

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Nefritis lupus (NL) adalah penyakit yang tergolong autoimun dimana terjadi peradangan pada ginjal akibat pengaruh dari penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES). NL merupakan salah satu manifestasi tersering dari LES. Terapi untuk NL saat ini belum cukup efektif bahkan pada beberapa kasus dapat menyebabkan kegawatdaruratan. Memang NL merupakan penyumbang utama morbiditas pada pasien LES, sekitar 50% pasien NL akhirnya berkembang menjadi *End Stage Renal Disease (ESRD)* dan NL merupakan penyumbang kematian yang tinggi karena tingkat kelangsungan hidup pada 10 tahun pertama adalah 81-98%. Oleh karena itu, untuk meningkatkan manajemen pengobatan NL ada hal yang belum terpenuhi untuk menguraikan mekanisme kekebalan yaitu mulai dari pemantauan dini terhadap berbagai tahapan gangguan toleransi pra-klinis, menetapkan onset NL sedini mungkin, aktivitas penyakit / *flare* dan untuk mengontrol perubahan fungsi ginjal (Parikh *et al.*, 2020). Penelitian telah menemukan bahwa gangguan flora usus terkait erat dengan proses NL, flora usus pasien NL secara signifikan bersifat pro-inflamasi. Probiotik dapat meningkatkan kandungan flora yang baik dan mengurangi kandungan flora yang berbahaya pada usus. Hal tersebut dapat meningkatkan kandungan asam lemak rantai pendek, mengurangi kadar immunoglobulin serum, memperbaiki fungsi ginjal dan meningkatkan efek pengobatan klinis pada pasien NL.

Data prevalensi NL sampai saat ini masih belum banyak dilaporkan. Insiden LES adalah sekitar 1,5–11/100.000 orang per tahun. Insiden NL diperkirakan sebesar 40% dari pasien LES (Gandhi *et al.*, 2013; Mejia-Vilet and Rovin, 2018; Yap and Chan, 2019; Barber *et al.*, 2021). NL juga lebih sering ditemukan pada pasien LES dengan etnik Asia (40-82%), Afrika (69%), Hispanik (61%), dan *American Indian* dibandingkan ras Kaukasia (29%). (Almaani, Meara and Rovin, 2017; Mejia-Vilet and Rovin,

2018; Yap and Chan, 2019). Prevalensi NL adalah 3,64/100.000 anak dan kejadian tahunannya adalah 0,72 kasus /100.000 per tahun (Woo *et al.*, 2022). Sampai sekarang belum terdapat studi epidemiologi NL di Indonesia. Epidemiologi LES di Indonesia dilaporkan sebanyak sekitar 1.250.000 orang dan sebanyak 27,9% mengalami nefropati akibat LES (Kasjmir *et al.*, 2014; Kemenkes RI, 2017). Selain itu, walaupun kasus LES lebih banyak ditemukan pada perempuan dengan perbandingan 9-14:1, namun komplikasi NL lebih sering terjadi pada laki-laki dari ras kulit hitam. (Hoover and Costenbader, 2016; Almaani, Meara and Rovin, 2017; Mejia-Vilet and Rovin, 2018). Nefritis lupus biasanya terjadi pada masa remaja; jarang terjadi sebelum usia 10 tahun dan sangat jarang sebelum 5 tahun. Anak-anak mempunyai harapan hidup yang panjang dan oleh karena itu segala upaya harus dilakukan untuk mengoptimalkan pengobatan dan mencegah morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Situmorang, Suryawan and Soemyarso, 2019).

Nefritis lupus ditemukan terjadi pada 15-30% pasien LES pada saat diagnosis awal dan diagnosis yang akurat serta pengobatan aktif dapat menjaga fungsi ginjal pasien NL dan menunda proses fibrosis ginjal, sehingga menunda terjadinya dan berkembangnya *ESRD* (Bawazier, 2017). Pada LES, pemantauan fungsi ginjal sangat penting dalam penatalaksanaan jangka panjang. Rendahnya tingkat respons terhadap pengobatan kemungkinan besar memengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronik (PGK) karena kerusakan ginjal progresif akibat peradangan yang sedang berlangsung sesuai nilai laju filtrasi glomerulus. Remisi ginjal masih suboptimal dengan hanya 40-60% pasien yang mencapai remisi total. Angka kejadian PGK dilaporkan mencapai 15% dan adanya NL mempunyai kaitan erat dengan peningkatan angka kematian (Oni *et al.*, 2021). R-SLEDAI (*Renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) adalah satu-satunya indeks klinis yang membedakan antara tingkat peradangan glomerulus dan tubulointerstitial. R-SLEDAI lebih unggul daripada SLICC-RAS (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Score*) dan BILAG-R (*British Isles Lupus Assessment Group index renal*) dalam mengukur aktivitas LN pada anak-anak dengan LN.

