



Kadar Autoantibodi dan Manifestasi Klinis pada Pasien Nefritis Lupus *Silent* dan Nefritis Lupus *Overt*

Kusworini Handono *, Atma Gunawan **, Rulli Rosandi **

ABSTRACT

Autoantibodies level and clinical manifestation differences between patients with silent nephritis lupus and overt nephritis lupus

Background: One of the serious clinical manifestations of SLE is the occurrence of lupus nephritis (LN). The pathogenesis of LN is still unclear. Glomerular inflammation has been associated with high levels of autoantibodies. The purpose of this study was to assess the difference of ANA, anti ds-DNA, anti-Sm antibodies and the clinical manifestations between silent lupus nephritis (SLN) and overt lupus nephritis (OLN).

Subject and Methods: Subjects were forty SLE patients (diagnosed according to ARA criteria of 1997). Autoantibodies ANA was assayed with IFA, anti-dsDNA and anti-Sm levels were assayed with ELISA. The diagnosis of LN was established using clinical signs, urinary sediments pattern and kidney biopsy, and then patients classified as a silent lupus nephritis (SLN) or overt lupus nephritis (ONL). Classification of NL histopathologic pattern was established according to WHO criteria. Differences in clinical manifestations, presence of ANA, anti-dsDNA and anti-Sm levels in the SLN and OLN and NL classes were analyzed by Chi square test and T test. Statistical significance determined when $p < 0.05$.

Results: OLN patients showed a edema, hypertension, anemia and autoantibodies more higher than in SLN patients. The mean level of anti-dsDNA was significantly higher in patients with OLN than in SLN (285.75 ± 41.85 vs 179.01 ± 61.81 , $p < 0.000$). Renal biopsy on 20 OLN patients showed: 6 patients with NL grade I/II, 9 patients with NL class III/IV and 5 patients with NL class V. Moreover on 11 SLN patients there were 7 patients with NL class I/II, 3 patients with NL class III/IV and 1 patient with NL class V. The NL class III/IV NL patients showed anti-dsDNA level higher than the class V NL ($p < 0.05$).

Conclusion: OLN patients had clinical manifestations more severe than SLN patients. NL patients with class III/IV showed the presence of anti-dsDNA more frequently and with higher levels than the class V NL. Diagnosing NL based solely on clinical signs and laboratory often is inappropriate.

Keywords: SLN, OLN, NL class, autoantibodies

ABSTRAK

Latar belakang: Salah satu manifestasi serius LES adalah terjadinya nefritis lupus (NL). Patogenesis NL hingga saat ini masih belum jelas. Terjadinya inflamasi di glomerulus telah dikaitkan dengan tingginya kadar autoantibodi. Tujuan penelitian ini mengetahui perbedaan ANA, anti ds-DNA dan anti-Sm pada pasien dengan NL tenang (silent lupus nephritis/SLN) dan NL manifestasi (overt lupus nephritis/OLN).

Metode: Sampel penelitian adalah empat puluh penderita LES (didiagnosis berdasarkan kriteria ARA 1997). ANA diperiksa dengan metoda IFA, anti-dsDNA dan anti-Sm menggunakan metoda ELISA. Diagnosis NL didasarkan adanya tanda klinis, sedimen urin dan biopsi ginjal dan dikelompokkan sebagai silent lupus nephritis (SLN) dan overt lupus nephritis (ONL). Klasifikasi histopatologi NL ditegakkan berdasarkan kriteria WHO. Perbedaan manifestasi klinis, adanya ANA, kadar anti-dsDNA dan anti-Sm pada SLN dan OLN serta kelas NL dianalisis dengan uji Chi square dan T tes. Signifikansi statistik ditentukan bila $p < 0,05$.

