

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA RASIO PROTEIN/KREATININ
URIN SEWAKTU DAN PROTEIN URIN 24 JAM
(ESBACH) PADA ANAK DENGAN PROTEINURIA**

*ASSOCIATION BETWEEN URINE PROTEIN/CREATININE
RATIO AND 24-HOUR URINE PROTEIN (ESBACH) IN
CHILDREN WITH PROTEINURIA*

HERNIATI H. ALIMADONG

C110214106



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**HUBUNGAN ANTARA RASIO PROTEIN/KREATININ
URIN SEWAKTU DAN PROTEIN URIN 24 JAM
(ESBACH) PADA ANAK DENGAN PROTEINURIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai

Gelar Spesialis Anak

Program Studi

Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

HERNIATI H. ALIMADONG

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR
**HUBUNGAN ANTARA RASIO PROTEIN/KREATININ URIN
SEWAKTU DAN PROTEIN URIN 24 JAM (ESBACH) PADA
ANAK DENGAN PROTEINURIA**

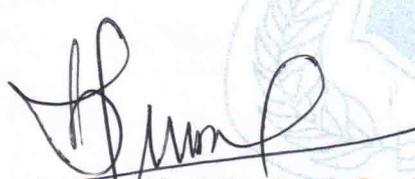
Disusun dan diajukan oleh :

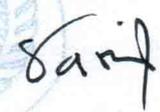
HERNIATI H. ALIMADONG

Nomor Pokok : C110214106

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
pada tanggal 13 Agustus 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,

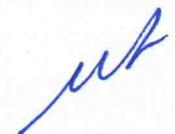

Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)
Ketua


Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

a.n Dekan Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bidang
Akademik Riset dan Inovasi


dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Herniati H. Alimadong

Nomor mahasiswa : C110214106

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Agustus 2020

Yang menyatakan,



Herniati H. Alimadong

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** dan **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan juga kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan

karya akhir ini, yaitu **Prof. dr. Husein Albar, SpA(K), Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K), dr. Setia Budi Salekede, SpA(K), dan dr. Amiruddin L, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. Kedua orang tua saya ayahanda **H. Alimadong (alm)** dan ibunda **Hj. Hanafiah (almh)**, mertua saya **Sutaman (alm)** dan **Hj. Sukarmi**, yang senantiasa mendukung doa, moril, materi dan dorongan yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.
2. Suami saya **dr. H. Setiawan** dan anak saya **Muhammad Al Fatih Setiawan**, dan **Aulia Izzatunnisa Setiawan** atas pengertian dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta memberikan dukungan moril, materi kepada penulis.
3. Semua saudara saya **Dra. Hj. Rahmatiah, Dra. H. Nurhaya**, dan **Ir.H. Ahmad Wadi, M.Sc**, serta anggota keluarga lain atas doa dan dukungan, berupa moril dan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
4. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan Juli 2014 : **dr.Inayah Djabir,Sp.A, dr. Fadhilah Syekh Abubakar, Sp.A, dr.Diana Novianti N,Sp.A, dr. Muh. Alfian Jafar,Sp.A, dr.Yusrizal,Sp.A, dr.Yan Laksono,Sp.A, dr. Anny Mariani,Sp. A, Mutmainnah, dan Nurliya Abd.Kadir** atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagi suka duka selama penulis menjalani pendidikan.

5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
6. *Manager* Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis. Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan
7. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
9. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua Paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Dan semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 13 Agustus 2020

Herniati H. Alimadong

ABSTRAK

Latar belakang. Pengukuran protein urin adalah salah satu penanda penting yang digunakan untuk menilai tingkat kerusakan ginjal. Deteksi dini gangguan ginjal penting untuk memberikan pengobatan yang tepat sebelum berkembang ke tahap ireversibel. Sekarang ini banyak penelitian terbaru menggunakan rasio protein/kreatinin urin sewaktu sebagai pemeriksaan proteinuria. Namun bagaimana hubungan antara rasio protein kreatinin urin dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria belum banyak dijelaskan.

Objektif. Penelitian ini Menganalisis hubungan antara rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria.

Metode. Metode penelitian observasional dengan pendekatan cross sectional, dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSP Unhas Makassar yang dilaksanakan mulai bulan Desember 2019 sampai Juni 2020. Sampel penelitian adalah pasien anak dengan proteinuria. Penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan sampel urin untuk pemeriksaan kadar Esbach dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS.

Hasil. Sampel 55 pasien, terdiri dari 37 pasien dengan proteinuria ringan, dan 18 pasien dengan proteinuria berat. Hasil penelitian menunjukkan nilai titik potong untuk rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada pasien proteinuria berat dan ringan yaitu 3.56. AUC 0,866, sensitivitas 73%, spesifisitas 72,2%, nilai prediksi positif 56,5 %, nilai prediksi negatif 84,4%,

Kesimpulan. Korelasi antara kadar *Esbach* dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu didapatkan korelasi positif sedang, sehingga mempunyai nilai diagnostik yang apabila kadar *Esbach* tidak dapat diperiksa maka rasio protein/kreatinin urin sewaktu bisa mewakili *Esbach* dengan menggunakan rumus persamaan $Y = 2,2131 + 0,04(X)$.

Kata Kunci. *Esbach*, Rasio protein/kreatinin urin sewaktu, anak dengan proteinuria.

ABSTRACT

Background. Urine protein measurement is one of the important markers used to assess the extent of kidney damage. Early detection of kidney disorders is important to provide the right treatment before it progresses to an irreversible stage. Currently, many recent studies use the urine protein / creatinine ratio as a test for proteinuria. However, how the relationship between the ratio of urinary protein to creatinine and 24-hour urine protein (Esbach) in children with proteinuria has not been widely explained.

Objective. This study analyzed the relationship between the random urine protein / creatinine ratio and 24 hour urine protein (Esbach) in children with proteinuria.

Method. The observational research method with a cross sectional approach was carried out at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Unhas Makassar Hospital which was conducted from December 2019 to June 2020. The sample of the study was pediatric patients with proteinuria. Patients who met the inclusion criteria were taken urine samples to check Esbach's levels and random urine protein / creatinine ratio. The data obtained were analyzed using SPSS.

Result. The sample of 55 patients consisted of 37 patients with mild proteinuria and 18 patients with severe proteinuria. The results showed the cutoff value for the random urine protein / creatinine ratio in patients with severe and mild proteinuria was 3.56. AUC 0.866, sensitivity 73%, specificity 72.2%, positive predictive value 56.5%, negative predictive value 84.4%,

Conclusion. The correlation between Esbach levels and the urine protein / creatinine ratio when obtained is a moderate positive correlation, so it has a diagnostic value that if Esbach levels cannot be checked, the urine protein / creatinine ratio can represent Esbach using the equation $Y = 2.2131 + 0.04 \cdot (X)$.

Keywords. Esbach, Random urine protein / creatinine ratio, child with proteinuria.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB.I.PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	9
I.3. Tujuan Penelitian	10
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian	10
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	10
I.4. Hipotesis Penelitian	10
I.5. Manfaat Penelitian	11
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	12
II.1 Proteinuria	12
II.1.1. Epidemiologi	13

II.1.2. Patofisiologi	14
II.1.3. Klasifikasi. Proteinuria	27
II.1.4. Etiologi.....	28
II.1.5. Manifestasi klinis.....	30
II.1.6. Diagnosis	31
II.1.7. Tatalaksana	34
II.1.8. Komplikasi	35
II.2. Sindrom Nefrotik	36
II.3 Protein Urin 24 jam	41
II.4. Kreatinin	43
II.5. Rasio Protein/kreatinin urin	48
II.6 Kerangka Teori	53
BAB III. KERANGKA KONSEP	54
BAB IV. METODE PENELITIAN	55
IV.1. Desain Penelitian.....	55
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	55
IV.3. Populasi Penelitian	55
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	56
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	56
IV.5.1.Kriteria Inklusi.....	56
IV.5.2.Kriteria Eksklusi.....	57
IV.6. Perkiraan Besar Sampel.....	57
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	57

IV.8. Cara Kerja.....	58
IV.8.1. Alokasi Subyek.....	58
IV.8.2. Cara Penelitian.....	58
IV.8.3. Alur Kerja	60
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	61
IV.9.1. Identifikasi Variabel	61
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	61
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	61
IV.10.1. Definisi Operasional	61
IV.10.2. Kriteria Obyektif.....	63
IV.11. Metode Analisis	65
IV.11.1. Analisis Univariat.....	65
IV.11.2. Analisis Bivariat	65
IV.11.3. Penilaian Hasil Pengujian Hipotesis	66
BAB V. HASIL PENELITIAN	68
V.1 Jumlah Sampel	68
V.2 Karakteristik Sampel.....	69
V.3 Evaluasi Hasil Pengukuran rasio protein/kreatinin urin sewaktu	75
V.4 Penentuan Titik Potong.....	76
V.4.1 Penentuan Titik Potong Umur	76
V.4.2 Penentuan Titik Potong Rasio protein/kreatinin urin sewaktu.....	80
V.5 Penentuan Variabel Independent	86

V.6 Korelasi rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach	86
BAB VI. PEMBAHASAN	89
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	98
VII.1 Kesimpulan	98
VII.2 Saran	99
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN	105

DAFTAR TABEL

1	Penyakit dasar	69
2	Penyakit dasar berdasarkan kelainan ginjal dan non ginjal.....	69
3	Karakteristik Subjek Penelitian.....	70
4	Distribusi jenis kelamin antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat	72
5	Distribusi status gizi antara kelompok penderita antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat	73
6	Nilai rerata umur penderita yang mengalami proteinuria ringan dan proteinuria berat	74
7	Nilai rerata rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara pasien proteinuria ringan dan berat.....	75
8	Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing umur	77
9	Hubungan umur dengan proteinuria menggunakan <i>cut-off point</i> 10,62 tahun.....	79
10	Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing rasio protein/ kreatinin urin sewaktu.....	82
11	Hubungan rasio protein/kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria ringan dan sedang menggunakan <i>cut-off point</i> 3.56 mg/mg	85
12	Hasil analisis regresi ganda logistik terhadap pasien proteinuria ringan dan berat	86
13	Korelasi rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach	86

DAFTAR GAMBAR

1	Membran filtrasi glomerulus	16
2	Mekanisme dasar proteinuria pada sindrom nefrotik idiopatik.....	19
3	Mekanisme imunologi proteinuria pada sindrom nefrotik kelainan minimal.....	20
4	Komponen podosit yang berhubungan dengan proteinuria	24
5	Algoritma yang disederhanakan untuk evaluasi proteinuria komplikasi proteinuria pada ginjal	33
6	Awal sintesis kreatinin di ginjal.....	44
7	Representasi skematis eliminasi ginjal kreatinin dan transporter yang diketahui mengangkut kreatinin in vitro	46
8	Tahapan biosintesis dan metabolisme kreatinin.....	47
9	Kurva ROC terhadap umur	76
10	Titik potong umur antara kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat	79
11	Kurva ROC rasio protein/kreatinin urin sewaktu	81
12	Daerah titik potong rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara kelompok proteinuria ringan dan berat	84
13	Korelasi kadar Esbach dan rasio protein/kreatinin urin	87

DAFTAR SINGKATAN

ACTN 4	:	Actinin Alpha 4
ADH	:	Anti Diuretik Hormon
ADP	:	Adenosin Difosfat
ATP	:	Adenosin Trifosfat
2-M	:	2-mikroglobulin
CD2AP	:	<i>Cluster of Differentiation 2-Associated Protein</i>
CD 80	:	<i>Cluster of Differentiation-80</i>
CPA	:	Siklofosamid
CTLA-4	:	<i>Cytotoxic T-lymphocyte protein 4</i>
FSGS	:	<i>focal segmental glomerulosclerosis</i>
GNMP	:	Glomerulonefritis Mesangial Proliferatif
HDL	:	<i>High Density Lipid</i>
HIV	:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICAM-1	:	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IgG	:	<i>Immunoglobulin G</i>
Komplemen C3:		Komplemen Komponen 3
LAMB 2	:	Laminin subunit beta-2
LDL	:	<i>Low Density Lipid</i>
LFG	:	Laju Filtrasi glomerulus
MCD	:	<i>Minimal Change Disease</i>
MEP	:	Malnutrisi Energi Protein
MMF	:	Mikrofenolat mofetil (MMF)
MN	:	Nefropati Membranosa
NKF-K/DOQI	:	<i>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
PLCE-1	:	<i>Phospholipase C Epsilon 1</i>
SN	:	Sindrom Nefrotik
SNSS	:	Sindrom Nefrotik Sensitive Steroid

