

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, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

**Penelaah Pelaksana:**

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, 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; jurnal.ijcp@gmail.com

Website: <http://www.indonesianjournalofclinicalpathology.or.id>

**Akreditasi No. 66b/DIKTI/KEP/2011**

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**DAFTAR ISI**

PENELITIAN

Angka Banding Netrofil/Limfosit di Populasi Dewasa Muda ( <i>Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Young Adults</i> ) <b>Arie Yanti, Uleng Bahrun, Mansyur Arif</b> .....	105-108
Phosphatidylinositol -3kinase (PI3K) di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi dengan Retinol { <i>The Enzyme Phosphatidylinositol -3Kinase (PI3K) in Adipocyte Culture Exposed by High Glucose Related with Retinol</i> }	
<b>Novi Khila Firani, Bambang Prijadi</b> .....	109-113
Penilaian Uji Troponin I dengan <i>Point of Care Testing</i> ( <i>Evaluation of Troponin I Assay with Point of Care Testing</i> ) <b>Sheila Febriana, Asvin Nurulita, Uleng Bahrun</b> .....	114-118
Perbandingan Nilai Diagnostik IgE Spesifik Tungau Debu Rumah, Metode ELISA dan Immunoblot pada Rinitis Alergi ( <i>Diagnostic Value Comparison of Specific IgE House Dust Mite, ELISA and Immunoblot Methods in Allergic Rhinitis</i> ) <b>Janti Tri Habsari, Aryati, Dwi Reno Pawarti</b> .....	119-126
<i>Heart Fatty Acid Binding Protein</i> Sebagai Petanda Biologis Diagnosis Sindrom Koroner Akut ( <i>Heart Fatty Acid Binding Protein Can be a Diagnostic Marker in Acute Coronary Syndromes</i> ) <b>Ira Puspitawati, I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini</b> .....	127-132
Permintaan Darah Persiapan Tindakan Bedah di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ( <i>Blood Demand for Surgery Preparation at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital</i> ) <b>Herlinah, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif</b> .....	133-136
CD4+ dan CD8+ Interferon Gamma Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten ( <i>Interferon Gamma Expression of CD4+ and CD8+ between Active Pulmonary Tuberculosis and Latent Tuberculosis</i> ) <b>Betty Agustina Tambunan, John Wiwin, Jusak Nugraha, Soedarsono</b> .....	137-140
Interleukin-4 dan Interferon Gamma di Nefritis Lupus: Hubungan Aktivitas Penyakit Serta Kekambuhan ( <i>Interleukin-4 and Interferon Gamma in Lupus Nephritis: Correlation with Disease Activity and Flare Up</i> ) <b>Torajasa Achamar, Dany Farida, Hani Susianti, Kusworini Handono, Ati Rastini, R.I, I Putu A.S, Atma Gunawan, Handono Kalim</b> .....	141-146
RDW, Jumlah Trombosit dan RPR dengan Indeks FIB-4 di Hepatitis C ( <i>RDW, Platelets and RPR with FIB-4 Index in Hepatitis C</i> ) <b>Yenny Yulianti, Banundari Rachmawati</b> .....	147-150

Protein Rekombinan 38 KDA Mycobacterium Tuberculosis dapat Mengimbas Pembuatan Interleukin-2 dan Interferon- $\gamma$ Limfosit T di Kultur Sel Mononuklear Darah Tepi ( <i>The 38 KDA Recombinant Protein of Mycobacterium Tuberculosis can Induce the Synthesis of Interleukin-2 and Interferon-<math>\gamma</math> T Lymphocytes in Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture</i> ) <b>Maimun Z Arthamin, Singgih Pujo Wahono, Antiek Primardianti, Ati Rastini, Tri Wahyu Astuti, Tri Yudani Mardining Raras, Francisca S Tanoerahardjo</b> .....	151–157
Rancangan Primer Spesifik <i>Gen Macrophage Mannose Receptor</i> (MMR) untuk <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) dan <i>Sekuensing Deoxyribo Nucleic Acid</i> (DNA) { <i>Macrophage Mannose Receptor Gene (MMR) Specific Primer Design for Polymerase Chain Reaction (PCR) and Deoxyribonucleic Acid (DNA) Sequencing</i> }	
<b>Yani Triyani, Nurizzatun NaFsi, Lelly Yuniarti, Nanan Sekarwana, Endang Sutedja, Dida Ahmad Gurnida, Ida Parwati, Bacht Alisjahbana</b> .....	158–162
Analisis <i>King's Score</i> di Penyakit Hati Kronis Berdasarkan Fibroskan ( <i>Analysis of King's Score in Chronic Liver Disease Based on Fibroskan</i> )	
<b>Wira, Amaliyah T. Lopa, Ibrahim Abdul Samad</b> .....	163–167
Kadar <i>Surfactant Protein-D</i> Serum pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis Berkebahayaan Kambuhan Rendah dan Tinggi ( <i>Serum Surfactant Protein-D Level in High and Low Risk of Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients</i> )	
<b>Dewi Nurhayati, Ida Parwati, Tiene Rostini, Arto Yuwono</b> .....	168–175
Identifikasi Mutasi H63D <i>Gen HFE</i> pada Kelainan HBE ( <i>Identification of H63D HFE Gene Mutation in HBE Disorder</i> )	
<b>Yanuarita Tursinawati, Nyoman Suci Widyastiti, Moedrik Tamam</b> .....	176–181
Anti-HIV dan Subtipe HIV pada Pasien Hemodialisis ( <i>Anti-HIV and HIV Subtype in Hemodialysis Patients</i> )	
<b>Retno Handajani, Mochammad Thaha, Mochamad Amin, Citrawati Dyah Kencono WuNgu, Edhi Rianto, Pranawa</b> .....	182–186
Kenasaban Fosfat Serum, C-Reaktif Protein dan Fetuin A di Pasien Ginjal Tahap Akhir dengan Hemodialisis ( <i>Correlation of Serum Phosphate, CRP and Fetuin A in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis</i> )	
<b>Indranila KS, Heri Winarto, Purwanto AP</b> .....	187–193
<b>TELAAH PUSTAKA</b>	
<i>Maldi-Tof dan Seldi-Tof Mass Spectrometry</i> dengan <i>Throughput</i> Tinggi untuk Analisis Proteomik Profil Protein dari Petanda Biologis ( <i>Maldi-Tof and Seldi-Tof Mass Spectrometry with High Throu Ghput for Proteomic Analysis of Protein Profiling of Biomarker</i> )	
<b>Trinovia Andayaningsih, Siti Muchayat P</b> .....	194–199
<b>LAPORAN KASUS</b>	
Ketoasidosis Diabetik di Diabetes Melitus Tipe 1 ( <i>Ketoacidosis Diabetic in Type 1 Diabetes Mellitus</i> )	
<b>Zuhrinah Ridwan, Uleng Bahrn, Ruland DN Pakasi R</b> .....	200–203

**Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol. 22 No. 2 Maret 2016**

Riadi Wirawan, Adi Koesoema Aman, Purwanto AP, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini, Prihartini, Kusworini Handono, Uleng Bahrn, Aryati, Budi Mulyono, AAG. Sudewa

---

PENELITIAN

---

## INTERLEUKIN-4 DAN INTERFERON GAMMA DI NEFRITIS LUPUS: HUBUNGAN AKTIVITAS PENYAKIT SERTA KEKAMBUHAN

*(Interleukin-4 and Interferon Gamma in Lupus Nephritis: Correlation with Disease Activity and Flare up)*

Torajasa Achamar<sup>1</sup>, Dany Farida<sup>1</sup>, Hani Susianti<sup>1</sup>, Kusworini Handono<sup>1</sup>,  
Ati Rastini, R.I<sup>1</sup>, I Putu A.S<sup>1</sup>, Atma Gunawan<sup>2</sup>, Handono Kalim<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Sampling for urinalysis to see the activity and the degree of recurrence of Lupus Nephritis (LN) is very difficult. New biomarkers that are more simple, sensitive, specific and non-invasive in assessing the activity of the LN need to be investigated. Interleukin-4 (IL-4) and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) were implicated to LN process. Urine samples from 17 LN patients were taken every month for 6 (six) months to examine the level of uIL-4, uIFN- $\gamma$ , activity and recurrence of LN. Significant differences were observed in the uIFN- $\gamma$  levels between the active and inactive LN groups ( $p=0.012$ ), but not in uIL-4 levels ( $p=0.187$ ). Correlations between each biomarker and renal domain score were weak ( $r=0.201$ ,  $p=0.042$  for uIL-4;  $r=0.268$ ,  $p=0.006$  for uIFN- $\gamma$ ). Significant differences were also found in the uIL-4 and uIFN- $\gamma$  levels against LN recurrence ( $p=0.033$ ;  $p=0.017$ ). The best cut off values to assess recurrences and activity of LN were 8.17 pg/mL for uIL-4 showed a sensitivity of 74%, specificity 71%, NPV 90%, PPV 42% to assess recurrences and to assess activity of LN showed sensitivity 46%, specificity 75%, NPV 48%, PPV 78%. The cut off 18.58 pg/mL for uIFN- $\gamma$  to predict recurrent and assess the activity of LN showed sensitivity 68%, specificity 70%, NPV 88%, PPV 40% to predict the recurrent and to assess the activity of LN showed sensitivity 57%, specificity 64%, NPV 49%, PPV 73%. Based on the research, uIL-4 and uIFN- $\gamma$  are not good enough to predict recurrence and activity of LN