Hasil: Penderita OLN menunjukkan adanya edema, hipertensi, anemia dan autoantibodi yang lebih tinggi daripada penderita SLN. Rerata kadar anti-dsDNA nyata lebih tinggi pada penderita OLN daripada SLN (285.75 ± 41.85 vs 179.01 ± 61.81 ; $p < 0,000$). Biopsi ginjal 20 penderita OLN menunjukkan 6 penderita dengan NL kelas I/II, 9 penderita dengan NL kelas III/IV dan 5 penderita dengan NL kelas V. Pada 11 penderita SLN terdapat 7 penderita NL kelas I/II, 3 penderita dengan NL kelas III/IV dan 1 penderita NL kelas V. Penderita dengan NL kelas III/IV menunjukkan kadar anti-dsDNA yang lebih tinggi daripada NL kelas V ($p < 0,05$).

* Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Veteran Malang

** Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Veteran Malang

Simpulan: Penderita OLN mempunyai manifestasi klinis yang lebih berat daripada penderita SLN. Penderita NL kelas III/IV menunjukkan adanya anti-dsDNA yang lebih sering dan

dengan kadar yang lebih tinggi daripada NL kelas V. Diagnosis NL hanya berdasarkan tanda klinis dan laboratoris seringkali menimbulkan kesalahan.

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik yang sering dijumpai pada wanita usia reproduktif. Prevalensi penyakit ini dilaporkan berkisar 12.2 per 100.000 penduduk. Etiologi LES sampai saat ini belum diketahui, diduga berkaitan dengan faktor genetik, gender, infeksi dan obat-obatan. Namun bagaimana patogenitas autoimun dan sindroma lupus berkembang hingga saat ini masih menjadi spekulasi. Seperti juga penyakit autoimun yang lain, pada LES ditandai dengan aktivasi poliklonal sel B, timbulnya bermacam-macam autoantibodi yang mengenal berbagai komponen antigen sendiri, serta terjadinya kerusakan organ.¹

Salah satu manifestasi klinis LES adalah terjadinya kerusakan ginjal atau dikenal sebagai nefritis lupus (NL). Manifestasi ini terjadi pada sekitar 20% penderita dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Gambaran atau fenotip histologis NL sangat heterogen dan dikategorikan dalam 6 kelas menurut klasifikasi WHO (WHO kelas I-VI). Meskipun secara umum angka harapan hidup 5 tahun penderita LES meningkat hingga mencapai 90% pada tahun 2000, penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa penderita LES tetap mempunyai risiko untuk terjadinya NL yang akan berkembang menjadi *ends stage renal disease* pada sekitar 10-70% setelah 5 tahun, terutama pada NL kelas III-IV (*diffuse proliferaatif glomerulonefritis*) dan kelas V (*membranous glomerulonefritis*).^{1,2}

Patogenesis terjadinya kerusakan ginjal pada LES hingga saat ini masih belum jelas. Biopsi jaringan ginjal pada NL menunjukkan adanya agregat kompleks imun dan komplemen pada daerah glomerulus yang rusak dan pada tubulus. Belum ada bukti yang menunjukkan bahwa mekanisme efektor dari kerusakan ginjal yang melibatkan komplemen, polimorfisme, monosit, sitokin, *eicosanoid*, dan sebagainya tersebut, berbeda antara NL dan glomerulonefritis primer, namun pada NL selalu ditunjukkan adanya infiltrasi limfosit T CD8 yang lebih banyak dibandingkan limfosit T CD4 dan monosit seperti yang biasa didapatkan pada glomerulonefritis primer.^{3,4,5} Apakah hal itu dipicu karena tertimbunnya kompleks imun yang bersirkulasi di daerah glomerulus dan tubulus atau disebabkan karena adanya autoantibodi yang mengenal antigen *in situ*, hingga saat ini masih menjadi pertanyaan.

