

Kadar *Transforming Growth Factor-β1* Urin pada Berbagai Keadaan Proteinuria

Partini Pudjiastuti Trihono, Husein Alatas, Taralan Tambunan, Sudigdo Sastroasmoro

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Proteinuria masif pada sindrom nefrotik (SN) akan menginduksi suatu rentetan reaksi biologis di tubular proksimal. Reaksi ini mengaktifkan peptida vasoaktif dan produksi sitokin, seperti TGF-β1. Di dalam urin, TGF-β1 merupakan sitokin fibrogenik yang pluripoten, yang melalui beberapa patomekanisme menyebabkan fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis yang pada akhirnya menimbulkan gagal ginjal.

Tujuan. Mengetahui kadar TGF-β1 urin pada berbagai keadaan proteinuria, yakni pada anak dengan sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS), dalam keadaan remisi maupun relaps, dan pada anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).

Metode. Penelitian dengan desain potong lintang ini dilakukan di 8 pusat ginjal anak di Indonesia. Subyek penelitian ini terdiri atas 34 anak dengan SNSS steroid remisi, 31 anak dengan relaps, 55 anak dengan SNRS, dan 35 anak tanpa penyakit ginjal sebagai kontrol. Kadar proteinuria dan TGF-β1 urin diperiksa pada sampel urin sewaktu yang diambil pagi hari. Kadar TGF-β1 urin diperiksa dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (*Quantikine kit for human TGF-β1 immuno assay; R&D Systems, Minneapolis, MN*). Kadar proteinuria kuantitatif diperiksa dengan cara kolorimetri (*Randox kit; Randox Laboratories, United Kingdom*)

Hasil. Kadar proteinuria tertinggi didapatkan pada SN relaps, yang secara bermakna lebih tinggi daripada kadar SNRS. Namun, kadar TGF-β1 urin pada SN relaps sama tinggi dengan kadarnya pada SNRS yang secara bermakna lebih tinggi daripada kadarnya pada SN remisi. Kadar TGF-β1 urin pada SN remisi tidak berbeda dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal. Terdapat korelasi positif antara kadar TGF-β1 dan protein urin ($r=0,649$; $p<0,0001$).

Kesimpulan. Kadar TGF-β1 urin pada anak dengan SN relaps sama tingginya dengan kadar TGF-β1 urin pada SNRS, yang secara bermakna lebih tinggi bila dibandingkan dengan kadar pada anak dengan sindrom nefrotik remisi, maupun anak tanpa penyakit ginjal. **Sari Pediatri** 2019;20(5):309-15

Kata kunci: proteinuria, TGF-β1 urin, sindrom nefrotik, resisten steroid

Urinary Transforming Growth Factor-β1 in Different Proteinuria States

Partini Pudjiastuti Trihono, Husein Alatas, Taralan Tambunan, Sudigdo Sastroasmoro

Background. In children with nephrotic syndrome a large amount of protein leaks into proximal tubular cells and subsequently induces a biological reaction cascade which results in activation of vasoactive peptides and producing cytokines, such as transforming growth factor (TGF)-β1. Urinary TGF-β1 is a pluripotent fibrogenic cytokine which through some pathomechanisms causes interstitial fibrosis and glomerulosclerosis, ending with nephron loss.

Objectives: to determine urinary level of TGF-β1 in different proteinuria states in children with nephrotic syndrome.

Methods: This was a cross sectional study conducted in 8 pediatric nephrology centers across Indonesia. The subjects of this study were 34 children with nephrotic syndrome in remission, 31 children with nephrotic syndrome in relapse, 55 children with steroid resistant nephrotic syndrome, and 35 children without kidney disease. Urinary TGF-β1 level was measured in the second morning urine sample by *enzyme-linked immunosorbent assay* (*Quantikine kit for human TGF-β1 immuno assay; R&D Systems, Minneapolis, MN*)

Results Urinary TGF-β1 excretion in children with nephrotic syndrome relapse [mean 224.7 (SD 288.2) pg/mg creatinine] was as high as its level in steroid resistant nephrotic syndrome [mean 198.2 (SD 281.9) pg/mg creatinine], significantly much higher as compared to those levels in nephrotic syndrome remission [mean 26.7 (SD 33.9) pg/mg creatinine] or in children without renal disease [mean 20.7 (SD 36.2) pg/mg creatinine]. Urinary TGF-β1 excretion in nephrotic syndrome remission was similar to its level in children without renal disease. There was a moderate positive correlation between urinary protein and TGF-β1 excretions with $r = 0.649$ ($P<0.0001$).

