



Original Article

Pengaruh Suplementasi Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) terhadap Kadar Albumin, Kolesterol, Waktu Remisi dan Kejadian Relaps pada Anak Sindrom Nefrotik

Muhammad Heru Muryawan¹, Ag Soemantri¹, Hertanto Wahyu Subagio¹,
Nanan Sekarwana²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr.Kariadi Semarang

²Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

Korespondensi : heruboja@gmail.com

Abstrak

Latar belakang : Sindrom nefrotik (SN) banyak dijumpai pada anak dengan proteinuria masif yang menyebabkan hipoalbuminemia berat dan hiperkolesterolemia. Diperlukan upaya meningkatkan kadar albumin, mempercepat waktu remisi dan mencegah relaps guna mengurangi kerusakan ginjal. Ekstrak ikan gabus (EIG) /*Channa striata*. diketahui dapat meningkatkan kadar albumin. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh suplementasi EIG terhadap peningkatan kadar albumin, penurunan kolesterol, waktu remisi dan kejadian relaps pada anak SN.

Metode : Penelitian *randomized controlled trial pre and post test design*, tersamar ganda, dilakukan mulai Maret–November 2017 terhadap 70 anak SN usia 1–15 tahun, terbagi menjadi 35 anak kelompok suplementasi EIG 2x500 mg/hari selama 21 hari; 35 anak kelompok kontrol. Anak dengan penyakit kronis lain, anak dengan resisten steroid di eksklusi. Luaran yang diteliti adalah kadar albumin, kolesterol, waktu remisi dan kejadian relaps. Analisis data kadar albumin dan kolesterol dengan uji *t* tidak berpasangan dan uji *Mann–Whitney*, waktu remisi dan kejadian relaps dengan uji *Chi–Square*.

Hasil : Enam puluh subyek masuk kriteria penelitian (32 di kelompok EIG dan 28 di kelompok plasebo). Peningkatan kadar albumin setelah pemberian EIG $3,6 \pm 0,8$ g/dL lebih tinggi dibanding kontrol $3,2 \pm 0,8$ g/dL ($p < 0,05$). Penurunan kadar kolesterol total diantara dua kelompok didapatkan nilai $p > 0,05$. Waktu remisi kelompok EIG $8,4 \pm 2,9$ hari, lebih cepat dibanding kontrol $11,0 \pm 3,7$ hari ($p < 0,05$). Kejadian relaps kelompok EIG (21,4%) sama dengan kontrol (21,9%) ($p > 0,05$).

Simpulan : Suplementasi EIG 2x500 mg/hari selama 21 hari, efektif meningkatkan kadar albumin dan mempercepat waktu remisi secara bermakna. Penurunan kadar kolesterol dan kejadian relaps tidak bermakna.

Effect of Channa Striata supplementation on albumin level, cholesterol level, remission and relapse in children with nephrotic syndrome

Abstract

Background : Nephrotic syndrome (NS) is common in children with massive proteinuria causing severe hypoalbuminemia and hypercholesterolemia. Various attempts are required to increase albumin serum, accelerate remission time, and prevent relapse in order to reduce kidney damage. The Channa striata extract is known for its benefits in increasing albumin levels. The objectives of this study was to prove channa striata extract supplementation effect in increasing albumin serum, reducing cholesterol serum, remission and relapse time in children with NS.

Methods : This is a double blind randomized controlled trial pre and post test design, 60 children with NS aged 1–15 years were included. A total of 500 mg / day channa striata extract capsule supplementation were administrated 2x1 to the treatment group for 21 days, meanwhile control group received placebo. Children with other chronic disease and with steroid resistance NS were excluded. The outcomes were serum albumin, cholesterol levels, remission and relapse time. Analysis data of albumin and cholesterol was performed by using unpaired *t* test and Mann–Whitney test. Remission and relapse times were analyzed by Chi–Square test.

Results : There are 60 children met the inclusion criteria (32 children received Channa extract and 28 children were given placebo). Increased albumin level after supplementation was 3.6 ± 0.8 g/dL ($p < 0.05$) higher compared to placebo group 3.2 ± 0.8 g/dL ($p < 0.05$). Decreased levels of total cholesterol between the two groups were not significant ($p > 0.05$). The treatment group

Kata kunci : sindrom nefrotik, ekstrak ikan gabus, albumin, kolesterol, waktu remisi, relaps

remission time was 8.4 ± 2.9 days, 11.0 ± 3.7 day faster compared to placebo group ($p < 0.05$). Relapse in the treatment group (21.4%) were similar to the placebo group (21.9%) ($p > 0.05$).