Berbagai macam autoantibodi patogenik telah ditemukan pada LES, beberapa diantaranya menjadi petanda

khas LES yakni antibodi anti nuklear (ANA), antibodi anti-*double stranded DNA* (anti-dsDNA), antibodi anti-Smith (anti-Sm) dan antibodi anti-fosfolipid. Terjadinya inflamasi di glomerulus telah dikaitkan dengan tingginya kadar anti-dsDNA dan anti-Sm, dan khususnya antibodi-antibodi dengan aviditas yang tinggi yang dapat mengaktifkan sistem komplemen.^{6,7} Sedangkan bagaimana peran antibodi dalam timbulnya perbedaan fenotip histologi NL belum pernah dilaporkan.

Berdasarkan hal tersebut di atas, akan diteliti perbedaan kadar autoantibodi ANA, anti ds-DNA dan anti-Sm pada manifestasi dan klasifikasi NL. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk mengetahui peran autoantibodi pada kerusakan ginjal.

METODE

Diteliti empat puluh (40) penderita LES yang diagnosis-nya berdasarkan kriteria ARA 1992 oleh dokter Ahli Penyakit Dalam Konsultan Reumatik. Sampel penelitian diperoleh dari Poli Rawat Jalan dan Bangsal Penyakit Dalam RS Dr. Saiful Anwar Malang dan dipilih secara *consecutive random*. Semua sampel yang terpilih telah menandatangani lembar persetujuan dan penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr. Saiful Anwar Malang.

Setiap penderita LES yang diikutsertakan dalam penelitian ini dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik. Penderita diambil darah vena sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan darah lengkap dan autotibodi, serta urin sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan urin lengkap. Diagnosis NL didasarkan adanya tanda klinis (hipertensi dan atau odema) dan tanda laboratoris proteinuria (>2+), adanya hematuria atau adanya silinder uria. Penderita LES yang tak menunjukkan tanda klinis nefritis, adanya hematuria, proteinuria atau silinderuria dikelompokkan sebagai *silent lupus nephritis* (SLN) dan penderita yang menunjukkan satu atau semua tanda tersebut dikelompokkan dalam *overt nephritis lupus* (ONL).⁴ Selanjutnya dilakukan pemeriksaan biopsi ginjal dengan tuntunan USG oleh dokter ahli penyakit dalam konsultan ginjal dan hipertensi. Fenotip histologi/klasifikasi NL ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi jaringan biopsi oleh dokter ahli patologi anatomi menurut kriteria WHO (Tabel 1).

Pemeriksaan autoantibodi dilakukan pada serum pasien LES yang telah dikumpulkan dan tersimpan di lemari pendingin bersuhu -80°C. Adanya ANA ditetapkan dengan metoda immunofluoresen (IFA) dan dikatakan

positif jika titernya >1:100. Kadar antibodi anti-dsDNA diukur dengan metode ELISA (kit Euroimmune-Germany), dengan harga normal <96,2 IU/ml. Kadar anti-Sm diukur dengan metode ELISA (kit Euroimmune-Germany), dengan harga normal <20 U/ml.

Tabel 1. Klasifikasi nefritis lupus (WHO, 2004)⁸

Kelas	Gambaran patologi anatomi
I	Glomeruli normal. Perubahan mesangial minimal.
II	Mesangial proliferasif NL. Perubahan mesangial diffuse dan hiperseluler.
III	Fokal segmental proliferasif NL. Perubahan mesangial diffuse dengan hiperseluler dan atau deposit epimembranous segmental.
IV	Diffuse NL (mesangial/mesangiocapillary berat dengan deposit subendotelial yang nyata. Deposit mesangial selalu ada, dan seringkali deposit subepitelial).
V	Membranous NL. Hiperseluler mesangial ringan. Deposit epimembranous.
VI	Sklerosing NL tahap lanjut.