Conclusions: Urinary TGF-β1 excretion in children with nephrotic syndrome in remission is not different with its level in children without renal disease; while in children with nephrotic syndrome in relapse it is as high as its level in steroid resistant nephrotic syndrome, significantly higher compared to those levels in nephrotic syndrome in remission or in children without renal disease.

Sari Pediatri 2019;20(5):309-15

Key words: proteinuria, urinary TGF-β1, nephrotic syndrome, steroid resistant

Alamat korespondensi: Partini Pudjiastuti Trihono, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. E-mail: partinipr@yahoo.com.

Sindrom nefrotik idiopatik (SNI) merupakan manifestasi glomerulopati yang paling sering ditemukan pada anak, ditandai dengan proteinuria masif, hipoproteinemia, edema, dan dapat disertai dengan hiperkolesterolemia. Angka kejadian SN per tahun di Amerika berkisar antara 2-5 per 100.000 anak berusia di bawah 16 tahun, dengan angka prevalensi kumulatif sekitar 15,5 per 100.000 orang,¹ sedang di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 anak per tahun.² Berdasarkan responsnya terhadap steroid, secara klinis SN dibagi menjadi sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Hampir separuh pasien SNSS mengalami relaps sering atau dependen steroid, sedang SNRS ditemukan sekitar 10-20% dari anak dengan SNI.

Proteinuria masif merupakan masalah dasar pada SN yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada penderitanya. Protein dalam jumlah banyak yang lolos dari filtrasi glomerulus menyebabkan sel tubulus proksimal mengalami *overload* protein.^{3,4} Keadaan ini memicu rangkaian reaksi biologis sehingga dihasilkan beberapa mediator inflamasi, faktor pertumbuhan dan sitokin, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), TGF- β 1,³ endotelin-1, RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan osteopontin,^{4,5} *tissue inhibitor of metalloproteinase-1* (TIMP-1) dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).⁵ Pelepasan substansi tersebut menyebabkan pembentukan matriks ekstraselular berlebihan dan proliferasi sel interstitial dengan akibat terjadi fibrosis pada glomerulus dan tubulointerstitial.³⁻⁵ Sejauh ini belum ada penelitian mengenai kadar TGF- β 1 urin pada berbagai keadaan proteinuria seperti pada anak dengan SNSS (dalam keadaan relaps dan remisi) maupun pada NRS.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi proteinuria dan kadar TGF- β 1 urin pada SNRS, SNSS dalam keadaan relaps dan remisi.

Metode

Penelitian ini merupakan uji potong lintang membandingkan kadar TGF- β 1 urin pada anak dengan SN remisi, SN relaps, dan SNRS, terhadap kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal. Penelitian ini dilaksanakan di delapan Pusat Nefrologi Anak, yaitu Poliklinik

Khusus Nefrologi Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Cipto Mangunkusumo/FKUI Jakarta, RS Hasan Sadikin/FKUNPAD Bandung, RS Dr. Sutomo/FKUNAIR Surabaya, RS Dr. Sardjito/FKUGM Yogyakarta, RS Dr. Kariadi/ FKUNDIP Semarang, RSU Sanglah/FKUNUD Bali, RS M. Djamil/FKUNAND Padang, dan RS H. Adam Malik/FKUSU Medan.

Besar sampel penelitian dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis terhadap rerata 2 kelompok independen, kesalahan tipe I (α) sebesar 0,05 dan kesalahan tipe II (β) sebesar 0,2. Dari perhitungan besar sampel tersebut diperlukan masing-masing 28 anak dengan SNSS dalam keadaan relaps, SNSS dalam keadaan remisi, SNRS, dan kelompok anak tanpa penyakit ginjal sebagai kontrol. Kriteria inklusi penelitian ini adalah anak dengan SNI berusia 1 sampai 18 tahun, dan bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan. Anak yang sedang menderita kelainan atau penyakit yang memengaruhi ekskresi protein di urin, seperti demam (suhu tubuh $>38^{\circ}$ C), infeksi saluran kemih, tidak ikut sertakan pada penelitian ini.

