

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Sindrom nefrotik (SN) pada anak menjadi tantangan dalam praktik klinis. Sindrom nefrotik adalah keadaan klinis yang ditandai dengan gejala proteinuria, hipoalbuminemia, edema dan dapat disertai hiperkolesterolemia. Sindrom nefrotik merupakan kelainan ginjal terbanyak dijumpai pada anak, dengan angka kejadian 15 kali lebih banyak dibandingkan pada individu dewasa. Insidens SN sekitar 2-3 kasus pertahun tiap 100.000 anak berusia kurang dari 16 tahun dan kasus terbanyak dijumpai pada anak berusia 3-4 tahun dengan perbandingan anak laki-laki dan perempuan adalah 2: 1. Studi dari luar negeri, menunjukkan dua per tiga kasus anak dengan sindrom nefrotik dijumpai pada umur < 5 tahun. Pada sindrom nefrotik idiopatik paling banyak dijumpai muncul antara usia 2 dan 6 tahun. Sebagian besar anak respon terhadap pengobatan steroid. Jika tidak terdiagnosa atau tidak segera diberikan tatalaksana, edema interstisial akan meningkatkan tekanan tubulus proksimal yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sehingga meningkatkan risiko kejadian gagal ginjal (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022).

Sindrom nefrotik relaps sering terjadi setelah infeksi ringan pada saluran pernapasan atas (ISPA) atau saluran cerna. Prevalensi diperkirakan mencapai 50% hingga 70% pada anak-anak di negara berkembang. Infeksi lain seperti infeksi saluran kemih, diare, peritonitis, dan infeksi kulit juga diduga menjadi pemicu relaps pada pasien sindrom nefrotik. Beberapa teori seperti pelepasan sitokin, disfungsi imun, peningkatan permeabilitas glomerulus, dan podositopati diperkirakan sebagai penyebabnya, namun masih belum ada konsensus dan pedoman yang dipublikasikan. (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022).

Kompleks filtrasi glomerulus yang rusak pada anak dengan sindrom nefrotik dapat menyebabkan ekskresi imunoglobulin, protein dan *trace element* yang diperlukan untuk metabolisme dan daya tahan tubuh. Zinc adalah salah satu *trace element* penting untuk pertumbuhan, perbaikan sel, anti inflamasi dan antioksidan, menjaga struktur, dan fungsi protein serta



asam nukleat pada lebih dari 300 enzim dan 2000 faktor transkripsi. Zinc dapat mengurangi kejadian infeksi, terutama saluran pernafasan dan pencernaan. Kekurangan zinc menurunkan ekspresi sel *T-helper* 1 (Th1) yang menyebabkan anak rentan infeksi. Studi menunjukkan bahwa kejadian sindrom nefrotik pada anak, baik serangan pertama maupun relaps, sebagian besar diperkirakan 50 hingga 70% didahului infeksi saluran pernafasan dan pencernaan. (Arun et al., 2009; Bhatt et al., 2016; Hamik et al., 2019).

Pemberian Zinc memperbaiki defek sistem kekebalan, mengurangi infeksi, dan kekambuhan anak sindrom nefrotik. Pemberian zinc pada sindrom nefrotik menginduksi remisi lebih cepat, mempertahankan remisi dan mengurangi lama perawatan. Kadar zinc menurun saat relaps dan meningkat kembali saat remisi pada anak sindrom nefrotik. Zinc yang rendah pada SN relaps mungkin terkait dengan kadar albumin yang rendah akibat proteinuria yang merupakan transport utama di dalam sirkulasi. Defisiensi zinc memengaruhi metabolisme lipid dan meningkatkan kadar kolesterol total (Arun et al., 2009; Bhatt et al., 2016; Hamik et al., 2019).

Sejumlah intervensi telah banyak diteliti untuk mencegah atau menurunkan kekambuhan pada sindrom nefrotik. Relaps berkurang secara signifikan bila kortikosteroid harian diberikan selama timbulnya infeksi saluran pernapasan atas akibat virus atau bila dosis pemeliharaan kortikosteroid ditingkatkan pada awal infeksi ISPA akibat virus. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa suplementasi zinc menurunkan angka kekambuhan pada anak-anak dengan sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS). Diduga bahwa defisiensi zinc dapat menyebabkan penurunan regulasi sitokin *T-helper* 1 (Th1), relatif *T-helper* 2 (Th2), dan peningkatan risiko infeksi. Suplementasi zinc meningkatkan ekspresi interleukin-2 (IL-2) dan interferon gamma (IFN- γ), sehingga memulihkan respon imun Th1. Karena ketidakseimbangan sitokin Th1-Th2 juga diduga menyebabkan relaps pada pasien SNSS maka beberapa penelitian merekomendasikan bahwa manfaat pemberian suplementasi zinc pada populasi pasien ini berhubungan dengan peningkatan perbaikan sistem imun melalui perbaikan fungsi pada sel Th1 (Santín

1; Sherali et al., 2014).

Sampai saat ini penelitian mengenai hubungan kadar zinc dengan sindrom nefrotik pada anak masih belum tersedia konsensus maupun pedoman yang



disepakati. Sejumlah penelitian sebelumnya mengevaluasi hubungan antara kadar zinc, albumin, dan proteinuria pada SN, dengan hasil yang beragam. Sebagian studi melaporkan penurunan kadar zinc pada fase aktif yang membaik saat remisi, sementara studi lainnya menunjukkan kadar zinc tetap dalam batas normal. Selain itu, penelitian kadar zinc dan sindrom nefrotik di Indonesia masih terbatas, bahkan di Makassar belum pernah dilakukan penelitian terkait zinc dan sindrom nefrotik pada anak. Hingga kini, belum terdapat konsensus yang jelas mengenai pola perubahan kadar zinc sepanjang perjalanan klinis SN, terutama pada populasi anak di Indonesia. Dengan mempertimbangkan peran penting zinc, albumin, dan proteinuria dalam perjalanan penyakit, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar zinc pada anak dengan SN serangan pertama, remisi, dan relaps. Diharapkan melalui penelitian ini maka didapatkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai interaksi biomarker ini. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah untuk intervensi nutrisi dan strategi pencegahan relaps yang lebih tepat pada anak dengan SN serta dapat menjadi acuan dilakukannya penelitian lebih lanjut.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka permasalahan utama yang muncul adalah bagaimana kadar zinc pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo?

I.2.1 Rumusan Sub Masalah

Bagaimana kadar zinc pada anak dengan sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo? Apakah terdapat hubungan antara kadar zinc dengan kadar albumin dan proteinuria pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo? Apakah terdapat perbedaan antara kadar zinc dengan sindrom nefrotik serangan pertama, sindrom nefrotik remisi, dan sindrom nefrotik relaps?

I.3 Tujuan Penelitian



Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar zinc pada anak nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar zinc pada anak sindrom nefrotik serangan pertama di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
2. Mengukur kadar zinc pada anak sindrom nefrotik remisi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Mengukur kadar zinc pada anak sindrom nefrotik relaps di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
4. Membandingkan kadar zinc pada anak sindrom nefrotik serangan pertama, sindrom nefrotik remisi dan sindrom nefrotik relaps
5. Menganalisa hubungan kadar zinc dan albumin pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
6. Menganalisa hubungan kadar zinc dan proteinuria pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo

I.4 Hipotesis Penelitian

1. Ada penurunan kadar zinc pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
2. Ada korelasi positif antara kadar zinc dan kadar albumin pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Ada korelasi negatif antara kadar zinc dan proteinuria pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
4. Ada perbedaan kadar zinc pada anak sindrom nefrotik serangan pertama, sindrom nefrotik remisi dan sindrom nefrotik relaps

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat di Bidang Ilmiah

Memberikan informasi ilmiah profil kadar zinc pada anak sindrom nefrotik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo.