SNRS	:	Sindrom Nefrotik Resisten Steroid
SNKM	:	Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal
SNBKM	:	Sindrom Nefrotik Bukan Kelainan Minimal
TRPC-6	:	<i>Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C, Member 6</i>
UPr / Cr	:	Rasio protein /kreatinin urin
VLDL	:	<i>Very Low Density Lipid</i>
VPF	:	<i>Vascular Permeability Factor</i>
VEGF	:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Proteinuria masif merupakan manifestasi klinis utama pada sindrom nefrotik, sedangkan manifestasi klinis yang lain merupakan akibat dari proteinuria masif. (Hilmanto D, 2017). Proteinuria masif terjadi karena peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus, yang mekanismenya belum diketahui secara pasti. Akibat dari proteinuria masif ini terjadi hipoalbuminemia, selanjutnya terjadi penurunan tekanan onkotik plasma yang mengakibatkan perpindahan cairan dari ruang intravaskular ke ruang interstisial sehingga timbul edema. (Nilawati, 2012). Pengukuran protein urin adalah salah satu penanda penting yang digunakan untuk menilai tingkat kerusakan ginjal. Deteksi dini gangguan ginjal penting untuk memberikan pengobatan yang tepat sebelum berkembang ke tahap ireversibel. Pada pasien dengan glomerulopati dengan atau tanpa sindrom nefrotik, pemeriksaan proteinuria diperlukan untuk mengevaluasi efek dari intervensi terapeutik dan untuk menentukan penyakit glomerulus, untuk mencapai manajemen klinis yang tepat. Proteinuria dapat diukur secara kualitatif dan kuantitatif. Pengukuran kuantitatif yang menjadi standard dan menjadi baku emas adalah metode urin tampung 24 jam yang dikenal dengan pemeriksaan Esbach. Sekarang ini banyak penelitian terbaru menggunakan rasio protein/kreatinin urin sewaktu sebagai pemeriksaan

proteinuria. Namun bagaimana hubungan antara rasio protein kreatinin urin dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria belum banyak dijelaskan.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Lin et al. di Taiwan, program skrining urin massal untuk melihat proteinuria di kalangan siswa berusia 6-15 tahun menunjukkan bahwa 7% memiliki hasil abnormal dalam urinalisis kedua dari sampel yang dikumpulkan di pagi hari. Sebagai tindak lanjut, 35% dari anak-anak ini dengan proteinuria persisten memiliki protein urin tingkat lebih besar dari 100 mg / dl (setara dengan 2+ dalam tes dipstick) dengan atau tanpa hematuria yang bersamaan, dan mereka juga memiliki banyak penyakit ginjal yang mendasarinya berbeda (Chang-Chien, 2018).

Proteinuria adalah manifestasi paling umum dari penyakit ginjal. Ulasan sejumlah penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa proteinuria tidak hanya merupakan tanda kerusakan ginjal, tetapi juga berpartisipasi dalam perkembangan penyakit ginjal sebagai faktor patologis independen. Secara klinis, proteinuria glomerulus paling sering diamati dan berhubungan dengan anomali struktural dan fungsional dalam penghalang filtrasi glomerulus. Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti tidak hanya memperoleh pemahaman baru tentang peran sel-sel endotel glomerulus dan membran basal glomerulus dalam patogenesis proteinuria, tetapi juga secara bertahap menemukan hubungan erat antara celah diafragma glomerulus dengan kejadian proteinuria. (Zhang A, 2012)

Dalam kondisi normal, protein dengan berat molekul tinggi dalam plasma (mis., Albumin dan globulin) tidak dapat melewati membran filtrasi karena efek dari barier ukuran dan barier pengisian membran filtrasi kapiler glomerulus. Protein dengan berat molekul rendah (misalnya, 2-mikroglobulin (2-M), 1-mikroglobulin (1-M), dan lisozim), bagaimanapun, dapat dengan bebas melewati membran filtrasi, meskipun jumlah filtrasi rendah dan 95% dari ini protein diserap kembali ketika memasuki tubulus proksimal. Oleh karena itu kandungan protein urin terakhir rendah (hanya 30-130 mg / 24 jam) dan terutama terdiri dari albumin plasma (40%), fragmen imunoglobulin (15%), protein plasma lainnya (5%), dan jaringan yang berasal dari protein sistem kemih (40%). Konsentrasi protein dalam sampel urin acak adalah 0–80 mg / L, dan hasil tes kualitatif untuk protein urokinase biasanya negatif. Ketika protein urin melebihi 150 mg / 24 jam atau konsentrasinya di atas 100 mg / L, hasil untuk tes protein kualitatif menjadi positif. Ini dikenal sebagai proteinuria. (Zhang A, 2012)

Sel endotel glomerulus adalah garis pertahanan pertama dari penghalang filtrasi glomerulus. Lapisan sel pada permukaan sel endotel glomerulus, juga dikenal sebagai glikokaliks, memiliki ketebalan sekitar 300 nm. Ini terdiri dari protein proteoglikan, glikosaminoglikan, dan plasma seperti orosomucoinds yang kaya akan muatan negatif. Protein plasma dapat disekresikan oleh sel endotel dan berhubungan erat dengan permeabilitas kapiler glomerulus. Glycocalyx dapat mempengaruhi

kecepatan aliran darah dan memberikan efek penghalang selektif pada gerakan makromolekul. Kerusakan glikokaliks endotel sistemik dikaitkan dengan timbulnya albuminuria. Dalam podosit dan prosesus podosit, celah diaphragma adalah komponen penting dari penghalang filtrasi glomerulus. Celah diaphragma adalah struktur electrodense membran-seperti ritsleting yang terhubung dalam mode zigzag di antara prosesus podocytic. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa celah diaphragma memiliki struktur kaku dengan diameter yang relatif konstan (20-50 nm) dan terdiri dari beberapa kompleks protein. Menjembatani prosesus podositik yang berdekatan adalah hambatan terakhir dari filtrasi glomerulus. Studi mendalam tentang molekul struktural podosit dapat mempercepat pemahaman lebih lanjut tentang struktur dan fungsi penghalang filtrasi glomerulus dan dapat memperjelas patogenesis proteinuria (Zhang A, 2012).

Melakukan pemeriksaan terhadap kadar yang tepat dari kandungan urin, itu lebih penting dari pada hanya sekedar mengetahui unsur yang terdapat di dalamnya. Perlu kewaspadaan terhadap masalah waktu guna untuk mendapatkan hasil kuantitatif yang akurat. Banyak substansi yang dihasilkan pada variasi diurnal seperti katekolamin, 17- hydroxysteroid dan elektrolit yang mana konsentrasinya menurun pada pagi hari dan terjadi peningkatan konsentrasi pada siang hari. Selain perubahan konsentrasi yang terjadi oleh karena variasi diurnal, ada juga perubahan akibat aktifitas sehari-hari seperti exercise, makanan (proteins intake) dan

metabolisme tubuh, oleh karena itulah pemeriksaan urin 24 jam merupakan gold standard. Namun demikian, metode ini terkenal karena ketidaknyamanannya dan ketidaktepatan yang terlibat dalam mengumpulkan sampel urin 24 jam (Chang C, 2016).

Ekskresi protein bervariasi sepanjang hari maka jumlah protein dalam urin sewaktu tidak dapat mencerminkan jumlah total ekskresi protein urin 24 jam karena adanya variasi kadar air dalam urin sewaktu. Salah satu parameter lain yang mencerminkan fungsi ekskresi ginjal atau laju filtrasi glomerulus selain proteinuria adalah kreatinin. Kreatinin dalam urin terbentuk dari fosfokreatinin. Kecepatan ekskresi kreatinin relatif konstan dari hari ke hari. Oleh karena itu, ekskresi kreatinin dari setiap individu manusia hampir selalu konstan seperti halnya kadar kalium di dalam tubuh manusia. Dengan demikian cara terbaik untuk mengetahui volume urin yang diekskresikan selama 24 jam adalah melalui penetapan kadar kreatinin dengan berdasarkan fraksinya yang relatif konstan terhadap laju kreatinin setiap hari. Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proksimal ginjal. Berat molekulnya kecil sehingga dapat secara bebas masuk dalam filtrat glomerulus. Menurut salah satu penelitian *in vitro* kreatin secara hampir konstan akan diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1 % per hari. Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan dan tidak ada mekanisme reuptake oleh tubuh, sehingga

sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot diekskresi lewat ginjal sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan filtrasi glomerulus.

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) merekomendasikan pemeriksaan penunjang ratio protein terhadap kreatinin dengan urin pertama pada pagi hari atau urin sewaktu untuk mendeteksi proteinuria. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa rasio protein kreatinin urin sewaktu dapat menggambarkan ekskresi protein dalam urin 24 jam, *Agarwal dkk (2004)* menyatakan bahwa rasio protein kreatinin urin sewaktu dapat digunakan sebagai indikator pada penyakit ginjal karena memiliki korelasi yang kuat dengan proteinuria 24 jam. *Roger A dkk (1995)* menyatakan bahwa pengukuran protein kreatinin urin dapat digunakan untuk memprediksi pasien dengan nefropati diabetik.

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Brissón C (2018)*, mengemukakan batas *cut off point* dari rasio protein kreatinin urin 150 mg/mg sebagai prognostik pasien dengan proteinuria sedang dan 500 mg/mg untuk proteinuria berat. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Akbari A (2014)*, mengemukakan batas *cut off point* dari rasio protein kreatinin urin 60 mg/mg sebagai prognostik pasien dengan proteinuria. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Côté A (2008)*, mengemukakan batas *cut off point* dari rasio protein kreatinin urin 2 mg/mmol sebagai prognostik pasien dengan proteinuria dengan nilai 0,3 gr/hari. (*Brisson C, 2018; Akbari A, 2014; Cote A, 2008*)

Ginsberg dkk. dan Kristal dkk. menunjukkan nilai $<20 \text{ mg / mol}$ ($0,2 \text{ mg / mg}$) sebagai nilai referensi untuk rasio protein kreatinin dan $> 350 \text{ mg / mmol}$ ($3,5 \text{ mg / mg}$) untuk diagnosis diferensial proteinuria nefrotik. Chitalia dkk. memberikan nilai *cut off* yang sedikit berbeda, yaitu 26 mg / mmol ($0,26 \text{ mg / mg}$) untuk deteksi proteinuria dan 320 mg / mmol ($3,2 \text{ mg / mg}$) untuk proteinuria nefrotik. Titik batas yang serupa dari rasio protein kreatinin juga ditunjukkan oleh Patil dkk. $> 20 \text{ mg / mmol}$ ($0,2 \text{ mg / mg}$) dan $> 30 \text{ mg / mmol}$ ($0,3 \text{ mg / mg}$) sebagai nilai yang sesuai dengan proteinuria dari $> 0,2 \text{ g / d}$ dan $> 0,3 \text{ g / d}$, masing-masing. Kaminska dkk. juga menemukan bahwa nilai rasio protein kreatinin 12 mg / mmol ($0,12 \text{ mg / mg}$) (sensitivitas 100%, spesifisitas 98%) membedakan konsentrasi protein abnormal dari konsentrasi protein normal. Patil dkk. menetapkan nilai *cutoff* 16 mg / mmol ($0,16 \text{ mg / mg}$) untuk membedakan konsentrasi protein urin normal dari peningkatan pada pasien dengan risiko penyakit ginjal yang ringan; cutoff ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang hampir ideal (masing-masing 95% dan 100%) dan tidak ada hasil positif palsu. Untuk membedakan proteinuria nefrotik, mereka menggunakan nilai 260 mg / mmol ($2,6 \text{ mg / mg}$) (sensitivitas 100%, spesifisitas 96%). Ketika kecurigaan klinis sindrom nefrotik rendah, mereka merekomendasikan menggunakan *cut off* 320 mg / mmol ($3,2 \text{ mg / mg}$), (sensitivitas 80%, spesifisitas 100%) (Kaminska J, 2019).

Pada penelitian Kobayasi S (2019), rasio protein kreatinin urin adalah estimasi nilai 24 jam proteinuria yang dapat diandalkan pada

pasien dengan nefropati IgA. Sebaliknya, ada perbedaan yang cukup besar antara jumlah ekskresi protein urin harian berdasarkan sampel urin 24 jam dan yang dihitung dari rasio protein kreatinin urin pada pasien dengan sindrom nefrotik. Pada penelitian Aini H (2016) terdapat hubungan signifikan positif korelasi antara rasio protein / kreatinin urin dan kadar protein urin 24 jam pada lupus nephritis, jadi dianjurkan untuk menggunakan rasio protein / kreatinin urin, sebagai alternatif pemeriksaan kuantitatif pada lupus nefritis.