Pada penelitian ini terdapat 4 kelompok subyek, yaitu kelompok anak dengan SNSS relaps, kelompok anak dengan SNSS remisi, kelompok anak dengan SNRS, dan kelompok anak tanpa penyakit ginjal. Pada setiap subyek dilakukan pengukuran berat badan, tinggi badan, dan pemeriksaan fisis, termasuk pengukuran tekanan darah. Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium, meliputi ureum, kreatinin, proteinuria semikuantitatif, kadar TGF- β 1 urin, dan kadar protein kuantitatif di dalam urin. Derajat proteinuria dinyatakan sebagai rasio protein/kreatinin urin (mg/mg). Kadar TGF- β 1 dan protein urin pada ke-4 kelompok tersebut dibandingkan.

Batasan operasional yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut, SNI ialah keadaan klinis yang ditandai dengan proteinuria masif (pemeriksaan protein urin semikuantitatif dengan carik selup $\geq 2+$), hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ g/dL), edema, dengan atau tanpa hiperkolesterolemia (>200 mg/dL); SNSS ialah pasien SN yang mengalami remisi dengan pemberian prednison saja; SNRS ialah pasien SN yang tetap mengalami proteinuria $\geq 2+$ pada 3 kali pemeriksaan berturut-turut dalam 1 minggu, setelah pemberian prednison dosis penuh selama 4 minggu; SN remisi ialah proteinuria negatif pada 3 kali pemeriksaan berturut-turut dalam 1 minggu; SN relaps ialah pasien SN yang semula dalam keadaan remisi mengalami

proteinuria $\geq 2+$ pada 3 kali pemeriksaan berturut turut dalam 1 minggu. Anak tanpa penyakit ginjal ialah anak dengan tekanan darah normal, tidak terdapat proteinuria, tidak mempunyai riwayat penyakit ginjal dan penyakit imunologis sebelumnya, tidak mendapat steroid.

Sampel urin adalah urin segar sewaktu yang diambil pagi hari (*second morning urine*). Konsentrasi TGF- β 1 di dalam urin diukur dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (*Quantikine kit for human TGF- β 1 immuno assay; R&D Systems, Mineapolis, MN*). Kadar TGF- β 1 di dalam urin dinyatakan sebagai pikogram per mililiter. Dari sampel urin yang sama dengan sampel urin untuk pemeriksaan kadar TGF- β 1, dilakukan pula pemeriksaan kadar proteinuria kuantitatif dengan cara kolorimetri (*Randox kit; Randox Laboratories, United Kingdom*) dan hasilnya dinyatakan dalam g/L. Pemeriksaan kreatinin dalam urin menggunakan metode Jaffe dan hasilnya dinyatakan dalam mg/dL.

Data yang dikumpulkan diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 10.00. Untuk membedakan kadar TGF- β 1 urin dan protein urin antara kelompok SN relaps, SN remisi, SNRS, dibandingkan dengan kontrol anak tanpa penyakit ginjal, digunakan uji Anova. Batasan nilai $P \leq 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Hasil

Subyek penelitian terdiri atas 34 anak dengan SN remisi, 31 anak dengan SN relaps, 55 anak dengan SNRS, dan 35 anak tanpa penyakit ginjal sebagai kontrol. Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1.

Derajat proteinuria yang dinyatakan sebagai rasio protein/kreatinin urin (mg/mg) paling tinggi ditemukan