Conclusion : *Channa striata* extract supplementation 3x500 mg/day for 21 days is effective to increase albumin levels and accelerate remission time significantly. Decreased cholesterol serum and relapse were not significant.

Keywords : nephrotic syndrome, *channa striata* extract, albumin, cholesterol, remission time, relapse

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) adalah kumpulan gejala yang ditandai dengan proteinuria masif, hipoalbuminemia berat, edema dan hiperkolesterolemia,¹ angka kejadian SN pada anak semakin meningkat.²⁻⁴ Pengobatan steroid dosis tinggi selama 28 hari menyebabkan remisi dalam waktu 2-4 minggu,⁵ tetapi SN masih menimbulkan masalah karena 80% SN sensitif steroid (SNSS) mengalami relaps, sehingga morbiditas tetap tinggi.⁶ Infus albumin merupakan prosedur mahal, sedikit menaikkan albumin, bersifat sementara dan hanya dipertimbangkan pada edema berat.⁷ Ikan gabus (*Channa striata*) mempunyai kandungan albumin paling tinggi dibanding ikan lain.⁸ Kapsul ekstrak ikan gabus (EIG) 500 mg memiliki kandungan albumin 150 mg, asam amino esensial dan Zn.⁹ Suplementasi EIG terbukti mempercepat penyembuhan luka luka pasca seksio sesaria,¹⁰ menurunkan indeks ulkus lambung,¹¹ meningkatkan pre-albumin penderita stroke,¹² dan pasien dewasa dengan fistula.¹³ Penelitian suplementasi EIG pada anak SN sebelumnya, terbukti secara konsisten meningkatkan kadar albumin, penurunan kadar kolesterol masih bervariasi.¹⁴⁻¹⁶

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh suplementasi EIG terhadap peningkatan kadar albumin, penurunan kadar kolesterol serum, mempercepat waktu remisi dan mengurangi kejadian relaps pada anak SN serangan pertama dan relaps jarang.

METODE

Penelitian *randomized controlled trial pre and post test design* tersamar ganda. Randomisasi menggunakan tabel, dilakukan orang lain bukan peneliti, asesmen dan pemberian intervensi dilakukan oleh peneliti, dilakukan pada 60 anak SN serangan pertama dan relaps jarang, usia 115 tahun di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD di Jawa Tengah. Daftar rumah sakit di Jawa Tengah yang digunakan sebagai tempat penelitian sebagai berikut : RSUD Banyumas, Rumkit Tk III Wijayakusuma Purwokerto, RSUD Pandan Arang Boyolali, RSU

dr. R. Soedjati Soemodiarjo Purwodadi, RSUD RA Kartini Jepara, RSU dr. H. Soewondo Kendal, RS Islam Kendal Weleri, Kendal, RS Siaga Medika Pemasang, RSU dr. Moewardi Surakarta, RSUP dr. Kariadi Semarang, RSU Permata Medika Semarang, RSUD Kardinah Kota Tegal dan RS Purbalingga. Penelitian dilakukan mulai bulan Maret 2017 sampai November 2017. Penelitian dilaksanakan setelah mendapatkan *ethical clearance* nomor 1.036/EC/FK-RSDK/XII/2016, ijin penelitian nomor DL.00.02/I.II/734/2017 dan semua subyek dimintakan *informed concern* secara tertulis dari orang tuanya. Subyek dibagi menjadi 2 kelompok, secara *simple block random sampling* dimana masing-masing kelompok terdiri dari 35 subyek. Semua subyek diberikan sekali infus albumin 20% dosis 0,5 g/kgBB pada awal pengamatan, selanjutnya diberikan prednison dan diet standar sesuai pedoman pelayanan klinis. Anak dengan penyakit kronis lain dan resistensi steroid di eksklusi. Tiga puluh dua subyek kelompok perlakuan diberikan suplementasi EIG 2x500 mg/hari (kelompok EIG) dan 28 subyek kelompok kontrol diberikan plasebo (kelompok plasebo) selama 21 hari. Kadar albumin dan kolesterol total serum diperiksa sebelum dan 28 hari sesudah suplementasi. Konsentrasi albumin dalam serum yang diukur menggunakan metode *Bromocresol green* dengan alat *Automated analyser*, kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida serum dengan metoda *Cholesterol oxidase PAP (CHOD-PAP)* menggunakan alat *autoanalyser ADVIA®1800*. Pengukuran waktu remisi dengan urin *dipstick* dilakukan setiap hari dan relaps diukur setelah 1 bulan setelah remisi. Remisi adalah proteinuria negatif atau +1, selama 3 hari berturut-turut dalam satu minggu, sedangkan relaps adalah proteinuria positif ≥ 2 , selama 3 hari berturut-turut, dalam satu minggu. Analisis data kadar albumin dan kolesterol dengan uji *t* tidak berpasangan dan uji *Mann-Whitney*, waktu remisi dan kejadian relaps dengan uji *Chi-Square*.

