

617.22

ARC

1 e 1



INFEKSI SALURAN KEMIH PADA SINDROM NEFROTIK

I Nyoman Putra Arcana

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh

Gelar Brevet Dokter Spesialis Anak

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG**

1999

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak

HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

Disetujui untuk diajukan

Semarang, Maret 1999

Ketua Bagian IKA FK-UNDIP
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang


DR. H. Harsoyo, dr, DTM&A, SpA(K)

NIP. 130 324 1194



KPS PPDS-I IKA FK-UNDIP
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang


Hj. Kamilah Budhi R, dr, SpA(K)

NIP. 130 354 868

HALAMAN PENGESAHAN

JUDUL PENELITIAN : Infeksi Saluran Kemih pada anak Sindrom nefrotik
RUANG LINGKUP : Ilmu Kesehatan Anak
PELAKSANA PENELITIAN
N a m a : I Nyoman Putra Arcana, dr.
N.I.P : 140 172 048.
Pangkat / Golongan : Penata Muda I / III C.
Jabatan : Peserta PPDS-I Laboratorium Ilmu Kesehatan
Anak FK UNDIP Semarang.
TEMPAT PENELITIAN : RSUP Dr.Kariadi.
PEMBIMBING : Prof. Dr. Lydia Kosnadi, dr,SpAK.
H.P.W Irawan, dr,SpAK,MKes.
LAMA PENELITIAN : 20 bulan.
SUMBER BIAYA : Biaya sendiri.

Semarang, Maret, 1999

Peneliti



I Nyoman Putra Arcana, dr.

NIP: 140 172 048.

Disetujui:

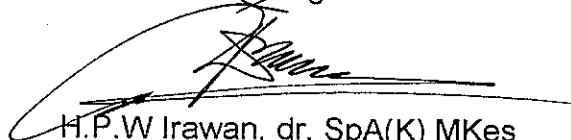
Pembimbing I



Prof. Dr. Lydia Kosnadi, dr, SpA(K)

NIP: 130 237 478

Pembimbing II



H.P.W Irawan, dr, SpA(K) MKes

NIP: 140 119 299

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan tugas akhir Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, maka setiap peserta program harus melakukan penelitian.

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME yang telah memberikan rahmatNya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas penelitian ini dengan mengambil judul: INFEKSI SALURAN KEMIH PADA SINDROM NEFROTIK.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui Faktor-faktor risiko kejadian Infeksi saluran kemih pada anak dengan sindrom nefrotik

Pada kesempatan ini peneliti menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya ucapkan terima kasih kepada Prof. Moeljono S. Trastotenojo, dr, SpA(K) selaku Rektor Universitas Diponegoro pada periode 1990-1994, Prof. Dr. Moeladi, SH selaku Rektor Universitas Diponegoro periode 1994 -1998 dan Prof. Eko Budihardjo, Ir MSc selaku rektor Universitas Diponegoro periode 1998 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Prof. Soebowo, dr, SpPA sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1993-1996 dan kepada Anggoro DB Sachro, dr, DTM&H, SpA(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1996 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan serta mengizinkan peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spasialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Anityo Mochtar, dr, SpPD, SpJP selaku Direktur RSUP Dokter Kariadi Semarang periode 1992-1996 dan kepada Sulaeman, dr, SpA, MM, MKes, selaku Direktur RSUP Dokter Kariadi periode 1996 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang dan melakukan penelitian di RSUP Dokter Kariadi.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Prof. Hardiman Satrosoebroto, dr, SpA(K). selaku Kepala Laboratorium IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang periode 1992-1995 dan juga kepada Prof.Dr.I.Sudigbia,dr SpA(K). selaku Ketua Bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dokter Kariadi Semarang periode 1995-1997 selanjutnya kepada Dr.H.Harsoyo Notoatmodjo,dr,DTM&H,SpA(K) selaku ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang periode 1997 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan peneliti untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian pula kepada Prof.Dr.H.Hariyono Suyitno, dr, SpA(K). peneliti mengucapkan terima kasih selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang sejak kami masuk sampai Pebruari 1997, yang telah memberikan kesempatan peneliti mengikuti Program Pendidikan Spesialis I, serta memberikan bimbingan, petunjuk dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti pendidikan serta diijinkannya peneliti melakukan penelitian dengan judul tersebut diatas. Selanjutnya kepada Hj. Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spisialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu selama mengikuti pendidikan.

Selanjutnya kepada H.P.W. Irawan, dr, SpA(K),MKes, selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang, peneliti mengucapkan banyak terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu terutama metodologi penelitian dan memberikan acuan.

Secara khusus saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr.Lydia Kosnadi,dr, SpA(K) selaku pembimbing yang secara terus menerus memberikan masukan dan pengarahan dan limpahan ilmu saat penelitian maupun dalam penyusunan penelitian ini.

Terima kasih pula saya sampaikan kepada yang terhormat guru-guru saya: Prof.Dr.Ag. Soemantri, dr, SpA(K), Soetadji N,dr, MPH, SpA, H.Budi Santoso. dr, SpA(K), Hj.Tatty Ermin Setiati.dr, SpA(K), H.Santoso Soeroso. dr, MARS, SpA(K), H.Rochmanadji W. dr, MARS, SpA(K). H.Moedrik Tamam, dr, SpA(K), H.Soetono, dr,SpA, Djoti Atmodjo, dr, MARS, SpA, I. Hartantyo. dr, SpA, Herawati Yuslam. dr, SpA, Hendriani Selina. dr, MARS, SpA, Dwi Wastoro. dr, SpA, J.C. Susanto, dr, SpA. , Agus Priyatna, dr, SpA, Asri Purwanti, dr, SpA, Bambang Sudarmanto. dr, SpA, Elly Deliana. dr, SpA, dan Ismail Sangadji. dr, SpA yang telah memberikan bimbingan, dorongan dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Wahyu Rohadi, dr, MSc atas bantuannya dalam konsultasi pengolahan dan analisis data sehingga peneliti dapat menyelesaikan penulisan penelitian ini.

Kepada bapak Suropto dan segenap karyawan bagian rekam medis RSDK Semarang yang telah ikut membantu peneliti dalam mengumpulkan catatan medis penderita. Kepada seluruh teman sejawat baik yang telah menyelesaikan pendidikan maupun yang sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dokter Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja samanya selama ini.

Kepada segenap para medis dan karyawan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja samanya selama peneliti mengikuti pendidikan.

Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga peneliti sampaikan kepada Ayahanda I Made Arka. dan Ibunda Ni Wayan Nadi. yang telah membesarkan, mendidik peneliti serta memberikan semangat dan doa selama peneliti mengikuti pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini. Kepada kedua kakak, dan kedua mertua, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan dorongan yang diberikan kepada peneliti.

Kepada istriku tercinta, Ni Ketut Priwati serta ketiga anakku yang baik Ni Putu Paramasari, I Made Ananta Wijaya, Ni Nyoman Putri Widyastiti yang penuh pengertian dan pengorbanan yang tak terhingga kesabaran yang luar biasa yang kalian berikan juga dorongan dan semangat serta doa selama peneliti mengikuti pendidikan ini, peneliti mengucapkan permohonan maaf dan rasa terima kasih yang tak terhingga disertai rasa bangga terhadap ketegaran kalian semua.

Akhir kata peneliti merasa bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan dimasa yang akan datang.

Semarang, Maret 1999

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar pengesahan	i
Kata pengantar	ii
Daftar isi	vii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	x
Daftar lampiran.....	Xi
Daftar singkatan.....	xii
Abstrak.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Perumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan penelitian.....	2
1.4. Manfaat penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.	
2.1. Sindrom nefrotik.....	3
2.1.1. Sindrom nefrotik sensitif steroid.....	3
2.1.2. Sindrom nefrotik resisten steroid.....	10
2.1.3. Terapi.....	14
2.1.4. Penyulit Sindrom nefrotik.....	16
2.2. Infeksi saluran kemih.....	18
2.3.1. Kerangka teori.....	22
2.3.2. Kerangka konseptual.....	23
2.4. Hipotesis	24
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.	
3.1. Desain penelitian	25
3.2. Tempat dan waktu penelitian	25
3.3. Populasi penelitian	25
3.4. Sampel dan cara pemilihan sampel	25
3.5. Kriteria inklusi	26

3.6. Cara kerja	26
3.7. Identifikasi variabel.....	26
3.8. Definisi operasional.....	27
3.9. Rencana pengelolaan dan analisa data.....	28
3.10. Personalia penelitian	28
3.11. Etika penelitian.....	28
BAB.IV. HASIL PENELITIAN	29
A. Kejadian penyulit ISK.....	29
B. Jenis Kelamin	29
C. Biokimia urine dan darah.....	30
D. Derajat edema.....	31
E. Sensitivitas terhadap terapi steroid.....	32
F. Kekambuhan.....	32
G. Hematuria.....	33
H. Piuria.....	33
BAB V. PEMBAHASAN.....	34
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	36
KEPUSTAKAAN.....	37

DAFTAR TABEL.

	Halaman
Tabel 1. Penyebab sindrom nefrotik pada anak umur 1-15 tahun..... 3	
Tabel 2. Akibat proteinuria pada sindrom nefrotik.....	7
Tabel 3. Klasifikasi Sindrom nefrotik kongenital dan sindrom nefrotik infantil....	13
Tabel 4. Anti-inflamasi dan pengaruh imunosupresif kortikosteroid.....	16
Tabel 5. Kriteria untuk diagnosis ISK pada anak.....	19
Tabel 6. Faktor pejamu dan predisposisi terjadinya ISK	21
Tabel 7. Faktor pejamu yang berhubungan dengan pencegahan perlekatan bakteri ke lapisan uroepitel	21
Tabel 8. Sebaran biokimia urin dan darah penderita berdasarkan biakan urin.....	31

DAFTAR GAMBAR.

	Halaman
Gambar 1. Distribusi penyebab sindrom nefrotik menurut umur.....	4
Gambar 2. Bagan penatalaksanaan sindrom nefrotik sensitif steroid.....	15
Gambar 3. Bagan patogenesis ISK.....	20
Gambar 4. Sebaran penyulit ISK pada anak SN.....	29
Gambar 5. Sebaran anak SN berdasarkan jenis kelamin.....	29
Gambar 6. Sebaran anak SN berdasarkan ada tidaknya ISK dan jenis kelamin	30
Gambar 7. Sebaran anak SN berdasarkan derajat edema dan adanya penyulit ISK.....	31
Gambar 8. Sebaran penderita SN berdasarkan sensitivitas terhadap terapi Steroid.....	32
Gambar 9. Sebaran penderita berdasarkan kekambuhan.....	32
Gambar 10. Sebaran hematuria pada kelompok dengan penyulit ISK dan tanpa penyulit ISK.....	34
Gambar 11. Sebaran piuria pada kelompok dengan penyulit ISK dan tanpa penyulit ISK.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Kuesioner penelitian
- Lampiran 2. Data hasil penelitian
- Lampiran 3. Ijin penelitian

DAFTAR SINGKATAN.

- SN : Sindrom nefrotik.
ISK : Infeksi saluran kemih.
SNSS : Sindrom nefrotik sensitif steroid.
SNKM : Sindrom nefrotik kelainan minimal
GSFS : Glomerulosklerosis fokal segmental.
HLA : Human leucocyte antigen
BB : Berat badan.
ISKDC: International Study of Kidney Disease in Childhood
HDL : High density lipoprotein.
VLDL : very low density lipoprotein.
GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferatif
GNPM: Glomerulonefritis proliferatif mesangial.
SNK : Sindrom nefrotik kongenital.

INFEKSI SALURAN KEMIH PADA ANAK SINDROM NEFROTIK.

I Nyoman Putra Arcana, Lydia Kosnadi, PW Irawan.

