

**HAL-HAL YANG ADA HUBUNGAN DENGAN SINDROM  
NEFROTIK YANG RELAPS PADA ANAK DI BEBERAPA  
RUMAH SAKIT DI WILAYAH ASIA DAN AFRIKA PERIODE  
TAHUN 2001 SAMPAI DENGAN TAHUN 2019  
(*SYSTEMATIC REVIEW*)**



**VERONIKA RUNTUNG**

**4517111011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR**

**2021**

**HAL-HAL YANG ADA HUBUNGAN DENGAN SINDROM  
NEFROTIK YANG RELAPS PADA ANAK DI BEBERAPA  
RUMAH SAKIT DI WILAYAH ASIA DAN AFRIKA PERIODE  
TAHUN 2001 SAMPAI DENGAN TAHUN 2019**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

UNIVERSITAS

Program Studi

Pendidikan Dokter

**BOSOWA**

Disusun dan diajukan oleh

Veronika Runtung

Kepada

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR

2021

**SKRIPSI****Hal-hal yang Ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang  
Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah  
Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun  
2019**

Disusun dan diajukan oleh :

Veronika Runtung

4517111011

Dipertahankan di Depan Panitia Ujian Skripsi

Pada tanggal 21 Desember 2021

Menyetujui  
Tim Pembimbing

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,



Dr. Effendy Rasiyanto, M.Kes

Dr. A. Anissa Rahmadani, Sp.PD

Tanggal : 14 Desember 2021

Tanggal : 14 Desember 2021

**Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa**

Mengetahui

Ketua Program Studi,

Dekan,



Dr. Fatmayati Annisa Syamsuddin

Dr. Wayan Hardjo, M. Biomed, PhD

Tanggal : 14 Desember 2021

Tanggal : 14 Desember 2021

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Veronika Runtung

Nomor Induk : 4517111011

Program Studi : Pendidikan Dokter

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

Makassar, 14 Desember 2021

Yang menyatakan



Veronika Runtung

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Hal-hal yang Ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.

Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Bapak DR.Dr.Ilhamjaya Patellongi, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar yang Lama.
2. Bapak Dr. Marhaen Hardjo, M.Biomed, PhD selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.
3. Dr. Effendy Rasiyanto, M.Kes selaku Dosen Pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Dr. A. Anissa Rahmadani, Sp.PD selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan

petunjuk dan bimbingannya kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

5. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.
6. Orang tua saya tercinta Bapak Yohanis Palawan dan Ibu Elisabeth Togon yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan dan semangat yang sangat luar biasa kepada penulis.
7. Kakak-kakak ku tercinta Agustina Mayasari, Fernades Edi dan Yuliana Mardi yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan semangat kepada penulis saat menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat-sahabatku tersayang Citra Aulya Shaputri, Ayu Iriani Idi, Lady Ines Kombongan, Istiqomah Suci Nurfadillah, Silvia Rante Tonapa, Henrika Liliani Rappan, Sugiarti Sunusi, Rabiah Alwahab dan juga semua teman-teman angkatan 2017 terima kasih atas kebersamaan dan semangat yang telah diberikan kepada penulis
9. Teman ku Ca yang selalu memberikan dukungan dan menghibur penulis saat menyelesaikan skripsi ini.
10. Orang-orang yang tidak bisa disebutkan namanya, terima kasih karena telah menemani, memberikan semangat serta sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan dan kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Makassar, 14 Desember 2021

Penulis



Veronika Runtung

UNIVERSITAS

**BOSOWA**



Veronika Runtung, Hal-hal yang Ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019 (Dibimbing Dr. Effendy Rasyanto, M.Kes dan Dr.A.Anissa Rahmadani, Sp.PD).

## ABSTRAK

Sindrom nefrotik relaps didefinisikan sebagai kekambuhan yang terjadi dalam 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu yang ditandai dengan proteinuria  $\geq 2+$  (proteinuria  $>40$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam) setelah terjadinya remisi minimal 1 bulan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.

Metode penelitian merupakan penelitian *systematic review* dengan cara mensintesis hasil yang diperoleh dari sepuluh artikel penelitian ilmiah dengan desain penelitian *case control*.

Hasil penelitian dari sepuluh penelitian yang dianalisis menunjukkan bahwa terdapat hal-hal yang mempunyai hubungan dengan terjadinya sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika yaitu adanya hubungan bermakna antara status gizi dan riwayat penyakit infeksi terhadap kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak dengan *p value*  $< 0,05$ . Sedangkan tidak terdapat hubungan bermakna *p value*  $> 0,05$  antara hipertensi, hematuria, riwayat keluarga terhadap kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika.

Kesimpulan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 mempunyai hubungan yang bermakna terhadap status gizi dan riwayat penyakit infeksi.

**Kata kunci: Sindrom nefrotik yang relaps, Asia, Afrika, Status gizi, Hipertensi, Hematuria, Riwayat penyakit Infeksi, Riwayat Keluarga.**



*Veronika Runtung, Matters Related to Relapsed Nephrotic Syndrome in Children in Several Hospitals in Asia and Africa for the Period 2001 to 2019 (Supervised by Dr. Effendy Rasiyanto, M.Kes and Dr.A.Anissa Rahmadani, Sp.PD).*

## **ABSTRACT**

*Relapse of nephrotic syndrome is defined as recurrence that occurs on 3 consecutive days within 1 week characterized by proteinuria 2+ (proteinuria >40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hour) after remission for at least 1 month.*

*The purpose of this study was to find out what was associated with the occurrence of relapsed nephrotic syndrome in children in various hospitals in Asia and Africa from 2001 to 2019.*

*The research method is a sistematic review research by synthesizing the results obtained from ten scientific research articles with a case control research design.*

*The results of the ten studies analyzed showed that there were things that had a relationship with the occurrence of relapsed nephrotic syndrome in children in various hospitals in Asia and Africa, namely there was a significant relationship between nutritional status and history of infectious disease on the incidence of this syndrome. relapsed nephrotic in children with p value < 0,05. Meanwhile, there was no significant relationship with p value > 0,05 between hypertension, hematuria, family history and the incidence of relapsed nephrotic syndrome in children in various hospitals in Asia and Africa.*

*Conclusion The incidence of relapsed nephrotic syndrome in children in various hospitals in Asia and Africa from 2001 to 2019 has a significant relationship to nutritional status and history of infectious diseases.*

**Keywords: Relapsed nephrotic syndrome, Asia, Africa, Nutritional status, Hypertension, Hematuria, History of Infection, Family History.**

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b>	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	ii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b>	iv
<b>KATA PENGANTAR</b>	v
<b>ABSTRAK</b>	viii
<b>ABSTRACT</b>	ix
<b>DAFTAR ISI</b>	x
<b>DAFTAR TABEL</b>	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	xvi
<b>LAMPIRAN</b>	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Pertanyaan Penelitian	3
D. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
E. Manfaat Penelitian	5
F. Ruang Lingkup Penelitian	6
G. Sistematika dan Organisasi Penulisan	6
1. Sistematika Penulisan	6
2. Organisasi Penulisan	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>8</b>
A. Landasan Teori	8
1. Sindrom Nefrotik Relaps	8
a. Definisi	8
b. Epidemiologi	8
c. Klasifikasi	10
d. Etiologi	10
e. Patofisiologi	13
f. Manifestasi Klinis	18
g. Diagnosis	20
h. Penatalaksanaan	21
i. Komplikasi	32

**Lanjutan Daftar Isi**

	<b>Halaman</b>
j. Prognosis	34
k. Pengendalian	34
2. Hal-hal yang Berhubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps	35
a. Usia	35
b. Jenis Kelamin	35
c. Status Gizi	36
d. Genetik	36
e. Infeksi	37
f. Hipertensi	38
g. Hematuria	38
h. Tempat Tinggal	39
B. Kerangka Teori	40
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS</b>	<b>41</b>
A. Kerangka Konsep	41
B. Definisi Operasional	42
C. Hipotesis Penelitian	45
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>46</b>
A. Metode dan Desain Penelitian	46
1. Metode Penelitian	46
2. Desain Penelitian	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian	47
1. Tempat Penelitian	47
2. Waktu Penelitian	47
C. Populasi dan Sampel Penelitian	48
1. Populasi Penelitian	48
2. Sampel Penelitian	49
D. Kriteria Sampel Penelitian	49
Kriteria Inklusi Jurnal Penelitian	49
E. Cara Pengambilan Sampel	53
F. Teknik Pengumpulan Data	54
G. Alur Penelitian	55
H. Prosedur Penelitian	56
I. Rencana Pengolahan Data dan Analisis Data	59
J. Aspek Etika Penelitian	60

**Lanjutan Daftar Isi**

	<b>Halaman</b>
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>61</b>
A. Hasil	61
B. Pembahasan	71
C. Keterbatasan Penelitian	77
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>78</b>
A. Kesimpulan	78
B. Saran	79
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>80</b>



**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>		<b>Halaman</b>
Tabel 1.	Angka Kejadian Sindrom Nefrotik	9
Tabel 2.	Angka Kejadian Sindrom Nefrotik Relaps	9
Tabel 3.	Jurnal Penelitian tentang Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019, yang Akan Dijadikan Sumber Data Penelitian	50
Tabel 4.	Rangkuman Data Hasil Penelitian tentang Hal-hal yang Ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019	62
Tabel 5.	Hubungan Antara Status Gizi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019	65
Tabel 6.	Hubungan Antara Hipertensi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019	66
Tabel 7.	Hubungan Antara Hematuria dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.	67

**Lanjutan Daftar Tabel**

Tabel 8.	Hubungan Antara Riwayat Penyakit Infeksi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.	68
Tabel 9.	Hubungan Antara Riwayat Keluarga dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.	70

UNIVERSITAS

**BOSOWA**

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Algoritma pemberian diuretik	24
Gambar 2.	Pengobatan inisial kortikosteroid	26
Gambar 3.	Pengobatan sindrom nefrotik relaps	27
Gambar 4.	Pengobatan sindrom nefrotik relaps sering dengan CPA oral	30
Gambar 5.	Kerangka teori	40
Gambar 6.	Kerangka konsep	41
Gambar 7.	Desain penelitian	46
Gambar 8.	Alur penelitian	55



**BOSOWA**

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
ACTN 4	: $\alpha$ – actinin 4
AD	: <i>Alternating day</i>
ANA	: <i>Anti nuclear antibody</i>
ANCA	: Antineutrofil sitoplasmik neutrofil
ANP	: <i>Atrial natriuretic peptide</i>
CD2AP	: <i>CD2-associated protein</i>
CD80	: <i>Cluster of differentiation 80</i>
CNF	: <i>Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type</i>
CPA	: Cyclophosphamide / siklofosfamid
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
CyA	: Cyclosporin A / siklosporin
C <sub>3</sub>	: Complemen 3
C <sub>4</sub>	: Complemen 4
dl	: Desi liter
ENaC	: <i>Epithelial sodium channel</i> / aktivasi kanal natrium epitel
FD	: <i>full day</i> / dosis penuh
FSGS	: Focal segmental glomerulosclerosis
g	: Gram
GSFS	: Glomerulosklerosis fokal segmental
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
IgA	: Immunoglobulin A
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
INH	: Isoniasid
ISKDC	: <i>International study of kidney disease in children</i>
ISPA	: Infeksi saluran napas akut
kgBB	: Kilogram berat badan
LAMB2	: Laminin subunit beta 2
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LPB	: Lapangan pandang besar
m <sup>2</sup>	: Meter kuadrat
MEP	: Malnutrisi energi protein
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
MMF	: Mikofenolat mofetil
MYH9	: <i>Myosin heavy chain 9</i>
NaCl	: Natrium klorida
NEPH1	: <i>Nephrin-like protein 1</i>

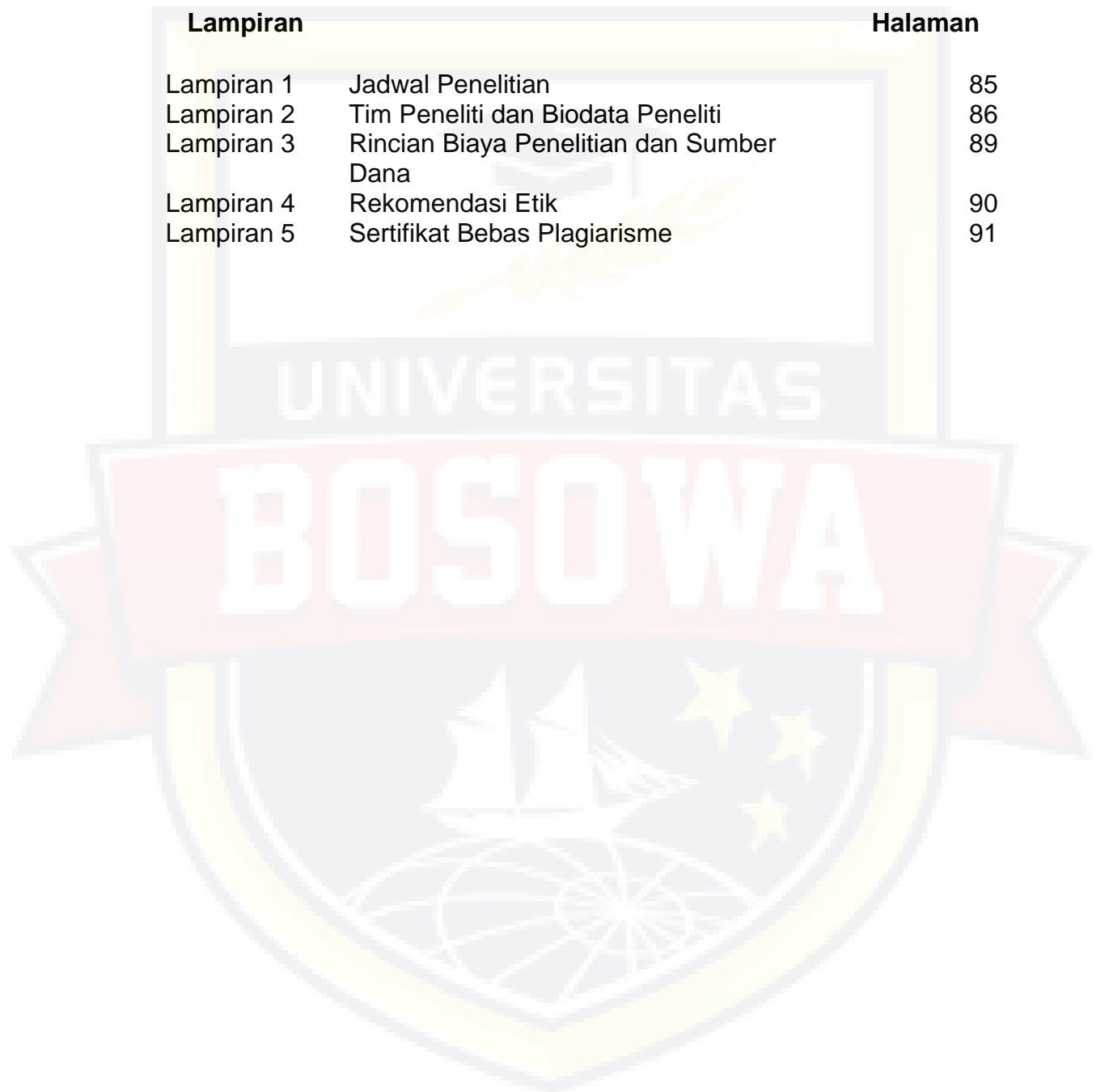


**Lanjutan Daftar Singkatan**

NPHS1	: NPHS1 <i>adhesion molecule</i> / nephrin
NPHS2	: NPHS2 <i>stomatins family member</i> / podocin
NPHS3	: <i>Nephrosis type 3</i>
OAT	: Obat antituberkulosis
RDA	: <i>Recommended daily allowances</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SLE	: <i>Systemic lupus erythematosus</i>
SN	: Sindrom nefrotik
SNKM	: Sindrom nefrotik kelainan minimal
SNRS	: Sindrom nefrotik resisten steroid
SNSS	: Sindrom nefrotik sensitif steroid
TRPC6	: <i>Transient receptor potential cation channel subfamily C member 6</i>
USG	: Ultrasonografi
uL	: Mikroliter
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
VPF	: <i>Vascular permeability factor</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WT1	: <i>WT1 interacting protein</i>

**LAMPIRAN**

<b>Lampiran</b>		<b>Halaman</b>
Lampiran 1	Jadwal Penelitian	85
Lampiran 2	Tim Peneliti dan Biodata Peneliti	86
Lampiran 3	Rincian Biaya Penelitian dan Sumber Dana	89
Lampiran 4	Rekomendasi Etik	90
Lampiran 5	Sertifikat Bebas Plagiarisme	91



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sindrom nefrotik relaps didefinisikan sebagai kekambuhan yang terjadi dalam 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu yang ditandai dengan proteinuria  $\geq 2+$  (proteinuria  $>40$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam) setelah terjadinya remisi minimal 1 bulan<sup>1</sup>.