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Karakteristik	Anak tanpa penyakit ginjal n=35	SN remisi n= 34	SN relaps n=31	SNRS n=55
Anak laki-laki #	23 (66)	24 (71)	20 (65)	39 (71)
Umur (tahun)*	7,8 (3,9)	8,6 (3,8)	6,7 (4,1)	7,9 (3,9)
Umur awitan (tahun)*	--	3,6 (2,3)	3,8 (2,8)	5,7 (3,6)
Umur awitan < 2 tahun#	--	7 (21)	9 (29)	4 (7)
Umur awitan 2-6 tahun#	--	20 (59)	17 (55)	32 (58)
Umur awitan > 6-10 tahun#	--	7 (21)	5 (16)	13 (24)
Umur awitan > 10 tahun#	--	--	--	6 (11)
Lama sakit (tahun)*	--	5,0 (3,8)	2,9 (3,1)	2,2 (2,5)
Status gizi #				
Buruk	3 (8)	-	-	-
Kurang	9 (26)	10 (29)	3 (9)	11 (20)
Baik	13 (37)	14 (41)	18 (58)	23 (42)
Lebih	2 (6)	4 (12)	2 (7)	13 (24)
Obesitas	8 (23)	6 (18)	8 (26)	8 (14)
Hipertensi sistolik#	--	6 (18)	8 (26)	16 (29)
Hipertensi diastolik#	--	4 (12)	7 (23)	16 (29)
Hipertensi sistolik dan diastolik#	--	4(12)	6 (19)	14 (26)
Laju filtrasi glomerulus <60 ml/menit/1,73 m ² #	--	--	6 (19)	4 (7)
Hematuria mikroskopik#	--	2 (6)	11 (35)	24 (44)

Keterangan:

* Rerata (simpang baku)

Frekuensi (%)

SNRS = sindrom nefrotik resisten steroid

pada kelompok SN relaps dan secara statistik berbeda bermakna dengan derajat proteinuria pada anak tanpa penyakit ginjal, SN remisi, maupun SNRS. Pada SN remisi, derajat proteinuria tidak berbeda dengan nilainya pada anak tanpa penyakit ginjal, sedangkan pada pasien SNRS, derajat proteinuria secara bermakna lebih rendah daripada kadarnya pada SN relaps, tetapi lebih tinggi dibandingkan dengan kadarnya pada SN remisi maupun pada anak tanpa penyakit ginjal. (Tabel 2.)

Berbeda dengan proteinuria, ekskresi TGF- β 1 di dalam urin pada SN relaps tidak berbeda dengan ekskresinya pada SNRS, tetapi ekskresi TGF- β 1 urin pada pasien SN relaps maupun SNRS jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal maupun pasien SN remisi. Kadar TGF- β 1 urin pada anak dengan SN remisi tidak berbeda dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal. (Tabel 3.)

Uji Bonferroni menunjukkan perbedaan antara rerata nilai pada kelompok anak tanpa penyakit ginjal tidak berbeda dengan nilainya pada anak dengan SN remisi ($P=1$). Rerata kadar TGF- β 1 urin pada

kelompok SN relaps berbeda bermakna dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal ($P<0,0001$), SN remisi ($P<0,0001$), tetapi tidak berbeda dengan kadarnya pada kelompok SNRS ($P=1$). Rerata kadar TGF- β 1 urin pada kelompok SNRS berbeda bermakna dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal ($P<0,0001$) maupun anak dengan SN remisi ($P<0,0001$). Interval kepercayaan dinyatakan sebagai nilai batas bawah; nilai batas atas.

Terdapat korelasi positif antara rasio TGF- β 1/kreatinin urin dengan rasio protein/kreatinin urin, dengan $r=0,649$ ($P<0,001$) seperti tertera pada Gambar 1 di bawah ini.

Dalam praktek klinik, pengukuran ekskresi protein lebih sering dinyatakan sebagai pemeriksaan semikuantitatif dengan menggunakan carik celup (dipstik) urin. Pada penelitian ini, kadar TGF- β 1 urin yang dinyatakan dalam rasio TGF- β 1/kreatinin urin secara bermakna lebih tinggi pada protein semikuantitatif $\geq +2$ (rerata 209,83 + simpang baku 283,8) dibandingkan dengan kadarnya pada protein semikuantitatif $\leq +1$ (rerata 22,22 + simpang baku 35,33) ($P=0,0001$).

Tabel 2. Sebaran derajat proteinuria pada anak tanpa penyakit ginjal, SN remisi, SN relaps, dan SNRS

Kadar protein urin	Anak tanpa penyakit ginjal (n = 35)	SN remisi (n = 34)	SN relaps (n = 31)	SNRS (n = 55)
Rasio protein/kreatinin urin (mg/mg)	0,18 (0,17)	0,47 (0,83)	20,25 (13,97)	10,20(11,69)
Interval kepercayaan 95%	0,12 ; 0,24	0,19 ; 0,76	15,13 ; 25,38	7,04 ; 13,36

Keterangan:

Data dinyatakan sebagai rerata (simpang baku). SNRS = sindrom nefrotik resisten steroid.

