephritis And Can Be Used To Monitor Treatment Response. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014; 73 (1): 277–83.
- Sesin CA, Yin X., Esmo CT, Buyon JP, Clancy RM. Shedding of Endothelial Protein C Receptor Contributes to Vasculopathy and Renal Injury in Lupus: In Vivo and in Vitro Evidence. *Kidney International*, 2005; 68: 110–20.
- Colluci G, Floege J, Schena FP. The Urinary Sediment Beyond Light Microscopical Examination. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1482–85.
- Wang G, Fernand MM, Tam LS, Li KM, Kwan BC, Chow KM, Li PK, Szeto CC. Urinary FOXP3 mRNA in Patients with Lupus Nephritis. *Rheumatology*, 2009; 48: 755–60.
- Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney International*, 2011; 80: 806–821.