ABSTRAK

Latar belakang :

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal kronik yang sering dijumpai pada masa anak. Penyulit yang sering terjadi pada sindrom nefrotik adalah: hiperlipidemia, malnutrisi, infeksi, gangguan pertumbuhan, gagal ginjal akut dan trombosis. Kejadian infeksi pada penderita sindrom nefrotik meningkat, disebabkan oleh penyakitnya sendiri, dan juga oleh pemakaian kortikosteroid dosis tinggi dan lama. Di India (1996) di laporkan bahwa kejadian infeksi saluran kemih pada penderita sindrom nefrotik adalah 40,26%, Semua anak sindrom nefrotik dengan infeksi saluran kemih tidak sensitif terhadap steroid atau sering kambuh. Dilain pihak pada sindrom nefrotik terjadi hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia dan edema yang secara bersama-sama akan menimbulkan infeksi.

Tujuan penelitian:

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan derajat edema, kadar kolesterol serum dengan infeksi saluran kemih serta hubungan penyulit infeksi saluran kemih dengan kekambuhan sindrom nefrotik dan resisten terhadap terapi steroid.

Metode penelitian :

Penelitian ini bersifat observasi dengan rancangan kroseksional (belah lintang). Dalam penelitian ini digunakan sampel 50 anak sindrom nefrotik yang dirawat di ruang Kesehatan Anak Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang sejak Januari 1994-Agustus 1998. Semua data pada tahap pertama diolah secara deskriptif. Hubungan antara kadar kolesterol, derajat edema dengan kejadian infeksi saluran kemih diuji dengan regresi logistik. Hubungan antara kejadian infeksi saluran kemih dengan kekambuhan dan resisten steroid diuji dengan uji X^2 , dan dinilai ratio prevalensinya.

Hasil penelitian :

Kejadian penyulit ISK pada penelitian ini adalah 42,00 %. Kadar rata-rata proteinuri pada kelompok anak sindrom nefrotik dengan infeksi saluran kemih secara bermakna lebih tinggi dari pada kelompok tanpa infeksi saluran kemih. Sedangkan lingginya kadar kolesterol serum dan rendahnya kadar albumin serum pada kedua kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Makin tinggi derajat edema makin tinggi kejadian infeksi saluran kemih. Kekambuhan sindrom nefrotik lebih sering terjadi pada kelompok dengan penyulit infeksi saluran kemih. Tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap sensitifitas terapi steroid pada kedua kelompok. Kejadian hematuria dan piuria pada kelompok dengan penyulit infeksi saluran kemih lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tanpa penyulit infeksi saluran kemih.

Kesimpulan :

Pada anak sindrom nefrotik makin berat derajat edema makin tinggi kejadian penyulit infeksi saluran kemih. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara tinggi kadar kolesterol serum dengan lingginya kekerapan infeksi saluran kemih. Kekambuhan sindrom nefrotik lebih sering pada kelompok dengan infeksi saluran kemih dibandingkan kelompok tanpa infeksi saluran kemih. Pada anak sindrom nefrotik tidak terdapat hubungan antara penyulit infeksi saluran kemih dengan resisten pengobatan steroid.

Kata kunci :

Sindrom nefrotik - infeksi saluran kemih - derajat edema - kekambuhan.

URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

I NYOMAN PUTRA ARCANA, LYDIA KOSNADI, PW IRAWAN

ABSTRACT

Background:

Nephrotic syndrome is a chronic renal disease which is common in childhood. Complications of this disease are: hyperlipidemia, malnutrition, infection, growth retardation, acute renal failure, and thrombosis. Infection episodes increase in patients with nephrotic syndrome, usually due to the disease itself and the high dose of corticosteroid treatment. A report from India showed the prevalence of urinary tract infection in children with nephrotic syndrome was 40,26%. Nephrotic syndrome in children with urinary tract infection were not sensitive to steroid therapy or were frequently relapsing, cholesterol serum level was high, but albumin serum level was low, compared with children without urinary tract infection.

Objective:

Objectives of this study is to know relationship between severity of edema, cholesterol serum level with urinary tract infection, and urinary tract infection complication with relaps of nephrotic syndrome and resistancy against steroid.

Method:

This study was an observational study with a cross sectional design. Sample size consisted of 50 children with nephrotic syndrome who were admitted in the pediatric ward of Dokter Kariadi General Hospital since January 1994 to August 1998. All data from the first stage were analyzed descriptively. Relationship between cholesterol level, severity of edema and urinary tract infection were analyzed with logistic regression. Relationship between urinary tract infection recurrence and steroid resistancy were analyzed using chi square test and prevalence ratio.

Result:

The incidence of urinary tract infection complication in this study was 42,00%. Mean proteinuria levels in children with urinary tract infection were higher than those without urinary tract infection. Cholesterol serum levels and albumin serum levels were not significantly different between these two groups. The more severe the edema, the higher the incidence of urinary tract infection complication. Frequent relapsing nephrotic syndrome were more commonly seen in children with urinary tract infection, but sensitivity to steroid therapy were similar in both groups. The incidence of hematuria and pyuria was higher in children with urinary tract infection.

Conclusions:

In children with nephrotic syndrome, the more severe the edema the higher the incidence of urinary tract infection. There was no significant difference between serum cholesterol in those two groups. Relapsing nephrotic syndrome were more common in children with urinary tract infection. In children with nephrotic syndrome there was no relationship between urinary tract infection and steroid resistance.

Key Words:

Nephrotic syndrome - urinary tract infection - severity of edema - relapse.

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG.

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal kronik yang sering dijumpai pada masa anak. Penyakit ini ditandai dengan edema anasarka, proteinuria berat, hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia^{1, 2, 3, 4}.

Sifat khusus penyakit ini adalah sering kambuh, sering gagalnya pengobatan, dan timbulnya penyulit, baik akibat penyakitnya sendiri maupun oleh karena akibat pengobatannya. Penyulit yang sering terjadi pada sindrom nefrotik adalah: infeksi, trombosis, gagal ginjal akut, malnutrisi, gangguan pertumbuhan, hiperlipidemia, anemia^{1, 2, 4, 5, 6}.

Infeksi merupakan penyulit yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Kejadian infeksi pada penderita sindrom nefrotik meningkat, disebabkan karena penyakitnya sendiri, dan juga oleh karena pemakaian kortikosteroid dosis tinggi yang lama sehingga terjadi *imunocompromised*^{5,7}. Bentuk infeksi yang sering dijumpai pada sindrom nefrotik adalah peritonitis, infeksi saluran pernapasan dan sepsis^{1, 2, 4, 6, 8}. Gulati(1996) melaporkan bahwa Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi yang paling sering ditemukan (40,26%)⁷. Semua anak yang mengalami penyulit ISK tersebut adalah penderita tidak sensitif terhadap terapi kortikosteroid atau sering kambuh⁷. Sedangkan Tsau dkk (1991) melaporkan bahwa pada 271 anak sindrom nefrotik terdapat 14,5% penyulit infeksi, terdiri dari: peritonitis, sepsis, selulitis, infeksi saluran kemih, dan osteomielitis⁸.

Liponski dkk (1995) melaporkan kejadian infeksi bakterial terjadi pada 8% dari 399 anak sindrom nefrotik. Infeksi bakteri yang berat terjadi pada penderita dengan steroid resisten (13 kasus), tetapi hanya 7 orang dari mereka yang menerima obat immunosupresif⁹. Terapi anak sindrom

nefrotik ialah kortikosteroid dosis tinggi (60-80mg/hari) jangka panjang, paling sedikit selama 56 minggu^{1,2,3,4,10}. Terapi dengan kortikosteroid dapat mengakibatkan *immunocompromised*, yang memudahkan terjadinya berbagai macam infeksi¹¹. Pada penderita sindrom nefrotik terjadi proteinuria berat yang berakibat timbulnya hipoalbuminemia yang selanjutnya akan menimbulkan edema anasarka dan hiperkolesterolemia¹². Keadaan tersebut bersama-sama selanjutnya akan mempermudah terjadinya infeksi⁷. Infeksi bila tidak ditangani sebagaimana mestinya akan mengakibatkan kekambuhan sindrom nefrotik dan resisten terhadap terapi steroid^{7,8}.

1.2. Perumusan Masalah

- a. Adakah hubungan antara derajat edema dengan kejadian penyulit ISK.
- b. Adakah perbedaan kadar kolesterol serum anak SN dengan penyulit ISK dengan anak SN tanpa penyulit ISK.
- c. Adakah hubungan penyulit ISK dengan kekambuhan SN.
- d. Adakah hubungan antara penyulit ISK dengan resisten terhadap terapi steroid pada penderita SN.

1.3. Tujuan penelitian:

- Mencari :
1. Hubungan antara derajat edema dengan penyulit ISK.
 2. Perbedaan antara kadar kolesterol serum anak SN dengan penyulit ISK dengan anak SN tanpa penyulit ISK.
 3. Hubungan antara penyulit ISK dengan kekambuhan SN.
 4. Hubungan antara penyulit ISK dengan resisten terhadap pengobatan steroid pada SN.

1.4. Manfaat Penelitian:

1. Dalam bidang akademis dan ilmiah: Memberi masukan mengenai hubungan antara SN dengan penyulit ISK.
2. Dalam bidang pelayanan kesehatan, memberikan masukan

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. SINDROM NEFROTIK(SN).

2.1.1. Sindrom nefrotik sensitif steroid(SNSS).

a) Batasan:

Sindrom nefrotik merupakan kumpulan gejala yang terdiri dari atas proteinuria berat, hipoalbuminemia, edema, dan dapat pula hiperkolesterolemia¹⁻⁴.

b) Penyebab

Setiap penyakit dengan perubahan faal glomerulus yang menyebabkan kebocoran albumin plasma ke ruang Bowman dalam jumlah besar dapat menimbulkan SN¹. Dua penyebab SN pada anak umur 1-15 tahun adalah¹⁻⁵.

1. Penyakit glomerulus primer(penyakitnya terbatas pada glomerulus).
2. Penyakit multisistem (dengan ginjal sebagai salah satu unsurnya).

Penyebab SN yang penting pada anak umur 1-15 tahun dapat dilihat pada tabel 1. dibawah ini.

Tabel 1. Penyebab SN pada anak umur 1-15 tahun

*Penyakit glomerulus primer

Sindrom nefrotik kelainan minimal(SNKM).

SNKM murni.

SNKM dengan proliferasi mesangial.

Glomerulosklerosis segmental fokal.

Glomerulonefritis mesangiokapiler.

Nefropati membranous

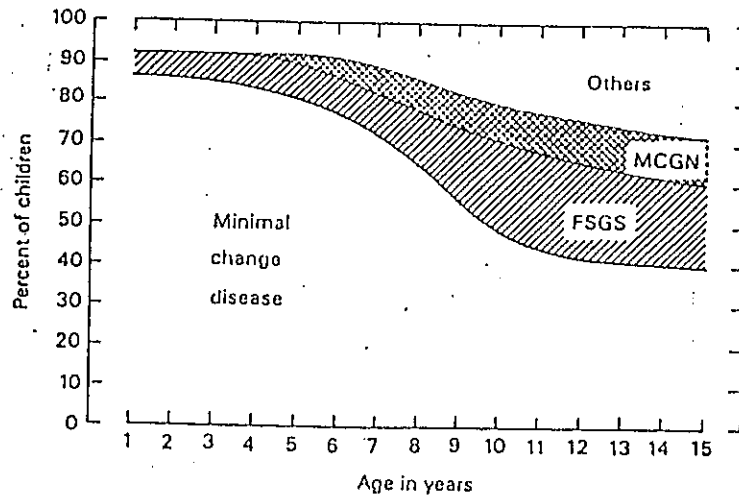
* Penyakit multisistem

Purpura Henoch-Schonlein

Eritematosus lupus sistemik

Haycock1994¹

Berbagai penyebab SN berdasarkan umur penderita tertera pada gambar 1., kecuali SN kongenital yang terjadi pada umur 6 bulan pertama.