Perbedaan adanya ANA, kadar anti-dsDNA dan anti-Sm pada kelompok SLN dan OLN serta kelas NL (kelas III/IV dan kelas V) dianalisis dengan uji *Chi square* dan T tes. Signifikansi statistik ditentukan bila $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik pasien LES yang diteliti

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata umur pasien LES adalah 32,3 tahun dengan rata-rata lama sakit adalah 32,4 bulan. Sebanyak 27,5% pasien menunjukkan berat badan yang kurang dengan $IMT < 18 \text{ kg/m}^2$. Cukup banyak pasien mengeluh demam (37,5%) dan sebagian besar mengeluh kelelahan (60%). Manifestasi klinis artritis, ras malar serta nefritis dijumpai pada lebih 50% penderita. Antibodi anti nuklear (ANA) dijumpai pada 77,5%, sedangkan anti-dsDNA dan anti-Sm masing-masing sebesar 72,5% dan 32,5% (Tabel 2).

Dari 40 penderita LES yang diteliti terdapat 20 penderita (50%) yang secara klinis tidak menunjukkan adanya nefritis lupus (SLN). Pada penderita-penderita tersebut tidak dijumpai odema, gangguan fungsi ginjal, kelainan sedimen urin maupun adanya proteinuria. Pada 20 penderita yang lain dijumpai satu atau semua gejala klinis nefritis lupus (OLN). Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan gambaran klinis antara penderita SLN dengan penderita OLN (Tabel 3).

Rerata umur penderita SLN adalah 34,9 tahun nyata tinggi daripada penderita dengan OLN yaitu 29,8 tahun.

Tabel 2. Karakteristik pasien LES yang diteliti (n:40)

Karakteristik	Rerata ± SB/%
Umur, tahun	18-53 (32,3±7,77)
Pasca menopause	2/40 (5%)
Index masa tubuh (kg/m^2)	14,52-29,01 (20,37±3,87)
Obesitas ($IMT > 25 \text{ kg/m}^2$)	3/40 (7,5%)
Berat badan kurang ($IMT < 18 \text{ kg/m}^2$)	11/40 (27,5%)
Lama sakit (bulan)	10-156 (32,4±29,33)
Demam	15/40 (37,5%)
Kelelahan	24/40 (60%)
Artritis	23/40 (57,5%)
Ras malar/diskoid	21/40 (52,5%)
Ulserasi mulut	16/40 (40%)
Serositis	6/40 (15%)
Nefritis (protein uria/ silinder/hematuria)	20/40 (50%)
Kejang/psikosis	7/40 (17,5%)
Anemi	19/40 (47,5%)
Anti ds-DNA	29/40 (72,5%)
ANA	31/40 (77,5%)
Anti-Sm	13/40 (32,5%)

Di samping itu lama sakit penderita OLN (24,45 bulan) juga nyata lebih singkat daripada penderita SLN (40,4 bulan). Artritis merupakan gambaran klinis yang paling sering dijumpai pada kedua golongan penderita dan berturut-turut diikuti oleh ras malar, alopecia, fotosensitif, ulserasi mulut dan serositis. Odema dan hipertensi nyata lebih sering dijumpai pada penderita dengan OLN (20-60%) daripada penderita SLN. Gambaran hematologik juga berbeda antara penderita OLN dan OLN (Tabel 3). Terdapatnya anemia dan adanya ANA dan anti-ds-DNA nyata lebih banyak pada OLN. Rerata kadar anti-dsDNA nyata lebih tinggi pada penderita OLN daripada penderita SLN ($285,75 \pm 179,01$ vs $41,85 \pm 61,81$; $p < 0,000$) (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa OLN berkaitan dengan gambaran klinis LES yang lebih berat.