Pada penelitian Singh R tahun 2019, ekskresi kreatinin bervariasi di antara individu menurut usia, jenis kelamin, dan ukuran tubuh, tetapi masih menunjukkan akurasi dan korelasi yang baik dengan protein urin. Keterbatasan utama indeks protein: kreatinin adalah variasi harian yang luas dalam tingkat ekskresi protein urin yang terkait dengan perubahan postur, aktivitas fisik, asupan protein, dan faktor hemodinamik (Singh R, 2019).

Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk meninjau kembali dan menilai hubungan antara rasio protein kreatinin urin sewaktu dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria.

Protein dirasiokan dengan kreatinin adalah selain untuk mengurangi masalah variabilitas volume dan konsentrasi urin, protein dan kreatinin mencerminkan fungsi ekskresi ginjal dan kadar kreatinin relatif stabil diekskresikan walaupun jumlah urin sedikit atau banyak. Pada anak

dengan sindrom nefrotik, pengukuran proteinuria tidak hanya dilakukan untuk diagnosis, namun juga bermanfaat untuk monitor progresifitas penyakit, menilai hasil terapi, dan meramalkan prognosis. Metode standar yang selama ini digunakan untuk mengukur proteinuria adalah dengan urin tampung 24 jam (Esbach). Namun, metode ini memerlukan waktu lama dan tidak nyaman, serta tidak praktis diterapkan pada pasien rawat jalan. Untuk itu diperlukan alternatif metode diagnosis proteinuria lain yang lebih praktis, lebih mudah dan murah yaitu dengan pengukuran rasio protein/kreatinin urin sewaktu walaupun terdapat keterbatasan dalam variasi pada beberapa keadaan. Sehingga penelitian ini **perlu** dilakukan untuk mengetahui hubungan rasio protein kreatinin dan esbach untuk menilai anak dengan proteinuria.

Penelitian yang menilai hubungan rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria, sepengetahuan peneliti **belum pernah** dilakukan di Sulawesi Selatan, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagaimana berikut:

Seberapa besar hubungan antara rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar protein urin sewaktu pada anak dengan proteinuria.
2. Mengukur kadar kreatinin urin sewaktu pada anak dengan proteinuria.
3. Mengukur kadar protein esbach pada anak dengan proteinuria.
4. Menentukan proteinuria ringan dan berat berdasarkan kadar protein esbach.
5. Mengukur rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada anak dengan proteinuria ringan dan berat.
6. Membandingkan rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada anak dengan proteinuria ringan dan berat.
7. Menentukan hubungan rasio protein/kreatinin dan kadar protein Esbach pada anak dengan proteinuria ringan dan berat.

I.4. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara rasio protein/kreatinin urin dan protein urin 24 jam (Esbach) pada anak dengan proteinuria yaitu semakin tinggi kadar rasio protein/kreatinin urin sewaktu, semakin tinggi pula kadar protein urin 24 jam (Esbach).

I.5. Manfaat penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah :

a) Untuk bidang ilmu pengetahuan

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang metode pengukuran proteinuria dalam hal ini dengan metode pengukuran rasio protein kreatinin urin sewaktu dan urin esbach sebagai salah satu parameter dalam menilai proteinuria pada anak dengan proteinuria.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna bagi peneliti selanjutnya dalam mengevaluasi proteinuria pada penyakit- penyakit ginjal dan non ginjal.

b) Untuk aplikasi klinis

Hasil penelitian dapat membantu praktisi medis untuk mendapatkan kepastian bahwa metode pengukuran proteinuria dengan rasio protein kreatinin urin sewaktu dapat dilakukan tanpa terikat waktu, lebih praktis dibandingkan dengan pemeriksaan esbach, sehingga akan memudahkan dalam penegakkan diagnosis, prognosis, monitor perjalanan penyakit dan evaluasi pengobatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Proteinuria

Proteinuria adalah manifestasi paling umum dari penyakit ginjal. Ulasan sejumlah penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa proteinuria tidak hanya merupakan tanda kerusakan ginjal, tetapi juga berpartisipasi dalam perkembangan penyakit ginjal sebagai faktor patologis independen. Secara klinis, proteinuria glomerulus paling sering diamati dan berhubungan dengan anomali struktural dan fungsional dalam penghalang filtrasi glomerulus. Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti tidak hanya memperoleh pemahaman baru tentang peran sel-sel endotel glomerulus dan membran basal glomerulus dalam patogenesis proteinuria, tetapi juga secara bertahap menemukan hubungan erat antara celah diafragma. (Zhang A, 2012)

Urine terutama terdiri dari 2 kelompok protein yakni protein plasma yang melintasi barrier filtrasi dan protein nonplasma yang berasal dari tubulus ginjal atau sistem kemih. Albumin adalah protein plasma utama dan merupakan protein urin dominan pada sebagian besar penyakit proteinurik ginjal, dan protein uromodulin atau Tamm-Horsfall adalah protein urin nonplasma utama. Selain albumin dan uromodulin, urin juga mengandung proporsi variabel imunoglobulin, protein berat molekul rendah, dan rantai cahaya. Individu normal biasanya hanya mengeluarkan sedikit protein dalam urin dan ekskresi protein 0,200 mg atau 0,30 mg

albumin yang persisten sehari dianggap sebagai penanda kerusakan ginjal (Viswanathan, 2011).

II.1.1. Epidemiologi

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Lin et al. di Taiwan, program skrining urin massal untuk melihat proteinuria di kalangan siswa berusia 6-15 tahun menunjukkan bahwa 7% memiliki hasil abnormal dalam urinalisis kedua dari sampel yang dikumpulkan di pagi hari. Sebagai tindak lanjut, 35% dari anak-anak ini dengan proteinuria persisten memiliki protein urin tingkat lebih besar dari 100 mg / dl (setara dengan 2+ dalam tes dipstick) dengan atau tanpa hematuria yang bersamaan, dan mereka juga memiliki banyak penyakit ginjal yang mendasarinya berbeda (Chang-Chien, 2018).

Prevalensi proteinuria persisten yang dilaporkan pada populasi umum dalam pada penelitian berkisar antara 0,03% hingga lebih dari 15% tergantung pada karakteristik pasien. Dalam Chang-Chien dkk, prevalensi setidaknya satu hasil protein urin positif adalah 17%, dengan anak-anak sebagian besar adalah perempuan. Mereka juga menemukan bahwa 2,3% dari anak-anak memiliki proteinuria persisten, yang konsisten dengan studi kohort sebelumnya termasuk 8954 anak-anak antara 8 dan 15 tahun, di mana 2,5% dari anak-anak memiliki proteinuria setidaknya dua kali dari empat sampel. Studi lain pada hasil urinalisis anak-anak yang dirawat di rumah sakit di AS melaporkan tingkat prevalensi proteinuria sekitar 2-4% . Hampir semua penelitian sebelumnya melaporkan bahwa

prevalensi lebih tinggi pada wanita daripada pria dengan proteinuria, yang konsisten dengan temuan kami (Chang-Chien, 2018).

II.1.2. Patofisiologi

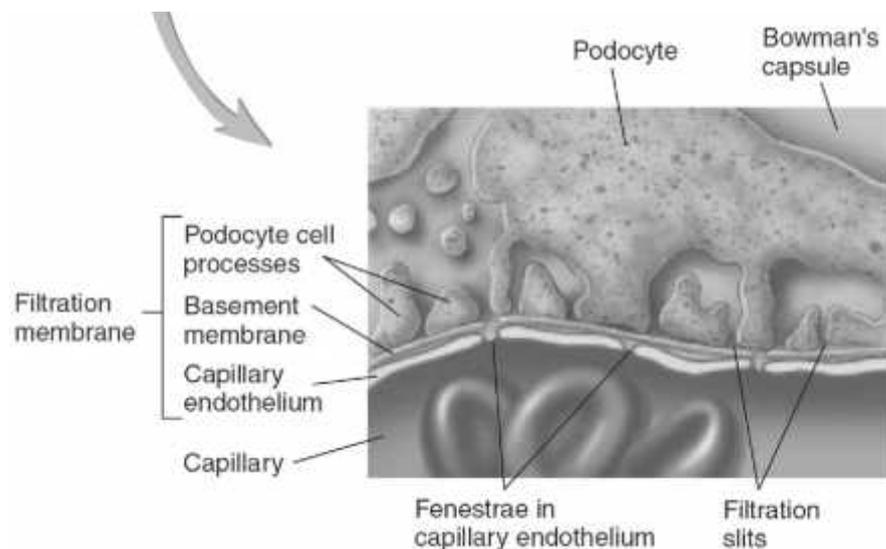
Dalam kondisi normal, protein dengan berat molekul tinggi dalam plasma (mis., Albumin dan globulin) tidak dapat melewati membran filtrasi karena efek dari barier ukuran dan barier pengisian membran filtrasi kapiler glomerulus. Protein dengan berat molekul rendah (misalnya, 2-mikroglobulin (2-M), 1-mikroglobulin (1-M), dan lisozim), bagaimanapun, dapat dengan bebas melewati membran filtrasi, meskipun jumlah filtrasi rendah dan 95% dari ini protein diserap kembali ketika memasuki tubulus proksimal. Oleh karena itu kandungan protein urin terakhir rendah (hanya 30-130 mg / 24 jam) dan terutama terdiri dari albumin plasma (40%), fragmen imunoglobulin (15%), protein plasma lainnya (5%), dan jaringan yang berasal dari protein sistem kemih (40%). Konsentrasi protein dalam sampel urin acak adalah 0–80 mg / L, dan hasil tes kualitatif untuk protein urokinase biasanya negatif. Ketika protein urin melebihi 150 mg / 24 jam atau konsentrasinya di atas 100 mg / L, hasil untuk tes protein kualitatif menjadi positif. Ini dikenal sebagai proteinuria. (Zhang A, 2012)

Sel endotel glomerulus adalah garis pertahanan pertama dari penghalang filtrasi glomerulus. Lapisan sel pada permukaan sel endotel glomerulus, juga dikenal sebagai glikokaliks, memiliki ketebalan sekitar 300 nm. Ini terdiri dari protein proteoglikan, glikosaminoglikan, dan plasma

seperti orosomucoids yang kaya akan muatan negatif. Protein plasma dapat disekresikan oleh sel endotel dan berhubungan erat dengan permeabilitas kapiler glomerulus. Glycocalyx dapat mempengaruhi kecepatan aliran darah dan memberikan efek penghalang selektif pada gerakan makromolekul. Kerusakan glikokaliks endotel sistemik dikaitkan dengan timbulnya albuminuria. Dalam podosit dan prosesus podosit, celah diaphragma adalah komponen penting dari penghalang filtrasi glomerulus. Celah diaphragma adalah struktur electrodense membran-seperti ritsleting yang terhubung dalam mode zigzag di antara prosesus podocytic. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa celah diaphragma memiliki struktur kaku dengan diameter yang relatif konstan (20-50 nm) dan terdiri dari beberapa kompleks protein. Menjembatani prosesus podositik yang berdekatan adalah hambatan terakhir dari filtrasi glomerulus. Studi mendalam tentang molekul struktural podosit dapat mempercepat pemahaman lebih lanjut tentang struktur dan fungsi penghalang filtrasi glomerulus dan dapat memperjelas patogenesis proteinuria (Zhang A, 2012).