Gambar 1. Distribusi penyebab sindrom nefrotik menurut umur. (Haycock 1994)¹.

Keterangan:

MCGN : *mesangiocapillary(membranoproliferative) glomerulonephritis*;
= GNMP(glomerulonefritis membranoproliferatif).

FSGS : *focal segmental glomerulosclerosis* = GSFS (Glomerulosklerosis focal segmental).

Pada sindrom nefrotik kelainan minimal(SNKM) proteinuria yang terjadi murni glomerular dan biasanya bersifat sensitif terhadap terapi steroid, sedangkan pada sindrom nefrotik selain kelainan minimal(GNMP, GSFS) sebagian besar resisten terhadap terapi steroid (Haycock 1994)¹. SN pada masa anak-anak sebagian besar(60-80%) merupakan suatu SNKM^{1,4}

Sindrom nefrotik sensitif steroid merupakan SN yang proteinuriannya hilang oleh pengobatan kortikosteroid dosis tinggi¹.

c) Mekanisme terjadinya proteinuria.

Dinding kapiler glomerulus terdiri dari 3 lapis yaitu 1. bagian dalam adalah endotelium, 2. bagian tengah adalah membran basalis terdiri dari agar (gel) yang mengandung banyak proteoglikan, 3. bagian luar adalah epitelium yang disebut podosit, berlengan panjang yang disebut *foot-*

processes, ketiga lapisan itu bermuatan negatif^{1, 2}. Albumin plasma pada pH normal bermuatan negatif. Albumin plasma ini bisa menembus membran basalis glomerulus ke ruang Bowman dipengaruhi oleh dua faktor yaitu bertambahnya ukuran penapis, dan hambatan pagar elektrik^{1, 2, 4}. Peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makro molekul menyebabkan peningkatan filtrasi protein plasma. Sebagian dari protein plasma ini direabsorpsi dan di katabolisme di dalam tubulus proksimal, sedangkan sisanya keluar bersama urin^{1, 2, 4}. Protein plasma yang hilang lewat urin terutama adalah albumin, tetapi protein plasma lainnya seperti imunoglobulin, berbagai faktor koagulasi, protein pengikat vitamin D, dan juga metaloprotein juga dikeluarkan². Gejala klinik dan laboratorium lainnya pada anak dengan sindrom nefrotik seperti edema, hipoproteinemia, hiperkolesterolemia berkembang sebagai konsekwensi dari hipoalbuminemia. Patofisiologi ini tampak pada semua penderita SN tanpa membedakan asal kelainan morfologi ginjal¹⁻⁵.

Pada SNKM sel-sel epitelium kehilangan *footprocesses* dan albuminuria terjadi karena : membran basalis kehilangan muatan listrik, perubahan bentuk sel-sel epitel, dan permeabilitas dinding kapiler glomerulus yang meningkat. Kelainan imunologis diduga berperan pada terjadinya kelainan glomerulus pada SNKM, dengan alasan sebagai berikut:

1. Obat-obatan yang berkhasiat pada sistem imun seperti kortikosteroid dan bahan alkilasi dapat menekan penyakit tersebut.
2. Sering terjadi reaksi atopi pada penderita dan keluarganya.
3. Sering terjadi bersamaan dengan penyakit Hodgkin, limfoma, yang ditandai oleh proliferasi sel T.
4. Penyakit infeksi morbili, malaria, dapat menurunkan fungsi sel T yang menimbulkan remisi SN.
5. Berhubungan dengan HLA klas 1, dan klas 2, merupakan kelainan yang bersifat imunogenik dalam bidang biologi molekuler.

d) Gambaran klinis.

Edema

Edema merupakan gejala klinis yang menonjol, bersifat umum dan penyebarannya dipengaruhi oleh daya gravitasi, pada pagi hari di muka terutama di daerah periorbital, pada sore hari di daerah tungkai kebawah^{1,2}. Efusi pleura sering terjadi dan asites tanpa edema menyeluruh kadang-kadang terjadi terutama pada bayi dan anak yang sangat muda. Pada anak yang tidak diobati dan gagal dengan terapi kortikosteroid akan berkembang menjadi anasarka dan pembengkakan menyeluruh dari skrotum/labia majora. Pada sebagian besar penderita sindrom nefrotik onset edema tersembunyi, beberapa pasien (30%) terdapat riwayat penyakit infeksi virus atau bakteri sebelumnya. Infeksi virus saluran pernapasan bagian atas dapat juga mengawali timbulnya kekambuhan pada penderita sindrom nefrotik kelainan minimal. Pada saat terjadinya edema produksi urine biasanya menurun, dan tampak keruh². Lydia dan Lidwina 1990, Membagi edema berdasarkan derajatnya menjadi:

1. **Edema derajat ringan(I)** : Edema disekitar periorbital dan pretibia (penambahan cairan di ruang interstisiil 5% - 10%BB).
2. **Edema derajat sedang(II)** : Edema derajat ringan disertai asites (penambahan cairan di ruang interstisiil 10% - 20% BB).
3. **Edema derajat berat(III)** : Edema anasarka (penambahan cairan di ruang intersitiil >20%BB).

Tekanan darah

Tekanan darah biasanya normal atau rendah, tetapi dapat secara paradoks meningkat pada keadaan hipovolemia berat, yang mungkin sekali karena sekresi renin, aldosteron dan hormon vasokonstriktor yang berlebihan^{1,2,3}.

e) PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Urin

Proteinuria

Proteinuria merupakan kelainan primer pada anak-anak dengan sindrom nefrotik. Laju ekskresi protein sebagai diagnostik penyakit ini pada umumnya ialah 1 gram/24 jam, sedangkan ISKDC (1978) menetapkan 40mg/jam/m² luas permukaan tubuh¹¹. Sedangkan menurut Haycook (1994), urin penderita mengandung lebih dari 50 mg/kg/hari, tetapi kadang-kadang bisa mencapai 20-30 gram/hari¹. Menurut Peterson dan Berggard, 1971, dengan pemeriksaan ultrafiltrasi dan berbagai sistem deteksi imunokimiawi keadaan normal gambaran komposisi proteinurin ialah 40% albumin, 40% protein jaringan, 15% imuno-protein dan 5% protein plasma lain^{1,2,11}. Akibat hilangnya protein lewat urin pada sindrom nefrotik dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Akibat proteinuria pada sindrom nefrotik.

Jenis proteinuria	Akibat yang ditimbulkan
Albumin	Hipoalbuminemia dan edema
Lesitin-kolesterol-acyl transferase HDL	Gangguan metabolisme kolesterol dan trigliserida dengan akibat hiperlipidemia
Anti trombin III, plasminogen, Antiplasmin	Fibrinolisis abnormal, dan meningkatnya risiko terjadinya trombosis
IgG , Faktor B	Hipogamaglobulinemia dan gangguan opsonisasi, dengan meningkatnya risiko infeksi
Transferin	Anemi mikrositik-hipokromik yang resisten zat besi.
Hilangnya protein pengikat logam lainnya(Zn,Cu)	Disguisia, penyembuhan luka yang sulit
Hilangnya protein pengikat Vit D.	Gangguan metabolisme vit D, dengan akibat meningkatnya risiko penyakit tulang akibat gangguan metabolisme.
Transcortin	Gangguan metabolisme kortisol.
Globulin pengikat thyroksin	Gangguan uji fungsi tiroid dengan peningkatanT3,T4.

Kher KK dkk, 1988².

Hematuria

Hematuri makroskopis jarang terjadi, kalau tampak ini menandakan adanya penyakit lain yang menyertainya seperti trombosis vena renalis atau glomerulonefritis kronik yang dapat menjadi penyebab timbulnya SN². Sedangkan hematuri mikroskopis transient terdapat pada 15 % penderita dengan kelainan minimal secara sembunyi.

Lipiduria:

Butir-butir lemak dan makrofag bermuatan lemak (*oval fat bodies*) terlihat pada mikroskop^{1,4}.

Elektrolituria

Natrium urine (UNa) < 10 mmol/l berarti terdapat penurunan volume sirkulasi efektif, pada > 10 mmol/l tidak ada hipovolemia pada penderita tanpa diuretika^{1,4}.

Kadar ureum dan kreatinin

Kadar ureum dan kreatinin biasanya normal bila meningkat berarti aliran urin melambat.

Darah

Hipoalbuminemia.

Jumlah albumin dalam darah ditentukan oleh masukan dari sintesis hepar dan pengeluaran akibat degradasi metabolik, ekskresi renal dan gastrointestinal. Dalam keadaan seimbang, laju sintesis albumin, degradasi dan hilangnya dari dalam tubuh adalah seimbang. Pada anak SN terdapat hubungan terbalik antara laju ekskresi protein urin dan derajat hipoalbuminemia⁴.

Sintesis albumin pada penderita SN umumnya meningkat namun peningkatannya tidak begitu tinggi dibandingkan dengan beratnya hipoalbu-

minemia dan hilangnya albumin dalam urin¹¹. Laju sintesis albumin dalam hati dipengaruhi oleh masukan protein dan energi. Diet protein tinggi (yaitu 1,2-2,0/kg/hari) dan cukup kalori (35 kcal/kg/hari) akan diikuti oleh laju sintesis albumin hati yang lebih tinggi. Apabila sintesis albumin dalam hati meningkat dengan kelainan permeabilitas kapiler glomerulus yang meningkat, maka konsentrasi albumin plasma tidak selalu meningkat, oleh karena jumlah albumin yang diproduksi akan langsung dikeluarkan lagi ke dalam urin^{3,4}.

Hiperlipidemia.

Hiperlipidemia merupakan gambaran laboratorium yang nyata pada SN, dan peningkatan kadar serum kolesterol, trigliserid, asam lemak sering dijumpai pada anak SN. Kadar serum kolesterol meningkat terus, kadar serum trigliserid dan fosfolipid tidak selalu meningkat pada semua pasien. Metabolisme lipoprotein yang abnormal juga telah dapat dijelaskan pada penderita dengan SN. Konsentrasi HDL selalu normal, tetapi kadar LDL dan VLDL pada umumnya meningkat pada penderita SN yang kambuh². Terdapat hubungan yang terbalik antara kadar serum albumin dengan kadar serum kolesterol. Hubungan yang serupa juga sering terdapat antara kadar serum albumin dan serum trigliserida. Abnormalitas kadar lemak plasma dan lipoprotein pada anak SN primer disebabkan oleh karena peningkatan sintesis lemak dan lipoprotein di dalam hati, terutama VLDL. Ditambah lagi penurunan katabolisme dari lemak². Hal ini menunjukkan bahwa menurunnya tekanan onkotik plasma oleh karena hipoalbuminemia merupakan triger peningkatan sintesis lemak dan lipoprotein hepar pada penderita SN².

Ureum dan kreatinin

Biasanya kadar ureum dan kreatinin normal, tetapi dapat meningkat sedang pada azotemia prerenal.

Elektrolit

Elektrolit biasanya normal, walaupun hiponatremia kadang-kadang terjadi. Hipokalsemia dapat terjadi karena kadar kalsium total menurun sesuai dengan kadar albumin, yang sebagian terikat pada albumin.

Hematologis

Hemoglobin dan hematokrit meningkat sesuai dengan turunnya volume plasma.

2.1.2. Sindrom nefrotik resisten Steroid (SNRS).

1. Glomerulosklerosis fokal segmental(GSFS)

Penyakit glomerulus fokal, merupakan suatu proses penyakit yang hanya mengenai sejumlah glomerulus, sedang yang lainnya normal. Penyakit glomeruler segmental menyatakan beberapa lobus glomerulus terkena, sedangkan yang lainnya masih normal. Kelainan ini dapat dijumpai pada beberapa kelainan glomerulus atau bahkan pada kelainan tubulointerstitial. Namun kelainan ini ditemukan tersendiri pada penderita SN. Apakah kelainan ini merupakan kelanjutan penyakit SNKM belum dapat dipastikan. Kemungkinannya ialah bahwa keduanya dapat terjadi dengan keadaan klinis yang berbeda^{4,12}.