ISKDC (*International study of kidney disease in children*) mengungkapkan bahwa kejadian relaps sekitar 60%, namun data terakhir menyatakan terjadinya peningkatan kejadian relaps pada sindrom nefrotik hingga 76-90%<sup>2</sup>. Pada penelitian yang dilakukan oleh Arun S (2009) yang dirujuk oleh Pasini A et al, (2017), mengatakan bahwa kejadian relaps yang terjadi pada pasien anak dengan sindrom nefrotik pada negara berkembang diperkirakan terjadi sekitar 50-70%. Sekitar 80% anak dengan SNSS (Sindrom nefrotik sensitif steroid) mengalami kekambuhan satu kali atau lebih<sup>3</sup>. Dalam laporan ISKDC bahwa diantara 521 pasien, 74,6 % merupakan kelainan minimal<sup>4</sup>. Pada penelitian di Indonesia dilaporkan 6 kasus per 100.000 anak per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun<sup>5</sup>. Insidens sindrom nefrotik pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2-7 kasus baru per 100.000 anak per tahun, dengan prevalensi berkisar 12 – 16 kasus per 100.000 anak<sup>6</sup>. Pada

penelitian Sharples (1985) yang dirujuk oleh Noer MS, (2005), melaporkan bahwa insidens sindrom nefrotik di Asia adalah 9-16 kasus per 100.000 anak per tahun. Sementara di Indonesia prevalensi angka kekambuhan mencapai 63,6% atau sekitar 92 kasus relaps<sup>7</sup>. Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1. Sekitar 50 % penderita mulai sakit saat berusia 1-4 tahun, 75% memiliki onset sebelum berusia 10 tahun<sup>4</sup>.

Jika tidak ditangani dengan tepat maka akan membahayakan keselamatan pada anak, dapat menimbulkan komplikasi sindrom nefrotik terdiri atas hiperkoagulasi sehingga sering dijumpai komplikasi tromboemboli pada penderita sindrom nefrotik akibat peningkatan koagulasi intravaskuler<sup>8</sup>, kerentanan terhadap infeksi dapat terjadi pada penderita sindrom nefrotik, hiperlipidemia, hipokalsemia terjadi karena penggunaan steroid jangka panjang sehingga dapat terjadi osteoporosis, dan hipertensi disebabkan retensi air dan natrium akibat efek samping dari penggunaan steroid jangka panjang<sup>1</sup>.

## **B. Rumusan Masalah**

Sindrom nefrotik relaps didefinisikan sebagai kekambuhan yang terjadi dalam tiga hari berturut-turut dalam satu minggu yang ditandai dengan proteinuria setelah terjadinya remisi minimal satu bulan, di beberapa negara terjadi peningkatan kejadian relaps pada sindrom nefrotik yaitu pada negara berkembang, bila tidak di tangani dengan cepat dan tepat dapat terjadi

berbagai komplikasi yaitu hiperkoagulasi, kerentanan terhadap infeksi, hiperlipidemia, hipokalsemia, serta hipertensi.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah: "Hal-hal apa sajakah yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 ? "

### **C. Pertanyaan Penelitian**

1. Apakah ada hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019?
2. Apakah ada hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019?
3. Apakah ada hubungan antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019?
4. Apakah ada hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019?
5. Apakah ada hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019?

## **D. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- b. Untuk mengetahui hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- c. Untuk mengetahui hubungan antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- d. Untuk mengetahui hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- e. Untuk mengetahui hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.

## **E. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat untuk Institusi Pendidikan Kesehatan dan Kedokteran**

- a. Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya bagi civitas akademika di institusi pendidikan kesehatan dan kedokteran.
- b. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat memperkaya ilmu pengetahuan dan dapat menambah informasi tentang sindrom nefrotik.

### **2. Manfaat untuk Tenaga Kesehatan**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan promosi kesehatan tentang sindrom nefrotik oleh petugas kesehatan untuk edukasi kepada masyarakat yang bertujuan untuk pengendalian sindrom nefrotik, sehingga angka relaps dan kematian anak bisa diturunkan.

### **3. Manfaat untuk Peneliti**

- a. Menambah pengetahuan tentang sindrom nefrotik pada anak
- b. Dapat menjadi sarana pengembangan diri, mengasah daya analisa dan penerapan pengetahuan yang telah diperoleh penulis tentang metodologi penelitian.

## F. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah penelitian di bidang penyakit anak khususnya kelainan ginjal.

## G. Sistematika dan Organisasi Penulisan

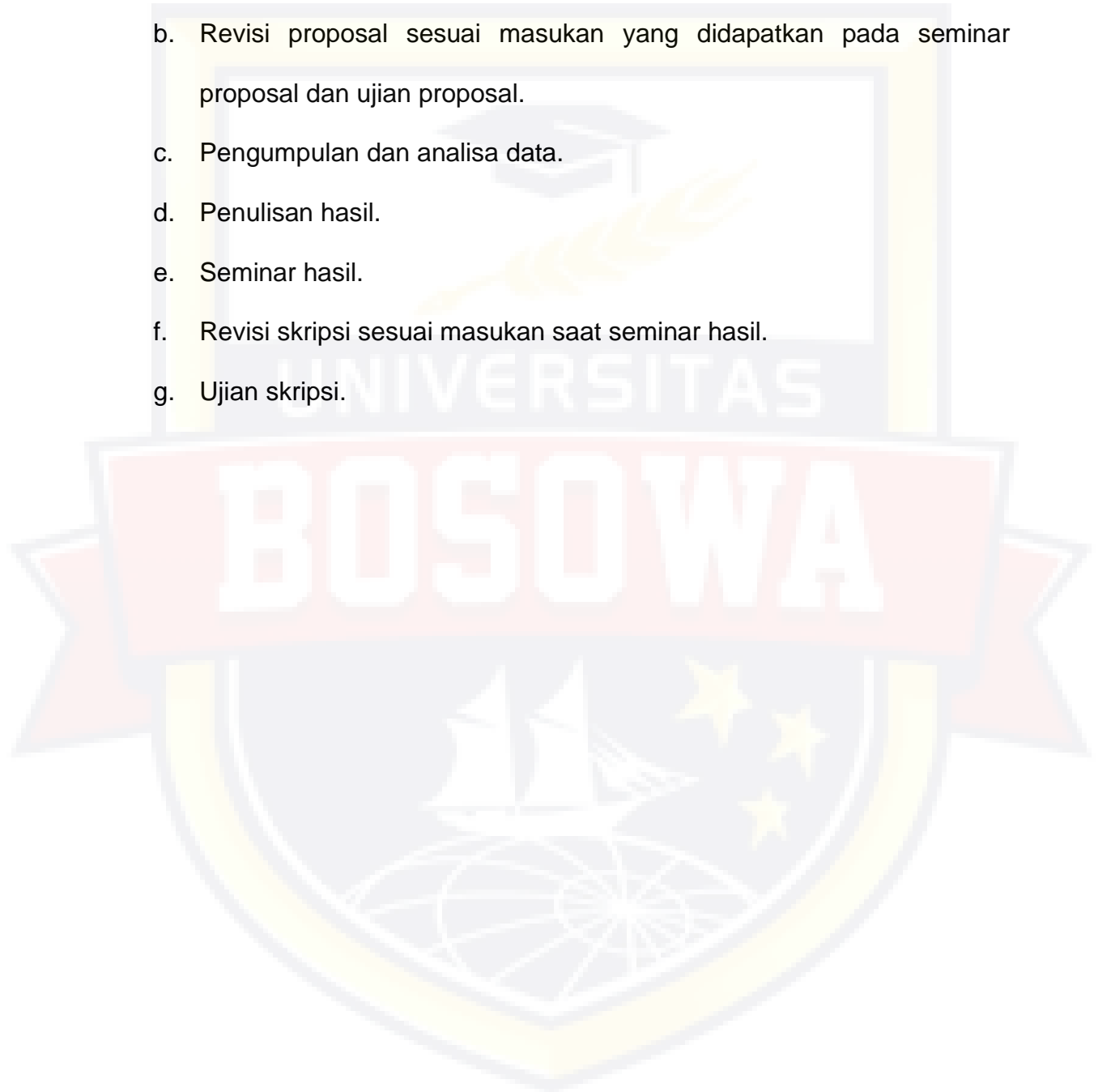
### 1. Sistematika Penulisan

- a. Penulis mencari dan mengumpulkan jurnal/artikel tentang hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- b. Kemudian penulis memilah artikel yang memenuhi kriteria jurnal penelitian.
- c. Setelah itu mengumpulkan data dengan memasukkan ke *computer* dengan menggunakan program *microsoft excel*.
- d. Penulis kemudian membuat tabel rangkuman semua data yang ditemukan pada jurnal terpilih.
- e. Lalu penulis mencari jurnal rujukan untuk bahan teori tentang hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.
- f. Setelah itu melakukan analisa sintesis masing masing data.
- g. Lalu membuat hasil dan pembahasan.
- h. Dan ditutup dengan ringkasan dan saran.



## 2. Organisasi Penulisan

- a. Penulisan proposal.
- b. Revisi proposal sesuai masukan yang didapatkan pada seminar proposal dan ujian proposal.
- c. Pengumpulan dan analisa data.
- d. Penulisan hasil.
- e. Seminar hasil.
- f. Revisi skripsi sesuai masukan saat seminar hasil.
- g. Ujian skripsi.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Sindrom Nefrotik Relaps

###### a. Definisi

Sindrom nefrotik relaps didefinisikan sebagai kekambuhan yang terjadi dalam 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu yang ditandai dengan proteinuria  $\geq 2+$  (proteinuria  $>40$  mg/m<sup>2</sup> LPB/jam) setelah terjadinya remisi minimal 1 bulan<sup>1</sup>.

###### b. Epidemiologi

ISKDC (*International study of kidney disease in children*) mengungkapkan bahwa kejadian relaps sekitar 60%, namun data terakhir menyatakan terjadinya peningkatan kejadian relaps pada sindrom nefrotik hingga 76-90%<sup>2</sup>. Pada penelitian yang dilakukan oleh Arun S (2009) yang dirujuk oleh Pasini A et al, (2017), mengatakan bahwa kejadian relaps yang terjadi pada penderita dengan sindrom nefrotik pada negara berkembang diperkirakan terjadi sekitar 50-70%. Sekitar 80% anak dengan SNSS (Sindrom nefrotik sensitif steroid) mengalami kekambuhan satu kali atau lebih<sup>3</sup>. Dalam data African journals dan WHO tercatat bahwa kejadian sindrom nefrotik pada anak dari tahun 1946-2020 sekitar 8131

kasus<sup>4</sup>. Pada penelitian di Indonesia dilaporkan 6 kasus per 100.000 anak per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun<sup>5</sup>. Insidens sindrom nefrotik pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2-7 kasus baru per 100.000 anak per tahun, dengan prevalensi berkisar 12 – 16 kasus per 100.000 anak<sup>6</sup>. Pada penelitian Sharples (1985) yang dirujuk oleh Noer MS, (2005), melaporkan bahwa insidens sindrom nefrotik di Asia adalah 9-16 kasus per 100.000 anak per tahun. Sementara di Indonesia prevalensi angka kekambuhan mencapai 63,6% atau sekitar 92 kasus relaps<sup>7</sup>. Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1<sup>4</sup>.

**Tabel 1. Angka Kejadian Sindrom Nefrotik**

SUMBER	TAHUN	NEGARA	ANGKA KEJADIAN
Wine R	1946-2020	Afrika	8131 kasus
Wila Wirja	2002	Indonesia	6 kasus
Eddy AA et al	2003	Amerika dan Inggris	12-16 kasus
Noer MS	2005	Asia	9-16 kasus

**Tabel 2. Angka Kejadian Sindrom Nefrotik Relaps**

SUMBER	TAHUN	NEGARA	ANGKA KEJADIAN
ISKDC	1982	Dunia	76-90%
Arun S	2009	Negara berkembang	50-70%
Noer MS	2005	Indonesia	63,6%

### c. Klasifikasi

Klasifikasi sindrom nefrotik relaps terdiri atas :

- 1) Sindrom nefrotik relaps jarang : relaps kurang dari 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau kurang dari 4 kali per tahun pengamatan<sup>1</sup>.
- 2) Sindrom nefrotik relaps sering (*frequent relapse*): relaps  $\geq$  2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau  $\geq$  4 kali dalam periode 1 tahun<sup>1</sup>.

### d. Etiologi

#### 1) Primer

Dikatakan primer oleh karena terjadi akibat kelainan pada glomerulus itu sendiri tanpa ada penyebab lain. Kelompok primer ini paling sering dijumpai pada anak. Kelainan histopatologik glomerulus pada sindrom nefrotik primer dikelompokkan menurut rekomendasi dari ISKDC (*International Study of Kidney Disease in Children*). Kelainan glomerulus ini sebagian besar ditegakkan melalui pemeriksaan mikroskop cahaya, dan apabila diperlukan dapat ditambahkan dengan pemeriksaan mikroskop elektron dan imunofluoresensi<sup>9</sup>.

Kelompok primer terdiri dari 3 tipe secara histologis :

#### a) Sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM)

Sekitar (80 %) memiliki gambaran patologi anatomi kelainan minimal. Glomerulus dapat kelihatan normal atau dapat ditandai dengan adanya

peningkatan minimal pada sel mesangial dan matriksnya. Pada mikroskop immunofluorescence dapat menampakkan hasil negatif dan mikroskop elektron dapat memperlihatkan hilangnya *epithelial cell foot processes* (podosit) yang ditemukan pada glomerulus<sup>2</sup>.

#### **b) Glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS)**

Pada glomerulus dapat terlihat adanya proliferasi mesangial dan nampak jaringan parut segmental pada pemeriksaan dengan mikroskop biasa. Pada Mikroskop immunofluorescence dapat memperlihatkan adanya IgM dan C3 pada area yang terkena sklerosis. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron dapat menunjukkan adanya jaringan parut segmental pada glomerular tuft yang dapat ditandai dengan terjadinya kerusakan pada lumen kapiler glomerulus. Sekitar 20% penderita dengan GSFS dapat berespon dengan dilakukannya terapi menggunakan prednison. Penyakit ini dapat bersifat progresif, sehingga pada penyakit ini dapat melibatkan seluruh glomeruli, dan mengakibatkan penyakit ginjal stadium akhir pada kebanyakan penderita<sup>2</sup>.

#### **c) Glomerulonefritis membranoproliferatif (GNMP)**

Total sekitar 4-6% dapat menunjukkan meningkatnya sel mesangial yang difus dan matriks dengan pemeriksaan mikroskop biasa. Dengan mikroskop immunofluorescence terlihat jejak 1+ IgM mesangial dan atau IgA. Sedangkan dengan menggunakan mikroskop elektron dapat menunjukkan meningkatnya sel mesangial dan matriks dapat disertai

dengan hilangnya sel podosit. Total terdapat 50% penderita dengan lesi histologis ini berespon dengan menggunakan terapi kortikosteroid<sup>2</sup>.

## 2) Sekunder

Timbul bila diakibatkan oleh suatu penyakit sistemik atau bisa juga timbul bila diakibatkan oleh berbagai penyebab yang nyata seperti misalnya efek samping obat<sup>8</sup>. Penyebab yang sering dijumpai pada kelompok sekunder antara lain :

**a) Penyakit metabolik atau kongenital** : Diabetes mellitus, amiloidosis<sup>8</sup>.

**b) Penyakit sistematik imunologik** : lupus erythematosus, antibodi vasculitis, antineutrofil sitoplasmik neutrofil (ANCA), penyakit berger, sindrom good pasture, glomeruli akut pasca-infeksi nefritis, ekstro membranous glomerulonefritis atau membrano proliferaatif, alloantibodi dari terapi penggantian enzim, anti mikroba, terapi toksik<sup>8</sup>.

