

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**

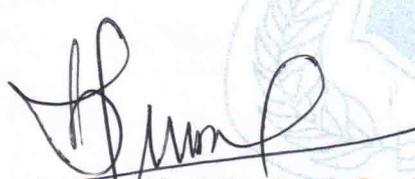
Disusun dan diajukan oleh :

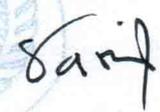
HERNIATI H. ALIMADONG

Nomor Pokok : C110214106

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

Menyetujui :
Komisi Penasihat,

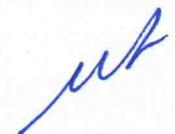

Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)
Ketua


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

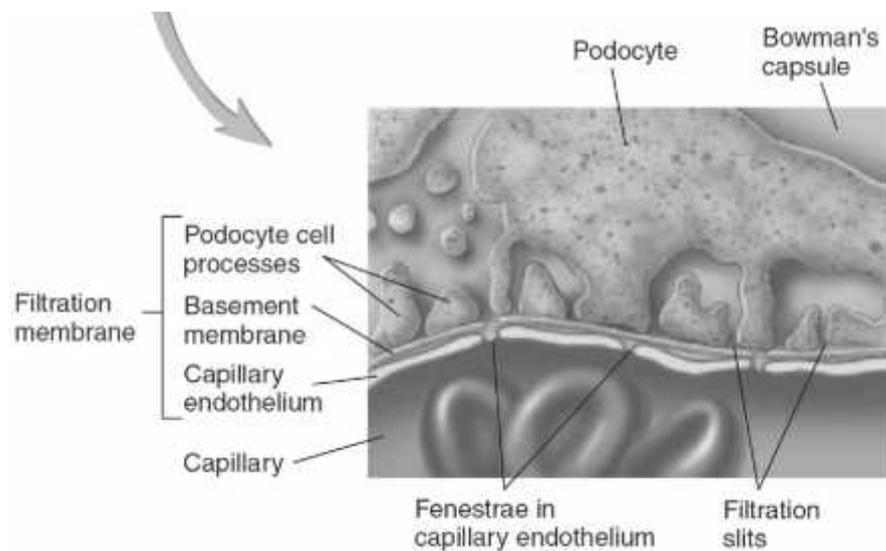
Dalam kondisi normal, protein dengan berat molekul tinggi dalam plasma (mis., Albumin dan globulin) tidak dapat melewati membran filtrasi karena efek dari barier ukuran dan barier pengisian membran filtrasi kapiler glomerulus. Protein dengan berat molekul rendah (misalnya, 2-mikroglobulin (2-M), 1-mikroglobulin (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.

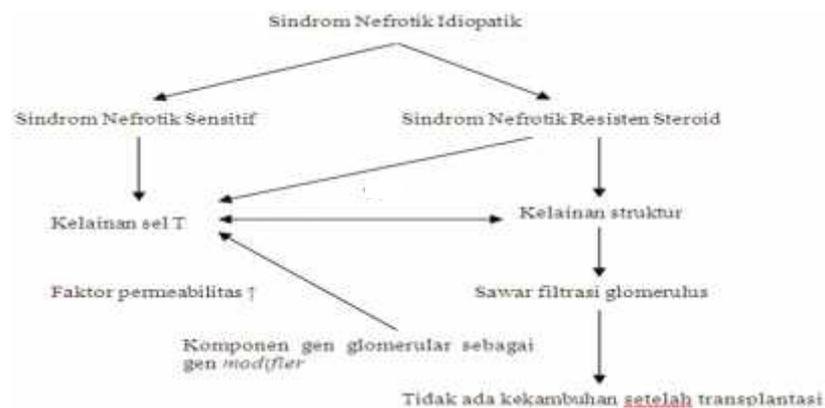
Permeabilitas pembuluh darah yang meningkat merupakan salah satu ciri khas dari sepsis. Di ginjal, permeabilitas vaskular diatur secara ketat oleh 'glomerular filtration barrier', yang terdiri dari endotel glomerulus, podosit, selaput basement sela dan glikokaliks terkait. Pasien dengan sepsis terbukti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

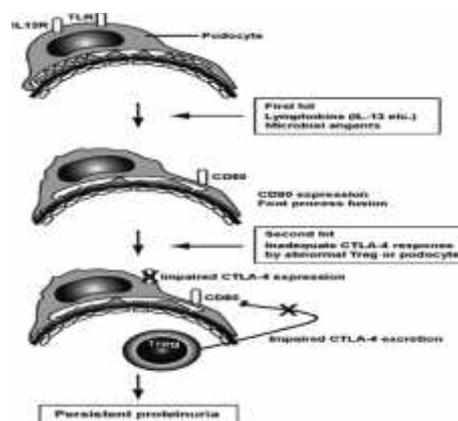


Gambar 2. Mekanisme Dasar proteinuria pada Sindrom Nefrotik Idiopatik

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

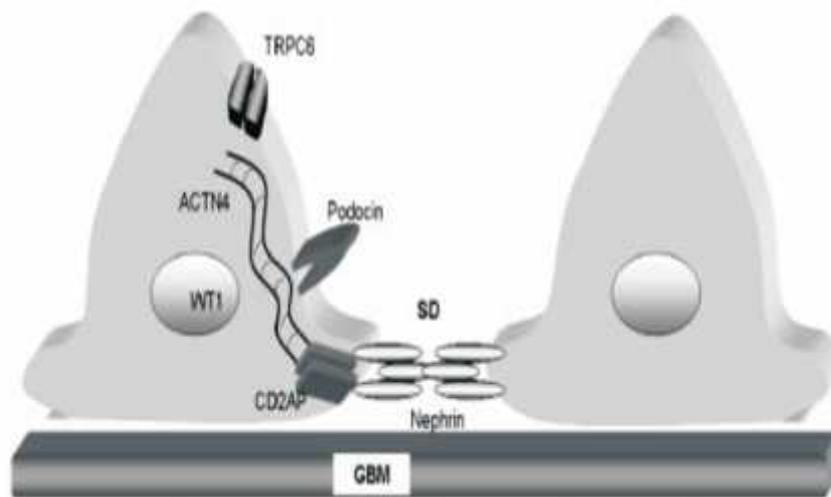
Antigen yang masuk ke sirkulasi menimbulkan antibodi sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang larut (*soluble*) dalam darah. *Soluble* antigen-antibodi ini kemudian menyebabkan sistem komplemen dalam tubuh bereaksi sehingga komplemen C₃ akan bersatu dengan *soluble* antigen-antibodi membentuk deposit 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).

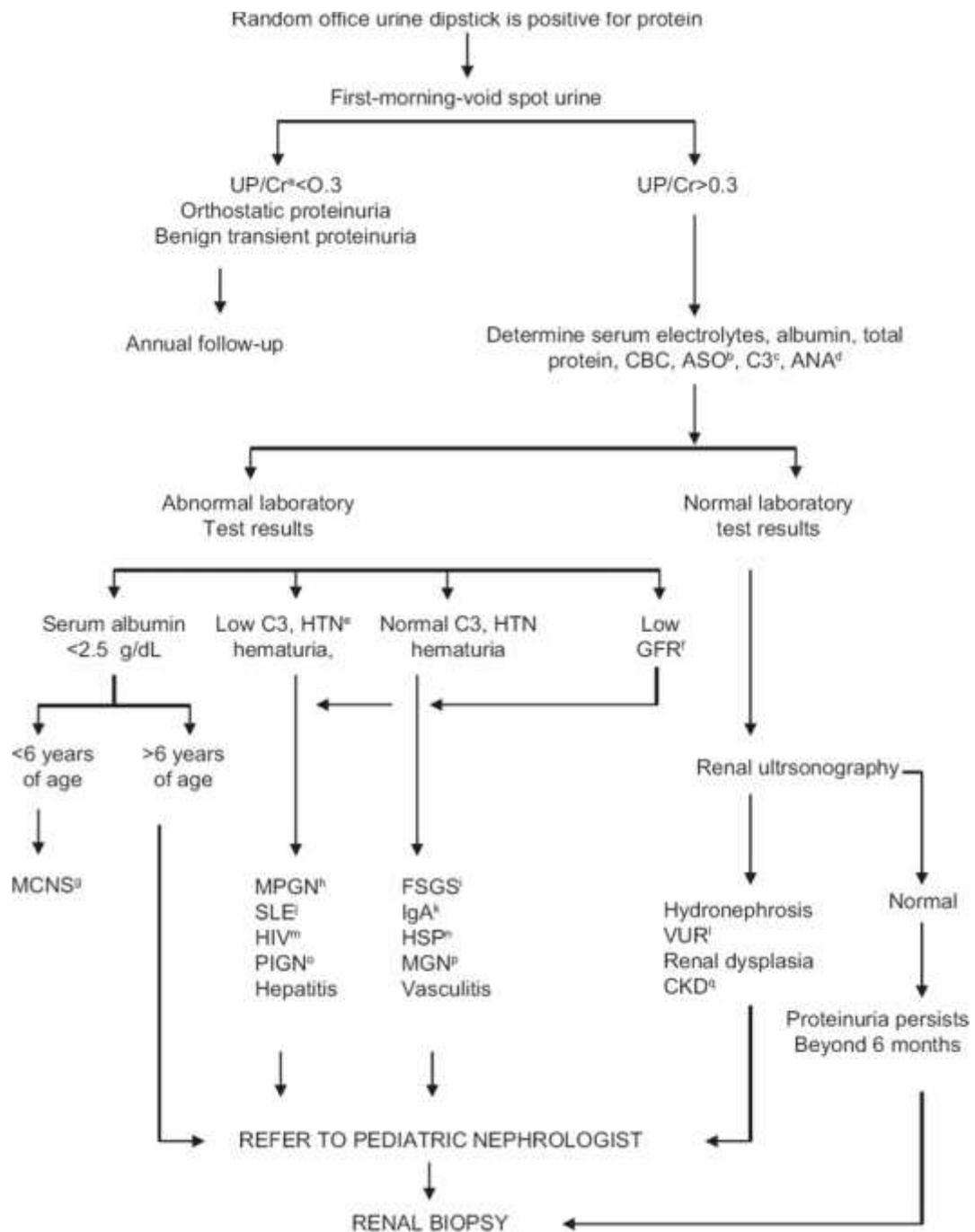
Temuan pemeriksaan urin sangat penting dalam menentukan arah kerja lebih lanjut. Seringkali temuan urin dari hematuria, proteinuria atau keduanya mungkin merupakan tanda pertama penyakit glomerulus. Asal sel darah merah glomerular didukung oleh temuan sel darah merah dysmorphic, acanthocytes, dan proteinuria. 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 (kolestrol serum lebih dari 200 mg/dl). Akibat hipoalbuminemia, sel-sel hepar akan terpacu untuk membuat albumin sebanyak-banyaknya. Bersamaan dengan sistesis 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.

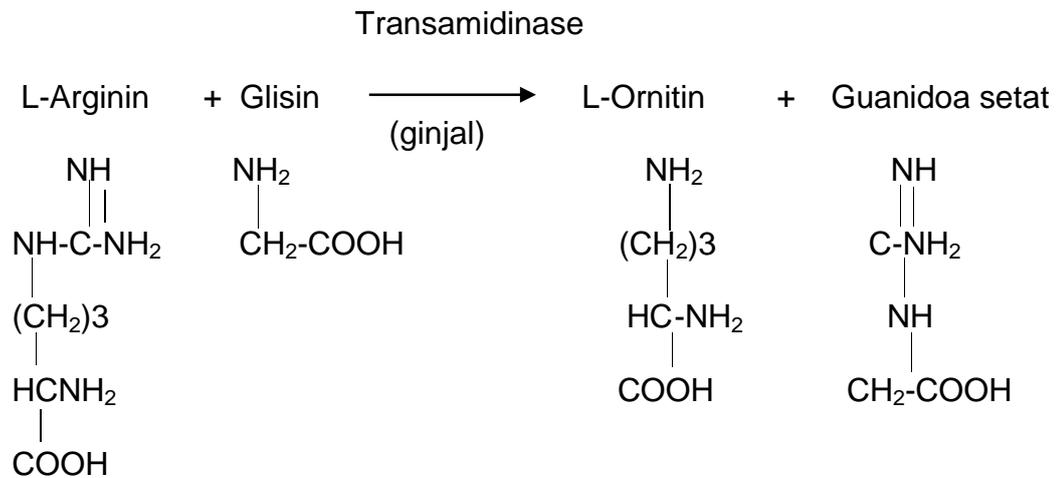
Untuk mendapatkan hasil spesimen yang akurat, pasien harus memulai dan mengakhiri periode pengumpulan urin dengan kandung kemih yang kosong. Sebelumnya pasien harus diberitahu untuk memulai mengumpulkan urin pada waktu atau jam yang telah ditetapkan dengan membuang urin pertamanya lebih dulu ke toilet 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