Bakteri probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Manfaat yang dikaitkan dengan konsumsi mikroorganisme probiotik beragam telah dibuktikan pada tingkat yang berbeda-beda. Bakteri probiotik kini disertakan dalam berbagai formulasi konsumen termasuk yogurt, minuman, kapsul, dan suplemen makanan. (O'Toole and Cooney, 2008).

Penelitian telah menunjukkan bahwa pada tikus MRL/lpr, model klasik NL, pemberian bakteri probiotik secara oral signifikan dapat meningkatkan fungsi ginjal dan meningkatkan kelangsungan hidup tikus betina dan tikus jantan yang dikebiri (Cheng *et al.*, 2022). *Lactobacillus reuteri* diketahui meningkatkan fungsi penghalang epitel, meningkatkan pembersihan liposakarida/endotoksin yang merupakan komponen bakteri dengan meningkatkan ekspresi *intestinal alkali phosphatase (IAP)*. IAP adalah enzim brush border yang diekspresikan pada membran mikrovillus enterosit yang dapat mendefosforilasi lipopolisakarida, menyebabkan penurunan toksisitas lipopolisakarida 100 kali lipat (Bates *et al.*, 2007). Dapat meningkatkan lingkungan anti-inflamasi di usus tikus yang rentan terhadap lupus, yaitu mengarah pada induksi IL-10 yang memasuki sirkulasi untuk memberikan imunosupresi sistemik (Teichmann *et al.*, 2012). *Lactobacillus* secara signifikan mengurangi tingkat antibodi IgG2a dalam darah dan deposisi di ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa antibodi IgG2a dapat bertindak sebagai “pembawa pesan” lain (selain IL-10) untuk mentransduksi sinyal modulasi penyakit dari usus ke ginjal (Stavnezer, Guikema and Schrader, 2008).

Probiotik memiliki banyak manfaat terutama bagi saluran cerna melalui berbagai mekanisme kerjanya namun penelitian pemberian probiotik pada NL masih sangat kurang sehingga penting dilakukan penelitian ini untuk mengetahui khasiat bakteri probiotik pada anak yang menderita NL dan merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan gangguan ginjal akut. Oleh karena itu peneliti memandang perlu melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang khasiat bakteri probiotik pada pengobatan anak dengan NL **belum pernah** diteliti sebelumnya di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : Bagaimana khasiat pemberian bakteri probiotik (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938) memengaruhi respon terapi pada nefritis lupus anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai khasiat pemberian bakteri probiotik (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938) memengaruhi respon terapi pada nefritis lupus anak

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada pengobatan anak dengan nefritis lupus sebelum diberikan terapi standar dan terapi standar bersama probiotik *Lactobacillus reuteri*
2. Menentukan nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada pengobatan anak dengan nefritis lupus setelah diberikan terapi standar dan terapi standar bersama probiotik *Lactobacillus reuteri*
3. Membandingkan selisih penurunan nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada pengobatan anak dengan nefritis lupus sebelum dan setelah diberikan terapi standar dan terapi standar bersama probiotik *Lactobacillus reuteri*.

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain:

1. Lebih rendah nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada anak dengan nefritis lupus yang diberikan terapi standar bersama probiotik *Lactobacillus reuteri* dibandingkan dengan hanya terapi standar.
2. Lebih tinggi selisih penurunan nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada anak dengan nefritis lupus setelah diberikan terapi standar bersama probiotik *Lactobacillus reuteri* dibandingkan dengan hanya terapi standar.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan/Teori

1. Hasil Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian probiotik
2. bakteri untuk menurunkan nilai R-SLEDAI, protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/ kreatinin urine dan rasio protein/ kreatinin urine pada pengobatan anak dengan nefritis lupus.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat probiotik *strain* bakteri pada pengobatan anak dengan nefritis lupus.

1.5.2 Manfaat untuk Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti khasiat dari pemberian probiotik *strain* bakteri pada pengobatan anak dengan nefritis lupus, maka penelitian ini akan membantu klinisi dalam memberikan tatalaksana yang tepat sehingga tercapai efektifitas dan efisiensi dalam pengobatan nefritis lupus.

2. Penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki aktivitas nefritis lupus (tercapainya nilai R-SLEDAI yang lebih rendah), nilai protein urine, sedimen eritrosit urine, leukosit urine, *urinary cast*, rasio albumin/kreatinin urine dan rasio protein/kreatinin urine yang normal dan menurunkan angka kejadian gangguan ginjal akut bahkan gangguan ginjal kronik pada anak dengan nefritis lupus.