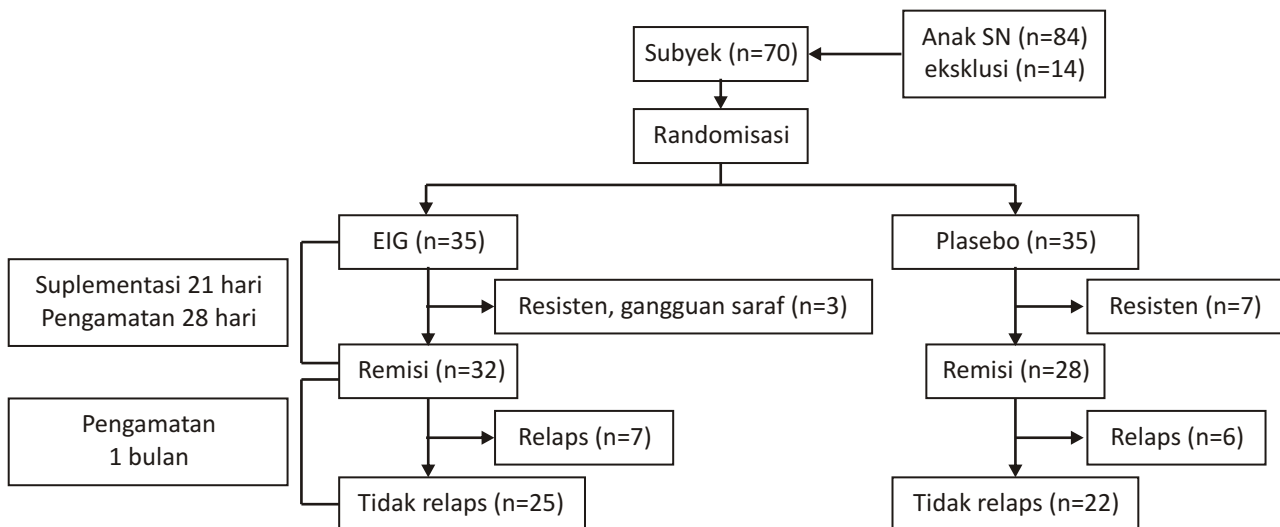
HASIL

Karakteristik umum awal kelompok EIG dan plasebo tidak berbeda ditampilkan pada tabel 1.