I.5.2 Manfaat di Bidang Penelitian



apat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmuuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian, khususnya ng penelitian tentang zinc pada anak sindrom nefrotik di Makassar.

I.5.3 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai referensi deteksi dini defisiensi zinc pada anak sindrom nefrotik sehingga dapat dilakukan tatalaksana dan meningkatkan luaran pasien menjadi lebih baik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sindrom Nefrotik

II.1.1 Definisi Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik (SN) ditandai dengan adanya proteinuria masif (50 mg/kg/hari atau lebih 1 gram/m²/hari atau > 40 mg/m²/jam, atau dipstik >+2 atau rasio protein kreatinin urine ≥ 2 mg/mg), hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ gram/dL), edema dapat disertai hiperkolesterolemia (>200 mg/dL). Sebagian besar SN pada anak adalah sindrom nefrotik idiopatik (SNI). Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit glomerular yang paling sering terjadi pada anak. Lebih dari 90% pada anak usia 1 – 10 tahun dengan usia puncak 2 tahun (Kopač, 2018).

Proteinuria masif merupakan tanda khas SN. Pada SN berat yang disertai dengan kadar albumin serum rendah, ekskresi protein dalam urin juga berkurang. Pada beberapa episode SN menunjukkan respon yang baik terhadap terapi steroid dan dapat diklasifikasikan secara klinis berdasarkan kemampuan mencapai remisi (yaitu, normalisasi lengkap proteinuria). Akan tetapi sebagian lain dapat berkembang menjadi resisten terhadap terapi steroid. Sekitar 85% anak di bawah usia 6 tahun sensitif terhadap steroid, sedangkan sisanya memiliki penyakit yang resisten terhadap steroid (Rheault, 2016 ; Tapia & Bashir, 2023). Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit glomerular yang paling sering terjadi pada anak. Lebih dari 90% pada anak usia 1 – 10 tahun dengan usia puncak 2 tahun (Kopač, 2018).

II.1.2 Epidemiologi Sindrom Nefrotik

Data epidemiologi SN Idiopatik pada anak masih terbatas. Beberapa penelitian menggambarkan epidemiologi SN Idiopatik pada anak di negara-negara barat. Di Asia data SN Idiopatik pada anak juga masih sedikit, hanya dilaporkan oleh studi dari Taiwan dan Jepang (Chang et al., 2012; Sato et al., 2021). Insiden

atik pada anak di Jepang sebesar 6.49 kasus / 100.000 anak per tahun, tiga npat kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara - negara Barat. Insiden a anak di Kaukasia adalah sekitar 2 kasus / 100.000 anak per tahun.



Perbedaan ini kemungkinan dapat dipengaruhi oleh status ekonomi, iklim, dan etnisitas. Faktor genetik juga dilaporkan berkontribusi pada perbedaan insiden SN Idiopatik antara kelompok etnis yang berbeda, namun hipotesis ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut (el Bakkali et al., 2011).

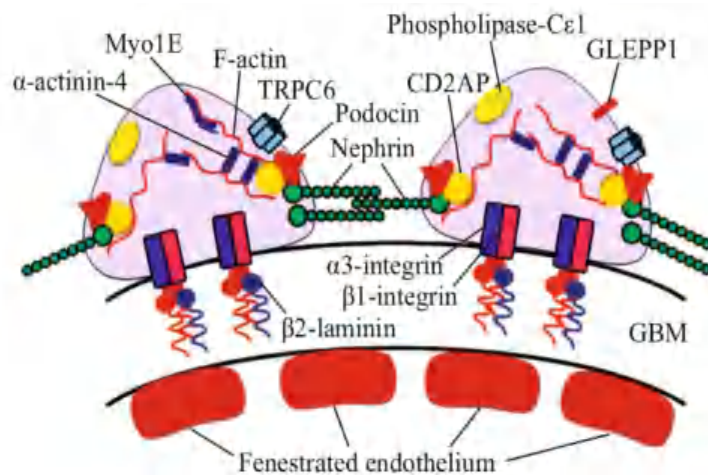
SN idiopatik pada anak laki-laki lebih sering daripada perempuan dan lebih sering terjadi pada usia dini. Mekanisme yang mendasari belum diketahui dengan pasti. Rasio laki-laki banding perempuan menurun dengan bertambahnya usia terutama pada remaja. Anak usia kurang dari 8 tahun saat onset, rasio laki-laki : perempuan bervariasi antara 2 : 1 sampai 3 : 2 (el Bakkali et al., 2011).

Sindrom nefrotik merupakan penyakit kronis yang banyak ditemui pada anak. Insidens sindrom nefrotik per tahunnya sebanyak dua hingga tujuh kasus per 100.000 anak berusia kurang dari 18 tahun. Sindrom nefrotik lebih banyak pada laki laki dibandingkan perempuan pada usia lebih muda. Namun ketika mencapai usia remaja, tidak ada perbedaan signifikan pada jenis kelamin. Insiden meningkat dan semakin berat banyak ditemukan pada ras Afrika Amerika dan populasi hispanik. Namun secara keseluruhan, sindrom nefrotik lebih banyak ditemukan pada anak laki laki (McCloskey & Maxwell, 2017).

II.1.3 Patogenesis Sindrom Nefrotik

Podosit merupakan sel post-miotik, melapisi bagian luar membran basal glomerulus. Podosit, FPs (*foot process*), *slit diaphragms* (SD) sebagai barrier terakhir terhadap keluarnya protein dalam urin. Slit diafragma adalah barrier permeabel secara selektif dari ginjal. *Foot process* podosit terdiri dari apparatus kontraktile dan dinamik, terdiri dari aktin, myosin II, α -actinin-4 (ACTN-4), talin, vinculin, dan synaptopodin. *Foot process* menempel pada membran basal glomerulus melalui $\alpha3/\beta1$ -integrin dan dystroglycans. Penelitian genetik, diidentifikasi adanya protein SD, seperti podocin, nephrin, ACTN-4, dan *transient receptor potential canonical type 6* (TRPC6). Pada SN kongenital, gene protein tersebut dapat bermutasi (Downie et al., 2017).





Gambar 2.1 Ultrastruktur Podosit (Downie et al., 2017).

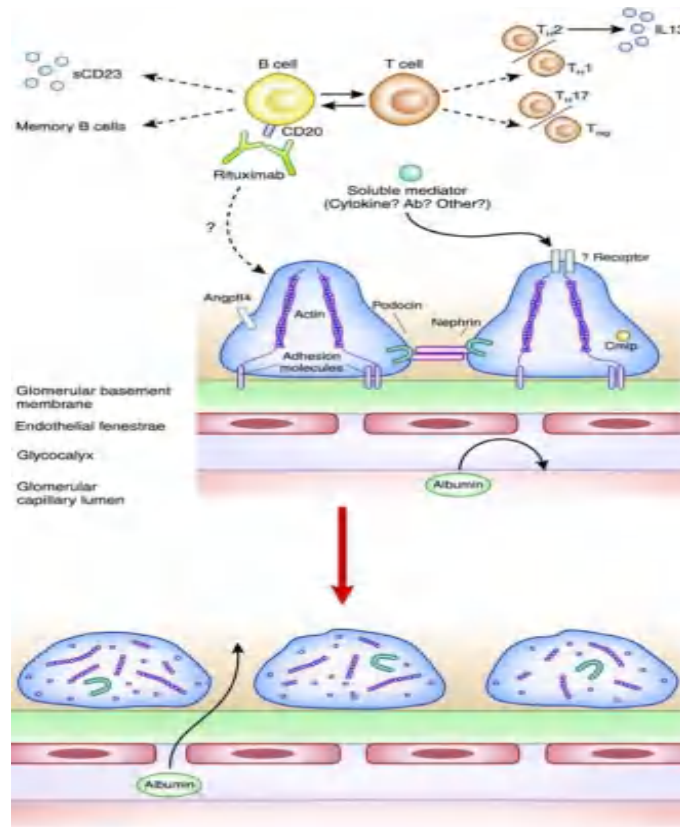
Keterangan: Protein podosit membentuk ultrastruktur *foot process* dan mempengaruhi selektivitas permeabel glomerulus. Myo1E: *myosin 1E*; TRPC6: *transient receptor channel cation potential 6*; CD2AP: *CD2-associated protein*; GLEPP1: *glomerular epithelial protein 1*; GBM: *glomerular basement membrane*.

