

BIOMARKER PENYAKIT SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID : REVIEW

Qisty Ahla, Insan Sunan Kurniawan Syah

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
Qistyahla@gmail.com

ABSTRAK

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit glomerulus dan umumnya terjadi pada anak. Penyakit ini ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia dan edema. *Steroid resistance nephrotic syndrome* (SRNS) sangat sulit dibedakan dengan *sensitive steroid nephrotic syndrome* (SSNS). Dibutuhkan biomarker khusus seperti *urinary vitamin D-binding protein* (uVDBP), *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (sUPAR), *urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase* (uNAG), dan *fractional excretion of magnesium* (FE Mg). Dari keempat penelitian masing-masing biomarker dapat ditarik kesimpulan bahwa keempat biomarker belum bisa dijadikan sebagai standar biomarker untuk SRNS dikarenakan belum tervalidasinya biomarker, walaupun memiliki hasil yang signifikan.

Kata kunci: Biomarker, FE Mg, NAG, Sindrom nefrotik, SRNS, sUPAR, uVDBP.

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit glomerulus yang umumnya terjadi pada anak, dan ditandai dengan adanya peningkatan permeabilitas dari membran filtrasi. Penyakit ini ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia dan edema¹.

Kelainan utama pada sindrom nefrotik (SN) adalah lolosnya protein dari ginjal. Rentang proteinuria pada sindrom nefrotik didasarkan pada peningkatan permeabilitas membrane glomerulus yang menyebabkan banyaknya protein yang lolos dari ginjal. Hal inilah yang merujuk kepada albuminuria dan menyebabkan terjadinya hipoalbumin dan edema yang merupakan manifestasi dari sindrom nefrotik².

Pengobatan sindrom nefrotik menggunakan kortikosteroid masih menjadi andalan sampai saat ini. Berdasarkan respon terhadap kortikosteroid, anak-anak dengan sindrom nefrotik dipisahkan menjadi kelompok sensitif steroid yang memiliki prognosis yang baik jangka panjang, tetapi risiko sering kambuh, dan kelompok resisten steroid dengan risiko lebih tinggi terkena penyakit ginjal kronis³.

SRNS didefinisikan sebagai proteinuria yang persisten setelah 4 minggu terapi steroid secara oral⁴. SRNS sangat sulit dibedakan dengan SSNS dikarenakan gejala klinisnya yang hampir sama, oleh karena itu diperlukan suatu biomarker khusus untuk membedakan

kedua hal tersebut, dan sebagai informasi dini untuk mengetahui SRNS.

METODE

Dalam review ini metode yang digunakan berupa kajian pustaka dengan menggunakan sumber data primer yang langsung dikumpulkan oleh peneliti sesuai dengan topik yang dibahas. Pencarian sumber data primer mempergunakan instrumen pencari secara online dengan menggunakan Pubmed. Pencarian menggunakan kata kunci “*nephrotic syndrome*”, “*resisten corticosteroid*”, “*biomarker of SRNS*”, dan “*Biomarker to differentiate SRNS than SSNS*”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Sumber data/pustaka yang digunakan untuk mendukung review ini yaitu berupa jurnal ilmiah. Kriteria inklusi dari jurnal yang digunakan antara lain merupakan jurnal internasional yang terakreditasi, beta-D glucosaminidase (NAG)/*creatinine*, dan *fractional excretion of magnesium*.

1. *urinary vitamin D-binding protein (uVDBP)*

Urinary vitamin D-binding protein atau uVDBP merupakan salah satu biomarker noninvasif yang dapat membedakan SRNS dari *steroid sensitive nephrotic syndrome* (SSNS) dengan kekuatan diskriminatif yang tinggi⁵. SSNS dan SRNS erat kaitannya dengan defisiensi vitamin D yang sebagian besar disebabkan

memuat informasi mengenai biomarker resisten steroid pada penyakit sindrom nefrotik, serta perbandingannya dengan sensitif steroid. Selain itu jurnal/pustaka yang diinklusi merupakan jurnal/pustaka yang melakukan penelitian/review dalam 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusinya antara lain tidak memuat informasi mengenai perbandingan hasil pengujian biomarker antara SSNS dan SRNS. Pencarian berdasarkan hasil inklusi dan eksklusi menghasilkan 20 jurnal.

