
Nefritis Tubulointerstisialis pada Kasus Anak yang Menjalani Biopsi Ginjal

Hertanti Indah Lestari,* Partini Pudjiastuti Trihono**

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS Dr.Mohammad Hoesin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

** Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr.Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Latar belakang. Nefritis tubulointerstisialis (NTI) adalah sindrom yang merupakan spektrum penyakit akut dan kronik, yang secara histologis ditandai oleh inflamasi dan kerusakan struktur tubulus dan interstisial, dengan sedikit pengaruh pada elemen glomerular dan vaskular. Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan biopsi ginjal, karena tidak ada pemeriksaan klinis dan penunjang non invasif yang spesifik dan sensitif.

Tujuan. Mengetahui gambaran histopatologi yang menunjukkan keterlibatan tubulointerstisialis serta hubungannya dengan gambaran klinis dan laboratorium pada kasus anak usia kurang dari 18 tahun yang menjalani biopsi ginjal pada periode 2005-2009.

Metode. Penelitian retrospektif deskriptif dengan sumber data sekunder rekam medik Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Hasil. Terdapat 45 kasus anak yang menjalani biopsi ginjal, terdiri dari 24 orang laki-laki dan 21 perempuan yang berusia 6 bulan sampai 16 tahun. Indikasi biopsi adalah glomerulonefritis akut, sindrom nefrotik, nefritis lupus, dan tumor ginjal. Gambaran klinis yang ditemukan yaitu edema, hipertensi, oliguria, demam, pucat, dan muntah. Gambaran laboratorium yaitu peningkatan kreatinin, asidosis metabolik, hipokalemia, proteinuria, hematuria, dan leukosituria steril. Gambaran nefritis tubulointerstisialis adalah infiltrasi sel radang kronik, atrofi tubulus, fibrosis interstisialis, dan edema interstisialis. Beberapa gejala yang lebih banyak terjadi pada pasien dengan lebih atau sama dengan satu kelainan tubulointerstisialis yaitu demam ($p < 0,05$), anemia, muntah, dan asidosis metabolik.

Kesimpulan. Nefritis tubulointerstisialis sebagai suatu entitas diagnosis cukup banyak ditemukan dan perlu diberikan lebih banyak perhatian, dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas dari penyakit ginjal pada anak. *Sari Pediatri* 2010;12(4):247-53.

Kata kunci: nefritis tubulointerstisialis, gagal ginjal, biopsi ginjal

Alamat korespondensi:

Dr. Hertanti Indah Lestari, Sp.A. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS. Dr. Mohammad Hoesin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang. Jl. Jend Sudirman Km 3,5, Kota Palembang. Telepon. 02711-372832, 321635 E-mail: hertantichandra@yahoo.co.id

Nefritis tubulointerstisialis (NTI) adalah salah satu penyebab gagal ginjal yang penting pada anak, namun keberadaannya seringkali tidak terdeteksi. Keterlibatan

kompartemen tubulointerstisial pada penyakit ginjal dapat berupa kelainan primer, namun lebih banyak sekunder oleh kelainan glomerulus, vaskular, atau struktural. Kejadian NTI dapat dipicu oleh obat, infeksi, atau berhubungan dengan berbagai penyakit yang diperantarai reaksi imun. Pada anak tidak banyak laporan tentang NTI, khususnya NTI kronik. Hal tersebut disebabkan tanda dan gejala NTI tidak spesifik,¹⁻⁷ sehingga NTI sering kali baru diketahui setelah dilakukan biopsi. Di Indonesia belum ada laporan mengenai NTI pada anak. Kasus yang menjalani biopsi ginjal, umumnya atas indikasi glomerulonefritis. Kesimpulan yang diambil dari hasil biopsi ginjal seringkali lebih menekankan kelainan glomerulus, karena dianggap yang menentukan terapi maupun prognosis, sehingga keterlibatan tubulointerstisialis belum cukup menjadi perhatian. Kejadian NTI dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal akut dan reversibel atau penyakit ginjal kronik dan ireversibel.^{2,5} Dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas gagal ginjal, kecurigaan akan adanya NTI perlu ditingkatkan.

