

HEMATURIA PADA ANAK

Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 49 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

HEMATURIA PADA ANAK

Editor :

Dr. Ninik A. Soemyarso, dr., MMPaed., Sp.A(K)

Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)

Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS



Airlangga University Press



2018 Airlangga University Press

AUP

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm, dan sebagainya.

Cetakan pertama - 2018

Penerbit:

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS (AUP)

Kampus C Universitas Airlangga, Mulyorejo, Surabaya,, 60115

Telp: (031) 5992246, 5992247, Fax: (031) 599248

E-mail: aupsby@rad.net.id; aup.unair@gmail.com

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

EDITOR

Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MMPaed., Sp.A(K)

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS

Departemen/SMF Ilmu Bedah Saraf

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

KONTRIBUTOR

Prof. Mohammad Sjaifullah Noer, dr., Sp.A(K)

Divisi Nefrologi - Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MMPaed., Sp.A(K)

Divisi Nefrologi - Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)

Divisi Nefrologi - Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Endang Retnowati, dr., MS., Sp.PK(K)

Departemen/SMF Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. Bambang Soeprijanto, dr., Sp.Rad(K)

Departemen/SMF Radiologi - Instalasi Radioterapi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)

Departemen/SMF Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

PRAKATA

Dalam perkembangan era globalisasi dan teknologi yang terus bergerak maju dengan cepat menuntut adanya peningkatan profesionalisme dan kompetensi para sejawat dokter/tenaga medis lainnya, terutama sebagai klinisi profesional, termasuk pengetahuan dan keterampilan klinis yang berkaitan dengan hematuria pada anak.

Hematuria pada anak memiliki penyebab dan manajemen diagnostik dan terapeutik yang berbeda dibandingkan pada orang dewasa. Hematuria pada anak seringkali tidak disadari dan tidak terdeteksi oleh orang tua dan dokter, dan ditemukan secara kebetulan pada saat skrining atau sudah terjadi komplikasi sistemik sehingga sering kali terlambat untuk tata laksana yang optimal.

Pengetahuan dan keterampilan klinis yang komprehensif mengenai hematuria pada anak ini diyakini dapat memberikan daya ungkit yang bermakna untuk meningkatkan kompetensi klinis para sejawat dokter yang tentunya membawa manfaat yang besar bagi masyarakat pada umumnya.

Dalam tema ini, berbagai topik yang terkait dengan hematuria pada anak akan dibahas oleh para pakar di bidangnya. Buku yang singkat ini, memberikan gambaran informasi tentang berbagai hal tersebut di atas. Mengingat problem hematuria pada anak ini sangat kompleks sehingga tidak semua dapat dimuat dalam buku ini. Namun demikian, buku ini kami harapkan dapat memberikan gambaran bagaimana cara melakukan evaluasi dan tata laksana hematuria pada anak, serta berbagai komplikasinya baik dalam masa akut maupun dalam jangka panjang sampai masa dewasa.

Sebagai penutup, kami ucapkan terima kasih kepada para kontributor buku dan Sjamsul Arief, dr., Sp.A(K) sebagai Ketua IDAI Cabang Jawa Timur yang mendukung pembuatan buku ini.

Editor,

Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., MMPaed., Sp.A(K)
Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)
Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS

DAFTAR ISI

EDITOR	v
KONTRIBUTOR	vii
PRAKATA	ix
PATOFISIOLOGI, DIAGNOSIS, DAN TATA LAKSANA	
HEMATURIA PADA ANAK: APA DAN BAGAIMANA	1
PENDEKATAN DIAGNOSIS HEMATURIA PADA ANAK	19
TATA LAKSANA HEMATURIA PADA ANAK	35
PENDEKATAN MULTIDISIPLIN	
PENDEKATAN LABORATORIS PADA ANAK DENGAN HEMATURIA	61
PENDEKATAN RADIOLOGIS PADA ANAK DENGAN HEMATURIA	79
TATA LAKSANA ASPEK UROLOGI PADA ANAK DENGAN HEMATURIA	87



**PATOFISIOLOGI,
DIAGNOSIS DAN
TATA LAKSANA**



HEMATURIA PADA ANAK: APA DAN BAGAIMANA

Mohammad Sjaifullah Noer

PENDAHULUAN

Terdeteksinya sejumlah darah dalam urine pada seorang anak sehat walaupun hanya terlihat secara mikroskopik akan menimbulkan kecemasan bagi orangtuanya. Hal demikian biasanya terdeteksi pada waktu uji dipstik dalam suatu pemeriksaan rutin. Hematuria makroskopik akan jauh lebih mencemaskan dan harus dievaluasi sesegera mungkin.¹

Hematuria adalah suatu istilah medis adanya darah dalam urine. Hematuria gros atau hematuria makroskopik adalah hematuria yang dapat terlihat dengan mata telanjang, sedangkan hematuria mikroskopik adalah hematuria yang hanya dapat terdeteksi melalui pemeriksaan mikroskopik atau uji dipstik. Perbedaan derajat warna urine tidak mencerminkan jumlah darah dalam urine, oleh karena setidaknya-tidaknya 1 ml darah per 1 liter urine sudah mampu mengubah warna urine.¹