1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian probiotik *strain* bakteri pada pengobatan anak dengan nefritis lupus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nefritis lupus

2.1.1 Definisi Nefritis lupus

Nefritis lupus adalah salah satu jenis penyakit autoimun yang menyerang ginjal akibat dari LES. NL adalah salah satu komplikasi serius dari LES yang berdampak pada ginjal. (Alforaih, Whittall-Garcia and Touma, 2022).

Nefritis lupus terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan ginjal. Di mana peradangan ini menyebabkan kerusakan pada glomerulus (pembuluh darah kecil dalam ginjal yang berfungsi menyaring darah). Jika dibiarkan tanpa pengobatan, NL dapat menyebabkan kerusakan permanen pada ginjal dan berakhir pada kondisi gagal ginjal. (Alforaih, Whittall-Garcia and Touma, 2022).

Diketahui 60% pasien LES dapat mengalami NL. Di tahap awal, NL menyebabkan inflamasi pada ginjal. Ketika peradangan terjadi, ginjal mengalami penurunan fungsi untuk penyaringan dan dapat menyebabkan protein keluar melalui urine. (Alforaih, Whittall-Garcia and Touma, 2022).

2.1.2 Klasifikasi Nefritis lupus

Klasifikasi *International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)* tahun 2003 tentang NL dirancang untuk menghilangkan ambiguitas dan membakukan definisi. Perubahan besar dari Klasifikasi *World Health Organization (WHO)* yang dimodifikasi tahun 1982 termasuk penghapusan kategori biopsi normal dan subkategori membran (kelas V), pengenalan perbedaan yang lebih spesifik dan penambahan subkategori dalam NL difus (kelas IV) untuk lesi yang didominasi segmental (NL IV-S) dan global (NL IV-G). Ini menetapkan bahwa glomeruli sklerotik karena NL harus diperhitungkan saat menilai persentase glomeruli yang terkena NL. Sejak diterbitkan klasifikasi ISN / RPS telah berhasil digunakan dalam sejumlah studi klinis-patologis. Penggunaannya telah meningkatkan persentase biopsi NL yang memenuhi kriteria untuk kelas IV. Karena diterima secara luas, klasifikasi ISN / RPS telah menyediakan pendekatan standar

untuk interpretasi biopsi ginjal yang diperlukan untuk membandingkan data hasil di keseluruhan (Markowitz and D'Agati, 2007).

Tabel 1. Rekomendasi untuk klasifikasi Nefritis Lupus (Aringer *et al.*, 2019)

Kategori	Rekomendasi	Komentar di ISN / RPS guidelines
Class II	Definisi untuk <i>hypercellularity mesangial</i> disesuaikan: Empat atau lebih inti dikelilingi sepenuhnya oleh matriks di daerah mesangial tidak termasuk daerah hilar	Batasi untuk hiperkelularitas mesangial tidak jelas
Class III and IV	Istilah proliferasi endokapiler digantikan oleh hiperselularitas endokapiler Istilah bulan sabit digunakan untuk lesi yang terdiri dari hiperkeluleritas ekstrakapiler, yang terdiri dari campuran sel yang bervariasi. Fibrin dan matriks fibrosa mungkin ada; 10% atau lebih dari lingkaran kapsul Bowman harus dilibatkan. Bulan sabit seluler: lebih dari 75% sel dan fibrin dan kurang dari 25% matriks berserat Bulan sabit berserat: lebih dari 75% matriks berserat dan kurang dari 25% sel dan fibrin Fibrocellular crescent: 25% -75% sel dan fibrin dan matriks fibrosa sisanya Adhesi: area kontinuitas terisolasi dari bahan matriks ekstraseluler antara berkas dan kapsul bahkan ketika segmen di bawahnya tidak mengalami sklerosis yang jelas Nekrosis fibrinoid: fibrin yang berhubungan dengan gangguan membran basal glomerulus dan / atau lisis matriks mesangial; lesi ini tidak memerlukan adanya karioreksis Penghapusan subdivisi segmental dan global kelas IV Modifikasi aktivitas NL NIH dan sistem penilaian kronisitas untuk digunakan sebagai pengganti parameter A, C, dan A/C yang saat ini digunakan	Definisi proliferasi endokapiler tidak jelas; istilah proliferasi dianggap tidak tepat Proliferasi ekstrakapiler yang melibatkan >25% lingkaran kapsul Bowman adalah cutoff asli. Tidak ada definisi untuk bulan sabit berserat atau fibrocelluler. Tidak ada definisi untuk adhesi Tidak ada definisi untuk nekrosis fibrinoid Definisi untuk segmental dan global tidak jelas; variabilitas antar server besar; signifikansi klinis tidak pasti Penunjukan aktivitas / kronisitas melalui A, C, dan A/C dianggap terlalu luas dan tidak spesifik; preferensi untuk pendekatan semikuantitatif untuk menggambarkan lesi aktif dan kronis
Lesi tubulointerstitial	Tunjukkan apakah peradangan interstisial terjadi dengan ada atau tidak adanya fibrosis interstisial	Kurangnya nilai batas untuk melaporkan tingkat keparahan lesi tubulointerstitial

