



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Remaja perempuan dengan hipertensi sekunder dan *chronic kidney disease* (CKD) on hemodialisis akibat sindrom nefrotik: sebuah laporan kasus



CrossMark

Made Widya Wirayanti Puteri^{1*}, Fajar Armansyah²

ABSTRACT

Background: Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease. The predominant type of hypertension in adolescents is secondary hypertension. Renal parenchymal disease is responsible for secondary hypertension in 3-5% of people diagnosed with hypertension. One of the kidney diseases that can cause hypertension is nephrotic syndrome. This disease is characterized by proteinuria, hypoalbuminemia, oedema and hyperlipidaemia. Progressive nephrotic syndrome can lead to Chronic Kidney Disease (CKD), which continues to become end-stage kidney disease. In this condition, the patient will need special therapy including haemodialysis or kidney transplant.

Case description: An 18-year-old young woman came with complaints of sudden headaches, accompanied by swelling of both legs. Physical examination revealed blood pressure of 200/115 mmHg, anaemic conjunctiva and oedema of both legs. Laboratory investigations revealed haemoglobin 7.4 gr/dL, urea

228 mg/dL, creatinine 9.5 mg/dL, and albumin 2.2 gr/dL. Total cholesterol results were 300 mg/dL. From urine examination found proteinuria 2+ and 24 hours urine showed protein level of 5 grams/day. Electrolyte examination obtained potassium 6.3 mmol/L. The patient was diagnosed with stage V CKD presumably due to nephrotic syndrome with emergency hypertension, moderate anaemia, hypoalbuminemia and hyperkalaemia. During hospitalization the patient was given supportive therapy and special therapy with haemodialysis.

Conclusion: The pathophysiology of hypertension in cases of nephrotic syndrome is very complex, with many contributing factors. While the pathophysiology of CKD in patients with nephrotic syndrome has not been found certainty. Acute Kidney Injury is an independent risk factor that causes nephrotic syndrome develop into CKD.

Keywords: high blood pressure, end stage kidney disease, renal replacement therapy, proteinuria.

Cite This Article: Puteri, M.W.W., Armansyah, F. 2024. Remaja perempuan dengan hipertensi sekunder dan *chronic kidney disease* (CKD) on hemodialisis akibat sindrom nefrotik: sebuah laporan kasus. *Intisari Sains Medis* 15(1): 55-63. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1797

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Jenis hipertensi yang dominan pada anak remaja adalah hipertensi sekunder. Penyakit parenkim ginjal bertanggung jawab atas hipertensi sekunder pada 3-5% orang yang didiagnosis hipertensi. Salah satu penyakit ginjal yang dapat menimbulkan hipertensi adalah sindrom nefrotik. Penyakit ini ditandai dengan proteinuria, hypoalbuminemia, edema dan hiperlipidemia. Sindrom nefrotik yang terus mengalami progresivitas dapat menyebabkan *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang berlanjut menjadi penyakit ginjal stadium akhir. Pada Kondisi ini, pasien akan memerlukan terapi penggantian ginjal dengan hemodialisis atau transplantasi ginjal.

Laporan kasus: Wanita muda usia 18 tahun dengan keluhan nyeri kepala yang dirasakan secara tiba-tiba, disertai dengan pembengkakan pada kedua kaki. Pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 200/115 mmHg, dengan konjungtiva anemis dan edema pada kedua tungkai. Pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 7,4 gr/dL, ureum 228 mg/dL, kreatinin 9,5 mg/dL, serta albumin 2,2 gr/dL. Hasil kolesterol total 300 mg/dL. Dari pemeriksaan urin ditemukan proteinuria 2+ dan urin 24 jam menunjukkan kadar protein 5 gram/hari. Pemeriksaan elektrolit didapatkan kalium 6,3 mmol/L. Pasien didiagnosis dengan stadium V yang diduga karena sindrom nefrotik dengan hipertensi *emergency*, anemia sedang, hypoalbumin dan hiperkalemia. Selama perawatan pasien diberikan

¹Medical Doctor at Bhayangkara Hospital of Makasar, South Sulawesi;

²Department of Interna, Bhayangkara Hospital, Makasar, South Sulawesi.

*Korespondensi:

Made Widya Wirayanti Puteri;
Medical Doctor at Bhayangkara Hospital of Makasar,
South Sulawesi;
widyawirayanti97@gmail.com

Diterima: 08-11-2023
Disetujui: 16-01-2024
Diterbitkan: 07-02-2024

terapi suportif dan dilakukan terapi khusus berupa hemodialisis.

Kesimpulan: Patofisiologi hipertensi pada kasus sindrom nefrotik sangat kompleks, dengan banyak faktor kontributor. Sedangkan patofisiologi terjadinya

CKD pada pasien dengan sindrom nefrotik belum ditemukan secara pasti. *Acute Kidney Injury* merupakan faktor risiko independen yang menyebabkan sindrom nefrotik berkembang menjadi CKD.

Kata kunci: tekanan darah tinggi, penyakit ginjal stadium akhir, *renal replacement therapy*, proteinuria.

Sitasi Artikel ini: Puteri, M.W.W., Armansyah, F. 2024. Remaja perempuan dengan hipertensi sekunder dan *chronic kidney disease* (CKD) on hemodialisis akibat sindrom nefrotik: sebuah laporan kasus. *Intisari Sains Medis* 15(1): 55-63. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1797

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan di era saat ini, lebih dari 30% populasi orang dewasa mengalami hipertensi.¹ Meskipun hipertensi esensial (hipertensi tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi) ditemukan sebagai penyebab utama hipertensi, 10% pasien dengan hipertensi ditemukan mengalami hipertensi sekunder.² Hipertensi sekunder didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah akibat penyebab yang dapat diidentifikasi.³ Jenis hipertensi yang dominan pada anak remaja adalah hipertensi sekunder, dengan penyakit ginjal kronis menjadi penyebab paling umum.⁴ Anak-anak serta remaja dengan hipertensi stadium 2 seharusnya dilakukan evaluasi mengenai penyebab dari hipertensi sekunder yang dialami.⁴ Penyakit parenkim ginjal bertanggung jawab atas hipertensi sekunder pada 3-5% orang yang didiagnosis hipertensi. Insiden hipertensi sekunder meningkat dengan memburuknya fungsi ginjal dan lebih dari 2/3 pasien dengan penyakit ginjal kronis lanjut ditemukan memiliki hipertensi.⁵

