



STUDI PUSTAKA

BIOMARKER PADA LUPUS NEFRITIS

Gisela Tania Irwanto¹, Yuswanto Setyawan²

¹Dokter Umum Rumah Sakit Karanggede Sisma Medika Boyolali Jawa Tengah Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Ciputra Surabaya Jawa Timur Indonesia

*Korespondensi : glow231296@gmail.com. 089520712853

Abstrak

Lupus nefritis (LN) terus menjadi penyebab utama peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien sistemik lupus eritematosus (SLE). Biopsi ginjal masih menjadi sebagai baku emas untuk mendiagnosis LN. Beberapa biomarker telah diidentifikasi dan dievaluasi yang meningkatkan perbaikan dalam manajemen pasien dengan LN. Tinjauan pustaka ini merangkum literatur terkini yang relevan dengan biomarker untuk diagnosis, pemantauan, dan prognosis LN. Biomarker ini dikategorikan berdasarkan sumber sampelnya, yaitu serum dan urine. Kedua sumber sampel ini menunjukkan variasi data dari biomarker yang signifikan berkaitan dengan aktivitas penyakit dan parameter histologis LN. Molekul potensial biomarker tersebut merupakan molekul seperti, antibodi, sitokin, kemokin, dan molekul adhesi. Tinjauan pustaka ini memberikan gambaran umum dan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut, khususnya dalam konteks pemahaman biomarker LN yang lebih mendalam di Indonesia.

Kata kunci: sistemik lupus eritematosus, lupus nefritis, biomarker, serum, urine

Abstract

Lupus nephritis (LN) continues to be a primary cause of increased morbidity and mortality rates among patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Kidney biopsy remains the gold standard for diagnosing LN. Several biomarkers have been identified and evaluated, contributing to improvements in the management of LN patients. This literature review summarizes recent literature relevant to biomarkers for the diagnosis, monitoring, and prognosis of LN. These biomarkers are categorized based on their sample sources, namely serum and urine. Both sample sources exhibit significant data variations of biomarkers associated with the disease activity and histological parameters of LN. Potential biomarker molecules include antibodies, cytokines, chemokines, and adhesion molecules. This literature review provides a general overview and can serve as a reference for further research, particularly in the context of a deeper understanding of LN biomarkers in Indonesia.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, biomarkers, serum, urine



PENDAHULUAN

Lupus nefritis (LN) merupakan kondisi keterlibatan ginjal pada pasien dengan sistemik lupus eritematosus (SLE) (Setiati, Alwi, dan Sudoyo, 2014, p.1430). Terjadinya LN pada SLE menunjukkan manifestasi yang berat dan telah diketahui penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien (Tanzilia, Tambunan, dan Dewi, 2021, p.140). Prevalensi LN sangat bervariasi tergantung usia, jenis kelamin, etnis, dan faktor lainnya (Palazzo et al, 2022, p.1). Data di Indonesia menunjukkan prevalensi SLE sebesar 0,5% dari total populasi dengan peningkatan angka kejadian dan kematian hingga dua kali lipat dari 2014 – 2016 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Penelitian di Bali melaporkan bahwa 47,0% pasien SLE dengan LN. Selain itu, respons komplim ginjal setelah diterapi 5 tahun sebanyak 20,4% dan 10,5% pasien yang mencapai respons parsial dengan terapi kurang dari 2 tahun (Tjan, Kambayana dan Kurniari, 2022, p.32).

Saat ini, biopsi ginjal masih merupakan baku emas pemeriksaan penunjang untuk evaluasi LN yang mengonfirmasi diagnosis LN dan dapat menentukan jenis serta tingkat kerusakan jaringan ginjal yang terjadi (Setiati, Alwi, dan Sudoyo, 2014, p.1432). Namun, biopsi ginjal tergolong prosedur yang bersifat invasif, dan kegunaan terkait keputusan terapeutik dibatasi oleh

heterogenitas dari etiopatogenesis penyakit ginjal pada pasien dengan SLE (Yu et al, 2017, p.487). Biomarker berbasis cairan dapat menjadi indikator tervalidasi dari proses fisiologis, patologis, maupun respon terhadap terapi (Califf, 2018, p.218), sehingga dapat menjadi pilihan yang menjanjikan sebagai pemeriksaan penunjang non-invasif untuk mengevaluasi LN.

Perkembangan teknologi terkini telah mendukung analisis proteomik dan metabolomik yang luas dan berdampak pada peningkatan bukti terhadap biomarker baru. Berbagai studi telah menunjukkan beberapa biomarker baru dapat menunjukkan kinerja yang setara atau bahkan lebih baik dibandingkan dengan marker tradisional seperti anti-dsDNA, proteinuria, rasio urine protein-kreatinin (uPCR), sedimen urine, dan laju filtrasi glomerulus (Palazzo et al, 2022, p.10). Adapun tinjauan pustaka ini merangkum literatur mengenai berbagai biomarker yang berpotensi dalam diagnosis, evaluasi, dan prognosis pasien dewasa dengan LN.

PEMBAHASAN

Gambaran Umum Lupus Nefritis

Lupus nefritis (LN) merupakan komplikasi ginjal pada Lupus Eritematosus Sistemik (SLE). Peningkatan risiko LN dihubungkan dengan HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR8, HLA-DQW, defisiensi komplemen seperti C1q, C2 dan C4



serta produksi *Tumor Necrosis Factor* yang rendah (Setiati, Alwi, dan Sudoyo, 2014, p.1440). Lupus nefritis terjadi ketika *antinuclear antibody* dan komplemen (*autoimmune complex*) mengalami penumpukan sehingga menyebabkan inflamasi pada ginjal. Sebagian auto-antibodi ini akan membuat kompleks imun bersama dengan nukleosom, kromatin, C1q, laminin, Ro (SS-A), ubiquitin dan ribosom yang kemudian menjadi deposit sehingga terjadi kerusakan jaringan. Sebagian kecil tidak didapatkan deposit kompleks imun disebut sebagai *Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis* (Tanzilia, Tambunan, dan Dewi, 2021, p.150).