Pada bulan Mei 2002, sebuah kelompok Internasional yang terdiri dari 23 orang termasuk ahli patologi, ahli nefrologi dan ahli reumatologi berkumpul di Universitas Columbia di New York untuk mengembangkan klasifikasi NL yang direvisi. Bekerja di bawah naungan ISN dan RPS, kelompok ini bertujuan untuk mengakomodasi wawasan klinikopatologi dan patogenetik yang telah terakumulasi sejak modifikasi klasifikasi WHO tahun 1982 dan 1995 yang asli dan untuk menghilangkan ambiguitas. Pertemuan tersebut didorong oleh kebutuhan yang dirasakan secara luas untuk memeriksa kembali klasifikasi yang ada, memberikan definisi dan perbedaan yang lebih jelas antara kelas-kelas tersebut, dan meningkatkan reproduktifitas dan kesepakatan. Sebagai bukti pentingnya dokumen ini dalam komunitas ginjal internasional, klasifikasi NL ISN / RPS 2003 diterbitkan secara bersamaan di *Kidney International* dan *Journal of American Society of Nephrology* pada Februari 2004 (Fanouriakis *et al.*, 2020).

1. Klasifikasi Nefritis lupus Menurut ISN / RPS 2003: Ringkasan Perubahan

Kelompok ini mulai menggunakan definisi yang dapat diterapkan di mana patologi ginjal dipraktikkan di dunia. Karena banyak pusat di luar Amerika Serikat secara rutin menggunakan mikroskop cahaya dan imunofluoresensi, tetapi mungkin tidak memiliki akses ke mikroskop elektron, definisi yang dipilih mencerminkan bias tersebut. Kelompok kerja sepakat memutuskan untuk menghilangkan biopsi ginjal 'normal' dari klasifikasi NL, baik karena situasi ini jarang terjadi dalam praktik klinis dan karena merupakan kontradiksi mendasar dalam hal merujuk pada biopsi normal sebagai manifestasi dari penyakit. Sebaliknya, menggantikan bentuk NL yang paling ringan untuk kelas I. Diistilahkan sebagai 'NL mesangial minimal', kelas I didefinisikan sebagai glomeruli yang tampak normal oleh mikroskop cahaya dengan endapan imun yang terbatas pada mesangium oleh imunofluoresensi. Kelas II, 'mesangial NL', didefinisikan oleh proliferasi mesangial oleh mikroskop cahaya dan endapan mesangial oleh imunofluoresensi. Karena tidak ada penelitian yang menunjukkan perbedaan prognosis antara kasus dengan proliferasi mesangial ringan, sedang, atau berat, kelas II mencakup proliferasi mesangial dalam derajat apa pun. Kelas II memungkinkan adanya deposit subendotel atau subepitel menit

yang langka yang terlihat oleh imunofluoresensi atau mikroskop elektron, tetapi tidak oleh mikroskop cahaya (Bruix and Sherman, 2011).

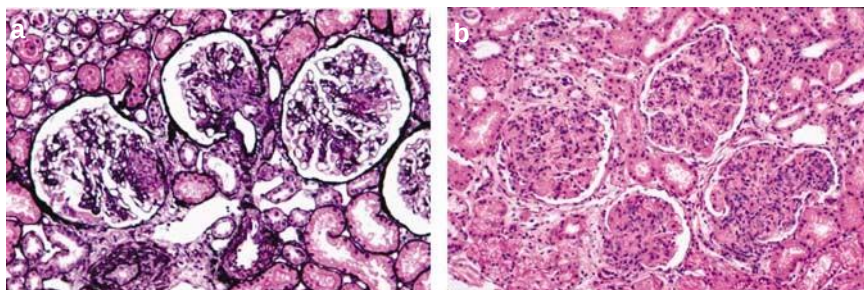
2. GS Markowitz dan VD D'agati: Klasifikasi Nefritis lupus ISN/RPS 2003