**Key word:** Lupus Nephritis, Interleukin-4, Interferon-Gamma, Disease activity, flare up

### ABSTRAK

Pengambilan sampel urinalisis untuk melihat aktivitas dan derajat kekambuhan Nefritis Lupus (NL) sangat sulit dilakukan. Perlu diteliti petanda biologis baru yang lebih sederhana, peka, khas dan tidak menyakitkan dalam menilai aktivitas NL. Interleukin-4 (IL-4) dan Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) diduga berperan dalam proses NL. Sampel air kemih dari 17 pasien NL diambil setiap bulan selama enam (6) bulan untuk diperiksa tingkat uIL-4, uIFN- $\gamma$ , aktivitas penyakit NL dan kekambuhannya. Perbedaan yang bermakna antara kelompok LN aktif dan tidak terlihat tingkat uIFN- $\gamma$  ( $p=0,012$ ), tetapi tidak tingkat uIL-4 ( $p=0,187$ ). Kenasaban antara Petanda Biologis tersebut dengan renal domain score adalah lemah ( $r=0,201$ ,  $p=0,042$  untuk uIL-4;  $r=0,268$ ,  $p=0,006$  untuk uIFN- $\gamma$ ). Perbedaan yang bermakna juga dijumpai tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  terhadap kekambuhan NL ( $p=0,033$ ;  $p=0,017$ ). Nilai *cut off* terbaik untuk meramalkan kekambuhan dan menilai aktivitas penyakit NL adalah 8,17 pg/mL untuk uIL-4 dengan kepekaan 74%, kekhasan 71%, nilai ramal negatif 90%, serta positif 42% untuk meramalkan kekambuhan. Untuk menilai aktivitas penyakit, maka diperhatikan kondisi yang menunjukkan yaitu: kepekaan 46%, kekhasan 75%, nilai ramal negatif 48% dan yang positif 78%. Nilai *cut off* uIFN- $\gamma$  untuk meramalkan kekambuhan terjadi dan menilai aktivitas penyakit sebanyak 18,58 pg/mL dengan kepekaan 68%, kekhasan 70%, nilai ramal negatif 88% dan yang positif 40% untuk meramalkan kekambuhan terjadi dan untuk menilai aktivitas penyakit yang menunjukkan kepekaan 57%, kekhasan 64%, nilai ramal negatif 49% dan yang positif 73%. Didasari temuan di telitian ini, dapat disimpulkan bahwa uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  kurang bagus untuk meramalkan kekambuhan terjadi dan guna menilai aktivitas penyakit NL.

**Kata kunci:** Nefritis lupus, Interleukin-4, Interferon-Gamma, aktivitas penyakit, kekambuhan

---

<sup>1</sup> Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar Malang. E-mail: [pk\\_rssamalang@yahoo.com](mailto:pk_rssamalang@yahoo.com)

<sup>2</sup> Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar Malang

## PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit multisistem yang ditandai keberadaan penurunan autoantibodi dan kompleks imun yang menyebabkan kerusakan jaringan. Penyakit ini termasuk *soluble immune complexes disease* dengan keterlibatan antibodi yang berbeda-beda, sehingga didapatkan gambaran klinis yang cukup luas dan melibatkan banyak organ tubuh (sendi, paru, otot dan ginjal). Manifestasi klinis yang mendapat perhatian utama adalah kelainan ginjal yang disebut Nefritis Lupus (NL). Kelainan ginjal terjadi antara 30–50% saat terdiagnosis LES. Angka banding perempuan dan laki-laki pengidap kelainan ginjal adalah 10:1, dengan puncak kejadian antara usia 15–40 tahun.<sup>1,2</sup>

Saat ini sangat diperlukan mencari petanda biologis baru tertentu untuk dapat mendiagnosis NL. Diagnosis NL secara dini sangat penting untuk mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Petanda biologis yang lazim ada seperti: proteinuria, komponen komplemen 3 dan 4 darah (C3, C4) dan antibodi *anti-double-stranded DNA* (ADNA) ternyata memiliki kepekaan (antara 49–79%) dan kekhasan (antara 51–74%) yang dianggap kurang untuk menilai penyakit NL. *Renal domain SLEDAI Score* untuk menentukan aktivitas penyakit yang saat ini dipakai sebetulnya sangat sederhana, tetapi pengumpulan sampelnya sulit. Gabungan beberapa petanda biologis tampak dapat membantu meningkatkan nilai kepekaan dan kekhasan untuk mendiagnosis NL dan memperkirakan gambaran histopatologis aktivitas NL.<sup>3-5</sup>

Interleukin-4 merupakan sitokin pleiotropik tipe I yang dihasilkan oleh sel T dan sel mast, basofil, serta *natural killer cell*. Interleukin-4 berfungsi untuk meningkatkan diferensiasi Th2. Di NL diketahui bahwa IL-4 berperan dalam pembentukan dan penyingkiran kolagen tipe III di sel mesangial, sehingga dapat menyebabkan kerusakan ginjal.<sup>6</sup>

IFN- $\gamma$  merupakan sitokin Th 1 yang mengaktivasi makrofag pada inflamasi dan berperan serta terhadap pengaktifan *cytotoxic T-cell*.<sup>7</sup> Peran dalam patogenesis NL yaitu dengan meningkatkan pengaturan CD40 di *microenvironment* ginjal, juga meningkatkan pengaturan CD54 dan CD106 yang diketahui berperan penting dalam inflamasi di pasien dengan glomerulonefritis.<sup>6</sup>

Mekanisme ekskresi IL-4 dan IFN- $\gamma$  di air kemih belum sepenuhnya diketahui. Sugama *et al.*<sup>8</sup> dalam penelitiannya menyatakan bahwa tingkat IL-4 dan IFN- $\gamma$  di dalam air kemih meningkat sangat cepat dalam hitungan jam bila terjadi kerusakan ginjal. Zoe *et al.*,<sup>9</sup> dalam penelitiannya menyatakan bahwa sitokin dihasilkan di sekitar atau di dekat tempat inflamasi terjadi dan bila diperlukan maka sitokin tersebut akan dilepaskan ke peredaran darah.