Gambaran klinis kerusakan glomerulus dihubungkan dengan letak lokasi terbentuknya deposit kompleks imun. Deposit pada mesangium dan subendotel terletak proksimal terhadap membran basalis glomerulus sehingga mempunyai akses pada pembuluh darah dan mengaktifkan kemoatraktan C3a dan C5a yang menyebabkan terjadinya influx sel neutrofil dan mononuklear. Deposit pada mesangium dan subendotel secara histopatologis akan memberikan gambaran proliferasi difus atau fokal yang dapat ditemukan (eritrosit, leukosit, silinder sel, dan granula, proteinuria dan penurunan fungsi ginjal), tetapi pada deposit subepitelial tidak memiliki hubungan dengan pembuluh darah karena dipisahkan oleh membran basalis

glomerulus sehingga tidak terjadi influx neutrofil dan sel mononuklear. Secara histopatologis memberikan gambaran nefropati membranosa dan secara klinis hanya memberikan gejala proteinuria (Setiati, Alwi and Sudoyo, 2014, p.1440; Tanzilia, Tambunan and Dewi, 2021, p.150).

Diagnosis LN ditegakkan apabila SLE didapatkan proteinuria 500 mg/24 jam dengan/atau hematuria (>8 eritrosit/lapang pandang (lpb) dengan/atau penurunan fungsi ginjal sampai 30%. Beberapa tes serologi yang diperiksa pada pasien LN adalah: 1) Tes ANA, 2) Tes anti-ds-DNA, 3) Antibodi anti-ribonuklear seperti anti-Sm dan anti-nRNP, 4) Kadar komplemen serum menurun pada saat fase aktif SLE, terutama LN tipe proliferasi.^{1,2} Biopsi ginjal merupakan baku emas evaluasi LN untuk menentukan tingkat kerusakan yang terjadi. Pemeriksaan biomarker imun serologi berupa anti-dsDNA, komplemen, parameter pemeriksaan ginjal (proteinuria, sedimen urine, infiltrasi glomerulus (GFR). Namun, pemeriksaan ini menunjukkan ketidakpuasan dalam mendeteksi timbulnya LN pada stadium awal, dan keterbatasan terkait sensitivitas dan spesifisitas pada perjalanan penyakit dan kerusakan organ yang terlibat (Mok, 2010, p.8; Soliman dan Mohan, 2017, p.15).

Biomarker Serum Lupus Nefritis

Berbagai biomarker dari serum telah dilakukan evaluasi keterkaitan



terhadap LN. Hasil berbagai penelitian tersebut menunjukkan potensi yang besar dari beberapa biomarker sebagai komplementer hingga peluang substitusi dalam

pemeriksaan penunjang mulai dari mendeteksi hingga terkait dengan prognosis LN. Adapun rangkuman biomarker yang berkorelasi dengan LN tersaji dalam **Tabel 1**.

Tabel 1. Rangkuman Referensi dan Biomarker Serum yang Terkait dengan Lupus Nefritis

Biomarker	Referensi	Keterangan
Anti-C1q (+)	(Gómez-Puerta et al, 2018, p.639)	Anti Cq1 berkorelasi dengan SLEDAI $r=0,283$ $p=0,013$ dengan nilai AUC = 0,76; sensitivitas: 74%; spesifisitas: 55%
	(Tan et al, 2013, p.4)	Prevalensi antibodi anti-C1q pada pasien dengan SLEi ginjal proliferasif difus (kelas IV) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan SLEi ginjal proliferasif non-difus (kelas II, III, V) (55,1% [70/127] vs. 36,7 % [33/90]; $p<0,001$). Antibodi anti-C1q dikaitkan dengan sebagian besar parameter histopatologis indeks aktivitas termasuk skor indeks aktivitas ($p<0,001$), hiperseluleritas endokapiler ($p<0,001$), cellular crescents ($p=0,013$), karyorrhexis/nekrosis fibrinoid ($p=0,009$), subendotel deposit hialin ($p=0,012$) dan infiltrasi leukosit ($p=0,019$).
	(Pang et al, 2016, p.1359)	Anti-Cq1 ditemukan dominan pada tipe IV LN ($n=72/129,55,8\%$), berkorelasi positif dengan SLEDAI skor $p<0,001$. Nilai AUC=0.64; sensitivitas: 47%; spesifisitas: 83%
Anti-dsDNA (+)	(Bruschi et al, 2021, p.3179)	Anti-dsDNA yang tinggi berhubungan dengan nilai tertinggi skor SLEDAI dengan AUC=0,65
	(Hardt et al, 2018, p.6)	IgG anti-dsDNA yang dinormalisasi untuk kadar IgG total secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan riwayat keterlibatan ginjal ($p<0,0001$)
Anti-ENO-1 (+)	(Bruschi et al, 2021, p.3179)	Anti-ENO1 yang tinggi berhubungan dengan nilai tertinggi skor SLEDAI dengan AUC=0,82