Salah satu penyakit ginjal yang dapat menimbulkan hipertensi adalah sindrom nefrotik. Sindrom nefrotik adalah kumpulan tanda dan gejala akibat lesi glomerulus di ginjal; glomerulopati. Penyakit ini ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, edema dan hiperlipidemia.^{6,7} Patofisiologi hipertensi pada kasus sindrom nefrotik sangat kompleks, dengan banyak faktor kontributor, baik dari faktor ginjal dan di luar ginjal.^{8,9} Diagnosis umumnya didasarkan pada gambaran klinis dan

pemeriksaan penunjang termasuk pemeriksaan darah, pencitraan ginjal, dan biopsi.¹⁰ Insiden sindrom nefrotik pada orang dewasa adalah tiga per 100.000 orang, dengan insiden paling banyak ditemukan pada laki-laki.^{11,12} Sindrom nefrotik dapat memiliki etiologi yang berbeda. Perbedaan etiologi tersebut diklasifikasikan berdasarkan hasil dari biopsi ginjal.¹³ Etiologi yang paling umum pada orang dewasa adalah glomerulosklerosis fokal segmental (mempengaruhi sekitar 35% orang dewasa dengan penyakit nefrotik), sedangkan pada anak-anak, etiologi yang paling umum adalah *minimal change disease*.^{6,7} Sindrom nefrotik dapat dihasilkan dari kelainan permeabilitas glomerulus yang terutama disebabkan oleh penyakit intrinsik pada ginjal (primer) atau akibat sekunder karena penyakit tertentu.^{6,7} Sekitar 80% hingga 90% kasus sindrom nefrotik pada orang dewasa bersifat idiopatik.¹²

Sindrom nefrotik adalah salah satu *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang paling umum pada anak-anak dengan perkiraan kejadian 2,92 (kisaran 1,15-16,9) per 100.000 anak per tahun.¹⁴ Mekanisme terjadinya CKD pada pasien dengan sindrom nefrotik belum ditemukan secara pasti, karena dari berbagai kajian literatur yang dilakukan, komplikasi dari sindrom nefrotik yang umumnya terjadi adalah *Acute Kidney Injury* (AKI). Studi menunjukkan bahwa kejadian AKI pada anak dengan sindrom nefrotik primer berkisar antara 1,28% sampai 38,26%, sedangkan kejadian AKI pada orang dewasa dapat mencapai 44,9%.¹⁵⁻¹⁷ AKI dalam konteks sindrom nefrotik, merupakan masalah klinis yang serius dan mengkhawatirkan. Sebagian besar,

AKI sering terjadi pada pasien dengan komorbiditas, yang berkorelasi dengan prognosis buruk, termasuk kematian, dan CKD. Mekanisme AKI sekunder pada pasien dengan sindrom nefrotik primer tidak sepenuhnya dapat dijelaskan. AKI juga merupakan faktor risiko independen yang menyebabkan sindrom nefrotik berkembang menjadi CKD.¹⁵⁻¹⁷

Sindrom nefrotik yang terus mengalami progresivitas dapat menyebabkan CKD yang berlanjut menjadi penyakit ginjal stadium akhir. Pada Kondisi ini, pasien akan memerlukan terapi penggantian ginjal dengan hemodialisis atau transplantasi ginjal. Anak-anak dengan penyakit ginjal stadium akhir cenderung memiliki prognosis yang lebih baik daripada orang dewasa.¹³ Meskipun banyak pasien membaik dengan perawatan suportif yang tepat dan tidak memerlukan terapi khusus, namun beberapa pasien dapat memburuk dan memerlukan terapi khusus termasuk dialisis. Dalam literatur disebutkan bahwa sekitar 12% pasien dewasa dengan sindrom nefrotik membutuhkan hemodialisis.¹² Pada pasien dengan sindrom nefrotik yang disebabkan oleh *minimal change disease* prognosinya sangat baik, dengan sebagian besar pasien mengalami remisi setelah pengobatan kortikosteroid. Untuk pasien dengan glomerulosklerosis fokal segmental, prognosinya buruk. Umumnya akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir yang membutuhkan dialisis ataupun transplantasi ginjal.^{7,18} Selanjutnya dalam laporan kasus ini akan dibahas mengenai seorang wanita muda yang mengalami hipertensi sekunder dan CKD on hemodialisis akibat dari sindrom nefrotik.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan muda berusia 18 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dalam keadaan sadar diantar oleh kedua orang tuanya dengan keluhan nyeri kepala sejak kurang lebih 10 jam sebelum masuk rumah sakit. Nyeri kepala dirasakan terus menerus, dikatakan terjadi tiba-tiba saat pasien sedang menonton di rumahnya. Pasien sudah meminum obat Parasetamol namun keluhan dikatakan tidak membaik. Keluhan lain yang dirasakan pasien yaitu mual yang dirasakan muncul bersamaan dengan sakit kepalanya, lemas, dan kedua tungkai kaki membengkak sudah sejak 1 minggu yang lalu. Keluhan lain disangkal. BAB dikatakan tidak ada keluhan. BAK berwarna kuning keruh disertai dengan buih. Pasien tidak pernah mengalami keluhan serupa sebelumnya. Riwayat penyakit kronis pada pasien dan keluarga pasien disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran pasien kompos mentis dengan keadaan umum tampak sakit sedang. Tekanan darah 200/115 mmHg, frekuensi nadi 78 kali/menit, laju pernapasan 16 kali/menit, suhu 36,8°C, SpO₂ 98% udara ruangan, *Visual Analogue Scale* (VAS) untuk nyeri kepala sebesar 4. Pada pemeriksaan fisik, mata ditemukan konjungtiva anemis dan pemeriksaan tungkai bawah ditemukan edema.

Pemeriksaan darah lengkap di IGD didapatkan hemoglobin pasien 7,4 gr/dL. Pemeriksaan kimia darah didapatkan ureum 228 mg/dL kreatinin 9,5 mg/dL, dan albumin 2,2 gr/dL. Dari pemeriksaan urinalisis didapatkan eritrosit, leukosit dan proteinuria masing-masing 2+ dan dari pemeriksaan protein *esbach* didapatkan kadar protein 5 gram/hari. Pemeriksaan elektrolit didapatkan kalium 6,3 mmol/L. Pasien kemudian dirawat inap dengan diagnosis *Chronic Kidney Disease* (CKD) *stage V et causa* suspek sindrom nefrotik dengan hipertensi *emergency*, anemia sedang, hipoalbumin dan hiperkalemia. Selama rawat inap pasien juga dilakukan pemeriksaan tambahan, yaitu profil lipid dengan hasil kolesterol total 300 mg/dL, HDL 25 mg/dL, dan LDL 230 mg/dL, pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen dengan gambaran kesan CKD bilateral (**Gambar 1**) serta pemeriksaan foto toraks dengan kesan normal (**gambar**



Gambar 1. Hasil pemeriksaan USG dengan gambaran CKD bilateral.

2). Pasien kemudian diberikan pengobatan suportif dan simptomatik selama menjalani rawat inap, seperti: tranfusi *Packed Red Cell* (PRC) sebanyak 4 kolf, pemasangan kateter *double lumen* untuk akses hemodialisa, serta dilakukan hemodialisa sebanyak 1 kali. Terapi medikamentosa pasien yaitu injeksi Ranitidine 25 mg iv setiap 12 jam, injeksi Cefuroxim 750 mg iv tiap 12 jam, injeksi Santagesik 1 ampul iv tiap 12 jam, Neurosanbe drip 1 ampul habis dalam 24 jam, Curcuma 3x1 tablet, Omeprazol 20 mg 2x1 tablet, Asam amino 3x1 tablet, Captropil 25 mg 1x 1 tablet, serta Simvastatin 20 mg 1 x 1 tablet. Pasien pulang dalam keadaan membaik dan dianjurkan untuk melakukan hemodialisa 2 kali seminggu.