Perjalanan penyakit:

Kejadian GSFS lebih-kurang 4% pada anak dibawah usia 4 tahun dan sedikit meningkat menjadi sekitar 25 % pada usia remaja. Sebagian besar kerusakan glomerulus dengan gambaran GSFS biasanya menyer-tai penderita SN idiopatik. Secara klinis penderita ini dibagi menjadi 2 golongan yaitu golongan I termasuk penderita yang

pada saat timbul gejala SN sudah memperlihatkan gambaran GSFS, yang sebagian besar tampak sebagai SN yang refrakter, selektifitas protein yang rendah, hematuria mikroskopis persisten, hipertensi, kemunduran fungsi ginjal yang progresif dan resisten terhadap terapi steroid. Golongan ke II termasuk penderita yang pada awalnya memperlihatkan gambaran kelainan minimal, tetapi sebagian berkembang menjadi lebih mirip GSFS. Pada penderita ini jarang terdapat hipertensi atau hematuri, umumnya sensitif terhadap steroid dan tidak selalu berlanjut menjadi gagal ginjal¹³.

2. Glomerulonefritis membranoproliferatif(GNMP)

Dikenal 3 subtipe pada kelainan ini yaitu tipe I yang merupakan tipe klasik dan tipe III yang erat hubungannya, hanya berbeda pada letak deposit imunnya. Tipe II, atau penyakit deposit padat (*dense-deposit disease*) walaupun klinis hampir serupa, namun menunjukkan kelainan morfologis dan imunologis yang sangat berbeda, sehingga merupakan suatu penyakit yang berbeda^{4,13}.

Gambaran klinis:

Penyakit ini adalah penyakit pada anak yang lebih besar, jarang sekali dijumpai pada anak usia dibawah 5 tahun, dan lebih banyak dijumpai pada anak perempuan. Kejadiannya sekitar 5% dari seluruh SN anak. Diduga ada peranan faktor genetik pada patogenesis penyakit ini. Hematuria sering dijumpai dan disertai oleh gejala sindrom nefritik akut, atau hematuri berulang. Hipertensi dan penurunan laju filtrasi glomerulus sering ditemukan walaupun tidak sesering pada dewasa. Lebih banyak anak dengan GNMP tipe II dibandingkan orang dewasa dan ditandai oleh hipokomplemenemia.

Perjalanan penyakit

Pada umumnya semua penyakit GNMP adalah progresif, dengan 50% lebih akan meninggal karena berkembang menjadi gagal ginjal terminal setelah 10 tahun. Sekitar 90% penderita akan berkembang menjadi gagal ginjal kronik, dan 10 % mengalami remisi setelah dua puluh tahun. Kadar komplemen yang menurun dan adanya hipertensi pada saat timbulnya penyakit berhubungan erat dengan jeleknya prognosis. Disamping itu timbulnya SN dan penurunan laju filtrasi glomerulus berhubungan secara bermakna dengan prognosis yang jelek¹³.

3. Glomerulonefritis proliferatif mesangial(GNPM).

Anak SN dengan gambaran histopatologis glomerulonefritis proliferatif mesangial jarang ditemukan, kejadiannya berkisar 5 %. Secara histopatologis kelainan ini menunjukkan pembesaran merata dan pertambahan selularitas di daerah mesangial yang mengandung masing-masing paling sedikit 4 sel. Dibawah mikroskop cahaya tidak mungkin untuk menetapkan adanya pertambahan selularitas sebagai akibat proliferasi monosit atau proliferasi sel mesangial glomerulus atau kedua-duanya. Diperlukan pengecatan khusus untuk membedakan hiperselularitas ini yaitu dengan esterase monospesifik atau enzim lisosomal lainnya yang terdapat di dalam monosit^{4,11}.

Perjalanan penyakit

Hubungan antara GNPM menyeluruh dengan SNKM pada GSFS masih merupakan hal yang kontroversial dalam bidang nefrologi. Kadang-kadang penderita sensitif terhadap steroid tetapi pada umumnya resisten dan cenderung mengalami remisi spontan tanpa terapi spesifik. Beberapa anak akan tetap menjadi SN persisten dan pada biopsi ginjal mungkin ditemukan GSFS. Pada beberapa kasus ditemukan deposit IgM pada mesangium dan kadang-kadang deposit IgA. Penemuan ini tidak dapat menggambarkan prognosis¹¹.

4. Glomerulonefritis membranosa.

Penyakit ini ditandai oleh kelainan dinding pembuluh kapiler glomerulus yang progresif dan kompleks. Berdasarkan pemeriksaan mikroskop elektron, kelainan ini terdiri dari atas deposist padat elektron dan *spikes* yang tampak menonjol dari membran basalis⁴.

Perjalanan Penyakit

Penyakit ini dapat terjadi pada semua umur, yang memberikan gambaran yang sama dengan SN. Lebih banyak pada laki-laki dari pada wanita. Hematuri makroskopis, dan adanya tanda-tanda aktivitas komplemen tampak hanya pada sedikit pasien. Pada umumnya tampak gambaran klinis klasik, akan tetapi tidak berat, dan berkembang progresif menjadi gagal ginjal pada sebagian kecil kasus¹¹.

5. Sindrom nefrotik kongenital (SNK).

SNK ialah SN yang terjadi sebelum bayi berumur 3 bulan. SN yang menunjukkan gejala dalam tahun pertama disebut sindrom nefrotik infantil (SNI).

Klasifikasi SN pada awitan dini haruslah memenuhi beberapa kriteria, termasuk riwayat keluarga, perjalanan penyakit, pemeriksaan laboratoriu-um dan histopatologi ginjal. Klasifikasi SNK dan SNI tampak pada tabel 3. dibawah.

Tabel 3.

Klasifikasi Sindrom nefotik kongenital dan Sindrom nefrotik infantil.

Idiopatik

- SNK tipe Filandia.
- Sklerosis mesangial difus
- Kelainan glomerulus lainnya.

Sekunder

- Sifilis kongenital
- Infeksi perinatal lainnya
- Intoksikasi merkuri

Sindromatik

- Sindrom Drash
- Sindrom malformasi lainnya.

Wila wirya 1996⁴

2.13. Terapi.

Beberapa obat-obat immunosupresif seperti kortikosteroid, obat sitotoksik dan siklosporin, dapat menimbulkan remisi proteinuria dan melindungi fungsi ginjal paling tidak pada benberapa jenis glomerulonefritis primer. Agak disayangkan obat-obat itu mempunyai indeks terapiutik yang rendah. Dalam menentukan kapan dan bagaimana obat-obat ini digunakan, haruslah diketahui efek samping yang ditimbulkan dan hasil yang mungkin diperoleh pada berbagai sub golongan SN ini dan mengatur strategi untuk meningkatkan secara maksimal indeks terapeutiknya^{1,4}.

Prednison

I. Untuk menimbulkan remisi:

Prednison 2 mg/kgBB/Hari, sehabis makan, sampai anak bebas proteinuria selama 3-5 hari berturut-turut, maksimal 28 hari.

II. Untuk mempertahankan remisi:

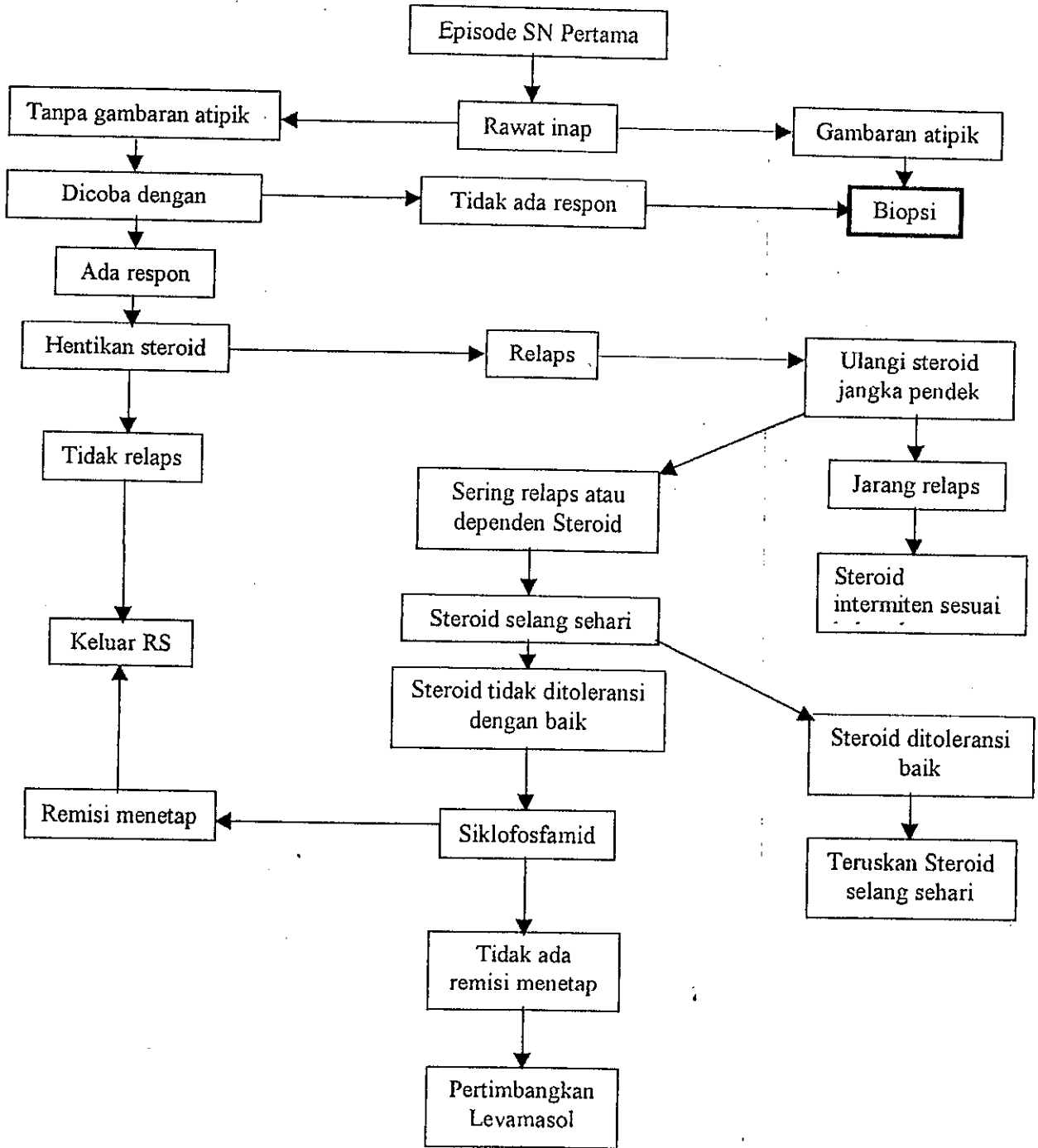
Terapi prednison secara intermiten, dikenal 2 cara:

Alternate days

2 mg/kgBB/hari(maksimum 80 mg/hari) dibagi dalam dosis tunggal tiap 48 jam sekali setelah makan pagi. Lama terapi 28 hari, selanjutnya dosisnya dikurangi secara bertahap dengan 5 - 7,5 mg/minggu sampai terapi selesai.

Three consecutive days

2 mg/kgBB/hari(maksimum 80 mg/hari) dalam dosis yang diberikan 3 hari berturutan dalam tiap minggunya. Lama terapi 28 hari, selanjutnya dosisnya dikurangi secara bertahap. Jika setelah terapi 28 hari dengan prednison tidak terjadi remisi, berarti resisten terhadap prednison, yang ada 2 kemungkinan yaitu resisten dini dan resisten lambat. Penderita yang resisten terhadap prednison dan sering kambuh diberikan terapi kombinasi prednison dan cyclophosphamide.