Hematuria merupakan jendela untuk mengetahui fungsi dan sebagian proses patologi inflamasi dalam ginjal. Urinealisis yang dilakukan dengan teliti dapat menemukan adanya kelainan ginjal dan kelainan sistemik lainnya. Pemeriksaan urine telah dilakukan sejak berabad-abad yang lalu oleh para dokter di zaman Romawi dan Yunani. Uroskopi atau urineoskopi, atau pemeriksaan urine secara visual, telah dilakukan oleh dokter-dokter Inggris dan Italia di zaman Renaissance. Kontribusi penting dalam teknik urinealisis ditemukan oleh Thomas Addis, yang menemukan bahwa ekskresi eritrosit normal adalah antara 48.900-65.600 sel darah merah dalam 12 jam. Metode tersebut dikenal dengan nama *Addis' count*. Pengetahuan tentang urinealisis semakin berkembang pada beberapa dekade berikutnya, terutama dalam pengembangan teknologi dipstik, yang mampu melakukan analisis kimiawi urine dalam waktu hanya beberapa menit saja.^{2,3}

Darah dalam urine dapat berasal dari dalam ginjal (glomerulus, tubulus, dan interstisium) atau dari saluran kemih (ureter, buli-buli, dan uretra). Proteinuria, torak eritrosit, dan eritrosit dismorfik yang menyertai hematuria berasal dari jejas glomerulus. Hal selanjutnya yang dicari adalah apakah hematuria tersebut glomerular atau non-glomerular agar investigasi menjadi lebih terfokus. Kesimpulan tersebut akan diperoleh melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti yang disertai dengan pemeriksaan urinalisis.¹

ETIOLOGI

Perdarahan dari saluran kemih dapat digolongkan menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama adalah hematuria glomerular atau hematuria nefrologik, yaitu perdarahan akibat gangguan pada nefron. Kelompok kedua adalah hematuria urologik, yaitu perdarahan yang berasal dari sistem pengepul (*collecting*) urine, yaitu buli-buli atau uretra.

Apabila pasien mengeluh kencing darah, perlu dilakukan anamnesis yang teliti terlebih dahulu tentang:⁴

1. Apakah warnanya merah terang yang berarti *fresh bleeding*, ataukah merah kecokelatan yang berarti *altered bleeding*.
2. Apakah terdapat bekuan darah yang berarti perdarahan kemungkinan besar berasal urotelial dan bukan berasal dari glomerulus.
3. Apakah warna merah urine terlihat selama berkemih, sejak dari awal sampai akhir (hematuria total), biasanya darah berasal dari ginjal atau buli-buli.
4. Apakah urine berwarna merah hanya pada awal miksi kemudian menjadi jernih (hematuria awal), lokasi lesi biasanya terdapat pada uretra distal dari sfingter urine eksternal.
5. Apakah urine berwarna merah hanya pada akhir miksi (hematuria terminal), di mana tetes darah terlihat pada akhir waktu berkemih, lesi biasanya berada pada uretra daerah bulbus atau daerah prostat. Pasien sering mengeluh adanya noda pada celana dalamnya, atau adanya tetesan darah pada akhir berkemih.

Hematuria makroskopik yang berlangsung secara tiba-tiba dan disertai bekuan darah, hampir dipastikan berasal dari ekstra-glomerulus, biasanya disebabkan karena infeksi, inflamasi, batu saluran kemih, atau keganasan.

Kerusakan pada membran basal glomerulus akan menyebabkan terlepasnya sel darah merah dari kapiler glomerulus ke dalam kapsul Bowman. Biasanya disebabkan karena inflamasi (glomerulonefritis, terutama nefropati IgA dan glomerulonefritis kresentik), yang biasanya disertai infiltrasi leukosit, kompleks imun, atau kerusakan membran basal glomerulus. Tetapi dapat juga disebabkan oleh penyebab non-inflamasi, seperti sindrom Alport, *thin basement membrane disease*, atau nefropati diabetik. Protein plasma yang biasanya mampu ditahan oleh membran basal glomerulus, juga sering terlepas dalam urine (proteinuria). Demikian juga inflamasi tubulus akan melepaskan sel darah merah dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus (yang biasanya juga disertai proteinuria ringan), misalnya pada nefritis tubulointerstisial, atau nekrosis tubular akut.

Hematuria makroskopik berasal dari glomerulus pada nefropati IgA, vaskulitis renal, dan sebagai komplikasi antikoagulasi. Selain itu juga dapat berasal dari kerusakan tubulus renal sekunder dan *Acute Kidney Injury* (AKI).

Hematuria mikroskopik asimtomatik persisten (*persistent isolated microscopic hematuria*) berasal dari glomerulus, mempunyai prognosis ad malam bermakna dalam studi epidemiologi, yang meningkatkan risiko gagal ginjal tahap akhir. Hal tersebut biasanya disebabkan oleh 4 kausa utama sebagai berikut.