Pada 31 penderita LES (20 penderita OLN dan 11 penderita SLN) telah dilakukan biopsi ginjal dengan tuntunan USG. Secara keseluruhan hasil biopsi ginjal menunjukkan 6 penderita dengan NL kelas I, 7 penderita dengan NL kelas II, 12 penderita mempunyai NL kelas III/IV dan 6 penderita dengan NL kelas V serta tidak ada penderita dengan NL kelas VI. Dari 11 penderita dengan SLN (tanpa kelainan klinis untuk NL) yang dibiopsi, hanya 4 penderita tanpa kelainan patologi ginjal (kelas I), 3 penderita dengan NL kelas II, 3 penderita dengan NL kelas III atau kelas IV) dan 1 penderita dengan NL kelas V.

Tabel 3. Karakteristik gambaran klinik dan laboratorik penderita OLN dan SLN

Karakteristik	SLN (n:20)/(%)	OLN (n:20)/(%)	P
Umur (tahun)	20-53 (34,85 ± 7,84)	18-43 (29,75 ± 6,98)	0,036*
Lama sakit (bulan)	12-156 (40,40 ± 35,49)	10-84 (24,45 ± 19,30)	0,043*
Edema	-/20 (0%)	9/20 (45%)	0,001*
Rash malar	9/20 (45%)	12/20 (60%)	Ns
Fotosensitif	6/20 (30%)	8/20 (40%)	Ns
Ulserasi mulut	7/20 (35%)	9/20 (45%)	Ns
Artritis	10/20 (50%)	13/20 (65%)	Ns
Serositis	3/20 (15%)	3/20 (15%)	Ns
Gangguan neurologik	3/20 (15%)	4/20 (20%)	Ns
Alopesia	6/20 (30%)	6/20 (30%)	Ns
Hipertensi	-/20 (0%)	12/20 (60%)	0,001*
Hemoglobin g/dl	8,3-14,2 (11,6 ± 1,50)	7,1-13,7 (10,05 ± 2,08)	Ns
Anemi hemolitik	3/20 (15%)	4/20 (20%)	Ns
Anemia normokrom	3/20 (15%)	9/20 (45%)	0,043*
ANA positif	12/20 (60%)	19 (95%)	0,034*
Anti ds-DNA (IU/ml)	2,4-210 (41,85 ± 61,81)	4,8-549,1 (285,75 ± 179,01)	0,000*
Anti ds-DNA (>96,2 IU/ml)	3/20 (15%)	19/20 (95%)	0,001*
Anti Sm (IU/ml)	0,30-125,40 (19,85 ± 35,10)	0,80-103,80 (25,91 ± 3,78)	Ns
Anti Sm (>20 U/ml)	6/20 (30%)	7/20 (35%)	Ns

* p<0.05 bermakna

Tabel 4. Perbedaan antibodi pada NL kelas III/IV dan kelas V

Karakteristik	NL kelas III/IV (n=12)	NL kelas V (n=6)	P
ANA	11/12 (91,6%)	5/6 (83,3%)	Ns
Anti dsDNA (IU/ml)	349,55 ± 162,17	158,31 ± 147,04	0,004*
Anti Sm (IU/ml)	33,45 ± 43,94	42,45 ± 47,89	Ns

* p<0.05 bermakna

Jika dibandingkan adanya ANA, kadar anti-dsDNA dan anti-Sm pada kelompok NL kelas III/IV dan kelas V, maka didapatkan bahwa NL kelas III/IV menunjukkan kadar anti-dsDNA yang lebih tinggi daripada NL kelas V ($p<0,005$), (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel penelitian

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa rerata usia pasien adalah 32,3 tahun dengan lama sakit 32,4 bulan yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien LES dalam masa reproduktif. Keluhan utama yang sering diungkapkan oleh pasien LES adalah rasa kelelahan dan nyeri sendi yang sangat tidak spesifik. Hal inilah yang

mungkin menyebabkan terlambatnya pasien berobat ke dokter atau tertundanya penegakan diagnosis oleh dokter yang merawatnya. Dalam perjalanan penyakit yang hampir 5 tahun (32,4 bulan) ternyata 50% pasien LES yang diteliti telah menunjukkan adanya manifestasi NL. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan Kitching⁹ dan ini menunjukkan bahwa risiko terjadinya NL pada pasien LES Indonesia cukup tinggi. ANA dan anti-dsDNA merupakan antibodi yang sering dijumpai pada LES. Pada penelitian ini ditemukan pada 72,5-77,5% pasien. Meskipun anti-Sm hanya dijumpai pada 32,5% pasien, namun adanya anti-dsDNA bersama dengan anti-Sm telah dikaitkan dengan meningkatnya risiko terjadinya NL.¹