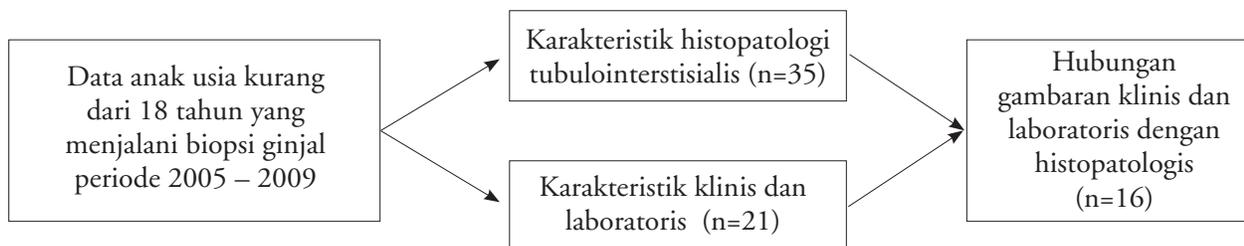
Penelitian bertujuan menilai gambaran patologi anatomi yang menunjukkan keterlibatan tubulointerstisialis serta gambaran klinis dan laboratorium yang ditemukan pada kasus anak yang menjalani biopsi ginjal.

Metode

Penelitian retrospektif, bersifat deskriptif-analitik dengan sumber data sekunder yang diperoleh dari rekam medik Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) dan Departemen Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta. Subyek penelitian adalah anak usia kurang dari 18 tahun

yang menjalani biopsi ginjal pada periode 2005-2009. Pada mulanya data anak usia kurang dari 18 tahun yang menjalani biopsi ginjal diambil dari arsip Departemen PA FK UI/RSCM Divisi Nefrologi Anak. Berdasarkan data tersebut dicatat nama dan umur pasien, nomor rekam medik perawatan, tanggal biopsi, keterangan klinis, serta deskripsi dan kesimpulan pemeriksaan histopatologi. Data klinis dan laboratorium pasien didapat dari status rawat inap pasien yang didapat dari Unit Rekam Medik Departemen IKA RSCM. Berdasarkan status rawat inap dicatat riwayat penyakit, gambaran klinis (edema, hipertensi, demam, oliguria, ruam, artralgia, mual/muntah, dan gagal ginjal) serta laboratorium (proteinuria, hematuria, leukosituria, glukosuria, pH urin, berat jenis urin, anemia, asidosis metabolik, gangguan elektrolit), gambaran histopatologis (edema interstisial, infiltrasi sel radang akut/kronik, fibrosis interstisial, atrofi tubulus, dilatasi tubulus, massa tubulus), dan hubungan gambaran klinis dan laboratorium dengan histopatologis. Hasil biopsi ginjal yang tidak representatif serta yang tidak diketahui karakteristik klinis dan laboratorisnya, tidak diikutkan dalam analisis bivariat.

Batasan operasional nefritis tubulointerstisialis berdasarkan deskripsi dari Departemen PA yaitu, edema interstisial (interstisium tampak sembab), fibrosis interstisial (tampak fibrotik pada interstisial fibrotik), atrofi tubulus (tampak daerah atrofi tubular), infiltrasi sel radang (tampak interstisial bersebaran sel radang menahun atau sel radang akut), dan massa lumen tubulus (lumen tubulus berisi massa eosinofilik/eritrosit/torak hialin). Data statistik diolah dengan program SPSS 17. Analisis bivariat dilakukan dengan *chi-square test*, untuk menilai hubungan gambaran klinis dan laboratorium dengan gambaran histopatologis. Nilai kemaknaan yang dipergunakan yaitu $p < 0,05$.