TABEL 1
Karakteristik umum awal subyek penelitian

Karakteristik		Kelompok	
		EIG (n=32)	Plasebo (n=28)
Umur (bulan)	Rerata ± SB	84,5 ± 44,9	83,8 ± 48,5
	Median (Min–Maks)	77,5 (22–178)	78,5 (21–188)
Jenis Kelamin	Laki-laki	24 (75%)	21 (75%)
	Perempuan	8 (25%)	7 (25%)
Klasifikasi SN	SN serangan pertama	7 (21,9%)	6 (21,4%)
	SN relaps jarang	25 (78,1%)	22 (78,6%)
Berat badan (kg)	Rerata ± SB	28,2 ± 17,7	23,8 ± 11,0
	Median (Min–Maks)	20,5 (11,4–76)	20,6 (9–47)
Tinggi badan (cm)	Rerata ± SB	117,0 ± 21,0	115,8 ± 25,1
	Median (Min–Maks)	115 (82–170)	115 (76–161)
Tekanan darah sistolik (mmHg)	Rerata ± SB	107,3 ± 11,9	108,5 ± 11,8
	Median (Min–Maks)	106 (90–160)	110 (90–140)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	Rerata ± SB	71,1 ± 8,4	73,4 ± 8,5
	Median (Min–Maks)	70 (60–90)	70 (60–90)
LFG (ml/menit/1,73m ²)	Rerata ± SB	138,4 ± 35,6	132,3 ± 39,6
	Median (Min–Maks)	135,9 (91,1–204,0)	119,4 (85,3–233,8)
CRP (mg/L)	Rerata ± SB	0,4 ± 0,9	0,6 ± 1,3
	Median (Min–Maks)	0,1 (0–4,2)	0,2 (0–5,9)
Derajat Proteinuria	Positif 2	8 (25%)	7 (25%)
	Positif 3	8 (25%)	12 (42,9%)
	Positif 4	16 (50 %)	9 (32,1%)

SN : Sindrom Nefrotik, LFG : Laju Filtrasi Glomerulus, CRP : C-Reactive Protein



Gambar 1. Flow penelitian

TABEL 2
Parameter status remisi pre dan post perlakuan

Parameter		Kelompok		p
		EIG (n=32)	Plasebo (n=28)	
Kadar Albumin (g/dL)	Pre	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	0,909 ^a
	Post	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,028 ^b
	Delta	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,9	0,106 ^a
Perempuan	Pre	441,9 ± 143,6	503,2 ± 163,8	0,093 ^b
	Post	327,8 ± 120,9	288,3 ± 86,7	0,459 ^b
	Delta	144,1 ± 138,9	214,9 ± 164,3	0,013 ^a

(a) : uji t tidak berpasangan, (b) : uji beda Mann-Whitney

TABEL 3
Waktu remisi pada kedua kelompok

Variabel	Kelompok		p
	EIG (n=32)	Plasebo (n=28)	
Waktu remisi (hari)	8,4 ± 2,9	11,0 ± 3,7	0,003 ^a

(a) : uji t tidak berpasangan

TABEL 4
Kejadian relaps

Variabel	Kelompok				p
	EIG (n=32)		Plasebo (n=28)		
		%		%	
Relaps	7	21,9	6	21,4	0,967 ^a
Tidak relaps	25	78,1	22	78,6	

(a) : uji Chi-Square

Dua subyek dari kelompok EIG dan 7 dari kelompok plasebo mengalami *drop out*, karena resisten steroid, 1 subyek kelompok EIG dikeluarkan karena menderita gangguan neurologi. Subyek *drop out* diberikan pengobatan. *Flow* penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.

Kadar albumin pre kedua kelompok setara 1,8 ± 0,4 g/dL. Suplementasi EIG 21 hari, meeningkatkan albumin lebih tinggi secara bermakna dibanding plasebo (3,6 ± 0,8 g/dL vs 2 ± 0,8 g/dL (p<0,05). Penurunan kadar kolesterol total setelah suplementasi tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Kadar albumin dan kolesterol pre dan post perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2.

Rerata waktu remisi pada kelompok EIG adalah 8,4 hari, lebih cepat secara bermakna dibandingkan kelompok plasebo, yaitu 11 hari (p<0,05). Tabel waktu remisi dapat dilihat pada tabel 3.

Pengaruh suplementasi EIG terhadap kejadian relaps dapat dilihat pada tabel 4.

PEMBAHASAN

Peningkatan kadar albumin serum pada anak SN setelah suplementasi EIG 2x500 mg selama 21 hari pada penelitian ini (p<0,05), membuktikan bahwa intervensi suplementasi EIG diperlukan untuk meningkatkan kadar albumin anak SN. Tanpa intervensi, kadar albumin mengalami kenaikan namun tidak maksimal.

Peningkatan kadar albumin pada penelitian ini lebih tinggi dibanding suplementasi tepung ikan gabus,¹⁴ maupun EIG dosis 3x500 mg/hari selama 10 hari.¹⁵ Hal tersebut karena sediaan EIG lebih stabil dalam bentuk kapsul,¹⁷ dan waktu paruh albumin adalah 21 hari.¹⁸ Kenaikan albumin penelitian ini hampir sama dengan penelitian lain dengan EIG dosis 3x500 mg selama 21 hari¹⁶ (3,6 ± 0,8 g/dL vs 3,7 ± 0,74 g/dL). Dosis 2x500 mg/hari lebih nyaman pada anak.