Sindrom nefrotik adalah istilah umum untuk menggambarkan sekelompok kelainan. Meskipun ada beberapa proses patofisiologis yang berkontribusi pada fenotipe, pada intinya terdapat disfungsi glomerulus. Hal ini menyebabkan serangkaian gejala klasik seperti proteinuria (lebih dari 3,5 g / hari pada orang dewasa dan lebih dari 40 mg / m² pada anak-anak), hipoalbuminemia dan edema (Kaneko et al., 2015).

- Proteinuria

Filtrasi albumin oleh glomerulus biasanya dibatasi oleh muatan negatif dan ukurannya yang besar. Setiap albumin yang melewati glomerulus diserap kembali di tubulus proksimal. Pada sindrom nefrotik terjadi kegagalan proses ini, yang menunjukkan adanya masalah pada filtrasi glomerulus. Kelainan podosit ataupun diafragma dianggap sebagai penyebabnya. Proteinuria menyebabkan inflamasi tubulointerstitial dan fibrosis, yang berkontribusi pada perburukan fungsi ginjal; proteinuria juga merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular (Vivarelli et al., 2017).





Gambar 2.2 Mekanisme terjadinya proteinuria(Vivarelli et al., 2017)

Pada kondisi normal, *Glomerular Basement Membrane* (GBM) dengan *podocyte foot prosesus*, serum protein terutama albumin, akan tetap berada pada lumen kapiler glomerular. Kesatuan ini dapat terganggu dengan adanya mekanisme yang diduga akibat proses intrinsik pada podosit dan akibat adanya pelepasan mediator terlarut oleh sistem imun yang terganggu sehingga sitoskeleton aktin pada podosit dan GBM terganggu, albumin dan serum protein lain terfiltrasi dari aliran darah menuju traktus urinarius. Hal ini yang menyebabkan terjadinya proteinuria pada sindrom nefrotik. Ilustrasi ini dapat dilihat pada gambar diatas (Vivarelli et al., 2017).

- Hipoalbuminemia

Dampak utama dari gangguan filtrasi ginjal adalah hipoalbuminemia. Hepar dapat mengkompensasi dengan meningkatkan sintesis albumin, tetapi mekanisme kompensasi ini tidak bertahan lama pada sindrom nefrotik, mencapai batasnya hingga pada serum albumin menurun drastis. Tanda klinis dari hipoalbuminemia



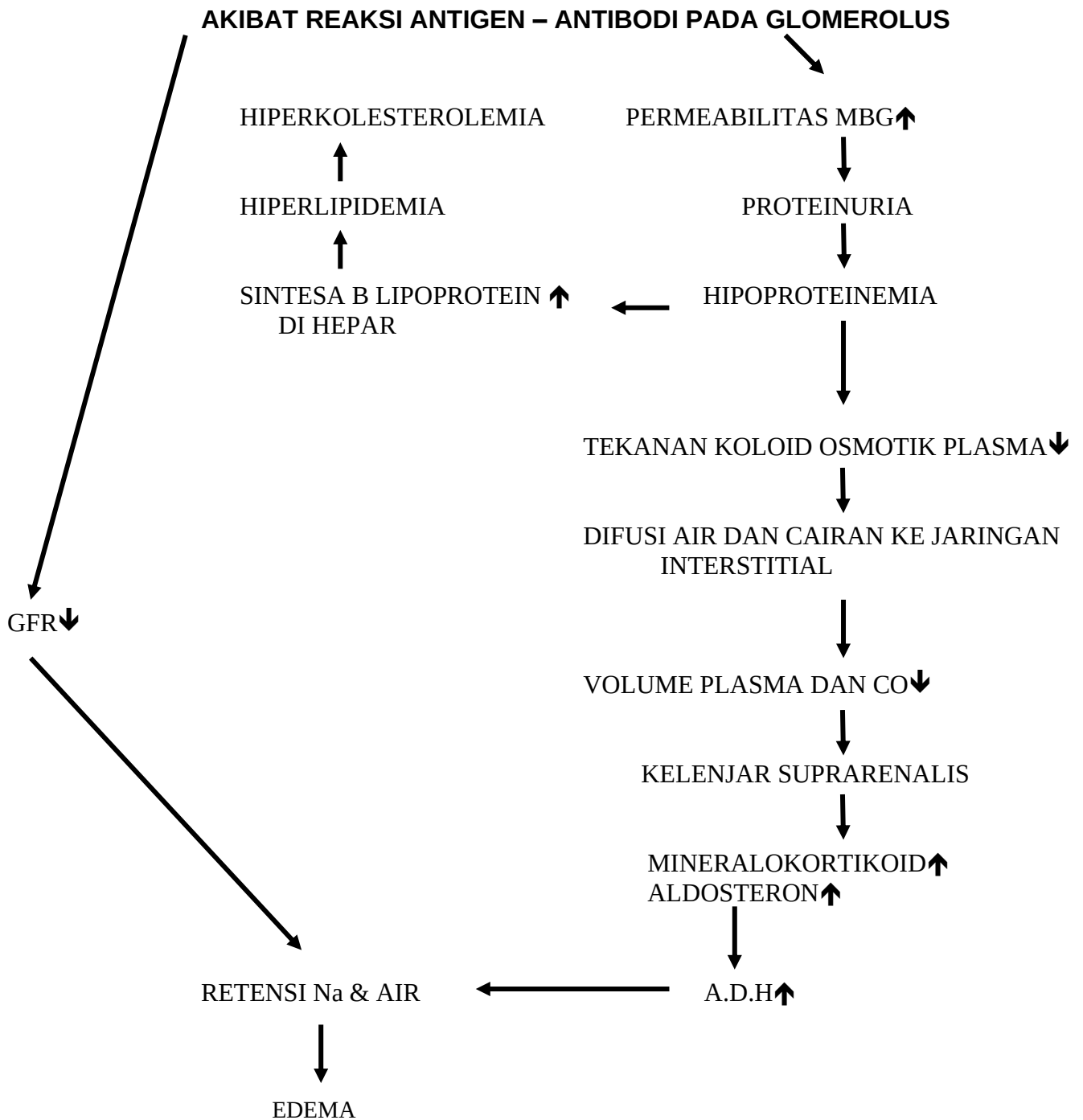
adalah adanya garis-garis putih pada kuku yang disebut Muehrcke's bands. Sebagai respon terhadap proteinuria maka tubuh mengkompensasi dengan meningkatkan sintesis protein, protein yang tidak keluar lewat urin akan diabsorpsi kembali oleh tubuh dan meningkat konsentrasinya dalam plasma. Mekanisme ini sangat tergantung pada berat molekul protein, molekul protein yang besar tidak akan keluar lewat urin dan akan meningkat dalam plasma, sedangkan molekul protein yang kecil akan masuk ke dalam urin dan menghilang dari plasma (Noone et al., 2018).