Gambar 1. Alur kerja penelitian

Hasil

Selama periode 2005 sampai akhir 2009 terdapat 45 kasus anak usia kurang dari 18 tahun yang menjalani biopsi ginjal, terdiri dari 24 laki-laki dan 21 perempuan. Dua pasien berusia <1 tahun, 6 pasien berusia 1-5 tahun, dan 37 pasien berusia ≥ 6 tahun. Rentang usia yaitu 6 bulan sampai 16 tahun, dengan usia rata-rata 10 tahun.

Diagnosis klinis yang menjadi indikasi biopsi pasien berdasarkan umur dan jenis kelamin tertera pada Tabel 2. Indikasi yang terbanyak yaitu sindrom nefrotik (SN) 18 anak (40%) dan nefritis lupus 13 anak (28%), terutama pada kelompok usia ≥ 6 tahun. Nefritis lupus pada anak perempuan (85%) dan sindrom nefrotik pada laki-laki (60%). Tumor ginjal merupakan indikasi biopsi pada anak berumur kurang dari satu tahun.

Gambaran klinis yang ditemukan antara lain

Tabel 1. Sebaran diagnosis klinis pasien berdasarkan umur (n=45)

Diagnosis klinis	n	Kelompok umur (tahun)					
		<1		1 - 5		≥ 6	
		L	P	L	P	L	P
Sindrom nefrotik	18	-	-	1	-	12	5
Nefritis lupus	13	-	-	-	-	2	11
GNA	3	-	-	-	1	1	1
GN dengan gejala nefrotik	3	-	-	-	-	2	1
Hematuria	1	-	-	-	-	1	-
Tumor ginjal	7	2	-	3	1	-	1

Tabel 2. Sebaran gambaran klinis dan laboratorium berdasarkan umur (n=21)*

Gambaran klinis dan laboratorium	n	Kelompok umur (tahun)		
		<1	1-5	≥ 6
Gambaran klinis				
Hipertensi	19	2	1	16
Oliguria	17	1	1	15
Edema	16	1	0	15
Demam	13	1	0	12
Hematuria makroskopik	13	2	2	9
Pucat	13	1	3	9
Muntah	9	1	1	7
Ruam kulit	7	0	0	7
Kejang	4	0	0	4
Artralgia	3	0	0	3
Massa abdomen	4	2	2	0
Gambaran laboratorium				
Eosinofilia	1	0	0	1
Kreatinin meningkat	17	1	3	13
Asidosis metabolik	12	2	1	9
Hipokalemia	3	0	0	3
C3 menurun (n=13)	9	0	1	8
Proteinuria	20	1	3	16
Hematuria	13	1	2	10
Lekosituria	12	1	3	8
Glukosuria	2	0	0	2
Silinder urin (eritrosit, hialin)	1	0	0	1

*Keterangan: Satu pasien bisa memiliki lebih dari 1 gejala

Tabel 3. Hasil pemeriksaan patologi anatomi berdasarkan diagnosis klinis (n=45)

Diagnosis klinis	n	Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi	
		Kesimpulan	n
Nefritis lupus	13	- Glomerulosklerosis difus segmental	1
		- Neffles kelas I (kelainan glomerulus minor)	1
		- Neffles kelas III	2
		- Neffles kelas IV	7
		- Neffles kelas V (Nefropati membranosa)	1
Sindrom nefrotik	11	- Glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS)	1
		- GN proliperatif endokapiler (GN kresentik)	2
		- GN membrano proliperatif (GNMP)	1
		- Glomerulosklerosis fokal global	1
		- Kelainan glomerulus minor	5
		- Kelainan glomerulus minor dengan NTI kronis	1
SN dengan komponen nefritik	3	- GN <i>focal resolving</i> degan FSGS	1
		- Kelainan glomerulus minor	1
		- GN sklerosing dengan NTI kronis (Neffles V)	1
SN resisten steroid	3	- Kelainan glomerulus minor	2
		- Glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS)	1
SN dependen steroid	1	Kelainan glomerulus minor	1
GNA	3	Kelainan glomerulus minor	2
GN dengan gejala nefrotik	3	GN mesangio proliperatif difus (GN kresentik)	2
Tumor ginjal	7	- Nefroblastoma favourable	4
		- Nefroblastoma dengan NTI kronis	1
		- <i>Clear cell carcinoma</i> ginjal	1
		- Tumor ganas sulit ditentukan	1