Uji Anova yang dilakukan terhadap 4 kelompok tersebut menghasilkan $P < 0.0001$.

Uji Bonferroni menunjukkan perbedaan antara rerata nilai pada kelompok anak tanpa penyakit ginjal tidak berbeda dengan nilainya pada anak dengan sindrom nefrotik remisi ($P=0,275$). Rerata kadar protein urin pada kelompok sindrom nefrotik relaps berbeda bermakna dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal ($P<0,0001$), sindrom nefrotik remisi ($P<0,0001$), dan SNRS ($P<0,0001$). Rerata kadar protein urin pada kelompok SNRS berbeda bermakna dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal ($P<0,0001$) maupun anak dengan sindrom nefrotik remisi ($P<0,0001$). Interval kepercayaan dinyatakan sebagai nilai batas bawah ; nilai batas atas.

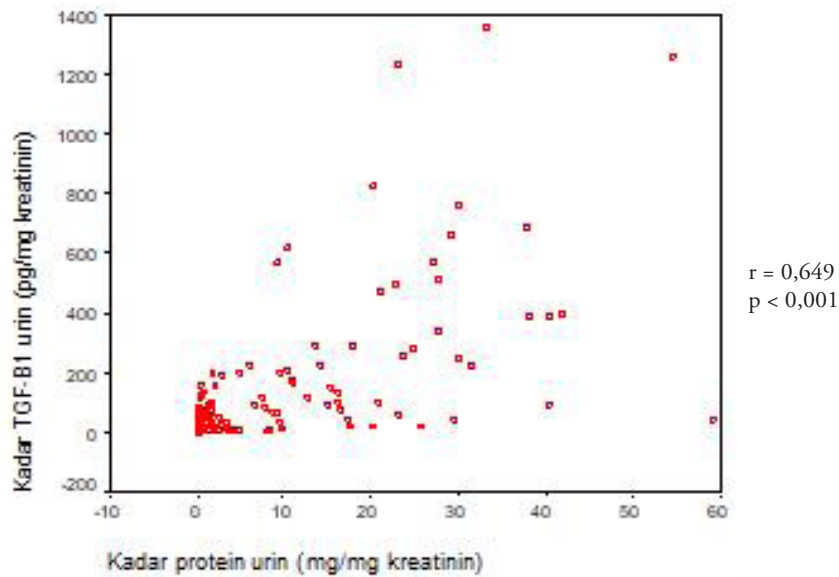
Tabel 3. Sebaran kadar TGF- β 1 dalam urin sewaktu pada anak tanpa penyakit ginjal, SN remisi, SN relaps, SNRS

Kadar TGF- β 1 urin	Anak tanpa penyakit ginjal (n = 35)	Sindrom nefrotik remisi (n = 34)	Sindrom nefrotik relaps (n = 31)	SNRS (n = 55)
Rasio TGF- β 1/kreatinin urin (pg/mg)	20,7 (36,2)	26,7 (33,9)	224,7 (288,2)	198,2 (281,9)
Interval kepercayaan 95%	8,28 ; 33,16	14,84 ; 38,56	118,97 ; 330,37	122,03;274,5

Keterangan:

Data dinyatakan sebagai rerata (simpang baku). SNRS = sindrom nefrotik resisten steroid.

Uji Anova yang dilakukan terhadap 4 kelompok tersebut menghasilkan $P < 0.0001$.



Gambar 1. Korelasi antara kadar TGF- β 1 urin dengan protein urin

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan ekskresi TGF- β 1 di dalam urin pada SN relaps tidak berbeda dengan ekskresinya pada SNRS, tetapi ekskresi TGF- β 1 urin pada pasien SN relaps maupun SNRS jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal maupun pasien SN remisi. Kadar TGF- β 1 urin pada anak dengan SN remisi tidak berbeda dengan kadarnya pada anak tanpa penyakit ginjal. Beberapa penelitian memberikan hasil yang serupa, yaitu terdapatnya kadar TGF- β 1 urin yang meningkat pada glomerulonefritis dengan proteinuria masif, kadarnya menurun pada keadaan remisi setelah mendapat terapi immunosupresif, dan tetap tinggi pada proteinuria persisten.^{6,7}