HASIL

Biomarker yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi *steroid resistance nephrotic syndrome* (SRNS) sangatlah banyak dan beragam. Biomarker tersebut diantara adalah *urinary vitamin D-binding protein* (uVDBP), Kadar serum *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR), kadar *urinary N-acetyl-* karena hilangnya carrier yaitu uVDBP melalui urin^{6,7}. Bennet et al. meneliti kemampuan tingkat uVDBP dalam membedakan SRNS dari SNSS dengan hipotesis bahwa defisiensi vitamin D dalam SRNS merupakan hasil dari peningkatan hilangnya uVDBP dibandingkan dengan SNSS⁵.

2. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)*

suPAR merupakan bentuk larut dari *urokinase-type plasminogen activator*

receptor (uPAR). uPAR dapat mengikat beberapa ligan termasuk *urokinase-type plasminogen activator* (uPA), vitronektin dan integrin⁸. Selain itu uPAR dapat mengatur motilitas podosit. Podosit ini memainkan peran yang penting dalam menjaga permeabilitas selektif glomerulus⁹. Peneliti telah menemukan bahwa aktifitas $\alpha\beta3$ integrin podosit yang rendah dapat ditingkatkan dengan ligan pada podosit¹⁰. Ligan tersebut contohnya adalah uPAR atau bentuk terlarutnya yaitu suPAR¹¹ yang kelak mengarah kepada proteinuria yang merupakan ciri penyakit glomerulus primer¹². Dengan hubungan tersebut proteinuria dapat dikurangi dengan menghambat ekspresi podosit uPAR^{13,14} dan tingkat suPAR kemungkinan berhubungan dengan resistensi steroid¹⁵.

3. *Urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG)/creatinine*

N-asetil-beta-D glucosaminidase

NAG merupakan enzim lisosomal yang memiliki konsentrasi tinggi di tubulus proksimal. Massa molekul 140 kDa dari NAG tidak diizinkan untuk difiltrasi oleh glomerulus¹⁶. Dengan adanya NAG pada urinary maka dapat disimpulkan telah terjadi peningkatan permeabilitas dari membrane glomerulus, yang salah satu penyebabnya adalah proteinuria.

4. **Fractional excretion of magnesium**

Kerusakan tubulointerstitial/proksimal dapat disebabkan oleh kerusakan dari glomerulus¹⁷. fungsi tubular sendiri dapat ditest dengan menggunakan ekskresi fraksional dari magnesium (FE Mg)¹⁸.

1. Tabel macam-macam biomarker dalam suatu penelitian

No.	Biomarker	Metode	Hasil
1.	<i>urinary vitamin D-binding protein</i> (uVDBP)	52 sampel urin dan data klinik dari anak-anak idiopathic nephrotic syndrome (INS). Rentang umur 2-19 tahun. 24 SRNS, 28 SSNS dan 5 sampel sehat sebagai control. Analisis dengan ELISA, kreatinin dan MALB diukur dengan immunoturbidimetri, dan urinalisis dengan <i>dipstick</i> . Setelah itu dihitung dengan analisis statistik ⁵ .	konsentrasi uVDBP meningkat pada pasien SRNS jika dibandingkan dengan SNSS. Hasil uji statistic menunjukkan p value bernilai < 0,001 ⁵ .