Prednison dapat menghentikan proteinuria (remisi) pada SN.^{1,19} Kadar albumin secara fisiologis berangsur meningkat setelah remisi dan laju sintesis albumin hepar dipercepat oleh diet protein yang adekuat.²⁰ Protein diet akan dimetabolisme dengan hasil akhir asam amino, kemudian digunakan untuk menyusun protein sesuai kebutuhan tubuh saat itu.¹⁸ Peningkatan albumin pada penelitian ini sebagai akibat EIG dapat diterangkan bahwa secara statistik kadar albumin awal kedua kelompok tidak berbeda. Serangan SN menyebabkan tubuh kekurangan albumin, sehingga asam amino hasil metabolisme diet EIG digunakan untuk sintesis albumin. EIG juga mengandung *branched chain amino acid* (BCAA) leusin,¹⁷ yang memiliki efek yang khas untuk mengaktifkan *mammalian target of rapamycin*

(mTOR) suatu enzim kinase (serin/treonin kinase) yang berperan dalam meningkatkan kinerja 70 kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) di dalam ribosom hepar untuk fosforilasi protein ribosom S6. Protein ribosom S6 merupakan regulator sentral sistem sintesis protein.²¹ Tingkat sintesis albumin anak SN lebih tinggi dibanding anak normal.²² Sintesis albumin terjadi di hepar dan ekskresi melalui saluran cerna,²³ tetapi penelitian ini tidak menilai fungsi hepar dan gastrointestinal. Hasil penelitian ini dapat menunjukkan bahwa suplementasi EIG berperan dalam memastikan cukupnya kadar albumin plasma.

Total biaya suplementasi EIG dosis 2x500 mg/hari selama 21 hari adalah Rp. 231.000,- lebih murah dibandingkan dosis 3x500 mg/hari. EIG aman digunakan pada anak dibuktikan dengan tidak ditemukan efek samping selama suplementasi.

Penurunan kadar kolesterol total setelah suplementasi EIG tidak berbeda bermakna. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan terjadi penurunan kadar lipid termasuk kolesterol setelah suplementasi EIG.^{14,16,21} tetapi sesuai dengan laporan penelitian lain yang mendapatkan kadar lipid cenderung menetap walaupun telah mencapai remisi.²⁴ Hiperlipidemia pada SN, disebabkan oleh sintesis yang meningkat atau degradasi yang menurun, dan pada SN keduanya abnormal.²⁵ Peningkatan sintesis lipoprotein merupakan akibat dari kenaikan sintesis albumin,^{26,27} namun terdapat bukti bahwa peningkatan kadar lipid juga dapat terjadi pada sintesis albumin normal,²⁸ sehingga penurunan degradasi lipid dianggap sebagai penyebab hiperlipidemia pada anak SN.²³ Penurunan degradasi lipid disebabkan karena penurunan aktifitas enzim lipoprotein lipase (LPL), akibat berkurangnya α -glikoprotein sebagai perangsang enzim LPL yang hilang melalui urin.²³ Peningkatan kadar albumin setelah suplementasi EIG pada penelitian ini belum berpengaruh terhadap perbaikan profil lipid.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa suplementasi EIG mempercepat waktu remisi 8,1 hari dibanding pengobatan prednison saja dalam waktu 11 hari ($p < 0,05$). Data kepustakaan menyebutkan waktu remisi kira-kira 2 sampai 4 minggu.^{5,6} Laporan penelitian lain menyebutkan bahwa 32,5% anak SN dengan pengobatan prednison mencapai remisi dalam waktu 1 minggu.²⁹ Albumin serum berfungsi sebagai pengikat dan transportasi berbagai obat-obatan dan senyawa endogen.³⁰ Peningkatan kadar albumin setelah suplementasi EIG pada penelitian ini berperan dalam mempercepat waktu remisi.