Aktivitas penyakit NL ditentukan berdasarkan *renal domain SLEDAI score*. Aktivitas penyakit dibagi menjadi aktif dan tidak. Nefritis lupus aktif apabila angka *renal domain*  $\geq 4$  dan dinyatakan tidak bila berangka=0.<sup>10,11</sup> Derajat kekambuhan (*Flare*) NL adalah bertingkat ringan, sedang dan berat yang ditentukan berdasarkan patokan *flare* NL, yaitu yang digunakan oleh *Ohio SLE Study* (OSS).<sup>12</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah pemeriksaan uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dapat digunakan sebagai petanda biologis untuk menilai aktivitas penyakit dan derajat kekambuhan pasien NL di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan dalam rancang bangun penelitian pengamatan analitik. Populasi penelitian adalah semua pasien LES yang berobat ke poliklinik penyakit dalam atau pasien di ruang rawat inap penyakit dalam di RS Dr Saiful Anwar Malang.

Sampel penelitian yaitu pasien LES yang didiagnosis Nefritis Lupus (NL) oleh dokter ahli penyakit dalam pakar reumatologi berdasarkan patokan ARA 1997 dan hasil histopatologi biopsi ginjal. Data pasien diambil pada masa waktu antara bulan Desember 2011–Desember 2013. Seluruh pasien yang telah memenuhi persyaratan sekurang-kurangnya empat (4) dari 11 patokan ARA 1997 yang telah diperbaiki untuk pendiagnosis LES disertai dengan patokan tambahan untuk mendiagnosis NL.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr Saiful Anwar Malang. Seluruh pasien yang diikuti dalam penelitian ini bersedia menandatangani lembar persetujuan tindakan berdasarkan pernyataan Helsinki. Patokan kesertaan pada penelitian ini adalah pasien LES yang didiagnosis NL berdasarkan patokan di ARA 1997 dan yang tercantum sebagai tambahan untuk NL. Peserta adalah mereka yang berusia antara 15–43 tahun, perempuan, tidak menderita kelainan ginjal kongenital dan DM, hipertensi yang tidak terkontrol, serta infeksi. Sedangkan yang tidak disertakan adalah mereka yang menderita infeksi berat dan/atau trauma ginjal dan terdapat penyakit lain yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal.

Aktivitas penyakit NL ditentukan berdasarkan jumlah *renal domain SLEDAI score* yang terdiri dari; air kemih silinder: Nilai 4 jika terdapat granular eritrosit silinder dan nilai 0 jika tidak terdapat; hematuria: Nilai 4 jika terdapat eritrosit  $> 5$ /LPB, nilai 0 jika eritrosit  $< 5$ , tanpa infeksi dan batu ginjal; proteinuria: Nilai 4 jika terdapat proteinuria  $> 0,5$  gram /24 jam sewaktu

≥ 3+, nilai 0 jika < 0,5 gr/24 jam atau sewaktu < 3+; leukosituria: Nilai 4 jika terdapat leukosituria > 5/LBP, nilai 0 jika < 5/LPB, tidak ada infeksi di saluran kencing

Jumlah keseluruhan angka untuk *renal domain SLEDAI score* adalah antara 0–16. Aktivitas penyakit nefritis dibagi menjadi dua, yaitu aktif dan tidak. Nefritis lupus dinyatakan aktif apabila *renal domain SLEDAI score* ≥ 4 dan dinyatakan tidak bila = 0.<sup>10,11</sup>

Kekambuhan NL ditentukan dari *renal domain SLEDAI score* dari pemeriksaan bulan sebelumnya. Dikatakan kambuh apabila terdapat peningkatan *renal domain SLEDAI score* dari bulan sebelumnya dan dikatakan tidak bila nilai tidak berubah atau turun dari bulan sebelumnya.<sup>11</sup>

Sampel air kemih dikumpulkan ditempat yang steril, kemudian dipusingkan dan disimpan di lemari pendingin -80OC. Setiap sampel air kemih, diukur tingkat uIL-4, uIFN- $\gamma$ , *renal domain SLEDAI score* dan kekambuhan NL.

Para peneliti menggunakan *raybio*<sup>®</sup> *human IL-4 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) kit (ELH-IL4-001) dan *Human Raybio*<sup>®</sup> *IFN $\gamma$  Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) kit (ELH-IFN $\gamma$ -001c), untuk mengukur tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dalam air kemih. Metode ELISA yang digunakan adalah menurut *Sandwich*.

Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 20.0. Data uji beda tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  untuk aktivitas penyakit NL memakai uji Mann Whitney. Hubungan antara tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dengan aktivitas penyakit NL berdasarkan *renal domain SLEDAI score* yang dianalisis dengan uji *Spearman's*. Perbedaan tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  pada derajat kekambuhan NL dianalisis dengan uji *one way ANOVA*. Hasil memeriksa akan bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel pada penelitian ini berasal dari pasien NL dengan jenis kelamin perempuan, yang berusia antara 17–43 tahun (rerata umur sampel: 28 tahun) (lihat Tabel 1). Penelitian berlangsung selama dua (2) tahun mendapatkan 30 pasien NL. Namun hanya 17 pasien yang dapat dipakai karena mereka dapat

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Jumlah data	102
Umur (tahun)	
Rerata±GB (rerata±SE)	28,06±0,77
Kisaran	17,00-43,00
Aktivitas penyakit	
Aktif	63 (61,7%)
Tidak aktif	39 (38,3%)
Kekambuhan	85
Tidak kambuh	66 (77,6%)
Kambuh	19 (22,4%)

Keterangan: SE: *Standart Error*

memeriksa ulang secara teratur setiap bulan selama enam (6) bulan, sedangkan 12 orang lainnya tidak teratur atau mungkin juga tidak dapat disertakan karena meninggal.

Dari 102 data NL dibedakan menjadi yang aktif dan tidak berdasarkan jumlah *renal domain SLEDAI score*. Dalam kegiatan ini didapatkan 63 data dengan NL yang aktif (61,7%) dan yang 39 tidak (38,3 %) (lihat Tabel 1).

Perbedaan tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  antara NL aktif dan tidak dapat dilihat di Tabel 2. Pada tingkat uIL-4 antara NL yang aktif dan tidak terdapat perbedaan bermakna, sedangkan untuk uIFN- $\gamma$  terdapat dengan NL aktif maupun tidak.

Hubungan antara uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dengan *renal domain SLEDAI score* menunjukkan nilai kenasaban masing-masing sebesar  $r=0,201$  dengan  $p=0,042$  ( $p<0,05$ ) dan  $r=0,268$  dengan  $p=0,006$  ( $p<0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dengan *renal domain SLEDAI score*, tetapi dengan kekuatan hubungan yang lemah dan arah hubungan yang positif. Hal ini menunjukkan semakin tinggi tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  akan diikuti dengan peningkatan *renal domain SLEDAI score*.

Kekambuhan NL ditentukan dari nilai *renal domain* dari pemeriksaan bulan sebelumnya, dikatakan kambuh apabila terdapat peningkatan *renal domain* dari bulan sebelumnya dan dikatakan tidak kambuh apabila kondisi tersebut tetap atau turun dari bulan sebelumnya.<sup>11</sup>

Jumlah data untuk kekambuhan NL dari 17 sampel yang diikuti selama masa waktu enam (6) bulan didapatkan data sebanyak 85 buah, karena untuk penilaian kekambuhan NL berdasarkan pemeriksaan

**Tabel 2.** Hasil analisis uji beda tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  antara pasien NL yang aktif dan tidak dari bulan ke-1 sampai bulan ke-6

Masa waktu	Petanda biologis	Rerata (pg/mL)		p ( $p<0,05$ )	Hasil
		NL aktif (n = 63)	NL tidak aktif (n = 39)		
Bulan	uIL-4	8,65 ± 1,04	7,13±0,86	0,187	Tidak berbeda
1–6	uIFN- $\gamma$	35,35 ± 3,03	25,83±3,62	0,012	Berbeda bermakna

**Tabel 3.** Hasil uji beda rerata uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  terhadap Kekambuhan NL

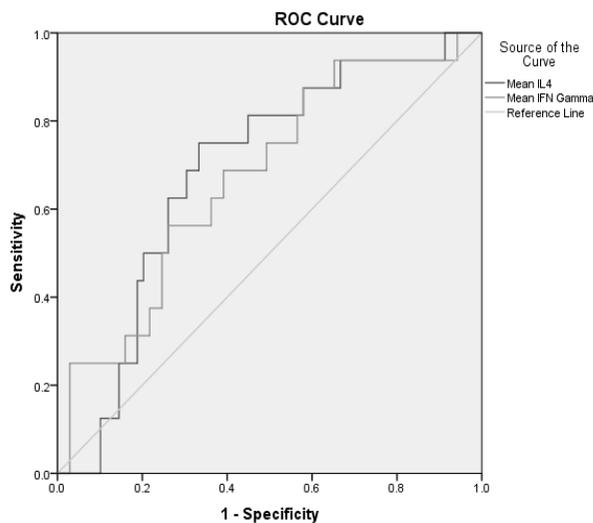
Masa waktu	Petanda biologis	P (p<0,05)	Hasil
Bulan 1-6	uIL-4	0,033	Berbeda bermakna
	uIFN- $\gamma$	0,017	Berbeda bermakna

bulan sebelumnya. Dengan demikian data untuk penentuan kekambuhan NL mulai diambil pada bulan kedua penelitian (lihat Tabel 1).