Gambar: 2. Bagan Penatalaksanaan Sindrom nefrotik sensitif Steroid (Haycock 1994)¹.

2.1.4. PENYULIT SINDROM NEFROTIK

Penyulit pada SN dapat terjadi sebagai akibat dari penyakitnya sendiri, atau Sebagai akibat terapinya^{1,2,4,5}.

Penyulit akibat terapi kortikosteroid

Kortikosteroid adalah bahan yang digunakan paling luas pada terapi inflamasi dan penyakit yang ditengarai imunologis. Disamping mempunyai pengaruh anti radang, kortikosteroid juga bersifat immunosupresif sehingga menimbulkan keadaan *immunocompromised*¹¹

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 4. dibawah ini.

Tabel 4. Anti-Inflamasi dan pengaruh Imunosupresif Kortikosteroid.

I. Pengaruh Anti-Inflamasi.

1. Stabilitas vaskuler dengan pengurangan kebocoran cairan dan sel-sel ke dalam tempat-tempat peradangan.
2. Pengurangan pengelompokan granulosit dan monosit pada lokasi radang.
3. Pelemahan berbagai macam kemampuan fungsional granulosit dan monosit.
4. Penekatan berbagai macam langkah-langkah reaksi hipersensitivitas cepat.

II. Pengaruh Imunosupresif

1. Pengurangan limfosit dan monosit dalam sirkulasi.
2. Pengurangan kemampuan fungsional limfosit tertentu dan terutama monosit.
3. Pengurangan kadar imunoglobulin dan komplemen.

Anthony S, Fauci, 1985¹⁴.

Penyulit akibat penyakitnya:

Penyulit yang paling sering dijumpai pada penderita sindrom nefrotik adalah infeksi, hipovolemia, trombosis, gagal ginjal akut, hiperlipidemia dan malnutrisi^{1,2}.

Infeksi

Meningkatnya kerentanan terhadap infeksi adalah biasa pada anak dengan SN yang kambuh. Beberapa sebab meningkatnya kerentanan terhadap infeksi adalah sebagai berikut^{1,2,4,7,22,24}.

- a) kadar imunoglobulin yang rendah.
- b) penurunan kadar faktor B(C3 proactivator).
- c) gangguan opsonisasi
- d) gangguan transformasi limfosit.
- e) imunosupresi karena obat
- f) penekanan *collecting system* oleh edemanya pyramid menyebabkan penyumbatan pembuangan urin yang merupakan predisposisi terjadinya ISK⁷.

Tsau YK dan kawan-kawan (1991) melaporkan penyulit yang sering ditemukan pada anak sindrom nefrotik berturut-turut adalah sebagai berikut: hipertensi, infeksi oleh karena bakteri (peritonitis, sepsis, selulitis, ISK, dan osteomielitis) yang semuanya disebabkan oleh basil gram negatif. Penyulit lain yang ditemukan adalah tetani, tromboemboli, pankreatitis dan sindrom *Fanconi*. Liponski I dkk (1995) melaporkan bahwa infeksi merupakan penyulit yang utama(31%), sebagian besar (41%) diantaranya terjadi pada penderita yang tidak sensitif terhadap pengobatan steroid⁹. Meningkatnya kerentanan terhadap infeksi adalah biasa terjadi pada anak SN yang mengalami kekambuhan. Sebelum ditemukan obat antibiotika, kebanyakan kematian disebabkan oleh infeksi, sering mengenai paru-paru dan peritonium^{1,2,4,5}. Dengan ditemukannya pengobatan antibiotika dan pengenalan infeksi berat dengan cepat, maka mortalitas sangat berkurang walaupun kematian

karena infeksi masih terjadi^{4,5}. Beberapa sebab meningkatnya kerentanan terhadap infeksi adalah menurunnya kadar imunoglobulin, rendahnya kadar serum faktor B(C3 proaktivator), defisiensi protein secara umum, gangguan opsonisasi terhadap bakteri, hipofungsi limpa, akibat pengobatan dengan imunosupresif (*kortikosteroid, siklofosamid, sikloserin, levamisol*)^{1, 2, 4, 5}.

Gulati S dkk (1996), melaporkan bahwa kejadian infeksi yang paling sering ditemukan pada penderita SN adalah: ISK (40,26%). Dalam penelitian mereka dilaporkan bahwa semua penderita yang menderita ISK pada saat pemberian steroid yang dianggap resisten terhadap steroid ternyata menjadi sensitif terhadap steroid setelah ISK nya dapat diatasi. Anak SN dengan penyulit ISK mempunyai kadar albumin serum yang lebih rendah dan kadar kolesterol serum yang lebih tinggi dibandingkan penderita tanpa penyulit ISK. Dikatakannya hiperkolesterolemia mungkin menghambat proliferasi limfosit dalam respon terhadap rangsangan spesifik maupun non spesifik. Disamping oleh karena faktor-faktor yang memudahkan terjadinya infeksi secara umum, faktor yang memudahkan terjadinya infeksi saluran kemih pada penderita SN adalah edema piramid yang menyebabkan penyempitan dan obstruksi fungsional terhadap aliran kemih, yang merupakan predisposisi untuk terjadinya ISK¹⁴.

2.2. INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK).

1. Defenisi

ISK adalah keadaan adanya infeksi (ada pertumbuhan dan perkembangbiakan bakteri) dalam saluran kemih, meliputi infeksi di parenkim ginjal sampai infeksi kandung kemih dengan jumlah bakteriuria yang bermakna^{9, 10, 16, 17}.

Bakteriuria, adalah ditemukannya bakteri dalam urin. Bakteri dalam urin bisa yang berasal dari uretra, vagina ataupun dari flora di periurethral. Dalam keadaan normal, urin baru dan segar adalah steril.

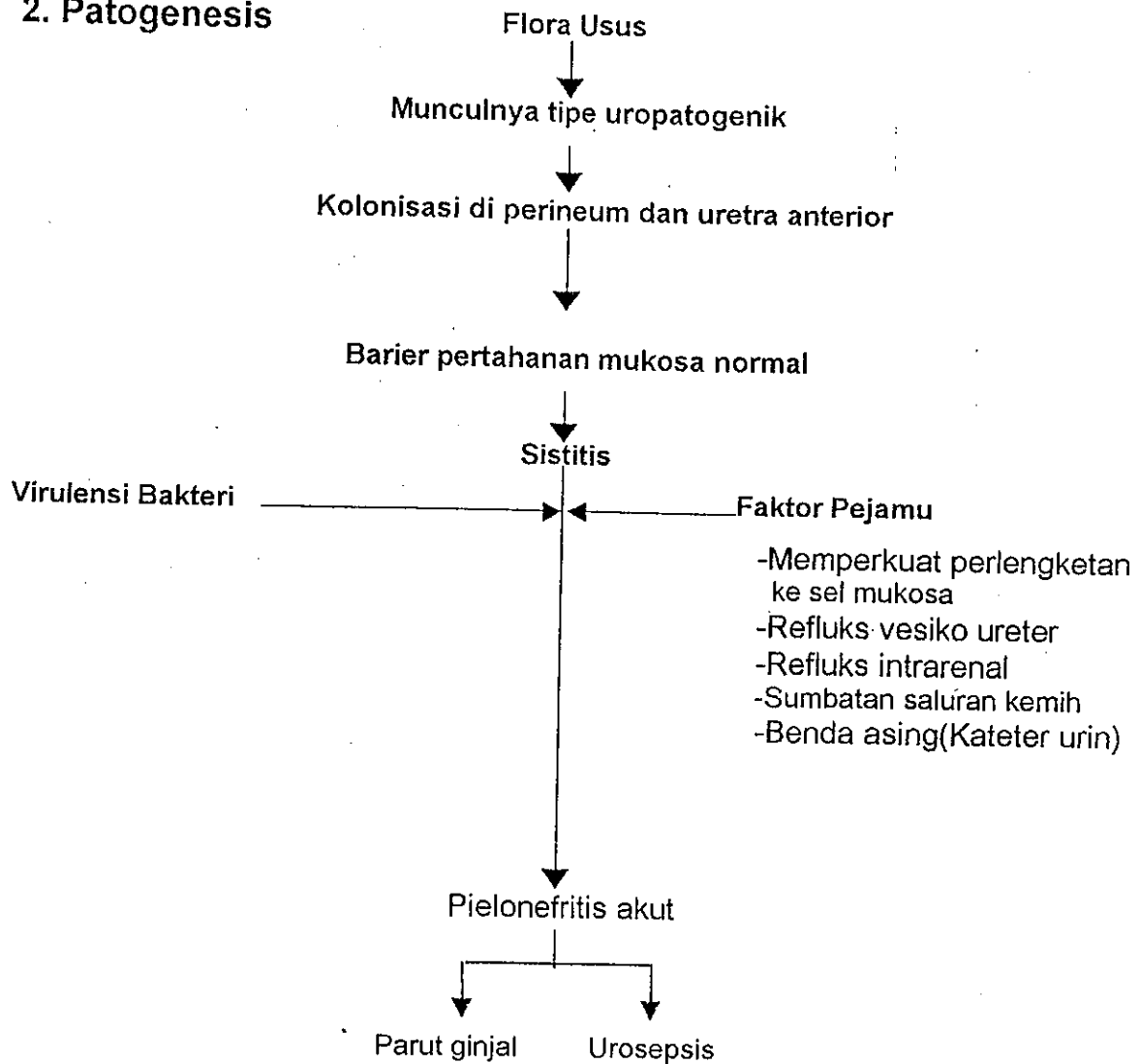
Bakteriuria bermakna, yaitu bila ditemukan pada biakan urin pertumbuhan bakteri sejumlah > 100.000 koloni/ml urin segar(yang diperoleh dengan cara pengambilan steril). Bila urin diperoleh dengan aspirasi suprapubik, setiap ada pertumbuhan bakteri dianggap bakteriuria bermakna^{16,17,19}. Kriteria mengenai cara pengumpulan urin, jumlah koloni untuk kriteria diagnostik, serta kemungkinan untuk terjadinya infeksi saluran kemih, terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Kriteria untuk Diagnosis ISK pada Anak

Cara pengumpulan urin	Jumlah koloni (biakan murni).	Kemungkinan Adanya ISK
Aspirasi suprapubik	-Bakteri gram negatif seberapapun jumlahnya. -Bakteri gram positif > beberapa ribu	- > 99%
Kateterisasi	- > 10^5 - $10^4 - 10^5$ - $10^3 - 10^4$ - < 10^3	- > 95% - Diperkirakan ISK - Diragukan; ulangi - Tidak ada(kontaminasi)
Urin Pancaran tengah		
- Anak laki-laki	- $\geq 10^4$	- Diperkirakan ISK
- Anak perempuan	- 3 spesimen > 10^5 - 2 spesimen > 10^5 - 1 spesimen > 10^5 - $5 \times 10^4 - 10^5$ - $10^4 - 5 \times 10^4$ - $10^4 - 5 \times 10^4$ - 10^4	- 95% - 90% - 80% - Diragukan ulangi - Klinis simtomatik: diragukan, ulangi, - Klinis asimtomatik: tidak ada ISK - Tidak ada ISK

Kher K.K et al, 1992².

2. Patogenesis



Gambar: 3. Bagan patogenesis ISK. Sumber : Kher K.K et al, 1992².

Patogenesis ISK sangat kompleks, karena tergantung dari banyak faktor, seperti faktor pejamu (*host*) dan faktor organismenya. Sekitar 70-80% ISK disebabkan oleh *E. coli*, dan bakteri lainnya bervariasi tergantung dari umur penderita. Pada masa neonatus, klebsiela meru -pakan penyebab kedua terbanyak. Di atas umur satu tahun *Staphylo-coccus albus* dan *proteus sp*, lebih sering dari pada *E. coli*. Terjadinya infeksi di saluran kemih tergantung pada faktor predisposisi dan faktor pertahanan tubuh

penderita yang masih belum diketahui. Beberapa faktor predisposisi terlihat pada tabel 6 dibawah ini:

Tabel. 6 Faktor pejamu dan predisposisi terjadinya ISK.