Ahli patologi menyatakan bahwa situasi ini tidak biasa dan tidak boleh disalah artikan sebagai lesi yang lebih tinggi. Di sisi lain, endapan subendotel yang terlihat oleh mikroskop cahaya tanpa proliferasi endokapiler tidak sesuai dengan kelas II dan harus didiagnosis LES sebagai kelas III atau IV tergantung pada distribusinya pada 4% atau 50% glomeruli. Perubahan halus namun penting dalam klasifikasi ISN / RPS adalah mengganti istilah focal NL dengan focal proliferative NL; demikian pula diffuse NL menggantikan diffuse proliferative NL. Penyempurnaan ini diperkenalkan untuk mencerminkan fenotipe heterogen dari lesi kelas III dan IV, yang tidak selalu menunjukkan proliferasi endokapiler klasik. Hal ini memungkinkan untuk berbagai perubahan endokapiler dan ekstrakapiler, termasuk fitur membranoproliferatif tanpa penutupan luminal, endapan subendotel yang terlihat oleh mikroskop cahaya tanpa proliferasi endokapiler, dan bulan sabit tanpa proliferasi endokapiler. Perbedaan antara kelas III dan IV didefinisikan secara tepat sebagai 50% glomeruli yang menunjukkan lesi endokapiler atau ekstrakapiler pada kelas III dan 50% pada kelas IV. Untuk kelas III, lesi fokal mungkin segmental atau global. Untuk kelas IV, subkategori ditambahkan tergantung pada apakah mayoritas (50%) lesi bersifat segmental (ditetapkan sebagai IV-S) atau global (ditetapkan sebagai IV-G) (Gambar 1). klasifikasi ISN / RPS membubuhkan mnemonik sederhana (A) untuk lesi aktif murni, (C) untuk lesi kronis murni, dan (A / C) untuk kombinasi lesi aktif dan kronis (Fanouriakis *et al.*, 2020).

Tabel 2. ISN / RPS (2003) klasifikasi Nefritis lupus

Klasifikasi	Keterangan
Klasifikasi I	Nefritis lupus Mesangial minimal
Klasifikasi II	Nefritis lupus Proliferatif mesangial
Klasifikasi III	Nefritis lupus (50% dari glomerulus)
	III A :Lesi Aktif

	III A/C : lesi aktif dan kronik
	III C : Lesi Kronik
Klasifikasi IV	Nefritis lupus difusa
	IV A: Lesi Aktif
	IV A/C : Lesi aktif/kronik
	IV C : Lesik kronik
Klasifikasi V	Nefritis lupus membranosa
Klasifikasi VI	Nefritis lupus sclerosis



Gambar 1. Nefritis lupus difus (kelas IV). (a) Tampilan berdaya rendah yang menunjukkan glomerulonefritis proliferasi endokapiler segmental difus dan (b) difus global, masing-masing khas NL kelas IV-S dan IV-G. (a) Jones methenamine silver pada perbesaran 100 dan (b) hematoxylin dan eosin pada perbesaran 100 (Markowitz and D'Agati, 2007)

2.1.3 Epidemiologi

Karakterisasi epidemiologi NL jarang dilakukan sebagai subkelompok individu. Selain itu, dalam kriteria klasifikasi LES sebelumnya, pasien dengan NL (bahkan jika terbukti biopsi dan positif anti dsDNA (*anti-double-stranded DNA*)) tanpa manifestasi non-ginjal lainnya tidak diklasifikasikan untuk LES, sehingga berpotensi mengakibatkan kurangnya representasi pasien dengan NL dalam studi LES yang mengandalkan kriteria klasifikasi *American College Rheumatologi* (ACR) 1997 (atau versi sebelumnya) untuk identifikasi kasus. Akhirnya, pasien dengan NL diperiksa oleh penyedia di berbagai spesialisasi, termasuk nefrologi, reumatologi, dan penyakit dalam. Oleh karena itu, kohort berdasarkan klinik khusus tidak menangkap seluruh spektrum penyakit. Sedangkan *Career Developmental Center* (CDC) pendaftar LES telah menyediakan data berbasis populasi berkualitas tinggi mengenai epidemiologi LES, epidemiologi NL tidak dilaporkan secara independen

sub kelompok. Data terbaru menunjukkan bahwa insiden dan prevalensi LES meningkat di AS, sebagian karena meningkatnya keragaman ras dalam populasi Amerika Serikat (Wong *et al.*, 2024). Hal ini tidak diketahui apakah perubahan ini juga menyebabkan peningkatan kejadian NL. Sebuah studi sebelumnya yang menggunakan klaim Medicaid AS untuk NL menunjukkan insiden 6,92/100.000 orang-tahun dan prevalensi 30,9 / 100.000 di antara penerima manfaat Medicaid. Algoritme ini salah mengklasifikasikan sekitar >20% kasus (Wong *et al.*, 2024).

