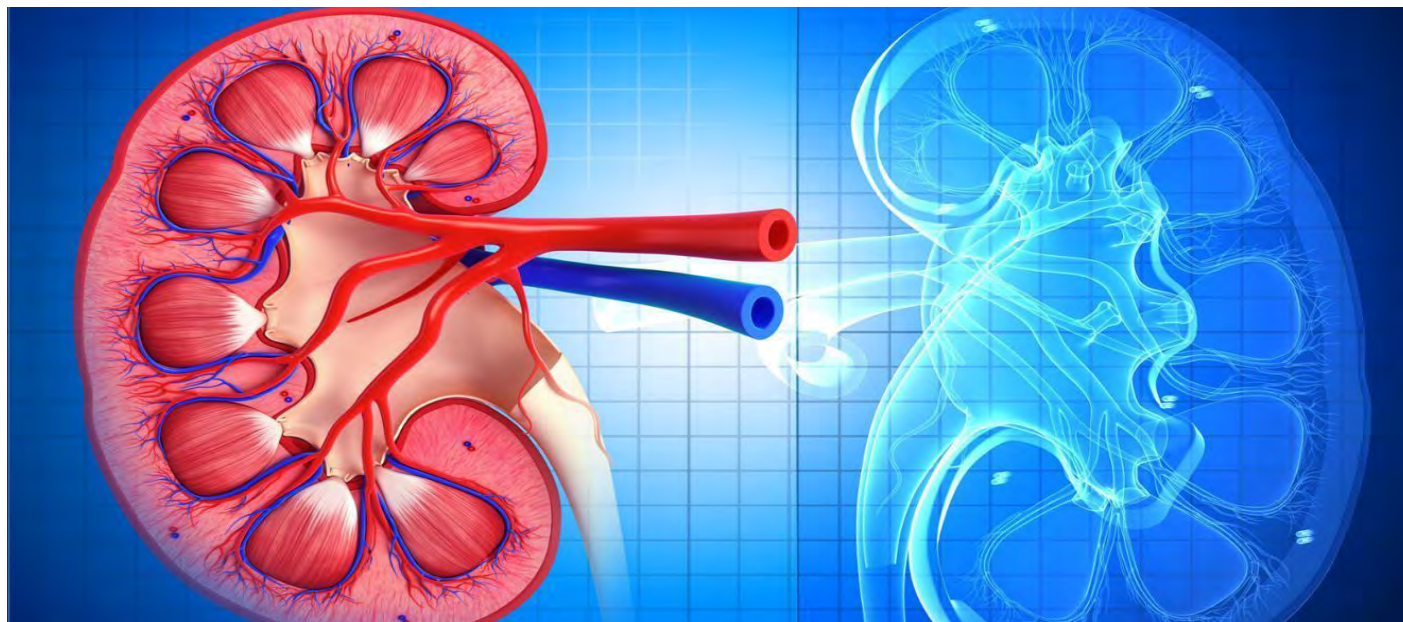




Prediktor Respons Terapi ARB pada Kelainan Ginjal



Angiotensin receptor blocker (ARB) telah menjadi terapi terpilih, setelah *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEi), sebagai tatalaksana hipertensi dan albuminuria pada pasien diabetes. ARB mengintervensi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) yang telah terbukti memperlambat progresivitas penyakit ginjal pada pasien diabetes melitus dengan peningkatan *urinary albumin excretion* (UAE). Namun, sekitar 25% pasien diabetes melitus tidak berespons pada aktivitas penurun albuminuria ARB.

Respons renoprotektif jangka panjang setiap pasien sangat bervariasi karena variabilitas respons renoprotektif jangka pendek pada albuminuria dan tekanan darah. Oleh karena itu, ada sebagian pasien yang masih menderita albuminuria residu, yang signifikan berkontribusi pada menurunnya fungsi ginjal secara progresif. Hal yang melatarbelakangi keragaman respons terapi individual ini belum sepenuhnya dipahami; beberapa faktor yang telah diidentifikasi di antaranya adalah aktivitas spesifik sistem RAA pada jaringan ginjal, asupan garam, atau latar belakang genetik.