- Edema

Terdapat dua mekanisme yang berpengaruh dalam pembentukan edema. Mekanisme pertama, dimana lebih sering terjadi pada anak dengan *Minimal Change Disease*, edema muncul sebagai konsekuensi dari turunnya tekanan onkotik plasma oleh karena serum albumin yang rendah dimana terjadi transudasi cairan dari dalam pembuluh darah menuju ke ruang ekstraseluler sesuai dengan hukum Starling. Terjadinya penurunan volume darah yang bersirkulasi menstimulasi sistem renin-angiotensin yang mengakibatkan aldosteron-induced sodium retention di tubulus distal. Umumnya pada pasien sindrom nefrotik tampak ada defek utama dalam kemampuan nefron distal untuk mengekskresi sodium, kemungkinan berhubungan dengan aktivasi epitelial sodium channel oleh enzim proteolitik yang masuk ke lumen tubulus pada keadaan proteinuria berat. Sebagai hasilnya terdapat peningkatan volume darah, penekanan rennin-angiotensin dan vasopressin yang dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi. Peningkatan volume darah bersamaan dengan rendahnya tekanan onkotik plasma memicu terjadinya transudasi cairan ke ruang ekstraseluler dan terjadi edema (Noone et al., 2018).

Mekanisme terjadinya edema dapat dilihat pada Gambar 2.3.





Gambar 2.3 Mekanisme edema pada sindrom nefrotik (Rauf S, 2022)



- **Hiperlipidemia dan Lipiduria**

Hiperlipidemia sering dijumpai pada pasien dengan proteinuria berat dan dianggap sebagai tanda klinis pada sindrom nefrotik. Kolesterol serum, VLDL, LDL, trigliserida meningkat sedangkan HDL dapat meningkat, normal atau menurun. Hal ini disebabkan karena peningkatan sintesis lipid di hepar dan penurunan katabolisme di perifer. Peningkatan sintesis lipoprotein lipid distimulasi oleh penurunan albumin serum dan penurunan tekanan onkotik. Tanda klinis dari hiperlipidemia misalnya terjadi xanthelasma pada mata. Pada hiperlipidemia tidak jarang didapatkan konsentrasi serum kolesterol melebihi 500 mg/dl (13 mmol/L) dan kadar serum trigliserid yang tinggi. Terdapat pula proses peningkatan faktor prokoagulan, peningkatan pembuangan faktor antikoagulan (antithrombin III) melalui urin, dan perubahan fungsional platelet yang menyebabkan terjadinya kondisi prothrombotic pada pasien dengan sindrom nefrotik terutama pada membranous nefropati (Downie et al., 2017).

II.1.4 Diagnosis Sindrom Nefrotik

Tanda utama sindrom nefrotik adalah edema, yang dapat terjadi pada daerah-daerah di tubuh sesuai dengan gaya gravitasi. Edema mulai muncul di wajah, khususnya daerah periorbita yang umumnya terlihat pagi hari dan berkurang pada sore hari. Umumnya akan terlihat lebih jelas pada bagian tubuh ekstremitas seperti pada kaki. Penderita sindrom nefrotik yang tidak diobati atau tidak memberi respons terhadap pengobatan dapat berkembang menjadi edema anasarka masif yang disertai edema scrotal atau vulva. Efusi pleura dan asites tanpa disertai edema yang luas sering terlihat, khususnya pada anak usia muda dan bayi. Anak dengan sindrom nefrotik biasanya memiliki tekanan darah dan serum kreatinin yang normal. Namun beberapa penelitian melaporkan, hipertensi dapat terjadi hingga 21% pada anak-anak usia 6 tahun. Umumnya terjadi pada anak yang hipovolemia berat karena sekresi renin yang berlebihan, aldosterone, dan hormon vasokonstriktor sebagai kompensasi tubuh terhadap hipovolemia. Hematuria mikroskopis ditemukan pada 23% pasien. Sedangkan, gross hematuria berkembang menjadi 4% (Rodriguez-Ballesteras & Reid-Adam, 2022).



angguan gastrointestinal yang sering ditemukan pada pasien sindrom adalah diare. Namun tidak semua penderita sindrom nefrotik mengalami

diare, umumnya dialami oleh pasien dengan keadaan edema yang masif, diduga penyebabnya adalah edema di mukosa usus. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan hepatomegali, hal ini disebabkan karena sintesis albumin yang meningkat. Gangguan pernapasan biasa terjadi pada penderita yang mengalami distensi abdomen dengan atau tanpa efusi pleura (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022).

Sindrom nefrotik adalah kumpulan gejala dan manifestasi klinis dari gangguan ginjal yang ditandai dengan gejala (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022):

- 1) Proteinuria yang berat dengan kadar >40 mg/m² LPB/jam atau 50 mg/kg/hari atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu ≥ 2 mg/mg atau dipstick $\geq 2+$
- 2) Kadar albumin $<2,5$ gram/dL
- 3) Edema
- 4) Kadar kolesterol >200 mg/dL atau hiperkolesterolemia

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan, antara lain:

- 1) Proteinurin kuantitatif, dapat menggunakan urine 24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urine pertama pagi hari
- 2) Pemeriksaan darah:
 - a. Darah tepi lengkap (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit, hematokrit, laju endap darah)
 - b. Kadar albumin dan kadar kolesterol serum
 - c. Ureum, kreatinin serta klirens kreatinin dengan cara klasik atau dengan rumus Schwartz
 - d. Kadar komplemen C3. Pemeriksaan ditambah dengan komplemen C4 bila dicurigai lupus eritematosus sistemik
 - e. Urinalisis: disarankan dilakukan pemeriksaan biakan kultur bila muncul tanda klinis yang mengarah pada infeksi saluran kemih

s sindrom nefrotik dibagi menjadi remisi, relaps (*frequent* dan *infrequent*) dan anamnesis kekambuhan serta respon pengobatan steroid (resisten, an dependen) (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022).



- Remisi: proteinuria negatif atau *trace* (proteinuria <40 mg/m² LPB/jam) selama 3 hari berturut turut dalam 1 minggu
- Relaps: proteinuria ≥2+ (proteinuria >40 mg/m² LPB/jam) 3 hari berturut turut dalam 1 minggu
- Sindrom nefrotik *frequent relaps*: relaps ≥2x dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau ≥4x dalam periode 1 tahun
- Sindrom nefrotik *infrequent relapse*: relaps kurang dari 2 x dalam 6 bulan pertama setelah respon awal atau kurang dari 4 x per tahun pengamatan
- Dependen steroid: relaps 2x berurutan pada saat dosis steroid diturunkan (*alternating*) atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan
- Resisten steroid: tidak terjadi remisi pada pengobatan prednisone dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgBB/hari selama 4 minggu
- Sensitif steroid: remisi terjadi pada pemberian prednisone dosis penuh selama 4 minggu

II.1.5 Tatalaksana Sindrom Nefrotik

Sebelum pengobatan steroid dimulai terhadap SN, maka perlu dilakukan pemeriksaan berikut (Rodriguez-Ballesteras & Reid-Adam, 2022):