DISKUSI

Hipertensi adalah istilah yang menggambarkan tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg dan/atau tekanan darah

diastolik ≥ 90 mm Hg setelah dilakukan pemeriksaan berulang.¹⁹ Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan di era saat ini, lebih dari 30% populasi orang dewasa mengalami hipertensi.¹ Prevalensi hipertensi pada remaja di Swiss adalah berkisar 2,2%; 2,5% di Hungaria; dan 4,9% di Polandia. Di Eropa Selatan, ditemukan prevalensi hipertensi remaja yang lebih tinggi yaitu diperkirakan mencapai 9% di Turki, 12% di Yunani, 13% di Portugal.⁴ Jenis hipertensi yang dominan pada anak remaja adalah hipertensi sekunder, dengan penyakit ginjal kronis menjadi penyebab paling umum.⁴ Meskipun hipertensi esensial (hipertensi tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi) ditemukan sebagai penyebab utama hipertensi, 10% pasien dengan hipertensi ditemukan mengalami hipertensi sekunder.² Hipertensi sekunder didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah akibat penyebab yang



Gambar 2. Hasil pemeriksaan foto toraks dengan kesan normal.

dapat diidentifikasi.³ Prevalensi hipertensi sekunder terendah ditemukan pada kelompok usia antara 19 hingga 39 tahun sedangkan prevalensinya pada remaja (12 hingga 18 tahun) adalah 10 hingga 15%.⁴

Pada laporan kasus ini, pasien datang ke IGD dengan keluhan berupa nyeri kepala yang muncul secara tiba-tiba. Berdasarkan literatur, ditemukan bahwa diantara semua kunjungan pasien ke IGD di Amerika Serikat dengan keluhan utama berupa nyeri kepala pada tahun 2010, 7%-nya memiliki tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg.²⁰ Berdasarkan kepustakaan, nyeri kepala yang disebabkan oleh pasien dengan hipertensi arteri umumnya bersifat bilateral dan berdenyut. Onsetnya akut dan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 120 mmHg secara tiba-tiba. Nyeri kepala akan membaik setelah tekanan darah kembali normal.^{20,21} Dalam kondisi hipertensi, terjadi gangguan autoregulasi serebral yang menginduksi terjadinya lonjakan nyeri kepala saat tekanan darah tidak terkendali. Ketika terjadi hipertensi, maka tekanan dalam kranium akan meningkat. Nyeri terjadi karena bagian proksimal dari pembuluh darah besar intraserebral dipersarafi oleh neuron yang diproyeksikan dari ganglion trigeminal. Saat dirangsang, neuron

tersebut akan memproyeksikan sinyal ke nukleus caudalis trigeminal di medulla. Nukleus caudalis trigeminal berasosiasi dengan hipotalamus dan struktur kortikal membentuk jalur nyeri yang kompleks.²⁰

Berdasarkan pedoman *European Society Hypertension* (ESH) 2016 tentang penatalaksanaan tekanan darah tinggi pada anak-anak dan remaja merekomendasikan bahwa anak kecil dengan hipertensi stadium 1, dan anak-anak serta remaja dengan hipertensi stadium 2 seharusnya dilakukan evaluasi mengenai penyebab dari hipertensi sekunder yang dialami.⁴ Penyakit parenkim ginjal bertanggung jawab atas hipertensi sekunder pada 3-5% orang yang didiagnosis hipertensi. Insiden hipertensi sekunder meningkat dengan memburuknya fungsi ginjal dan lebih dari 2/3 pasien dengan penyakit ginjal kronis lanjut ditemukan memiliki hipertensi.⁵ Pada kasus ini, pasien diperkirakan mengalami hipertensi sekunder akibat dari penyakit renal, yaitu sindrom nefrotik.

Sindrom nefrotik merupakan sindrom klinis dengan gejala proteinuria masif (urin 24 jam menunjukkan protein $>3-3,5$ g/hari atau ≥ 40 mg/m²/jam atau protein/kreatinin rasio dalam urin $>3-3,5$ mg protein/mg kreatinin (300 to 350 mg/mmol), atau dipstick $\geq 2+$), yang menyebabkan hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ g/dL atau 25 g/L), edema perifer, dan bisa disertai dengan hiperkolesterolemia (kolesterol total seringkali > 350 mg per dL atau 9,06 mmol per L).^{11,12,14,22,23} Sindrom nefrotik ditandai dengan tiga kondisi utama yaitu proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema.²⁴ Diagnosis umumnya didasarkan pada gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang termasuk pemeriksaan darah, pencitraan ginjal, dan biopsi.¹⁰

Sindrom nefrotik dapat dihasilkan dari kelainan permeabilitas glomerulus yang terutama disebabkan oleh penyakit intrinsik pada ginjal (primer) atau akibat sekunder karena infeksi kongenital, diabetes, lupus eritematosus sistemik, neoplasia, atau penggunaan obat tertentu.^{6,7} Sindrom nefrotik primer, atau yang juga dikenal sebagai sindrom nefrotik idiopatik, merupakan kondisi terkait dengan penyakit glomerulus intrinsik pada ginjal dan tidak berhubungan dengan penyebab sistemik.²⁵ Sindrom nefrotik

idiopatik paling tepat didefinisikan sebagai podositopati karena kehilangan atau perubahan fungsi podosit yang selanjutnya menghasilkan proteinuria massif.²⁴ Sekitar 80% hingga 90% kasus sindrom nefrotik pada orang dewasa bersifat idiopatik.¹² Insiden sindrom nefrotik idiopatik adalah 1,15–16,9 per 100.000 pasien, yang dapat bervariasi berdasarkan etnis dan wilayah. Penyebabnya masih belum diketahui tetapi patogenesis sindrom nefrotik idiopatik adalah melibatkan disregulasi imun, faktor sirkulasi sistemik atau kelainan podosit struktural yang diwariskan.²⁵

Edema dengan onset yang baru, terutama di bagian ekstremitas bawah adalah presentasi yang paling umum dari sindrom nefrotik. Berkorelasi dengan keparahan penyakit, pasien mungkin mengalami edema yang meluas ke ekstremitas bawah bagian proksimal, perut bagian bawah, atau alat kelamin. Asites, edema periorbital, hipertensi, dan efusi pleura juga dapat terjadi pada pasien. Pasien juga mungkin mengalami keluhan berupa dispnea saat aktivitas atau kelelahan, dan peningkatan berat badan yang terkait dengan akumulasi cairan yang signifikan.¹² Kerusakan pada membran dasar glomerulus, permukaan endotel, atau podosit dapat menyebabkan albuminuria. Albumin adalah konstituen utama dalam proteinuria, terhitung 85%. Albumin membawa muatan negatif. Hilangnya muatan negatif membran glomerulus berperan penting dalam menyebabkan albuminuria. Defek pada permeabilitas glomerulus dikaitkan dengan proteinuria non-selektif yang menyebabkan kebocoran glomerulus terhadap berbagai protein plasma. Proteinuria yang masif selanjutnya dapat menyebabkan kondisi hipoalbuminemia.^{7,26–28} Selain edema pada tungkai, dari anamnesis pasien dengan sindrom nefrotik umumnya memiliki keluhan urin yang berbuih.²⁴ Secara historis, urin berbuih terus-menerus yang terlihat saat berkemih dianggap sebagai tanda peringatan terhadap adanya penyakit ginjal.²⁹ Urin berbuih secara luas dianggap sebagai tanda proteinuria, dimana telah dilaporkan bahwa dua puluh dua persen pasien yang mengeluhkan urin berbuih memiliki proteinuria yang nyata.^{29–31}