PHACTR4 icx (+)	(Tang et al, 2022, p.8)	
P3H1 icx (+)	(Tang et al, 2022, p.8)	Nilai AUC adalah 0,81 untuk indeks kronik ginjal (CI), 0,62 untuk indeks aktivitas ginjal (AI)
RGS12 icx (+)	(Tang et al, 2022, p.8)	
C4 (low)	(Martin et al, 2020, p.96)	Kadar C4d berkorelasi signifikan dengan rasio urine-albumin terhadap kreatinin ($r=0,43$, $p=0,011$) dan dengan indeks aktivitas ginjal ($r=0,37$, $p=0,002$). Pewarnaan imunohistokimia menunjukkan endapan C4d glomerulus pada biopsi ginjal, yang sangat berkorelasi dengan kadar C4d plasma ($r=0,7$, $p=0,0002$). C4d plasma menurun secara signifikan setelah pengobatan pada pasien yang mengalami respons klinis dan histopatologis yang baik ($p<0,0001$). Nilai sensitivitas: 70%; spesifisitas: 68%; PPV: 69%; NPV: 70%; OR = 5.1
Uric acid (↑)	(Hafez et al, 2021, p.380)	Asam urat serum berkorelasi signifikan dengan skor SLEDAI $r=0,506$ $p=0,004$; skor SLEDAI $r=0,446$ $p=0,014$; kelas biopsi $r=0,415$ $p=0,022$; aktivitas biopsi $r=0,415$ $p=0,013$; dan kronisitas biopsi $r=0,611$ $p=0,000$. Nilai AUC=0,81; sensitivitas: 83%; spesifisitas: 70%; PPV: 74%; NPV: 80%
TWEAK (↑)	(Choe and Kim, 2016, p.482)	Tingkat serum TWEAK merupakan penentu penting untuk skor SLEDAI yang tinggi dan keterlibatan ginjal ($p=0,044$ dan $p=0,046$, masing-masing). Nilai AUC=0,65; sensitivitas: 81%; spesifisitas: 48%; akurasi: 63%; OR = 1,1
Axl (↑)	(Mok et al, 2016, p.1305)	Korelasi signifikan dengan skor SLEDAI $r=0,39$ $p<0,001$ dengan sensitivitas: 68%; spesifisitas: 77%; PPV: 55%; NPV: 86%
HE4 (↑)	(Ren et al, 2018, p.191)	Korelasi signifikan dengan skor SLEDAI ($r=0,289$, $p=0,013$) dengan nilai AUC=0,71; sensitivitas: 82%; spesifisitas: 53%; HR = 16,8
IGFBP-2 (↑)	(Mok et al, 2016, p.1305)	Korelasi signifikan dengan SLEDAI score $r=0,62$ $<0,001$ dengan nilai spesifisitas 0,76; sensitivitas 0,69; PPV 0,78; NPV 0,67



	(Ding et al, 2020, p.16)	Serum IGFBP-2 berkorelasi dengan indeks kronik patologi ginjal ($r=0,576$, $P<0,001$) dengan nilai AUC = 0,65
sTNFRII	(Mok et al, 2016, p.1305)	Korelasi signifikan dengan SLEDAI score $r=0,59$ $p<0,001$ dengan sensitivitas: 41%; spesifisitas: 81%; PPV: 48%; NPV: 86%
(↑)	(Wu et al, 2016, p.2108)	sTNFRII menunjukkan korelasi tertinggi dengan skor indeks kronisitas patologi ginjal secara bersamaan ($r=0,57$, $p=0,001$).

(+): positif; ↑: meningkat; AI: indeks aktivitas; Anti-dsDNA: *anti-double-stranded DNA*; Anti-ENO-1: *anti-enolase 1*; AUC: *area under the curve*; C4: *complement component 4*; CI: indeks kronik; HE4: *human epididymis protein 4*; IGFBP-2: *insulin-like growth factor binding protein 2*; NPV: *negative predictive value*; PPV: *positive predictive value*; rSLEDAI: renal SLEDAI; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; sTNFRII: *soluble tumour necrosis factor alpha receptor II*; TWEAK: *TNF-like weak inducer of apoptosis*.

Keterlibatan faktor imunitas tercermin dari beberapa antibodi yang terkait dengan LN seperti anti-Cq1, anti-dsDNA, dan anti ENO1, hingga kompleks antigen antibodi (ICx). Pada manusia, dihipotesiskan bahwa sebagian besar antibodi anti-C1q ditemukan mengenali dan berikatan terutama dengan *neoepitope* di CLR C1q, yang terpapar ketika kompleks C1 diaktifkan dan heterodimer C1r/C1s dihilangkan dari C1q (Gómez-Puerta et al, 2018, p.639). Antibodi anti-C1q banyak ditemukan pada pasien dengan nefritis lupus aktif dan dianggap terkait erat dengan keterlibatan ginjal dan dapat memprediksi kambuhnya nefritis (Pang et al, 2016, p.1359). Anti Cq1 dilaporkan berkorelasi signifikan dengan skor SLEDAI ($p<0,05$) dengan AUC mencapai $>0,60$ (Pang et al, 2016, p.1359; Gómez-Puerta et al, 2018, p.639). Anti Cq1 juga berhubungan dengan parameter histopatologi seperti skor indeks

aktivitas ($p<0,001$) dan didapatkan signifikan lebih tinggi SLEi ginjal proliferasif difus (kelas IV) ($p<0,001$). Terkait antibodi anti-dsDNA sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1957, telah dianggap sebagai salah satu penanda paling sensitif untuk diagnosis SLE (Bruschi et al, 2021, p.3179). Tingkat serum antibodi anti-dsDNA selalu mewakili kriteria mendasar untuk skor yang mengukur aktivitas SLE, termasuk skor SLEDAI (Hardt et al, 2018, p.6). Anti-dsDNA yang tinggi dilaporkan berhubungan dengan skor SLEDAI yang tinggi dengan AUC=0,65. IgG anti-dsDNA secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan riwayat keterlibatan ginjal ($p<0,0001$) (Hardt et al, 2018, p.6; Bruschi et al, 2021, p.3179).