Diperlukan *biomarker/classifier* tertentu untuk memprediksi respons penurunan albuminuria pada pemberian ARB untuk memperbaiki

pendekatan "trial-and-error" dalam memilih terapi optimal dalam penatalaksanaan pasien diabetes melitus. *Classifier* metabolit dapat memprediksi respons albuminuria jangka pendek terapi ARB. Pengamatan

respons terapi ini penting dari segi terapeutik mengingat respons anti-albuminurik yang buruk menjadi prediksi prognosis ginjal yang buruk. Penurunan albuminuria awal yang diamati ini tidak hanya diperlukan sebagai

Tabel. Prediktor-prediktor respons penurunan albuminuria berdasarkan seleksi LASSO.

Metabolite	Mean estimate	Standard deviation	95% CI	Selection percentage ^a
Asymmetric dimethylarginine (ADMA)	4.4	65	0,22	52.4
Asparagine (Asp)	-3.0	7.4	-26,0	26.2
Carnitine (CD)	-2.4	6.8	-24,0	20.0
Acylcarnitine (C12-DC)	11.3	24.6	0,88	31.4
Linoleoylcarnitine (C18:2)	-3.0	75	-27,0	22.8
Acylcarnitine {C5:1 -DC}	2.9	7.4	0,25	23.4
Glutaryl carnitine (C5-DC/C6-OH)	3.3	75	0,28	27.2
Acylcarnitine (C6:1)	3.7	9.9	0,34	23.5
Acylcarnitine (C7-DC)	2.39	6.99	0,25	20.6
Octanoylcarnitine (C8)	-3.0	8.8	-31,0	20.6
Citrulline (Cit)	-2.0	4.9	-17,0	27.5
Glutamine (Gln)	3.7	7.8	0,28	31.8
Histidine (His)	7.5	14.0	0,48	36.2
Lysophosphatidylcholines (lysoPC a C16:0)	-10.4	18.4	-62,0	36.9
Lysophosphatidylcholines (lysoPC a C16:1)	-2.9	6.4	-22,0	26.2
Phosphatidylcholines (PC aa C36:0)	4.5	7.5	0,23	44.1
Phosphatidylcholines (PC aa C42:2)	9.7	13.8	0,46	51.6
Symmetric dimethylarginine (SDMA)	0.3	1.0	0,3	22.5
Spermine	-3.9	7.0	-24,0	36.2
Tryptophan (Trp)	6.2	12.2	0,41	35.1
Valine (Val)	3.5	8.7	0,31	24.4

Hasil didapatkan dari regresi LASSO atas 21 metabolit terpilih untuk *classifier* metabolit serum, lima kali validasi-silang, dan *bootstrap resampling* (N = 1000) pada uji kohort *discovery* terhadap pasien-pasien diabetes tipe 2 dengan mikroalbuminuria (n = 49)

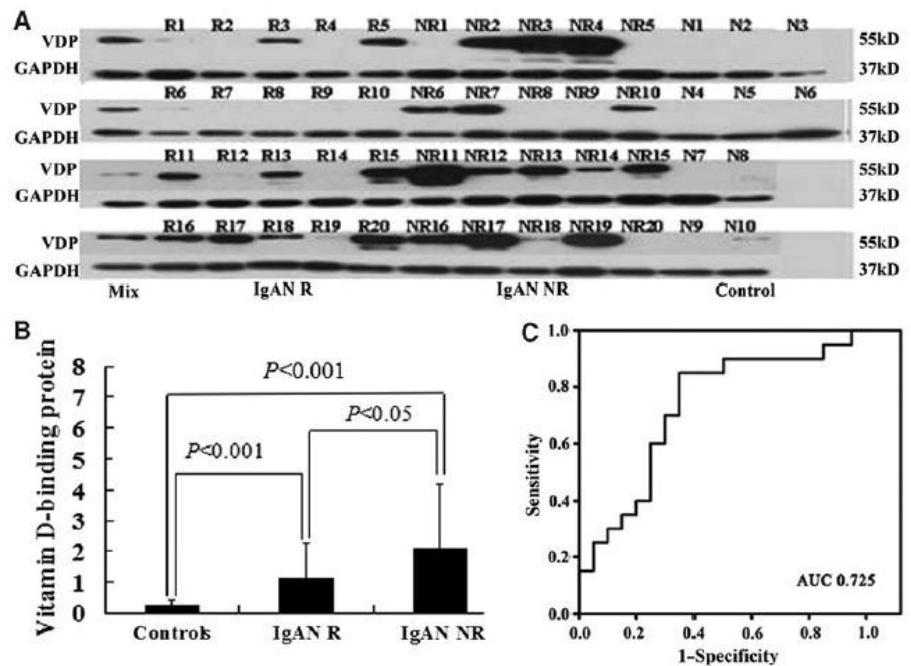
^a Frekuensi relatif dari *marker* telah diimplementasikan pada 1000 *bootstrap resamples*