Patofisiologi hipertensi pada kasus

sindrom nefrotik sangat kompleks, dengan banyak faktor kontributor, baik dari faktor ginjal dan di luar ginjal. Banyak peneliti telah menemukan peran aktivasi dari *Epithelial sodium channels* (ENaC) dalam retensi natrium dan air pada kasus sindrom nefrotik. Pada percobaan tersebut ditemukan adanya kerusakan pada barrier filtrasi glomerulus memungkinkan lewatnya enzim proteolitik yang memiliki kemampuan mengaktifkan ENaC. ENaC memediasi penyerapan natrium dari bagian distal nefron. Pada kasus sindrom nefrotik, beberapa faktor berkontribusi terhadap aktivasi saluran ini, diantaranya yaitu: aldosteron, vasopresin, protease, dan plasminogen urin dalam ultra-filtrat tubular. Aktivasi ENaC tidak hanya memperberat kondisi edema, tetapi juga memiliki implikasi pada regulasi tekanan darah. Ni *et al.* berhasil menemukan penurunan kadar *Nitric Oxide-sintase* ginjal dan penurunan fraksional ekskresi natrium pada tikus proteinurik. Para penulis mengaitkan defisiensi *Nitric Oxide-sintase* dengan adanya proteinuria, dan dengan demikian mereka menyimpulkan bahwa defisiensi *Nitric Oxide* dapat mengurangi fraksional ekskresi natrium dengan menambah reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dan vasokonstriksi preglomerular.^{8,9,32}

Baru-baru ini, sebuah studi oleh Haas *et al.* mendukung adanya *feed-forward loop* antara albuminuria dengan tekanan darah. Dalam temuan tersebut menyiratkan bahwa albuminuria dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular melalui tekanan darah. Albuminuria yang meningkat karena faktor genetik sangat terkait dengan peningkatan risiko hipertensi. Penulis juga menemukan bahwa hubungan antara tekanan darah dan albuminuria bersifat dua arah; albuminuria yang meningkat secara genetik menyebabkan tekanan darah yang lebih tinggi dan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dapat memprediksi peningkatan albuminuria. Temuan ini menunjukkan bahwa jalur yang mengarah ke albuminuria seperti disfungsi endotel, gangguan fungsi ginjal dan penurunan kemampuan untuk mengekskresikan natrium dapat berkontribusi pada patogenesis hipertensi.⁸

Hiperlipidemia sering terjadi pada

pasien dengan sindrom nefrotik. Kondisi ini terjadi akibat dari peningkatan sintesis dan penurunan klirens lipoproteinemia. Kondisi ini dapat berkontribusi pada hiperlipoproteinemia yang sering memperburuk sindrom nefrotik dengan peningkatan kadar kolesterol total dan *low-density lipo-protein* (LDL) sebagai kelainan yang paling khas. Hiperlipoproteinemia juga dapat ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida, peningkatan konsentrasi Apo B, Apo C dan Apo E serta penurunan kadar Apo A-I dan Apo A-II. Mekanisme dari sintesis lipoprotein yang meningkat belum terlalu dipahami, namun kondisi ini kemungkinan terjadi akibat proteinuria, hipoalbuminemia dan peningkatan ketersediaan mevalonat sebagai substrat untuk sintesis kolesterol. Hilangnya komponen *high-density lipoprotein* (HDL) melalui urin dan faktor liporegulator lainnya dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim lipolitik dan mengakibatkan gangguan pembersihan lipoprotein yang memiliki kandungan tinggi terhadap LDL dan trigliserida serta perubahan komposisi HDL. Variabilitas pada kedua kelainan metabolik ini dapat menjelaskan variabilitas yang sesuai pada profil lipoprotein pasien dengan sindrom nefrotik.³³

Diagnosis dari sindrom nefrotik umumnya didasarkan pada gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang termasuk tes darah, pencitraan ginjal, dan biopsi.²⁵ Peran biopsi ginjal pada kasus sindrom nefrotik masih kontroversial, dan tidak ada pedoman berbasis bukti yang membahas tentang indikasi untuk dilakukan biopsi. Indikasi untuk tindakan biopsi umumnya bergantung pada preferensi konsultasi nefrologis. Pada pasien dengan sindrom nefrotik akibat dari penyebab sekunder yang diketahui dan pada kasus yang merespon baik terhadap pengobatan, biopsi kemungkinan akan memberikan pengaruh yang kecil. Biopsi lebih bermanfaat dilakukan untuk pengobatan dan menilai prognosis pada pasien dengan sindrom nefrotik idiopatik dari jenis penyakit histologis yang tidak diketahui atau dengan dugaan lupus sistemik eritematosus yang mendasari atau gangguan ginjal lainnya.^{12,34} Pada laporan kasus ini, pasien tidak dilakukan biopsi ginjal karena orang tua pasien menolak

untuk dilakukan prosedur ini.

Sindrom nefrotik adalah salah satu *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang paling umum pada anak-anak dengan perkiraan kejadian 2,92 (kisaran 1,15-16,9) per 100.000 anak per tahun.¹⁴ CKD sendiri didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang bertahan lebih dari 3 bulan. Hal ini dapat ditentukan baik dengan bukti kerusakan ginjal (biasanya terdeteksi dengan adanya albuminuria persisten) atau dengan penurunan *Glomerulo Filtration Rate* (GFR). Penanda lain yaitu bukti kelainan patologis (misalnya, terdeteksi oleh biopsi ginjal), kelainan struktural (misalnya, kelainan pada studi pencitraan), atau kelainan elektrolit serum (misalnya, sindrom tubulus ginjal).³⁵ Mekanisme terjadinya CKD pada pasien dengan sindrom nefrotik belum ditemukan secara pasti, karena dari berbagai kajian literatur yang dilakukan, komplikasi dari sindrom nefrotik yang umumnya terjadi adalah *Acute Kidney Injury* (AKI). AKI adalah komplikasi yang sangat serius pada pasien dengan sindrom nefrotik primer. Studi menunjukkan bahwa kejadian AKI pada anak dengan sindrom nefrotik primer berkisar antara 1,28% sampai 38,26%, sedangkan kejadian AKI pada orang dewasa dapat mencapai 44,9%.¹⁵⁻¹⁷