Pada perbedaan tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  didapatkan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  yang bermakna di kelompok kekambuhan NL (lihat tabel 3).

Pada peningkatan uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  ROC diukur untuk mendapatkan nilai *cut off* yang dapat digunakan untuk meramalkan kekambuhan dan menilai aktivitas penyakit NL.

Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC untuk tingkat uIL-4 sebesar 70 % (95% selang kepercayaan:



**Gambar 1.** Kurva ROC dari uIL-4 dan uIFN- $\gamma$

59,6%-82,3%, dengan  $p = 0,001$ ) dan nilai *cut off* terkait uIL-4 yang didapat pada penelitian ini adalah sebesar 8,17 pg/mL. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC untuk tingkat uIFN- $\gamma$  sebesar 71 % (95% selang kepercayaan: 59,6% - 82,3%, dengan  $p = 0,001$ ) dan nilai *cut off* kadar uIFN- $\gamma$  yang didapat pada penelitian ini sebesar 18,58 pg/mL. Kemudian dari nilai *cut off* diukur dimasukkan kedalam tabel 2x2 untuk memasukkan hitungan kepekaan, kekhasan, nilai ramal negatif dan positif, serta bahaya relatif untuk meramalkan kekambuhan dan aktivitas penyakit. Hal tersebut digunakan untuk mendapatkan nilai kepekaan, kekhasan dan nilai *cut off* di variabel uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  yang menyebabkan kambuhan NL.

Hasil yang didapatkan kemudian dianalisis dan dimasukkan ke dalam tabel 2x2 untuk mendapatkan Nilai Duga Positif (NDP) dan negatif (NDN).

Sitokin berperan penting dalam patogenesis SLE dan NL. Salah satu patogenesis dari SLE adalah sitokin baik pro-inflamasi atau anti-inflamasi ataupun keduanya terbentuk, sehingga menyebabkan kerusakan lokal ataupun sistemik.<sup>13</sup> Sitokin dapat digunakan untuk melihat keaktifan NL. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Elewa *et al.*,<sup>14</sup> mengatakan bahwa sitokin dalam air kemih bernasab dengan peningkatan aktivitas penyakit NL. Uji beda tingkat uIFN- $\gamma$  memperlihatkan hasil yang bermakna yang terdapat keaktifan NL, sedangkan untuk uIL-4 tidak terdapat perbedaan yang semacam. Hasil meneliti tersebut sesuai dengan penelitian dari Elewa *et al.*,<sup>14</sup> yang menyatakan bahwa tingkat IFN- $\gamma$  di aktivitas NL yang meningkat, sedangkan IL-4 tidak bernasab positif dengan peningkatan yang terkait penyakit NL.

**Tabel 4.** Kepekaan, kekhasan, nilai duga negatif dan positif serta bahaya relatif peningkatan uIL-4 dalam meramalkan kekambuhan NL

	Kepekaan	Kekhasan	Nilai duga negatif	Nilai duga positif	Kebahayaan relatif
uIL-4	74%	71%	90%	42%	4,24
uIFN- $\gamma$	68%	70%	88%	40%	3,41

**Tabel 5.** Kepekaan, kekhasan, nilai duga negatif dan positif, serta bahaya relatif peningkatan uIL-4 dalam menilai aktivitas NL

	Kepekaan	Kekhasan	Nilai duga negatif	Nilai duga positif
uIL-4	46%	75%	48%	78%
uIFN- $\gamma$	57%	64%	49%	72%

*Renal domain SLEDAI score* adalah indeks tertentu untuk melihat aktivitas NL yang terdiri dari beberapa penilaian yaitu: proteinuria dan sedimen air kemih (hematuria dan leukosituria, serta sedimen air kemih).<sup>10,11</sup> Beberapa sitokin dan kemokin meningkat dalam aktivitas serta sedimen air kemih pasien NL.<sup>10,15</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kenasan positif pada peningkatan uIL-4 dan uIFN- $\gamma$ . Pada beberapa penelitian ditemukan peningkatan aktivitas NL yang dipengaruhi oleh ketidakseimbangan Th1/Th2. *SLEDAI score* juga dipengaruhi oleh angka banding IL-4/IFN- $\gamma$ .<sup>16,17</sup> Deckert *et al.*,<sup>18</sup> dalam telitiannya menemukan di pasien dengan NS terjadi ketidakseimbangan Th1 dan Th2 yaitu bahwa Th2 lebih dominan, sehingga terjadi ekspresi berlebihan IL-4.

Penumpukan berlebihan makrofag di glomerulus menyebabkan glomerulonefritis. Penumpukan makrofag menyebabkan cedera pada ginjal. Makrofag sendiri diaktifkan oleh IFN- $\gamma$ . Penumpukan makrofag di dalam menyebabkan cedera ginjal berbanding lurus dengan peningkatan tingkat IFN- $\gamma$ .<sup>19</sup>

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa baik uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  mungkin dapat menggantikan peran pemeriksaan analisis air kemih dalam menentukan *renal domain SLEDAI score*.