Protein ENO1 adalah protein 48 kDa yang berada di sitoplasma, inti sel, dan membran sel hampir semua sel mamalia termasuk sel otot polos pembuluh darah (Bruschi et al, 2021,



p.3179). Antibodi anti-ENO1 telah dijelaskan pada pasien kanker, penyakit inflamasi, dan penyakit autoimun sistemik termasuk SLE (Kato et al, 2020, p.25). Pasien SLE memiliki kadar anti-ENO1 yang tinggi berhubungan dengan skor SLEDAI dengan AUC = 0,82 (Bruschi et al, 2021, p.3179). Kompleks antigen antibodi (ICx) bertanggung jawab atas GN lupus dan juga berkontribusi terhadap patogenesis manifestasi lain pada SLE (Lou et al, 2020, p.731). ICx memainkan peran yang kompleks dalam LN, baik dengan mengendap di pembuluh darah/jaringan atau dengan berinteraksi dengan reseptor pada sel imun untuk memulai peraturan imunologi (Wang, Wang, dan Wen, 2019, p.5). Studi terkini mendapatkan tiga kompleks antigen antibodi yang berhubungan signifikan dengan LN, yaitu, PHACTR4, P3H1, dan RGS12 dengan nilai AUC >0,60 dalam mengevaluasi indeks kronik ginjal dan indeks aktivitas ginjal (Tang et al, 2022, p.8). Selain itu, patogenesis LN melibatkan pengendapan kompleks imun yang mengaktifkan komplemen dengan kuat dan memicu mekanisme inflamasi. Penelitian melaporkan kadar C4d berkorelasi signifikan dengan rasio urine-albumin terhadap kreatinin ($p=0,011$) dan dengan indeks aktivitas ginjal ($p=0,002$). Endapan C4d glomerulus pada biopsi ginjal berkorelasi kuat dengan kadar C4d plasma ($p=0,0002$) (Martin et al, 2020, p.96).

Hiperurisemia dapat menginduksi dan memperparah penyakit ginjal serta memengaruhi ginjal melalui berbagai mekanisme seperti disfungsi endotel (aktivasi sistem renin-angiotensin dan penurunan kadar oksida nitrat), stres oksidatif (peningkatan fungsi NADPH oksidase), anti-angiogenesis (penghambatan proliferasi endotel dan peningkatan apoptosis endotel), disfungsi autoregulasi ginjal, dan promosi proliferasi sel otot polos (Hafez et al, 2021, p.380). Keberadaan hiperurisemia pada pasien SLE mungkin disebabkan oleh hubungan langsung antara hiperurisemia dan tingginya tingkat penanda peradangan seperti protein C-reaktif (CRP), faktor nekrosis tumor- α , dan interleukin-6. Asam urat dapat secara langsung menyebabkan pelepasan faktor nekrosis tumor- α (Okba et al, 2019, p.94). Studi Hafez et al, melaporkan bahwa asam urat serum terkait bermakna dengan skor SLEDAI dan rSLEDAI ($p<0,05$). Selain itu, berkaitan juga secara histologis melalui kelas biopsi, aktivitas biopsi, dan kronisitas biopsi ($p<0,05$).

Sitokin TWEAK tergolong ke *superfamily* TNF ligan, dimana ekspresi mRNA dan protein TWEAK sebagian besar terdeteksi pada sel endotel, monosit dan sel T yang teraktivasi, makrofag, dan sel dendritik (Salem et al, 2018, p.73). Percobaan mengenai peran TWEAK dalam cedera ginjal telah



menunjukkan bukti kuat bahwa TWEAK secara promine merangsang MCP-1, RANTES, dan IP-10 pada sel mesangial glomerulus murni pada mencit yang terpapar stimulus proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β (Reyes-Martínez et al, 2018, p.155). Seperti hasil yang diperoleh pada jaringan ginjal dan kulit, TWEAK telah terbukti mampu merangsang sel garis THP-1 yang menyerupai makrofag manusia untuk mengeluarkan molekul inflamasi terkait aterosklerosis, termasuk IL-6, MCP-1, IL-8, dan IFN-c. Keterlibatan ginjal oleh TWEAK dibuktikan berkorelasi signifikan pada pasien LN ($p=0,046$). Tingkat serum TWEAK merupakan penentu penting untuk skor SLEDAI yang tinggi ($p=0,044$) (Choe dan Kim, 2016, p.482).

Protein Axl adalah anggota dari keluarga reseptor tirozin kinase Tyro3-Axl-Mer (TAM) berperan penting mengatur kekebalan bawaan dan efisiensi klirens sel apoptosis. Protein Axl ditemukan pada sel penyaji antigen dan bentuk larut Axl (sAxl), yang dilepaskan secara proteolitik dari permukaan sel, serta terdeteksi dalam peredaran darah. (Mok et al, 2016, p.1305) menjabarkan korelasi signifikan Axl dengan skor SLEDAI ($p<0,001$) dengan sensitivitas 68% dan spesifisitas 77%. *Human Epididymis Protein 4* (HE4) merupakan protein spesifik epididimis manusia dan telah secara luas dan rutin digunakan sebagai penanda tumor, khususnya

untuk kanker ovarium. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan serum HE4 juga dapat terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, fibrosis ginjal, gagal ginjal, dan gagal jantung. Peneliti menemukan bahwa serum HE4 berharga untuk diagnosis diferensial LN pada pasien SLE. Studi tersebut menunjukan korelasi signifikan HE4 dengan skor SLEDAI ($p=0,013$) dengan nilai AUC = 0,71 (Ren et al, 2018, p.191).

Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP2) merupakan anggota keluarga IGFBPs yang berikatan dengan hormon insulin dan mengatur sinyal melalui reseptor IGF (Mok et al, 2016, p.1305). ekspresi glomerular IGFBP2 dilaporkan meningkat pada model hewan nefritis glomerulonefritis anti-GBM dan lupus MRL/lpr (Ding et al, 2016, p.16). Studi mendapatkan bahwa serum IGFBP-2 berkorelasi dengan indeks kronik patologi ginjal ($p<0,001$) (Ding et al, 2016, p.16) dan juga berkorelasi signifikan dengan skor SLEDAI ($p<0,001$) (Mok et al, 2016, p.1305). Sitokin TNF telah diketahui terlibat dalam patogenesis autoimunitas. Sitokin TNF berikatan dengan dua reseptor berbeda, yaitu reseptor TNF 1 (TNFR1) dan reseptor TNF 2 (TNFR2) (Mok et al, 2016, p.1305). Polimorfisme fungsional pada TNFR2 secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko SLE pada manusia. Tingkat serum TNFR2 terbukti lebih tinggi pada pasien



dengan SLE dibandingkan dengan kontrol, dan tingkat yang lebih tinggi dari penanda ini diamati pada pasien dengan penyakit aktif daripada inaktif (Wu et al, 2016, p.2108). Korelasi yang signifikan ($p < 0,001$) antara TNFR2 dan skor SLEDAI juga telah dilaporkan (Mok et al, 2016, p.1305). Studi terbaru menunjukkan bahwa sTNFR2II menunjukkan korelasi tertinggi dengan skor indeks kronisitas patologi ginjal secara bersamaan ($p = 0,001$) (Wu et al, 2016, p.2108).