AKI dalam konteks sindrom nefrotik, merupakan masalah klinis yang serius dan mengkhawatirkan. Sebagian besar, AKI sering terjadi pada pasien dengan komorbiditas, yang berkorelasi dengan prognosis buruk, termasuk kematian, dan CKD. Mekanisme AKI sekunder pada pasien dengan sindrom nefrotik primer tidak sepenuhnya dapat dijelaskan. Saat ini, diyakini bahwa terjadinya AKI mungkin terkait dengan iskemia intrarenal, edema interstitial ginjal, lesi glomerulus, nekrosis tubulus ginjal, nefritis interstitial terkait obat, hipoperfusi, nekrosis sel epitel tubulus ginjal serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Studi telah menemukan bahwa kejadian AKI pada pasien sindrom nefrotik primer berkisar 28,05%, dan diabetes, infeksi paru, albumin ≤ 24 g/L, kreatinin serum ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$, nitrogen urea darah $\geq 6,5$ mmol/L, asam urat ≥ 390 $\mu\text{mol/L}$, sedimen tubulus ginjal adalah faktor independen yang mempengaruhi kejadian

AKI pada pasien dengan sindrom nefrotik. AKI juga merupakan faktor risiko independen yang menyebabkan sindrom nefrotik berkembang menjadi CKD.¹⁵⁻¹⁷ Pada pasien dalam laporan kasus ini, komplikasi ginjal yang terjadi sudah sampai menyebabkan pasien jatuh pada kondisi CKD dengan stadium V, yang merupakan penyakit ginjal stadium akhir. Hal ini didapatkan dari hasil ureum 228 mg/dL dan kreatinin 9,5 mg/dL serta ditunjang dari hasil pemeriksaan USG berupa penemuan adanya gambaran CKD bilateral. Glomerulosklerosis fokal segmental adalah penyebab utama ketiga penyakit ginjal stadium akhir pada pasien dengan rentang usia antara 12 hingga 19 tahun, setelah glomerulonefritis dan kistik.¹³ Pada laporan kasus ini, pasien belum dilakukan tindakan biopsi, sehingga etiologi dari CKD yang terjadi pada pasien belum dapat dipastikan.

Anemia adalah komplikasi umum pada CKD, dan berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas. Analisis data *cross-sectional* mengungkapkan bahwa anemia dua kali lipat lebih sering terjadi pada pasien dengan CKD dibandingkan dengan populasi umum (15,4% vs 7,6). Prevalensi anemia meningkat seiring dengan perkembangan CKD, yaitu 8,4% pada stadium 1 hingga 53,4% pada stadium 5. Mekanisme yang terlibat dalam anemia terkait dengan CKD sangat beragam dan kompleks. Beberapa mekanismenya termasuk penurunan produksi eritropoietin endogen, defisiensi besi absolut dan atau fungsional karena kehilangan darah atau gangguan penyerapan besi, penggunaan simpanan besi yang tidak efektif karena peningkatan kadar hepsidin, peradangan sistemik karena CKD dan komorbiditas terkait, respons sumsum tulang yang berkurang terhadap eritropoietin karena toksin uremik, masa hidup sel darah merah yang berkurang, serta defisiensi vitamin B12 atau asam folat.³⁶

Selain anemia, pada laporan kasus ini pasien juga mengalami hiperkalemia, dengan kadar kalium 6,3 mmol/L. Hiperkalemia adalah peningkatan kadar kalium darah, biasanya didefinisikan sebagai konsentrasi serum kalium $\geq 5,5$ mmol/L. CKD adalah kondisi predisposisi

yang paling umum untuk meningkatkan kadar kalium darah. Insidensi hiperkalemia bervariasi antara 2-35% pada pasien CKD. Studi prospektif pada lebih dari 2000 pasien CKD dalam perawatan nefrologi menunjukkan prevalensi hiperkalemia sebesar 37%. Kadar kalium yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada populasi umum dan pasien CKD. Mekanisme utama ginjal mempertahankan homeostasis kalium adalah dengan mensekresikan ion melalui tubulus kontortus distal dan duktus kolektivus proksimal. Berkurangnya aliran urin akan mengganggu pengiriman kalium ke tubulus distal, yang selanjutnya dapat mengurangi ekskresi kalium. Hal ini menjelaskan mengapa hiperkalemia lebih sering terjadi pada pasien gagal ginjal tahap lanjut, yaitu ketika laju filtrasi glomerulus menurun. Seiring berkembangnya CKD, ekskresi kalium semakin menurun, dan pada kondisi ini, asupan makanan yang kaya kalium akan berkontribusi secara signifikan terhadap gangguan homeostasis ion kalium sehingga dapat menyebabkan hiperkalemia.³⁷⁻³⁹

Berdasarkan kajian literatur, tatalaksana dari sindrom nefrotik adalah dengan pemberian kortikosteroid oral, yang diberikan selama delapan minggu (empat minggu kortikosteroid dosis penuh diikuti dengan empat minggu kortikosteroid dosis *alternating*). Rejimen dosis standar untuk pengobatan awal sindrom nefrotik adalah prednison/prednisolon oral harian 60 mg/m²/hari atau 2 mg/kg/hari (maksimum 60 mg/hari) selama empat atau enam minggu. Setelah empat sampai enam minggu, berikan prednison/prednisolon selang-seling, 40 mg/m² atau 1,5 mg/kg/hari, selama empat sampai enam minggu berikutnya.⁴⁰ Meskipun digunakan secara universal, mekanisme kerja kortikosteroid dalam pengobatan sindrom nefrotik tidak diketahui. Telah dihipotesiskan bahwa sindrom nefrotik adalah gangguan sistem kekebalan tubuh, dengan disfungsi sel-T yang mengakibatkan pelepasan faktor sirkulasi yang menyebabkan penipisan dari prosesus podosit dan proteinuria. Kortikosteroid dianggap bekerja dengan menekan faktor yang dimediasi sel-T, namun identifikasi definitif dari faktor sirkulasi ini tetap sulit dipahami. Kortikosteroid juga dapat memiliki

efek pada podosit secara langsung melalui stabilisasi sitoskeleton aktin dan perubahan ekspresi gen.²³

Dalam kepustakaan lain disampaikan bahwa kortikosteroid, dalam hal ini yaitu golongan glukokortikoid, telah menjadi pilihan utama dalam pengobatan sindrom nefrotik selama lebih dari 60 tahun. Lebih dari 80-90% pasien mencapai remisi lengkap dengan pengobatan prednison atau prednisolon. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa podosit glomerulus dapat menjadi target langsung dari terapi glukokortikoid pada pasien dengan sindrom nefrotik karena podosit manusia mengekspresikan *Glucocorticoid Receptors* (GR). Efek menguntungkan dari glukokortikoid didapatkan karena perlindungan langsung podosit dari cedera dan/atau peningkatan perbaikan podosit. Xing *et al.* menunjukkan bahwa deksametason meningkatkan regulasi ekspresi nefrin. Nefrin adalah komponen kunci dari celah diafragma, situs utama yang mengontrol permeabilitas glomerulus. Hal ini menghasilkan hipotesis bahwa glukokortikoid bekerja langsung pada podosit dengan meningkatkan proses pembentukan dan peningkatan regulasi nefrin. Proses ini selanjutnya diharapkan dapat menginduksi perbaikan nefron.⁴¹