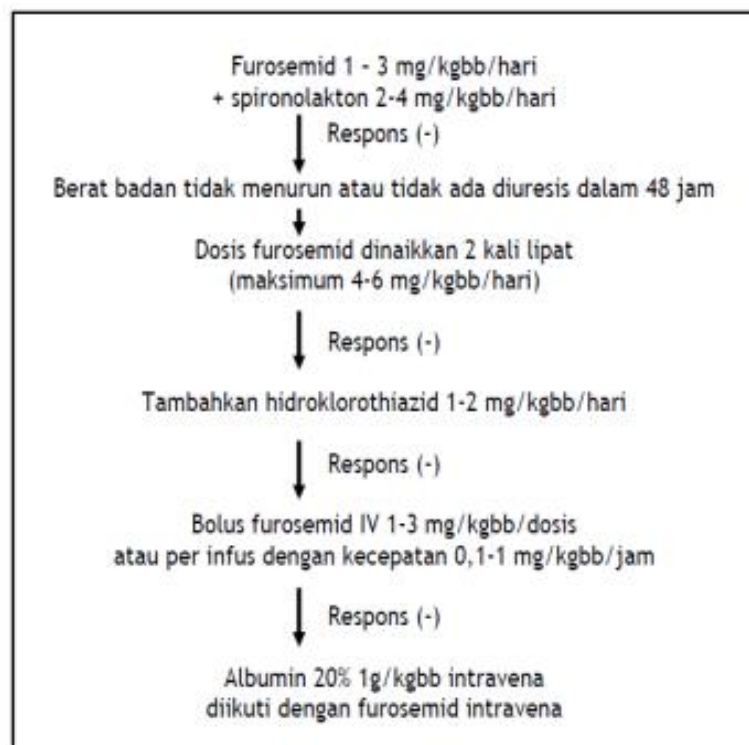
- a. Pengukuran berat badan dan tinggi badan.
- b. Pengukuran tekanan darah.
- c. Pemeriksaan fisis untuk mencari tanda/gejala penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch-Schonlein.
- d. Mencari fokus infeksi di gigi-geligi, telinga, ataupun kecacangan. Setiap infeksi perlu dieradikasi lebih dahulu sebelum terapi steroid dimulai.
- e. Melakukan uji Mantoux. Bila hasilnya positif diberikan profilaksis INH selama 6 bulan bersama steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis (OAT).

Rekomendasi dari RDA (*recommended daily allowances*) diberikan diet protein normal yaitu 1,5-2 g/kgBB/hari. Tidak dianjurkan pemberian diet tinggi protein karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa protein dan dapat menyebabkan sklerosis glomerulus. Bila diberi diet protein akan terjadi malnutrisi energi protein yang akan menghambat



pertumbuhan anak. Anak yang menderita edema disarankan diberikan diet rendah garam (1-2 g/hari) (Rodriguez-Ballesteros & Reid-Adam, 2022).

Dianjurkan pembatasan cairan jika penderita dalam keadaan edema berat. Dianjurkan pemberian loop diuretik misalnya furosemid dengan dosis 1-3 mg/kgBB/hari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton dengan dosis 2-4 mg/kgBB/hari. Pemantauan elektrolit kalium dan natrium darah perlu dilakukan jika pemakaian diuretik lebih lama dari 1 sampai 2 minggu. Bila pemberian diuretik tidak berhasil, disarankan pemberian albumin intravena 20-25% dengan dosis 1 g/kgbb selama 2-4 jam diharapkan dapat menarik cairan dari jaringan interstisial dan dilanjutkan dengan pemberian furosemid intravena 1-2 mg/kgbb. Kegagalan tersebut biasanya disebabkan karena hipovolemia atau kadar albumin yang sangat rendah (≤ 1 g/ dL).



Gambar 2.4 Algoritma pemberian diuretik



Kortikosteroid merupakan terapi utama SN pada anak lebih 60 tahun 30-90% SNSS, dan dapat mencapai remisi komplit. Namun 80% penderita h mengalami remisi akan terjadi kekambuhan satu kali atau lebih pada fase ya dan membutuhkan terapi kortikosteroid dalam waktu yang lama.

Sekitar 10% yang mengalami SN resisten steroid (SNRS), dan tidak memberikan respon yang baik dengan penggunaan terapi standar. SN resisten steroid mempunyai prognosis yang buruk karena sebagian akan berakhir menjadi penyakit ginjal kronik tahap akhir (*end stage renal disease*) yang membutuhkan terapi pengganti ginjal, baik dialisis peritoneal, hemodialisis dan transplantasi ginjal (Downie et al., 2017).

Pengobatan inisial SN pada anak tanpa adanya kontraindikasi steroid adalah prednison. Berdasarkan *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), prednison dosis penuh (*full dose*) 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 80 mg/hari) dalam dosis terbagi, diberikan selama 4 minggu. Dosis prednison yang diberikan disesuaikan dengan berat badan ideal. Bila terjadi remisi, prednison diberikan dengan dosis 40 mg/m² LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari, secara *alternating day* (selang sehari), satu kali sehari setelah makan pagi, selama 4 minggu. Apabila setelah pengobatan prednison dosis penuh pasien tidak mengalami remisi, maka didiagnosis sebagai SN resisten steroid (SNRS) (McCloskey & Maxwell, 2017).

Pemberian kortikosteroid dapat menyebabkan berbagai efek samping mulai dari yang ringan hingga berat dan beberapa diantaranya tidak dapat dihindari. Dari semua faktor yang mempengaruhi efek samping kortikosteroid, dosis dan lama pemberian terapi merupakan faktor risiko yang paling penting. Beberapa efek samping pemberian kortikosteroid meningkat sesuai dengan peningkatan dosis kortikosteroid, antara lain ekimosis, gambaran *cushingoid*, dan gangguan tidur. Efek samping kortikosteroid yang lain, yaitu penambahan berat badan, glaukoma, depresi, hipertensi, dan lain-lain. Namun, penggunaan kortikosteroid dosis rendah sampai sedang dalam jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping yang serius. (McCloskey & Maxwell, 2017).

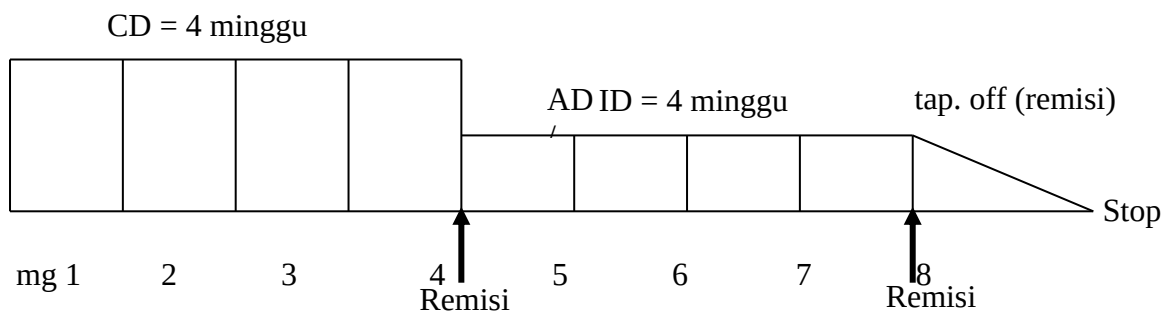
a. Terapi inisial

Sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan prednison oral dengan dosis 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari dengan dosis maksimal 80 mg/hari dalam 4 minggu, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison disesuaikan dengan berat badan ideal penderita dengan mengukur berat badan terhadap tinggi badan. Setelah tercapai remisi prednison dengan dosis tersebut dilakukan dengan dosis tunggal setiap



hari selama 4-6 minggu. Bila terjadi remisi dalam 4 minggu pertama, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua pengobatan selang sehari (*alternate-day*) dengan dosis 40 mg/m² LPB atau 1,5 mg/kgbb/hari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid (Rodriguez-Ballester & Reid-Adam, 2022)

Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan pemberian prednison selama 1-2 tahun sesudah remisi dengan dosis rendah dapat menyebabkan relaps yang jarang dan remisi lebih lama (Rauf S, 2022)