Tabel 4. Sebaran kelainan tubulointerstisialis berdasarkan diagnosis histopatologis (n=35)

Diagnosis histopatologis	n	Kelainan tubulointerstisialis					
		Edema interstitialis	Infiltrasi sel radang kronik	Fibrosis interstitialis	Atrofi tubulus	Massa tubulus	Dilatasi tubulus
Kelainan glomerulus minor	12	3	6	4	3	1	1
Nefritis lupus	12	8	11	7	9	2	0
FSGS	3	2	3	3	3	0	0
Glomerulosklerosis	2	1	2	2	2	0	0
GNMP	4	2	4	3	3	1	0
GN kresentik	1	1	1	0	1	0	0
Nefroblastoma	1	0	1	0	0	1	1

hipertensi, oliguria, edema, demam, hematuria makroskopik, pucat, muntah, ruam kulit, kejang, dan massa di abdomen. Pasien dengan massa abdomen adalah pasien dengan diagnosis klinis tersangka tumor ginjal. Gambaran laboratorium yang ditemukan antara lain peningkatan kreatinin, asidosis metabolik, C3 menurun dan hipokalemia. Eosinofilia hanya didapati

pada satu pasien nefritis lupus. Pada urin didapati proteinuria, hematuria dan leukosituria. Pasien dengan leukosituria tidak disertai infeksi saluran kemih (piuria steril). Sebaran gejala klinis dan laboratorium berdasarkan umur tertera pada Tabel 2.

Hasil pemeriksaan patologi anatomi berdasarkan diagnosis klinis tertera pada Tabel 3. Kelainan

Tabel 5. Gambaran klinis dan laboratorium berdasarkan kelainan histopatologis (n=16)

Gambaran klinis dan laboratorium	Kelainan tubulointerstisialis		<i>p</i>
	≥1	Tidak ada	
Demam			
Ada	9	4	0,008
Tidak ada	3	0	
Anemia			
Ada	10	0	0,063
Tidak ada	2	4	
Muntah			
Ada	7	2	0,069
Tidak ada	5	0	
Gambaran laboratorium	Atrofi tubulus		
	Ada	Tidak ada	
Asidosis metabolik			
Ada	8	1	0,024
Tidak ada	2	5	

glomerulus minor didapati pada 14 kasus, yang terbanyak yaitu SN (10 kasus), diantaranya dua kasus sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS), satu kasus sindrom nefrotik dependen steroid (SNDS) dan satu kasus SN dengan komponen nefritik. Glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS) didapati pada tiga kasus dan glomerulonefritis membranoproliferatif (MPGN) didapati pada satu kasus. Hasil biopsi yang tidak representatif didapatkan pada empat pasien sehingga tidak dianalisis.

Diagnosis NTI yang disebutkan secara eksplisit didapatkan pada tiga kasus yaitu satu pasien nefritis lupus kelas 4 dengan diagnosis histopatologis glomerulonefritis sklerosing dengan gambaran infiltrasi sel radang kronik dan fibrosis interstisial, satu pasien SN kelainan glomerulus minor dengan gambaran edema interstisial dan infiltrasi sel radang kronik, serta satu pasien nefroblastoma dengan gambaran infiltrasi sel radang kronik, massa eosinofil di lumen tubulus dan dilatasi tubulus.