Beberapa tolok ukur terbaik yang ada kadang tidak dapat digunakan untuk melihat kekambuhan di ginjal atau membedakan apakah NL aktif atau kronis. Petanda biologis diperlukan yang lebih peka dan khas dalam meramalkan hasil tersebut, dan beberapa petanda tersebut adalah sitokin dan kemokin.<sup>20</sup>

Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa uIL-4 secara bermakna dapat dijumpai di kekambuhan NL, yang bertentangan dengan telitian yang dilakukan oleh Adhya *et al.*,<sup>9</sup> yang menyatakan bahwa IL-4 bernasab buruk terhadap kekambuhan. Penelitian yang dilakukan oleh Saxena *et al.*,<sup>21</sup> juga menerangkan bahwa IL-4 berperan pada fibrosis dan glomerulosklerosis, sehingga berkaitan dengan kronisitas ginjal bukan karena kekambuhannya.

Interferon- $\gamma$  adalah sitokin pro-inflamasi yang merupakan sitokin Th1, yang dapat meningkatkan *cell mediated immunity* dan menyebabkan kekambuhan atau keparahan NL dengan cara memicu pembentukan sel B dan sekresi antibodi, sehingga menyebabkan kompleks imun terbentuk dalam ginjal yang menyebabkan kerusakan jaringannya. Secara sistemik keparahan di ginjal terjadi dengan cara IFN- $\gamma$  mengaktifkan monosit dan makrofag, sehingga terjadi inflamasi.<sup>6</sup>

Dari teori tersebut di atas dapat dikatakan bahwa IFN- $\gamma$  dapat juga digunakan sebagai penunjuk untuk menentukan kekambuhan dari NL, sehingga sesuai dengan penelitian ini yaitu tingkat uIFN- $\gamma$  yang

secara bermakna mempunyai nilai tersebut untuk membedakan antara kelompok NL yang kambuh dan tidak.

Penelitian ini juga menentukan *cut off point* peningkatan tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  untuk meramalkan kekambuhan dan menilai aktivitas penyakit NL. Hasil menghitung berdasarkan *Receiver Operating Curve* (ROC) didapatkan *cut off point* tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$ . *Cut off* uIL-4 untuk kekambuhan NL terjadi adalah sebesar 8,17 pg/mL, sedangkan untuk uIFN- $\gamma$  adalah sebesar 18,58 pg/mL. Tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  kemudian dihitung pentabelan silang 2x2 dengan menggunakan tabel *McNemar* untuk menghitung kepekaan, kekhasan, nilai ramal negatif dan positif serta bahaya relatif. Kegiatan tersebut adalah untuk meramalkan kejadian kekambuhan NL dan digunakan menilai aktivitas penyakit.

Hasil tabel 2x2 peningkatan tingkat uIL-4 dapat meramalkan kejadian kekambuhan NL dan menunjukkan kepekaan 74%, kekhasan 71%, nilai ramal negatif 90% dan positif 42%, serta bahaya relatif kekambuhan 4,2 kali. Kondisi tersebut berarti peningkatan tingkat uIL-4 berkebahayaan terjadi kekambuhan empat (4) kali lebih sering.

Hasil tabel 2x2 peningkatan tingkat uIL-4 yang dapat menilai aktivitas penyakit NL menunjukkan kepekaan 46%, kekhasan 75%, nilai ramal negatif 48% dan positif 78%. Hasil tabel 2x2 peningkatan tingkat uIFN- $\gamma$  yang dapat meramalkan kekambuhan NL terjadi menunjukkan kepekaan 68%, kekhasan 70%, nilai ramal negatif 88% dan positif 40%, serta bahaya relatif kekambuhan 3,4 kali yang berarti peningkatan tingkat uIFN- $\gamma$  berkebahayaan terjadi kekambuhan tiga (3) kali lebih sering. Hasil tabel 2x2 peningkatan tingkat uIFN- $\gamma$  yang dapat menilai aktivitas penyakit NL menunjukkan kepekaan 57%, kekhasan 64%, nilai ramal negatif 49% dan positif 73%.

Peningkatan tingkat uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dalam meramalkan kejadian kekambuhan dan menilai aktivitas penyakit NL menunjukkan kepekaan yang rendah dan nilai ramal negatif yang tinggi. Sedangkan peningkatan uIL-4 dan uIFN- $\gamma$  dalam menilai aktivitas penyakit NL bernilai ramal positif yang tinggi, tetapi kepekaan dan kekhasannya tidak terlalu baik. Salah satu kejadian dan perjalanan penyakit NL, adalah Treg terganggu, sehingga menyebabkan hasil Th1 (IFN- $\gamma$ ) dan Th2 (IL-4) berlebihan. Interleukin-4 yang seharusnya bekerja menurunkan kerja Th-1, yang terjadi ialah sebaliknya yaitu aktivitasnya berlebihan dan menimbulkan fibrosis. Pada saat bersamaan terjadi peningkatan baik IL-4 maupun IFN- $\gamma$  yang menyebabkan kerusakan ginjal secara permanen.<sup>22</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah sampel pasien sulit ditindak lanjutkan secara penuh, karena

ada beberapa faktor yang mempengaruhi, antara lain: pasien meninggal dunia, pindah berobat ke rumah sakit lain, sehingga data yang didapatkan tidak sesuai harapan. Di samping itu sampel untuk penilaian derajat kekambuhan NL yang sangat beragam sebab ada penurunan atau kenaikan setiap bulan, akibat pengaruh pengobatan dan faktor lain yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti. Penetapan diagnosis pasien NL yang tidak seragam, karena beberapa dari yang bersangkutan didiagnosis berdasarkan hasil analisis air kemih, sedangkan yang lainnya memakai baku emas yaitu dengan biopsi ginjal.