Perbedaan karakteristik pasien SLN dan OLN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa 50% pasien menunjukkan tanda klinis dan laboratoris nefritis atau yang disebut sebagai *overt lupus nephritis* (OLN) dan 50% sisanya tanpa tanda nefritis atau *silent lupus nephritis* (SLN). Ternyata rerata usia penderita OLN lebih muda dengan lama sakit yang lebih pendek daripada SLN. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pasien LES dengan usia yang lebih muda cenderung mempunyai risiko terjadinya NL dan tidak tergantung pada lama sakit. Pada pasien OLN selain dijumpai manifestasi klinis yang lebih berat juga ditunjukkan adanya anti-dsDNA yang lebih sering dengan kadar yang lebih tinggi. Hal ini menyokong pendapat bahwa anti-dsDNA berkaitan dengan terjadinya kerusakan ginjal pada LES. Okamura dkk dalam penelitiannya pada 40 pasien NL menunjukkan adanya korelasi yang jelas antara adanya antibodi anti-dsDNA IgG tetapi tidak dengan anti-ssDNA, terhadap beratnya penyakit.⁷ Namun sejumlah penelitian pada hewan coba tidak mendapatkan hubungan antara deposisi antibodi anti-DNA pada ginjal dengan terjadinya NL. Hal ini mungkin disebabkan anti-DNA yang terdeposisi pada ginjal mengalami perubahan isotipe dari IgG2a ke IgG1. Antibodi anti-DNA subtype IgG1 diduga kurang patogenik dibandingkan IgG2a, di mana IgG1 kurang efisien dalam mengaktivasi reseptor Fc dan komplemen.¹⁰

Hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan kadar anti-Sm pada pasien SLN dan OLN. Bastian dalam penelitiannya melaporkan anti-Sm mempunyai spesifisitas 93% untuk diagnosis LES dan adanya anti-Sm pada serum pasien LES berkorelasi kuat dengan aktivitas penyakit. Tingginya kadar anti-dsDNA dan anti-Sm berkorelasi dengan terjadinya NL.¹

Perbedaan kadar autoantibodi pada kelas NL

Pada penelitian ini sebanyak 31 dari 40 pasien LES (20 OLN dan 11 SLN) telah dilakukan biopsi dan pemeriksaan patologi anatomi untuk penetapan kelas NL. Ternyata dari 11 penderita SLN yang secara klinis dan laboratoris tidak didapatkan tanda nefritis, hasil biopsi menunjukkan 7 penderita dengan NL kelas I/II (ringan), dan lainnya termasuk NL berat (3 penderita dengan NL kelas III/IV dan 1 penderita dengan NL kelas V). Hal ini menunjukkan bahwa diagnosis NL hanya berdasarkan tanda klinis dan laboratoris dapat menyesatkan, dan biopsi ginjal merupakan baku emas untuk diagnosis NL. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Weening dan Bihl.^{2,8}