Faktor Anatomi:

Refluks vesiko ureter dan refluks intrarenal
Obstruksi saluran kemih
Benda asing dalam saluran kemih
Duplikasi Collecting system
Ureterokel
Divertikulum kandung kemih

Meningkatnya perlekatan ke sel uroepitel

Nonscretors with P blood group antigens
Nonscretors with Lewis blood group phenotype

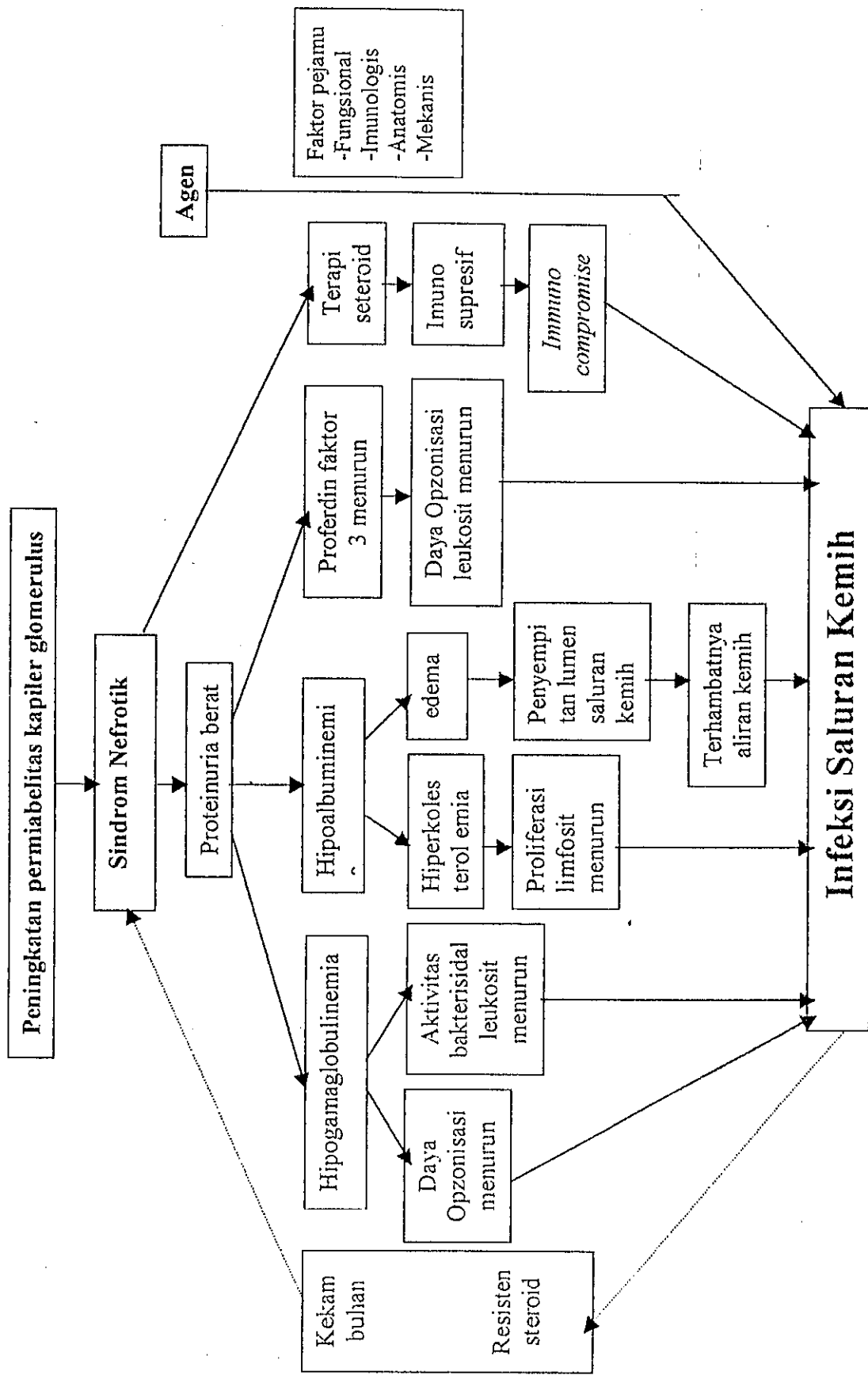
Kher K.K dkk, 1992².

Tabel 7. Faktor pejamu yang berhubungan dengan pencegahan perlekatan bakteri ke lapisan uroepitel.

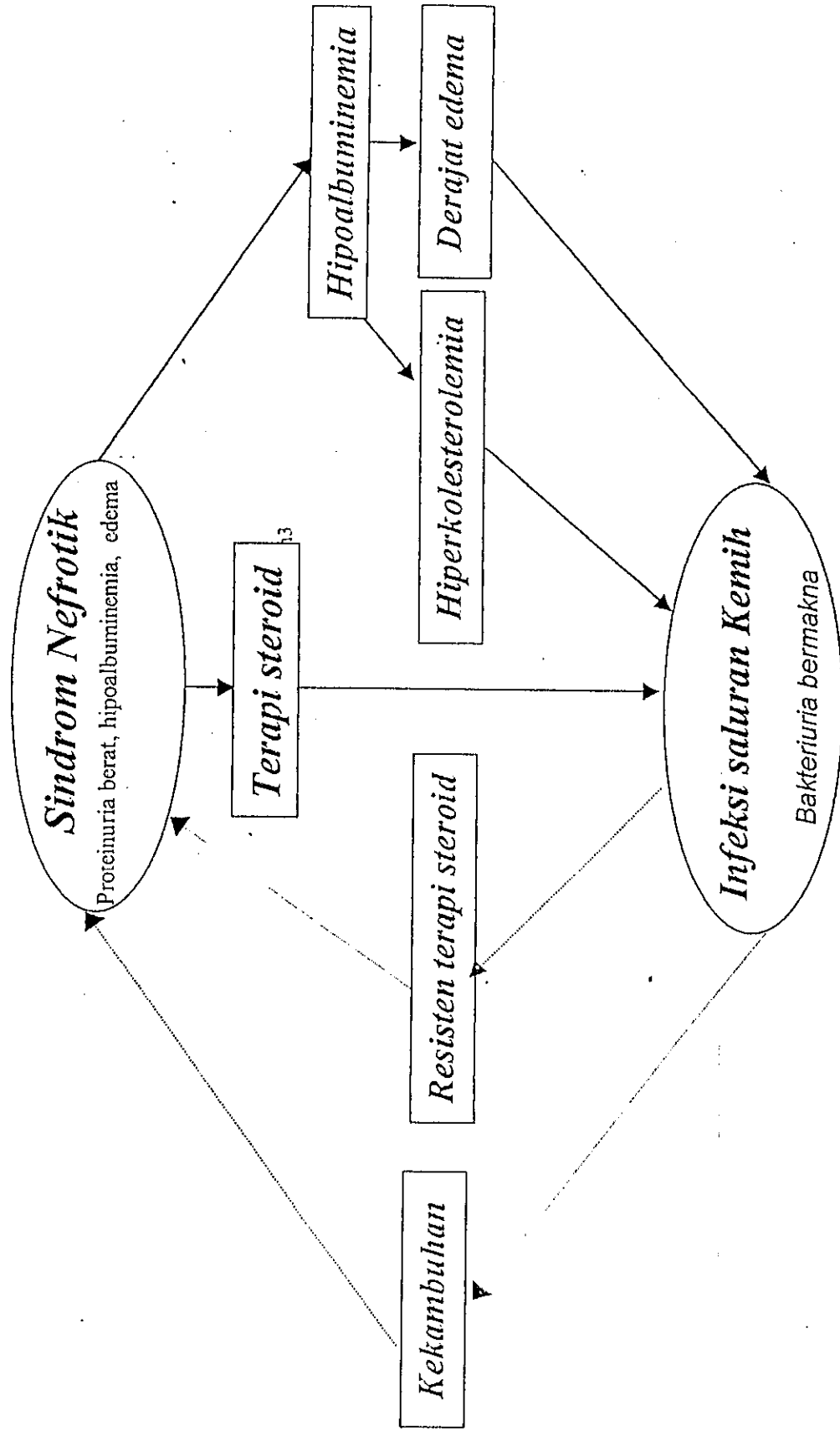
Mekanisme pencucian karena aliran urin.
Tamm-horsfall protein
Interferensi bakteri oleh endogenous periurethra flora
Urinary oligosacharides
Eksfoliasi spontan dari sel uroepitel
Urinary immunoglobulins
Mukopolisakarida yang melapisi dinding kandung kemih

Kher K.K dkk, 1992².

Kerangka teori



2.3. Kerangka konsep:



2.5. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara derajat edema dengan kejadian penyulit ISK pada anak SN.
2. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar kolesterol serum anak SN dengan penyulit ISK dengan anak tanpa penyulit ISK.
3. Terdapat hubungan antara penyulit ISK dengan kekambuhan SN.
4. Terdapat hubungan antara penyulit ISK dengan terapi steroid yang resisten.

BAB III.

METODOLOGI

3.1. Desain penelitian

Penelitian belah lintang²⁰.

3.2. Tempat dan waktu penelitian.

Tempat penelitian di Poliklinik khusus Nefrologi Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang.

Waktu penelitian mulai bulan Januari 1997 sampai dengan bulan Agustus 1998.

3.3. Populasi Penelitian.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua anak sindrom nefrotik (rawat jalan di Poli khusus Nefrologi Anak) yang pernah dirawat di ruang kesehatan anak dari bulan Januari 1994 sampai dengan bulan Agustus 1998

3.4. Sampel dan cara pemilihan sampel

Semua anak dengan sindrom nefrotik yang memenuhi kriteria.
Estimasi besarnya sampel²¹

Rumus	$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{\delta^2}$
-------	--

Keterangan:

1. $Z_{\alpha}=1,960$
2. P = Prevalens ISK pada penderita sindrom nefrotik(menurut kepustakaan) = 13,7%
3. Q = 1-P.
4. δ = Ketepatan = 0,10.

n = 45. Drop out \pm 10% jadi jumlah sampel minimal: 50 orang.

3.5. Kriteria Inklusi.

1. Semua penderita rawat jalan (Januari 1997 - Agustus 1998) di Poliklinik khusus Nefrologi Anak yang memenuhi kriteria SN yang pernah dirawat di ruang Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi, Semarang sejak bulan Januari 1994-Juli 1998
2. Catatan medik lengkap sesuai kebutuhan.

3.6. Cara Kerja

a. Tempat penelitian.

Poliklinik khusus Nefrologi Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang.

b. Pengumpulan data

Data dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner yang berisi hasil wawancara serta hasil pemeriksaan fisik, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya.

3.7. Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas adalah kadar serum kolesterol, derajat edema.
- b. Variabel antara adalah ISK
- c. Variabel tergantung adalah Kekambuhan, dan resisten terhadap terapi steroid
- d. Variabel terjangkau adalah morbiditas ISK

3.8. Definisi Operasional

1. SN: Suatu kumpulan gejala yang terdiri dari:
Edema, proteinuria berat (proteuria $\geq 0,05\text{g}-0,1\text{g/kg/hari}$), hipoalbuminemia(kadar albumin serum $< 2,5\text{mg/dl}$), hiperkolesterolemia (kadar kolesterol $>220\text{mg/dl}$).
2. Sensitif terhadap terapi steroid = Menjadi remisi total pada pengobatan steroid selama 8 minggu menurut standar ISKDC
3. Tidak sensitif terhadap terapi steroid = Tidak terjadi remisi total pada terapi selama 8 minggu.
4. Kekambuhan = Timbul proteinuria kembali (4mg/m^2 /jam) atau pada pemeriksaan kualitatif / semikwalitatif dengan (dipstik) +3 atau lebih selama 3 hari berturut-turut.
5. ISK = Pertumbuhan bakteri bermakna (pertumbuhan bakteri tunggal >100.000 koloni/ml) urin pancaran tengah yang dibiakkan
6. Edema ringan (derajat I) = Edema disekitar mata dan pretibia saja (peningkatan BB 5-10%)
7. Edema sedang (derajat II) = Edema derajat I + asites(peningkatan BB = 20 %)
8. Edema berat (derajat III) = Edema seluruh tubuh (peningkatan BB $>20\%$).