Subyek penelitian ini adalah SN pada anak yang mempunyai kekhususan, yaitu proteinuria pada SN relaps bersifat sementara dan utamanya merupakan albuminuria. Albuminuria bersifat relatif tidak merusak tubulus dibandingkan dengan protein dengan berat molekul lebih besar.⁷ Kadar TGF- β 1 urin pada SN relaps pada penelitian ini sama tingginya dengan kadarnya pada SNRS yang merupakan keadaan proteinuria persisten. Hal ini merupakan penemuan baru yang dihasilkan penelitian ini. Karena kadar TGF- β 1 urin berhubungan dengan derajat fibrosis interstitial dan glomerulosklerosis, maka perlu dicarikan cara pengobatan untuk menurunkan kadarnya pada

SN relaps dan SNRS sehingga kerusakan ginjal melanjut dapat dicegah.

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif sedang yang secara statistik bermakna antara kadar proteinuria dan TGF- β 1 urin ($r=0,649$; $P<0,0001$). Hasil ini sesuai dengan penelitian lain yang mendapatkan korelasi linier antara kadar TGF- β 1 urin dengan proteinuria, dengan r berkisar $0,618 - 0,654$ ($P<0,001$).^{6,7} Hal ini menunjukkan bahwa TGF- β 1 ginjal diproduksi sebagai respons terhadap kejadian proteinuria, dan efek protein dalam merusak ginjal disebabkan karena stimulasi produksi TGF- β 1 intrarenal oleh tubulus. Korelasi positif sedang antara kadar TGF- β 1 dan protein urin menunjukkan adanya faktor lain yang memengaruhi ekskresi TGF- β 1 urin. Ekskresi TGF- β 1 urin, selain diakibatkan oleh pajanan sel tubulus terhadap proteinuria, juga dilepaskan sebagai respons terhadap reaksi inflamasi, angiotensin II, pajanan sel endotel dan mesangial terhadap stres regangan, hipokalemia, dan depleksi volume intravaskular.^{8,9} Sindrom nefrotik pada anak merupakan suatu bentuk glomerulonefritis, yang pada hakekatnya terjadi perubahan pada glomerulus yang diakibatkan oleh reaksi imunologis atau inflamasi. Albuminuria masif yang merupakan gejala utama SN menyebabkan depleksi volume intravaskular, yang kemudian akan menyebabkan penguatan angiotensin II dan TGF- β 1 oleh aparatus jukstaglomerulus, angiotensin II yang dilepaskan akan meningkatkan ekskresi TGF- β 1.⁸

Pada penelitian ini kadar TGF- β 1 urin pada SN relaps sama tinggi dengan kadarnya pada SNRS. Hal ini mengindikasikan bahwa ekspresi TGF- β 1 ditentukan oleh jumlah dan lama pajanan protein terhadap sel tubulus. Makin banyak proteinuria, seperti yang terjadi pada SN relaps, dan makin lama proteinuria berlangsung, seperti yang terjadi pada SNRS maka makin tinggi TGF- β 1 diekskresikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Praga dan Morales,⁵ yang mendapatkan kerusakan ginjal sebagai efek toksik proteinuria tergantung pada konsentrasi protein dan lama pajanan protein terhadap sel tubulus. TGF- β 1 diproduksi oleh sel tubulus sebagai akibat dari proteinuria. Selain diekskresikan ke dalam urin, TGF- β 1 juga berakumulasi di dalam jaringan interstisial dan berperan dalam aktivasi sel-sel yang memproduksi komponen matriks ekstraselular, sehingga akhirnya terjadi fibrosis dan sklerosis di jaringan interstisial.