Selanjutnya hasil biopsi pada 31 pasien LES dibedakan dalam 3 kelompok yaitu NL kelas I/II sebanyak 13

pasien, NL kelas III/IV sebanyak 12 pasien dan NL kelas V sebanyak 6 pasien sesuai penelitian terdahulu. Adanya anti-dsDNA dijumpai lebih sering pada NL kelas III/IV dengan kadar yang lebih tinggi daripada kelompok yang lain ($p < 0,05$). Hal ini menjelaskan bahwa anti-dsDNA lebih berperan pada terjadinya kerusakan ginjal *diffuse proliferative*. Miyake, dkk mengungkapkan bahwa NL kelas III/IV mempunyai manifestasi yang lebih berat daripada NL kelas V. Pada NL kelas III/IV ditunjukkan sekresi interferon- γ yang lebih tinggi daripada kelas yang lainnya.³ Uhm dkk melaporkan bahwa NL kelas III/IV berkaitan dengan sitokin Th1.⁴ Dengan demikian dapat diterangkan bahwa adanya anti-dsDNA dengan kadar yang tinggi akan membentuk kompleks imun patogenik yang dideposisi pada ginjal. Hal ini selanjutnya akan mengaktivasi imunitas seluler (Th1) yang diduga sebagai kompensasi aktivitas imunitas humoral (Th2) yang berlebihan dan terjadilah inflamasi di glomerulus. Persoalannya adalah bagaimana menjelaskan pasien dengan anti-dsDNA yang tinggi namun tidak menunjukkan gangguan pada ginjal? Ternyata tidak semua anti-dsDNA adalah patogenik. Hal ini telah ditunjukkan bahwa pada mencit, anti-dsDNA yang berkaitan dengan nefritis adalah IgG bukan IgM atau IgA. Antibodi anti-dsDNA subtype IgM justru bersifat protektif.¹¹

Mekanisme patogenesis anti-dsDNA nampaknya tergantung pada kemampuan antibodi tersebut menarik sel-sel radang melalui reseptor Fc dan aktivasi komplemen. Peran komplemen sendiri masih belum jelas, pada penyakit yang aktif jelas berkaitan dengan peningkatan konsumsi komplemen dan deposisi komplemen sangat merugikan khususnya untuk ginjal. Sedangkan disisi lain dijelaskan bahwa defisiensi komponen sistem komplemen karena faktor genetik, misalnya rendahnya kadar C1q, C1r, C1s, C2, berkaitan dengan terjadinya penyakit yang menyerupai lupus.¹²

Antibodi anti-dsDNA merupakan karakteristik dari LES. Beberapa subgrup antibodi ini menyebabkan kerusakan ginjal dan vaskular. Anti-dsDNA terdeteksi pada 30-60% pasien LES dan 60-83% pasien lupus akan menunjukkan adanya anti-dsDNA pada perjalanan penyakitnya. Adanya anti-dsDNA dengan kadar yang tinggi dalam serum tidak selalu berkorelasi dengan kerusakan ginjal, dan beberapa pasien dapat menunjukkan kelainan ginjal walaupun tidak mempunyai anti-dsDNA. Data ini menunjukkan bahwa anti-dsDNA sangat heterogenus dan tidak semua berbahaya meskipun antibodi dengan spesifitas yang lain dapat menyebabkan NL. Antigen yang merangsang timbulnya anti-dsDNA saat ini sedang dalam penelitian.¹³

Terdapat 2 mekanisme efek patogenik antibodi anti-dsDNA, pertama antibodi tersebut mungkin

menunjukkan reaksi silang dengan struktur glomerulus *native* dan menginduksi inflamasi. Kedua, efek nefritogenik anti-dsDNA tergantung dari ikatan dengan fragmen kromatin di membran basal glomerulus (GBM). Peran fragmen kromatin dalam menginduksi respon imun adalah sebagai berikut. 1) Sel-sel yang mengalami apoptosis tidak segera dibersihkan dan kromatin akan dikeluarkan dari sel, tetapi tidak dalam keadaan terfragmentasi akibat defisiensi enzim nuklease (DNase1). 2) Keadaan ini akan menyebabkan deposisi fragmen kromatin di jaringan. 3) Sel dendritik (DC) teraktivasi melalui pengenalan struktur kromatin misalnya RNA atau motif CpG, sehingga DC akan mempresentasikannya melalui molekul MHC kelas II dan mensekresi sitokin dan IL untuk mengaktivasi sel Th. Sel T spesifik kromatin berinteraksi dengan sel B spesifik dsDNA dan sel B akan memberikan respon terhadap peptida tersebut dengan mensekresi antibodi anti-dsDNA dan terjadi peradangan di glomerulus. Selain itu sel glomerulus dapat dilisis oleh sel T sitotoksik (T CD8) yang teraktivasi. Sel T CD8 juga dijumpai pada ginjal pasien NL dan sel tersebut merusak sel-sel intraglomerular sehingga dapat menyebabkan pengeluaran kromatin dan mengakibatkan terbentuknya antibodi anti-dsDNA/ kromatin.¹³