Proteinuria merupakan kelainan dasar SN. Penyebab proteinuria pada SN adalah kerusakan fungsi atau struktur membran filtrasi glomerulus. Membran filtrasi glomerulus terdiri dari endotel fenestra sebelah dalam, membran basalis dan sel epitel khusus di bagian luar yang dikenal dengan podosit, seperti terlihat pada gambar 4, podosit memiliki tonjolan-tonjolan menyerupai kaki (*foot processes*), di antara tonjolan-

tonjolan tersebut terdapat celah diafragma (*slit diaphragm*), yang berperan penting dalam pemeliharaan fungsi filtrasi glomerulus. (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra,2014)



Gambar 1. Membran Filtrasi Glomerulus

Sumber: Rachmadi dedi, *Aspek genetic Sindrom Nefrotik Resisten steroid*, MKB, Volume 42.No.1, tahun 2010

Seluruh dinding kapiler glomerulus diselubungi muatan negatif. Sel endotel dan epitel ditutupi lapisan sialoglikoprotein yang anionik sedangkan membran basal glomerulus mengandung proteoglikan heparan sulfat yang kaya anion dan berperan terhadap muatan negatif membran basal glomerulus. Dengan demikian ada 2 macam barier protein plasma di glomerulus, yaitu barier mekanik dan barier elektrik. (Milford dan Robson, 2003)

Zat-zat terlarut yang dapat melewati sawar glomerulus ditentukan oleh besarnya molekul, molekul >10 kDa akan ditahan sehingga tidak dapat melewati sawar tersebut (*size-selectivity barrier*). Bila ada gangguan

pada mekanisme ini menyebabkan proteinuria baik protein dengan berat molekul kecil maupun protein dengan berat molekul besar (proteinuria nonselektif). Faktor lain yang dapat mempengaruhi adalah adanya daya elektrostatis dari muatan negatif permukaan molekul pada epitel *foot processes* yang dibentuk oleh sialoprotein kapiler, heparin sulfat membran basalis glomerulus, dan podokaliksin (*charge-selectivity barrier*). Gangguan pada daya elektrostatis tersebut menyebabkan proteinuria selektif (protein dengan berat molekul sama dengan berat molekul albumin dapat melewati membran filtrasi glomerulus). (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra, ,2014)

Hampir 60 % protein dalam urin normal berasal dari protein plasma, sisanya 40 % berasal dari sekresi dalam saluran kemih. Protein plasma utama adalah albumin, namun terdapat sebanyak 32 jenis protein plasma lainnya termasuk transferrin, 2 mikroglobulin, haptoglobulin, seruloplasmin, dan beberapa enzim seperti amylase, lisozim, kalikrein, dan lain-lain.

Empat puluh persen dari protein yang diekskresi dalam urin berasal dari jaringan yang terdiri atas kelompok protein heterogen, terutama glikoprotein. Secara terperinci, protein dalam urin normal terdiri atas 40% albumin, 40% protein Tamm-Horsfall, 15% immunoglobulin dan 5% sisanya adalah protein plasma lainnya dan enzim.

Pada penderita sindrom nefrotik resisten kortikosteroid diduga selain *charge-selectivity barrier* juga berperan *size-selectivity barrier* yang

menyebabkan proteinuria yang keluar selain berat molekul rendah (selektif) juga protein dengan berat molekul besar, termasuk IgG (nonselektif). Hilangnya atau pendataran *foot processes podosit* yang tampak dengan mikroskop elektron memperlihatkan peran podosit dalam patogenesis sindrom nefrotik idiopatik. Perubahan pada *foot processes* ini sebagai target *circulating factor* atau bagian dari perubahan struktur akibat adanya mutasi gen. Pada *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) selain hilangnya *foot processes* podosit, juga terjadi peningkatan dari matriks ekstraselular dalam glomerulus disertai dengan menghilangnya lumen kapiler glomerulus. Lesi sklerotik ini terjadi secara fokal dan dalam beberapa segmen glomeruli serta secara tipikal tidak berhubungan dengan deposit kompleks imun. Rusaknya podosit terjadi melalui empat mekanisme utama, yaitu: (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra, 2014)

1. Perubahan komponen *slit diaphragm* atau gangguan pada struktur.
2. Disregulasi aktin sitoskeleton.
3. Perubahan membran basalis glomerulus atau interaksinya dengan podosit.
4. Perubahan muatan negatif permukaan podosit.

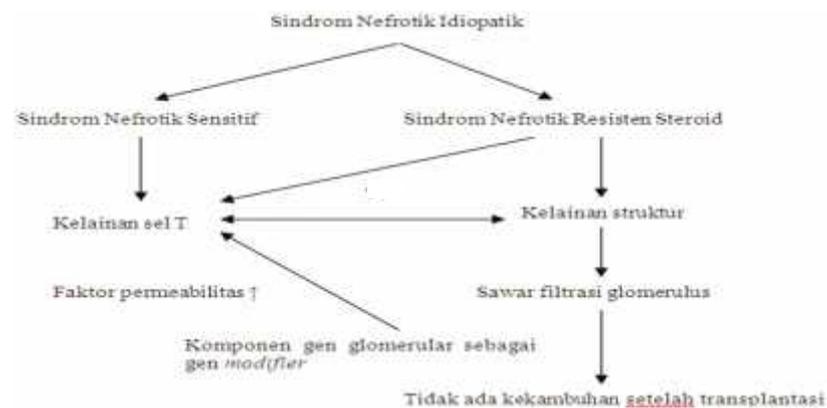
Permeabilitas pembuluh darah yang meningkat merupakan salah satu ciri khas dari sepsis. Di ginjal, permeabilitas vaskular diatur secara ketat oleh 'glomerular filtration barrier', yang terdiri dari endotel glomerulus, podosit, selaput basement sela dan glikokaliks terkait. Pasien dengan sepsis terbukti memiliki peningkatan yang sangat signifikan dalam

pembersihan fraksional untuk 2-microglobulin, albumin, amylase dan immunoglobulin G dibandingkan dengan kontrol. Analisis pola ekskresi protein menunjukkan bahwa proteinuria adalah tipe tubular daripada tipe glomerulus (Adembri C, 2011).

Pada SN terdapat dua mekanisme yang berperan pada patogenesis yaitu:

1. Imunitas seluler:

- a. Secara imunologis sel T memproduksi *circulating factor*, berupa *vascular permeability factor* (VPF) yang merupakan asam amino identik dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Hal ini menyebabkan meningkatnya permeabilitas kapiler glomerulus dan celah diafragma melebar sehingga terjadi kebocoran protein. (Rachmadi Dedi, 2010).

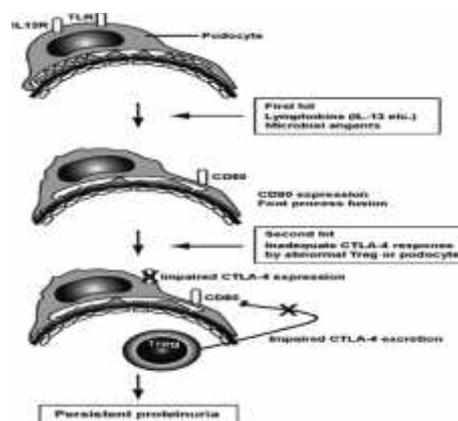


Gambar 2. Mekanisme Dasar proteinuria pada Sindrom Nefrotik Idiopatik

Sumber: Rachmadi dedi, *Aspek genetic Sindrom Nefrotik Resisten steroid*, MKB, Volume 42.No.1, tahun 2010

Shalhoub, dkk menyatakan sindrom nefrotik kelainan minimal merupakan penyakit yang disebabkan gangguan pada

imunitas seluler khususnya sel T. Ada beberapa hal yang mendasari pernyataannya: pertama, absennya imunoglobulin dan komplemen dalam glomerulus, hal ini menunjukkan absennya respon humoral. Kedua, respon pengobatan terhadap kortikosteroid sangat cepat, hal ini menunjukkan gangguan pada sel T karena kortikosteroid secara efektif memblok respon imun seluler. Ketiga, remisi terjadi setelah adanya infeksi campak yang menekan fungsi sel T. Sel T ini kemudian akan menyebabkan disorganisasi podosit sitoskeleton yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus atau perubahan membran basalis glomerulus yang akan menyebabkan proteinuria (Ishimoto D et al, 2011; Bhimma Rajendra,2014).



Gambar 3. Mekanisme Immunologi proteinuria pada Sindrom Nefrotik kelainan minimal

Sumber: Ishimoto D et al, *Minimal change disease: a CD80 podocytopathy*, Seminars in nephrology. 2011

Ishimoto dkk, mengatakan adanya proses imunologis yang mendahului sindrom nefrotik kelainan minimal ini diawali dengan aktivasi CD80 pada podosit sebagai respon terhadap antigen

mikroba atau limfokin, dan menginduksi fusi pada podosit sehingga menyebabkan celah diafragma melebar sehingga terjadi proteinuria. Proses aktivasi CD80 ini dapat dihambat oleh respon CTLA-4 yang diatur oleh sel T regulator. Pada sindrom nefrotik terjadi gangguan imunitas seluler pada sel T sehingga CTLA 4 tidak dihasilkan sehingga aktivasi CD80 pada podosit akan berlanjut terus dan menyebabkan proteinuria yang persisten. (Ishimoto D et al, 2011).

Paradigma lain yang dikemukakan oleh Rajendra Bhimma, adanya ketidakseimbangan antara T helper 1, T helper 2 dan sitokin. Disfungsi imun menyebabkan produksi *circulating factor* pada slit diafragma menyebabkan proteinuria selektif. Walaupun *circulating factor* ini belum dapat dijelaskan secara rinci, namun diduga faktor ini adalah interleukin-13, beberapa penelitian menyebutkan faktor ini urokinase plasminogen activator receptor, soluble CD 80, vascular endothelial growth factor dan angiopoetin. (Bhimma Rajendra, 2014)

- b. Penelitian lain menunjukkan aktivasi sistem imun innate memicu *toll like receptor* yang kemudian memicu respon imun adaptif T Helper-2 atau meningkatkan ekspresi CD80 pada podosit (Bhimma Rajendra, 2014).

2. Imunitas Humoral

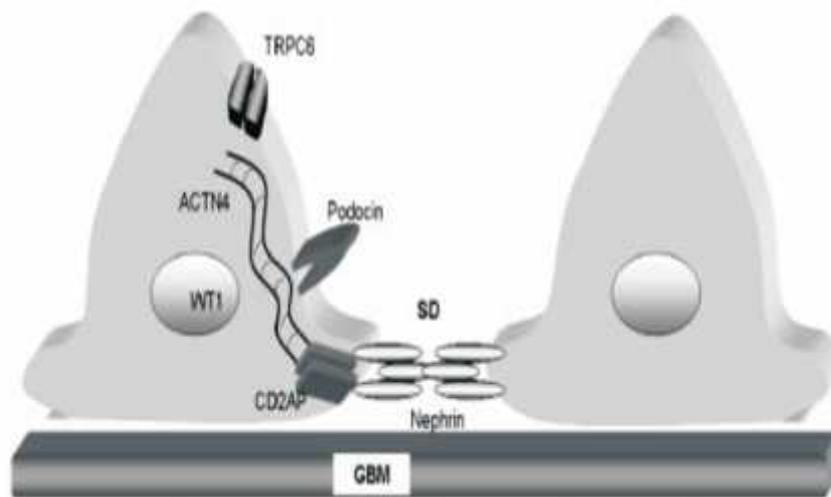
Antigen yang masuk ke sirkulasi menimbulkan antibodi sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang larut (*soluble*) dalam darah. *Soluble* antigen-antibodi ini kemudian menyebabkan sistem komplemen dalam tubuh bereaksi sehingga komplemen C₃ akan bersatu dengan *soluble* antigen-antibodi membentuk deposit yang kemudian terperangkap di bawah epitel kapsula bowman yang secara imunofloresensi terlihat berupa benjolan yang disebut '*humps*' sepanjang membrana basalis glomerulus yang berbentuk granuler atau noduler. Komplemen C₃ yang ada dalam '*humps*' menyebabkan permeabilitas membran basalis terganggu sehingga eritrosit dan protein dapat melewati membrana basalis dan dapat ditemukan dalam urin (Syarifuddin R, 2009).