Jika diteliti dari uraian kelainan histopatologis yang ditemukan pada hasil biopsi ginjal, terdapat gambaran keterlibatan tubulointerstisial, seperti tertera pada Tabel 4. Kelainan yang banyak didapati yaitu infiltrasi sel radang kronik, atrofi tubulus, fibrosis interstisial dan edema interstisial. Pada diagnosis histopatologis kelainan glomerulus minor (n=12) juga didapatkan tanda-tanda keterlibatan tubulointerstisial, yaitu infiltrasi sel radang kronik pada enam kasus, fibrosis

interstisial pada empat kasus, dan edema interstisial dan atrofi tubulus masing-masing tiga kasus.

Pada analisis tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kelainan histopatologis dan gambaran klinis dan laboratorium (data tidak ditampilkan), namun beberapa gejala lebih banyak terjadi pada pasien dengan satu atau lebih kelainan tubulointerstisial yaitu demam ($p<0,05$), anemia, muntah, dan asidosis metabolik. Asidosis metabolik secara bermakna lebih banyak terjadi pada kasus yang disertai atrofi tubulus ($p<0,05$) (Tabel 5).

Pembahasan

Pada periode 2005-2009 terdapat 45 kasus anak yang menjalani biopsi ginjal dengan kelompok umur yang terbanyak lebih dari enam. Hal ini sesuai dengan indikasi biopsi pada penyakit ginjal anak, kemungkinan untuk SN yang bukan kelainan minimal lebih besar pada kelompok usia tersebut. Kejadian nefritis lupus juga meningkat pada kelompok umur tersebut terutama pada anak perempuan.

Sesuai dengan literatur bahwa gambaran klinis yang sering didapati pada NTI, antara lain hipertensi, oliguria, edema, demam, hematuria makroskopik, pucat dan muntah. Tidak dijumpai pasien dengan trias demam, artralgia, dan ruam kulit yang menjadi kriteria untuk NTI karena alergi obat. Artralgia

dan ruam kulit umumnya didapati pada nefritis lupus. Sedangkan kelainan laboratorium yang sering didapati yaitu proteinuria, hematuria, leukosituria, glukosuria, peninggian LED, penurunan LFG, dan asidosis metabolik. Leukosituria tidak disertai dengan ditemukannya kuman (piuria steril). Gambaran klinis dan laboratorium tersebut tidak spesifik untuk kelainan glomerular atau tubulointerstisial. Pada penelitian sebelumnya, juga menunjukkan tidak ada manifestasi klinis yang secara spesifik dapat mencurigai hasil histopatologis pra biopsi.⁴

Diagnosis NTI hanya disebutkan pada tiga kasus yaitu satu pasien nefritis lupus kelas 4 dengan diagnosis histopatologis glomerulonefritis sklerosing dengan gambaran infiltrasi sel radang kronik dan fibrosis interstisial, satu pasien SN kelainan glomerulus minor dengan gambaran edema interstisial dan infiltrasi sel radang kronik, serta satu pasien nefroblastoma dengan gambaran infiltrasi sel radang kronik, massa eosinofil di lumen tubulus dan dilatasi tubulus (Tabel 3). Padahal sebenarnya pada Tabel 3 dan 4 terlihat bahwa hampir pada semua kasus terdapat keterlibatan tubulointerstisial, yang terbanyak yaitu infiltrasi sel radang kronik, edema interstisial dan fibrosis interstisial. Gambaran tersebut umumnya menunjukkan suatu NTI kronik. Penyebab NTI kronik pada pasien-pasien tersebut adalah sekunder akibat kelainan primer pada glomerulus, ditambah satu kasus NTI sekunder yang disebabkan oleh keganasan (nefroblastoma).