CD = Continuous day: prednison 60 mg/m²/hari atau 2 mg/kgBB/hari

ID = Intermittent day : prednison 40 mg/m²/hari atau 2/3 dosis CD, diberikan 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu

AD = Pemberian prednison berselang-seling sehari

Gambar 2.5 Terapi inisial sindrom nefrotik

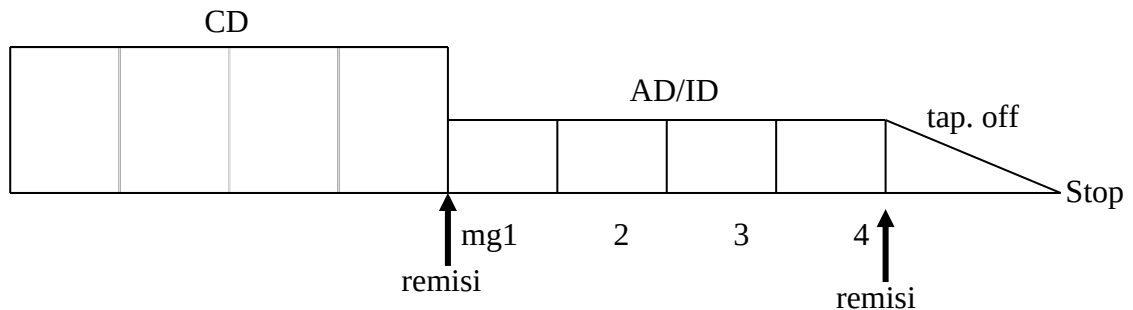
b. Tatalaksana sindrom nefrotik relaps

Diberikan prednison dosis tunggal harian 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari dengan dosis maksimal 80 mg/hari penuh sampai terjadi remisi lengkap selama 3 hari. Sesudah remisi lengkap tercapai, dilanjutkan dengan dosis tunggal selang sehari (*alternate-day*) 40 mg/m² LPB atau 1,5 mg/kgbb/hari selama 4 minggu. Pada pasien sindrom nefrotik remisi tetapi mengalami proteinuria kembali $\geq++$ namun tanpa edema, perlu diketahui pemicunya, biasanya diakibatkan karena infeksi saluran pernapasan atas. Bila terbukti infeksi, berikan antibiotik 5-7 hari, jika proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Namun,



awal telah ditemukan proteinuria $\geq 2+$ disertai edema, maka diagnosis dapat ditegakkan, dan pemberian prednison mulai diberikan (Rodriguez- & Reid-Adam, 2022).

Sesuai protocol International Collaborative Study of Kidney Disease in Children (ISKDC), maka cara pemberian seperti pada serangan I, hanya CD diberikan sampai remisi (tidak perlu menunggu sampai 4 minggu) (Rauf S, 2022).



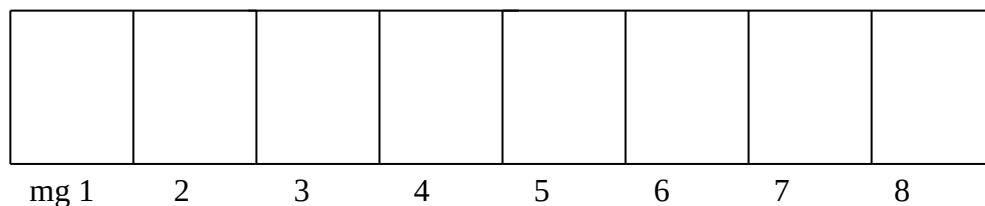
CD = Prednison 2 mg/kgBB/hari tiap hari sampai terjadi remisi
 ID = Prednison 2/2 dosis CD tiga hari berturut-turut dalam 1 minggu
 AD = Pemberian prednison berselang-seling sehari

Gambar 2.6 Terapi sindrom nefrotik relaps

c. Tatalaksana sindrom nefrotik relaps *frequent* atau dependen steroid

Anak yang mengalami kambuh sering atau dependen steroid diberi prednisone harian sampai mencapai remisi paling sedikit selama 3 hari, kemudian dilanjutkan dengan prednisone selang hari selama 3 bulan. Untuk menghindari efek samping yang berat, prednisone diberikan selang hari dengan dosis terendah. Apabila pengobatan selang hari tidak efektif maka diberikan prednisone setiap hari dengan dosis terendah untuk mempertahankan remisi tanpa efek samping yang berat (Rodriguez-Ballestas & Reid-Adam, 2022).

CD immunosupresan + CD prednison 0,2 mg/kg/hr



Gambar 2.7 Terapi sindrom nefrotik dependen steroid

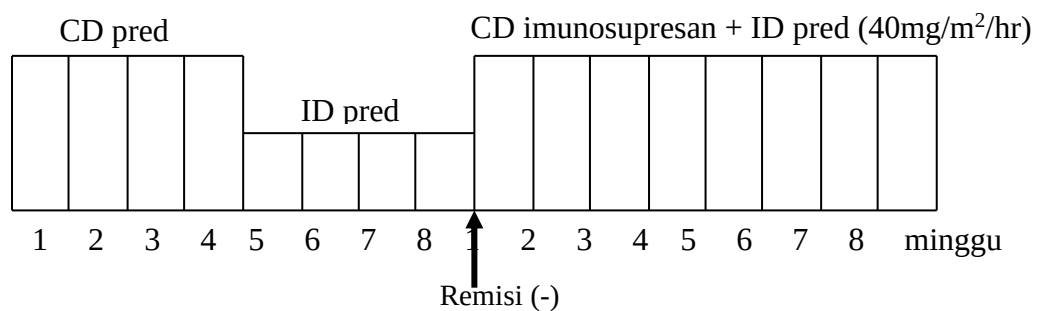
Dalam tatalaksana sindrom nefrotik relaps *frequent*, maka diberikan kombinasi an immunosupresan lain dan prednison 0,2 mg/kgBB/hr, keduanya secara f S, 2022).



d. Tatalaksana sindrom nefrotik resisten steroid

Pengobatan SNRS sampai sekarang belum memuaskan. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) Glomerulonefritis Workgroup 2012 menyarankan penentuan resisten steroid setelah melakukan pengobatan dengan kortikosteroid selama minimal 8 minggu. Pemeriksaan yang diperlukan untuk evaluasi SNRS sebelum dimulai penanganan, yaitu pemeriksaan biopsi ginjal untuk diagnostik serta evaluasi fungsi ginjal (Rodriguez-Ballesteros & Reid-Adam, 2022).

Setelah 8 minggu pengobatan prednison tidak berhasil, pengobatan selanjutnya dengan gabungan imunosupresan lain (endoxan) dan prednison ($40\text{mg}/\text{m}^2/\text{hr}$) berturut-turut secara CD & ID (Rauf S, 2022).