Biomarker Urine Lupus Nephritis

Berbagai studi telah menunjukkan berbagai sitokin (APRIL, TWEAK, angiostatin, dan $\beta 2$ -MG), kemokin (CXCL4 dan MCP-1), dan molekul adhesi (ALCAM dan VCAM-1) yang terkait dengan LN. Adapun molekul-molekul tersebut dapat dievaluasi melalui urine dengan hasil yang signifikan dalam mendeteksi LN. Beberapa molekul menunjukkan korelasi yang signifikan terhadap beberapa parameter klinis dan parameter histologi dari LN (**Tabel 2**).

Tabel 2. Rangkuman Referensi dan Biomarker Urine yang Terkait dengan Lupus Nephritis

Biomarker	Referensi	Keterangan
APRIL (↑)	(Phatak et al, 2017, p.379)	Kadar APRIL dalam urine berkorelasi moderat dengan renal SLEDAI ($r = 0,36$, $p < 0,05$) dan nilai AUC mendeteksi LN sebesar 0,78.
CXCL4 (↑)	(Mok et al, 2018, p.8)	Kadar CXCL4 dalam urine berkorelasi signifikan dengan indeks aktivitas histologi ($r = 0,25$, $p = 0,049$), total SLEDAI ($r = 0,46$, $p < 0,001$), dan renal SLEDAI ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Kadar CXCL memiliki nilai AUC=0,64; sensitivitas: 63%; dan spesifisitas: 61% dalam mendeteksi LN.
MCP-1 (↑)	(Gómez-Puerta et al, 2018, p.639)	Kadar MCP-1 berkorelasi dengan skor SLEDAI ($r = 0,473$ $p < 0,001$) dengan nilai AUC=0,73; sensitivitas: 76%; spesifisitas: 58%
	(Susianti et al, 2014, p7)	Peningkatan MCP-1 pada LN (AUC 86,90%). Pemeriksaan kombinasi dengan uNGAL (AUC 80-90%)



TWEAK (↑)	(Salem et al, 2018, p.75)	Indeks aktivitas histologi berkorelasi signifikan dengan kadar TWEAK urine. Berkorelasi dengan total SLEDAI ($r=0,61$, $p=0,003$) dan renal SLEDAI ($r=0,75$, $p=0,001$). Nilai AUC=0,88; sensitivitas:100%; spesifisitas: 67% dalam mendeteksi LN
	(Reyes-Martínez et al, 2018, p.157)	Kelompok pasien dengan nilai skor SLEDAI yang tinggi menunjukkan tingkat uTWEAK yang lebih tinggi dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,04$); korelasi berbanding lurus diamati antara tingkat uTWEAK dan skor SLEDAI ($r=0,481$, $p=0,024$). Nilai AUC=0,87; sensitivitas: 81%; spesifisitas: 67% dalam mendeteksi LN
ALCAM (↑)	(Chalmer s et al, 2022, p.13)	Tingkat uALCAM berkorelasi secara signifikan dengan skor rSLEDAI dengan koefisien korelasi berkisar antara 0,35 hingga 0,41. Nilai AUC=0,75–0,96 dalam mendeteksi LN
	(Ding et al, 2020, p.68)	Kadar ALCAM urine meningkat secara signifikan pada LN kelas III dan IV (proliferatif) dibandingkan dengan LN kelas V (membran). Kadar ALCAM urine pada histopatologi ginjal berkorelasi positif dengan indeks aktivitas ($r=0,405$, $p < 0,001$) tetapi tidak dengan indeks kronisitas ($r=0,079$, $p=0,448$). Nilai AUC=0,84
VCAM-1 (↑)	(Mok et al, 2018, p.8)	Kadar VCAM-1 berkorelasi dengan total SLEDAI ($r=0,53$, $p<0,001$); rSLEDAI $r=0,51$, $p<0,001$); dan indeks aktivitas histologi ($r=0,28$, $p=0,02$). Nilai AUC=0,73–0,92; sensitivitas: 69%; spesifisitas: 66%
	(Singh et al, 2012, p.7)	urine VCAM-1 berhubungan kuat dengan indeks aktivitas patologi ginjal dan glomerulonefritis kelas IV ($r=0,042$ $p=0,05$)
	(Soliman et al, 2017, p.1718)	VCAM-1 berkorelasi kuat dengan indeks aktivitas biopsi ginjal bersamaan $r=0,97$, $p<0,001$; VCAM-1 menunjukkan potensi (AUC 0,97, 0,98) untuk memprediksi skor indeks aktivitas biopsi ginjal ≥ 7
Angiostatin (↑)	(Mok et al, 2018, p.8)	Angiostatin berkorelasi signifikan dengan total SLEDAI ($r=0,60$, $p<0,001$) dan renal SLEDAI ($r=0,66$, $p<0,001$). Nilai AUC=0,87; sensitivitas: 80%; spesifisitas: 82%
	(Soliman et al,	Kadar angiostatin urine berkorelasi dengan indeks aktivitas biopsi ginjal ($r=0,929$, $P < 0,001$)