Pasien dengan LES yang mengembangkan NL hadir pada usia yang lebih muda dibandingkan pasien dengan LES tanpa nefritis. Selain itu, NL biasanya berkembang pada awal perjalanan penyakit, umumnya dalam 6 hingga 36 bulan pertama, dan mungkin muncul pada diagnosis awal. Faktor risiko untuk pengembangan NL termasuk usia yang lebih muda, jenis kelamin laki-laki, dan keturunan non-Eropa. Di Amerika Serikat, kejadian NL lebih tinggi pada pasien kulit hitam (34% -51%), Hispanik (31% -43%), dan Asia (33% -55%) dibandingkan dengan pasien kulit putih (14% -23%). Pasien kulit hitam dan Hispanik memiliki hasil yang lebih buruk dan lebih mungkin mengalami gagal ginjal daripada pasien kulit putih. Pasien kulit hitam dan Hispanik cenderung memiliki histopatologi dasar yang lebih parah, kadar kreatinin serum yang lebih tinggi, dan lebih banyak proteinuria daripada pasien kulit putih pada diagnosis NL. Selain itu, autoantibodi yang sangat terkait dengan NL, termasuk antibodi anti-Sm, anti-Ro, dan anti-ribonukleoprotein, lebih sering positif pada pasien kulit hitam dibandingkan dengan pasien kulit putih. Alasan perbedaan ras dan etnis ini tidak sepenuhnya dipahami, tetapi faktor genetik dan sosial ekonomi kemungkinan besar berkontribusi (Renaudineau, Brooks and Belliere, 2023).

Kematian yang terkait dengan lupus secara signifikan lebih tinggi pada mereka yang memiliki NL dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki NL, dan kematian yang secara langsung disebabkan oleh penyakit ginjal terjadi pada 5% hingga 25% pasien dengan NL proliferasif dalam waktu 5 tahun setelah onset. Selanjutnya, 10% hingga 30% pasien dengan NL mengalami gagal ginjal yang membutuhkan *Kidney Renal Therapy (KRT)*. Pasien dengan bentuk proliferasi NL (kelas III, IV, atau III / IV + V) berisiko paling tinggi untuk membutuhkan KRT.

Mencapai respons klinis yang lengkap terhadap pengobatan sangat penting untuk menjaga kesehatan ginjal jangka panjang. Dalam sebuah penelitian, pasien yang mencapai respons klinis lengkap memiliki kelangsungan hidup ginjal 92% pada 10 tahun dibandingkan dengan 43% pada responden parsial dan 13% pada non responden. Secara keseluruhan, risiko gagal ginjal yang terkait dengan NL meningkat dari tahun 1970-an hingga 2000. Namun, sejak tahun 2000, tingkat NL yang membutuhkan KRT tetap konsisten dan ada bukti yang menunjukkan bahwa tingkat ini meningkat sekarang, terutama pada populasi kulit hitam (Demirkaya *et al.*, 2020).

2.1.4 Etiologi

1. Kompleks Imun

Penyebab utama NL adalah terbentuknya kompleks imun yang berlanjut menjadi reaksi hipersensitivitas tipe 3. Kompleks imun dibentuk dari anti-dsDNA yang mengikat DNA. Kompleks imun ini kemudian dapat terdeposit pada mesangium, subendotel, dan/atau subepitelial dekat membran basal glomerulus ginjal. Deposit imun kompleks pada glomerulus ini berperan utama dalam proses imunopatogenesis pada NL (Wenderfer, Ruth and Brunner, 2017).

2. Faktor Genetik

Selain fenomena autoimun, NL juga disebabkan oleh faktor genetik yang berperan dalam terjadinya LES. Beberapa kelainan genetik yang seringkali menjadi faktor predisposisi NL, antara lain gen pembentuk *PTPN22-Lymphoid-specific protein tyrosine phosphatase*, *CRP*, *FCGR3A*, *FCGR3B*, *FCGR2A* yang membentuk gen *FcγRIIa*, *FCGR2B*, *STAT4*, *CTLA4*, defisiensi *DR2/1501* dan *DR3/0301C1q*, *TNF*, serta *MBL2* (Demirkaya *et al.*, 2020).

Selain itu, defisiensi dan mutasi gen yang membentuk *C1Q*, *C1R*, dan *C1S*, serta *C2* dan *C4* juga diperkirakan berperan dalam terjadinya NL. Kelainan genetik ini merupakan kelainan yang dapat diturunkan, sehingga

seringkali ditemukan pada keluarga inti (10-12%) (Renaudineau, Brooks and Belliere, 2023).

3. Faktor Immunologis

Faktor imunologis pada NL berperan pada reaksi inflamasi yang diawali dengan apoptosis sel yang sudah rusak, kemudian apoptosis ini membentuk debris dan melepas material pembentuk sel dan nukleus, seperti DNA dan protein (Wong *et al.*, 2024).