Kadar TGF- β 1 urin mempunyai hubungan bermakna dengan derajat fibrosis interstisial dan derajat proteinuria, sehingga kadar TGF- β 1 urin merefleksikan derajat fibrosis interstisial dan peningkatan matriks mesangial pada glomerulonefritis proliferatif.¹⁰ Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa TGF- β 1 merupakan kontributor utama terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial pada glomerulonefritis. Penelitian menggunakan spesimen biopsi ginjal memperlihatkan bahwa sintesis dan ekspresi TGF- β 1 di ginjal terjadi di dalam sitoplasma sel tubulus.⁶ Sementara biopsi ginjal merupakan tindakan invasif dan tidak nyaman bagi pasien maka pemantauan kadar TGF- β 1 urin dapat merupakan parameter klinis atau indikator progresivitas kerusakan ginjal pada glomerulonefritis.¹⁰

Dalam praktik klinis sehari-hari, penentuan SN remisi, relaps, dan resisten steroid menggunakan pemeriksaan ekskresi protein secara semikuantitatif dengan menggunakan dipstik urin. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 pada pemeriksaan semikuantitatif urin $\geq +2$ berkisar sepuluh kali lipat kadarnya pada pemeriksaan semikuantitatif urin $\leq +1$. ($209,83 \pm 283,8$ pg/mg kreatinin dan $22,22 \pm 35,33$ pg/mg kreatinin, berturut-turut; $P < 0,0001$). Pemeriksaan protein urin semikuantitatif $\geq +2$ disebut proteinuria masif, yang sama dengan pemeriksaan protein kuantitatif yang dinyatakan sebagai rasio protein/kreatinin > 2 mg/mg kreatinin.

Hasil penelitian ini lebih menegaskan lagi bahwa dalam tata laksana SN, segala cara perlu dilakukan

untuk mengurangi kadar proteinuria, antara lain dengan pemberian *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI), seperti kaptopril, lisinopril; dan atau *angiotensin receptor antagonist* (ARA), misalnya losartan, candesartan, dan valsartan. Telah cukup banyak penelitian yang menunjukkan efek penurunan proteinuria yang lebih baik pada pemberian kombinasi ACEI dan ARA dibandingkan dengan pemberian ACEI saja.¹¹⁻¹⁴ Penurunan kadar TGF- β 1 yang lebih banyak pada kombinasi ACEI dan ARA dibandingkan dengan pemberian ACEI saja.¹⁵

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar TGF- β 1 urin dengan derajat proteinuria, makin tinggi derajat proteinuria, makin tinggi kadar TGF- β 1 urin, yang berarti makin tinggi kemungkinan terjadinya glomerulosklerosis dan tubulosklerosis di ginjal.

Ucapan terima kasih

Penghargaan setinggi tingginya disampaikan kepada seluruh anggota Unit Kerja Koordinasi (UKK) Nefrologi, Ikatan dokter Anak Indonesia (IDAI), terutama di 8 pusat ginjal anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Cipto Mangunkusumo/FKUI Jakarta, RS Hasan Sadikin/FKUNPAD Bandung, RS Dr. Sutomo/FKUNAIR Surabaya, RS Dr. Sardjito/FKUGM Yogyakarta, RS Dr. Kariadi/ FKUNDIP Semarang, RSU Sanglah/FKUNUD Bali, RS M. Djamil/FKUNAND Padang, dan RS H. Adam Malik/FKUSU Medan.

Daftar pustaka

1. Travis L, Glauser WW. Nephrotic syndrome. Diakses pada tanggal 12 Agustus 2004. Diunduh dari: <http://www.emedicine.com/ped/topic1564.htm>.
2. Wila Wiryana IGN. Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Indonesia [Disertasi]. Jakarta: FKUI;1992.
3. Woo KT, Lau YK. Proteinuria: clinical significance and basis for therapy. Singapore Med J 2001;42:385-9.
4. Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G. Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies. Kidney Int 2005;67:S79-S82.
5. Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. Kidney Int 2002;62:S42-S46.

6. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998;31:181-8.
7. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57:1803-17.
8. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-7.
9. Inigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M, dkk. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF- β 1 plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:822-7.
10. Murakami K, Takemura T, Hino S, Yoshioka K. Urinary transforming growth factor- β in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 1997;11:334-6.
11. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HHP. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. A randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268-74.
12. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:597-601.
13. Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5:587-90.
14. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, Koizumi S. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. (Abstrak) *Clin Nephrol* 2005;64(1):35-40. Diakses tanggal 5 Desember 2016. Diunduh dari: [http://www. Medscape.com/medline/abstract](http://www.Medscape.com/medline/abstract).
15. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor- β levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39:486-92.