SIMPULAN DAN SARAN

Penderita OLN mempunyai gambaran klinis yang lebih berat daripada penderita SLN. Penderita NL kelas III/IV mempunyai manifestasi klinis yang berbeda dan anti dsDNA yang lebih tinggi daripada penderita dengan NL kelas V. Menegakkan diagnosis NL hanya dari gambaran klinis dan laboratoris saja dapat menimbulkan kesalahan.

Ucapan terima kasih

Terima kasih disampaikan peneliti kepada Pemerintah Republik Indonesia c/q Menteri Riset dan Teknologi sebagai penyandang dana serta Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Brawijaya sebagai fasilitator dalam pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada seluruh anggota tim: Dr. Atma Gunawan, SpPD-KGH, Dr. Rulli Rosandi, SpPD, Dr. Singgih Wahono, SpPD, Dr. Wivina, SpPK, dr. M Nathalia Malo, Tety dan Desy atas kerjasamanya serta Prof. DR. Dr. Handono Kalim, SpPD-KR dan dr. BP Suryana, SpPD-KR sebagai konsultan dalam penelitian ini. Tak lupa pula kami haturkan rasa terima kasih yang tak terhingga pada seluruh pasien LES serta semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G Jr, Vilá LM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology*, 2007;46:683-9.
2. Miyake K, Nakashima H, Akahoshi M, Inoue Y, Nagano S, Tanaka Y, et al. Genetically determined interferon- γ production influences the histological phenotype of lupus nephritis. *Rheumatology*, 2002; 41:518-24
3. Uhm WS, Na K, Song G-W, Jung SS, Lee T, Park MH, et al. Cytokine balance in kidney tissue from lupus nephritis patients. *Rheumatology* 2003;42: 935-8.
4. Chan RW-Y, Lai FM-M, Li EK-M, Tam L-S, Chow K-M, Li PK-T, et al. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. *Rheumatology*, 2006;45:951-7.
5. Riemekasten G and Hahn BH. Key autoantigens in SLE. *Rheumatology*, 2005;44:975-82.
6. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR and Rahman A. Fifty years of anti -dsDNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology*, 2007;46; 1052-6.
7. Bihl GR, Petri M and Fine M. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*, 2006;21:1749-52.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15:241-50.
9. Kitching AR. More targeted treatments for lupus nephritis: Is the future (nearly) here? *J Am Soc Nephrol*, 2005;16:3146-8.
10. Forger F, Matthias T, Oppermann M, Becker H, and Helmke K. Clinical significance of anti-dsDNA antibody isotypes: IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as prognostic marker for lupus nephritis. *Lupus*, 2004;13:36-44.
11. Manson JJ, Mauri C, and Ehrenstein MR. Natural serum IgM maintains immunological homeostasis and prevents autoimmunity. *Springer Semin Immunopathol*, 2005;26:425-32.
12. Manson JJ and Isenberg DA. The origins and pathogenic consequences of anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*, 2006;2:377-85.
13. Mortensen ES and Rekvig OP. Nephritogenic potential of anti-DNA antibodies against necrotic nucleosomes. *JASN*, 2009;20;4:696-704.