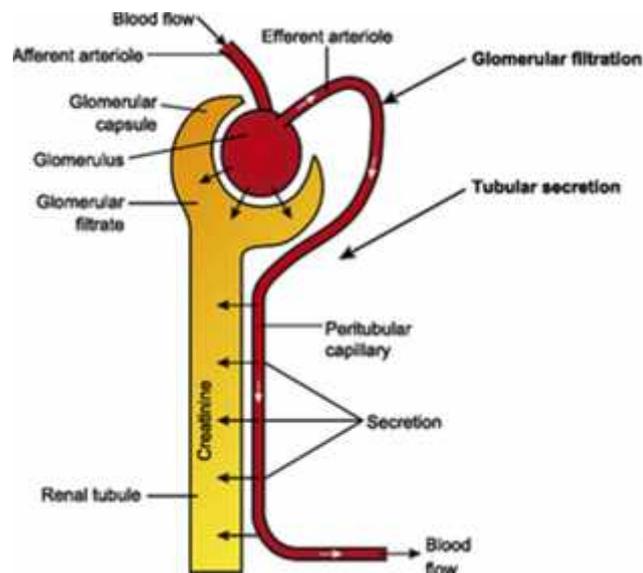
Kreatinin dikeluarkan peredarannya dari darah oleh ginjal. Hampir tidak ada sama sekali reabsorpsi kreatinin yang dilakukan ginjal. Jika filtrasi yang dilakukan glomerulus berkurang, maka kadarnya di darah akan tinggi. Sehingga kadar kreatinin di darah dan urin dapat dipakai untuk menghitung *creatinine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

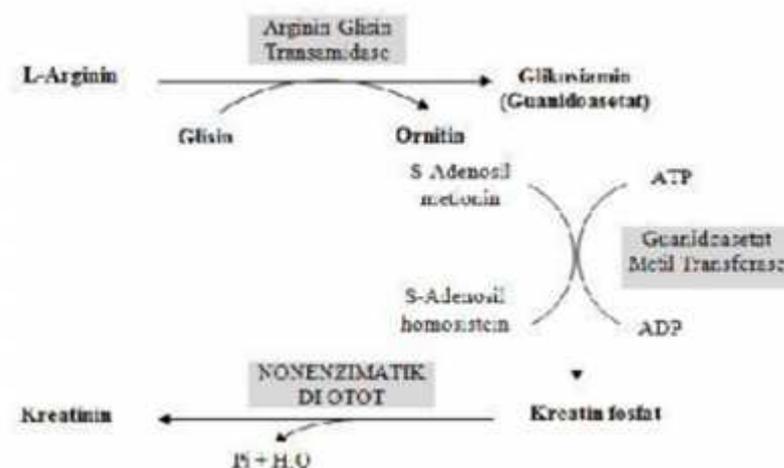


Gambar 7. Representasi skematis eliminasi ginjal kreatinin dan transporter yang diketahui mengangkut kreatinin in vitro (Chu X, 2016).

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-Rosolowska, tidak ada korelasi dengan BMI atau penggunaan glukokortikoid, 2 faktor yang juga mempengaruhi kreatinin dan ekskresi. (Rydzewska-Rosolowska, 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)

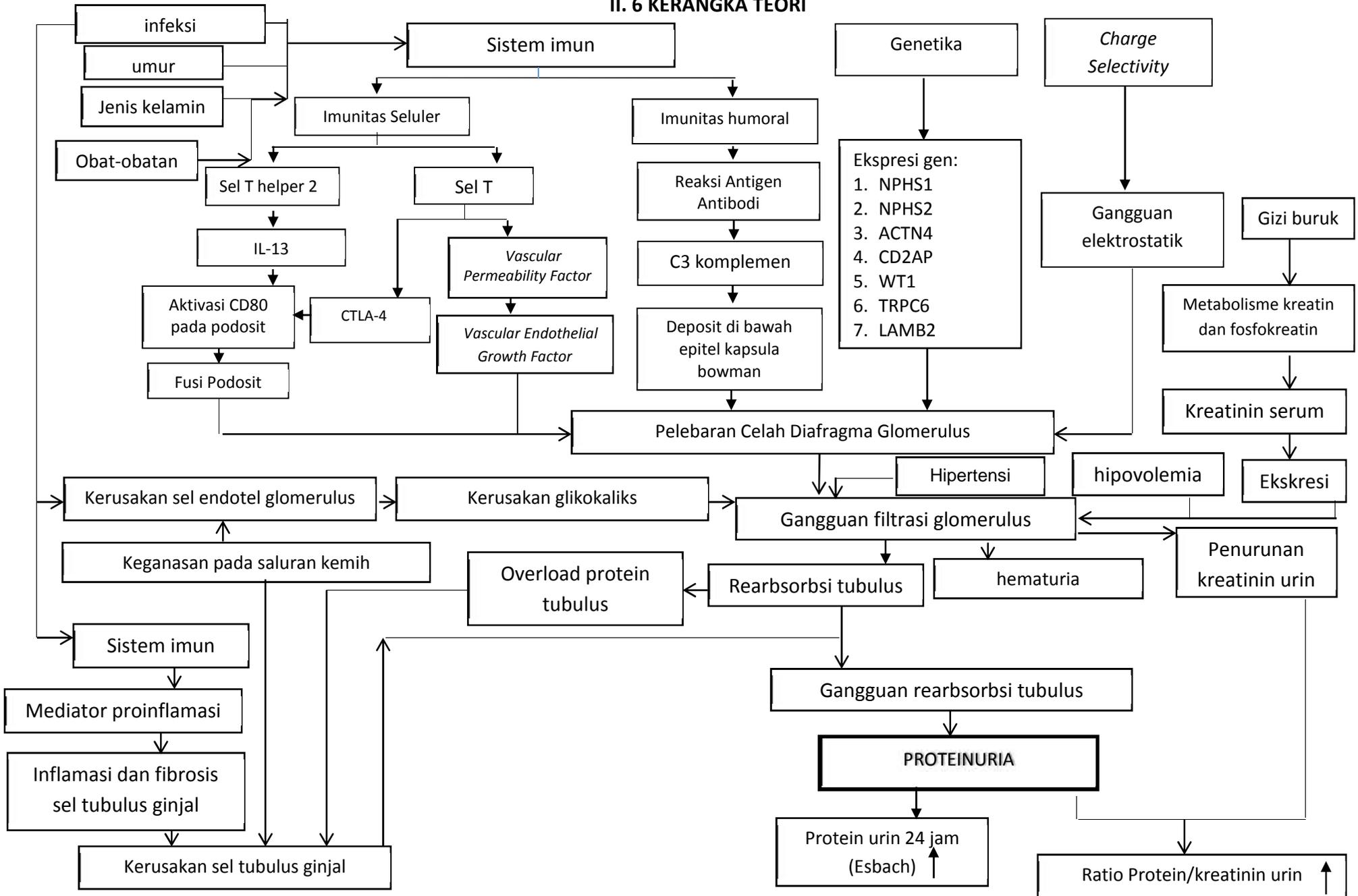
Ekskresi kreatinin urin dapat bervariasi pada bayi baru lahir dan urin dapat dipengaruhi oleh kondisi hidrasi-dehidrasi pasien. Untuk menghindari masalah variabilitas dalam ekskresi kreatinin dengan membandingkan kurva ROC, mereka menyimpulkan bahwa rasio protein-

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

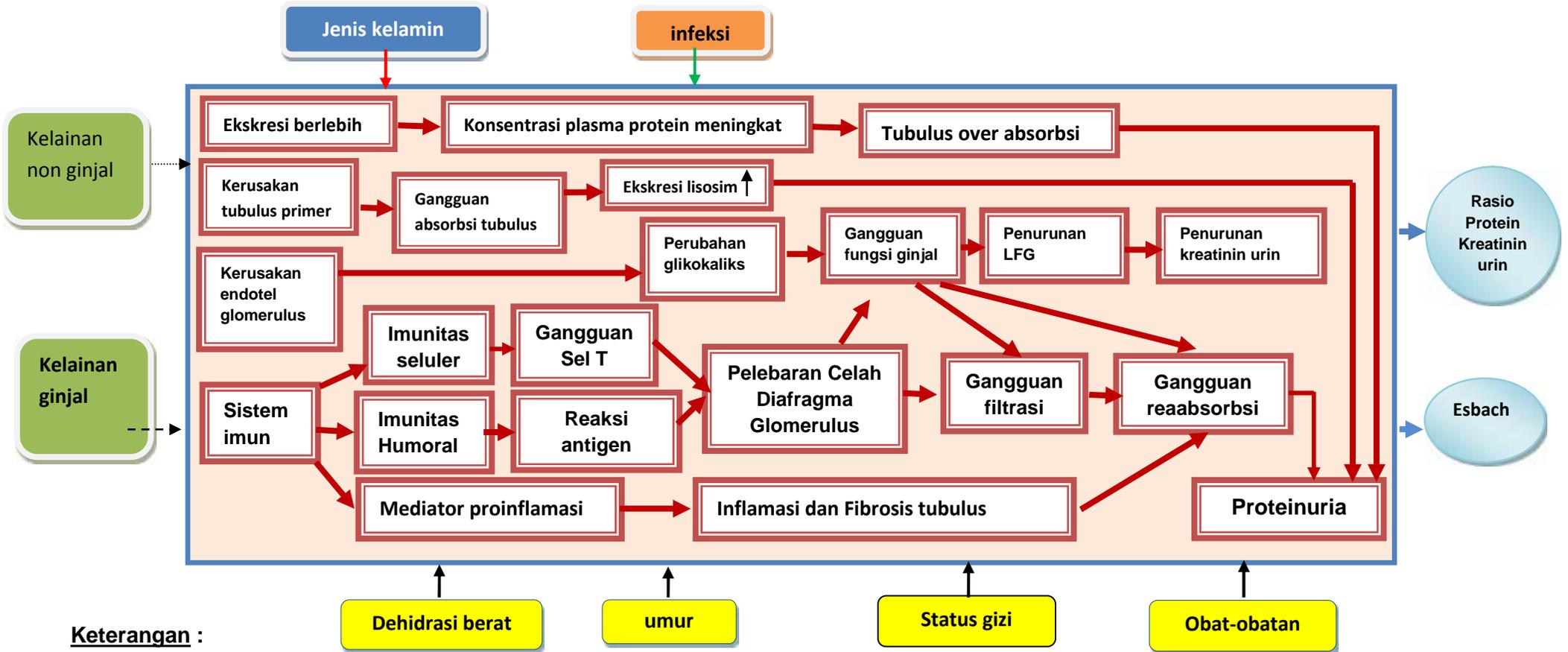
Meskipun rasio protein-kreatinin menunjukkan korelasi yang baik dengan proteinuria / hari, rasio protein-kreatinin menjadi lebih besar dari proteinuria / hari pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus yang sangat berkurang. Pada penelitian Park Y (2009), Koefisien korelasi antara Ccr ($70,1 \pm 44,5$ 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



BAB III. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- : Variabel bebas
- : Variabel tergantung
- : Variabel antara
- : Variabel kendali
- : Variabel moderator
- : Variabel random

- : Hubungan variabel bebas
- : Hubungan variabel tergantung
- : Hubungan variabel antara
- : Hubungan variabel kendali
- : Hubungan variabel moderator
- : Hubungan variabel random

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* pada pasien dengan proteinuria dengan diagnosis kelainan ginjal dan non kelainan ginjal, dalam hal ini dilakukan pemeriksaan protein urin sewaktu, pemeriksaan kreatinin urin sewaktu, pemeriksaan Esbach pada pasien rawat jalan dan saat masuk perawatan, Selanjutnya menentukan korelasi antara rasio protein kreatinin urin sewaktu dari sampel urin pagi dengan pemeriksaan Esbach (urin tampung 24 jam) pada anak dengan proteinuria.

IV. 2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSP Unhas Makassar yang dilaksanakan mulai bulan Desember 2019 sampai Juni 2020. Penelitian Esbach (urin tampung 24 jam) dilakukan di laboratorium RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pemeriksaan protein urin dan kreatinin urin dilakukan di laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center*.

IV.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien anak yang mengalami proteinuria.

IV.3.1 Populasi Target

Populasi target penelitian adalah pasien anak yang mengalami proteinuria berumur 1 tahun sampai 18 tahun yang berada di kota Makassar.

IV.3.2 Populasi terjangkau

Populasi penelitian adalah semua pasien anak dengan proteinuria ringan dan berat umur 1 tahun sampai 18 tahun yang terdaftar di poliklinik dan bangsal rawat inap RSUP Dr. Wahidin Sudirohosodo dan RSP.UNHAS Makassar dari bulan Desember 2019 sampai besar sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Cara pengambilan sampel adalah *Consecutive Sampling* yaitu subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya ke rumah sakit. Sampel penelitian adalah spesimen urin yang diambil dari anak dengan proteinuria yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

IV.5.1. Kriteria inklusi

1. Pasien anak berusia 1 tahun – 18 tahun
2. Didapatkan proteinuria dalam pemeriksaan urin rutinnya

3. Bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan secara tertulis dalam *informed consent*.

IV.5.2. Kriteria eksklusi

1. Mengonsumsi obat yang mempengaruhi eksresi kreatinin urin (simetidin, trimetoprim, pirimetamin, salisilat).
2. Anak dengan gizi buruk.
3. Anak dengan dehidrasi berat dan syok hipovolemik.