Dalam beberapa tahun terakhir telah berkembang pesat penelitian mengenai genetik molekuler yang sampai saat ini telah ditemukan delapan gen yang terlibat dalam patogenesis sindrom nefrotik, yaitu gen yang mengkode sintesis protein yang berperan untuk mempertahankan struktur celah diafragma glomerulus. Adanya mutasi pada gen-gen ini menyebabkan celah diafragma melebar, sehingga terjadi proteinuria yang berat. (Rachmadi Dedi, 2010)

Penelitian genetik pada kasus sindrom nefrotik familial telah dapat mengidentifikasi protein podosit baru yang memegang peran penting pada protein podosit dalam membentuk celah diafragma. Pada teknik metode

kloning telah berhasil didapatkan gen ACTN4 yang dapat menyandi *podocyte actin-binding protein -actinin 4* sebagai gen penyebab beberapa kasus FSGS otosom dominan. Selain itu dengan metode yang sama telah berhasil dilakukan kloning gen NPHS1 dan NPHS2 yang menyandi protein nefrin dan podosin, dan protein ini juga dapat membentuk celah diafragma. Mutasi gen NPHS1 dapat menyebabkan terjadinya SN kongenital tipe Finnish (CNF). Mutasi gen NPHS2 berperan dalam terjadinya sindrom nefrotik resisten steroid familial dengan karakteristik onset proteinuria pada usia dini, progresivitas menjadi gagal ginjal terminal yang cepat, dan tidak terjadi kekambuhan setelah menjalani transplantasi. (Rachmadi Dedi, 2010; Bhimma Rajendra,2014)

Hingga saat ini telah dikenal 8 gen penyandi protein podosit yang mempunyai peranan terhadap fungsi podosit. Mutasi gen-gen tersebut dapat mengakibatkan terjadinya sindrom nefrotik berat, yaitu: NPHS1, ACTN4, NPHS2, CD2AP, WT1, TRPC6, LAMB2, dan yang paling akhir diketahui yaitu gen NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis*. Protein yang disandi oleh gen-gen tersebut adalah: nefrin, alfa-aktinin-4, podosin, *CD2-associated protein*, *Wilms' tumor, transient receptor potential 6*, *laminin alfa2 chain*, dan *phospholipase PLCE1*. Pada Gambar 3 menunjukkan protein dari komponen podosit yang membentuk celah diafragma glomerulus dapat mempengaruhi fungsi podosit. Protein tersebut disandi oleh gen yang berhubungan dengan SN. (Rachmadi Dedi, 2010)



Gambar 4. Komponen Podosit yang Berhubungan dengan Proteinuria

Keterangan: SD: celah diafragma, GBM: membran dasar glomerulus. Gen dan simbol.

Sumber: Vats AN. *Genetics of Idiopathic Nephrotic Syndrome*, Indian J Pediatr. 2005.

Proteinuria abnormal

Inflamasi glomerulus mengakibatkan perubahan ukuran sawar dan hilangnya muatan negatif, sehingga menyebabkan proteinuria. Proteinuria abnormal digolongkan menjadi (Wirya, 2010)

a. Proteinuria glomerular

Perubahan sifat sawar glomerulus akan meningkatkan permeabilitas dan bocornya glomerulus terhadap protein plasma. Hilangnya muatan negatif glomerulus menyebabkan albumin dan protein lain yang bermuatan negatif dapat masuk ke filtrate glomerulus.

Pada sindrom nefrotik kongenital terjadi pengurangan proteoglikan sulfat heparin yang menyebabkan muatan negatif glomerulus terganggu. Sedangkan pada nefropati diabetes dan glomerulopati membranosa terjadi perubahan sawar selektif ukuran. Perubahan muatan dan ukuran dalam berbagai derajat berat dapat terjadi pada glomerulonefritis. Proteinuria glomerular dapat selektif atau non selektif. Dikatakan proteinuria selektif bila dinding kapiler glomerulus secara selektif melewatkan terutama protein berat molekul kecil seperti albumin. Dan proteinuria nonselektif bila terdapat kebocoran protein berat molekul kecil dan besar.

b. Protein tubular

Hampir semua protein plasma molekul kecil dan sebagian besar protein plasma molekul besar yang memasuki filtrat glomerulus direabsorpsi pada tubulus konvulus proksimal menyebabkan ketidakmampuan tubulus untuk mereabsorpsi protein berat molekul rendah dan akan menyebabkan keluarnya protein secara abnormal ke dalam urin (Milford dan Robson, 2003). Bila protein dengan berat molekul rendah (immunoglobulin rantai ringan, beta₂, mikroglobulin, lisosom, dan sebagainya) yang difiltrasi glomerulus tidak direabsorpsi secara lengkap dan keluar dalam urin dengan jumlah melebihi albumin, maka disebut proteinuria tubular. Jumlah protein total pada proteinuria tubular umumnya sangat kecil dibandingkan proteinuria glomerular dan jarang lebih dari 2 gr/hari.

Petanda adanya proteinuria tubular adalah terjadinya ekskresi beta2 mikroglobuli, lisosom jumlah besar, protein pengikat retinol dan alfa 1 mikroglobulin. (Wirya 2002).

c. Proteinuria *overload*

Proteinuria *overload* terjadi bila protein berat molekul rendah masih ditemukan dalam jumlah besar dan melewati daya reabsorpsi tubulus walaupun sudah di filtrasi normal oleh glomerulus dan direabsorpsi tubulus. Terjadi karena masuknya bahan yang berlebihan seperti immunoglobulin rantai ringan jaringan yang ditemukan dalam jumlah besar di dalam urin berbentuk sebagai protein Bence-Jones (Wirya 2002).

d. Proteinuria karena perubahan hemodinamik

Perubahan hemodinamik intrarenal dapat mempengaruhi selektivitas glomerulus dan menimbulkan proteinuria. Pada percobaan dengan tikus yang dilakukan uninefrotomi, terjadi peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG) 40-50 % karena adaptasi ginjal sisa, dan proteinuria meningkat tiga kali pada ginjal sisa. Terdapat peningkatan LFG pada satu nefron, arteriol aferen melebar, sedikit melebar pada eferen dan terdapat peningkatan aliran plasma glomerulus dan tekanan hidrostatis. Perubahan ini menimbulkan hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomerular yang dapat menimbulkan kerusakan kapiler glomerulus dan proteinuria. Penyakit dengan proteinuria karena perubahan hemodinamik

adalah gagal jantung kongestif, beberapa bentuk hipertensi, proteinuria karena olahraga dan proteinuria karena olahraga dan proteinuria ortostatik. Kondisi lain yang menyebabkan proteinuria karena perubahan hemodinamik glomerulus termasuk demam, kejang, penggunaan epinefrin dan stress emosi (loghman-Adham, 1998)

II.1.3. Klasifikasi Proteinuria

1. Menurut sifat ekskresinya , proteinuria digolongkan menjadi (Hogg dkk, 2000):
 - a. Postural atau ortostatik, yaitu terjadinya proteinuria dalam posisi berdiri dan menghilang saat berbaring. Paling sering terjadi pada anak usia sekolah dan jarang melebihi 1 gr/m²/hari.
 - b. Sementara atau *transient*, terjadi bila proteinuria tidak ditemukan sepanjang hari pada urin. Sering berhubungan dengan demam, stress, dehidrasi, dan aktifitas fisik. Proteinuria tipe ini bukan merupakan indikasi kerusakan ginjal.
 - c. Menetap atau persisten, yaitu bila proteinuria positif pada semua sampel urin. Proteinuria jenis ini adalah abnormal dan harus dievaluasi untuk mengetahui penyakit yang mendasarinya.
2. Menurut patofisiologinya, proteinuria diklasifikasikan sebagai berikut (Brunzel, 1994):
 - a. *Prerenal*, yang terjadi karena peningkatan aliran protein ke ginjal. Peningkatan aliran yang melebihi ambang kemampuan ginjal

untuk menyaring protein akan menyebabkan ekskresi protein plasma berat molekul rendah ke dalam urin secara berlebihan.

- b. Renal, terdiri atas proteinuria glomerular dan tubular. Proteinuria glomerular disebabkan oleh barrier glomerulus yang mengalami kelainan. Protein yang dikeluarkan dapat bersifat selektif dan nonselektif. Proteinuria selektif terutama terdiri atas albumin dan protein berat molekul sedang, proteinuria nonselektif terdiri atas semua jenis protein termasuk protein berat molekul tinggi. Proteinuria tubular disebabkan tidak sempurnanya proses reabsorpsi ditubulus ginjal. Protein yang dikeluarkan merupakan protein berat molekul rendah.
- c. Postrenal, merupakan ekskresi protein yang berasal dari saluran kemih itu sendiri, misalnya pada peradangan, keganasan, atau perlukaan saluran kemih.

II.1.4. Etiologi

Proteinuria transien

Proteinuria transien (fungsional) bersifat sementara dan hilang ketika faktor pencetus dihilangkan. Proteinuria transien dapat terjadi dengan kondisi medis (mis., Demam, kejang) atau pemicu lain, seperti olahraga, stres, dehidrasi, atau paparan dingin. Proteinuria transien juga bisa idiopatik (Leung K, 2017).

Proteinuria orthostatik

Proteinuria ortostatik adalah penyebab paling umum dari proteinuria pada anak-anak, terutama pada remaja pria. Proteinuria ortostatik adalah kondisi jinak tanpa signifikansi klinis. Diagnosis disarankan dengan ekskresi protein normal (yaitu, hasil tes dipstik urin negatif). , atau rasio UPr / Cr 0,2 atau kurang), sampel urin pagi pertama setelah pasien terlentang sepanjang malam, tetapi peningkatan ekskresi protein (yaitu, hasil tes dipstik urin positif, atau UPr / Cr rasio lebih dari 0,2) setidaknya empat sampai enam jam setelah pasien berdiri tegak. Penyebab proteinuria ortostatik tidak jelas; Namun, kompresi anatomi vena ginjal kiri telah dteliti sebagai penyebab (Leung K, 2017).

Proteinuria persisten

Proteinuria persisten dapat berasal tubulointerstisial atau glomerulus yang lebih sering sebagai lokasi berasal. Albumin dan imunoglobulin G dalam urin adalah indikator umum untuk penyakit glomerulus. Penyakit glomerulus dapat memiliki fitur nefrotik dan / atau nefritik, dan membedakan fitur ini dapat membantu mempersempit diagnosis banding. Sindrom nefrotik ditandai oleh proteinuria berat (lebih dari 1.000 mg per m² per hari atau rasio UPr / Cr lebih dari 2), edema, hipoalbuminemia (kurang dari 2,5 g per dL [25 g per L]), dan hiperlipidemia. Fitur nefritik termasuk hematuria; hipertensi; oliguria; dan sedimen urin aktif, seperti sel darah merah, sel darah putih, dan gips seluler (Leung K, 2017).

Penyakit tubulointerstisial biasanya melibatkan protein dengan berat molekul rendah. Proteinuria yang terkait dengan gangguan tubular ginjal umumnya ringan. Proteinuria tubular jarang menimbulkan dilema diagnostik karena penyakit yang mendasarinya biasanya terdeteksi sebelum proteinuria (Leung K, 2017).

II.1.5. Manifestasi Klinis

Presentasi klinis dapat bervariasi dari asimtomatik hingga penyakit akut berat. Riwayat spesifik harus mencakup pertanyaan untuk bengkak periorbital pada dini hari dan edema ekstremitas bawah waktu malam, urin berbusa, dan perubahan warna, volume dan / atau bau. Penyakit sistemik yang umumnya dikaitkan dengan penyakit glomerulus adalah diabetes, hipertensi, lupus, vaskulitis, dan infeksi virus seperti hepatitis B, C dan HIV. Riwayat keluarga yang positif dari sindrom Alport dalam kaitannya dengan gangguan pendengaran, bentuk yang tidak biasa dari segmental glomerulosklerosis fokal (FSGS), atau penyakit IgA dalam mencapai diagnosis spesifik. Obat-obatan umum tertentu dikaitkan dengan penyakit glomerular. Beberapa glomerulonefritis didahului oleh infeksi streptokokus akut, endokarditis infektif, atau infeksi virus. Nefropati IgA yang sering dibawa hematuria yang disebabkan oleh infeksi sistemik akut. Beberapa keganasan sering dikaitkan dengan penyakit glomerulus. Tidak jarang beberapa keganasan untuk pertama kali bermanifestasi dengan masalah ginjal. Temuan pemeriksaan fisik yang mengarah ke penyakit glomerulus termasuk edema dependen, edema periorbital, anasarca generalisata,

dan xanthelasma yang menunjuk sindrom nefrotik, atau tanda-tanda paru khususnya perdarahan yang menunjukkan sindrom nefritik (Khanna R, 2011).