Pada sumber lain juga disebutkan bahwa terapi steroid dikaitkan dengan penurunan risiko gagal ginjal stadium akhir (RR: 0,46, 95% CI: 0,27 hingga 0,79), peningkatan kreatinin serum (RR: 0,34, 95% CI: 0,15 hingga 0,77) dan penurunan ekskresi protein urin yang signifikan secara statistik.⁴² Meskipun uji klinis sebelumnya secara kolektif menyarankan manfaat potensial dari kortikosteroid, namun uji klinis individu terbesar sebelumnya menemukan bahwa penambahan imunosupresi seperti kortikosteroid pada perawatan suportif menghasilkan lebih banyak efek samping, tetapi tidak berpengaruh pada fungsi ginjal selama masa percobaan atau selama masa *follow up* jangka panjang.⁴³ Seperti yang sudah diketahui, bahwa terapi kortikosteroid banyak digunakan dalam pengobatan pasien dengan proteinuria primer. Pasien-pasien ini sering mengalami paparan yang lama atau berulang terhadap terapi steroid selama perjalanan penyakit, dan dengan demikian berisiko mengalami

efek samping terkait steroid. Sebagian besar pasien dengan penyakit ginjal proteinuria primer yang diobati dengan steroid mengalami setidaknya satu efek samping terkait steroid. Terapi steroid meningkatkan risiko hipertensi, hiperglikemia, penambahan berat badan, perawakan pendek, patah tulang, katarak, glaukoma, osteoporosis, osteonekrosis, psikosis dan infeksi (pneumonia, septikemia dan bakteremia, peritonitis, dan selulitis). Peningkatan dosis steroid 1 mg/kg per hari dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping terkait steroid sebesar 2,5 kali lipat.⁴⁴ Gangguan fungsi ginjal merupakan faktor risiko terkuat untuk terjadinya infeksi berat pada pasien dengan terapi steroid.⁴⁵ Sebuah kepustakaan lain menyampaikan bahwa anabolik steroid dapat menginduksi atau memperburuk penyakit ginjal kronis dan toksisitas glomerulus. Efek samping ini dimediasi melalui jalur induksi terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron, meningkatkan produksi endotelin, produksi spesies oksigen reaktif, ekspresi mediator pro-fibrotik dan pro-apoptosis yang berlebihan (misalnya, TGF- β 1), juga sebagai sitokin inflamasi (misalnya, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6).⁴⁶ Berdasarkan pertimbangan pada temuan tersebut, maka terapi steroid pada laporan kasus ini tidak diberikan.

Pada pasien ini telah diberikan tatalaksana khusus berupa hemodialisis. Berdasarkan kajian literatur, penyakit ginjal stadium akhir akan memerlukan terapi penggantian ginjal dengan hemodialisis atau transplantasi ginjal. Anak-anak dengan penyakit ginjal stadium akhir cenderung memiliki prognosis yang lebih baik daripada orang dewasa.¹³ Meskipun banyak pasien membaik dengan perawatan suportif yang tepat dan tidak memerlukan terapi khusus, namun beberapa pasien dapat memburuk dan memerlukan terapi khusus termasuk dialisis. Dalam literatur disebutkan bahwa sekitar 12% pasien dewasa dengan sindrom nefrotik membutuhkan hemodialisis.¹²

Berdasarkan kajian literatur, indikasi saat ini untuk dilakukan *renal replacement therapy* (RRT) pada pasien rawat inap atau pada kondisi akut adalah gagal ginjal, asidosis berat, hiperkalemia atau kelainan elektrolit, dan toksin/keracunan.

Kelebihan cairan >10% pada pasien kritis mungkin juga memerlukan RRT. Sedangkan pada CKD RRT diindikasikan pada pasien dengan GFR <10 ml/menit/1,73 m².⁴⁷ Sedangkan konsensus *The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Consortium* merekomendasikan indikasi untuk menginisiasi RRT pada kondisi akut adalah kondisi yang mengancam nyawa seperti *overload* cairan, ketidakseimbangan elektrolit dan asam basa. Demikian juga *the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* merekomendasikan untuk inisiasi RRT pada kondisi Hiperkalemia, asidosis metabolik, komplikasi uremia (perikarditis atau ensefalopati), dan *overload* cairan termasuk edema paru. Namun standar yang lebih jelas diformulasikan oleh *Claire-Del Granado et al*, bahwa indikasi absolut RRT meliputi kelainan metabolik (ureum >100 mg/dl, hiperkalemia >6 mEq/l dengan abnormalitas gambaran EKG, hipermagnesia >8 mEq/L dengan anuria), asidosis (pH <7,15 dan asidosis laktat yang berhubungan dengan penggunaan metformin), *overload* cairan yang resisten terhadap pemberian diuretik dan toksisitas terhadap obat atau zat yang dapat didialisis. Sedangkan indikasi relatif diantaranya ureum >76 mg/dL, hiperkalemia >6 mEq/L, hipermagnesia >8 mEq/L, disnatremia, pH >7,15, AKI stadium 1,2 atau 3, *overload* cairan yang sensitif terhadap diuretik.⁴⁸ Pada laporan kasus ini, pasien dengan urem 228 dan hiperkalemia >6 mEq/L merupakan indikasi dilakukan RRT (dengan hemodialisis) selama rawat inap. Literatur lainnya juga merekomendasikan tatalaksana RRT pada pasien dengan *end stage renal disease* yang memiliki kadar kalium >6 mEq/L⁴⁹ seperti pada laporan kasus ini.

Konsensus *The 2015 Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines* tidak menentukan ambang batas eGFR insiasi dialisis pada CKD. Rekomendasi ini menyarankan untuk melakukan hemodialisis berdasarkan pertimbangan individu.⁵⁰ Beberapa pedoman sebelumnya merekomendasikan bahwa RRT harus dimulai sebelum GFR mencapai 6 mL/menit per 1,73 m². Rekomendasi lainnya juga ada yang menyarankan persiapan dialisis harus dimulai pada GFR 8 mL/

menit per 1,73 m² dan dialisis harus dimulai pada GFR 6 mL/menit per 1,73 m². *Caring for Australians with Renal Impairment* merekomendasikan bahwa dialisis harus dimulai ketika GFR kurang dari 10 mL/menit per 1,73 m² jika ada gejala uremia atau komplikasi seperti malnutrisi atau ketika GFR kurang dari 6 mL/menit per 1,73 m² tanpa adanya gejala atau komplikasi. *The United Kingdom Renal Association 2009* merekomendasikan inisiasi RRT ketika eGFR kurang dari 6 mL/menit per 1,73 m², bahkan jika pasien tidak menunjukkan gejala. Sedangkan, *The 2012 Kidney Disease Improving Global Outcomes* menunjukkan bahwa dialisis harus dimulai ketika eGFR sekitar 5-9 mL/menit per 1,73 m².^{51,52} Berdasarkan beberapa rekomendasi tersebut, kasus ini memiliki indikasi untuk inisiasi hemodialisis dengan eGFR 5,7 dan juga disertai dengan klinis gagal ginjal.