IV.6. Perkiraan Besar Sampel

Jika perbedaan sebesar 1 gr/L dianggap bermakna dengan simpang baku selisih rerata 2 gr/L, maka jumlah sampel yang dibutuhkan

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \cdot \sigma}{d} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{(1,96 + 1,8) \cdot 2}{1} \right]^2 = 31 \text{ dibulatkan jadi } 30 \text{ sampel.}$$

Hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel adalah minimal 30 sampel.

IV.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Dalam melaksanakan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan setelah izin dari direktur rumah sakit, pemberian informasi (lampiran 1) dan atas seizin orang tua melalui *informed consent* (lampiran 2), serta persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

IV.8. Cara Kerja

IV.8.1. Alokasi subyek.

Subjek penelitian adalah anak dengan proteinuria ringan dan berat yang diambil sampel urin sewaktu dan urin tampung 24 jam.

IV.8.2. Cara penelitian

1. Pengukuran kadar protein urin sewaktu

Mebutuhkan 5 ml sampel urin pagi untuk pemeriksaan kadar protein. Pengukuran dilakukan dengan cara spektrofotometri. Reagen yang digunakan adalah reagen Bradford. Perubahan warna yang terjadi dibaca dengan spektrofotometer untuk mengetahui jumlah kuantitatif protein dalam urin dalam satuan mg/dl.

2. Pengukuran kadar kreatinin urin sewaktu

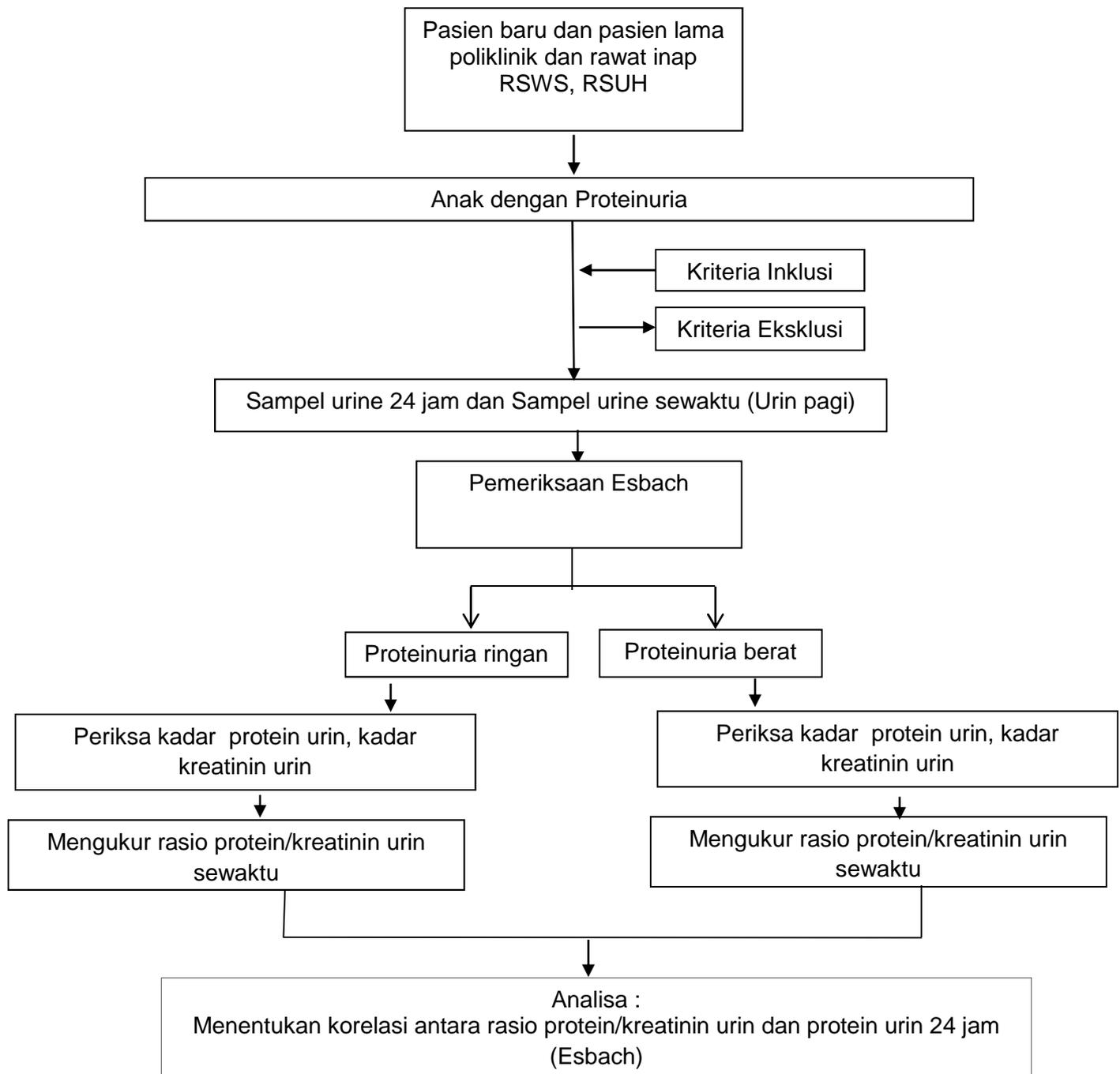
Mebutuhkan sampel yang sama dengan sampel untuk pengukuran protein sewaktu. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan reagen *creatinine* (reaksi jaffe) yang mengandung asam pikrat, yang bisa menciptakan suasana alkalis sehingga kreatinin dapat diikat dan membentuk warna senyawa kuning jingga. Perubahan warna yang terjadi kemudian dibaca untuk mendapatkan kuantitatif kreatinin urin dalam satuan mg/dl.

3. Rasio protein kreatinin urin sewaktu

Dihitung dengan membagi kadar protein urin sewaktu (dalam satuan mg/dl) dengan kadar kreatinin urin sewaktu (dalam satuan mg/dl) dari sampel urin yang sama.

4. Pasien yang sama ditampung urin selama 24 jam dimulai dari jam 8 pagi sampai jam delapan pagi esok hari, kemudian sampel urin disimpan dalam kulkas 4 – 8^oC atau diperiksakan sesegera mungkin yakni diambil dan dimasukkan dalam tabung Esbach sampai batas U yang tertulis pada tabung, kemudian ditambahkan reagen Esbach sampai batas R yang tertulis pada tabung, kemudian tabung dikocok dan didiamkan 24 jam. Endapan yang terbentuk setelah 24 jam kemudian dinilai keesokan harinya, endapan yang terbentuk setara dengan gram protein dalam urin yang tercantum dalam tabung. Proteinuria berat dalam urin bila ditemukan protein 50 mg/kgbb/24 jam.

IV.8.3 Alur Kerja



IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

IV.9.1. Identifikasi variabel

1. Umur
2. Jenis kelamin
3. status gizi
4. obat-obatan
5. infeksi
6. dehidrasi berat

IV.9.2. Klasifikasi variabel

- a. Variabel bebas adalah kelainan ginjal dan non kelainan ginjal
- b. Variabel tergantung adalah rasio protein kreatinin, Esbach yang merupakan variabel numerik
- c. Variable antara adalah mekanisme terjadinya proteinuria.
- d. Variabel moderator adalah infeksi.
- e. Variabel kendali adalah umur, status gizi, obat-obatan dan dehidrasi berat.
- f. Variabel random adalah jenis kelamin.

IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

IV.10.1. Definisi Operasional

1. Kelainan ginjal adalah adanya gangguan patologi pada ginjal dengan sebab primer maupun sekunder yang dapat mengganggu fungsi ginjal

dan kelainan non ginjal adalah penyakit dasar yang tidak ada hubungannya dengan kelainan ginjal.

2. Jenis kelamin adalah laki-laki atau perempuan yang ditentukan berdasarkan keterangan orang tua dan konfirmasi pemeriksaan fisik.
3. Umur adalah usia kronologis penderita yang ditentukan berdasarkan tanggal, bulan, dan tahun saat diambil sebagai sampel.
4. Status gizi adalah keadaan gizi yang ditentukan berdasarkan parameter berat badan terhadap tinggi badan sesuai standar CDC-NCHS 2000 untuk usia > 5 tahun dan standar WHO untuk usia 5 tahun.
5. Kadar protein urin sewaktu adalah jumlah urin kuantitatif dari sampel urin sewaktu berdasarkan waktu pengambilannya yaitu pagi, siang, dan malam dalam satuan mg/dl.
6. Kadar kreatinin urin adalah kadar kreatinin dalam urine penderita saat masuk rumah sakit yang merupakan hasil metabolisme kreatin dan fosfokreatin yang dikeluarkan oleh ginjal dan dinyatakan dalam mg/dl.
7. Rasio protein kreatinin urin sewaktu adalah hasil pembagian kadar protein urin sewaktu dengan kadar kreatinin urin sewaktu dari sampel urin sewaktu.
8. Infeksi adalah invasi dan multiplikasi organisme dalam jaringan tubuh dan menimbulkan gejala pada tubuh baik bersifat lokal maupun sistemik.

9. Obat-obatan adalah obat yang dikonsumsi mempengaruhi ekresi kreatinin urin (simebidin, trimetoprim, pirimetamin, salisilat).

IV.10.2. Kriteria Obyektif

1. Umur : 1 – 18 tahun
2. Jenis kelamin, dibagi atas :
 - a. Laki-laki
 - b. perempuan
3. Status gizi anak umur > 5 tahun berdasarkan parameter CDC-NCHS 2000 dibagi atas :
 - a. Gizi lebih bila hasil penghitungan berat badan aktual dikali 100% kdan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual sesuai usia > 110%.
 - b. Gizi baik bila hasil penghitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual sesuai usia terletak diantara 90% sampai 110%.
 - c. Gizi kurang bila hasil penghitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual sesuaiusia terletak diantara 70% sampai < 90%.
 - d. Gizi buruk bila hasil penghitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual sesuai usia < 70%.

4. Status gizi anak usia 5 berdasarkan parameter WHO dibagi atas:
 - a. Gizi lebih bila berat badan menurut tinggi badan aktual terletak pada standar deviasi diatas +2.
 - b. Gizi baik bila berat badan menurut tinggi badan aktual terletak antara standar deviasi -2 sampai +2.
 - c. Gizi kurang bila berat badan menurut tinggi badan aktual terletak antara standar deviasi -3 sampai -2.
 - d. Gizi buruk bila berat badan menurut tinggi badan aktual terletak pada standar deviasi dibawah -3.
5. Infeksi dibagi atas:
 - a. Ada infeksi : terdapat penyakit pneumonia, diare, infeksi kulit, infeksi saluran kemih.
 - b. Tidak ada infeksi
6. Proteinuria :
 - a. ringan : < 50 mg/kgBB/24 jam
 - b. berat : 50 mg/kgBB/24 jam
7. Kadar kreatinin urin
Normal 8-22 mg/dl
8. Rasio protein/kreatinin urin
Normal : 0 – 20 mg/dl

IV.11. Metode Analisis

Data yang diperoleh dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis dengan metode statistik yang sesuai, yaitu :

IV.11.1. Analisis univariat

Digunakan untuk deskripsi karakteristik data-data dasar penelitian berupa deskripsi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi, dan rentang nilai.

IV.11.2. Analisis bivariat

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai yaitu :

1. Uji *Mann Whitney*.

Digunakan untuk membandingkan variabel berskala ordinal atau numerik yang datanya tidak berdistribusi normal dan mempunyai varians berbeda antara dua kelompok yang tidak berpasangan.

2. Uji X^2 (*Chi Square*) atau *Fisher Exact test*.

Untuk membandingkan dua variabel yang berskala nominal antara dua kelompok atau lebih yang tidak berpasangan.

3. Uji korelasi Pearson

Digunakan untuk mengetahui korelasi antara variabel bebas yang berskala numerik dan variabel tergantung yang berskala numerik yang berdistribusi normal.

4. Uji korelasi Spearman

Digunakan untuk mengetahui korelasi antara variabel bebas yang berskala numerik dan variabel tergantung yang berskala numerik yang berdistribusi tidak normal.

5. Menentukan titik potong (*Cut off point*)

- a. Membuat *Receiver Operator Curve* (ROC) untuk menentukan kelayakan suatu parameter dalam tujuan aplikasi klinis.
- b. Penentuan titik potong dengan cara menghitung nilai parameter paling optimal dengan menentukan sensitivitas dan spesifisitas.
- c. Penentuan akurasi/ketepatan : Besarnya hubungan OR dengan nilai prediksi.