Penelitian pada anak SN sebelumnya menunjukkan bahwa penambahan Zn mempercepat waktu remisi 11,8 \pm 3,96 hari (kelompok Zn) berbeda bermakna dibanding kontrol (18,3 \pm 5,14 hari).³¹ Zn memiliki fungsi yang sangat luas, lebih dari

200 metaloenzim berhubungan dengan Zn dan berfungsi sebagai katalisator utama metabolisme energi, karbohidat dan lemak, sintesis dan degradasi protein. Pembawa Zn dalam sirkulasi ke hepar adalah albumin (70%), sisanya oleh 2-makroglobulin dan transferin.^{32,33} Defisiensi Zn dapat terjadi pada SN karena hipoalbuminemia.³⁴ Kapsul EIG 500 mg mengandung Zn yang tinggi (3,34 mg/100 ml),^{9,35} Zn di dalam EIG mungkin berpengaruh terhadap kecepatan waktu remisidalam penelitian ini.

Kejadian relaps setelah 1 bulan pengamatan pada kelompok EIG sebesar 21,9% tidak berbeda dibanding kelompok plasebo sebesar 21,4%. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa apabila waktu remisi tercapai lebih cepat, maka relaps akan terjadi dalam waktu yang lebih lama.³⁶ Waktu remisi yang tercapai dalam 7 hari, maka akan mengalami relaps kira-kira 5-6 bulan setelah remisi, waktu remisi yang dicapai >14 hari, relaps akan terjadi terjadi 3-4 bulan setelah remisi.³⁷

Sekitar 1/5 dari subyek kedua kelompok yang sudah mengalami relaps dalam waktu 1 bulan pada penelitian ini, merupakan temuan yang menarik. Diperlukan waktu yang lebih lama untuk melihat pengaruh EIG terhadap kejadian relaps pada anak SN.

Keterbatasan penelitian

1. Penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan variabel lain yang terlibat dan mempengaruhi status remisi dan waktu remisi yaitu : Kadar SGOT, SGPT dan kadar Zn.
2. Pengukuran relaps secara obyektif memerlukan waktu lebih dari satu bulan.

SIMPULAN

Suplementasi ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) dosis 2x500 mg perhari selama 21 hari, efektif meningkatkan kadar albumin serum dan mempercepat waktu remisi, tetapi tidak efektif menurunkan kolesterol dan tidak mengurangi kejadian relaps.

Pemberian suplementasi EIG dosis 2x500 mg selama 21 hari dapat dipertimbangkan menjadi tata laksana meningkatkan kadar albumin dan mempercepat waktu remisi pada anak SN.

Perlu penelitian dengan waktu suplementasi yang lebih lama dengan melengkapi pemeriksaan parameter SGOT, SGPT, dan Zn.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Konsensus tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Jakarta: Unit Kerja Koordinasi Nefrologi Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2012
2. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: The global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1999-2009.
3. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial

- steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):927-32.
4. El Bakkali L, Pereira RR, Kuik DJ, Ket JCF, Van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: A population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1241-6.
 5. Hodson EM, Hahn D, Craig JC. Corticosteroids for the initial episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(7):1043-6.
 6. Uwaezuoke SN. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: Triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(1):1-6.
 7. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1383-402.
 8. Laporan hasil uji bioteknologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIP) nomor 035/LUB/A/12/2009.
 9. PT. Royal Medicalink Pharmalab. VipAlbumin [pamphlet]. Makassar (Indonesia); 2013.
 10. Ab Wahab SZ, Abdul Kadir A, Nik Hussain NH, Omar J, Yunus R, Baie S, *et al.* The effect of *Channa striatus* (Haruan) extract on pain and wound healing of post-lower segment caesarean section women. *Evid Based Complement Altern Med [Internet].* 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/849647>
 11. Ali Khan MS, Mat Jais AM, Hussain J, Siddiqua F, Gopala Reddy A, Shivakumar P, *et al.* Gastroprotective effect of freeze dried stripped snakehead fish (*Channa striata* Bloch.) aqueous extract against aspirin induced ulcerogenesis in pylorus ligated rats. *ISRN Pharmacol.* 2014;1-8
 12. Retnaningsih. Pengaruh suplementasi ekstrak ikan gabus terhadap status protein, antioksidan dan stress oksidatif serta keluaran klinis pada stroke iskemik akut [disertasi]. Semarang; Universitas Diponegoro; 2014.
 13. Soemarmo. Pemberian nutrisi enteral kaya albumin pada penderita fistula enterokutan. *Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya.* 2002;18(1):32-5
 14. Kusumawardhani T, Mexitalia M, Susanto JC.. Pemberian diet formula tepung ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) pada penderita sindrom nefrotik. *Sari Pediatri.* 2004;8(3):251-6.
 15. Djajakusli S, Rauf S, Lisal SJ, and Daud D. Influence of snake head fish extract supplement pills (*Ophiocephalus striatus*) to nephrotic syndrome patients [thesis]. Makassar; Universitas Hassanudin; 2010.
 16. Hardaningsih G. Pengaruh infus human albumin dan suplementasi kapsul ekstrak *channa striata* dibanding infus human albumin terhadap kadar albumin, profil lipid, IL-8, MDA serum dan berat badan anak pada SN. Semarang. Laporan Risbin Iptekdok. 2014.
 17. Chasanah E, Nurilmala M, Purnamasari AR, Fithriani. Komposisi kimia kadar albumin dan bioaktivitas ekstrak protein ikan gabus (*channa striata*) alam dan hasil budidaya. *JPB Kelautan dan Perikanan.* 2015;10(2):123-32.
 18. McNurlan M, Garlick P. Protein synthesis and degradation. Dalam : Stipanuk M, penyunting. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition.* Philadelphia: WB Saunders company; 2000. h. 211-24.
 19. Clark A, Barrat T. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barrat T, Avner T, Harmon W, penyunting. *Pediatric Nephrology.* Edisi ke 4. Baltimore: Williams & Willkins; 1999.h. 731-47
 20. Caso G, Feiner J, Mileva I, Bryan LJ, Kelly P, Autio K, *et al.* Response of albumin synthesis to oral nutrients in young and elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):446-51.
 21. Srinivasa MC, Rahimtaj B, Sunil KK, Hareesh VJ. Serum lipid profiles during onset and remission of steroid sensitive nephrotic syndrome in children: a prospective case control study. *Indian J LifeSci.* 2016;5(2):27.
 22. Ballmer PE, Weber BK, Roy-Chaudhury P, McNurlan MA, Watson H, Power DA, *et al.* Elevation of albumin synthesis rates in nephrotic patients measured with [1-13C] leucine. *Kidney Int.* 1992;41(1):132-8.
 23. Wila Wiryana IGN. Sindroma Nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. *Buku Ajar Nefrologi Anak.* Jakarta: IDAI; 2002.h.381-422
 24. Zilleruelo G, Hsia SL, Freundlich M, Gorman HM, Strauss J. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1984;104(1):61-4.
 25. Hu P, Lu L, Hu B, Du PF. Characteristics of lipid metabolism under different urinary protein excretion in children with primary nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Inv.* 2009;69(6):680-6.
 26. Avner ED. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Dalam. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric nephrology.* Edisi ke-6. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.h.667-703
 27. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90(1):41-52.
 28. Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):120-3.
 29. Subandiyah K. The outcome of nephrotic syndrome in children-prospective population based cohort study. *J Kedokt Brawijaya.* 2004;20(3):147-51
 30. Peters T. The albumin molecule:Its structure and chemical properties. Dalam. *All about albumin Biochemistry, genetics, and medical applications.* San Diego: Academic Press; 1996. h. 9-75.
 31. Kumar D, Priyanka A, Indra KS, Mukesh VS. Effect of zinc therapy in remission of pediatric nephrotic syndrome. *Int J Contemp Pediatrics.* 2017; 4(6):2036-40.
 32. James CF. Zinc, cooper and manganese. Dalam. Stipanuk MH, penyunting. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.h.741-60.
 33. King,JC, Cousins RJ. Zinc.Dalam.Ross AC, Cabalero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, penyunting. *Modern nutrition in health and diseases.* Edisi ke-11. Philadelphia: Lippincott William and Wilkin; 2014.h.189-205
 34. Qasim MH. Serum zinc level in children with relapsing nephrotic syndrome. *Int Journal of Current Research.* 2016;8(11):43228-30.
 35. Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. Albumin and zinc content of snakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. *IEESE Int J Sci Technol.* 2012;1(2):18.
 36. Nadir SJ, Nazish S, Fatima A, Khawaja TM. Factors predictive of remission in steroid sensitive nephrotic syndrome of paediatric a review. *J Pharm Sci & Res.* 2010; 2(11):721-7
 37. Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: A prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1039-46.