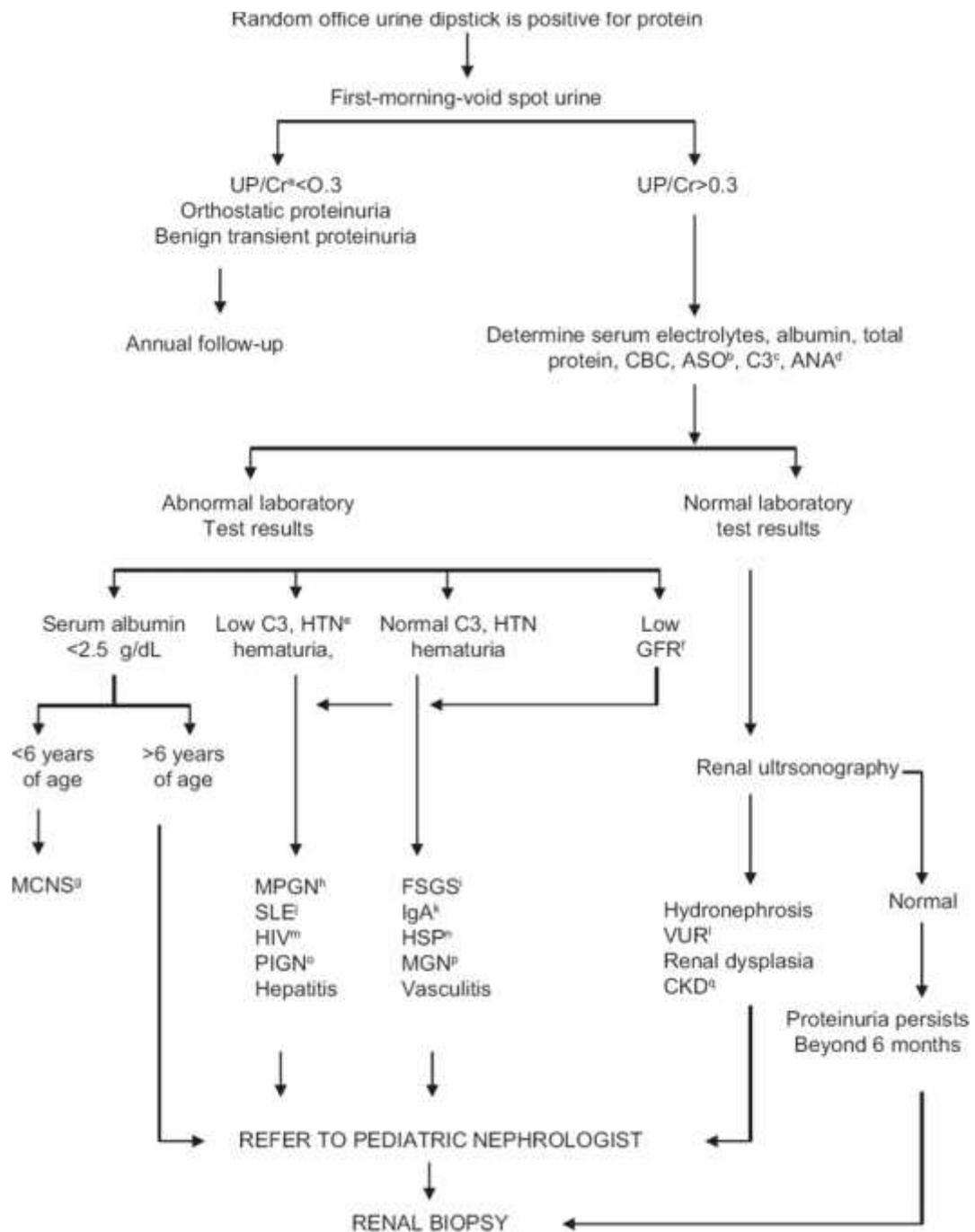
Temuan pemeriksaan urin sangat penting dalam menentukan arah kerja lebih lanjut. Seringkali temuan urin dari hematuria, proteinuria atau keduanya mungkin merupakan tanda pertama penyakit glomerulus. Asal sel darah merah glomerular didukung oleh temuan sel darah merah dysmorphic, acanthocytes, dan proteinuria. Kehadiran sel darah merah monomorfik terisolasi membutuhkan pemeriksaan untuk perdarahan saluran kemih yang lebih rendah atau infeksi saluran kemih yang lebih rendah (Khanna R, 2011).

II.1.6. Diagnosis

Proteinuria adalah temuan laboratorium yang sering ditemukan baik di klinik rawat jalan dan rawat inap. Temuan protein dalam urin dapat mencerminkan temuan jinak atau gangguan fungsi ginjal yang signifikan atau kelainan struktural. Perbedaan ini dimungkinkan dengan mengambil riwayat medis pasien, melakukan pemeriksaan fisik, dan investigasi laboratorium yang sesuai (Mazaheri M, 2019).

Evaluasi proteinuria harus dimulai dengan riwayat yang cermat dan pemeriksaan fisik menyeluruh, pemeriksaan mikroskopis urin, dan penentuan jumlah tingkat ekskresi protein. Jumlah tingkat ekskresi protein secara tradisional diukur menggunakan koleksi urin 24 jam. Namun, pengumpulan urin 24 jam seringkali rumit, dan rasio protein-ke-kreatinin

urin, dinyatakan dalam g / g atau mg / mg, telah menjadi alternatif yang sederhana dan menarik namun dapat diandalkan. Rasio protein-ke-kreatinin urine tempat ditemukan memiliki korelasi linier yang signifikan dengan PCR urin 24 jam. Lebih lanjut, karena rasio protein-ke-kreatinin membandingkan konsentrasi protein urin dengan konsentrasi kreatinin urin, pengenceran atau konsentrasi urin. tidak memengaruhi nilai ini (Mazaheri M, 2019).



Gambar 5. Algoritma yang disederhanakan untuk evaluasi proteinuria Komplikasi Proteinuria Pada Ginjal (Mazaheri M, 2019).

II.1.7. Tatalaksana

Pasien dapat diyakinkan jika proteinuria bersifat sementara atau ortostatik, dan anak tidak menunjukkan gejala, tidak memiliki hematuria, dan memiliki tekanan darah dan laju filtrasi glomerulus normal. Namun, tindak lanjut rutin penting selama proteinuria yang signifikan tetap ada. Meskipun tidak ada pedoman formal untuk pemantauan, seorang anak dengan proteinuria persisten mula-mula harus menerima pemeriksaan fisik, termasuk pengukuran tekanan darah, urinalisis, dan tes darah untuk kadar kreatinin dan urea nitrogen, setiap enam hingga 12 bulan. Tidak ada pembatasan spesifik pada diet atau aktivitas fisik. Setelah anak stabil, tindak lanjut bisa tahunan (Leung K, 2017).

Pengobatan proteinuria persisten harus diarahkan pada penyebab yang mendasarinya. Tidak ada bukti bahwa pengobatan dini dengan prednison mengurangi prevalensi proteinuria persisten 12 bulan setelah onset Henoch-Schönlein purpura. Pengobatan standar sindrom nefrotik idiopatik terdiri dari empat minggu prednison dengan dosis 60 mg per m² per hari (maksimum, 80 mg per hari), diikuti oleh empat minggu dengan dosis 40 mg per m² per hari (maksimum, 60 mg per hari) diminum setiap hari. Tidak ada manfaatnya meningkatkan durasi prednison setelah dua atau tiga bulan. Jika terapi steroid tidak efektif atau efek samping tidak dapat ditoleransi, terapi lini kedua (misalnya, cyclophosphamide, chlorambucil [Leukeran], cyclosporine [Sandimmune]) mungkin diperlukan. Pada sindrom nefrotik yang bergantung pada steroid dan siklosporin,

pengubah biologis, seperti rituximab (Rituxan), dapat dicoba.^{23–25} Pada pasien dengan disfungsi ginjal, protepeksi dengan enzim pengubah angiotensin inhibitor atau penghambat reseptor angiotensin II dapat menurunkan proteinuria dan perkembangan penyakit ginjal yang lambat. Pasien dengan sedimen urin aktif, hematuria, hipertensi, hipokomplementemia, insufisiensi ginjal dengan laju filtrasi glomerulus yang tertekan, atau tanda dan gejala yang menunjukkan penyakit vaskulitis dapat terjadi. memerlukan rujukan ke ahli nefrologi pediatrik dan biopsi ginjal (Leung K, 2017).

II.1.8. Komplikasi

Proteinuria dapat menyebabkan kerusakan ginjal dengan mekanisme sebagai berikut (Hogg dkk, 2000):

- a. Obstruksi tubulus ginjal oleh sedimen protein
- b. Pelepasan enzim lisosomal ke dalam sitoplasma tubulus ginjal
- c. Efek langsung sitotoksik karena ikatan besi yang disaring ke dalam tubulus dengan transferin, atau efek tidak langsung akibat sintesis metabolit oksigen reaktif.
- d. Aktivasi *cascade* komplemen jalur alternative oleh tubulus proximal
- e. Iskemia tubulus setelah pelepasan molekul vasokonstriktor.
- f. Fibrosis intestinal ginjal karena proteinuria mengaktifasi pelepasan faktor-faktor fibrosis dari sel ginjal.
- g. Aktifasi reaksi inflamasi yang diinduksi oleh filtrasi sitokin atau kemokin.

- h. Filtrasi atau pembentukan antigen baru yang berfungsi sebagai sel penyaji antigen dan menyebabkan respon seluler.

II.2. Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik (SN) adalah keadaan klinis yang ditandai dengan gejala : proteinuria masif ($>40 \text{ mg/m}^2\text{LPT/jam}$ atau 50 mg/kg/hari atau 300 mg/dL atau rasio protein/kreatinin urine sewaktu 2 mg/mg atau proteinuria dengan dipstik +3 dan hipoalbuminemia ($2,5 \text{ g/dL}$), edema, dan dapat disertai hiperkolesterolemia $> 200 \text{ mg/dL}$. (UKK Nefrologi PP IDAI, 2017). Hematuria dan hipertensi hanya ditemukan pada beberapa kasus. Angka kejadian sindrom nefrotik pada anak berkisar 2-7 kasus dari 100.000 anak yang berusia kurang dari 16 tahun. (Sambas DR, 2017)

Sindrom nefrotik terjadi akibat gangguan fungsi glomerulus yang disebabkan oleh penyakit sistemik maupun akibat perubahan histologi pada ginjal. Ditandai oleh adanya kebocoran filtrasi protein oleh glomerulus sehingga ginjal tidak dapat menahan keluarnya protein ke dalam urin (proteinuria), hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia dan edema generalisata. (Bagga dan Mantan, 2005; Talaat Hs et al, 2013)

Berdasarkan responnya terhadap pengobatan kortikosteroid, sindrom nefrotik dibagi dalam kelompok sindrom nefrotik sensitif steroid dan sindrom nefrotik resisten steroid. (Talaat Hs et al, 2013)

Sindrom nefrotik lesi minimal biasanya sensitif steroid (SNSS), sedangkan sindrom nefrotik lesi nonminimal biasanya resisten steroid (SNRS). Gambaran histopatologik merupakan baku emas untuk

menentukan diagnosis, tetapi jarang dilakukan karena bersifat invasif. (Wisata L et al, 2010)

Sindrom nefrotik dikatakan sensitif steroid bila pada pengobatan sindrom nefrotik menggunakan steroid dosis penuh (*full dose*), maka remisi akan terjadi dalam 4 minggu atau kurang. Sindrom nefrotik resisten steroid bila pada pengobatan sindrom nefrotik menggunakan steroid dosis penuh (*full dose*) dan remisi tidak tercapai dalam 4 minggu. Remisi merupakan suatu keadaan dimana proteinuria negatif selama tiga hari berturut-turut dalam satu minggu. (Noer MS et al, 2011)

HIPOALBUMINEMIA

Hipoalbuminemia disebabkan oleh hilangnya albumin melalui urin dan peningkatan katabolisme albumin di ginjal. Sintesis protein di hati biasanya meningkat (namun tidak memadai untuk mengganti kehilangan albumin dalam urin), tetapi mungkin normal atau menurun.

EDEMA

Edema pada sindrom nefrotik dapat diterangkan dengan teori *underfill* dan *overflow*. Teori *underfill* menjelaskan bahwa hipoalbuminemia merupakan faktor terjadinya edema pada sindrom nefrotik. Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma sehingga cairan berpindah dari intravaskuler ke jaringan interstitial dan terjadi edema. Akibat penurunan tekanan onkotik plasma dan pergeseran cairan plasma terjadi hipovolemia dan ginjal melakukan kompensasi dengan meningkatkan retensi natrium dan air. Mekanisme kompensasi ini

akan memperbaiki volume intravaskuler tetapi juga akan mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut. (Husein Alatas, 2002)

Teori *overflow* menjelaskan bahwa retensi natrium adalah defek renal utama. Retensi natrium oleh ginjal menyebabkan cairan ekstraseluler meningkat sehingga terjadi edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal akan menambah retensi natrium dan edema akibat teraktivasinya sistem renin-angiotensin-aldosteron terutama hormon aldosteron yang akan mempengaruhi sel-sel tubulus ginjal untuk mengabsorpsi ion natrium sehingga ekskresi natrium akan menurun. Stimulasi renin-angiotensin, aktivasi aldosteron dan hormon antidiuretik akan mengaktifasi terjadinya hipertensi. Selain itu terjadi peningkatan aktivitas saraf simpatik dan konsentrasi katekolamin yang menyebabkan tahanan atau resistensi vaskuler glomerulus meningkat, hal ini mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus sehingga ekskresi natrium akan menurun. (Husein Alatas, 2002)

HIPERLIPIDEMIA

Pada sindrom nefrotik, kolesterol serum, *very low density lipoprotein (VLDL)*, *low density lipoprotein (LDL)* dan trigliserida meningkat sedangkan *high density lipoprotein (HDL)* dapat meningkat, normal atau menurun. Hal ini disebabkan peningkatan sintesis lipid di hepar dan penurunan katabolisme di perifer. Peningkatan sintesis lipoprotein distimulasi oleh penurunan albumin serum. Katabolisme yang menurun

disebabkan adanya lipoprotein lipase yang diekskresi dalam urin akibat kerusakan nefron. (Keddis MT et al, 2007).