**c) Infeksi** : HIV, virus hepatitis B, virus human immunodefisiensi, hepatitis C, cytomegalovirus, toksoplasmosis, parvovirus B1, malaria, tuberculosis, dan filariasis<sup>8</sup>.

**d) Obat-obatan** : captopril, rifampicin, sulfasalazine, penicillamine dan interferon<sup>8</sup>.

**e) Malignant disease** : *wilms tumor*, lymphoma, leukemia, dan *solid tumors*<sup>8</sup>.

### e. Patofisiologi

Secara umum patofisiologi sindrom nefrotik dan sindrom nefrotik relaps sama. Dapat diakibatkan karena adanya peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus sehingga dapat memicu terjadinya proteinuria dan hypoalbuminemia. Pada hasil dari biopsi, didapatkan adanya pendataran pada kaki podosit yang merupakan tanda khas pada sindrom nefrotik idiopatik. Sindrom nefrotik idiopatik dapat dihubungkan dengan gangguan yang kompleks pada sistem imun terutama yang diperantarai oleh sel T<sup>2</sup>.

Secara imunologis, sel T dapat menghasilkan circulating factor, seperti *vascular permeability factor* (VPF) yaitu asam amino yang identik dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF dapat mengakibatkan permeabilitas kapiler glomerulus dapat meningkat serta terjadi pelebaran pada celah di diafragma glomerulus sehingga kebocoran protein dapat terjadi pada penderita<sup>10</sup>.

Didahului dengan reaksi antigen mikroba, kemudian podosit akan mengaktivasi CD80 sebagai respon dan menyebabkan terjadinya fusi pada podosit sehingga mengakibatkan celah pada diafragma melebar sehingga terjadi proteinuria. CTLA-4 dapat menghambat proses aktivasi CD80 ini yang diatur oleh sel T regulator. Pada penderita sindrom nefrotik terjadi gangguan imunitas seluler pada sel T sehingga aktivasi CD80 pada podosit akan berlanjut terus dikarenakan CTLA-4 pada penderita sindrom nefrotik tidak dapat dihasilkan sehingga mengakibatkan proteinuria yang persisten<sup>11</sup>.

Pada glomerulosklerosis fokal segmental, terdapat suatu subset limfosit yang menghasilkan faktor plasma (*plasma factor*) yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding kapiler. Dapat juga disebabkan oleh karena adanya mutasi pada protein podosit (podocin,  $\alpha$ -actinin 4) dan MYH9 (gen podosit). SNSS dapat juga dihubungkan terhadap mutasi pada NPHS2 (podocin), gen WT1, dan komponen lain dari filtrasi glomerulus, misal celah diafragma termasuk nefrin, NEPH1, dan CD-2 terkait protein<sup>2</sup>.

Antigen yang telah memasuki sirkulasi menimbulkan antibodi sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang larut (*soluble*) dalam darah. *Soluble* antigen-antibodi ini selanjutnya mengakibatkan sistem komplemen di dalam tubuh bereaksi sehingga komplemen C3 akan menyatu 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 seperti granuler atau noduler. Komplemen C3 yang terdapat dalam '*humps*' mengakibatkan permeabilitas membran basalis terganggu sehingga membrana basalis dapat dilewati oleh eritrosit dan protein yang kemudian dapat ditemukan di dalam urin<sup>12</sup>.

### 1) Patofisiologi Proteinuria

Salah satu patofisiologi terjadinya sindrom nefrotik relaps yaitu proteinuria. Proteinuria disebabkan oleh karena terjadi peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus. Ini terkait dengan hilangnya



muatan negatif glikoprotein dalam dinding kapiler. Akibatnya fungsi mekanisme penghalang yang dimiliki oleh membran basal glomerulus untuk mencegah kebocoran atau lolosnya protein menjadi terganggu. Mekanisme penghalang tersebut dapat bekerja sesuai dengan ukuran molekul dan muatan listrik. Pada penderita sindrom nefrotik keluarnya protein pada urin terdiri atas campuran albumin dan protein yang sebelumnya telah melalui filtrasi protein di dalam tubulus, namun karena terlalu berlebihan jumlah protein akibat dari bocornya glomerulus maka akhirnya akan diekskresikan dalam urin. Kehilangan protein yang dialami penderita sindrom nefrotik termasuk ke dalam proteinuria glomerular. Proteinuria pada penyakit glomerular disebabkan oleh meningkatnya filtrasi makromolekul melewati dinding kapiler glomerulus. Hal ini sering diakibatkan oleh kelainan yang terdapat pada podosit glomerular, meliputi retraksi dari *foot process* dan atau reorganisasi dari *slit diaphragm*. Perbedaan potensial listrik yang dihasilkan oleh arus trans glomerular akan memodulasi flux makromolekul melewati dinding kapiler glomerulus<sup>8</sup>.

Sistem filtrasi pada glomerulus terdiri atas tiga lapisan, yaitu lapisan sel endotel, lapisan membran basal glomerulus dan lapisan sel epitel (podosit). Podosit adalah lapisan barier terluar pada filtrasi glomerulus. Pada kondisi patologis terjadi perubahan bentuk struktural pada podosit, salah satunya yaitu *foot process effacement* yang merupakan karakteristik perubahan paling dominan dijumpai pada sindrom nefrotik. Proteinuria dapat dibedakan menjadi selektif dan non-selektif

berdasarkan ukuran molekul protein yang keluar melalui urin. Dikatakan proteinuria selektif bila protein yang keluar terdiri atas molekul kecil seperti albumin, sedangkan dikatakan proteinuria non-selektif apabila protein yang keluar lewat urin terdiri atas molekul besar seperti imunoglobulin. Keutuhan struktur membran basal glomerulus dapat mempengaruhi selektivitas proteinuria dipengaruhi<sup>8</sup>.

## **2) Patofisiologi Hipoalbuminemia**

Hipoalbuminemia dapat diakibatkan oleh hilangnya albumin melalui urin dan peningkatan katabolisme albumin di ginjal. Sintesis protein di hati pada penderita biasanya meningkat. Akibat penurunan tekanan onkotik plasma karena adanya hipoalbuminemia maka hepar berusaha untuk meningkatkan sintesis albumin. Namun hal tersebut tidak berhasil menghalangi timbulnya hipoalbuminemia pada penderita. Pada keadaan normal hepar mempunyai kapasitas sintesis yang berfungsi untuk meningkatkan albumin total sebesar 25 gram per hari<sup>8</sup>.

## **3) Patofisiologi Edema**

Edema yang terjadi pada penderita dapat dijelaskan dengan teori underfill dan overfill. Menurut teori *underfill*, edema pada penderita diakibatkan oleh adanya penurunan pada tekanan onkotik di plasma akibat hipoalbuminemia dan retensi natrium. Akibat dari penurunan tekanan onkotik plasma dan terjadinya pergeseran cairan plasma, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hipovolemia dan ginjal akan melakukan

kompensasi untuk dapat memperbaiki volume intravaskular tetapi juga akan mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut. Hipovolemia menyebabkan peningkatan renin, aldosteron, hormon antidiuretik dan katekolamin serta penurunan *atrial natriuretic peptide* (ANP) sedangkan teori overfill menjelaskan bahwa retensi natrium adalah defek utama pada ginjal<sup>8</sup>. Terjadi defek primer pada kemampuan nefron distal untuk mengekskresikan natrium, hal ini dapat disebabkan oleh aktivasi kanal natrium epitel (EnaC) oleh enzim proteolitik yang memasuki lumen tubulus pada keadaan proteinuria masif sehingga dapat terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal<sup>8</sup>. Retensi natrium oleh ginjal menyebabkan cairan ekstraselular meningkat sehingga terjadi edema. Kerusakan ginjal akan menambah retensi natrium dan edema akibat terstimulasi dan teraktifasinya sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga konsentrasi hormon aldosteron dan vasopressin dapat meningkat sehingga dapat mempengaruhi sel-sel tubulus ginjal untuk mengabsorpsi ion natrium sehingga ekskresi ion natrium menurun<sup>8</sup>. Selain itu dapat juga terjadi kenaikan aktivasi saraf simpatetik dan konsentrasi katekolamin yang mengakibatkan tahanan vaskuler glomerulus meningkat dan terjadi desakan *starling* kapiler peritubuler sehingga terjadi penurunan ekskresi natrium, selain itu dapat terjadi peningkatan volume darah, dan kecenderungan untuk terjadinya hipertensi dibandingkan hipotensi<sup>8</sup>.

#### 4) Patofisiologi Hiperlipidemia

Kolesterol serum, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein*, trigliserida meningkat, sedangkan *high density lipoprotein* (HDL) dapat meningkat, normal, atau menurun. Hal ini disebabkan peningkatan sintesis lipid pada hepar dan penurunan katabolisme diperifer (penurunan pengeluaran lipoprotein, VLDL, kilomikron, dan *intermediate density lipoprotein* dari darah). Penurunan tekanan onkotik dan albumin serum dapat menstimulasi peningkatan sintesis lipoprotein lipid<sup>8</sup>.

#### 5) Patofisiologi Kerentanan terhadap infeksi

Penurunan kadar imunoglobulin IgG dan IgA karena kehilangan lewat ginjal, penurunan sintesis dan peningkatan katabolisme menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri berkapsul seperti *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella*, *Haemophilus*. Pada sindrom nefrotik juga terdapat gangguan imunitas yang diperantarai sel T. Sering terjadi bronkopneumoni dan peritonitis<sup>13</sup>.

#### f. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang paling sering pada kasus sindrom nefrotik adalah edema begitu juga dengan sindrom nefrotik relaps, paling sering dengan edema palpebra atau pretibia. Seringkali edema timbul secara lambat. Pada fase awal edema sering bersifat intermiten. Pada awalnya tampak pada daerah-daerah yang mempunyai resistensi jaringan

yang rendah seperti daerah periorbita, skrotum atau labia. Kemudian edema menjadi menyeluruh dan masif (anasarka atau generalisata). Edema dapat berpindah dengan perubahan posisi, sering tampak sebagai edema pada muka saat pagi hari saat bangun tidur dan kemudian akan menjadi edema pada ekstremitas bawah setelah siang harinya. Bengkak bersifat lunak, serta meninggalkan bekas jika ditekan (*pitting edema*). Pada penderita dengan edema yang berat, kulit menjadi lebih tipis dan mengalami *oozing*<sup>14</sup>.

Pada penderita sindrom nefrotik dapat ditemukan asites tanpa adanya edema anasarka, utamanya pada anak kecil dan bayi yang jaringannya lebih resisten terhadap pembentukan edema interstisial dibandingkan anak yang lebih besar. Asites dapat menjadi berat yang dapat menimbulkan hernia umbilikal, prolaps ani. Anak-anak dengan asites akan mengalami restriksi pernafasan, dengan kompensasi berupa takipnea. Selain itu Hepatomegali juga dapat ditemukan pada pasien sindrom nefrotik yang disebabkan oleh sintesis albumin yang meningkat, atau edema atau keduanya. Efusi transudat juga sering ditemukan, seperti efusi pleura. Tekanan darah umumnya normal atau rendah, namun 21% penderita memiliki tekanan darah tinggi yang bersifat sementara, terutama pada pasien yang pernah mengalami deplesi volume intravaskuler berat. Keadaan ini dapat terjadi oleh karena sekresi renin berlebihan, sekresi aldosteron, dan vasokonstriktor lainnya, sebagai respon tubuh terhadap hipovolemia. Pada sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) dan

glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) jarang ditemukan hipertensi yang menetap. Pada laporan ISKDC (International Study for Kidney Diseases in Children), sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) ditemukan terdapat 22% dengan hematuria mikroskopik, 15-20% disertai hipertensi, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin serta ureum darah yang bersifat sementara<sup>14</sup>.

### **g. Diagnosis**

#### **1) Kriteria diagnosis:**

- a) Edema**, sebagai gejala klinis utama edema dapat terjadi mulai dari derajat ringan dengan pembengkakan tungkai atau kelopak mata sampai yang berat yaitu pembengkakan seluruh tubuh (anasarka). Umumnya timbul secara perlahan dan sering timbul di tungkai bawah yang kemudian menghilang pada malam hari dan berpindah ke daerah wajah atau kelopak mata yang terlihat saat waktu pagi harinya. Edema perlahan-lahan menjalar ke tempat lain di tubuh sampai ke jaringan longgar seperti pada vulva atau skrotum. Dapat ditemukan asites yang cukup besar hingga menyebabkan mengganggu pernapasan<sup>15</sup>.
- b) Proteinuria masif** ( $>40\text{mg/m}^2$  LPB/jam atau  $\geq 0,05\text{g/kg}$  BB/hari atau rasio protein atau kreatinin pada urin sewaktu  $> 2$  mg/mg atau dipstik  $\geq 2+$ )<sup>15</sup>.
- c) Hipoalbuminemia**  $< 2,5\text{g/dL}$ <sup>15</sup>.
- d) Hiperkolesterolemia**  $> 200$  mg/dL<sup>15</sup>.

## 2) Pemeriksaan penunjang

a) **Urinalisis** Biakan urin hanya dapat dilakukan apabila ditemukan gejala klinis yang lebih mengarah kepada infeksi saluran kemih<sup>1,8</sup>.

b) **Pada pemeriksaan darah** (Darah tepi lengkap, Albumin dan kolesterol serum, ureum, kreatinin, serta klirens kreatinin dengan cara klasik atau Schwartz, komplemen C3; jika dicurigai akibat lupus eritematosus sistemik ditambah pemeriksaan dengan komplemen C4, ANA (*Anti Nuclear Antibody*), dan anti ds-DNA) di dapatkan hipoalbuminemia (<2,5 g/dl), hiperkolesterolemia, dan laju endap darah yang meningkat, rasio albumin/ globulin terbalik<sup>1,8</sup>.

c) **Kadar ureum dan kreatinin** umumnya normal kecuali ada penurunan fungsi ginjal<sup>1,8</sup>.

d) **Protein urin kuantitatif**, dapat menggunakan urin 24 jam atau rasio atau kreatinin pada urin pertama pagi hari<sup>1,8</sup>.

## 3) Pemeriksaan radiologi

Foto toraks biasanya dapat menentukan adanya efusi pleura yang berkorelasi langsung dengan derajat edema dan tidak langsung dengan kadar albumin serum. Pada pemeriksaan USG biasanya memperlihatkan kedua ginjal normal atau sedikit membesar dengan ekogenitas normal<sup>16</sup>.

## h. Penatalaksanaan

Perawatan di rumah sakit pada sindrom nefrotik relaps hanya dilakukan jika terdapat edema anasarka yang berat atau disertai komplikasi muntah,

infeksi berat, gagal ginjal, atau syok. Tirah baring tidak perlu dipaksakan serta aktivitas fisik disesuaikan dengan kemampuan penderita. Bila edema tidak berat, anak boleh melakukan aktivitas seperti bersekolah<sup>1</sup>.