IV. 11. 3. Penilaian Hasil Pengujian Hipotesis

Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :

- a. Tidak bermakna : $p > 0,05$
- b. Bermakna : $p < 0,05$
- c. Sangat bermakna : $p < 0,01$
- d. *Odds ratio* dengan IK 95% > 1 menunjukkan bahwa faktor yang diteliti memang merupakan faktor risiko.
- e. *Odds ratio* dengan IK 95% antara < 1 dan > 1 menunjukkan bahwa faktor yang diteliti bukan merupakan faktor risiko maupun faktor protektif.

- f. *Odds ratio* dengan IK 95% < 1 menunjukkan bahwa faktor yang diteliti merupakan faktor protektif.

Kekuatan Korelasi (r) :

- a. Sangat lemah bila r : 0,00 – 0,199
- b. Lemah bila r : 0,20 – 0,399
- c. Sedang bila r : 0,40 – 0,599
- d. Kuat bila r : 0,60 – 0,799
- e. Sangat kuat bila r : 0,80 – 1,000

Arah korelasi :

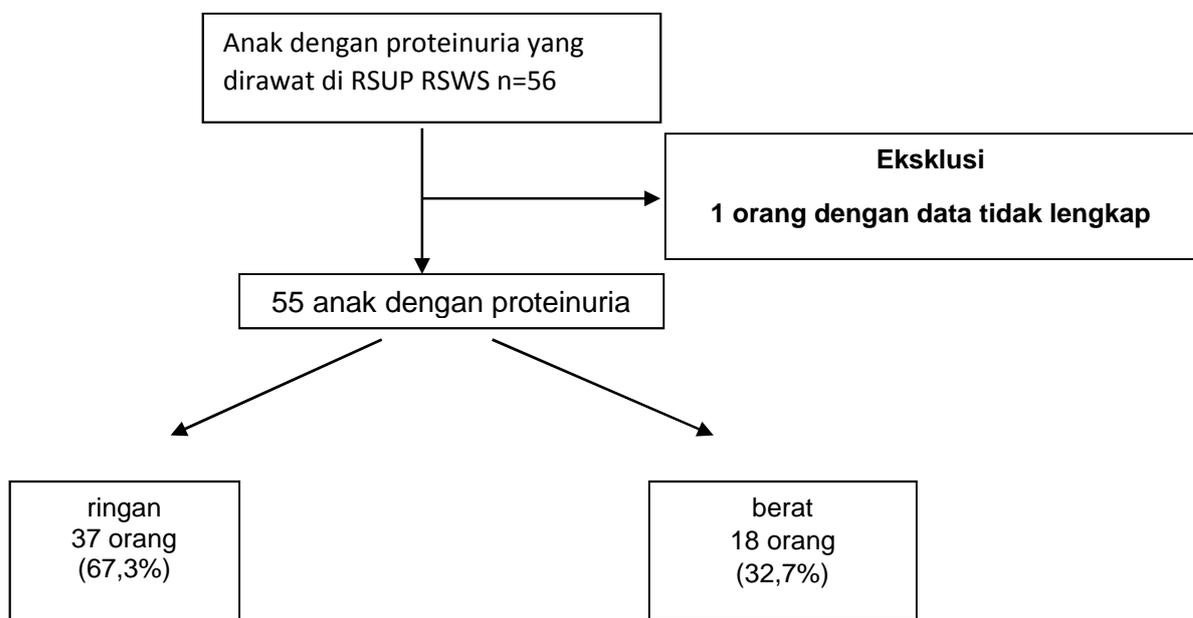
- a. Positif (+) : searah
- b. Negatif (-) : berlawanan arah

BAB V

HASIL PENELITIAN

V.1. Jumlah Sampel

Selama jangka waktu penelitian mulai bulan Desember 2019 sampai Juni 2020, telah dilakukan penelitian *cross sectional* tentang korelasi antara rasio protein kreatinin urin sewaktu dari sampel urin pagi dengan pemeriksaan Esbach (urin tampung 24 jam) pada anak dengan proteinuria yang datang ke poli dan perawatan RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSP. Universitas Hasanuddin, sehingga didapatkan sebanyak 55 kasus anak usia 1 tahun sampai 18 tahun dengan proteinuria.



V.2. Karakteristik Sampel

Tabel 1. Penyakit dasar

No	Penyakit Dasar	Jumlah	Persentase (%)
1	Sindrom nefrotik	31	56,4
2	Sindrom nefritik akut	6	10,9
3	Hidrocefalus	3	5,5
4	Community acquired pneumonia	3	5,5
5	Infeksi saluran kemih	2	3,6
6	Glomerulonefritis	2	3,6
7	AKI	2	3,6
8	Sindrom henoch scholen	2	3,6
9	Nefritis lupus	1	1,8
10	Tb abdomen	1	1,8
11	Dekompensasi kordis	1	1,8
12	Intracereberal hematoma	1	1,8
Total		55	100

Tabel 2. Penyakit dasar berdasarkan kelainan ginjal dan non ginjal

No	Penyakit Dasar	Jumlah	Persentase (%)
1	Kelainan ginjal	46	83,6
2	Kelainan non ginjal	9	16,4
Total		55	100

Proteinuria merupakan salah satu gangguan filtrasi ginjal terhadap protein yang disebabkan oleh berbagai etiologi. Oleh sebab itu dalam mendiagnosis Proteinuria sangat penting untuk diketahui penyakit dasar. Pada tabel 1 dapat dilihat penyakit dasar pada anak penderita proteinuria

yang dirawat di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo antara Desember 2019 sampai Juni 2020. Dalam penelitian ini penyakit dasar yang terbanyak adalah sindrom nefrotik yaitu sebanyak 31 (56,4 %) anak diikuti oleh sindrom nefritik akut 6 (10,9%) anak, community acquired pnemonia dan hidrosefalus masing-masing 3 (5,5%) anak, infeksi saluran kemih, glomerulonefritis, sindrom henoch scholen dan AKI masing-masing 2 (3,6%) anak, tuberculosis abdomen, nefritis lupus, dekompensasio kordis dan intercerebral hematom masing-masing 1 (1,8%) anak serta kelainan ginjal 46 (83,6%) yakni sindrom nefrotik, sindrom nefritik akut, infeksi saluran kemih, glomerulonefritis, sindrom henoch scholen, AKI dan nefritis lupus dan kelainan non ginjal 9(16,4%) yakni tuberculosis abdomen, community acquired pneumonia, hidrosefalus dekompensasio kordis dan intercerebral hematom.

Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik sampel	Proteinuria
	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	31 (56,4)
Perempuan	24 (43,6)
Status Gizi	
Kurang	19 (34,5)
Baik	28 (50,9)
Lebih	8 (14,5)

Umur (Tahun)	
Nilai rerata	10,81
Nilai tengah	11,66
Simpang baku	4,24
Rentangan	1-17,16
Proteinuria	
Ringan	37(67,3)
Berat	18 (32,7)
Kadar Esbach (mg/d)	
Nilai rerata	1467,2
Nilai tengah	700
Simpang baku	1676,2
Rentangan	100-7000
Kadar rasio protein/kreatinin urin (mg/mg)	
Nilai rerata	7,55
Nilai tengah	2,17
Simpang baku	13,35
Rentangan	0,02-76,69

Analisis distribusi jenis kelamin antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat, dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi jenis kelamin antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Jenis Kelamin	Kelompok		Total
	Proteinuria Ringan n = 37 (67,3%)	Proteinuria Berat n = 18 (32,7%)	
Laki – laki	19 (61,3%)	12(38,7%)	31 (100%)
Perempuan	18 (75%)	6(25%)	24 (100%)
Total	37 (67,3%)	18 (32,7%)	55 (100%)
<i>Chi-square X²</i>	df = 1	p = 0,283 (p > 0,05)	

Pada tabel 4. memperlihatkan bahwa dari total 55 sampel penderita dengan proteinuria, terdapat sebanyak 31 anak laki-laki dan 24 anak perempuan. Pada jenis kelamin laki-laki, yang mengalami proteinuria ringan, 19 (61,3%) orang dan pada kelompok proteinuria berat 12 (38,7%) orang. Sedangkan pada jenis kelamin perempuan, yang mengalami proteinuria ringan 18 (75%) orang dan yang mengalami proteinuria berat 6 (25%) orang. Analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal distribusi jenis kelamin antara kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat dengan nilai $p = 0,283$ ($p > 0,05$).

Analisis distribusi status gizi anak antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi status gizi antara kelompok penderita antara anak dengan proteinuria ringan dan proteinuria berat

Status Gizi	Kelompok		Total
	Proteinuria Ringan n = 37 (67,3%)	Proteinuria Berat n = 18 (32,7%)	
Kurang	15 (40,5%)	4 (22,2%)	19 (34,5%)
Baik	15 (40,5%)	13 (72,2%)	28 (50,9%)
Lebih	7 (18,9%)	1 (5,6%)	8 (14,5%)
Total	37 (100%)	18(100%)	55(100%)
<i>Kolmogorov-Smirnov Z</i>		p = 0.811 (p > 0,05)	

Pada tabel 5. memperlihatkan bahwa dari total 55 sampel penderita dengan proteinuria, terdapat 19 anak dengan gizi kurang, 28 anak gizi baik dan 8 anak gizi lebih. Pada kelompok penderita yang mengalami proteinuria ringan dengan status gizi kurang 15 (40,5%) orang, gizi baik 15 (40,5%) orang, dan gizi lebih 7 (18,9%) orang. Pada kelompok penderita yang mengalami proteinuria berat dengan status gizi kurang 4 (22,2%) orang, gizi baik sebesar 13 (72,2%) orang dan gizi lebih 1 (5,6%) . Analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal distribusi status gizi antara kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat dengan nilai $p = 0.811$ ($p > 0,05$).

Nilai rerata umur pada kelompok yang mengalami proteinuria ringan dan proteinuria berat dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Nilai rerata umur penderita yang mengalami proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Umur (Tahun)	Kelompok	
	Proteinuria ringan n = 37 (67,3%)	Proteinuria berat n = 18
Nilai rerata	12,39	7,55
Nilai tengah	12,42	7,37
Simpang baku	3,37	4,06
Rentangan	1 – 17,16	1,5-15,75
Student T Test		p = 0,000 (p <0,05)

Analisis statistik pada tabel 6. memperlihatkan umur penderita yang mengalami proteinuria ringan memiliki nilai rerata 12,39 tahun, nilai tengah 12,4 tahun dan rentangan 1 – 17,16 tahun. Sedangkan penderita yang mengalami proteinuria berat memiliki nilai rerata 7.55 tahun, nilai tengah 7.37 tahun dan rentangan 1,5-15,75 tahun. Hasil uji statistik memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

V.3 Evaluasi Hasil Pengukuran ratio protein/kreatinin urin sewaktu.

Nilai rerata rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara pasien proteinuria ringan dan berat dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Nilai rerata rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara pasien proteinuria ringan dan berat.

Rasio UP/UC (mg/mg)	Kelompok	
	Proteinuria ringan n = 37	Proteinuria berat n = 18
Nilai rerata	3,11	16,67
Nilai tengah	1,03	7,36
Simpang baku	5,56	19,22
Rentangan	0,02 - 27,7	1,9 - 76,69
Uji Mann Whitney Test	p= 0.000 (p < 0,05)	

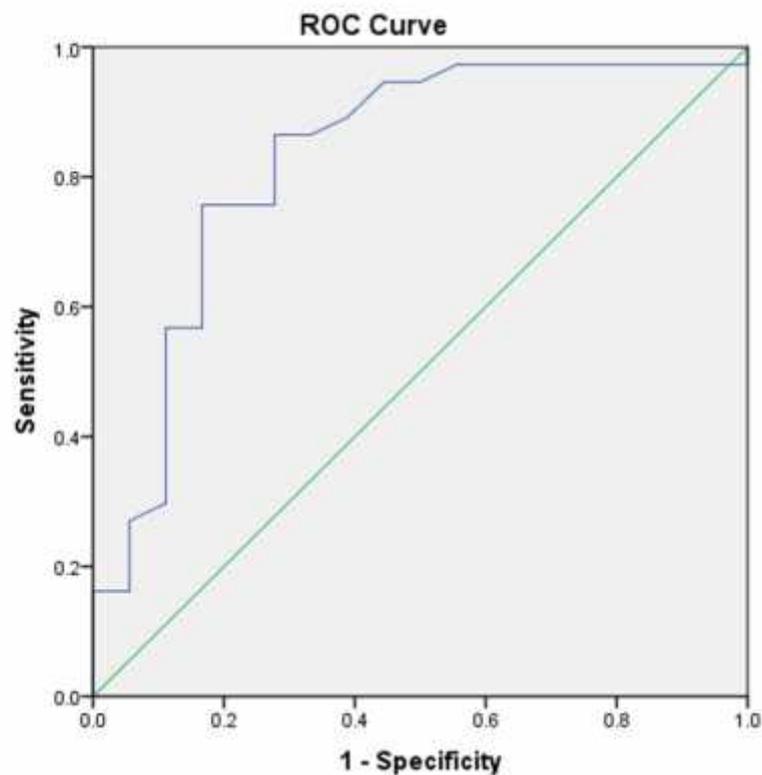
Pada tabel 7 menunjukkan rasio protein/kreatinin urin penderita proteinuria ringan memiliki nilai rerata 3,11 mg/mg, nilai tengah 1,03 mg/mg dan rentangan 0,02-27,7 mg/mg. Sedangkan penderita proteinuria berat memiliki nilai rerata 16,67 mg/mg, nilai tengah 7,36 mg/mg dan rentangan 1,9-76,69 mg/mg. Hasil uji Mann Whitney memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan sangat bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

V.4 Penentuan Titik Potong

V.4.1 Penentuan Titik Potong Umur terhadap kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Nilai-nilai titik potong (*cut off point*) umur sebagai batas pemisah antara kelompok yang proteinuria ringan dan proteinuria berat didapatkan melalui tahapan berikut :

1. Membuat *Receiver Operator Curve* (ROC) untuk mendapatkan nilai AUC yang signifikan dalam menentukan kelayakan faktor umur sebagai variabel yang berhubungan dengan kejadian proteinuria.