3.9. Pengelolaan dan analisa data.

1. Semua data pada tahap pertama diolah secara deskriptif.
2. Hubungan antara kadar kolesterol, derajat edema dengan kejadian ISK diuji dengan regresi logistik.
3. Hubungan antara kejadian Infeksi saluran kemih dengan kekambuhan dan sensitifitas terhadap terapi steroid diuji dengan uji X^2 , dan dinilai ratio prevalensinya.

3.10. Personalia peneliti.

- a. Peneliti utama :
- Nama : dr. I Nyoman Putra Arcana.
NIP : 140172 048.
Golongan/ruang : III C.
Jabatan : dokter pratama/ Pesertra PPDS I IKA.
- b. Pembimbing : Prof Dr dr Lydia Kosnadi Sp.AK.
dr P W Irawan Sp.AK, MsC.

Jadwal pelaksanaan.

Kegiatan	Bulan pelaksanaan(1998)											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Persiapan	X											
Pengumpulan data		x	x	x	X	x	x	x				
Analisa data									X			
Penyusunan laporan										X		
Seminar											x	
Laporan akhir												X

3.11. Etika Penelitian.

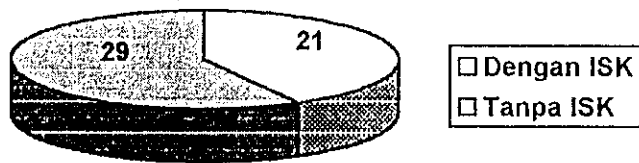
Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan ijin dari direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang.

BAB IV.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara observasional kroseksional(belah lintang) dengan menggunakan sampel sebanyak 50 orang anak sindrom nefrotik yang dirawat di ruang Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi, Semarang dari bulan Januari 1994 sampai dengan Agustus 1998. Adapun hasil penelitian tersebut adalah sebagai berikut:

A. Kejadian penyulit ISK.

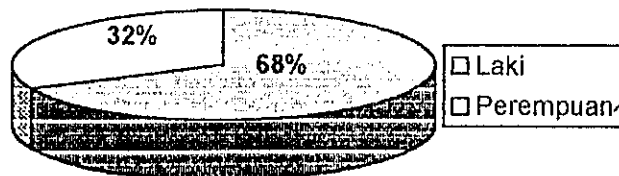


Gambar 4 Sebaran penyulit ISK pada Anak SN

Dari 50 orang anak SN, setelah dilakukan pengamatan terhadap hasil biakan urinnya ternyata 21orang(42,00%) menunjukkan hasil biakan yang bermakna (menderita ISK).

B. Jenis Kelamin.

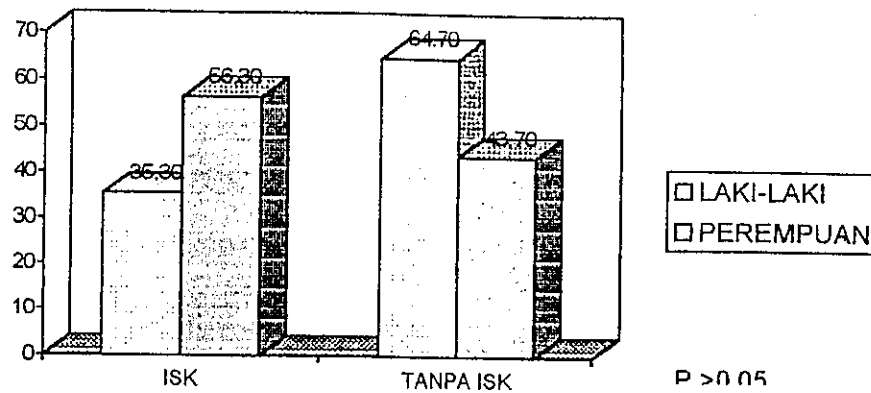
1. Penderita Sindrom nefrotik.



Gambar 5. Sebaran penderita SN berdasarkan jenis kelamin

Dari 50 orang anak SN tersebut ternyata tiga puluh empat orang (68%) laki laki dan enam belas orang (32%) perempuan.

2. Penderita Infeksi saluran kemih.



Gambar 6. Sebaran anak SN berdasarkan ada tidaknya ISK dan jenis kelamin

Kejadian ISK lebih sering pada anak perempuan (56,30 % dari 16 orang anak), dibandingkan (35,30% dari 34 orang pada anak laki-laki), yang secara statistik tidak bermakna. OR 0,42(0,12 - 1,42) RR 0,62(0,33 - 1,17) P .> 0.05.

C. Biokimia urine dan darah

Tabel. 8. Sebaran Biokimia urin dan darah penderita berdasarkan biakan urin

Biakan Urin

	Bermakna (N= 21)			Tidak bermakna (N= 29)			
	Mean	SD	SE	Mean	SD	SE	P
Proteinurin(mg/DL)	450,00	125,50	27,40	310,30	174,40	32,40	0,002
Kolesterol (mg/DL)	474,00	131,00	28,60	453,10	110,20	20,50	0,544
Albumin (mg/DL)	1,40	0,30	0,10	1,60	0,50	0,10	0,102
Globulin(mg/DL)	2,60	0,70	0,10	2,40	0,50	0,10	0,410

1. Kadar rata-rata proteinuri.

Kadar rata-rata proteinuri pada kelompok anak dengan penyulit ISK adalah 450,00 mg/dl, lebih tinggi dari pada kelompok tanpa penyulit ISK (310,30mg/dl) dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

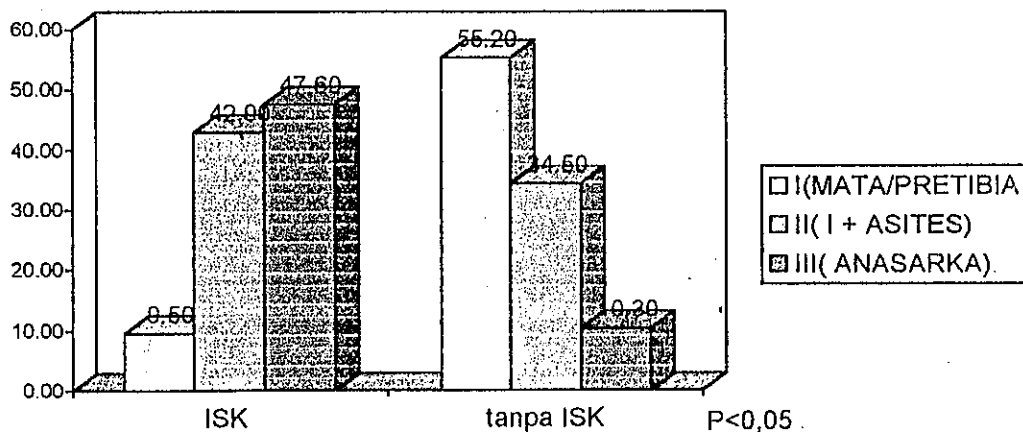
2. Kadar rata-rata kolesterol serum.

Kadar rata-rata kolesterol serum pada kelompok anak dengan penyulit ISK (474,00 mg/dl), lebih tinggi dari pada kelompok tanpa penyulit ISK (450,00 mg/dl) namun secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

3. Kadar rata-rata albumin serum.

Kadar rata-rata albumin serum pada kelompok ISK (1,40 mg/dl), lebih rendah dari pada kelompok tanpa ISK (1,60 mg/dl), yang secara statistik tidak bermakna. ($p > 0,05$).

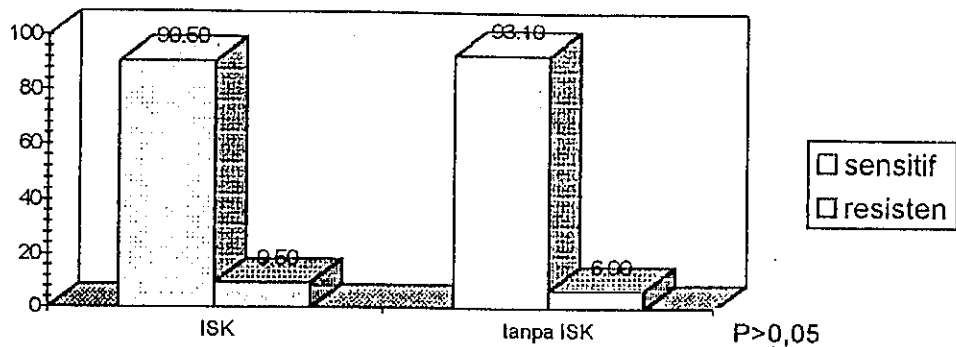
D. Derajat edema.



Gambar 7. Sebaran SN berdasarkan derajat edema dan adanya penyulit ISK.

Pada kelompok dengan penyulit ISK ditemukan bahwa makin berat derajat edem makin tinggi kejadian penyulit ISK, yaitu pada edema derajat I 2 orang (9,50%), edema derajat II 9 orang (42,90%) dan edema derajat III 10 orang (47,60%). Sedangkan pada kelompok tanpa penyulit ISK didapatkan keadaan sebaliknya, yang secara statistik berbeda bermakna. ($p = 0,001$).

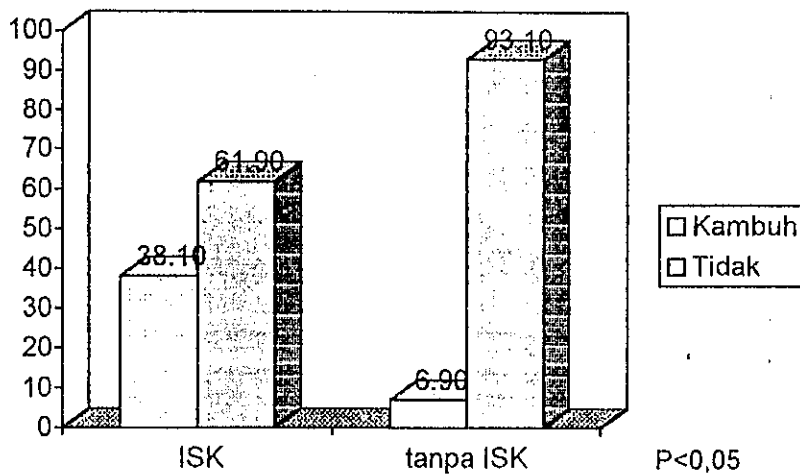
E. Sensitivitas terhadap terapi steroid.



Gambar 8. Sebaran penderita SN berdasarkan sensitivitas terhadap terapi steroid.

Anak SN tanpa penyulit ISK 27 anak (93,10%) sensitif terhadap terapi steroid, dibandingkan dengan kelompok anak dengan penyulit ISK 19 anak (90,50%). Tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

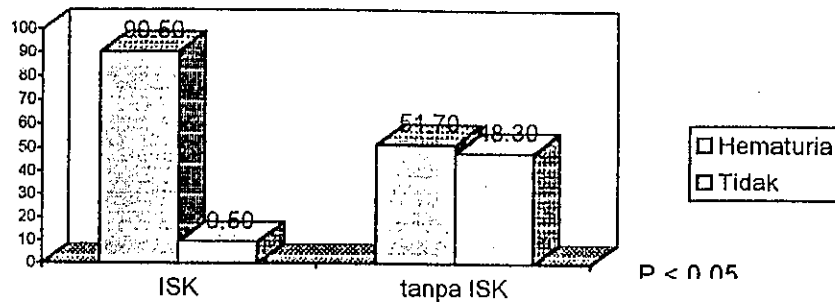
F. Kekambuhan.