Normalnya, debris hasil apoptosis ini dibersihkan secara otomatis oleh tubuh, namun pasien LES memiliki gangguan mekanisme klirens debris seluler, sehingga mencetuskan respon imun dan reautoimun. Selain itu, limfosit B pada pasien LES menjadi teraktivasi secara tidak beraturan yang memperparah autoantibodi (Steiger *et al.*, 2022).

4. Faktor Risiko

Faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko terjadinya NL pada pasien LES, antara lain gender wanita; usia reproduktif (15-49 tahun); ras Afrika, Asia, dan Hispanik, penundaan pemberian terapi LES, dan kepatuhan obat yang rendah (Rademacher and Korsten, 2024).

Adanya peran ras pada terjadinya NL disebabkan karena pada ras tertentu, lebih banyak ditemukan kelainan genetik yang telah disebutkan sebelumnya pada bagian etiologi. Contohnya, kelainan gen *FCGR2A* yang membentuk gen *FcγRIIa* banyak ditemukan pada ras Afrika (Demirkaya *et al.*, 2020).

2.1.5 Patogenesis

Kelainan pada kekebalan bawaan dan adaptif berkontribusi pada patogenesis lupus. Secara karakteristik, autoantibodi yang diarahkan terhadap antigen inti dan seluler diproduksi yang mengarah pada pembentukan kompleks imun dan akumulasi kompleks imun di glomeruli. Kompleks imun dapat mengendap di glomeruli dari sirkulasi atau dapat terbentuk *in situ* jika autoantibodi menargetkan antigen glomerulus intrinsik (seperti annexin 2)

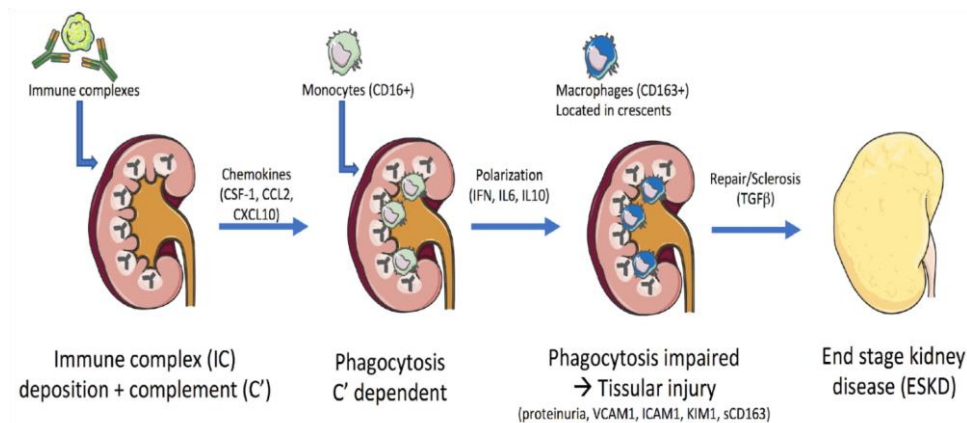
atau antigen yang dilepaskan selama apoptosis dan/atau muncul saat puing apoptosis (termasuk kromatin) dibersihkan secara tidak sempurna. Kromatin juga dapat mengaktifkan sel dendritik intrarenal, meningkatkan interaksi sel T dan B, dan meningkatkan produksi antibodi anti-kromatin. Kompleks imun intraglomerular dapat mengaktifkan komplemen dan melibatkan reseptor Fc leukosit untuk memulai peradangan dan cedera intrarenal. Kerusakan ginjal yang saling melengkapi, terutama melalui jalur alternatif, telah diamati pada urine dan NL manusia (Renaudineau, Brooks and Belliere, 2023).(Renaudineau, Brooks and Belliere, 2023)

Sel plasma interstisial yang dihasilkan dari agregat sel T dan B di dalam tubulointerstitium ginjal juga dapat menghasilkan autoantibodi yang dibatasi secara klonal. Autoimunitas spesifik ginjal ini difasilitasi oleh ekspresi *intrarenal interferon α* (IFN- α kompleks imun adalah ligan untuk *tol like reseptor* (TLR), khususnya TLR7 dan TLR9. Keterlibatan TLR7 / 9 menginduksi ekspresi IFN- α oleh sel dendritik *plasmacytoid*, yang meningkatkan produksi sel penyaji antigen, mendorong diferensiasi sel B autoreaktif ke sel plasma, dan meningkatkan produksi CD4, *T-helper*(TH) dan sel T memori CD8, yang mengarah ke pembentukan autoantibodi lebih lanjut dan pembentukan kompleks imun (Demirkaya *et al.*, 2020).