Gambar 2.8 Terapi sindrom nefrotik resisten steroid

II.2 Zinc

II.2.1 Definisi Zinc

Zinc (Zn) merupakan zat gizi yang esensial dan telah mendapat perhatian yang cukup besar akhir-akhir ini. Zinc berperan dalam lebih dari 70 macam enzim dalam sintesa DNA dan RNA (keduanya unsur utama genetika), serta protein. Maka defisiensi zinc dapat menghambat pembelahan sel, pertumbuhan dan pemulihan jaringan. (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

Zinc merupakan *trace element* yang berperan luas pada metabolisme tubuh. Zinc berperan aktif dalam seluruh bagian tubuh sebagai konstituen lebih dari 200 metaloenzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein serta sintesis dan pemecahan asam nukleat. Zinc merupakan bagian dari metaloenzim juga sebagai koenzim pada berbagai sistem enzim. Lebih dari 80 enzim dan ang mengandung zinc telah ditemukan. Zinc termasuk zat gizi mikro yang an untuk memelihara kehidupan yang optimal, meski dalam jumlah yang



sangat kecil. Kelompok yang paling rentan terhadap defisiensi zinc adalah anak dalam masa pertumbuhan. Tubuh mengandung 2 – 2,5 gram zinc yang tersebar di hampir semua sel. Sebagian besar zinc berada di dalam hati, pankreas, ginjal, otot, dan tulang. Jaringan yang banyak mengandung zinc adalah mata, kelenjar prostat, spermatozoa, kulit, rambut dan kuku. Di dalam cairan tubuh, zinc terutama merupakan ion intaseluler. Zinc di dalam plasma hanya merupakan 0,1% dari seluruh zinc di dalam tubuh yang mempunyai masa pergantian yang cepat. Dalam serum, zinc terutama berikatan dengan protein. Sumber utama zinc dalam makanan berasal dari hewani seperti daging, ikan, kerang, unggas, telur dan produk susu (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

II.2.2 Metabolisme Zinc

Zinc dikeluarkan tubuh melalui usus, ginjal dan kulit. Pengeluaran melalui usus berkisar antara 0,5 – 3 mg/hr tergantung dari asupan zinc. Lebih kurang 0,7 mg zinc/hari dikeluarkan melalui urine manusia sehat. Pada keadaan lapar dan katabolisme otot akan meningkatkan pengeluaran zinc dalam urine dan tinja. Ekskresi zinc melalui kulit sekitar 0,5 mg/hr dan dipengaruhi oleh asupan zinc, latihan yang berlebihan serta suhu kamar. Kira-kira 90% cadangan zinc dalam tubuh berubah, namun tidak langsung siap untuk dimetabolisme. Sisa zinc yang mendasar disebut kelompok zinc yang dapat berubah cepat, yang mana diperkirakan menjadi penting untuk memelihara fungsi biologi pada manusia. Zinc yang dapat berubah cepat dapat pindah ke dalam dan keluar dari kompartemen plasma dalam waktu sekitar 3 hari. Persediaan zinc yang layak dengan diet yang tetap dapat mencukupi kebutuhan zinc yang normal untuk pertumbuhan dan pemeliharaan (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

Kurang dari 0,2 % total isi zinc dalam tubuh yang beredar di dalam plasma dan konsentrasinya kira-kira 15 μ mol/L ($\pm$ 100 μ g/dl). Konsentrasi zinc didalam jaringan seperti hati dan otot lebih besar 50 kali dibanding di dalam plasma. Perbedaan kecil di dalam pengambilan atau pelepasan zinc dari sekeliling tempat dapat mempunyai efek pada konsentrasi zinc plasma, konsentrasi zinc plasma

apat dipercaya menandai adanya total zinc dalam tubuh yang tersimpan. ain yang dapat mempengaruhi konsentrasi zinc plasma adalah ninemia yang dapat mempengaruhi penyerapan dan pengangkutan zinc,

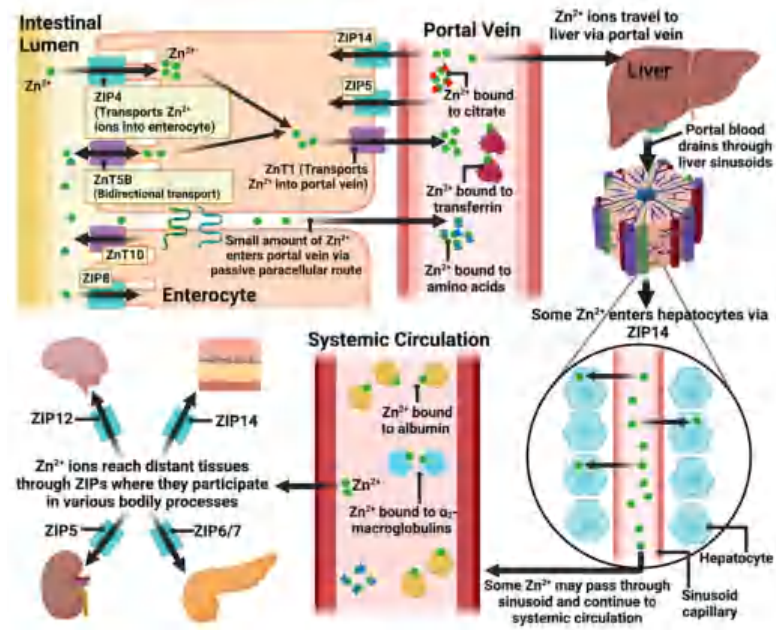


penyakit usus yang bertentangan dengan penyerapan dan pengangkutan zinc, kehamilan, infeksi, dan bentuk tekanan lain seperti luka jaringan yang dikarenakan pembedahan (Brown dan Wuehler, 2002).

Metalotionin yang disintetis di dalam sel dinding saluran cerna mengatur absorbs zinc. Bila konsumsi zinc tinggi, di dalam sel dinding saluran cerna sebagian diubah menjadi metalotionein sebagai simpanan, sehingga absorpsi berkurang. Bentuk simpanan ini akan dibuang bersama sel-sel dinding usus halus yang umurnya adalah 2-5 hari. Metalotionein di dalam hati mengikat zinc hingga dibutuhkan oleh tubuh. Metalotionein diduga mempunyai peranan dalam mengatur kandungan zinc di dalam cairan intraseluler. Jumlah zinc yang dibutuhkan tubuh sangat sedikit, namun ternyata penyerapan zinc oleh tubuh manusia juga sangatlah kecil. Dari sekitar 4-14 mg/hari jumlah zinc yang dianjurkan untuk dikonsumsi, hanya sekitar 10- 40% saja yang dapat diserap (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

Proses absorpsi membutuhkan alat angkut dan terjadi dibagian atas usus halus (duodenum). Zinc diangkut oleh albumin dan transferin masuk ke aliran darah dan dibawa ke hati. Kelebihan zinc disimpan di dalam hati dalam bentuk metalotionein, lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. Didalam pankreas zinc digunakan untuk membuat enzim pencernaan, yang pada waktu makan dikeluarkan kedalam saluran cerna. Dengan demikian saluran cerna menerima zinc dari dua sumber, yaitu dari makanan dan dari cairan pencernaan yang berasal dari pankreas. Sirkulasi zinc di dalam tubuh dari pankreas ke saluran cerna dan kembali ke pankreas dinamakan enteropankreatik (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).





Gambar 2.9 Metabolisme zinc

Homeostasis diatur oleh transporter zinc (ZnT1-10 dan ZIP1-14) dan protein pengikat zinc di membran plasma, mitokondria, aparatus golgi, dan retikulum endoplasma. Transporter ZnT mengurangi konsentrasi zinc sitosol dengan mendorong zinc keluar dari sel dan masuk ke dalam organel, sedangkan transporter ZIP meningkatkan konsentrasi zinc sitosol dengan mendorong masuk zinc ke dalam sel dan keluar dari organel. Selama fase respons akut, zinc didistribusikan kembali secara *in vivo*, terutama dari serum ke hati. Selama respons ini, faktor nekrosis tumor serum α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) meningkat secara signifikan. Faktor proinflamasi ini meningkatkan regulasi zinc transporter ZIP-14 pada membran hati, serta metallothionein (MT) dan protein reaktif fase akut dalam sel hati, mengakibatkan hipozincemia serum sementara dan peningkatan konsentrasi zinc hati. Kadar zinc yang tinggi di jaringan hati dapat meningkatkan regulasi dan bergabung dengan protein reaktif fase akut untuk mencapai homeostasis zinc di hati, melindungi hati, dan mendorong pembentukan kembali keseimbangan zinc dalam tubuh. Namun, malnutrisi jangka panjang dan penyakit menyebabkan hipozincemia serum. Hal ini mengganggu metabolisme dan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi serta meningkatkan



kerusakan oksidatif pada DNA, mempengaruhi ekspresi gen, dan akhirnya merusak jaringan atau organ (Lucy et al., 2024).