bukti renoprotektif, tetapi juga untuk proteksi kardiovaskular.

Dari studi Pena MJ, *et al*, pada 49 pasien yang diterapi dengan irbesartan 300 mg/hari, telah ditemukan dan divalidasi sebuah *classifier* dari 21 metabolit serum yang signifikan untuk memprediksi respons albuminuria terhadap pemberian ARB pada pasien diabetes melitus (Tabel). Sebanyak 21 metabolit *classifier* ini tersortir dari 185 metabolit menggunakan seleksi LASSO sebagai prediktor respons UAE terbaik pada studi kohort yang dilakukan. Metabolit-metabolit ini berkaitan dengan jalur stres/ inflamasi dan rangkaian *downstream* dari fibrosis serta *remodelling* matriks ekstraseluler.

Terdapat pula studi yang meneliti *marker* urin untuk memprediksi respons terapi irbesartan pada pasien nefropati IgA. Studi Zeng, *et al*, ini menggunakan sampel urin sebelum dan sesudah pemberian terapi irbesartan, dengan dosis 300 mg per hari selama 3 bulan, pada pasien dengan nefropati IgA dibandingkan dengan urin dari sukarelawan sehat (kontrol). Dilakukan evaluasi bulanan berkala selama 3 bulan setelah intervensi dan melalui analisis *proteomics* urin berhasil diidentifikasi



Gambar. Analisis *Western blot* atas ekspresi VDP pada urin kontrol (sehat) dan pasien IgA R serta IgA NR.

Vitamin D-binding proteins (VDP) yang diekspresikan berbeda pada pasien nefropati IgA dibandingkan kontrol. Pada pasien nefropati IgA, ekspresi VDP lebih tinggi pada

pasien yang tidak responsif terapi irbesartan (*IgA nephropathy non-responsive/ IgAN NR*) dibandingkan yang responsif terapi irbesartan (*IgA nephropathy responsive/ IgAN R*); (Gambar). Adapun sensitivitas, spesifitas, dan akurasi VDP sebagai *biomarker* prediktif tidak-responsif pada nefropati IgA, yaitu sebesar 65%, 85%, dan 75% secara berurutan.

Ditemukannya *biomarker* metabolit serum ataupun urini diharapkan dapat memberikan petunjuk pemilihan terapi hipertensi dengan efek renoprotektif yang optimal, salah satunya irbesartan. Diperlukan studi lebih lanjut untuk menyempurnakan temuan ini.(JCH)



REFERENSI:

1. Pena MJ, Heinzel A, Rossing P, Parving HH, Dallmann G, Rossing K, et al. Serum metabolites predict response to angiotensin II receptor blocker in patients with diabetes mellitus. *J Transl Med*. 2016;14:203. doi: 10.1186/s12967-016-0960-3
2. Zeng J, Wen Q, Rong R, Huang F, Yang Q, Tang X, et al. Vitamin D-binding protein is a potential urinary biomarker of irbesartan treatment response in patients with IgA nephropathy. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2016;20(11):1-8.