Pada analisis tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kelainan histopatologis dengan gambaran klinis dan laboratorium. Hubungan bermakna didapati jika terdapat satu atau lebih kelainan tubulointerstisial dengan gejala klinis demam ($p=0,008$). Jadi jika kasus penyakit ginjal dengan indikasi biopsi ginjal yang mengalami demam, harus kita pertimbangkan adanya NTI jika tidak ditemukan penyebab lain dari demam. Kasus dengan satu atau lebih kelainan tubulointerstisial apapun lebih banyak yang menunjukkan gejala anemia dan muntah, namun tidak bermakna secara statistik. Asidosis metabolik lebih banyak terjadi pada kasus yang disertai atrofi tubulus dan secara statistik bermakna ($p=0,024$). Tampaknya asidosis metabolik yang terjadi bukan hanya disebabkan oleh gagal ginjal tetapi kemungkinan juga bisa merupakan manifestasi dari gangguan pada tubulus. Seperti diketahui bahwa kompartemen tubulointerstisial bukan hanya struktur penyokong

nefron, tetapi juga melakukan tempat terjadinya transport cairan dan elektrolit.⁷

Kesimpulan dan saran

Pada saat ini diagnosis nefritis tubulointerstisialis merupakan diagnosis penyakit ginjal yang tidak mudah ditegakkan. Tidak banyak penyebab atau faktor risiko NTI yang menjadi indikasi biopsi, karena pada kasus akut misalnya dipicu oleh obat atau infeksi (pielonefritis) dapat menghilang setelah penyebabnya diatasi. Selain itu tidak ada manifestasi klinis maupun laboratorium yang spesifik untuk NTI. Diagnosis pasti hanya dapat ditegakkan dengan cara biopsi ginjal. Namun demikian, pada kasus yang dilakukan biopsi ginjal, NTI sebagai suatu entitas diagnosis belum cukup mendapat perhatian. Kewaspadaan akan adanya diagnosis NTI perlu ditingkatkan antara lain melalui kerjasama antara klinisi dan ahli patologi. Pada kasus penyakit ginjal kronik dan kasus dengan faktor risiko terjadinya NTI, dapat dipertimbangkan pengembangan pemeriksaan penanda tubulus seperti *low-molecular weight protein* sebagai alternatif pemeriksaan yang non-invasif untuk mendeteksi keterlibatan tubulointerstisialis.⁸⁻¹⁰ Diperlukan penelitian yang bersifat prospektif untuk lebih meningkatkan pengalaman kita mengenai NTI di Indonesia khususnya pada anak.

Ucapan terimakasih

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UI/RSCM, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak FK UI/RSCM, Ketua Divisi Nefrologi IKA beserta semua staf pengajar di Divisi Nefrologi IKA FK UI/RSCM, serta Kepala Departemen Ilmu Patologi Anatomi dan Ketua Divisi Nefrologi Patologi Anatomi FK UI/RSCM sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar pustaka

1. Alon US. Tubulointerstitial Nephritis. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-6. German: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. h.1081-94.
2. Vergheze PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial

- Nephritis. Dalam: Geary DF, Schaefer F, penyunting. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. h. 527-37.
3. Smoyer WE, Kelly CJ, Kaplan BS. Tubulointerstitial Nephritis. Dalam: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-3. USA: Williams & Wilkins; 1994. h. 890-905.
 4. Dell KM, Kaplan BS, Meyers CM. Tubulointerstitial Nephritis. Dalam: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h. 823-34.
 5. Kodner C, Kudrimoti A. Diagnosis and Management of Acute Interstitial Nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67:2527-34.
 6. Dillon MJ. Tubulointerstitial Nephropathy. Dalam: Edelman CM, Bernstein J, penyunting. *Pediatric Kidney Disease*. Edisi ke-2. Boston: Little, Brown and Company; 1992. h. 1627-35.
 7. Rastegar A, Kashgarian M. The Clinical Spectrum of Tubulointerstitial Nephritis. *Kidney International* 1998;54:313-27.
 8. Han WK. Biomarkes for Early Detection of Acute Kidney Injury. *Nephrology* 2008;6. Diakses tanggal 10 Agustus 2009. Diunduh dari: <http://www.nephrologyrounds.org>.
 9. Guder WG, Hoffman W. Clinical role of urinary low molecular weight proteins: Their diagnostic and prognostic implications. *Scan J Clin Lab Invest* 2008;68:95-8.
 10. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992;6:565-71.