### 1) Diitetik

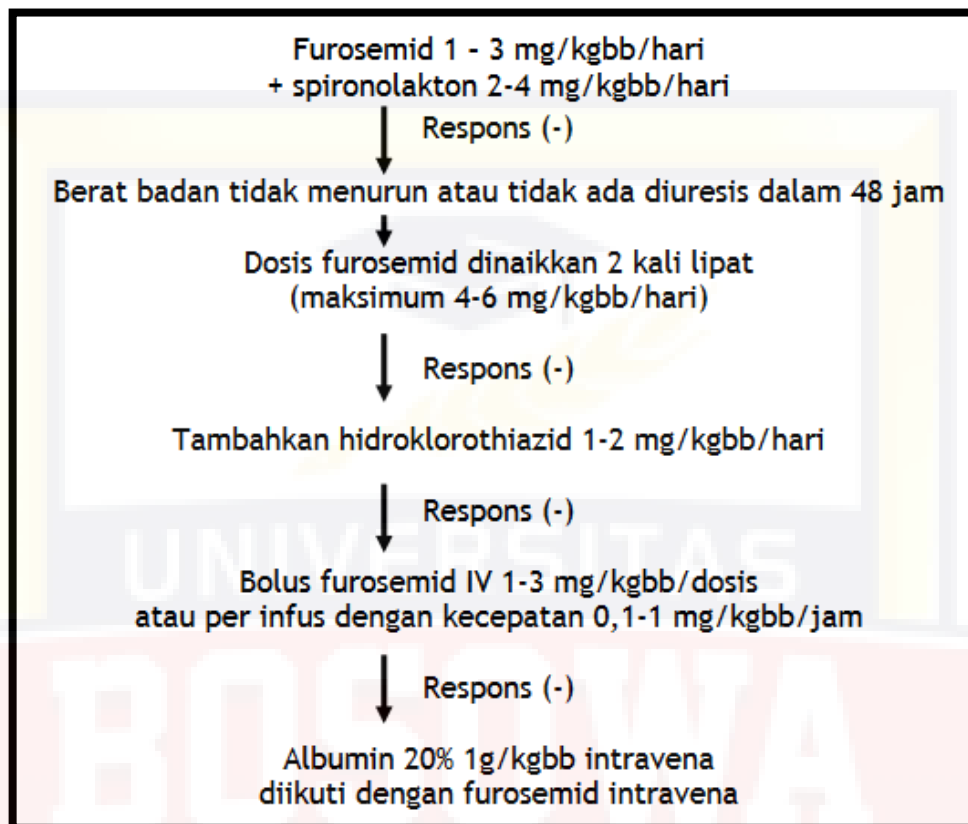
Pemberian diet tinggi protein mampu menjadi kontraindikasi karena dengan pemberian diet tersebut dapat meningkatkan beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan menyebabkan terjadinya sklerosis glomerulus. Apabila diberi diet rendah protein dapat terjadi malnutrisi energi protein (MEP) dan menyebabkan hambatan pertumbuhan anak. Jadi cukup dengan diberikan diet protein normal sesuai dengan RDA (*recommended daily allowances*) yaitu 1,5-2 g/kgbb/hari. Diet rendah garam (1-2 g/hari) hanya diperlukan selama anak masih menderita edema<sup>1</sup>.

### 2) Diuretik

Restriksi cairan disarankan selama adanya edema berat. Umumnya dapat diberikan *loop diuretic* misalnya furosemid 1-3 mg/kgbb/hari, bila perlu dapat dikombinasikan dengan spironolakton (antagonis aldosteron, diuretik hemat kalium) 2-4 mg/kgbb/hari. Sebelum diberikan diuretik, perlu disingkirkan kemungkinan hipovolemia. Pada penggunaan diuretik lebih dari 1-2 minggu perlu dilaksanakan pemantauan elektrolit kalium dan natrium darah<sup>1</sup>.



Apabila pemberian diuretik tidak dapat berhasil (edema refrakter), biasanya dapat diakibatkan karena hipovolemia atau hipoalbuminemia berat ( $\leq 1$  g/dL), dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1 g/kgbb selama 2-4 jam untuk mengeluarkan cairan dari jaringan interstisial dan diakhiri dengan penggunaan furosemid intravena 1-2 mg/kgbb. Bila penderita tidak mampu dari segi biaya, bisa diberikan plasma 20 ml/kgbb/hari secara pelan-pelan 10 tetes/menit untuk memastikan tidak terjadi komplikasi dekompensasi jantung. Bila dibutuhkan, suspensi albumin dapat diberikan selang-sehari untuk memberi kesempatan pergeseran cairan dan mencegah *overload* cairan. Bila asites sedemikian berat sehingga mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites berulang<sup>1</sup>.



**Gambar 1. Algoritma pemberian diuretik**

(Sumber : IDAI, 2012)

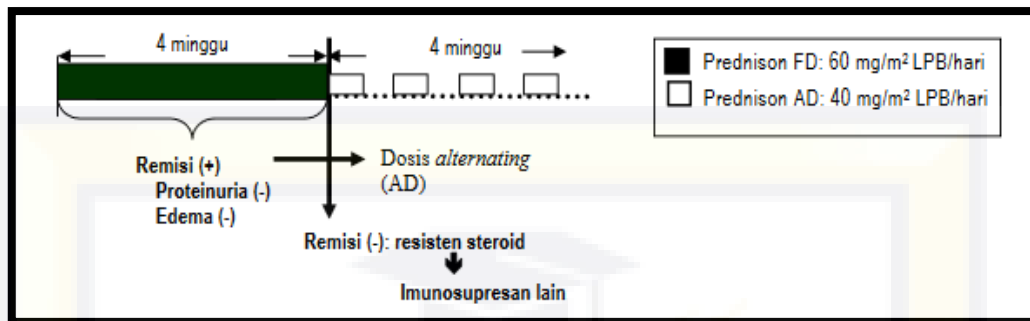
### 3) Kortikosteroid

Diperlukan evaluasi terperinci sebelum memulai pengobatan dengan kortikosteroid<sup>17</sup>. Adapun pemeriksaan-pemeriksaan yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: pengukuran tekanan darah, pemeriksaan fisis, untuk mencari tanda atau gejala penyakit sistemik seperti lupus eritematosus sistemik dan purpura Henoch-Schonlein<sup>18</sup>. Setiap infeksi perlu dieradikasi lebih dahulu sebelum terapi steroid dimulai, serta melakukan uji

Mantoux. Bila hasilnya positif diberikan profilaksis. ISPA selama 6 bulan bersama steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis (OAT)<sup>1</sup>.

a) Terapi inisial

Terapi inisial pada anak dengan sindrom nefrotik idiopatik tanpa kontraindikasi steroid sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan prednison 60 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 80 mg/hari) dalam dosis terbagi, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dapat dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh (*full dose*) inisial diberikan selama 4 minggu. Bila terjadi remisi dalam 4 minggu pertama, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup> LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari, secara *alternating* (selang sehari), 1 x sehari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid<sup>1</sup>.

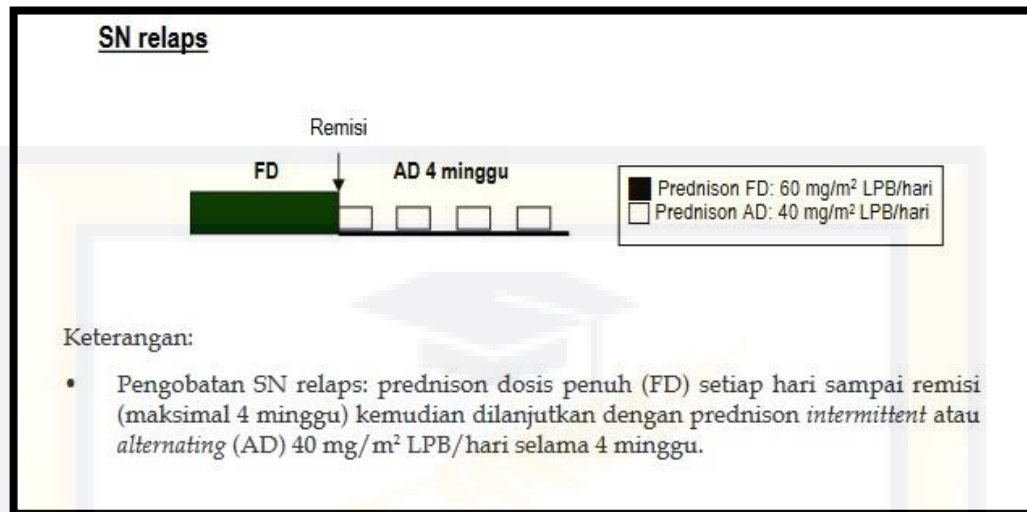


**Gambar 2. Pengobatan inisial kortikosteroid**

(Sumber: IDAI, 2012)

b) Pengobatan sindrom nefrotik relaps

Skema pengobatan relaps dapat dilihat pada Gambar 3, yaitu diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada penderita sindrom nefrotik remisi yang mengalami proteinuria kembali  $\geq ++$  tetapi tanpa edema, sebelum pemberian prednison, dicari lebih dahulu pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila terdapat infeksi diberikan antibiotik 5-7 hari dan bila kemudian proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria  $\geq ++$  disertai edema, maka diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan prednison mulai diberikan<sup>1</sup>.



**Gambar 3. Pengobatan sindrom nefrotik relaps**

(Sumber: IDAI, 2012)

c) Pengobatan Sindrom Nefrotik Relaps Sering

Terdapat 4 pilihan pengobatan sindrom nefrotik relaps sering atau:

- (1) Pemberian steroid jangka panjang<sup>1</sup>.
- (2) Pemberian levamisol<sup>1</sup>.
- (3) Pengobatan dengan sitostatik<sup>1</sup>.
- (4) Pengobatan dengan siklosporin (pilihan terakhir) <sup>1</sup>.

Selain itu, perlu dicari fokus infeksi seperti tuberkulosis, infeksi di gigi, radang telinga tengah, atau kecacingan<sup>1</sup>.

(1) Steroid jangka panjang

Pada anak yang telah dinyatakan relaps sering, setelah remisi dengan prednison dosis penuh dapat diteruskan dengan steroid dosis 1,5 mg/kgbb

yang dilakukan secara *alternating*. Dosis ini kemudian diturunkan perlahan atau bertahap 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu. Penurunan dosis tersebut harus dilakukan sampai dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1 – 0,5 mg/kgbb *alternating*. Dosis ini disebut dosis *threshold* dan dapat dipertahankan selama 6-12 bulan, kemudian dicoba dihentikan. Umumnya pada anak usia sekolah dapat bertoleransi dengan prednison 0,5 mg/kgbb, sedangkan anak usia pra sekolah sampai 1 mg/kgbb secara *alternating*<sup>1</sup>.

Bila relaps terjadi pada dosis prednison antara 0,1 – 0,5 mg/kgbb *alternating*, maka relaps tersebut dapat diterapi dengan prednison 1 mg/kgbb dalam dosis terbagi yaitu diberikan setiap hari sampai terjadi remisi. Setelah remisi maka prednison dapat diturunkan menjadi 0,8 mg/kgbb yang diberikan secara *alternating*, kemudian diturunkan 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu, sampai satu tahap (0,2 mg/kgbb) di atas dosis prednison pada saat terjadi relaps yang sebelumnya atau relaps yang terakhir<sup>1</sup>.

Jika relaps terjadi pada dosis prednison rumat >0,5 mg/kgbb *alternating*, tetapi < 1,0 mg/kgbb *alternating* tanpa efek samping yang berat, dapat dicoba dikombinasikan dengan levamisol selang sehari 2,5 mg/kgbb selama 4-12 bulan, atau langsung diberikan siklofosfamid (CPA)<sup>1</sup>.

Bila terjadi keadaan-keadaan di bawah ini:

- 1) Relaps pada dosis rumat > 1 mg/kgbb *alternating* atau<sup>1</sup>.

2) Dosis rumat < 1 mg/kgbb tetapi disertai<sup>1</sup> :

(a) Efek samping steroid yang berat<sup>1</sup>.

(b) Pernah relaps dengan gejala berat antara lain hipovolemia, trombosis, dan sepsis<sup>1</sup>.

(c) Diberikan siklofosfamid (CPA) dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari selama 8-12 minggu<sup>1</sup>.

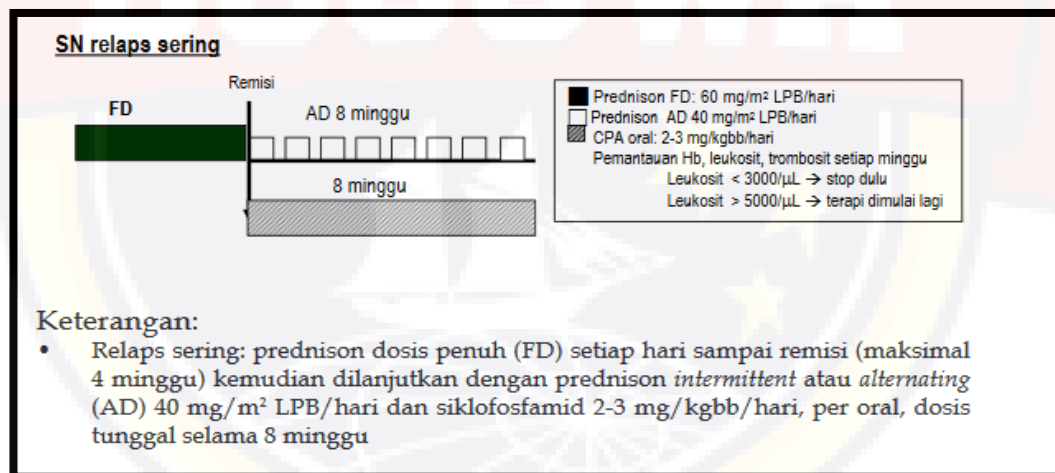
(2) Levamisol

Levamisol terbukti efektif sebagai *steroid sparing agent*. Levamisol diberikan dengan dosis 2,5 mg/kgbb dosis tunggal, selang sehari, selama 4-12 bulan. Efek samping levamisol adalah mual, muntah, hepatotoksik, *vasculitic rash*, dan neutropenia yang reversibel<sup>1</sup>.

(3) Sitostatika

Obat sitostatika yang paling sering digunakan pada pengobatan sindrom nefrotik anak merupakan siklofosfamid (CPA) atau klorambusil. Siklofosfamid dapat diberikan peroral dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari dalam dosis tunggal, maupun secara intravena atau puls. CPA puls diberikan dengan dosis 500 – 750 mg/m<sup>2</sup> LPB, yang dilarutkan dalam 250 ml larutan NaCL 0,9%, diberikan selama 2 jam. CPA puls diberikan sebanyak 7 dosis, dengan interval 1 bulan (total durasi pemberian CPA puls adalah 6 bulan). Efek samping CPA adalah mual, muntah, depresi sumsum tulang, alopesia, sistitis hemoragik, azospermia, dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan keganasan. Oleh karena itu perlu pemantauan

pemeriksaan darah tepi yaitu kadar hemoglobin, leukosit, trombosit setiap 1-2 x seminggu. Jika jumlah leukosit  $<3000/\mu\text{L}$ , hemoglobin  $<8 \text{ g/dL}$ , hitung trombosit  $<100.000/\mu\text{L}$ , obat dihentikan sementara dan diteruskan kembali setelah leukosit  $>5.000/\mu\text{L}$ , hemoglobin  $>8 \text{ g/dL}$ , trombosit  $>100.000/\mu\text{L}$ . Efek toksisitas CPA pada gonad dan keganasan terjadi bila dosis total kumulatif mencapai  $\geq 200\text{-}300 \text{ mg/kgbb}$ . Pemberian CPA oral selama 3 bulan mempunyai dosis total  $180 \text{ mg/kgbb}$ , dan dosis ini aman bagi anak. Klorambusil diberikan dengan dosis  $0,2 - 0,3 \text{ mg/kgbb/hari}$  selama 8 minggu. Pengobatan klorambusil pada SNSS sangat terbatas karena efek toksik berupa kejang dan infeksi<sup>1</sup>.



**Gambar 4. Pengobatan Sindrom Nefrotik Relaps Sering dengan CPA Oral**

(Sumber: IDAI, 2012)



#### Keterangan:

Prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid puls dengan dosis 500-750 mg/m<sup>2</sup> LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan dan prednison intermitent atau *alternating* (AD) 40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison di *tapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* 2 bulan)<sup>1</sup>. Atau

Prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosfamid oral 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 12 minggu dan prednison *alternating* (AD) 40 mg/m<sup>2</sup> LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison di *tapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* 2 bulan)<sup>1</sup>.

#### (4) Siklosporin (CyA)

Pada sindrom nefrotik idiopatik yang tidak responsif dengan pengobatan steroid atau sitostatik dianjurkan untuk pemberian siklosporin dengan dosis 4-5 mg/kgbb/hari (100-150 mg/m<sup>2</sup> LPB). Dosis tersebut bisa mempertahankan kadar siklosporin darah berkisar antara 150-250 mg/mL. Pada sindrom nefrotik relaps sering, CyA dapat menimbulkan dan mempertahankan remisi, sehingga pemberian steroid dapat dikurangi atau dihentikan tetapi bila CyA dihentikan, biasanya akan relaps kembali (dependen siklosporin)<sup>1</sup>.