Kelainan pada toleransi sel B yang menyebabkan produksi autoantibodi terlihat pada lupus. Sel T pengatur manusia biasanya menekan produksi autoantibodi yang dimediasi sel B dan T tetapi jumlahnya berkurang dan cacat fungsional pada LES. Sel B autoreaktif memproses dan menghadirkan antigen sendiri ke sel T, mendorong aktivasi sitokin proinflamasi. Sitokin TH1 secara khusus diekspresikan secara berlebihan di ginjal kiri dan meningkatkan peradangan melalui aktivasi reseptor makrofag, komplemen, dan Fc. Selain itu, sel TH1 mendorong diferensiasi dan proliferasi sel B dan membantu peralihan kelas autoantibodi ke isotipe yang lebih spesifik untuk antigen ginjal. Misalnya, autoantibodi IgG1 dan IgG3 telah dikaitkan dengan NL dan meningkatkan peradangan intrarenal melalui

perekutan leukosit yang dimediasi komplemen (Wenderfer, Ruth and Brunner, 2017).

Pembersihan kompleks imun oleh leukosit terganggu oleh adanya reseptor Fcy afinitas rendah dan autoantibodi terhadap C1q dan C3b. Keterlibatan reseptor Fcy afinitas rendah oleh kompleks imun mendorong aktivasi leukosit. Neutrofil dan makrofag yang teraktivasi secara langsung melukai ginjal melalui sekresi radikal bebas oksigen dan enzim proteolitik. Neutrofil yang sekarat melepaskan perangkat ekstraseluler neutrofil. Struktur kromatin ini mengikat autoantigen dan selanjutnya merangsang sekresi IFN- α dari sel dendritik, memperkuat autoimunitas intrarenal.



Gambar 2. Mekanisme patogenik dan biomarker terkait pada Nefritis Lupus

Akumulasi *Immune Complex* (IC) yang mengandung asam nukleat dilaporkan pada tahap pra-NL, dan proses ini didorong oleh adanya antibodi asam nukleat (Abs). Selanjutnya, waktu paruh kompleks imun asam nukleat ginjal meningkat secara tidak normal yang mengakibatkan sebagian polarisasi makrofag yang terlibat dalam perbaikan ginjal dan sklerosis. Aktivasi komplemen klasik juga penting untuk cedera jaringan melalui deposisi komplemen intrarenal, dan jika ada, Abs anti-C1q memperkuat proses ini. Angka ini dihasilkan dengan menggunakan gambar dari *Servier Medical Art*.(Wenderfer, Ruth and Brunner, 2017).

2.1.6 Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Urine

Manifestasi klinis NL bervariasi, mulai dari proteinuria asimtomatik hingga proteinuria, sindrom nefrotik atau sindrom nefritis, dan ESRD. Jarang pasien dapat datang dengan NL dan tidak memiliki temuan penyakit ginjal klinis tetapi memiliki perubahan histologis pada biopsi ginjal yang konsisten dengan NL (Steiger *et al.*, 2022).

Sebuah penelitian yang menilai frekuensi NL signifikan pada biopsi pasien LES dengan silent NL mengungkapkan bahwa 62% memiliki NL kelas I atau II, 15% memiliki NL kelas III atau IV, dan 10% memiliki NL kelas V. Sisanya 13% pasien tidak memiliki bukti NL pada biopsi (Markowitz and D'Agati, 2007).

Awalnya, urinalisis dapat dilakukan karena merupakan alat skrining yang berguna untuk NL. Pada pasien dengan NL yang datang dengan penyakit ginjal klinis, proteinuria ditemukan pada 100% pasien dengan NL, dan proteinuria kisaran nefrotik ditemukan pada 50% dari semua pasien dengan NL. Kelainan lain yang terlihat pada urinalisis pada pasien dengan NL adalah hematuria mikroskopis, gips granular, gips seluler, dan hematuria makroskopik. Jika urinalisis tidak normal dan diduga proteinuria, kuantifikasi proteinuria dapat dilakukan dengan PCR urine atau pengambilan sampel urine 24 jam untuk protein (24 JAM-P) (Markowitz and D'Agati, 2007).

2. *Polymerase chain reactive (PCR)*

Karena kuantifikasi proteinuria dilakukan pada satu sampel urine yang dibatalkan. Ini bisa menjadi tidak akurat jika tingkat ekskresi protein bervariasi selama periode 24 jam. Pada pasien dengan PCR abnormal, 24 jam harus dilakukan untuk kuantifikasi derajat proteinuria yang lebih akurat. Beberapa penelitian telah mengungkapkan keandalan urinalisis yang buruk dan PCR urine 24 jam dalam mendiagnosis dan memprediksi derajat NL. Oleh karena itu, ini adalah alat skrining yang membantu pada semua pasien dengan LES tetapi menyoroti pentingnya biopsi ginjal dini bila