## SIMPULAN

Interleukin-4 dan Interferon Gamma air kemih tidak terlalu baik untuk meramalkan kejadian kekambuhan dan menilai aktivitas penyakit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL and Loscalzo J. SLE, RA and Other Connective Tissue Disease. In: Harrison's Principle of Internal Medicine, 18<sup>th</sup> Ed., USA, McGraw- Hill, 2008; 1596-1611.
2. Sudoyo AW. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed V, Jakarta, Interna Publishing, 2009; 983-990.
3. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN, Yung, CY and Hebert LAPetanda Biologis Discovery in Human SLE Nephritis, Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2007; 65(3): 187-193.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, Karpouzas GA, *et al.* Overview of Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace, D.J., Hahn, Hahn B.H. Dubois' Lupus Erythematosus. 7<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkin, 2007; 46-52.
5. Mok CC. Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal, Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010; 2010: 1-11. Article ID 638413.
6. Uhm WS, Na K, Song GW, Jung SS, Lee T, Park MH and Yoo DH. 'Cytokine balance in kidney tissue from lupus nephritis patients', Rheumatology, 2003; 42(8): 935-8.
7. Ohl K and Tenbrock K. 'Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus', BioMed Research International, 2011; 2011: 1-14.
8. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K and Kometani. T 'Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise', Exerc Immunol Rev, 2013; (23240097): 29-48.
9. Adhya Z, Borozdenkova S and Karim MY. 'The role of cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis', Nephrology Dialysis Transplantation. 2011; 0: 1-8.
10. Rovin BH and Zhang X. Biomarkers for Lupus Nephritis: The Quest Continues, American Journal of Clinical Society Nephrology 2009; 4(nomor): 1858-1865.
11. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, O'Neil K, Passo MH, Singer NG and Tucker L. 'Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis', Pediatric Nephrology, 2008; 23(3): 403-12.
12. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN, Yung, CY and Hebert, LA. Biomarker Discovery in Human SLE Nephritis, Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2007; 65(3): 187-193.
13. Wallace DJ, Hahn BH Dubois' Lupus Erythematosus 7<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 16-19; 46-52, 1094-1124.
14. Elewa EA, Zakaria O, Mohamed EI and Boghdadi G. 'The role of interleukins 4, 17 and interferon gamma as biomarkers in patients with Systemic Lupus Erythematosus and their correlation with disease activity', The Egyptian Rheumatologis., 2014; 36(1): 21-7.
15. Chan RWY, Tam LS Li, EKM Lai, FMM Chow KM, Lai KB, Li PKT and Szeto CC. 'Inflammatory cytokine gene expression in the urinary sediment of patients with lupus nephritis', Arthritis & Rheumatism, 2003; 48(5): 1326-31.
16. Chan RY, Lai FM, Li EM, Tam LS, Chow KM, Li PT and Szeto CC. 'Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis', Rheumatology, 2006; 45(8): 951-7.
17. Min DJ, Cho ML, Cho CS, Min SY, Kim WU, Yang SY, Min JK, Hong YS, Lee SH and Park SH. 'Decreased production of interleukin-12 and interferon- $\gamma$  is associated with renal involvement in systemic lupus erythematosus', Scandinavian journal of rheumatology, 2001; 30(3): 159-63.
18. Deckert VM, Fitri, LE and Subandiyah K. 'Level of 25 (OH) D Serum, Expression of Interleukin 4 And Glucocorticoid Receptor of Mononuclear Cell In Steroid Resistance Nephrotic Syndrome Children', Journal of Tropical Life Science, 2015; 5(3): 141 – 146.
19. Ikezumi Y, Atkins RC and Nikolic-Paterson DJ. 'Interferon- $\gamma$  augments acute macrophage-mediated renal injury via a glucocorticoid-sensitive mechanism', Journal of the American Society of Nephrology, 2003; 14(4): 888-98.
20. Brugos B, Vincze Z, Sipka S, Szegedi G and Zeher M. 'Serum and urinary cytokine levels of SLE patients', Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; 67(5): 411-3.
21. Saxena R, Mahajan T and Mohan C. 'Lupus nephritis: current update', Arthritis Res Ther, 2011; 13(5): 240.
22. Yap DY and Lai KN. 'Pathogenesis of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus—The Role of Autoantibodies and Lymphocytes Subset Abnormalities', International journal of molecular sciences, 2015; 16(4): 7917-31.