Jika tubuh mengalami defisiensi zinc akan menghambat sirkulasi zinc di dalam tubuh dari pankreas ke saluran cerna sehingga mengakibatkan gangguan fungsi pankreas, gangguan pembentukan kilomikron, dan kerusakan permukaan saluran cerna. Kondisi tersebut dapat menyebabkan penurunan ketajaman indra rasa sehingga dapat menyebabkan nafsu makan menurun. Bahan makanan sumber zinc ataupun suplemen zinc dapat membantu meningkatkan sirkulasi zinc di dalam tubuh dari pankreas ke saluran pencernaan, sehingga dapat memperbaiki pembentukan kilomikron dan permukaan saluran cerna. Kondisi tersebut dapat meningkatkan ketajaman indra rasa sehingga nafsu makan meningkat (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

Zinc dikeluarkan tubuh terutama melalui feses. Disamping itu zinc dikeluarkan melalui urin, dan jaringan tubuh yang dibuang, seperti jaringan kulit, sel dinding usus, cairan haid, dan mani. Serat dan fitat menghambat ketersediaan biologik zinc. Sebaliknya, protein histidin membantu proses absorpsi. Jumlah albumin dalam plasma merupakan penentu utama absorpsi zinc. Albumin merupakan alat transpor utama zinc. Absorpsi zinc menurun bila nilai albumin darah menurun, misalnya dalam keadaan gizi kurang (Harwijayanti et al., 2022; Roohani et al., 2013).

II.3 Hubungan Kadar Zinc dengan Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik pada anak berisiko hipozincemia, terutama saat serangan atau relaps. Albumin yang merupakan transporter utama zinc menurun pada pasien SN. Gangguan kompleks filtrasi glomerulus pada SN menyebabkan kehilangan substansi penting serum, seperti transpor protein, immunoglobulin, dan trace element termasuk zinc. Peningkatan kolesterol total pada SN mungkin berhubungan dengan zinc. Penelitian pada hewan coba ditunjukkan bahwa defisiensi zinc menurunkan aktivitas enzim LPL dan LCAT yang berakibat pada peningkatan kebutuhan kolesterol.



Penelitian dari Fathat melaporkan kadar zinc serum normal pada SN saat maupun remisi, yaitu 70- 150 ug/dL. Kadar zinc pada SN saat serangan (8,19 ug/dL) lebih rendah dibandingkan dengan SN saat

remisi($120,00 \pm 38,42$ ug/dL). Penelitian sebelumnya oleh Hameed et al. melaporkan kadar zinc pada saat relaps untuk SN relaps sering adalah $58,45 \pm 6,29$ ug/ dL, relaps jarang $61,58 \pm 4,47$ ug/dL dan kontrol anak sehat $89,64 \pm 18,22$ ug/dL. Kadar zinc serum anak SN lebih rendah dibandingkan kontrol dan kadar zinc serum pada anak SN di bawah nilai normal (Fathah et al., 2022; Taherahmadi et al., 2019).

Defisiensi zinc, dalam meta analisis, berhubungan dengan kerentanan seseorang terhadap infeksi saluran nafas dan suplementasinya pada suatu studi, mengurangi insiden infeksi saluran nafas pada anak pra sekolah, mencegah diare dan mengurangi durasi serta keparahan diare pada anak. Penelitian pada pasien SN ditunjukkan bahwa suplementasi zinc mengurangi risiko infeksi dan menurunkan risiko relaps. Studi meta analisis menunjukkan bahwa suplementasi zinc mengurangi kejadian infeksi yang memicu relaps pada pasien SN. Penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi aktif didapatkan pada sebagian besar pasien SN saat serangan (80%) yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan SN saat remisi. Kejadian infeksi merupakan faktor risiko terjadinya relaps pada SN dengan mayoritas (72% - 94,6%) pasien SN saat relaps memiliki infeksi aktif. Kadar zinc serum yang rendah meningkatkan risiko infeksi yang memicu relaps dan kondisi relaps menurunkan zinc (Fathah et al., 2022).

Penelitian Fathah juga menunjukkan hubungan antara derajat proteinuria dengan konsentrasi zinc serum pada anak SN saat serangan. Semakin berat derajat proteinuria tampak semakin rendah kadar zinc serum. Penelitian lain menyebutkan terdapat korelasi positif peningkatan ekskresi zinc urin dengan peningkatan proteinuria pada pasien sindrom nefrotik. Kompleks filtrasi glomerulus yang terganggu pada SN menyebabkan lolosnya berbagai komponen penting serum, seperti protein, immunoglobulin, trace element, dan termasuk zinc. Protein yang difiltrasi berlebihan menyebabkan reabsorpsi tubuler proksimal terganggu dan reabsorpsi asam amino dan trace element menurun (Fathah et al., 2022).

Fathah juga melaporkan kadar albumin serum tidak berkorelasi dengan kadar zinc pada anak SN saat serangan maupun remisi. Studi menunjukkan kadar serum yang meningkat berkorelasi dengan kadar zinc serum yang lebih tinggi. Penelitian lain menunjukkan terdapat kadar albumin yang secara signifikan lebih rendah saat relaps dengan disertai kadar serum zinc yang lebih



rendah. Hasil ini berhubungan dengan fungsi albumin sebagai transporter utama zinc dalam sirkulasi (Fathah et al., 2022).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi zinc menurunkan angka kekambuhan pada anak-anak dengan SNSS. Diduga bahwa defisiensi zinc dapat menyebabkan penurunan regulasi sitokin *T-helper* 1 (Th1), relatif *T-helper* 2 (Th2), dan peningkatan risiko infeksi. Suplementasi zinc meningkatkan ekspresi gen IL-2 dan IFN- γ , sehingga memulihkan respon imun Th1. Ketidakseimbangan sitokin Th1-Th2 diduga menyebabkan relaps pada pasien SNSS, beberapa penelitian merekomendasikan bahwa manfaat pemberian suplementasi zinc pada populasi pasien berhubungan dengan peningkatan perbaikan sistem imun melalui perbaikan fungsi pada sel Th1 (Santín et al., 2011; Sherali et al., 2014).

Kadar kolesterol pada penelitian Fathah et al. tidak berkorelasi dengan kadar zinc serum. Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zinc meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan menurunkan kadar HDL. Studi lain pada pasien hemodialisis ditunjukkan bahwa defisiensi zinc meningkatkan distribusi lipoprotein - kolesterol pada fraksi non – HDL (VLDL, LDL). Asam lemak total plasma cenderung meningkat pada defisiensi zinc. Studi meta analisis mengungkap bahwa kekurangan zinc memengaruhi aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL) dan lechitin cholesterol acyl transferase (LCAT). Aktivitas kedua enzim tersebut menurun dan kemudian meningkatkan kebutuhan kolesterol. Hubungan kolesterol dengan kadar zinc tidak ditemukan pada penelitian Fathat et al.. Studi menunjukkan peningkatan kadar kolesterol pada pasien SN berkorelasi dengan penurunan kadar albumin serum, tetapi belum terdapat penelitian mengenai hubungan kadar zinc serum dan kolesterol serum secara langsung pada anak SN (Fathah et al., 2022).



II.4 Kerangka Teori