Pada pasien juga mengalami dislipidemia. Berdasarkan literatur, penggunaan agen penurun lipid untuk mengatasi dislipidemia pada kasus sindrom nefrotik tidak disarankan, kecuali terdapat proteinuria persisten yang substansial dengan kadar hipertrigliseridemia yang sangat tinggi. Statin hanya direkomendasikan untuk anak di atas usia 10 tahun dengan pemantauan fungsi hati dan kreatinin kinase sebelum memulai terapi dan setelah 4 minggu. Statin atau 3-*hydroxy-methylglutaryl coenzyme -A* (HMG-CoA) reduktase inhibitor adalah golongan obat penghambat sintesis kolesterol.⁵³⁻⁵⁵ Berbagai studi telah menemukan bahwa penurunan kadar LDL dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Selain menurunkan kadar kolesterol dalam sirkulasi, statin memiliki beberapa efek non-lipid tambahan. Statin telah terbukti memperbaiki tonus pembuluh darah. Penghambatan reduktase HMG-CoA meningkatkan aktivitas sintase nitrat oksida (NO) endotel, yang mengarah pada peningkatan bioavailabilitas NO, pengatur utama proliferasi sel otot polos pembuluh darah, tonus pembuluh darah, dan agregasi trombosit yang merupakan pendorong utama dalam perkembangan plak.⁵³⁻⁵⁵

Peran penting lain dari statin juga dikaitkan dengan penurunan

agregasi platelet yang berfungsi sebagai antitrombotik. Kondisi ini berkontribusi pada penurunan kematian akibat kardiovaskular. Temuan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sikora *et al.* Tidak hanya mengurangi agregasi trombosit tetapi juga mengurangi adhesi trombosit. Semua sifat ini dikaitkan dengan perubahan rasio kolesterol terhadap fosfolipid. Statin juga menurunkan kadar protein reaktif C selain memblokir mediator inflamasi seperti interleukin (IL) 1b dan tumor nekrosis faktor (TNF)-alfa. Sifat anti-inflamasi ini sangat penting dalam menghindari pembentukan plak aterosklerotik.⁵³⁻⁵⁵

Terapi tambahan untuk sindrom nefrotik termasuk mengobati hipertensi dan memberikan perlindungan ginjal dengan pemberian obat golongan penghambat *Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Atau Angiotensin Receptor Blockers (ARB)*. Sebuah meta-analisis yang meneliti pengobatan penyakit ginjal non-diabetes, termasuk penyakit glomerulus, menunjukkan bahwa penghambat ACE menurunkan tekanan darah dan menurunkan proteinuria sehingga memperlambat perkembangan penyakit ginjal.¹³

Prognosis dari sindrom nefrotik sangat tergantung pada penyebab yang mendasari, histologi penyakit, dan faktor klinis pasien.¹² Pada pasien dengan sindrom nefrotik yang disebabkan oleh *minimal change disease* prognosisnya sangat baik, dengan sebagian besar pasien mengalami remisi setelah pengobatan kortikosteroid. Untuk pasien dengan glomerulosklerosis fokal segmental, prognosisnya buruk. Umumnya akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir yang membutuhkan dialisis ataupun transplantasi ginjal. Hanya sekitar 20% pasien dengan glomerulosklerosis fokal mengalami remisi proteinuria; 10% lainnya membaik tetapi tetap proteinurik. Antara 25 dan 30% pasien dengan glomerulosklerosis fokal segmental dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir,^{7,18} seperti yang terjadi pada pasien ini, dengan prognosis yang buruk.

SIMPULAN

Patofisiologi hipertensi pada kasus sindrom nefrotik sangat kompleks, dengan

banyak faktor kontributor. Sedangkan mekanisme terjadinya CKD pada pasien dengan sindrom nefrotik belum ditemukan secara pasti, karena dari berbagai kajian literatur yang dilakukan, komplikasi dari sindrom nefrotik yang umumnya terjadi adalah AKI. AKI merupakan faktor risiko independen yang menyebabkan sindrom nefrotik berkembang menjadi CKD

ETIKA PUBLIKASI

Laporan kasus ini telah mendapat persetujuan dari pasien. Pasien bersedia membagikan riwayat medis dan foto untuk kepentingan publikasi ilmiah.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis bertanggung jawab dalam pelaksanaan dan penulisan laporan kasus ini dengan kontribusi yang sama besar.

PENDANAAN

Penulis tidak mendapatkan dana eksternal terkait publikasi dari laporan kasus ini baik dari pemerintah maupun sektor swasta.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80.
- Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2020;27(6):547–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245–54. DOI: [10.1093/eurheartj/ehf534](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534)
- Chrysaidou K, Chainoglou A, Karava V, Dotis J, Printza N, Stabouli S. Secondary Hypertension in Children and Adolescents: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2019;16(1):37–44. DOI: [10.2174/1573402115666190416152820](https://doi.org/10.2174/1573402115666190416152820)

- Hegde S, Ahmed IAN. Secondary Hypertension. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-; 2023. p. 1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544305/>
- Alalwan Y, Alawainati M. Nephrotic syndrome in an adult patient with minimal change disease. *J Case Reports Images Med* [Internet]. 2017;3(July):33–8. Available from: www.edoriumjournals.com/case-reports/jcirmAlalwanetal.33
- Tapia C BK. Nephrotic syndrome. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-; 2023. p. 1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/>
- Shatit IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7(JULY):1–9. DOI: [10.3389/fped.2019.00287](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00287)
- Bursztyjn M, Touyz RM, Laffer CL, Carey RM, Dominiczak AF. Case of severe hypertension and nephrotic range proteinuria. *Hypertension*. 2018;71(6):956–61. DOI: [10.1161/hypertensionaha.118.11045](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11045)
- Souvannamethy P. Management of Nephrotic Syndrome: A Case Report from Lao PDR. *Blood Purif*. 2017;44(1):31–4. DOI: [10.1159/000479615](https://doi.org/10.1159/000479615)
- Akbar M, Ramayani OR, Yanni GN. Blood pressure differences in nephrotic syndrome patients with steroid resistant nephrotic syndrome patients and steroid sensitive nephrotic syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(T3):345–8. DOI: [10.3889/oamjms.2021.6315](https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6315)
- Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):479–85.
- Edison M, Meunier M, Miller N. The Evaluation of a 19-Year-Old With Hypertension and Proteinuria: A Case Report. *J Prim Care Community Heal*. 2019;10. DOI: [10.1177/2150132719843437](https://doi.org/10.1177/2150132719843437)
- Sinha A, Bagga A. Clinical practice guidelines for nephrotic syndrome: consensus is emerging. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2022;37(12):2975–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05639-6>. DOI: [10.1007/s00467-022-05639-6](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05639-6)
- Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int* [Internet]. 2018;94(5):861–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.024>
- Lu H, Xiao L, Song M, Liu X, Wang F. Acute kidney injury in patients with primary nephrotic syndrome: influencing factors and coping strategies. *BMC Nephrol* [Internet]. 2022;23(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02720-y>
- Lionaki S, Liapis G, Boletis JN. Pathogenesis and management of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome due to primary glomerulopathies. *Med*. 2019;55(7):31336742. DOI: [10.3390/medicina55070365](https://doi.org/10.3390/medicina55070365)
- Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev*