2. <i>soluble urokinase-type plasminogen activator receptor</i> (suPAR)	176 anak-anak sindrom nefrotik primer yang dibagi kedalam dua kelompok yaitu SRNS dan SSNS. Pengukuran suPAR dilakukan menggunakan <i>Quantikine Human uPAR Immunoassay Assay Kit</i> dan dianalisis statistik dengan <i>t-test</i> dan ANOVA ¹⁵ .	terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai plasma suPAR antara SRNS yaitu (3,744.1±2,226.0) dan SSNS (2,273.9±320.9, ANOVA, p<0.05). kadar suPAR didalam subkelompok pun tetap menunjukkan angka yang tinggi pada kelompok SRNSS, bahkan pada periode remisi nilai suPAR tetap tinggi secara signifikan pada kelompok SRNS (2,962.0±1,698.7) daripada SSNS (2,383.8±814.4, p=0.04) ¹⁵ .
3. <i>urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG)/creatinine</i>	35 anak INS berumur 1-12 tahun menggunakan metode kolorimetri dengan menggunakan kit lalu kadar ditentukan dengan the fuzzy logic toolbox menggunakan MATLAB ver. 7.3 lalu dianalisis dengan ANOVA ¹⁹	dapat diketahui nilai dari NAG urin/kreatinin lebih besar pada kelompok SRNS dibandingkan kelompok SSNS ¹⁹ .
4. <i>fractional excretion of magnesium (FE Mg)</i>	Metodenya menggunakan sampel darah dan urin dan kadar magnesiumnya diukur dengan magnesium flex menggunakan mesin analisis otomatis biokimia. Setelah itu diuji analisis statistic dengan SPSS ¹⁸ .	didapatkan nilai rata-rata SRNS (4.9±1.9) lebih besar dari SNSS yaitu 1.2±0.3) sehingga disimpulkan secara uji analisis signifikan FE Mg merupakan alternative untuk seseorang mengetahui dirinya SRNS ¹⁸ .

PEMBAHASAN

SRNS pada anak merupakan sindrom nefrotik idiopatik yang resisten terhadap pemberian steroid. SRNS didefinisikan sebagai proteinuria yang persisten setelah 4 minggu terapi steroid secara oral (prednisone pada 60 mg / m² per hari)⁴. Steroid sendiri merupakan golongan obat yang sampai saat ini masih merupakan pilihan utama dalam mengobati sindrom nefrotik. Dengan adanya

resistensi tersebut maka diperlukan terapi obat pengganti dari steroid, karena prognosis yang kurang baik dari SRNS, banyak upaya terapi yang telah digunakan dalam mencapai remisi, termasuk cyclosporine, tacrolimus, siklofosamid, dan rituximab. Terapi yang paling dominan digunakan adalah calcineurin inhibitor (CNIS), siklosporin, dan / atau tacrolimus, yang saat ini direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk SRNS pada

*Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines 2012*²⁰.

Berbeda halnya dengan SRNS, SSNS merupakan sindrom nefrotik dimana pasien mengalami sensitive terhadap golongan obat steroid. Berbeda dengan sebelumnya, SSNS memiliki prognosis yang baik tetapi dapat sering kambuh.

Sangat sulit membedakan antara SRNS dan SSNS dikarenakan gejala klinis yang hampir sama, dan tidak ada parameter laboratorium khusus yang dapat membedakan dua kondisi klinis nag. Maka dari itu diperlukan suatu penanda atau biomarker khusus yang dapat membedakan antara SRNS dengan SSNS, sehingga SRNS dapat diketahui secara jelas dan diketahui semenjak awal. Selain itu fungsi biomarker adalah sebagai uji awal untuk mengetahui SRNS tanpa melakukan konsumsi steroid selama 4 minggu.

Dari hasil pencarian didapatkan empat buah biomarker yang selaras dengan topik yang dibahas. Keempat biomarker ini merupakan biomarker yang dapat digunakan sebagai penanda awal yang dapat membedakan antara SRNS dengan SSNS.

Biomarker pertama yaitu uVDBP, biomarker ini bersifat non invasif dapat merepresentatifkan SRNS.

Hasil uji statistic menunjukkan p value bernilai $< 0,001$ hal ini menandakan bahwa uVDBP secara signifikan dapat

digunakan sebagai biomarker dari SRNS⁵. Akan tetapi uVDBP masih memiliki banyak kekurangan, diantaranya adalah penelitian biomarker ini menggunakan kelompok yang kecil, dan disebutkan didalam penelitian uVDBP diketahui kemungkinan tidak spesifik terhadap SRNS dan kemungkinan hanya mencerminkan cedera pada tubulus proksimal yang dapat terjadi dalam berbagai bentuk CKD.

Biomarker kedua yaitu sUPAR, biomarker ini bersifat non invasif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar suPAR secara signifikan dapat memprediksi SRNS dengan spesifitas tinggi akan tetapi sensitivitasnya rendah¹⁵.