## **i. Komplikasi**

### **1) Keseimbangan nitrogen negatif**

Proteinuria masif akan menyebabkan keseimbangan nitrogen menjadi negatif, secara klinis biasanya diukur dengan menggunakan kadar albumin plasma. Sindrom nefrotik adalah suatu *wasting illness*, namun derajat kehilangan massa otot tertutupi oleh gejala edema anasarka dan baru tampak setelah edema menghilang. Turnover albumin meningkat bukan hanya sebagai respon terhadap kehilangan protein terfiltrasi di tubulus<sup>8</sup>.

### **2) Hiperkoagulasi**

Komplikasi tromboemboli sering ditemukan pada penderita akibat peningkatan koagulasi intravaskular. Kadar berbagai protein yang terlibat dalam kaskade koagulasi terganggu pada penderita, serta agregasi platelet turut meningkat. Selain itu juga terjadi peningkatan fibrinogen dan penurunan fibrinolisis. Gangguan koagulasi yang terjadi disebabkan oleh peningkatan sintesis protein oleh hati dan kehilangan protein melalui urin. Emboli paru dan trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*) sering dijumpai pada sindrom nefrotik. Kelainan tersebut diakibatkan oleh perubahan tingkat dan aktivitas berbagai faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik<sup>8</sup>.

### **3) Infeksi**

Penderita sindrom nefrotik sangat rentan dengan infeksi. Jika terdapat infeksi perlu segera diobati dengan pemberian antibiotik. Infeksi yang

terutama adalah selulitis dan peritonitis primer. Bila terjadi peritonitis primer (biasanya diakibatkan oleh kuman Gram negatif dan *Streptococcus pneumoniae*). Infeksi lain yang sering ditemukan pada penderita adalah pneumonia dan infeksi saluran napas atas karena virus<sup>1</sup>.

#### **4) Hiperlipidemia**

Pada sindrom nefrotik relaps atau resisten steroid terjadi peningkatan kadar LDL dan VLDL kolesterol, trigliserida dan lipoprotein sedangkan kolesterol HDL menurun atau dapat juga normal. Zat-zat tersebut bersifat aterogenik dan trombogenik, sehingga meningkatkan morbiditas kardiovaskular dan progresivitas glomerulosklerosis<sup>1</sup>.

#### **5) Hipokalsemia**

Pada penderita sindrom nefrotik dapat terjadi hipokalsemia karena penggunaan steroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia serta dapat juga terjadi kebocoran metabolit vitamin D<sup>1</sup>.

#### **6) Efek samping steroid**

Pemberian steroid jangka lama atau panjang akan mengakibatkan efek samping yang signifikan, meliputi peningkatan nafsu makan, gangguan pertumbuhan, perubahan perilaku, peningkatan risiko infeksi, retensi air dan garam, hipertensi, serta demineralisasi tulang. Pada semua penderita sindrom nefrotik harus dilakukan pemantauan terhadap gejala-gejala *cushingoid*, pengukuran tekanan darah, pengukuran berat badan dan tinggi

badan tiap 6 bulan sekali, dan evaluasi timbulnya katarak setiap tahun sekali<sup>1</sup>.

#### **j. Prognosis**

Lebih dari 60% sindrom nefrotik idiopatik mengalami kekambuhan berulang, sehingga pemantauan jangka panjang menjadi sangat penting, baik dalam terapi medis maupun tata laksana nutrisinya. Keadaan yang memperburuk prognosis sebagai berikut, menderita pertama kali pada usia kurang dari dua tahun atau lebih dari enam tahun, disertai oleh hipertensi, disertai hematuria, berdasarkan etiologinya termasuk sindrom nefrotik sekunder, serta pada gambaran histopatologi bukan merupakan kelainan minimal<sup>14</sup>.

#### **k. Pengendalian**

Sindrom nefrotik yang relaps pada anak dapat dicegah, yaitu dengan mengurangi paparan terhadap infeksi, konseling genetik untuk mencegah penyakit ginjal yang diturunkan, serta mendeteksi dini hipertensi dan diabetes pada anak. Melakukan pencegahan sekunder untuk mencegah perkembangan penyakit yang telah dialami yaitu dengan melakukan penanganan terhadap hipertensi, edema, proteinuria. Melakukan pencegahan tersier untuk mencegah komplikasi sindrom nefrotik dengan melakukan pengobatan dan kontrol secara teratur<sup>19</sup>.

## **2. Hal-hal yang Berhubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps**

### **a. Usia**

Usia di duga dapat menjadi pemicu sindrom nefrotik relaps terjadi akibat adanya gangguan pada imunitas seluler melalui pembentukan pada klon sel abnormal yang memproduksi mediator kimia (limfokin) sehingga peningkatan permeabilitas membrana basalis ,dan mengakibatkan proteinuria. Sehingga klon sel T yang abnormal terdapat pada kelenjar timus yang mengalami ablasi saat usia pubertas, sehingga dapat menjelaskan bahwa penyebab insiden sindrom nefrotik lebih banyak pada usia kurang dari 6 tahun dan yang lebih dari 6 tahun cenderung bersifat resisten steroid<sup>20</sup>.

### **b. Jenis Kelamin**

Hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya sindrom nefrotik masih belum jelas, namun diduga patomekanismenya melibatkan disfungsi sel T. Klon sel T yang abnormal sebagian besar terletak di timus dan karena penyakit pada timus lebih sering terjadi pada anak laki-laki daripada perempuan. Maka hal ini dapat menjelaskan mengapa sindrom nefrotik lebih banyak dialami oleh anak laki-laki<sup>21</sup>. Pada penelitian lain mengemukakan bahwa patomekanisme lain yaitu dengan mutasi gen yang dipengaruhi oleh hormon yaitu hormon estrogen<sup>6</sup>.

### c. Status Gizi

Gizi merupakan penentu yang penting dari respon imun. Penelitian epidemiologis dan klinis menyatakan bahwa kekurangan nutrisi akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit infeksi. Kekurangan gizi dapat mengakibatkan gangguan imunitas sel (*cell-mediated immunity*), fungsi fagosit, sistem komplemen, sekresi antibodi immunoglobulin dan produksi sitokin<sup>22</sup>. Gizi kurang dapat mempengaruhi tumbuh kembang dari anak dan mengganggu pertahanan tubuh terhadap infeksi<sup>23</sup>. Proteinuria dan gizi buruk memiliki efek yang sinergis. Sehingga kehilangan protein dapat mengakibatkan malnutrisi. Malnutrisi energi dan protein dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus, aliran darah ke ginjal, ekskresi sodium dan asam. Penurunan laju filtrasi glomerulus terjadi karena adanya peningkatan resistensi arteriole ginjal yang mengakibatkan terjadinya penurunan aliran darah ke glomerulus<sup>24</sup>.

### d. Genetik

Penelitian genetik mengidentifikasi protein podosit baru yang berperan penting pada protein podosit membentuk celah diafragma. Pada teknik metode kloning berhasil mendapatkan gen ACTN4 yang dapat menyandi *podocyte actin-binding protein  $\alpha$ -actinin 4* sebagai gen penyebab beberapa kasus FSGS (focal segmental glomerulosclerosis) otosomal dominan. Pada metode yang sama juga telah berhasil dilakukan kloning gen NPHS1 dan NPHS2 yang menyandi protein nefrin dan podosin, serta protein ini juga dapat membentuk celah diafragma. Mutasi gen NPHS1 dapat

menyebabkan terjadinya sindrom nefrotik kongenital tipe Finnish (En). Mutasi gen NPHS2 berperan dalam terjadinya sindrom nefrotik resisten steroid dengan karakteristik awitan proteinuria pada usia dini, progresivitas menjadi gagal ginjal terminal yang cepat<sup>25</sup>. Mutasi gen-gen ini yang dikenal terdapat 8 gen penyandi protein podosit yang berperan terhadap fungsi podosit, yang dapat bermutasi dan dapat menyebabkan terjadinya sindrom nefrotik relaps, yaitu : NPHS1, ACTN4, NPHS2, CD2AP, WTI, TRPC6, LAMB2<sup>26</sup> dan NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis*<sup>27</sup>.

#### **e. Infeksi**

Infeksi dapat mengakibatkan adanya pelepasan sitokin. Dengan adanya pelepasan sitokin yang berlebihan akibat infeksi menyebabkan muatan pada membran glomerulus dapat hilang sehingga molekul berukuran besar dapat keluar bersama urin salah satunya ialah protein<sup>28</sup>. Pada anak dengan sindrom nefrotik mempunyai risiko infeksi yang tinggi karena penyakit itu sendiri dan juga faktor penggunaan obat immunosupresif pada pengobatan sindrom nefrotik<sup>29</sup>. Infeksi pada pasien sindrom nefrotik paling banyak disebabkan *Streptococcus pneumonia* dan *Haemophilus influenza*. Hal ini dapat terjadi pada penderita sindrom nefrotik akibat hilangnya komplemen C3b, opsonins seperti faktor properdin B dan imunoglobulin dalam urin<sup>2</sup>. Insidens infeksi mayor pada anak-anak dengan sindrom nefrotik adalah sekitar 43,8%. Peritonitis adalah penyebab infeksi tersering, diikuti oleh pneumonia, infeksi saluran kemih dan selulitis<sup>29</sup>.

Secara umum infeksi juga merupakan penyebab terjadinya relaps pada SNKM<sup>30</sup>.

#### **f. Hipertensi**

Hipertensi pada penderita sindrom nefrotik disebabkan oleh adanya retensi natrium, air intrarenal, dan efek samping pengobatan<sup>31</sup>. Hipertensi umumnya ditemukan pada penderita sindrom nefrotik dengan SNSS dan SNRS. Hipertensi lebih tinggi pada penderita sindrom nefrotik dengan resisten steroid yaitu 66,7% sedangkan penderita sindrom nefrotik dengan sensitif steroid yaitu 14,3%<sup>32</sup>. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada kapiler-kapiler sehingga terjadi kehilangan fungsi regulasi ginjal dengan peningkatan dari tekanan kapiler intraglomerular dan kerusakan akibat hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi menyebabkan kehilangan protein pada glomerulus<sup>33</sup>.

#### **g. Hematuria**

Pada penelitian yang dikeluarkan oleh Siegel et al (1972), yang di rujuk oleh Noer, 2005 yang mengutarakan bahwa hematuria dan hipertensi pada saat terdiagnosis untuk pertama kali mempunyai hubungan yang signifikan terhadap relaps pada 2 tahun pertama<sup>7</sup>. Dari penelitian oleh Fajrunnisa. P et al (2018) didapatkan hematuria pada 66,7 % penderita relaps frekuen, tetapi pada penelitian Noer MS (2005) tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara relaps jarang, relaps frekuen dan tidak relaps pada SNSS<sup>7</sup>. Hematuria dapat menyebabkan kerusakan pada membran glomerulus sehingga akan menghambat filtrasi pada glomerulus<sup>8</sup>.

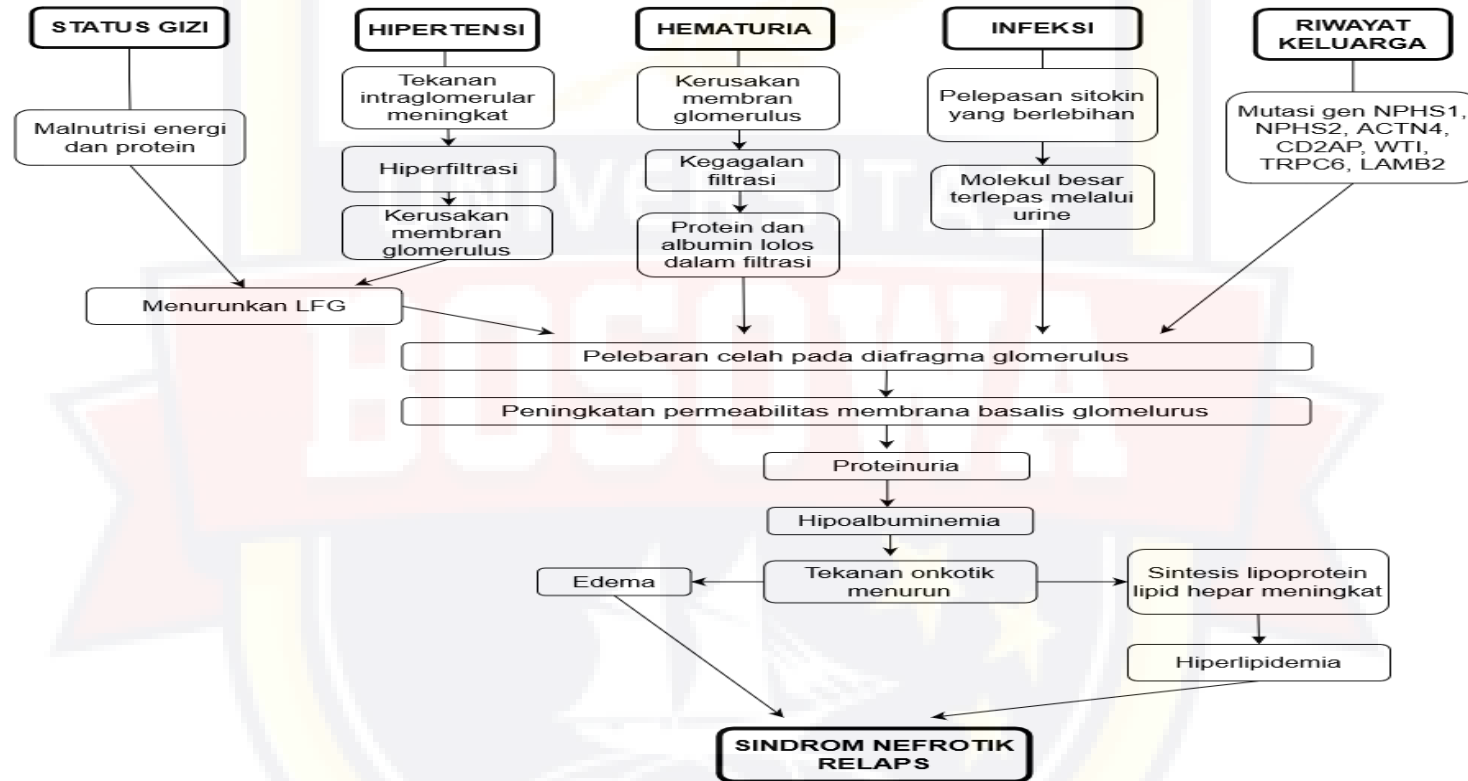


#### **h. Tempat Tinggal**

Pada penelitian Sarker MN (2012) mengutarakan bahwa kebanyakan penderita yang menderita relaps frekuen berusia < 5 tahun, berasal dari area pedesaan. Faktor tempat tinggal berpengaruh pada kejadian relaps pada penderita sindrom nefrotik ini dikarenakan keterlambatan untuk melakukan inisiasi pengobatan<sup>30</sup>.