Gambar 9. Kurva ROC terhadap umur

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): umur

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.827	.065	.000	.700	.954

Berdasarkan kurva ROC terhadap umur didapatkan nilai AUC 0,827 yang signifikan ($p < 0,05$).

2. Menentukan ketepatan titik potong umur (Sensitivitas, spesifisitas)

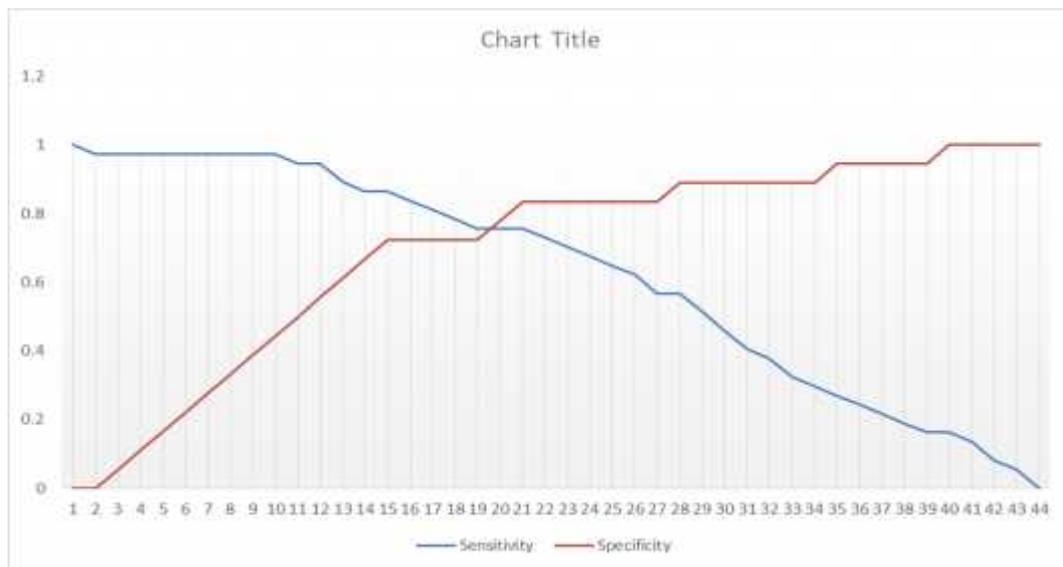
Untuk mendapatkan nilai spesifitas, tabel coordinate of the curve disalin di Microsoft excel, kemudian dihitung dengan cara $1-(1-\text{spesifisitas})$.

Tabel 8. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing umur

NO	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	Specificity
1	0	1.000	0.000
2	1.25	0.973	0.000
3	1.75	0.973	0.056
4	2.08	0.973	0.111
5	2.995	0.973	0.167
6	3.915	0.973	0.222
7	5.08	0.973	0.278
8	6.495	0.973	0.333
9	6.875	0.973	0.389
10	6.96	0.973	0.444
11	7.375	0.946	0.500
12	7.915	0.946	0.556
13	8.12	0.892	0.611
14	8.205	0.865	0.667

15	8.625	0.865	0.722
16	9.125	0.838	0.722
17	9.415	0.811	0.722
18	9.83	0.784	0.722
19	10.12	0.757	0.722
20	10.62	0.757	0.778
21	11.165	0.757	0.833
22	11.29	0.730	0.833
23	11.375	0.703	0.833
24	11.54	0.676	0.833
25	11.79	0.649	0.833
26	11.96	0.622	0.833
27	12.04	0.568	0.833
28	12.205	0.568	0.889
29	12.375	0.514	0.889
30	12.71	0.459	0.889
31	13.5	0.405	0.889
32	14.08	0.378	0.889
33	14.205	0.324	0.889
34	14.29	0.297	0.889
35	14.705	0.270	0.944
36	15.12	0.243	0.944
37	15.205	0.216	0.944
38	15.335	0.189	0.944
39	15.585	0.162	0.944
40	15.875	0.162	1.000
41	16.08	0.135	1.000
42	16.58	0.081	1.000
43	17.08	0.054	1.000
44	18.16	0.000	1.000

Berdasarkan tabel 8, maka dibuat garis perpotongan antara sensitivitas dan spesifisitas dengan memilih line chart, dan didapat gambaran titik potong umur sensitivitas dan spesifisitas yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini



Gambar 10. Titik potong umur antara kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat

Berdasarkan nilai sensitivitas dan spesifisitas titik potong umur paling optimal diambil pada data nomor 20 yaitu 10,62 tahun memiliki sensitivitas 75,7% dan spesifisitas 77,8%, dengan *Area Under Curve* 0,827 sehingga umur 10,62 tahun dipilih sebagai nilai *cut-off* umur paling optimal antara kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Tabel 9. Hubungan umur dengan proteinuria menggunakan *cut-off point* 10,62 tahun

Umur (Tahun)	Kelompok		Total
	Proteinuria ringan (%)	Proteinuria berat (%)	
10,62	28 (75,7%)	4 (22,2%)	32 (58,2%)
< 10,62	9 (24,3 %)	14(77,8%)	23 (41,8%)
Total	37(100%)	18 (100%)	55 (100%)

*Chi Square test X^2 df = 1 p = 0,000 (p < 0,05)
OR : 10,88 IK 95% (2,848 – 41,634)

Berdasarkan tabel 9, nilai sensitivitas 75,7%, spesifisitas 77,8%, nilai prediksi positif 87,5 %, nilai prediksi negatif 60,9 % dan *odd ratio* (OR) sebesar 10,88 dengan IK 95% (2,848 – 41,634).

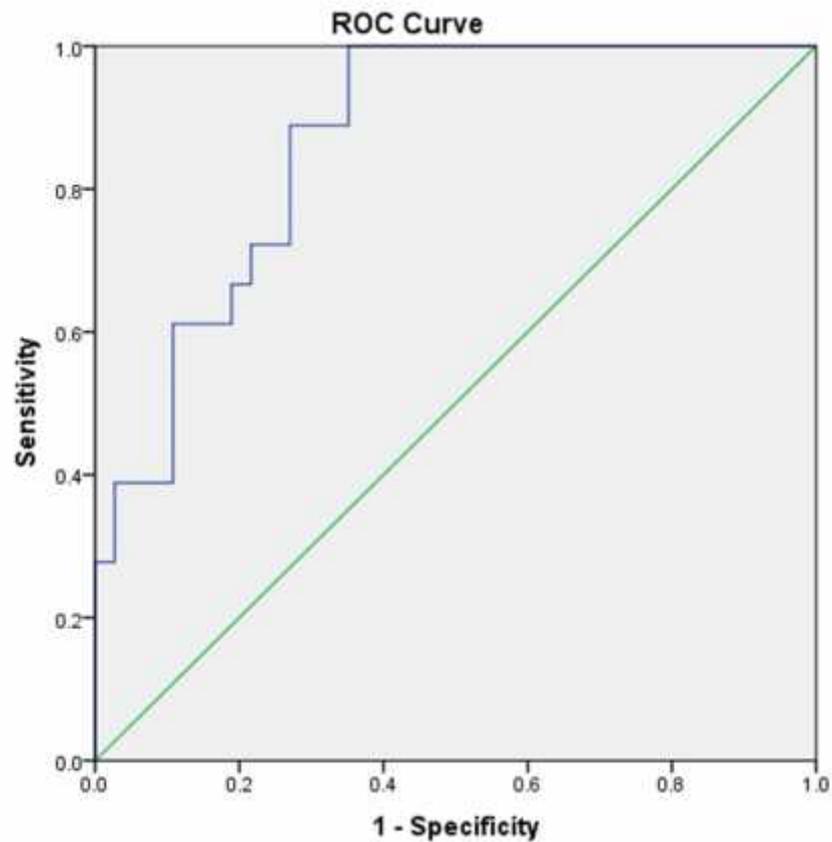
Berdasarkan tabel 9 di atas, menunjukkan bahwa dari semua anak yang mengalami proteinuria ringan memiliki umur 10,62 tahun sebanyak 28 orang (75,7%) sedangkan yang mengalami proteinuria berat sebanyak 4 orang (22,2%), secara statistik terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$).

Dari tabel 9 juga menunjukkan bahwa anak yang berumur $<10,62$ tahun kemungkinan 10,88 kali mengalami risiko proteinuria berat.

V.4.2. Penentuan titik potong rasio protein/kreatinin urin sewaktu terhadap kelompok proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Nilai-nilai titik potong (*cut off point*) rasio protein kreatinin urin sebagai batas pemisah antara kelompok proteinuria ringan dan berat didapatkan melalui tahapan berikut :

1. Membuat *Receiver Operator Curve* (ROC) untuk mendapatkan nilai AUC yang signifikan.



Gambar 11. Kurva ROC rasio protein/kreatinin urin sewaktu

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): rasio protein kreatinin urin

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.866	.047	.000	.774	.958

Pada gambar 11, memperlihatkan AUC rasio protein/kreatini urin sewaktu adalah 0,866 yang signifikan ($p < 0,05$).

2. Menentukan ketepatan titik potong rasio protein/kreatinin urin sewaktu (Sensitivitas, spesifisitas)

Untuk mendapatkan nilai spesifitas, tabel *coordinate of the curve* disalin di Microsoft excel, kemudian dihitung dengan cara $1-(1-\text{spesifisitas})$.

Tabel 10. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing rasio protein/ kreatinin urin sewaktu.

NO	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	Specificity
1	-.9790	1.000	0.000
2	.0220	1.000	0.027
3	.0450	1.000	0.054
4	.0980	1.000	0.081
5	.1360	1.000	0.108
6	.1505	1.000	0.135
7	.1715	1.000	0.162
8	.2220	1.000	0.189
9	.2765	1.000	0.243
10	.3040	1.000	0.270
11	.3245	1.000	0.297
12	.3450	1.000	0.324
13	.4745	1.000	0.351
14	.5965	1.000	0.378
15	.6715	1.000	0.405
16	.7880	1.000	0.432
17	.8770	1.000	0.459
18	.9795	1.000	0.486
19	1.0560	1.000	0.514
20	1.1870	1.000	0.541
21	1.3910	1.000	0.568

22	1.6615	1.000	0.595
23	1.8535	1.000	0.622
24	1.8815	1.000	0.649
25	1.9565	.944	0.649
26	2.0950	.889	0.649
27	2.1745	.889	0.676
28	2.2660	.889	0.703
29	2.3995	.889	0.730
30	2.6430	.833	0.730
31	3.0660	.778	0.730
32	3.5675	.722	0.730
33	3.9795	.722	0.757
34	4.1370	.722	0.784
35	4.3305	.667	0.784
36	4.5065	.667	0.811
37	4.7210	.611	0.811
38	4.9755	.611	0.838
39	5.3950	.611	0.865
40	5.9145	.611	0.892
41	6.5470	.556	0.892
42	7.3670	.500	0.892
43	7.7770	.444	0.892
44	8.0985	.389	0.892
45	9.3080	.389	0.919
46	14.7075	.389	0.946
47	21.4570	.389	0.973
48	24.1270	.333	0.973
49	26.0895	.278	0.973
50	27.8470	.278	1.000
51	29.1225	.222	1.000
52	30.4895	.167	1.000
53	33.5425	.111	1.000
54	56.5190	.056	1.000
55	77.6850	0.000	1.000

Berdasarkan tabel 10, maka dibuat garis perpotongan antara sensitivitas dan spesifisitas dengan memilih line chart, dan didapat gambaran titik potong rasio protein kreatinin, sensitivitas dan spesifisitas yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 12. Daerah titik potong rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara kelompok proteinuria ringan dan berat

Berdasarkan nilai sensitivitas dan spesifisitas titik potong rasio protein kreatinin urin, paling optimal diambil pada data nomor 32 yaitu 3,56 mg/mg, memiliki sensitivitas 72,2%, spesifisitas 73%, dengan *Area Under Curve (AUC)* 0,866 sehingga rasio protein/kreatinin urin sewaktu 3,56 mg/mg dipilih sebagai nilai *cut-off point* kadar rasio protein/kreatinin urin sewaktu antara proteinuria ringan dan proteinuria berat.