Diagnosis sindrom nefrotik ditegakkan berdasarkan 4 gejala klinik yang khas, yaitu:

1. Proteinuria masif atau proteinuria nefrotik

Proteinuria ditegakkan dengan menghitung ekskresi protein dalam urin. Bila dalam urin terdapat protein $>40\text{mg}/\text{m}^2\text{LPB}/\text{jam}$ atau $>50\text{mg}/\text{kgBB}/24\text{ jam}$ atau rasio albumin/kreatinin pada urin sewaktu $>2\text{mg}/\text{mg}$ atau pada pemeriksaan urin dispstik $> +2$. (Noer MS et al, 2011 ; Keddis MT et al, 2007; Syarifuddin R, 2009; Bhimma Rajendra,2014).

2. Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia ditegakkan bila albumin darah $<2,5\text{ gr}/\text{dl}$. Pada sindrom nefrotik, retensi cairan dan edema baru akan terlihat apabila kadar albumin plasma turun dibawah $2,5\text{ g}/\text{dl}$. (Noer MS et al, 2011; Keddis MT et al, 2007; Syarifuddin R, 2009).

3. Edema

Edema merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada sindrom nefrotik. Edema dapat ringan hingga berat. Edema dapat dijumpai pada kelopak mata yang bertambah bila pasien berbaring terutama pada pagi hari saat bangun pagi dan pada extremitas yang bertambah saat siang hari. Cairan juga terdapat pada ruang-ruang interstitial dan bermanifestasi sebagai: efusi pleura, efusi perikardium dan ascites.

Edema dapat terjadi di bawah kuku yang tampak sebagai garis putih paralel pada kuku. Pada edema yang berat dapat dijumpai edema anasarka, berupa pitting edema pada extremitas, edema pada wajah, ascites dan edema pada genitalia. (Keddis MT et al, 2007; Bhimma Rajendra,2014).

4. Hiperlipidemia

Pada pasien sindrom nefrotik idiopatik mengalami hiperkolesterolemi (kolesterol serum lebih dari 200 mg/dl). Akibat hipoalbuminemia, sel-sel hepar akan terpacu untuk membuat albumin sebanyak-banyaknya. Bersamaan dengan sintesis albumin ini, sel-sel hepar juga akan membuat VLDL. Dalam keadaan normal VLDL diubah menjadi LDL oleh lipoprotein lipase. Tetapi pada sindrom nefrotik, aktifitas enzim ini terhambat oleh adanya hipoalbuminemia dan tingginya kadar asam lemak bebas. Di samping itu menurunnya aktifitas lipoprotein lipase ini disebabkan pula oleh rendahnya kadar apolipoprotein plasma sebagai akibat keluarnya protein ke dalam urin. Jadi hiperkolesterolemia ini tidak hanya disebabkan oleh produksi yang berlebihan tetapi juga akibat gangguan katabolisme fosfolipid. (Syarifuddin R,2009)

Selain keempat gejala di atas pada sindrom nefrotik juga dapat ditemukan: (Bhimma Rajendra,2014)

1. Peningkatan ureum dan kreatinin. Kasus ini ditemukan pada 30-40% pasien dengan sindrom nefrotik, biasanya ditemukan pada keadaan hipovolemia

2. Trombositosis. Pada sindrom nefrotik dapat dijumpai nilai trombosit 500.000-1.000.000 dan merupakan faktor risiko terjadinya hiperkoaguabilitas dan trombosis.
3. Hipernatremia. Pada sindrom nefrotik hipernatremia terjadi akibat hipovolemia yang menstimulasi pelepasan antidiuretik hormon (ADH).

Komplikasi pada sindrom nefrotik dapat timbul akibat penyakit sindrom nefrotik maupun sekunder akibat pengobatan. Pada anak dengan sindrom nefrotik sekunder komplikasi dapat timbul akibat penyakit dasarnya. (Bhimma Rajendra,2014; Park Se Jin, 2011)

Tatalaksana

Anak dengan manifestasi klinis SN pertama kali, sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orangtua. (Partini P Trihono, 2012)

Pada sindrom nefrotik idiopatik, kortikosteroid merupakan pengobatan awal, kecuali bila ada kontraindikasi. Jenis steroid yang diberikan adalah prednison atau prednisolon. (Partini P Trihono et al, 2012, Syarifuddin R, 2009)

II.3. Protein Urin 24 jam

Melakukan pemeriksaan terhadap kadar yang tepat dari kandungan urin, itu lebih penting dari pada hanya sekedar mengetahui unsur yang terdapat di dalamnya. Perlu kewaspadaan terhadap masalah waktu guna

untuk mendapatkan hasil kuantitatif yang akurat. Banyak substansi yang dihasilkan pada variasi diurnal seperti katekolamin, 17- hydroxysteroid dan elektrolit yang mana konsentrasinya menurun pada pagi hari dan terjadi peningkatan konsentrasi pada siang hari. Selain perubahan konsentrasi yang terjadi oleh karena variasi diurnal, ada juga perubahan akibat aktifitas sehari-hari seperti exercise, makanan (proteins intake) dan metabolisme tubuh, oleh karena itulah pemeriksaan urin 24 jam merupakan gold standard.

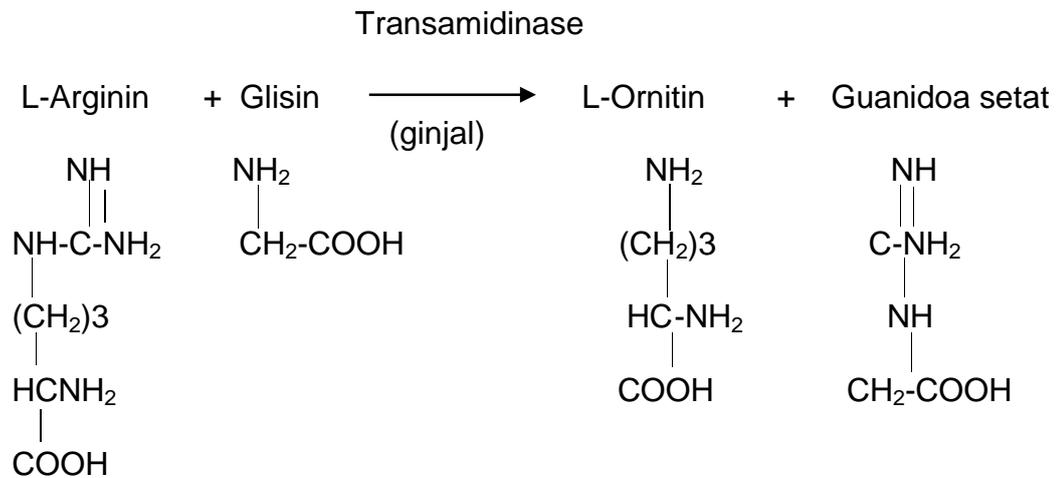
Untuk mendapatkan hasil spesimen yang akurat, pasien harus memulai dan mengakhiri periode pengumpulan urin dengan kandung kemih yang kosong. Sebelumnya pasien harus diberitahu untuk memulai mengumpulkan urin pada waktu atau jam yang telah ditetapkan dengan membuang urin pertamanya lebih dulu ke toilet dan kemudian menampung semua urin yang dikemihkan untuk dikumpulkan sampai 24 jam kemudian, sampai tepat pada jam yang sama sejak dikumpulkan. Perlu mempersiapkan pasien dengan instruksi tertulis dan menjelaskan prosedur pengumpulan urin, dengan menyiapkan wadah yang tepat. Semua spesimen harus didinginkan pada suhu 2-8°C selama periode pengumpulan. Namun demikian, metode ini terkenal karena ketidaknyamanannya dan ketidaktepatan yang terlibat dalam mengumpulkan sampel urin 24 jam (Chang C, 2016).

II.4. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme keratin otot, keratin fosfat (protein), disintesis dalam hati, ditemukan dalam otot rangka dan darah yang direaksikan oleh ginjal ke dalam urin. Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total daripada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein walaupun keduanya menimbulkan efek. (Riswanto, 2010)

Menurut Banerjee (2005), kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin. Kreatin memiliki berat molekul 113 Dalton. Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan di reabsorpsi di tubular. Kreatinin plasma disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan.

Secara kimiawi, kreatinin merupakan derivat dari kreatin. Biosintesis kreatin sendiri juga berasal dari glisin, dan metionin. Pemindahan gugus guanidine dari arginin kepada glisin, yang membentuk senyawa guanidoasetat (glikosiamina), berlangsung di dalam ginjal dan tidak terjadi di hati atau otot jantung. Sintesis kreatin diselesaikan lewat reaksi metilasi guanidoasetat oleh senyawa S-adenosilmetionin di hati. (Hardjasmita, 2004)



Gambar 6. Awal sintesis kreatinin di ginjal

Keterangan: Awal sintesis kreatin berlangsung di ginjal melalui reaksi transamidinase antara arginine (senyawa donor gugus amida) dan glisin (senyawa reseptor gugus amida) menghasilkan guanidoasetat (glukosiamina) yang ditransfer ke hati.

Sumber: Daouk RK, *Creatine and Creatinine Metabolism*, Juli 2010

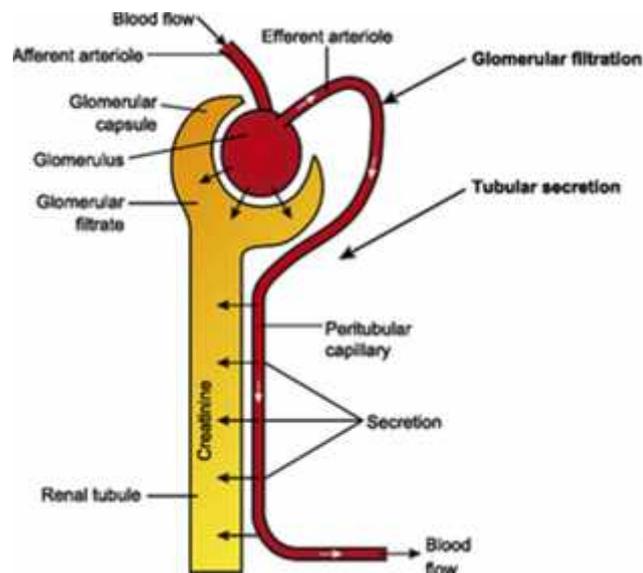
Kreatinin dikeluarkan peredarannya dari darah oleh ginjal. Hampir tidak ada sama sekali reabsorpsi kreatinin yang dilakukan ginjal. Jika filtrasi yang dilakukan glomerulus berkurang, maka kadarnya di darah akan tinggi. Sehingga kadar kreatinin di darah dan urin dapat dipakai untuk menghitung *creatinine clearance*, sekaligus GFR (*Glomerulus Filtration Rate*).

Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proximal ginjal. Berat molekulnya kecil sehingga dapat secara bebas masuk dalam filtrat glomerulus. Kreatinin yang diekskresi dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga

jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh dan relatif stabil pada individu sehat. (Levey, 2003; Remer et al, 2002; Henry, 2001).

Kreatinin terutama ditemukan di jaringan otot (sampai dengan 94%). Kreatin dari otot diambil dari darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hati. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginine dan glisin. Menurut salah satu penelitian *in vitro* kreatin secara hampir konstan akan diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1 % per hari. Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan dan tidak ada mekanisme reuptake oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot diekskresi lewat ginjal sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan filtrasi glomerulus walaupun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang merupakan baku emas pemeriksaan laju filtrasi glomerulus. Meskipun demikian, sebagian (16%) dari kreatinin yang terbentuk dalam otot akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Sebagian kreatinin juga dibuang lewat jalur intestinal dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri usus. Kreatininase bakteri akan mengubah kreatinin menjadi kreatin yang kemudian akan masuk kembali ke darah (*enteric cycling*). Produk degradasi kreatinin lainnya ialah 1-metilhidantoin, sarkosin, urea, metilamin, gliksilat, glikolat, dan metilguanidin (Siregar CT, 2009).