## B. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

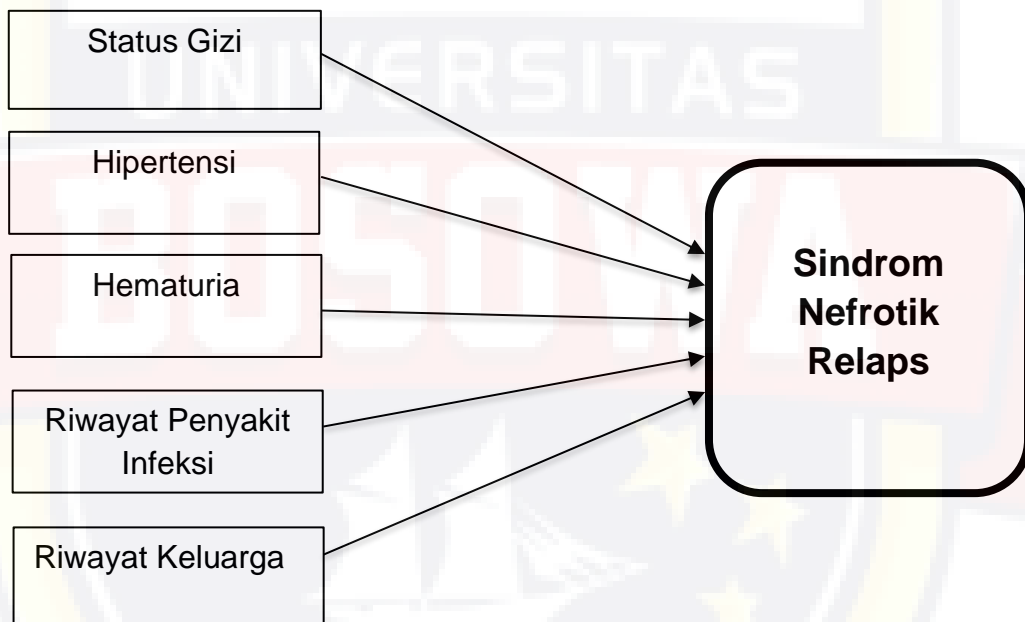
## BAB III

### KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

#### A. Kerangka Konsep

Variabel Independen

Variabel Dependen



Gambar 6. Kerangka Konsep

## B. Definisi Operasional

### 1. Penderita

Penderita pada penelitian ini adalah anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif penderita:

- a. Kasus: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak menderita sindrom nefrotik yang relaps.
- b. Kontrol: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak menderita sindrom nefrotik yang relaps.

### 2. Status Gizi

Status gizi pada penelitian ini adalah status gizi pada anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif status gizi penderita:

- a. Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak berstatus gizi kurang atau gizi buruk
- b. Tidak Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak berstatus gizi baik/normal.

### 3. Hipertensi

Hipertensi pada penelitian ini adalah hipertensi pada anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif hipertensi pada penderita:

- a. Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak menderita hipertensi.
- b. Tidak Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak menderita hipertensi.

### 4. Hematuria

Hematuria pada penelitian ini adalah hematuria pada anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif hematuria pada penderita:

- a. Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak menderita hematuria.
- b. Tidak Berisiko : bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak menderita hematuria.

## **5. Riwayat Penyakit Infeksi**

Riwayat penyakit infeksi pada penelitian ini adalah riwayat penyakit infeksi pada anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif riwayat penyakit infeksi penderita:

- a. Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak mempunyai riwayat menderita penyakit infeksi.
- b. Tidak Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak mempunyai riwayat menderita penyakit infeksi.

## **6. Riwayat Keluarga**

Riwayat keluarga pada penelitian ini adalah riwayat keluarga pada anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang tercatat pada jurnal sumber data penelitian.

Kriteria objektif riwayat keluarga penderita:

- a. Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat ada keluarga dekat anak mempunyai riwayat yang menderita sindrom nefrotik yang relaps.
- b. Tidak Berisiko: bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat tidak ada keluarga dekat anak mempunyai riwayat yang menderita sindrom nefrotik yang relaps.

### C. Hipotesis Penelitian

1. Ada hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
2. Ada hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
3. Ada hubungan antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
4. Ada hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
5. Ada hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.

## BAB IV

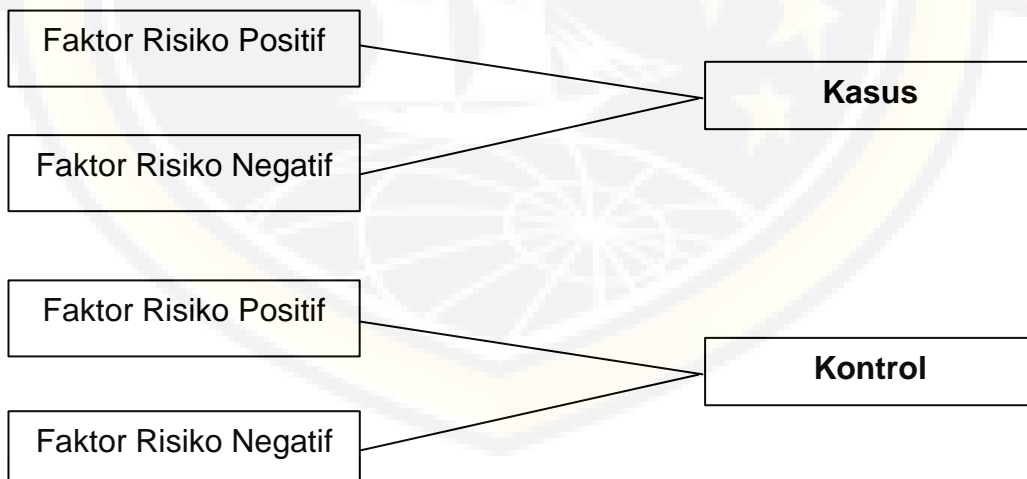
### METODE PENELITIAN

#### A. Metode dan Desain Penelitian

##### 1. Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *systematic review* menggunakan beberapa jurnal hasil penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, untuk mengetahui hal-hal yang ada hubungan dengan kejadian relaps pada anak dengan sindrom nefrotik.

##### 2. Desain Penelitian



Gambar 7. Desain penelitian



## B. Tempat dan Waktu Penelitian

### 1. Tempat Penelitian

Tempat penelitian disesuaikan dengan tempat penelitian dari jurnal sumber data penelitian, yaitu di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika sebagai berikut:

- a. *Soetomo Hospital Surabaya, Jawa Timur, Indonesia*
- b. *The Pediatric Nephrology Clinic of the Department of Pediatrics of the Banaras Hindu University, Varanasi, India*
- c. *Al Thawra Central Teaching Hospital Yaman, Arab*
- d. *Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia*
- e. *Central Child Teaching Hospital, Baghdad, Iraq*
- f. *Hospital in Tigray, Ethiopia, Afrika*
- g. *Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia*
- h. *Lagos University Teaching Hospital, Nigeria*
- i. *Wahidin Sudirohusodo Teaching Hospital, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia*
- j. *Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia*

### 2. Waktu Penelitian

Waktu Penelitian adalah disesuaikan dengan waktu penelitian dari jurnal sumber data penelitian, yaitu dari tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 sebagai berikut:

- a. *Soetomo Hospital Surabaya, Jawa Timur, Indonesia* pada tahun 2001
- b. *The Pediatric Nephrology Clinic of the Department of Pediatrics of the Banaras Hindu University, Varanasi, India* pada tahun 2004-2010
- c. *Al Thawra Central Teaching Hospital Yaman, Arab* pada tahun 2005-2016
- d. *Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia* pada tahun 2005
- e. *Central Child Teaching Hospital, Baghdad, Iraq* pada tahun 2007-2008
- f. *Hospital in Tigray, Ethiopia, Afrika* pada tahun 2011-2018
- g. Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia pada tahun 2011-2012
- h. *Lagos University Teaching Hospital, Nigeria* pada tahun 2014
- i. *Wahidin Sudirohusodo Teaching Hospital, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia* pada tahun 2017
- j. Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Bali, Indonesia pada tahun 2018-2019

### **C. Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **1. Populasi penelitian**

Populasi penelitian ini adalah seluruh jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.

## **2. Sampel penelitian**

Sampel penelitian ini adalah seluruh jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang telah memenuhi kriteria penelitian.

### **D. Kriteria Jurnal Penelitian**

#### **Kriteria Inklusi Jurnal Penelitian**

- a. Jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.
- b. Jurnal penelitian memuat minimal satu variabel berupa status gizi, hipertensi, hematuria, riwayat penyakit infeksi, dan riwayat keluarga.
- c. Jurnal penelitian memuat hasil penelitian yang menggunakan metode analitik.

Berdasarkan kriteria inklusi penelitian terkumpul sebanyak sepuluh jurnal sumber data penelitian seperti pada tabel berikut.

**Tabel 3. Jurnal Penelitian tentang Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019, yang Akan dijadikan Sumber Data Penelitian**

<b>No</b>	<b>Nama Peneliti</b>	<b>Judul Penelitian</b>	<b>Tempat Penelitian</b>	<b>Jumlah Sampel</b>	<b>Metode Penelitian</b>
1.	Noer MS	<i>Predictors of Relapse in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, in 2001</i>	<i>Soetomo Hospital Surabaya, Jawa Timur, Indonesia</i>	102	<i>Case control</i>
2.	Om P. Mishra, et al	<i>Can We Predict Relapses in Children with Idiopathic Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome?, on February 2004 and January 2010</i>	<i>The Pediatric Nephrology Clinic of the Department of Pediatrics of the Banaras Hindu University, Varanasi, India</i>	150	<i>Retrospective study</i>

<b>Lanjutan Tabel 3</b>					
3.	Mabrouka A M B, et al	<i>Childhood Nephrotic Syndrome- a Single Centre Experience in Althawra Central Hospital, Albaidalibya during 2005-2016, on January 2005-December 2016</i>	<i>Al Thawra Central Teaching Hospital, Yaman, Arab</i>	72	<i>Analytical Retrospective study</i>
4.	Pardede S O, et al	<i>Respiratory Tract Infection and Diarrhea as Risk Factors for Relapsing Nephrotic Syndrome, on May-December 2005</i>	<i>Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia</i>	76	<i>Case control</i>
5.	Rahi K, et al	<i>Childhood Nephrotic Syndrome, Frequent and Infrequent Relapses and Risk Factors for Relapses, on february 2007- February 2008</i>	<i>Central Child Teaching Hospital, Baghdad, Iraq</i>	85	<i>Retrospective study</i>

<b>Lanjutan Tabel 3</b>					
6.	Gebrehiwo t M, et al	<i>Time to Relapse and Its Predictors among Children with Nephrotic Syndrome in Comprehensive and Specialized Hospitals, Tigray, Ethiopia, 2019, in 2011-2018</i>	<i>Hospital in Tigray, Ethiopia, Afrika</i>	174	<i>Retrospective study</i>
7.	Purnami NMA, et al	Faktor Risiko Kekambuhan Pasien Sindrom Nefrotik, 1 Januari 2011-31 Desember 2012	Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia	29	Analitik Retrospektif
8	CI Esezobor, et al	<i>Frequency of Relapse among Nigerian Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, in 2014</i>	<i>Lagos University Teaching Hospital, Nigeria</i>	50	<i>Retrospective study</i>

<b>Lanjutan Tabel 3</b>					
9.	Albar H, et al	<i>Risk Factors for Relapse in Pediatric Nephrotic Syndrome, on January-August 2017</i>	<i>Wahidin Sudirohusodo Teaching Hospital, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia</i>	142	<i>Case control</i>
10.	Sindhughosa, et al	Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) terhadap Kejadian Relaps pada Anak dengan Sindrom Nefrotik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia, Januari 2018-Januari 2019	Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia	90	Analitik Retrospektif

### **E. Cara Pengambilan Sampel**

Cara pengambilan sampel yang diterapkan pada penelitian ini disesuaikan dengan cara pengambilan data pada jurnal sumber data penelitian di beberapa tempat yaitu *non random sampling*.

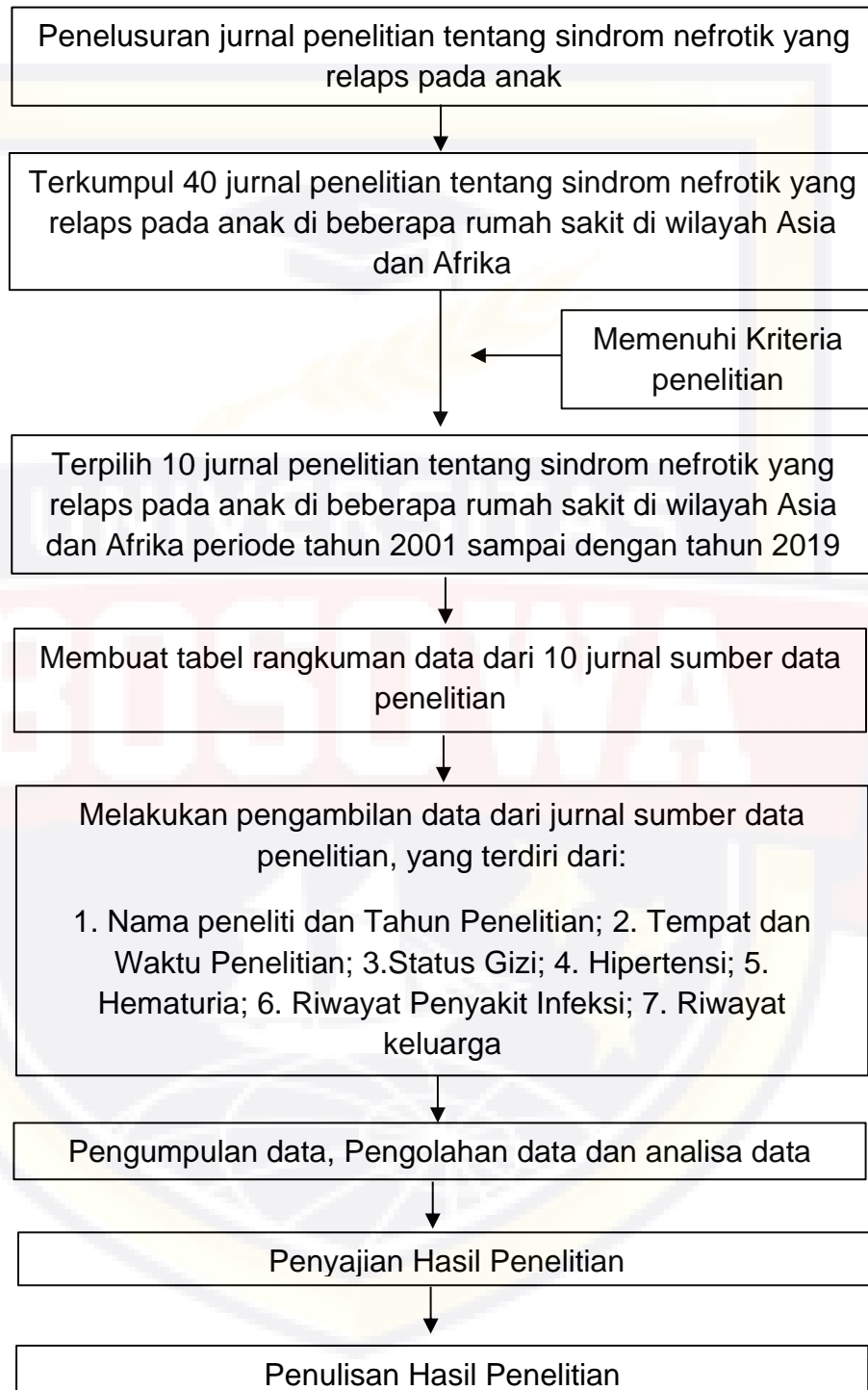
## F. Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan memasukkan semua data dari jurnal-jurnal sumber data sebagai sampel ke dalam komputer dengan menggunakan program *microsoft excel*. Data adalah yang dimaksud dalam jurnal-jurnal sumber data ini adalah hasil penelitian masing-masing jurnal menyangkut status gizi, hipertensi, hematuria, riwayat penyakit infeksi, dan riwayat keluarga.





### G. Alur Penelitian



**Gambar 8. Alur penelitian**

## H. Prosedur Penelitian

1. Peneliti melakukan penelusuran jurnal-jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di berbagai tempat seperti: Google Scholar, situs web Perpustakaan Nasional Republik Indonesia (PNRI), *Pubmed*, *Scopus* atau *Ebsco*.
2. Peneliti kemudian melakukan pengumpulan jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika
3. Jurnal penelitian yang terkumpul yaitu 40 jurnal penelitian yang kemudian akan dipilah berdasarkan kriteria penelitian.
4. Terpilih 10 jurnal penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, yang memenuhi kriteria penelitian.
5. Semua data akan dikumpulkan dengan menginput ke dalam komputer dengan menggunakan program *microsoft excel*.
6. Data yang dimaksud dalam penelitian ini adalah hasil penelitian masing-masing jurnal menyangkut status gizi, hipertensi, hematuria, riwayat penyakit infeksi dan riwayat keluarga.
7. Data dari 10 jurnal sumber data penelitian tersebut akan dituangkan dalam tabel rangkuman data hasil penelitian tentang sindrom nefrotik yang relaps pada anak.
8. Kemudian dilakukan pengambilan data dari jurnal penelitian sumber data yang terdiri dari:

- a. Nama peneliti dan tahun terbit
- b. Judul penelitian
- c. Tempat dan waktu penelitian
- d. **Status gizi penderita** : akan diambil data status gizi penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak berstatus gizi kurang, atau gizi buruk, atau kelompok tidak berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak berstatus gizi baik/normal.
- e. **Hipertensi**: akan diambil data hipertensi pada penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak menderita hipertensi, atau kelompok tidak berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak menderita hipertensi.
- f. **Hematuria**: akan diambil data hematuria pada penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak menderita hematuria, atau kelompok tidak berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak menderita hematuria.
- g. **Riwayat penyakit infeksi**: akan diambil data riwayat penyakit infeksi pada penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak mempunyai riwayat menderita penyakit infeksi, atau kelompok tidak

berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat anak tidak mempunyai riwayat menderita penyakit infeksi.

c. **Riwayat keluarga:** akan diambil data riwayat keluarga pada penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat ada keluarga dekat anak mempunyai riwayat yang menderita sindrom nefrotik yang relaps, atau kelompok tidak berisiko bila pada jurnal sumber data penelitian tercatat tidak ada keluarga dekat anak mempunyai riwayat yang menderita sindrom nefrotik yang relaps.