Tabel 11. Hubungan rasio protein/kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria ringan dan sedang menggunakan *cut-off point* 3.56 mg/mg

rasio protein/kreatinin urin sewaktu (mg/mg)	Proteinuria				Total	
	Ringan		Berat		N	%
	N	%	N	%		
<3.56	27	73 %	5	27,8 %	32	58,2%
3.56	10	27 %	13	72,2 %	23	41,8%
Total	37	100%	18	100 %	55	100%

*Chi Square test X $p = 0,001$ ($p < 0,05$) OR : 7,02 IK 95% (1,99-24,77)

Sensitivitas 73%, spesifisitas 72,2%, nilai prediksi positif 56,5 %, nilai prediksi negatif 84,4%, *area under curve* (AUC) 0,866 dengan IK 95 % (1,99 – 24,77).

Berdasarkan tabel 11 di atas, menunjukkan bahwa nilai rasio protein /kreatinin urin sewaktu pada *cut-off point* 3.56 mg/mg, yang mengalami proteinuria ringan ada 27 %, sedangkan yang mengalami proteinuria berat 72,2 %. Pada *cut-off point* <3,56 mg/mg yang mengalami proteinuria ringan 73 %, sedangkan yang mengalami proteinuria berat 27,8 %. Berarti secara statistik terdapat hubungan sangat bermakna $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Tabel tersebut juga memperlihatkan bahwa anak yang mengalami proteinuria dengan rasio protein/kreatinin urin sewaktu 3.56 mg/mg memiliki risiko 7,04 kali untuk mengalami proteinuria berat dibandingkan anak dengan rasio protein/kreatinin urin sewaktu <3,56 mg/mg.

V. 5. Penentuan Variabel Independent

Tabel 12. Hasil analisis regresi ganda logistik terhadap pasien proteinuria ringan dan berat

No	Variabel	B	S.E	P	AOR	Likelihood ratio	95%CI
1.	Umur (10,62)	3,527	1,123	0,002	34,037	18,532	3,771-307,250
2.	Rasio UP/UC (3.56)	3,174	1,116	0,004	23,903	14,204	2,681-213,157
3.	Konstanta	-10,801	3,188	0,001	0,000		

B= koefisien regresi S.E : Standar Error

Hasil analisis regresi ganda memperlihatkan bahwa dari kedua variabel yang diuji, yakni umur dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu, kedua variabel merupakan variabel yang mempunyai kemungkinan mempengaruhi pasien proteinuria ringan dan berat dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$) untuk umur, dan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) untuk rasio protein/kreatinin urin sewaktu.

V. 6 Korelasi rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach

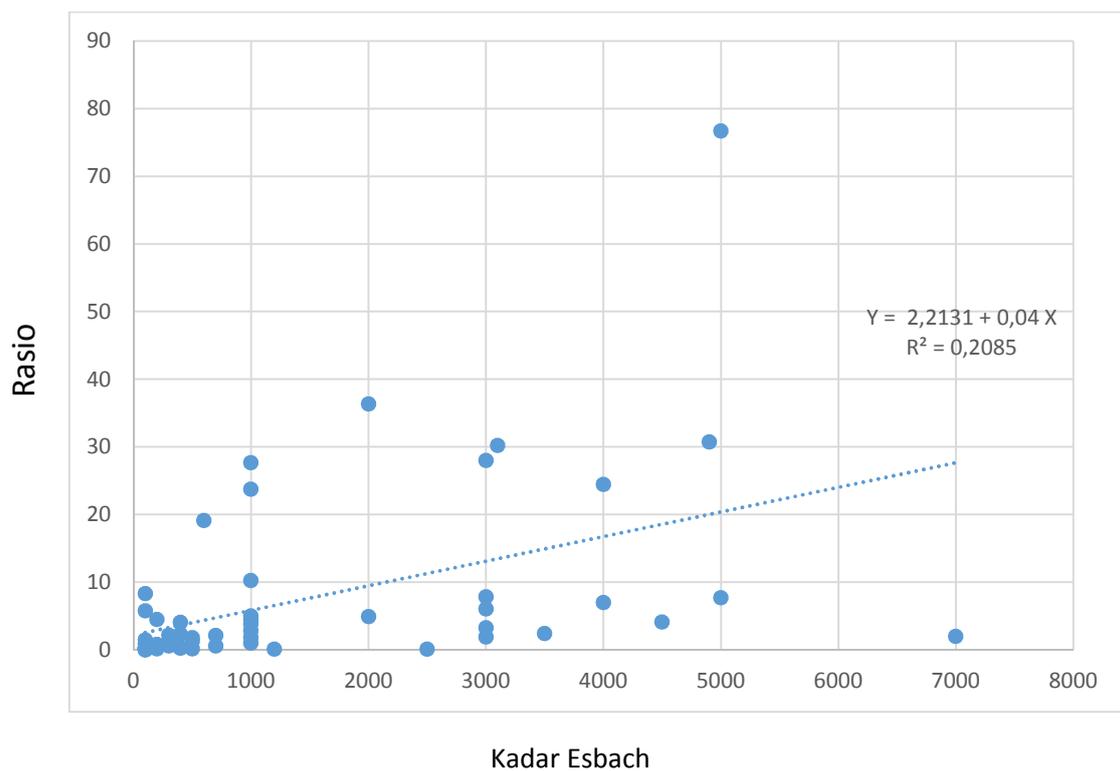
Hasil uji statistik yang menunjukkan korelasi antara rasio protein kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Korelasi rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach

	Rasio protein kreatin urin
Kadar Esbach	$r = 0,592$ $p = 0,000$ $n = 55$
Uji korelasi Spearman	$p < 0,05$

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa korelasi antara rasio protein/kreatinin urin sewaktu dan kadar Esbach bermakna dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dengan nilai korelasi Spearman 0,592 dengan kekuatan korelasi sedang.

Korelasi antara kadar Esbach dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu dapat dilihat pada diagram *scatter* (gambar 13). Kadar Esbach digambarkan pada ordinat X dan rasio protein kreatinin urin digambarkan pada ordinat Y.



Gambar 13. Korelasi kadar Esbach dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu.

Pada gambar 13 menunjukkan korelasi positif antara kadar Esbach dan rasio protein/kreatinin urin sewaktu dengan nilai uji Spearman 0,592 dengan kekuatan korelasi sedang. Pada hasil tabel 13 didapatkan rumus korelasi rasio protein kreatinin urin sewaktu dengan esbach yakni :

$Y = 2,213 + 0,04(X)$, misalnya pasien dengan kadar esbach 5 mg/dl, maka didapatkan nilai $Y = 2,213 + 0,04 (5)$

$$= 2,213 + 0,2$$

$$= 2,413 , \text{ jadi nilai rasio protein/kreatinin urin sewaktu}$$

adalah $2,413 = 2,41$.

BAB VI

PEMBAHASAN

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)

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. 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 (Nilawati, 2012).

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. 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 pangikat retinol dan alfa 1 mikroglobulin. (Wirya 2002).

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. 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. Rasio protein kreatinin urin sewaktu dapat digunakan sebagai indikator pada penyakit ginjal karena memiliki korelasi yang kuat dengan proteinuria 24 jam (Nilawati, 2012).

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*, yang bertujuan untuk membandingkan antara rasio protein/kreatinin urin sewaktu dari sampel urin pagi dengan pemeriksaan Esbach (urin tampung 24 jam) pada anak dengan proteinuria yang datang ke poli dan perawatan RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSP. Universitas Hasanuddin yang dilaksanakan pada Desember 2019 sampai Juni 2020. Diperoleh 55 anak usia 1 tahun sampai 18 tahun dengan proteinuria. Selanjutnya dilakukan pengelompokan proteinuria berdasarkan kadar esbach yakni proteinuria ringan dan berat, serta analisis membandingkan rasio protein /kreatinin urin sewaktu antara dua kelompok.

Pada penelitian ini jenis kelamin laki-laki lebih banyak pada kelompok proteinuria berat dengan analisa statistik yang tidak bermakna. Pada penelitian yang dilakukan Trihono dkk, menjelaskan bahwa penderita proteinuria menurut tingkat beratnya penyakit berdasarkan jenis kelamin lebih banyak pada laki-laki. Fuhrman dkk, menyatakan bahwa penderita proteinuria menurut jenis kelamin lebih banyak pada laki-laki. Hubungan antara jenis kelamin laki-laki dan penurunan eGFR absolut

yang lebih cepat setelah penyesuaian usia, eGFR awal, dan proteinuria. Peningkatan proteinuria dikaitkan dengan perkembangan yang lebih cepat dan eGFR yang lebih rendah (Furhman, 2017; Trihono P, 2019; Bonne´ric S, 2020).

Pada penelitian ini status gizi baik lebih banyak pada kedua kelompok proteinuria baik ringan maupun berat dengan analisa statistik yang tidak bermakna. Pada metaanalisis yang dilakukan Ferris dkk, menemukan hubungan yang signifikan antara obesitas dan proteinuria pada anak-anak. Obesitas semakin dikenal sebagai faktor risiko penyakit ginjal. Peningkatan indeks massa tubuh (IMT) telah dikaitkan dengan hiperfiltrasi glomerulus. Proteinuria dan mikroalbuminuria telah dikaitkan dengan obesitas. Perubahan patologis pada ginjal pada pasien obes termasuk perkembangan glomerulosklerosis segmental fokal dan glomerulomegali. Hiperfiltrasi intra glomerulus dan sitokin inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan proteinuria dan hematuria pada anak-anak obesitas. Pada penelitian ini tidak ditemukan hasil bermakna dikarenakan subjek dengan obes tidak terlalu banyak (Kaneko K, 2011; Rosenstock J, 2018, Ferris M, 2007).

Berdasarkan umur, pada penelitian ini didapatkan bahwa umur <10,62 tahun lebih banyak mengalami proteinuria berat dengan analisa statistik yang bermakna. Pada penelitian yang dilakukan Sawamura dkk, menjelaskan bahwa proteinuria berat pada usia 10 tahun cenderung lebih banyak di banding proteinuria ringan dengan rerata usia 12 tahun. Pada

penelitian yang dilakukan Larkins dkk, menjelaskan bahwa kelompok yang paling sering terkena adalah anak-anak dengan usia 11 sampai 14 tahun dan secara signifikan berisiko lebih tinggi untuk mengalami proteinuria berat. Ekskresi albumin urin menampilkan variasi fisiologis yang lebih besar di antara anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Mengidentifikasi pasien dengan penyakit atau risiko sebenarnya pada rentang usia tertentu dapat menjelaskan adanya proteinuria pada pasien anak. Idiopathic nephrotic syndrome (INS) adalah bentuk sindrom nefrotik paling sering pada anak-anak dengan prevalensi lebih dari 90 persen kasus antara usia 1 dan 10 tahun dan 50 persen setelah usia 10 tahun. Pada anak-anak usia lebih dari 12 tahun, manifestasi klinis dari sindrom nefrotik lebih atipikal dengan berbagai gejala yang menyertai dan kerusakan ginjal. Pada penelitian ini proteinuria berat disebabkan oleh sindroma nefrotik dengan usia rata-rata dibawah 10 tahun dan penyakit lain yang mendasari selain nefrotik jarang yang mengalami proteinuria berat dengan rata-rata usia lebih dari 10 tahun sehingga menggambarkan bahwa usia dan hubungannya dengan beratnya proteinuria menggambarkan pada sindrom nefrotik. Adanya proteinuria berat pada usia 10 tahun pada beberapa pasien dikarenakan adanya sindrom nefrotik pada sampel penelitian lebih dari 10 tahun (Larkins N, 2017; Sawamura L, 2018; Kang, 2015).

Pada penelitian ini menunjukkan rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada penderita proteinuria ringan dan berat menunjukkan perbedaan

bermakna pada analisis kami. Pada penelitian ini memperlihatkan nilai timtik potong yaitu 3.56, memiliki sensitivitas 73%, spesifisitas 72,2%, nilai prediksi positif 56,5 %, nilai prediksi negatif 84,4%, area under curve (AUC) 0,866 dengan IK 95 % (1,99 - 25). Nilai prediksi positif 56,5% memiliki arti bahwa bilamana seorang anak dengan proteinuria yang memiliki rasio protein kreatinin urin 3.56 maka 56,5% kemungkinan anak tersebut mengalami proteinuria berat. Namun nilai prediksi positif ini tidak memiliki arti klinis karena kurang dari 70%. Nilai prediksi negatif 84,4% memiliki arti bahwa bilamana seorang anak dengan proteinuria memiliki kadar rasio protein kreatinin urin < 3,56 maka 84,4 % kemungkinan anak tersebut tidak mengalami proteinuria berat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Brissón dkk pada tahun 2018, mengemukakan batas *cut off point* dari rasio protein kreatinin urin 150 mg/mmol sebagai prognostik pasien dengan proteinuria sedang dan 500 mg/mmol untuk proteinuria berat. (Brisson C, 2018).