	2017, p.1718)	
	(Gómez- Puerta et al, 2018, p.639)	Angiostatin berkorelasi dengan SLEDAI ($r=0,299$ $p=0,002$). Nilai AUC=0,70; sensitivitas: 67%; spesifisitas: 63%
$\beta 2$-MG ($\uparrow$)	(Choe, Park, dan Kim, 2014, p.1488)	$\beta 2$ MG urine berhubungan erat dengan SLEDAI ($r=0,363$, $p=0,003$), SLEDAI ginjal ($r=0,479$, $p<0,001$); Kadar $\beta 2$ MG urine diidentifikasi sebagai pengganti keterlibatan ginjal ($p=0,009$, OR=1,017, 95%CI 1,004–1,030) dan aktivitas penyakit secara keseluruhan ($p=0,009$, OR=1,020, 95%CI 1,005–1,036).
uNGAL ($\uparrow$)	(Susianti et al, 2014, p7)	uNGAL berhubungan kuat dengan aktivitas dan kronisitas LN ($P=0,018$; $r=0,381$). Kombinasi dengan biomarker dapat memperlihatkan hasil yang lebih baik uTGF- $\beta 1$ (AUC 66,50%) & uNGAL (AUC 87,50%) diikuti dengan uMCP-1 (AUC 86,90%) & uNGAL (AUC 87,50%)
TGF- $\beta 1$ ($\uparrow$)	(Susianti et al, 2014, p7)	Terdapat peningkatan TGF- $\beta 1$ pada LN tetapi secara statistik dan klinis dalam kategori lemah (AUC berkisar 60-70%)
IL-17 ($\uparrow$)	(Susianti et al, 2014, p7)	Terdapat peningkatan IL-17 pada LN tetapi secara statistik dan klinis dalam kategori moderat (AUC berkisar 70-80%)

(+): positif; $\uparrow$: meningkat; ALCAM: *activated leukocyte cell adhesion molecule*; APRIL: *a proliferation-inducing ligand*; AUC: *area under the curve*; CI: interval kepercayaan; CXCL4: *C-X-C motif chemokine ligand 4*; LN: lupus nefritis; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein 1*; OR: rasio odd; rSLEDAI: renal SLEDAI; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; TWEAK: *TNF-like weak inducer of apoptosis*; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1*; $\beta 2$ -MG: $\beta 2$ -microglobulin; uNGAL: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*; TGF- $\beta 1$: *transforming growth factor beta*; IL-17: interleukin-17.

α *proliferation-inducing ligand* (APRIL) merupakan sitokin yang berperan respon sel B dan kelangsungan hidup sel plasma (Phatak et al, 2017, p.379). Keterkaitan APRIL dengan LN didukung oleh studi Phatak yang menemukan bahwa kadar APRIL lebih tinggi pada pasien dengan LN aktif dibandingkan dengan kontrol,

yang juga berkorelasi dengan rSLEDAI. *TNF-like weak inducer of apoptosis* (TWEAK) tergolong sitokin proinflamasi yang diekskresikan oleh monosit, sel dendritik, dan sel *natural killer*. Ginjal juga merupakan organ dimana TWEAK diproduksi khususnya oleh infiltrasi monosit dan limfosit T, sel epitel tubulus, dan sel mesangial



(Salem et al, 2018, p.75). TWEAK Diperkirakan memfasilitasi proses perbaikan dan regenerasi jaringan fisiologis setelah cedera akut, namun pada penyakit inflamasi kronis, ekspresi TWEAK yang tidak teratur menunjukkan patogenitas (Reyes-Martínez et al, 2018, p.639). Studi Salem et al dan Reyes-Martínez et al menunjukkan kadar TWEAK pada urine dapat menjadi biomarker LN dengan sensitivitas dan spesifisitas >80. Terdapat juga korelasi bermakna kadar TWEAK dengan parameter klinis SLE seperti skor SLEDAI dan rSLEDAI ($p < 0,05$).

Angiostatin merupakan protein yang diproduksi dari autoproteolitik plasminogen. Angiostatin bekerja menghambat migrasi sel endotel, proliferasi dan induksi apoptosis (Mok et al, 2018, p.8). Peningkatan kadar angiostatin serum terdeteksi pada pasien dengan penyakit sklerosis sistemik (SSc) menunjukkan kemungkinan peran angiogenesis dalam patogenesis penyakit tersebut (Soliman et al, 2017, p.1718). β 2-mikroglobulin (β 2MG), suatu protein dengan berat molekul rendah (11 kDa) yang terkait dengan molekul rantai ringan antigen kompleks histokompatibilitas utama kelas I, terutama dilepaskan dari sel-sel yang berhubungan dengan kekebalan seperti limfosit T dan B teraktivasi serta makrofag dan diserap kembali di tubulus ginjal proksimal setelah filtrasi glomerulus (Choe, Park, dan Kim, 2014, p.1488).

Penelitian telah membuktikan bahwa angiostatin dan β 2-MG berkorelasi signifikan dengan LN (Choe, Park, dan Kim, 2014, p.1488; Soliman et al, 2017, p.1718; Gómez-Puerta et al, 2018, p.639; Mok et al, 2018, p.8).

C-X-C motif chemokine ligand (CXCL4) dan monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) tergolong sebagai kemokin yang terkait dengan respon imunitas. C-X-C motif chemokine ligand mempengaruhi angiogenesis melalui mekanisme yang bergantung pada integrin. Selain itu, CXCL4 menurunkan regulasi ekspresi interferon- γ seperti sitokin anti-fibrotik tetapi meningkatkan regulasi sitokin pro-fibrotik seperti IL-4 dan IL-13. Hal ini juga mendorong proliferasi sel T regulator sekaligus merusak fungsinya, yang mungkin berperan dalam regulasi sistem kekebalan tubuh (Mok et al, 2018, p.8). Begitu pula, MCP-1 terdiri dari 76 asam amino dan termasuk dalam keluarga yang terdiri dari setidaknya empat anggota (MCP-1, MCP-2, MCP-3 dan MCP-4). MCP-1 diproduksi oleh sel mesangial ginjal, sel endotel, sel epitel tubulus, dan sel otot polos sebagai respons terhadap beberapa sitokin. MCP-1 adalah kemoatraktan kuat untuk monosit, mengaktifkan limfosit T memori CD4 dan CD8. MCP-1 menginduksi pelepasan granula dari sel pembunuh alami dan sel T CD8 (Gómez-Puerta et al, 2018, p.639). Mok et al (2018, p.8) melaporkan bahwa kadar CXCL4



dalam urine berkorelasi signifikan dengan indeks aktivitas histologi, total SLEDAI, dan renal SLEDAI. Begitu juga dengan studi Gómez-Puerta et al (2018, p.639) memperlihatkan kadar MCP-1 berkorelasi dengan skor SLEDAI, studi Susianti et al, terdapat peningkatan MCP-1 pada LN (AUC 86,90%) dan pemeriksaan kombinasi yang tergolong kuat dengan uNGAL (AUC 80-90%)

Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) adalah glikoprotein permukaan sel yang diproduksi melalui pembelahan proteolitik oleh ADAM17 atau penyambungan alternatif (Chalmers et al, 2022, p.13). ALCAM memainkan peran penting dalam aktivasi sel T dan adhesi dan migrasi sel imun melalui interaksinya dengan CD6. Sebuah studi *microarray* glomeruli dari tikus MRL/lpr menunjukkan peningkatan ekspresi gen ALCAM pada ginjal tikus dengan LN (Ding et al, 2020, p.68). *Vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) adalah molekul adhesi yang terlibat dalam migrasi dan rekrutmen sel inflamasi melalui interaksinya dengan integrin (*very late antigen-4*) yang terdapat pada leukosit yang menginfiltrasi (Mok et al, 2018, p.8). Pada urine lupus, VCAM-1 telah terbukti mengalami hipereksresi di endotelium, di glomeruli dan di tubulus tikus (Singh et al, 2012, p.7), serta pada sel myeloid pada tikus yang mempunyai lokus kerentanan

lupus tertentu (Soliman et al, 2017, p.1718). Skor rSLEDAI telah dilaporkan berkorelasi signifikan baik dengan ALCAM (Ding et al, 2020, p.68; Chalmers et al, 2022, p.13) maupun VCAM-1 (Singh et al, 2012, p.7; Soliman et al, 2017, p.1718; Mok et al, 2018, p.8). Kelas LN dan indeks aktivitas secara histologi juga berkorelasi bermakna dengan kadar ALCAM (Ding et al, 2020, p.68; Chalmers et al, 2022, p.13) dan VCAM-1 urine (Singh et al, 2012, p.7; Soliman et al, 2017, p.1718; Mok et al, 2018, p.8).

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) adalah faktor utama dalam terjadinya penumpukan makrofag pada jaringan ginjal yang berhubungan dengan derajat kerusakan ginjal pada LN. Peningkatan produksi pada MCP-1 dapat meningkatkan ekspresi TGF- β 1 yang memainkan peran penting dalam perbaikan jaringan. Jika inflamasi terjadi terus menerus pada jaringan ginjal pada penderita LN, maka produksi yang berlebih pada TGF- β 1 dapat menyebabkan akumulasi pada matrix ekstraselular, yang dapat terjadinya fibrosis jaringan. *Interleukin-17* (IL-17) adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam kemoatraktan monosit dan neutrophil pada target organ yang akan meningkatkan kemokin seperti MCP-1. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (uNGAL) yang telah dikenal sebagai alat ukur yang terpercaya dalam mendeteksi



kerusakan ginjal akut dan dapat melihat terjadinya LN. Menurut studi (Susianti et al, 2014, p.4) uNGAL berhubungan kuat dengan aktivitas dan kronisitas LN ($P=0.018$; $r=0.381$). Kombinasi dengan biomarker dapat memperlihatkan hasil yang lebih baik pada TGF- $\beta 1$ (AUC 66,50%) & uNGAL (AUC 87,50%) diikuti dengan uMCP-1 (AUC 86,90%) & uNGAL (AUC 87,50%). (Susianti et al, 2014, p.4-7)

KESIMPULAN

Berbagai molekul baik yang dievaluasi dari serum maupun urine telah diteliti memiliki potensi sebagai biomarker diagnostik, pemantauan, atau prognostik potensial LN selama beberapa tahun terakhir. Sebagian besar hasil dari nilai AUC, sensitivitas, dan spesifisitas menunjukkan hasil yang memuaskan dalam mendeteksi LN, sehingga molekul tersebut sangat berpotensi sebagai biomarker serbaguna untuk LN, dengan implikasi potensial untuk tujuan diagnostik, pemantauan, dan prognostik. Pengembangan biomarker ini juga perlu dilakukan studi lebih mendalam khususnya di Indonesia. Hal ini dikarenakan sumber penelitian yang telah ada kurang merepresentasikan populasi di Indonesia. Pengembangan juga dapat dilakukan dengan mengombinasikan dua atau lebih biomarker untuk melihat keseluruhan spektrum patogenesis LN, mengingat LN

sendiri memiliki patogenesis yang kompleks.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu penelitian penulis yang tidak dapat dicantumkan sebagai penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Bruschi, M. et al. (2021) 'Serum IgG2 antibody multicomposition in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis (Part 1): cross-sectional analysis', *Rheumatology*, 60(7), pp. 3176–3188. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa767>.
- Califf, R.M. (2018) 'Biomarker definitions and their applications', *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), pp. 213–221. Available at: <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
- Chalmers, S.A. et al. (2022) 'The CD6/ALCAM pathway promotes lupus nephritis via T cell-mediated responses', *Journal of Clinical Investigation*, 132(1), pp. 1-17. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI147334>.
- Choe, J.-Y. and Kim, S.-K. (2016) 'Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus', *Inflammation Research*, 65(6), pp. 479–488. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0930-5>.
- Choe, J.-Y., Park, S.-H. and Kim, S.-K. (2014) 'Urine $\beta 2$ -microglobulin is associated with clinical disease activity and renal involvement in female patients with systemic lupus erythematosus', *Lupus*, 23(14), pp. 1486–1493. Available at:



- <https://doi.org/10.1177/0961203314547797>.
- Ding, H. *et al.* (2016) 'Insulin-like growth factor binding protein-2 as a novel biomarker for disease activity and renal pathology changes in lupus nephritis', *Clinical and Experimental Immunology*, 184(1), pp. 11–18. Available at: <https://doi.org/10.1111/cei.12743>.
- Ding, H. *et al.* (2020) 'Urinary activated leukocyte cell adhesion molecule as a novel biomarker of lupus nephritis histology', *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), pp. 1-9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02209-9>.
- Gómez-Puerta, J.A. *et al.* (2018) 'Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and monocyte chemoattractant protein 1 as biomarkers for lupus nephritis in Colombian SLE patients', *Lupus*, 27(4), pp. 637–646. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203317738226>.
- Hafez, E.A. *et al.* (2021) 'Serum uric acid as a predictor for nephritis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus', *Lupus*, 30(3), pp. 378–384. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203320979042>.
- Hardt, U. *et al.* (2018) 'Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis', *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), pp. 1-12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1530-2>.
- Kato, Y. *et al.* (2020) 'Anti-enolase 1 antibodies from a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by pulmonary arterial hypertension promote migration of pulmonary artery smooth muscle cells', *Immunology Letters*, 218, pp. 22–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.12.005>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017) *Situasi Lupus di Indonesia*. Jakarta.
- Lou, H. *et al.* (2020) 'Autoantibody-dependent amplification of inflammation in SLE', *Cell Death & Disease*, 11(9), pp. 1-15. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02928-6>.
- Martin, M. *et al.* (2020) 'Plasma C4d Correlates With C4d Deposition in Kidneys and With Treatment Response in Lupus Nephritis Patients', *Frontiers in Immunology*, 11, pp. 1-11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582737>.
- Tanzilia, M.F., Tambunan, B.A. and Dewi, D.N.S.S. (2021) 'Tinjauan Pustaka: Patogenesis dan Diagnosis Sistemik Lupus Eritematosus', *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 11(2), pp. 139–164.
- Mok, C.C. (2010) 'Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1155/2010/638413>.
- Mok, C.C. *et al.* (2016) 'Axl, Ferritin, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2, and Tumor Necrosis Factor Receptor Type II as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus', *Arthritis Care & Research*, 68(9), pp. 1303–1309. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.22835>.
- Mok, C.C. *et al.* (2018) 'Urinary angiostatin, CXCL4 and VCAM-1 as biomarkers of lupus nephritis', *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), pp. 1-10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1498-3>.
- Okba, A.M. *et al.* (2019) 'Hyperuricemia as an independent predictor and



- prognostic factor in the development of lupus nephritis', *International Journal of Clinical Rheumatology*, 14(3), pp. 91–98.
- Palazzo, L. *et al.* (2022) 'Current Insights on Biomarkers in Lupus Nephritis: A Systematic Review of the Literature', *Journal of Clinical Medicine*, 11(19), pp. 1–30. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11195759>.
- Pang, Y. *et al.* (2016) 'Serum A08 C1q antibodies are associated with disease activity and prognosis in Chinese patients with lupus nephritis', *Kidney International*, 90(6), pp. 1357–1367. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.010>.
- Phatak, S. *et al.* (2017) 'Urinary B cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL): potential biomarkers of active lupus nephritis', *Clinical and Experimental Immunology*, 187(3), pp. 376–382. Available at: <https://doi.org/10.1111/cei.12894>.
- Ren, Y. *et al.* (2018) 'Serum human epididymis protein 4 is a predictor for developing nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study', *International Immunopharmacology*, 60, pp. 189–193. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.048>.
- Reyes-Martínez, F. *et al.* (2018) 'Assessment of urinary TWEAK levels in Mexican patients with untreated lupus nephritis: An exploratory study', *Nefrología*, 38(2), pp. 152–160. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.04.005>.
- Salem, M.N. *et al.* (2018) 'Urinary TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) as a biomarker of lupus nephritis', *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77(1), pp. 71–77. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0184-1>.
- Setiati, S., Alwi, I. and Sudoyo, A. (2014) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 1st edn. Jakarta: InternaPublishing.
- Singh, S. *et al.* (2012) 'Urinary VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis', *Arthritis Research & Therapy*, 14(4), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/ar3912>.
- Soliman, S. *et al.* (2017) 'Urinary angiostatin and VCAM-1 surpass conventional metrics in predicting elevated renal pathology activity indices in lupus nephritis', *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(11), pp. 1714–1727. Available at: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13197>.
- Soliman, S. and Mohan, C. (2017) 'Lupus nephritis biomarkers', *Clinical Immunology*, 185, pp. 10–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.001>.
- Susianti, H. *et al.* (2014) 'Analysis of urinary TGF- β 1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis', *Pathophysiology*, pp. 4–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2014.12.003>.
- Tan, Y. *et al.* (2013) 'Serum levels and renal deposition of C1q complement component and its antibodies reflect disease activity of lupus nephritis', *BMC Nephrology*, 14(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-63>.
- Tang, C. *et al.* (2022) 'Discovery of Novel Circulating Immune Complexes in Lupus Nephritis Using Immunoproteomics', *Frontiers in Immunology*, 13, pp. 1–12. Available at:



- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.850015>.
- Tjan, B., Kambayana, G. and Kurniari, P.K. (2022) 'Gambaran profil systemic lupus erythematosus (SLE) dan lupus nefritis di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah', *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, 6(2), pp. 31–35. Available at: <https://doi.org/10.36216/jpd.v6i2.187>.
- Wang, X.-Y., Wang, B. and Wen, Y.-M. (2019) 'From therapeutic antibodies to immune complex vaccines', *npj Vaccines*, 4(1), pp.1-8. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0095-z>.
- Wu, T. *et al.* (2016) 'Antibody-Array-Based Proteomic Screening of Serum Markers in Systemic Lupus Erythematosus: A Discovery Study', *Journal of Proteome Research*, 15(7), pp. 2102–2114. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00905>.
- Yu, F. *et al.* (2017) 'Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes', *Nature Reviews Nephrology*, 13(8), pp. 483–495. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.85>.