9. Kemudian dilakukan pengolahan menggunakan program *microsoft excel* dan analisis data lebih lanjut dengan menggunakan program *SPSS*.

10. Setelah analisis data selesai, peneliti akan melakukan penulisan hasil penelitian sebagai laporan tertulis dalam bentuk skripsi.

11. Selesai penulisan hasil, peneliti akan menyajikan hasil penelitian dalam bentuk lisan dan tulisan.

## I. Rencana Pengolahan Data dan Analisis Data

### 1. Pengolahan Data

Pengolahan data dalam penelitian ini menggunakan bantuan komputer. Data-data yang diperoleh dari jurnal sumber data penelitian dikumpulkan masing-masing dalam satu tabel menggunakan program *microsoft excel*.

### 2. Analisis Data

Data dikumpulkan dari jurnal sumber data penelitian tentang status gizi, hipertensi, hematuria, riwayat penyakit infeksi dan riwayat keluarga penderita yang dianalisis dengan analisis bivariat untuk dapat menentukan hubungan antara variabel bebas (*independent*) dan variabel terikat (*dependent*) menggunakan perangkat lunak SPSS disajikan dalam bentuk tabel analitik *Chi-Square* berdasarkan masing-masing variabel serta akan dilakukan pembahasan sesuai dengan pustaka yang ada.

## J. Aspek Etika Penelitian

Penelitian yang dilakukan tidak memiliki masalah yang melanggar etik penelitian karena:

1. Peneliti akan mencantumkan nama penulis/editor dan tahun terbit dari jurnal/buku pada setiap informasi yang dirujuk dari jurnal/buku yang bersangkutan.
2. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat kepada semua pihak yang terkait sesuai dengan manfaat penelitian yang telah tertera dalam penelitian ini.



**BOSOWA**

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil

Hasil analisis bivariat menyatakan penelitian tentang hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019. Dari sepuluh jurnal sumber data penelitian yang dilakukan tersebut dapat mewakili hal-hal yang berhubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak seperti status gizi, hipertensi, hematuria, riwayat penyakit infeksi dan riwayat keluarga. Jumlah sampel yang diteliti bervariasi 29-174 sampel dan desain penelitian yang diterapkan adalah menggunakan *case control*.

**Tabel 4. Rangkuman Data Hasil Penelitian tentang Hal-hal yang ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 Sampai dengan Tahun 2019**

NO	JUDUL PENELITIAN	STATUS GIZI				HIPERTENSI				HEMATURIA				RIWAYAT PENYAKIT INFEKSI				RIWAYAT KELUARGA			
		KASUS		KONTROL		KASUS		KONTROL		KASUS		KONTROL		KASUS		KONTROL		KASUS		KONTROL	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	<i>Predictors of Relapse in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome , 2005, Soetomo Hospital Surabaya, Jawa Timur, Indonesia</i>	23	38%	10	28%	12	19%	10	28%	9	14%	9	14%	10	16%	6	17%	0	0	0	0
		38	62%	26	72%	51	81%	26	72%	54	86%	54	86%	53	84%	30	83%	0	0	0	0
2	<i>Childhood Nephrotic Syndrome- a Single Centre Experience in Althawra Central Hospital, Albaidaliba during ,2005-2016, Al Thawra Central Teaching Hospital, Yaman, Arab</i>	0	0	0	0	11	15%	5	11%	6	14%	8	12.5%	0	0	0	0	4	6%	2	4%
		0	0	0	0	61	85%	41	89%	38	86%	56	87.5%	0	0	0	0	68	94%	44	96%
3	<i>Childhood Nephrotic Syndrome, Frequent and Infrequent Relapses and Risk Factors for Relapses, 2009,Central Child Teaching Hospital</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2%	1	4%	33	54%	13	54%	15	25%	4	17%
		0	0	0	0	0	0	0	0	60	98%	23	96%	28	46%	11	46%	46	75%	20	83%
4	<i>Can We Predict Relapses in Children with Idiopathic Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome?,2013,The Pediatric Nephrology Clinic of the Department of Pediatrics of the Banaras Hindu University, Varanasi, India</i>	0	0	0	0	28	31%	16	26%	2	2%	0	0%	62	70%	44	72%	0	0	0	0
		0	0	0	0	61	69%	45	74%	87	98%	61	100%	27	30%	17	28%	0	0	0	0



<b>Lanjutan Tabel 4</b>																					
5	Faktor Risiko Kekambuhan Pasien Sindrom Nefrotik, 2013, RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia	0	0	0	0	14	74%	5	50%	16	84%	4	40%	17	89%	4	40%	0	0	0	0
		0	0	0	0	5	26%	5	50%	3	16%	6	60%	2	11%	6	60%	0	0	0	0
6	<i>Frequency of Relapse among Nigerian Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, 2016, Lagos University Teaching Hospital</i>	0	0	0	0	4	17%	6	22%	4	17%	10	37%	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	19	83%	21	78%	19	83%	17	63%	0	0	0	0	0	0	0	0
7	<i>Respiratory Tract Infection and Diarrhea as Risk Factors for Relapsing Nephrotic Syndrome, 2018, Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	42%	7	18%	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	58%	31	82%	0	0	0	0
8	<i>Risk Factors for Relapse in Pediatric Nephrotic Syndrome, 2018, Wahidin Sudirohusodo Teaching Hospital, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia</i>	43	54%	19	31%	22	27.5%	16	26%	41	51%	31	50%	49	61%	21	34%	0	0	0	0
		37	46%	43	69%	58	72.5%	46	74%	39	49%	31	50%	31	39%	41	66%	0	0	0	0
9	<i>Time to Relapse and Its Predictors among Children with Nephrotic Syndrome in Comprehensive Specialized Hospitals, Tigray, Ethiopia, 2019, Hospital in Tigray, Ethiopia, Afrika</i>	128	74%	32	51.6%	58	94%	44	39%	22	35%	44	39%	58	94%	44	39%	0	0	0	0
		46	26%	30	48.4%	4	6%	68	61%	40	65%	68	61%	4	6%	68	61%	0	0	0	0

<b>Lanjutan Tabel 4</b>																						
10	<i>Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) terhadap Kejadian Relaps pada Anak dengan Sindrom Nefrotik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia, 2019, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Bali, Indonesia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	71%	16	36%	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	29%	29	64%	0	0	0	0
<b>JUMLAH</b>		315		160		408		354		441		423		457		388		133		70		

**1. Hubungan antara Status Gizi dengan Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.**

**Tabel 5. Hubungan antara Status Gizi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

No	Status Gizi	Kasus		Kontrol		Total	p
		N	%	N	%		
1	Berisiko	194	62	61	38	255	0,000
2	Tidak berisiko	121	38	99	62	220	
<b>Total</b>		315	100	160	100	475	

Keterangan : N: Jumlah

#: Persentase

**Tabel 5.** Memperlihatkan tabel hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, dengan jumlah status gizi berisiko sebanyak 255 sampel, diantaranya 194 sampel (62%) pada kelompok kasus dan 61 sampel (38%) pada kelompok kontrol. Sedangkan status gizi tidak berisiko sebanyak 220 sampel, diantaranya 121 sampel (38%) pada kelompok kasus dan 99 sampel (62%) pada kelompok kontrol. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p(0,000) < 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis alternatif diterima dan hipotesis nol ditolak, maka ada

hubungan antara status gizi dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

**2. Hubungan antara Hipertensi dengan Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.**

**Tabel 6. Hubungan antara Hipertensi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

No	Hipertensi	Kasus		Kontrol		Total	p
		N	%	N	%		
1	Berisiko	149	37	102	29	251	0,060
2	Tidak berisiko	259	63	252	71	511	
<b>Total</b>		408	100	354	100	762	

Keterangan : N: Jumlah

%; Persentase

**Tabel 6.** Memperlihatkan tabel hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, dengan jumlah hipertensi berisiko sebanyak 251 sampel, diantaranya 149 sampel (37%) pada kelompok kasus dan 102 sampel (29%) pada kelompok kontrol. Sedangkan hipertensi tidak berisiko sebanyak 511 sampel, diantaranya 259 sampel (63%) pada kelompok kasus dan 252 sampel (71%) pada kelompok

kontrol. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p (0,060) > 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis alternatif ditolak dan hipotesis nol diterima, maka tidak ada hubungan antara hipertensi dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

### 3. Hubungan antara Hematuria dengan Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.

**Tabel 7. Hubungan antara Hematuria dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

No	Hematuria	Kasus		Kontrol		Total	p
		N	%	N	%		
1	Berisiko	101	23	107	25	208	0,458
2	Tidak berisiko	340	77	316	75	656	
<b>Total</b>		441	100	423	100	864	

Keterangan : N: Jumlah

#: Persentase

**Tabel 7.** Memperlihatkan tabel hubungan antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, dengan jumlah hematuria berisiko sebanyak 208 sampel, diantaranya 101 sampel (23%) pada kelompok kasus dan 107 sampel (25%) pada kelompok kontrol.

Sedangkan hematuria tidak berisiko sebanyak 656 sampel, diantaranya 340 sampel (77%) pada kelompok kasus dan 316 sampel (75%) pada kelompok kontrol. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p (0,458) > 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis alternatif ditolak dan hipotesis nol diterima, maka tidak ada hubungan antara hematuria dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

**4. Hubungan antara Riwayat Penyakit Infeksi dengan Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.**

**Tabel 8. Hubungan antara Riwayat Penyakit Infeksi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

No	Riwayat Penyakit Infeksi	Kasus		Kontrol		Total	p
		N	%	N	%		
1	Berisiko	277	61	155	40	432	0,000
2	Tidak berisiko	180	39	233	60	413	
<b>Total</b>		457	100	388	100	845	

Keterangan : N: Jumlah

%; Persentase

**Tabel 8.** Memperllihatkan tabel hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, dengan jumlah riwayat penyakit infeksi berisiko sebanyak 432 sampel, diantaranya 277 sampel (61%) pada kelompok kasus dan 155 sampel (40%) pada kelompok kontrol. Sedangkan riwayat penyakit infeksi tidak berisiko sebanyak 413 sampel, diantaranya 180 sampel (39%) pada kelompok kasus dan 233 sampel (60%) pada kelompok kontrol. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p (0,000) < 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis alternatif diterima dan hipotesis nol ditolak, maka ada hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

**5. Hubungan antara Riwayat Keluarga dengan Penderita Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019.**

**Tabel 9. Hubungan antara Riwayat Keluarga dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

No	Riwayat Keluarga	Kasus		Kontrol		Total	p
		N	%	N	%		
1	Berisiko	19	14	6	9	25	0,341
2	Tidak berisiko	114	86	64	91	178	
<b>Total</b>		133	100	70	100	203	

Keterangan : N: Jumlah

#: Persentase

**Tabel 9.** Memperlihatkan tabel hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019, dengan jumlah riwayat keluarga berisiko sebanyak 25 sampel, diantaranya 19 sampel (14%) pada kelompok kasus dan 6 sampel (9%) pada kelompok kontrol. Sedangkan riwayat keluarga tidak berisiko sebanyak 178 sampel, diantaranya 114 sampel (86%) pada kelompok kasus dan 64 sampel (91%)



pada kelompok kontrol. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p (0,341) > 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis alternatif ditolak dan hipotesis nol diterima, maka tidak ada hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

## **B. Pembahasan**

### **1. Hubungan antara Status Gizi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

Hasil analisis bivariat hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 dengan total sampel kasus berisiko sebanyak 194 dan total sampel kasus tidak berisiko sebanyak 121 sehingga menunjukkan hasil *p-value* 0,000 atau *p-value*  $< 0,05$ , yang berarti bahwa ada hubungan secara statistik antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

Pada hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Albar H (2018) dengan nilai  $p=0,023$  didapatkan perbedaan yang bermakna atau terdapat hubungan antara status gizi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak. Kekurangan nutrisi akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit infeksi. Kekurangan gizi dapat mengakibatkan gangguan imunitas

sel (*cell-mediated immunity*), fungsi fagosit, sistem komplemen, sekresi antibodi immunoglobulin dan produksi sitokin<sup>22</sup>. Proteinuria dan gizi buruk memiliki efek yang sinergis. Malnutrisi energi dan protein dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus, aliran darah ke ginjal, ekskresi sodium dan asam. Penurunan laju filtrasi glomerulus terjadi karena adanya peningkatan resistensi arteriole ginjal yang mengakibatkan terjadinya penurunan aliran darah ke glomerulus<sup>24</sup>.

## **2. Hubungan antara Hipertensi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

Hasil analisis bivariat hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan periode tahun 2019 dengan total sampel kasus berisiko sebanyak 149 dan total sampel kasus tidak berisiko sebanyak 259 sehingga menunjukkan hasil *p-value* 0,060 atau *p-value* > 0,05 yang berarti bahwa tidak ada hubungan secara statistik antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

Pada hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Bofarraj MAM (2018) dengan nilai  $p=0,975$  dan juga dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Noer M (2005) didapatkan nilai  $p=0,340$  tidak didapatkan perbedaan yang bermakna atau tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak. Hipertensi pada penderita

sindrom nefrotik disebabkan oleh adanya retensi natrium, air intrarenal, dan efek samping pengobatan<sup>31</sup>. Hipertensi lebih tinggi pada penderita SN dengan resisten steroid yaitu 66,7% sedangkan penderita SN dengan sensitif steroid yaitu 14,3%<sup>32</sup>. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada kapiler-kapiler sehingga terjadi kehilangan fungsi regulasi ginjal dengan peningkatan dari tekanan kapiler intraglomerular dan kerusakan akibat hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi menyebabkan kehilangan protein pada glomerulus<sup>33</sup>.

### **3. Hubungan antara Hematuria dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

Hasil analisis bivariat hubungan antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan periode tahun 2019 dengan total sampel kasus berisiko sebanyak 101 dan total sampel kasus tidak berisiko sebanyak 340 sehingga menunjukkan hasil *p-value* 0,458 atau *p-value* > 0,05 yang berarti bahwa tidak ada hubungan secara statistik antara hematuria dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

Pada hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Noer M (2005) dengan nilai  $p=0,309$  dan juga hasil penelitian yang dilakukan oleh Bofarraj MAM (2018) dengan nilai  $p=0,975$  tidak didapatkan perbedaan yang bermakna atau tidak terdapat hubungan antara hematuria

dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak. Pada penelitian yang dikeluarkan oleh Siegel et al (1972) mengutarakan bahwa hematuria dan hipertensi pada saat terdiagnosis untuk pertama kali mempunyai hubungan yang signifikan terhadap relaps pada 2 tahun pertama. Hematuria merupakan kondisi abnormal yang ditandai dengan adanya eritrosit di dalam urin. Hematuria dapat terjadi akibat adanya lesi pada endotel glomerulus sehingga sel darah merah yang seharusnya disaring pada glomerulus akan keluar melalui urin. Hematuria dapat menyebabkan kerusakan pada membran glomerulus sehingga akan menghambat filtrasi pada glomerulus sehingga protein akan lolos dan terdapat di urin dan dapat mengakibatkan proteinuria<sup>34</sup>.