Ginsberg dkk. dan Kristal dkk. menunjukkan nilai <20 mg /mmol (0,2 mg/dL) sebagai nilai referensi untuk rasio protein kreatinin dan >350 mg / mmol (3,5 mg/dL) untuk diagnosis diferensial proteinuria nefrotik. Chitalia dkk. memberikan nilai *cut-off* yang sedikit berbeda, yaitu 26 mg / mmol (0,26 mg/dL) untuk deteksi proteinuria dan 320 mg / mmol (3,2 mg/dL) untuk proteinuria nefrotik.

Proteinuria diketahui terkait dengan kerusakan fungsi ginjal dan penyakit kardiovaskular. Estimasi proteinuria dari sampel urin 24 jam

secara umum dianggap sebagai metode standar untuk penilaian tingkat ekskresi protein urin, tetapi pengumpulan sampel dikaitkan dengan beberapa masalah teknis seperti pengumpulan yang tidak akurat. Penilaian rasio protein / kreatinin urin saat ini direkomendasikan sebagai alternatif. Protein dirasioakan 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. Rasio protein dan kreatinin terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima dibandingkan dengan pengujian protein urin 24 jam standar (Chang C, 2016).

Ruggenenti 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).

Huang Y, dkk dalam penelitiannya, menjelaskan bahwa rasio protein/kreatinin urin (*UPCR*) menunjukkan korelasi dan konsistensi yang kuat dengan urin 24 jam (*24HUPr*), dalam mengevaluasi kadar proteinuria pada anak-anak. *UPCR* < 0,2 g/g Cr dapat dianggap sebagai kriteria untuk proteinuria normal. Sebaliknya *24HUPr* > 1000 mg / m² / d, *UPCR* > 2.0 g/g Cr dapat dianggap sebagai kriteria untuk proteinuria rentang nefrotik atau sindrom nefrotik pada anak-anak.

Pada penelitian yang dilakukan Xin G tahun 2006, menunjukkan untuk semua pasien proteinuria dengan pembagian berdasarkan kreatinin clearance memperlihatkan nilai rasio protein/kreatinin urin *cut-off point* 2,84 mg/mg sebagai pemisah antara proteinuria 24 jam antara kurang dari 3 gram/24 jam dan lebih 3 gram/24 jam. Hasil penelitian ini mirip dengan hasil penelitian kami dengan rasio protein/kreatinin urin *cut-off point* kami yakni 3.56 mg/mg (Xin G, 2004).

Pada penelitian ini terdapat variasi proteinuria yang lebar pada 55 sampel penelitian, sehingga pengujian untuk parameter rasio protein/kreatinin urin sewaktu bisa kita nilai lebih akurat. Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi data mengenai rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada pasien proteinuria menunjukkan adanya korelasi sehingga dapat dilakukan tanpa menunggu pengumpulan urin 24 jam.

Disadari peneliti bahwa terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yaitu penelitian merupakan *cross sectional* sehingga rasio protein/kreatinin urin tidak dipantau secara berkala. Sehingga perlu dilakukan penelitian

untuk menilai perbandingan rasio protein / kreatinin urin antara penderita proteinuria dengan penggunaan metode kohort. Sedangkan kekuatan pada penelitian ini adalah lokasi dilakukan di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo yang merupakan pusat rujukan Indonesia Timur sehingga dapat menggambarkan kondisi pada wilayah tersebut.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa

1. Nilai rerata rasio protein / kreatinin urin sewaktu pada kelompok penderita yang mengalami proteinuria berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata rasio protein / kreatinin urin sewaktu pada kelompok penderita yang mengalami proteinuria ringan dan terdapat korelasi dengan nilai $p=0,000$.
2. Pada penelitian ini didapatkan nilai titik potong untuk rasio protein/kreatinin urin sewaktu pada pasien proteinuria berat dan ringan yaitu 3.56 ml/dL, memiliki sensitivitas 73%, spesifisitas 72,2%, nilai prediksi positif 56,5 %, nilai prediksi negatif 84,4%, dan *odd ratio* (OR) sebesar 7,02 dengan IK 95 % (1,99 – 24,77) yang artinya pasien untuk rasio protein/kreatinin urin sewaktu 3.56 ml/dL lebih berisiko 7,02 kali mengalami proteinuria berat.
3. 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 $Y= 2,2131 + 0,04(X)$.

VII.2. Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar supaya bisa mewakili populasi.
2. Pemeriksaan rasio protein / kreatinin urin sewaktu pada pasien dengan proteinuria untuk menentukan prognositik penyakit ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adembri, Chiara et al. 2011. "Sepsis Induces Albuminuria and Alterations in the Glomerular Filtration Barrier: A Morphofunctional Study in the Rat." *Critical Care* 15(6): R277. <http://ccforum.com/content/15/6/R277>.
- Aini, Y, A Tjandrawati, N Suraya, and Laniyati Hamijoyo. 2016. "Correlation of Random Urine Protein Creatinine (P-C) Ratio with 24-Hour Protein Urine in Lupus Nephritis Patients." *Indonesian Journal of Rheumatology* 8(1): 26–29.
- Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO: *Konsensus Tatalaksana Sindrom Nefrotik Idiopatik pada Anak*, Jakarta 2005
- Albar H, *Tata laksana Sindrom Nefrotik Kelainan pada Anak*, Sari Pediatri, Vol. 8, No. 1, Juni 2006: 60 – 68
- Ananthakumar V., Marimuthu B., Kuppusamy N., *Comparison of the Accuracy of Spot Urinary Protein/Creatinine Ratio and Urinary Dipstick with the 24-h Urine Protein Estimation in Children with Nephrotic Syndrome*. *Internasional Journal of Scientific Study*. April 2016.
- Bagga, A. Mantan, M. *Nephrotic Syndrome in Children*. *Indian J Med Res*, 2005. 122, pp 13-28
- Balaji J, Kumaravel KS, Punitha P, Rameshbabu B. *Risk factors for relapse in childhood steroid sensitive nephrotic syndrome*. *Indian J Child Health*, 2017;4;3:321-4
- Barison L, dkk. *A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2: 529-542, 2007
- Bhimma Rajendra. *Idiopathic Steroid Resistant Nephrotic Syndrome In Children*. *Journal Nephrology Therapeutic*. 2014.
- Bonnéric S, Karadkhele G, Couchoud C, Patzer RE, Greenbaum LA, Hogan J. Sex and glomerular filtration rate trajectories in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):320-329. doi:10.2215/CJN.08420719
- Chang, Chih Chun et al. 2016. "The Efficacy of Semi-Quantitative Urine Protein-to-Creatinine (P/C) Ratio for the Detection of Significant Proteinuria in Urine Specimens in Health Screening Settings." *SpringerPlus* 5(1).

- Davin JC. Educational review: Genetics of childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015: 1-8
- Eddy AA, Symons JM, *Seminar:Nephrotic syndrome in childhood*, The Lancet, 2003: 631-33
- Eknoyan, G., On Testing for Proteinuria : *Time for a Methodical approach*, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Volume 70, 2003, pp 495-501
- Ferris M, Hogan SL, Chin H, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1207-1214. doi:10.2215/CJN.00540107
- Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, et al. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):912-920. doi:10.2215/CJN.11971116.
- Ganong, WF., *Review of Medical Physiology*, 21st edition. San Fransisco : The McGraw-Hill Companies, 2003, pp.295-298.
- Halim H., Trihono Partini P., Proteinuria : Buku Ajar Nefrologi Anak, Edisi ketiga, UKK Nefrologi,2017, pp176-185.
- Huang Y, Yang X, et al. Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children, *Pediatric Nephrology* 2019, <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04405-5>
- Hodson EM, Alexander SI, Graf N. *Steroid sensitive nephrotic syndrome. Dalam: Geary DF, Schaefer F (ed). Pediatric kidney disease.* Edisi 2. Toronto: Springer, 2016. h.426-8.t
- Hogg, R.J., Portman, R.J., Milliner, D., Lemley, KV., *Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuriaan risk*, *Pediatrics*, 2000, 105 : pp 1242-1249.
- Hooman, Nakisa et al. 2005. "Quantification of Proteinuria with Urinary Protein to Osmolality Ratios in Children with and without Renal Insufficiency." *Annals of Saudi Medicine* 25(3): 215–18.
- Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RD. *Minimal change disease: a CD80 podocytopathy.* *Seminars in nephrology*, Vol.31 No.4. 2011: 320-335
- Jang, Kyung Mi, and Min Hyun Cho. 2017. "Clinical Approach to Children with Proteinuria." *Childhood Kidney Diseases* 21(2): 53–60.

- Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, et al. Impact of obesity on childhood kidney. *Pediatr Rep.* 2011;3(4):108-110. doi:10.4081/pr.2011.e27
- Karp, A.M. & Gbadegesin, R.A. *Genetics of childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome.* *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1481.
- Kobayashi, Seiji et al. 2019. "Spot Urine Protein/Creatinine Ratio as a Reliable Estimate of 24-Hour Proteinuria in Patients with Immunoglobulin A Nephropathy, but Not Membranous Nephropathy." *BMC Nephrology* 2019;20(1):1-7. doi:10.1186/s12882-019-1486-8
- Larkins N, Teixeira-Pinto A, Craig J. The population-based prevalence of albuminuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(12):2303-2309. doi:10.1007/s00467-017-3764-7
- Montero, Nuria et al. 2012. "Correlación Entre El Cociente Proteína/Creatinina En Orina Esporádica y Las Proteínas En Orina de 24 Horas." *Nefrologia* 32(4): 494–501.
- Murray et al. *Harper's illustrated biochemistry.* 27th ed. USA : The McGraw-Hill Companies.2006.
- Navale RA., Kobal MR., A Study of random urine protein to creatinine ratio in the diagnosis of nephrotic syndrome in children. *International journal of Contemporary pediatrics.* Research Article, 2015.
- Noer, MS et al. *Kompendium Nefrologi Anak.* Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta.2011.
- Ogundele SB. of Kidney Diseases and Transplantation Renal Data from Asia- Africa Chronic Kidney Disease in Sub-Saharan Africa. *Saudi J Kidney Dis Transplantation.* 2016;29(5):1101-1017.
- Park, Eelg You, and Think You Kim. 2009. "How to Interpret the Protein/Creatinine Ratio in Patients with Low GFR." *Nephrology Dialysis Transplantation* 24(12): 3892–93.
- Rachmadi D. Artikel: *Aspek genetik sindrom nefrotik resisten steroid.* Maj Kedokt Bandung, volume: 42, No.1, 2010: 01-4 Rauf S. Sindrom nefrotik. BIKI FK-UNHAS. 2009: 5-9
- Rosenstock JL, Pommier M, Stoffels G, Patel S, Michelis MF. Prevalence of proteinuria and albuminuria in an obese population and associated risk factors. *Front Med.* 2018;5(APR):3-6. doi:10.3389/fmed.2018.00122.
- Rydzewska-Rosołowska, Alicja, Katarzyna Kakareko, Beata Naumnik, and Tomasz Hryszko. 2019. "Comparison of Different Methods of

- Urinary Protein Excretion Measurement: Is the King Really Dead?" *Kidney and Blood Pressure Research* 44(5): 993–1001.
- Sapartini G, Rachmadi D, Garna H. *Correlation between serum albumin and creatinine levels in children with nephrotic syndrome*. *Paediatr Indones*, 2008;48;6: 356-7
- Sawamura LS, Souza GG de, Santos JDG Dos, Suano-Souza FI, Gessullo ADV, Sarni ROS. Albuminuria and glomerular filtration rate in obese children and adolescents. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):193-199. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0006
- Shidham, Ganesh et al. 2018. "Limited Reliability of the Spot Urine Protein/Creatinine Ratio in the Longitudinal Evaluation of Patients With Lupus Nephritis." *Kidney International Reports* 3(5): 1057–63. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.010>.
- Syarifuddin Rauf. *Catatan Kuliah Nefrologi Anak*. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. 2009.
- Talaat, HS. *Treatment Strategies for Childhood Steroid Resistant Nephrotic Syndrome*. *British Journal of Medicine & Medical Research* 3(4): 1074-1086. 2013.
- The International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). *Early identification of frequent relapser among children with minimal change nephrotic syndrome*. *J Pediatr*. 1982;101:514-8
- Trihono Partini P, Husein Alatas et al. *Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak*. Unit Kerja Koordinasi Nefrologi IDAI. 2012.
- UKK Nefrologi PP IDAI. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, editors. *Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak*. Edisi 2. Badan Penerbit IDAI, Jakarta: 2012. h.1.
- Vats AN. *Genetics of Idiopathic Nephrotic Syndrome*, *Indian J Pediatr*. 2005;72:777-84
- Viswanathan, Gautham, and Ashish Upadhyay. 2011. "Assessment of Proteinuria." *Advances in Chronic Kidney Disease* 18(4): 243–48. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2011.03.002>.
- Vogt BA, Avner ED. *Nephrotic syndrome*. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman R, Arvin AM (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi 15. Vol. 3. Jakarta: EGC 2007. h.2190.