Gambar. 9. Sebaran penderita SN berdasarkan kekambuhan.

Kejadian kekambuhan Penderita SN pada kelompok dengan penyulit ISK adalah 8 orang (38,10%) lebih sering dibandingkan kelompok tanpa penyulit ISK 2 orang (6,90%). Secara statistik perbedaan ini sangat bermakna ($p = 0,010$).

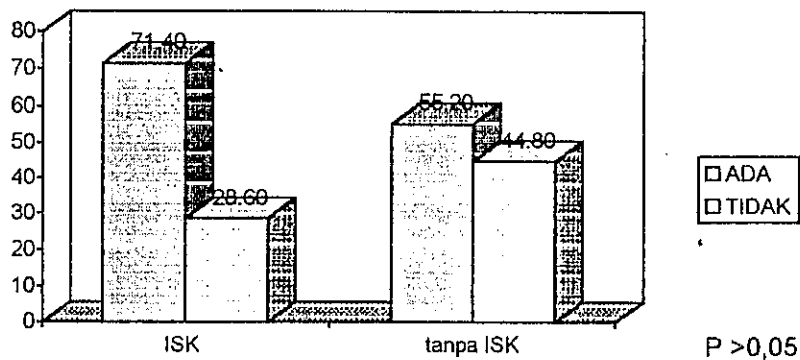
G. Hematuria.



Gambar 10. Sebaran hematuria pada kelompok dengan penyulit ISK dan tanpa penyulit ISK.

Kejadian hematuria pada kelompok dengan penyulit ISK 19 orang (90.50%) ternyata lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa ISK 15 orang (51,70%), yang secara statistik sangat bermakna ($p = 0.00954$).R: 8,86 (1,73 – 45,20), RR: 4,47(1,18 – 16,90).

H. Piuria.



Gambar 11. Sebaran piuria pada kelompok dengan penyulit ISK dan tanpa penyulit ISK.

Kejadian piuria pada kelompok dengan penyulit ISK adalah : 15 orang (71,40%), lebih tinggi dibanding kelompok tanpa penyulit ISK yang sebanyak 16 orang (55,20%). Perbedaan ini secara statistik tak bermakna ($p > 0,05$). OR = 2,76331 RR = 1,53(0,72 – 3,26).

BAB V.

PEMBAHASAN.

Kejadian penyulit ISK pada penelitian ini adalah 42,00% (21 orang) diantara 50 anak SN. Dibandingkan dengan hasil-hasil penelitian serupa sebelumnya angka tersebut hampir sama dengan hasil Gulati(1996) yaitu 40,26%, sedangkan Tsau dkk(1991) mendapatkan kejadian penyulit infeksi pada anak SN sebesar 14,5%.

Kadar rata-rata proteinuri pada kelompok anak dengan penyulit ISK adalah 450,00 mg/dl, lebih tinggi dari pada kelompok tanpa penyulit ISK (310,30 mg/dl) dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Kadar rata-rata kolesterol serum kelompok anak dengan penyulit ISK (474,00 mg/dl), lebih tinggi dari pada kelompok tanpa penyulit ISK(450,00 mg/dl) namun secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan Gulati mendapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Hal ini mungkin karena sampel yang dipakai pada penelitiannya cukup banyak yaitu sebanyak 280 orang.

Kadar rata-rata albumin serum pada kelompok dengan penyulit ISK (1,40 mg/dl), lebih rendah dari pada kelompok tanpa penyulit ISK (1,60mg / dl), yang secara statistik tidak bermakna. ($p > 0,05$).

Kejadian penyulit ISK lebih tinggi pada anak perempuan(56,30% dari 16 anak) dibandingkan dengan kejadian penyulit ISK pada anak laki-laki (35,00% dari 32 anak), namun perbedaan ini secara statistik tidak bermakna ($P > 0,05$).

Pada kelompok dengan penyulit ISK ditemukan bahwa makin tinggi derajat edema makin tinggi kejadian penyulit ISK, sedangkan pada kelompok tanpa penyulit ISK didapatkan hal sebaliknya. Secara statistik tampak berbeda bermakna ($P < 0,01$). Hal ini disebabkan pada penderita sindrom nefrotik disamping edema yang tampak dari luar terjadi juga edema diseluruh jaringan

tubuh termasuk saluran kemih, sehingga terjadi stagnasi aliran urin yang mengakibatkan kolonisasi kuman pada saluran kemih lebih mudah.

Kelompok tanpa penyulit ISK ternyata lebih banyak yang sensitif terhadap terapi steroid (93,10%) dibandingkan pada kelompok dengan penyulit ISK (90,50%), namun perbedaan ini secara statistik tidak bermakna ($P > 0,05$), ini berbeda dengan hasil yang dilaporkan oleh Gulati dimana semua penderita dengan penyulit ISK resisten terhadap terapi steroid, namun setelah ISK nya diterapi penderita sensitif lagi. Perbedaan ini sangat mungkin disebabkan oleh perbedaan metode terapi kortikosteroid.

Kejadian kekambuhan pada kelompok dengan penyulit ISK lebih sering (8 orang = 38%) dibandingkan kelompok tanpa penyulit ISK 2 orang (6,9%). Secara statistik perbedaan ini bermakna ($p = 0,010$). Hasil ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh Gulati (1996).

Kejadian hematuria pada kelompok dengan penyulit ISK ternyata lebih tinggi yaitu 19 orang (90,50%) dibandingkan dengan kelompok tanpa penyulit ISK yaitu 15 orang (51,70%). Secara statistik perbedaan ini sangat bermakna ($p < 0,01$).

Kejadian piuria pada kelompok dengan penyulit ISK adalah 15 orang (71,40%) lebih tinggi dibanding kelompok tanpa penyulit ISK yaitu 16 orang (55,20%). Perbedaan ini secara statistik tak bermakna ($p > 0,05$).

BAB VI.

KESIMPULAN DAN SARAN.

1. Pada anak sindrom nefrotik makin berat derajat edema makin tinggi kejadian penyulit infeksi saluran kemih.
2. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara tinggi kadar kolesterol serum pada anak sindrom nefrotik dengan penyulit infeksi saluran kemih dengan anak sindrom nefrotik tanpa penyulit infeksi saluran kemih.
3. Kekambuhan sindrom nefrotik lebih sering pada kelompok dengan penyulit infeksi saluran kemih dibanding kan kelompok tanpa penyulit infeksi saluran kemih.
4. Pada anak sindrom nefrotik tidak terdapat hubungan antara penyulit infeksi saluran kemih dengan resisten terhadap terapi steroid.

SARAN

Pada pengelolaan anak sindrom nefrotik sebaiknya penyulit infeksi saluran kemih dideteksi dan diterapi sedini mungkin untuk mencegah kekambuhan, yang mungkin juga bermanfaat untuk meningkatkan kepekaan terhadap terapi steroid.

DAFTAR PUSTAKAAN.

1. Haycock G.B. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Postlethwaite R.J, ed. Clinical Paediatric Nephrology. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994; 210- 225.
2. Kher KK. Nephrotic syndrome. In: Kher KK, Makker SP, eds. Clinical pediatric nephrology. Singapore: Mc Graw-Hill Inc, 1992;137-74.
3. Drummond KN. The urinary tract system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Vaughan VC, Nelson WE, eds. Nelson textbook of pediatric. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992;1323-56.
4. Wiryia IW. Sindrom nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, eds. *Buku ajar nefrologi anak jilid 2*. Jakarta: BP FKUI, 1996;349-90.
5. Widayat R. Komplikasi sindrom nefrotik. Dalam : Sujitno H, Setiati TE, Soeroso S, Koesen R, Deliana E, eds. Kumpulan naskah simposia kongres nasional ilmu kesehatan anak IX Semarang 13-17 Juni 1993. Semarang: BP UNDIP, 1993;157-68.
6. Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Dalam: Hasan R, Alatas H, Napitupulu PM, dkk, eds. Buku kuliah ilmu kesehatan anak jilid 2. Jakarta: BP IKA FKUI, 1985;807-46.
7. Gulati S, Kher V, Arota P, Gupta S, Kale S. Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(3): 237-40.
8. Tsau YK, Chen CH, Tsai WS, Sheu JN. Complications of nephrotic syndrome in children. *J Formos Med Assoc* 1991;90(6): 555-9.
9. Liponski I, Cochat P, Gagnadoux MF, Parchoux B, Niaudet P, etal. Bacterial complications of nephrotic syndrome in children. *Presse med* 1995;24(1): 19-22.
10. Alatas H. Terapi mutakhir dan prognosis sindrom nefrotik dependen dan resisten steroid. Dalam: Suyitno H, Setiati TE, Soeroso S, Koesen R, Deliana

- E, eds. Kumpulan naskah simposia kongres nasional ilmu kesehatan anak IX semarang 13-17 Juni 1993. Semarang: BP UNDIP, 1993;143-52.
11. Rusdidjas, Ramayati R. Infeksi saluran kemih. Dalam : Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, eds. Buku ajar nefrologi anak jilid 1. Jakarta: BP FKUI, 1993;109-29.
 12. Wiryawati IW. Gambaran klinis sindrom nefrotik pada anak. Dalam: Suyitno H, Setiati TE, Soeroso S, Koesen R, Deliana E, eds. Kumpulan naskah simposia kongres nasional ilmu kesehatan anak IX semarang 13-17 Juni 1993. Semarang: BP UNDIP, 1993;97-128.
 13. Trompeter R.S. Steroid resistant nephrotic syndromes. In: Postlethwaite R. J, ed. Clinical Paediatric nephrology. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994;226-34.
 14. Anthony S, Fauci. Segi klinik imunosupresi: penggunaan agen sitostatik dan kortikosteroid. Dalam: Bellanti JA, ed. Imunologi III. Penerjemah. Wahab AS. Penyunting. Soeripto N. Yogyakarta: Gajah Mada University press, 1993;592-603.
 15. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(4):431-4.
 16. Stanley A, Mendoza, Bruce M, Tune. Management of the difficult nephrotic patient. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1459-67.
 17. Kher KK, Leichter HE. Urinary tract infection. In: Kher KK, Masker SP. Eds. Clinical pediatric nephrology. Singapore: Mc Graw-Hill Inc, 1992;277-313.
 18. Hellerstein S. Urinary tract infections old and new concepts. *Pediatr Clin North Am*, 1995; 42:1433-57.
 19. Jodal U. Urinary tract infections: Significance, pathogenesis, clinical features and diagnosis. In: Postlethwaite R.J, ed. Clinical Paediatric nephrology. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994;151-9.
 20. Smellie J.M. Management and investigation of children with urinary tract infection. In: Postlethwaite R.J, ed. Clinical Paediatric nephrology. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994;160-74.

21. Cameron JS. The long-term outcome of glomerular diseases. Dalam : Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the kidney 4th Ed. Boston: Little Brown and Company, 1988;2127-38.
22. O'Donnell MP, Schmitz PG. Impact on progression of experimental renal disease. Dalam: Kaene WF Stein JH, ed. Contemporary issues in nephrology lipids and renal disease. New York: Churchill livingstone Inc, 1991;129-36.
23. Barratt T.M, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome. In: Jonathon W, Pine Jr, eds. Nephrology 3th Ed. Baltimore Maryland: Williams&Wilkins, 1994;767-82.
24. Nash MA, Edelmann JR. CM, Bernsten J, Baenett HL. The nephrotic syndrome. In: Chester M, Edelmann Jr, eds. Pediatric kidney disease. 2 nd Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992;1247-63.
25. Gazali MP, Sastromihardjo S, Soedjarwo SR, Soelaryo TS, Pramulyo HS. Penelitian Crossectionall. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, Jakarta: Binarupa Aksara, 1995;66-77.
26. Madiyanto B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, eds. Dasar-dasar metodologi peneilitian klinis. Jakarta: Binarupa Aksara, 1995;187-212.