Biomarker ketiga yaitu *urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG)/creatinine*. NAG ini bersifat non infasif tetapi dapat menggambarkan perbedaan antara SRNS dan SSNS. Kekurangan dalam penelitian tersebut yaitu rata-rata tingkat urin NAG / kreatinin tidak berbeda secara signifikan yang disebabkan sedikitnya jumlah sampel yang diteliti. Biomarker yang terakhir yaitu FE Mg. Biomarker ini pun bersifat invasif. Berdasarkan hasil penelitian, uji analisis signifikan FE Mg merupakan alternative untuk seseorang mengetahui dirinya SRNS¹⁸. Akan tetapi biomarker ini masih memiliki kekurangan penelitian yang hampir sama dengan penelitian

sebelumnya yaitu jumlah sampel yang sedikit.

Dari keempat biomarker ini, tiga buah penelitian mengenai biomarker memiliki kekurangan yang sama yaitu sedikitnya dari jumlah sampel. Selain itu dari keempat biomarker yang didapatkan melalui empat penelitian dapat disimpulkan belum terdapat biomarker yang tervalidasi dan terbukti secara tepat sehingga layak untuk diterapkan sebagai standar biomarker untuk penyakit SRNS.

SIMPULAN

SRNS merupakan sindrom nefrotik yang resisten terhadap pemberian obat steroid setelah pemberian terapi steroid secara oral selama 4 minggu. Untuk mengidentifikasi dan penandaan awal SRNS dibutuhkan suatu biomarker. Dari keempat biomarker (uVDBP, suPAR, NAG/creatinine, dan FE Mg) belum didapatkan suatu biomarker yang benar-benar tervalidasi dan secara tepat merepresentasikan dari penderita SRNS.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak pihak yang membantu dalam penyusunan review ini baik secara moril maupun materiil. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada, Insan Sunan Kurniawan Syah, S.Si., M.KM., Apt. selaku dosen pembimbing, Rizky Abdullah, Ph.D., Apt selaku dosen mata kuliah Metodologi Penelitian, dan teman-teman 2013 Farmasi

Univeristas Padjadjaran yang telah membantu.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authoship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45:203–14.
2. Ranganathan S. Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2016;4(March):32.
3. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2016;4(April):2–7.
4. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: The podoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):592–600
5. Bennett MR, Pordal A, Haffner C, Pleasant L, Ma Q, Devarajan P. Urinary vitamin D-binding protein as a biomarker of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Biomark Insights.* 2016;11:1–6.
6. Barragry JM, France MW, Carter ND, et al. Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1977;2(8039):629–32.
7. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:6.
8. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009; 27:157–172

9. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* 2007; 17:428–437
10. Wei C, Moller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, Xie L, Henger A, Schmid H, Rastaldi MP, Cowan P, Kretzler M, Parrilla R, Bendayan M, Gupta V, Nikolic B, Kalluri R, Carmeliet P, Mundel P, Reiser J. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med.* 2008; 14:55–63
11. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maignel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011; 17:952–960
12. Kumagai T, Mouawad F, Takano T (2012) Pathogenesis of common glomerular diseases—role of the podocyte cytoskeleton. *Cell Health Cytoskelet.* 2012:103–118
13. Zhang B, Xie S, Shi W, Yang Y. Amiloride off-target effect inhibits podocyte urokinase receptor expression and reduces proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1746–1755
14. Cheng CC, Lee YF, Lan JL, Wu MJ, Hsieh TY, Lin NN, Wang JM, Chiu YT. Mycophenolate mofetil alleviates lupus nephritis through urokinase receptor signaling in a micemodel. *Lupus.* 2013; 22:554–561
15. Peng Z, Mao J, Chen X, Cai F, Gu W, Fu H, et al. Serum suPAR levels help differentiate steroid resistance from steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):301–7.
16. Oktem F, Ozguner F, Mollaoglu H, Koyu A, Uz E. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: Protection by melatonin. *Arch Med Res.* 2005;36(4):350–5.
17. Rodríguez-Iturbe B, García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron - Clin Pract.* 2010;116(2).
18. Rumana J, Hanif M, Muinuddin G, Maruf-Ul-Quader M. Correlation of fractional excretion of magnesium with steroid responsiveness in children with nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl [Internet].* 2014;25(4):830–6.
19. Mishra OP, Jain P, Srivastava P, Prasad R. Urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG) level in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):589–96.
20. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* (2013) 28(3):409–14.