- Nephrol. 2015;11(2):76–87. DOI: [10.1038/nrneph.2014.216](https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.216)
19. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57. DOI: [10.1161/hypertensionaha.120.15026](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026)
 20. Arca KN, Halker Singh RB. The Hypertensive Headache: a Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(5):1–8. DOI: [10.1007/s11916-019-0767-z](https://doi.org/10.1007/s11916-019-0767-z)
 21. Assarzadegan F, Asadollahi M, Hesami O, Aryani O, Mansouri B, Beladi Moghadam N. Secondary headaches attributed to arterial hypertension. *Iran J Neurol* [Internet]. 2013;12(3):106–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24250915> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3829292>
 22. Samudra D, Widodo, Mardiana N, Tjempakasari A, Pranawa, Aditiawardana, et al. Nephrotic Syndrome with Focal Segmental Glomerulosclerosis Histological Feature: A Case Report. *Pharmacogn J*. 2022;14(4):259–61. DOI: [10.5530/pj.2022.14.122](https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.122)
 23. Rheault MN. Nephrotic Syndrome: Updates and Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Pediatr*. 2016;2(2):94–103. DOI: [10.1007/s40746-016-0044-x](https://doi.org/10.1007/s40746-016-0044-x)
 24. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):61–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1)
 25. Prince S, Naresh K, Tulasi R. Case report on paediatric nephrotic syndrome. *Electron J Int Fed Clin Chem Lab Med*. 2020;31(2):164–8.
 26. Brkovic V, Milinkovic M, Kravljaca M, Lausevic M, Basta-Jovanovic G, Marković-Lipkovski J, et al. Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time? *Pathol Res Pract* [Internet]. 2018;214(10):1632–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.07.027>
 27. Esprit DH, Amin MS, Koratala A. Uncommon things to note about a common cause of nephrotic syndrome. *Clin Case Reports*. 2018;6(8):1645–6. DOI: [10.1002/ccr3.1676](https://doi.org/10.1002/ccr3.1676)
 28. Vukojevic K, Raguz F, Saraga M, Filipovic N, Bocina I, Kero D, et al. Glomeruli from patients with nephrin mutations show increased number of ciliated and poorly differentiated podocytes. *Acta Histochem* [Internet]. 2018;120(8):748–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.08.015>
 29. Khitan ZJ, Glasscock RJ. Foamy urine is this a sign of kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1664–6. DOI: [10.2215/CJN.06840619](https://doi.org/10.2215/CJN.06840619)
 30. Dantas M, Barros Silva GE, Moysés-Neto M. Foamy urine in nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2013;6(3):341. DOI: [10.1093/ckj/sft018](https://doi.org/10.1093/ckj/sft018)
 31. Kang KK, Choi JR, Song JY, Han SW, Park SH, Yoo WS, et al. Clinical Significance of Subjective Foamy Urine. *Chonnam Med J*. 2012;48(3):164. DOI: [10.4068/cmj.2012.48.3.164](https://doi.org/10.4068/cmj.2012.48.3.164)
 32. Bindal T, Bagga A. Hypertension in Nephrotic Syndrome: A Pressing Concern. *Indian Pediatr*. 2023;60(6):435–6. DOI: [10.1007/s13312-023-2903-4](https://doi.org/10.1007/s13312-023-2903-4)
 33. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE, Katz H, Discovery D. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. 2018;14(1):57–70. DOI: [10.1038/nrneph.2017.155](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.155)
 34. Revuelta A, Rivera-Villegas H, Carranza CA, Ramírez-Sandoval JC, Uribe-Urbe NO, Carrillo-Pérez DL. A Case of New-Onset Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):A13–5. DOI: [10.1053/j.ajkd.2019.11.013](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.11.013)
 35. Lukela JR, Harrison RV, Jimbo M, Mahallati A, Saran R, Annie Z. Management of Chronic Kidney Disease Key points. *UMHS Chronic Kidney Dis Guidel*. 2019;(July):1–27.
 36. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med*. 2021;8(March):1–14. DOI: [10.3389/fmed.2021.642296](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296)
 37. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl 1):31–6. DOI: [10.1590/1806-9282.66.s1.31](https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.31)
 38. Sarnowski A, Gama RM, Dawson A, Mason H, Banerjee D. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: Links, Risks and Management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15(June):215–28. DOI: [10.2147/IJNRD.S326464](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S326464)
 39. Iampornpipopchai P, Zheng XE, Mojumder D, Katsobashvili G, Rubinstein S. Hypercalcemia and renal failure in a young man: Lessons in diagnosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2014;44(3):328–31.
 40. KDIGO. Clinical Practice Guideline On Glomerular Disease. KDIGO Executive Committee. 2020. p. 21–35. DOI: [10.22141/2307-1257.10.4.2021.247896](https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247896)
 41. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):389–403. DOI: [10.1007/s00467-018-3929-z](https://doi.org/10.1007/s00467-018-3929-z)
 42. Zhou YH, Tang LG, Guo SL, Jin ZC, Wu MJ, Zang JJ, et al. Steroids in the treatment of iga nephropathy to the improvement of renal survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(4). DOI: [10.1371/journal.pone.0018788](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018788)
 43. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2022;327(19):1888–98.
 44. Oh GJ, Waldo A, Paez-Cruz F, Gipson PE, Pesenson A, Selewski DT, et al. Steroid-Associated Side Effects in Patients With Primary Proteinuric Kidney Disease. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019;4(11):1608–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.08.019>
 45. Cai Q, Xie X, Wang J, Shi S, Liu L, Chen Y, et al. Severe Adverse Effects Associated With Corticosteroid Treatment in Patients With IgA Nephropathy. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2017;81:603–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.003>
 46. Davani-Davari D, Karimzadeh I, Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: A systematic review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–12. DOI: [10.1186/s12882-019-1384-0](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1384-0)
 47. Fleming GM. Renal replacement therapy review: Past, present and future. *Organogenesis*. 2015;7(1):2–12. DOI: [10.4161/org.7.1.13997](https://doi.org/10.4161/org.7.1.13997)
 48. Clauere-Del Granado R, Macedo E. Indications and timing of renal replacement therapy. *Gac Med Mex*. 2018;154:S15–21. DOI: [10.24875/gmm.m18000068](https://doi.org/10.24875/gmm.m18000068)
 49. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0509-8>
 50. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884–930. DOI: [10.1053/j.ajkd.2015.07.015](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.015)
 51. Lin ZH, Zuo L. When to initiate renal replacement therapy: The trend of dialysis initiation. *World J Nephrol*. 2015;4(5):521. DOI: [10.5527/wjn.v4.i5.521](https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i5.521)
 52. Ku E, McCulloch CE, Johansen KL. Starting Renal Replacement Therapy: Is It about Time? *Am J Nephrol*. 2019;50(2):144–51. DOI: [10.1159/000501510](https://doi.org/10.1159/000501510)
 53. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229–43. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308537](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537)
 54. Choudhary A, Rawat U, Kumar P, Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Hear J* [Internet]. 2023;75(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8>
 55. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554–62. DOI: [10.4103/2230-8210.163106](https://doi.org/10.4103/2230-8210.163106)



This work is licensed under a Creative Commons Attribution