Wilmer, WA, Rovin, BH., Hebert, *Management of Glomerular Proteinuria: A Commentary.* J Am Soc Nephrol. 2003.,14,pp.3217-3232.

Zhang, Aihua, and Songming Huang. 2012. "Progress in Pathogenesis of Proteinuria." *International Journal of Nephrology* 2012.



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 174/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2020

Tanggal: 19 Februari 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH19121081	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Herniati H. Alimadong	Sponsor	
Judul Peneliti	Hubungan Antara Rasio Protein/Kreatinin Urin Sewaktu dan Protein Urin 24 Jam (ESBACH) pada Anak Dengan Proteinuria		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	30 Januari 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	30 Januari 2020
Tempat Penelitian	RS Universitas Hasanuddin dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 19 Februari 2020 sampai 19 Februari 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Lampiran 1. Naskah penjelasan untuk mendapatkan persetujuan dari subjek penelitian (Informasi untuk subyek)

Hubungan Antara Rasio Protein/Kreatinin Urin Sewaktu dan Protein Urin 24 jam (ESBACH) pada Anak dengan proteinuria

Assalamu alaikum/selamat pagi ibu/bapak, saya dr. Herniati H. Alimadong, residen dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, yang akan melayani ibu/bapak.

Saya akan memaparkan sedikit mengenai sindrom nefrotik pada anak. Sindrom nefrotik merupakan suatu penyakit kronik yang sering dijumpai pada masa kanak-kanak. Sindrom nefrotik terjadi akibat gangguan fungsi penyaringan ginjal yang disebabkan oleh penyakit tertentu maupun akibat perubahan fungsi pada ginjal. Ditandai oleh adanya kebocoran penyaringan protein oleh ginjal sehingga terdapat protein dalam buang air kecil, rendahnya kadar albumin darah, peningkatan kadar kolestrol darah dan bengkak seluruh tubuh.

Pada sindrom nefrotik terdapat protein dalam buang air kecil yang menyebabkan hilangnya albumin. 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 (tahap paling berat).

Kami bermaksud mengadakan penelitian untuk mengetahui hubungan antara ratio protein/kreatinin urin sewaktu dengan protein urin

24 jam (*ESBACH*) kadar esbach dan ratio protein/kreatinin urin mencerminkan seberapa besar kerusakan ginjal pada pasien sindrom nefrotik dan non sindrom nefrotik.

Pengukuran kadar rasio protein/kreatinin pada penelitian ini, menggunakan urin anak. Apabila Ibu/ Bapak menyetujui anaknya diikutkan dalam penelitian ini, Ibu/ Bapak dipersilahkan menandatangani lembar persetujuan penelitian yang sudah dipersiapkan.

Keikutsertaan anak Ibu/ Bapak dalam penelitian ini bersifat suka rela tanpa paksaan, karena itu Ibu/ Bapak bisa menolak ikut atau berhenti tanpa takut akan kehilangan hak untuk mendapat pelayanan kesehatan yang dibutuhkan oleh anak Ibu/ Bapak. Bila Ibu/Bapak setuju berpartisipasi dalam penelitian ini, maka diharapkan dapat menandatangani formulir persetujuan (terlampir). Untuk mengetahui secara mendetail mengenai penelitian ini atau ada hal-hal yang belum jelas, dapat menghubungi saya dengan nomor telepon 081341730999.

Semua data dari penelitian ini akan dicatat dan dipublikasikan tanpa membuka data pribadi anak Ibu/ Bapak. Data pada penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan dalam file manual maupun elektronik, diaudit dan diproses serta dipresentasikan pada :

- Forum Ilmiah Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak
FK-UNHAS
- Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri.

Setelah membaca dan mengerti penjelasan yang kami berikan, besar harapan kami Ibu/Bapak bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Atas waktu dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Wassalam.

Tanda tangan / identitas peneliti :

Nama : Herniati H. Alimadong

Alamat : Perintis Kemerdekaan No. 126, Makassar

Telepon : 081341730999

Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan

Setelah membaca, mendengar, mengikuti, dan menyadari pentingnya penelitian :

Hubungan Antara Rasio Protein/Kreatinin Urin Sewaktu dan Protein Urin 24 jam (ESBACH) pada Anak dengan Proteinuria

Maka saya yang bertanda tangan di bawah ini (orang tua/wali) :

Nama :
.....

Umur :
.....

Alamat :
.....

Menyetujui anak/kemenakan/ cucu saya, bernama :
....., umur:..... diikutkan dalam penelitian ini dengan sukarela tanpa paksaan.

Saya mengerti bahwa dari semua hal yang dilakukan dr. Herniati H. Alimadong pada anak saya dengan pengambilan urin untuk pemeriksaan kadar kreatinin urin dan esbach dapat berjalan sesuai dengan prosedur medis yang berlaku.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada

peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

Makassar,

2020

Penanggung jawab

Orangtua

(dr. Herniati H. Alimadong)
(.....)
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-UNHAS
RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar
Telp. 082348640008

NO	NAMA	JK	UMUR	STATUS GIZI	TD (MmHg)	D/X	PR (mg/dl)	HEM (LPB)	BB (Kg)	ESB (g/24 Jam)	proteinuria	UP (mg/dL)	UC (mg/dL)	UP/UC (mg/mg)
1	NA	1	8.08	GIZI BAIK	110/80	1	30	0	26	1	1	330	32.15	10.27
2	AA	2	15.75	GIZI BAIK	110/60	1	300	1	44	5	2	297	38.63	7.70
3	RA	1	12.42	GIZI KURANG	110/70	8	300	13	38	0.2	1	645	143.41	4.50
4	HH	2	11.42	GIZI BAIK	100/60	1	300	15	24	0.1	1	5	80.68	0.07
5	GL	2	1.5	GIZI BAIK	90/60	1	300	0	8.5	1	2	416	17.50	23.77
6	JI	1	11.66	OVERWEIGHT	130/100	1	300	0	29	1.2	1	3.28	25.34	0.13
7	SS	1	12.33	GIZI BAIK	110/70	1	300	0	30	0.7	1	15.50	26.10	0.59
8	FL	2	3.83	GIZI BAIK	90/60	8	300	1	9	4	2	602.77	85.70	7.03
9	WJ	1	9	GIZI KURANG	100/70	7	100	30	20	0.4	1	49.34	20.94	2.36
10	WD	1	12.08	GIZI KURANG	110/70	1	300	0	37	4	2	366.75	14.98	24.48
11	MI	2	17	OVERWEIGHT	130/ 70	1	300	1	51	1	1	79.97	15.92	5.02
12	NL	2	14.33	GIZI BAIK	120/70	1	300	1	30	0.2	1	149.56	179.86	0.83
13	MQ	2	9.58	OBESITAS	99/60	1	300	0	55	2.5	1	2.66	18.58	0.14
14	MR	2	11.92	GIZI BAIK	120/80	1	300	19	25	1	1	123.99	66.43	1.87
15	KD	2	6.83	GIZI KURANG	90/60	1	300	3	16	1	2	493.66	109.38	4.51
16	MD	2	17.16	GIZI BAIK	150/80	1	300	32	49	2	1	694.27	140.85	4.93
17	YP	1	16.16	OVERWEIGHT	120/80	11	300	1	54	0.1	1	103.42	291.56	0.35
18	RS	2	13	OVERWEIGHT	140/90	1	100	1	50	0.1	1	33.26	22.42	1.48
19	AW	2	6.92	GIZI BAIK	120/80	1	300	16	20	3	2	662.84	109.36	6.06
20	AD	2	12.33	OVERWEIGHT	120/80	1	300	1	31	0.1	1	4.12	195.32	0.02
21	FD	1	7	GIZI KURANG	100/70	2	30	48	14	0.5	1	41.07	31.63	1.30
22	TA	2	8.08	GIZI BAIK	110/80	1	300	5	21.5	0.1	1	2.75	9.36	0.29
23	NJ	1	7.75	GIZI BAIK	90/60	1	300	3	20	5	2	655.64	8.55	76.69
24	SY	2	16.16	GIZI BAIK	90/60	10	30	1	55	0.3	1	32.52	43.69	0.74
25	NQ	1	7	GIZI KURANG	130/90	1	1000	50	14	3.1	2	630.91	20.86	30.25
26	ZN	1	15.08	GIZI KURANG	140/ 110	10	300	1	30	1	1	266.85	69.38	3.85
27	MF	2	12	GIZI KURANG	160/ 100	6	100	1	18	0.3	1	22.53	20.95	1.08
28	SF	1	8.08	GIZI KURANG	100/70	4	300	27	20	4.9	2	607.87	19.78	30.73
29	AP	1	8.16	GIZI BAIK	92/55	2	300	528	21	0.3	1	151.05	69.40	2.18
30	AI	2	4	GIZI BAIK	111/64	1	300	29	51	3	2	604.57	318.81	1.90
31	MK	2	2.16	GIZI BAIK	100/70	1	300	65	11	3	2	630.00	22.50	28.00
32	GR	2	2	GIZI BAIK	90/60	1	300	0	8,5	2	2	584.07	16.07	36.35
33	SM	1	11.25	GIZI BAIK	105/ 80	2	30	>5	37	0.2	1	3.76	20.34	0.18

34	ZO	2	14.16	GIZI KURANG	120/80	1	100	0	24	1	1	30.55	29.46	1.04
35	MY	2	8.16	GIZI BAIK	110/70	1	1000	0	24	7	2	680.84	337.60	2.02
36	FP	1	17.16	GIZI KURANG	120/76	5	100	3	29	0.4	1	167.23	40.66	4.11
37	HK	1	9.25	GIZI KURANG	90/60	4	30	65	22	0.4	1	12.51	48.35	0.26
38	SH	2	8.25	OVERWEIGHT	120/90	1	300	77	28	3	2	649.41	197.44	3.29
39	ZN	2	16	GIZI KURANG	120/90	2	100	8	42	0.5	1	38.54	243.50	0.16
40	ND	1	10.08	GIZI BAIK	90/60	3	300	0	23	0.4	1	7.85	23.44	0.33
41	KZ	2	6.16	GIZI BAIK	100/70	1	30	4	18	1	2	209.61	73.73	2.84
42	NY	2	1	GIZI BAIK	90/60	7	100	1	9	0.3	1	18.70	31.22	0.60
43	KE	1	10.16	GIZI BAIK	100/70	1	300	0	26	3.5	2	177.41	72.63	2.44
44	RD	1	11.08	GIZI BAIK	120/80	1	300	17	44	4.5	2	659.08	158.38	4.16
45	ZZ	1	11.33	GIZI BAIK	90/60	3	100	1	37	0.1	1	8.45	366.76	0.02
46	WW	2	15.42	GIZI KURANG	100/70	9	30	9	34	0.1	1	22.69	24.61	0.92
47	QI	1	15.25	GIZI KURANG	110/70	7	30	0	35	0.1	1	2.86	11.07	0.26
48	UF	2	14	GIZI KURANG	100/60	1	300	1	45	0.7	1	672.92	309.70	2.17
49	TR	1	12	GIZI KURANG	120/80	2	300	2	29	0.1	1	168.02	29.13	5.77
50	NH	2	14.16	OVERWEIGHT	118/88	1	100	1	40	0.1	1	60.63	193.12	0.31
51	FK	1	12.42	GIZI KURANG	110/70	2	300	7	21.5	1	1	367.45	13.27	27.70
52	AL	2	14.33	GIZI BAIK	140/80	1	300	8	52	3	2	671.34	85.48	7.85
53	JC	1	14.25	GIZI BAIK	120/70	6	300	63	45	0.6	1	208.03	10.87	19.14
54	US	2	15.16	GIZI BAIK	110/70	12	100	24	50	0.5	1	447.19	243.03	1.84
55	EL	2	13	GIZI KURANG	110/80	6	100	0	35	0.5	1	107.64	12.90	8.34
56	NR	1	7.75	GIZI BAIK	110/80	1	300	2		1.5	2	701.03		335.88

KETERANGANN :

DIAGNOSA :

1 = SN

2=GNA

3= ISK

4= SHS

5=nefritis lupus

6=hidrosefalus

7=CAP

8=FSGS

9= TB abdomen

10= AKI

11= decomp cordis

12=intracerebral hematoma

PENYAKIT DASAR:

1= KELAINAN GINJAL

2= KELAINAN NON GINJAL

PROTEINURIA :

1 = Ringan

2= Berat