Mekanisme kreatinin dalam tubuh ini menyebabkan ekskresi kreatinin tidak benar-benar konstan dan mencerminkan filtrasi glomerulus, walaupun pada orang sehat tanpa gangguan fungsi ginjal, besarnya degradasi dan ekskresi ekstrarenal kreatinin ini minimal dapat diabaikan (Wyss,2000).

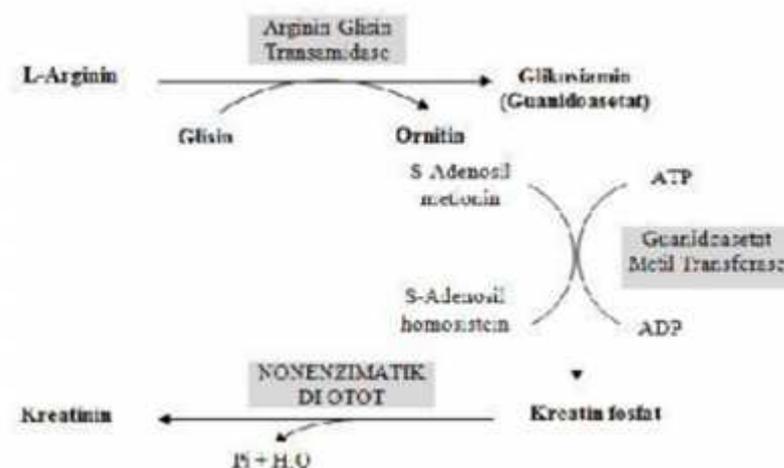


Gambar 7. Representasi skematis eliminasi ginjal kreatinin dan transporter yang diketahui mengangkut kreatinin in vitro (Chu X, 2016).

Dalam keadaan normal ekskresi kreatinin bervariasi menurut umur dan jenis kelamin. Untuk kedua jenis kelamin pada bayi kira-kira 14 mg/kgBB/hari dan yang >1 tahun kira-kira 20 mg/kgBB/hari. Sesudah 12 tahun, ekskresi kreatinin sedikit meningkat pada anak laki-laki yaitu 25 mg/kgBB/hari dan anak perempuan 22 mg/kgBB/hari (Eknoyan, 2003).

Koefisien kreatinin menyatakan ekskresi kreatinin dalam 24 jam (dalam mg) dibanding dengan berat badan (dalam kg). Karena besaran koefisien kreatinin konstan untuk satu individu, koefisien kreatinin dapat

digunakan untuk mengetahui apakah suatu sampel urin benar merupakan urin yang dikumpulkan 24 jam. Ekskresi kreatinin dalam urin berkurang pada keadaan kelaparan dan atrofi otot dan meningkat bila terjadi peningkatan katabolisme jaringan seperti demam. (Murray et al,2006). Beberapa obat yang dapat menghambat sekresi kreatinin melalui tubulus proximal adalah simetidin, trimethoprim, pirimetamin, dan salisilat. Pemberian simetidin 1200 mg pada orang dewasa akan menghambat sekresi kreatinin oleh tubulus (Remer dkk, 2002).



Gambar 8. Tahapan biosintesis dan metabolisme kreatinin (Murray et al., 2006)

Keterangan :

Di hati terjadi reaksi transmetilasi senyawa guanidoasetat oleh S-adenosil-metionin (sebagai senyawa gugus metil) yang dikatalisis oleh enzim transmetilasi dan menghasilkan kreatin dan S-adenosil-homosistein. Kemudian ditransportasikan ke jaringan otot yang merupakan tempat dari 98% total kreatin tubuh. Dalam otot rangka kreatin akan mengalami fosforilasi oleh enzim kreatin fosfokinase membentuk fosfokreatinin. Kreatinin dan fosfokreatinin di otot secara nonenzimatis dikonversi pada laju yang hampir stabil (2% dari total kreatinin per hari) menjadi kreatinin yang berdifusi keluar dari sel dan diekskresikan oleh ginjal ke dalam urin.

II. 5. Rasio protein/kreatinin urin

Rasio protein/kreatinin urin merupakan salah satu metode pemeriksaan urin secara kuantitatif. Format Rasio protein/kreatinin urin merupakan hasil bagi antara protein urin dengan kreatinin urin dengan satuan mg/gr kreatinin. Protein dirasioikan dengan kreatinin adalah selain untuk mengurangi masalah variabilitas volume dan konsentrasi urin, protein dan kreatinin mencerminkan fungsi ekskresi ginjal dan kadar kreatinin relatif stabil diekskresikan walaupun jumlah urin sedikit atau banyak.

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) merekomendasikan pemeriksaan penunjang ratio protein terhadap kreatinin dengan urin pertama pada pagi hari atau urin sewaktu pada semua pasien penyakit ginjal. Tingkat kreatinin urin diukur, dan rasio protein terhadap kreatinin urin dihitung untuk mengoreksi variasi dalam sampel urin. Rasio protein dan kreatinin terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima dibandingkan dengan pengujian protein urin 24 jam standar (Chang C, 2016). *Roger A. Rodby, MD* dkk dari George Washington University, Washington, DC tahun 1995 melakukan penelitian, bahwa pengukuran rasio protein/kreatinin urin dapat digunakan untuk memprediksi proteinuria pada pasien Nefropati diabetik. *Ayman M. Wahbeh* dkk dari University of Jordan tahun 2009 telah membuktikan adanya korelasi yang baik antara PCR dan ekskresi protein urin 24 jam pada pasien Nefropati diabetik. *Derhaschnig* dkk tahun 2002 melakukan

penelitian terhadap pasien hipertensi, ditemukan rasio protein/kreatinin urin dengan sensitivitas 87.8%, spesifisitas 89.3%, positif prediktif value (PPV) 29.3% dan negatif prediktif value (NPV) 96.2%. *Ahwaz*, Iran tahun 2008 melaporkan bahwa adanya korelasi yang significant antara spot protein/kreatinin urin dan protein urin 24 jam pada wanita dengan preeclampsia ($P < 0.001$). *BK Yadav dkk* dari Purbanchal University, Kathmandu, Nepal tahun 2010 melaporkan bahwa terdapat korelasi yang sangat baik antara spot rasio protein/kreatinin urin dengan protein urin 24 jam pada pasien Nefropati Diabetik dengan sensitivitas 96.65% dan spesifisitas 74,4%.

Mengutip pedoman KDIGO tentang glomerulonefritis (GN): saat ini tidak ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan pengumpulan urin 24 jam, dengan waktu yang lebih pendek atau tepat untuk proteinuria dalam pengelolaan GN. Sebaliknya, pedoman non-nefrologi: misalnya, pedoman American College of Rheumatology untuk lupus nefritis merekomendasikan bahwa rasio protein urin / kreatinin spot $> 0,5$ dapat menggantikan untuk pengukuran protein 24 jam. Pada penelitian *Rydzewska-Rosołowska*, tidak ada korelasi dengan BMI atau penggunaan glukokortikoid, 2 faktor yang juga mempengaruhi kreatinin dan ekskresi. (*Rydzewska-Rosołowska*, 2019)

Meskipun langkah-langkah ini dimaksudkan untuk menstabilkan pemeriksaan proteinuria, rasio protein/kreatinin dari koleksi urin 3 jam berurutan selama 3 hari sangat bervariasi. Sebagai contoh, spot rasio

protein/kreatinin berkisar antara sekitar 3.0 hingga 9.0. Karena variabilitas jam ke jam yang melekat pada rasio protein/kreatinin ini, pengumpulan urin dalam jangka waktu pendek (misalnya, pengumpulan spot) mengungkapkan variabilitas rasio protein/kreatinin ini, sedangkan koleksi panjang (mis. Dimaksudkan dalam 24 jam) menyembunyikan variabilitas rasio protein/kreatinin ini karena rasio protein/kreatinin dari pengumpulan sampel panjang adalah rata-rata terintegrasi dari rasio protein/kreatinin seluruh pengumpulan sampel. Berkenaan dengan mekanisme variabilitas rasio protein/kreatinin, Koopman menunjukkan bahwa perubahan rasio protein/kreatinin terkait dengan perubahan dalam tingkat ekskresi protein, bukan laju ekskresi kreatinin. Juga, pasien Koopman tidak menerima obat-obatan, menjalani diet konstan, dan sepenuhnya beristirahat di tempat tidur. Oleh karena itu, rasio protein/kreatinin yang tidak dapat diandalkan tidak dijelaskan dengan terapi steroid atau, diet, atau olahraga lainnya. Selain itu, ACCESS adalah uji coba multicenter dengan protokol standar untuk pengumpulan dan penanganan spesimen, dan laboratorium pusat untuk pengujian. Akhirnya, hasil rasio protein/kreatinin dianggap independen dari apakah spesimen terkonsentrasi atau diencerkan, karena setiap perubahan volume urin akan mempengaruhi konsentrasi protein urin dan kreatinin secara proporsional (Shidham G, 2018).

Pada penelitian Kobayasi S (2019), rasio protein kreatinin urin adalah estimasi nilai 24 jam proteinuria yang dapat diandalkan pada pasien dengan nefropati IgA. Sebaliknya, ada perbedaan yang cukup

besar antara jumlah ekskresi protein urin harian berdasarkan sampel urin 24 jam dan yang dihitung dari rasio protein kreatinin urin pada pasien dengan sindrom nefrotik. Pada penelitian Aini H (2016) ada yang kuat signifikan positif korelasi antara rasio protein / kreatinin urin dan kadar protein urin 24 jam pada lupus nephritis, jadi dianjurkan untuk menggunakan rasio protein / kreatinin urin, sebagai alternatif pemeriksaan kuantitatif pada lupus nefritis.

Ruggenti dkk, dalam penelitian mereka yang dirancang untuk membandingkan faktor-faktor yang berbeda untuk memprediksi risiko perkembangan gagal ginjal, mengamati korelasi antara rasio protein / kreatinin urin dan Protein 24 jam di semua derajat proteinuria, yang menurun seiring rasio protein / kreatinin urin meningkat. Studi mereka menyimpulkan bahwa rasio protein / kreatinin urin memperkirakan risiko perkembangan gagal ginjal dengan lebih presisi daripada Protein 24 jam. Pada pasien dengan glomerulopati primer, Morales dkk. juga mendeteksi penurunan korelasi ini, dan mereka mendefinisikan titik cut-off terbaik untuk menentukan rentang nefrotik sebagai rasio protein / kreatinin urin 3.5 (mempertimbangkan Protein 24 jam sebagai referensi standar). (Montero N, 2012)

Ekskresi kreatinin urin dapat bervariasi pada bayi baru lahir dan urin dapat dipengaruhi oleh kondisi hidrasi-dehidrasi pasien. Untuk menghindari masalah variabilitas dalam ekskresi kreatinin dengan membandingkan kurva ROC, mereka menyimpulkan bahwa rasio protein-

kreatinin lebih unggul daripada rasio protein-osmolalitas dalam memprediksi proteinuria abnormal pada anak-anak (HoomanN, 2005).

Meskipun rasio protein-kreatinin menunjukkan korelasi yang baik dengan proteinuria / hari, rasio protein-kreatinin menjadi lebih besar dari proteinuria / hari pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus yang sangat berkurang. Pada penelitian Park Y (2009), Koefisien korelasi antara Ccr ($70,1 \pm 44,5$ ml / min / $1,73$ m²) dan jumlah total dari kreatinin dalam urin 24 jam ($14,3 \pm 4,25$ mg / kg / hari) $r = 0,702$ ($P < 0,001$).

Rasio protein/kreatinin urin tergantung pada produksi dan ekskresi kreatinin, yang dapat bervariasi untuk setiap kondisi tubuh anak. Sebagai contoh, rasio akan meningkat pada anak-anak dengan massa otot yang rendah atau gizi buruk, karena tingkat ekskresi kreatinin yang rendah. Terlepas dari keterbatasan ini, rasio protein-kreatinin urin adalah alat yang sangat berguna untuk kuantifikasi proteinuria pada anak-anak (Jang KM, 2017).

II. 6 KERANGKA TEORI