#### **4. Hubungan antara Riwayat Penyakit Infeksi dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

Hasil analisis bivariat hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan periode tahun 2019 dengan total sampel kasus berisiko sebanyak 277 dan total sampel kasus tidak berisiko sebanyak 180 sehingga menunjukkan hasil *p-value* 0,000 atau *p-value* < 0,05 yang berarti bahwa ada hubungan secara statistik antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

Pada hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Purnami NMA (2013) dengan nilai  $p=0.009$  didapatkan perbedaan yang bermakna antara riwayat penyakit infeksi dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak. Infeksi merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kejadian relaps pada sindrom nefrotik. Infeksi dapat mengakibatkan adanya pelepasan sitokin. Dengan adanya pelepasan sitokin yang berlebihan akibat infeksi menyebabkan muatan pada membran glomerulus dapat hilang sehingga molekul berukuran besar dapat keluar bersama urin salah satunya ialah protein<sup>28</sup>. Infeksi pada pasien sindrom nefrotik paling banyak disebabkan *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Hal ini dapat terjadi pada penderita sindrom nefrotik akibat hilangnya komplemen C3b, opsonins seperti faktor properdin B dan imunoglobulin dalam urin<sup>2</sup>.

#### **5. Hubungan antara Riwayat Keluarga dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019**

Hasil analisis bivariat hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan periode tahun 2019 dengan total sampel kasus berisiko sebanyak 19 dan total sampel kasus tidak berisiko sebanyak 114 sehingga menunjukkan hasil  $p\text{-value } 0,341$  atau  $p\text{-value } >$

0,05 yang berarti bahwa tidak ada hubungan secara statistik antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak.

Pada hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Bofarraj MAM (2018) dengan nilai  $p=0,975$  tidak didapatkan perbedaan yang bermakna atau tidak terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak. Penelitian genetik mengidentifikasi protein podosit baru yang berperan penting pada protein podosit membentuk celah diafragma. Pada teknik metode kloning berhasil mendapatkan gen ACTN4 yang dapat menyandi *podocyte actin-binding protein  $\alpha$ -actinin 4* sebagai gen penyebab beberapa kasus FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) otosom dominan. Pada metode yang sama juga telah berhasil dilakukan kloning gen NPHS1 dan NPHS2 yang menyandi protein nefrin dan podosin, serta protein ini juga dapat membentuk celah diafragma. Mutasi gen NPHS1 dapat menyebabkan terjadinya SN kongenital tipe Finnish (En). Mutasi gen NPHS2 berperan dalam terjadinya sindrom nefrotik resisten steroid dengan karakteristik awitan proteinuria pada usia dini, progresivitas menjadi gagal ginjal terminal yang cepat<sup>25</sup>. Mutasi gen-gen ini yang dikenal terdapat 8 gen penyandi protein podosit yang berperan terhadap fungsi podosit, yang dapat bermutasi dan dapat menyebabkan terjadinya sindrom nefrotik relaps, yaitu : NPHS1, ACTN4, NPHS2, CD2AP, WTI, TRPC6, LAMB2<sup>26</sup> dan NPHS3 yang menyebabkan *diffuse mesangial sclerosis*<sup>27</sup>.

### C. Keterbatasan Penelitian

1. Keterbatasan variabel yang didapatkan dari jurnal sumber data penelitian yang memuat lebih dari dua variabel faktor risiko.
2. Keterbatasan artikel penelitian terkait variabel yang digunakan sebagai sampel penelitian.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian dari sepuluh jurnal yang khusus mengkaji hal-hal yang ada hubungan dengan sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 maka dapat disimpulkan bahwa status gizi dengan nilai  $p=0,000$  dan riwayat penyakit infeksi dengan nilai  $p=0,000$  ada hubungan dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019 sedangkan hipertensi dengan nilai  $p=0,060$ , hematuria dengan nilai  $p=0,458$  dan riwayat keluarga dengan nilai  $p=0,341$  tidak ada hubungan dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps pada anak di beberapa rumah sakit di wilayah Asia dan Afrika periode tahun 2001 sampai dengan tahun 2019.



## **B. Saran**

Adapun saran yang dapat direkomendasikan penulis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

### **1. Bagi Tenaga Kesehatan**

Sepatutnya setiap fasilitas kesehatan melakukan promosi kesehatan mengenai sindrom nefrotik yang bertujuan untuk pengendalian sindrom nefrotik sehingga kejadian relaps dapat dihindari dan angka kejadian relaps dapat menurun.

### **2. Bagi Institusi Pendidikan Kesehatan dan Kedokteran**

- a. Dikarenakan keterbatasan penelitian akibat pandemi COVID-19, maka diharapkan sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan untuk mencari faktor risiko lain yang berkaitan dengan kejadian sindrom nefrotik yang relaps secara langsung.
- b. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat memperkaya ilmu pengetahuan, menambah informasi tentang sindrom nefrotik dan dapat menjadi acuan bagi peneliti selanjutnya.

### **3. Bagi Peneliti**

Diharapkan penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang sindrom nefrotik pada anak serta dapat menjadi sarana pengembangan diri, mengasah daya analisa dan penerapan pengetahuan yang telah diperoleh penulis tentang metodologi penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. IDAI. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, editors. 2012. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi 2. Badan Penerbit IDAI, Jakarta.
2. Vogt BA, Avner ED. 2007. Nephrotic syndrome. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman R, Arvin AM (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi 15. Vol. 3. Jakarta: EGC. h.2190
3. Pasini A, E. Benetti, G. Conti et al. 2017. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: part I-diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Italian Journal of Pediatrics, vol. 43, no. 1, p. 41.
4. Wine Rachel, Jovanka Vasilevska-Ristovska, Tonny Banh, Janae Knott, Damien Noone, Rasheed Gbadegesin, Titilayo O. Ilori, Henrietta U. Okafor, Francis Furia, Ifeoma Ulasi, Adaobi U. Solarin, Christopher Esezobor, Anthony Batte, Yemi Raji, Timothy O. Olanrewaju, Uzoamaka Muuoneke, Adewale E. Adetunji, Vincent Boima, Oluwatoyin Amira, Charlotte Osafo, Georgette Guemkam, Samuel Ajayi, Muhammad A. Makusidi, Emmanuel A. Anigilaje, Paschal Ruggajo, Adanze O. Asinobi, Adebowale D. Ademola, Rulan S. Parekh. 2021. Trends In The Epidemiology Of Childhood Nephrotic Syndrome In Africa: A Systematic Review. Global Epidemiology 3.

5. Wirya, Wila IGN. 2002. Sindrom Nefrotik. In: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, eds. Buku Ajar Nefrologi Anak. 2<sup>nd</sup> ed: 314-90. Jakarta, Balai Penerbitan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
6. Eddy AA, Symons JM. 2003. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet;362:629- 39.
7. Noer, MS. 2005. Predictors of Relapse in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: Volume 36. Department of Child Health, School of Medicine, Airlangga University, Soetomo Hospital, Surabaya.
8. Lydia, Alda, Maruhum B . Marbun. 2015. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Edisi VI. Jakarta Pusat.
9. De La Roque, D. C, Prezelin-Reydit M, Vermorel A, Lepreux S, Deminière C, Combe C, Rigotherier C. 2018. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Characteristics and Identification of Prognostic Factors. J Clin Med.
10. Rachmadi D. 2010. Artikel: Aspek genetik sindrom nefrotik resisten steroid. volume: 42, No.1, 01-4. Maj Kedokt Bandung.
11. Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RD. 2011. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy?. Seminars in nephrology, Vol.31 No.4.: 320-335.
12. Rauf S. 2009. Sindrom nefrotik. BIKI FK-UNHAS: 5-9.
13. Gunawan, A Carta. 2006. *Sindrom Nefrotik Patogenesis dan Penatalaksanaan*. Cermin Dunia Kedokteran. 150 (50-54).

14. Noer MS, Ninik Soemyarso. 2006. *Sindrom Nefrotik*. Bag/ SMF Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran UNAIR. Surabaya, Indonesia.
15. Raharja INA. 2014. Profil Sindrom Nefrotik di Poliklinik Anak RSUP Fatmawati. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
16. Albar H. 2006. Tata laksana Sindrom Nefrotik Kelainan pada Anak, Sari Pediatri, Vol. 8, No. 1: 60 – 68.
17. Gao CL, Xia ZK. 2017. Interpretasi pedoman untuk diagnosis dan pengobatan sindrom nefrotik yang resisten terhadap steroid. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*;55 (11): 810-812.
18. Feehally J. 2017. Imunosupresi di IgA Nephropathy: Guideline Medicine vs. Personalised Medicine. *Semin. Nephrol*; 37 (5): 464-477.
19. Massengil SF, Ferris M. 2014. Chronic kidney disease in children and adolescent. *Peds in Review*: 35(1); 16-27.
20. Subandiyah K. 2004. Outcome sindrom nefrotik pada anak – penelitian prospektif studi cohort. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*: 20;3: 150-1
21. Soraya N, Setiabudiawan, Hilmanto D. 2010. Berat lahir, usia awitan, dan jenis kelamin sebagai faktor risiko sindrom nefrotik resisten steroid. *Maj Kedokt Indon*, Vol.: 60, Nomor: 11,,: 504.
22. Chandra RK. 1997. Nutrition and Immune system. An Introduction Am. *J. Clin Nutrition*; 460-3.
23. Nutzenadel W. 2011. Failure to thrive in childhood. *Dtsch Arztebl In*: 108 (36) 642-9.

24. Isabel M, Vilvar M, et al. Nutritional Status of Pediatric Patients below 16 Years Old at National Kidney and Transplant Institute from March 2004-September 2004. *Philippines Journal of Nephrology*, 2005; 20;2:93-4
25. Antignac C. 2002. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest*;109;447-9.
26. Obeidova H, Merta M, Reiterova J, Maixnerova D, Stekrova J, Rysava R, dkk. 2006. Genetic basis of nephrotic syndrome-review. *Prague Med Report*;107(1):5-16.
27. Hinkes BG. 2008. NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*;18:847-50.
28. Uwaezuoke SN. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in Children: Triggers of Relapse and Evolving Hypothesis on Pathogenesis. *Ital J Pediatr*. 2015
29. Braz J. *Nephrol*. 2019. Incidence and Risk Factors for Major Infections in Hospitalized Children with Nephrotic Syndrome. 41(4): S26-S33
30. Sarker MN, Islam MMSU, Saad T, Shoma FN, Sharmin LS, Khan HA, dkk. 2012. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome – a hospital based retrospective study. *Faridpur Med. Coll. J.*;7(1): 18-22.
31. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. 2019. Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Pediatr*.7:287.
32. Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT, Woroniecki RP. 2007. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 22:834-9.

33. Waterhouse BR, Famry AD. The Organization and Composition of Body Fluids. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. 2012
34. Jayne D. Hematuria and proteinuria. In: Greenberg A, editor. Primer on Kidney Disease. 5<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 33-42





## B. Lampiran 2. Tim Peneliti dan Biodata Peneliti Utama

### 1. Daftar Tim Peneliti

No	Nama	Kedudukan dalam Penelitian	Keahlian
1	Veronika Runtung	Peneliti utama	Belum ada
2	Dr. Effendy Rasiyanto, M.Kes	Rekan Peneliti 1	Dokter, Magister Kesehatan
3	Dr. A. Anissa Rahmadani, Sp.PD	Rekan Peneliti 2	Dokter Spesialis Penyakit Dalam

### 2. Biodata Peneliti Utama

#### a. Data pribadi

Nama : Veronika Runtung

Tempat, tanggal lahir : Wasuponda, 18 Februari 1999

Jenis Kelamin : Perempuan

Agama : Kristen Protestan

Kewarganegaraan : Indonesia

Alamat : Perumahan Pesona Pelangi Residence  
blok C2 no. 2, Moncongloe, Maros, Sulawesi Selatan



Nomor telepon/Hp : 085394565720

Email : [veronikaika1802@gmail.com](mailto:veronikaika1802@gmail.com)

Status : Mahasiswa

**b. Riwayat keluarga**

Nama ayah : Yohanis Palawan

Nama ibu : Elisabeth Togon

Saudara : Agustina Mayasari, Fernandes Edy, Yuliana.M

**c. Riwayat Pendidikan**

Tahun 2004-2005 :TK Kalvari GPIL, Ledu-ledu, Kec. Wasuponda,  
Kabupaten Luwu Timur, Sulawesi Selatan

Tahun 2005-2011 :SD Negeri 250 Wasuponda, Kec. Wasuponda,  
Kabupaten Luwu Timur, Sulawesi Selatan

Tahun 2011-2014 :SMP Negeri 1 Wasuponda, Kec. Wasuponda,  
Kabupaten Luwu Timur, Sulawesi Selatan

Tahun 2014-2017 :SMA YPS Soroako, Pontada, Nuha,  
Kabupaten Luwu Timur, Sulawesi Selatan

Tahun 2017 :Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas  
Kedokteran Universitas Bosowa

**d. Pengalaman Organisasi**

Tahun 2018-2019 : Anggota departemen kesejahteraan dan keuangan BEM FK UNIBOS

Tahun 2019-2020 : Menteri departemen pengembangan sumber daya manusia BEM FK UNIBOS

**e. Pengalaman Meneliti**

Belum ada



### C. Lampiran 3. Rincian Biaya Penelitian dan Sumber Dana

No	Biaya Penelitian	Jumlah	Sumber Dana
1.	Biaya Administrasi Rekomendasi Etik	Rp250.000,-	Mandiri
2.	Biaya Administrasi Turnitin	Rp200.000,-	
3.	Biaya Penggandaan dan Penjilidan Proposal dan Skripsi	Rp1.000.000,-	
4.	Biaya Konsumsi Seminar Hasil dan Ujian Skripsi	Rp500.000,-	
4.	Biaya Pulsa	Rp500.000,-	
5.	Biaya ATK	Rp100.000,-	
6.	Lain-lain	Rp250.000,-	
<b>Total Biaya</b>		Rp. 2.800.000,-	

## D. Lampiran 4. Persetujuan Rekomendasi Etik



# UNIVERSITAS BOSOWA

## FAKULTAS KEDOKTERAN KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Gedung Fakultas Kedokteran lantai 2  
Jalan Urip Sumoharjo Km. 4, Makassar-Sulawesi Selatan 90231  
Contak Person : dr. Muthmainnah (082193193914) email : kepk.fkunikbos@gmail.com

### REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 014/KEPK-FK/Unibos/I/2021

Tanggal : 6 Januari 2021


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

No Protokol	<b>FK2011014</b>	No Sponsor	-
Peneliti Utama	<b>VERONIKA RUNTUNG</b>	Sponsor	<b>Pribadi</b>
Judul Penelitian	<b>Hal-hal yang Ada Hubungan dengan Sindrom Nefrotik yang Relaps pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Asia dan Afrika Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2019</b>		
No versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>21 November 2020</b>
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	<b>Makassar, Sulawesi Selatan</b>		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>6 Januari 2021</b> Sampai <b>6 Januari 2022</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Makmur Selomo, M.Si</b>	Tanda tangan 	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Muthmainnah</b>	Tanda tangan 	Tanggal

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 (progres report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setahun untuk peneliti resiko rendah
- Menyerahkan Laporan Akhir setelah penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protokol deviation/ violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan.

## E. Lampiran 5. Sertifikat Bebas Plagiarisme



The image shows a Turnitin Digital Receipt for a submission to Universitas Bosowa. The receipt includes the Turnitin logo, the title 'Digital Receipt', and a paragraph explaining that the receipt acknowledges the submission. It also states that the first page of the submission is displayed below. The submission details are listed in a table-like format. The first page of the submission is a document cover page for a systematic review paper. The cover page text is as follows:

HAL-HAL YANG ADA HUBUNGAN DENGAN SINDROM NEFROTIK YANG RELAPS PADA ANAK DI BEBERAPA RUMAH SAKIT DI WILAYAH ASIA DAN AFRIKA PERIODE TAHUN 2001 SAMPAI DENGAN TAHUN 2019  
(SYSTEMATIC REVIEW)



VERONIKA RUNTUNG  
451711011

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR  
2021

Copyright 2022 Turnitin. All rights reserved.