1. Nefropati IgA, yang biasanya berasosiasi dengan hematuria makroskopik dan adanya riwayat keluarga.
2. Sindrom Alport, biasanya disertai tuli, kelainan kornea, dan adanya riwayat keluarga.
3. Glomerulonefritis mesangioproliferatif non deposit IgA.
4. *Thin basement membrane disease*, disertai adanya riwayat keluarga dan pola inheritance autosomal dominan.

EPIDEMIOLOGI

Dibandingkan dengan hematuria mikroskopik, hematuria gros lebih jarang dijumpai pada anak-anak. Ingelfinger⁵ melaporkan 185 dari 12.395 kunjungan atau 1,3 per 1.000 kunjungan ke poli anak menderita hematuria gros. Dari penelitian 10 tahun anak dengan hematuria, Greenfield *et al.* melaporkan bahwa hematuria gros lebih dominan pada anak laki-laki yang berusia diatas 3 tahun. Dari penelitian tersebut dilaporkan 272 dari 342 pasien (80%) adalah anak laki-laki. Dari penelitian tersebut hanya 6% yang berusia kurang dari 3 tahun, 199 (58%) berusia antara 3 sampai 12 tahun, dan 36% berusia antara 13 sampai 20 tahun.⁶

Dodge *et al.* dalam penelitiannya di Texas melaporkan adanya insiden kasus hematuria mikroskopik baru pada anak perempuan berusia 6-12 tahun sebanyak 22 per 1.000 (2,2%), dan 9 per 1.000 (0,9%) pada anak laki-laki. Ditemukan pula bahwa hematuria mikroskopik berkurang sebanyak 50% pada urinealisis ulangan yang dilakukan 2-6 minggu kemudian. Vehaskari *et al.* dari Finlandia menemukan hematuria mikroskopik sebesar 4,1% dari 8.954 anak-anak Finlandia yang berusia 8-15 tahun. Pada suatu uji skrining nasional pada anak-anak sekolah di Jepang yang berusia di atas 13 tahun (1974-1986), prevalensi hematuria mikroskopik sebesar 0,54% pada anak sekolah dasar, dan 0,94% pada anak-anak SMP.³

URINEALISIS

Spesimen urine sebaiknya diambil dari urine pertama setelah bangun tidur, untuk mencegah adanya pengaruh akibat aktivitas fisik dan juga agar dapat menentukan kepekatan urine yang tersimpan dalam buli-buli selama semalam. Sampel urine harus segera diperiksa di laboratorium dan tidak boleh lebih dari 2 jam setelah pengumpulan urine.

Urinalisis rutin biasanya dilakukan dalam 3 langkah pemeriksaan, yaitu pemeriksaan makroskopik urine, analisis kimiawi, dan pemeriksaan mikroskopik sedimen urine.²

1. Pemeriksaan makroskopik urine

Urine segar berwarna kuning pucat sampai kuning tua. Perubahan warna urine dapat disebabkan baik oleh kelainan renal ataupun non-renal. Dapat pula disebabkan oleh zat pewarna makanan, atau obat-obatan. Urine normal biasanya jernih. Keekeruhan dapat disebabkan oleh presipitasi fosfat dalam urine yang alkali, atau asam urat dalam urine yang asam. Adanya leukosit dalam urine dapat pula menyebabkan urine menjadi keruh.^{1,2}

Urine berwarna merah tidak selalu disebabkan oleh eritrosit, oleh karenanya penting melakukan pemeriksaan mikroskopik atau uji dipstik untuk memastikan ada tidaknya eritrosit dalam urine. Urine berwarna merah bukan hematuria, antara lain karena:⁷

1. makanan;
 - a. *beetroot*
 - b. buah yang mengandung antrosianin: *blueberries, plums, ceri*
2. hemoglobinuria, pada hemolisis intravaskular;
3. mioglobinuria, pada rabdomiolisis;
4. kristal urat, sering menimbulkan warna pink pada popok;
5. obat: rifampisin, fenotiazin, desferoksamin, fenodion; dan
6. *inborn errors of metabolism*: porfiria, alkaptonuria.

Hematuria makroskopik atau hematuria gros, adalah hematuria yang tampak dengan mata telanjang. Warna urine tergantung dari lokasi dan tipe kelainan saluran kemih atau ginjal, dapat berwarna merah kecoklatan (atau *coca cola*) atau merah muda. Urine yang berwarna merah kecoklatan (*coca cola-colored urine, smoky urine* atau warna seperti air cucian daging) biasanya disebabkan perdarahan dari saluran kemih atas, yaitu glomerulus. Urine yang berwarna merah muda, biasanya berasal dari perdarahan saluran kemih bawah, buli, dan uretra (*urologic hematuria*). Insiden hematuria gros pada anak-anak yang datang ke UGD sekitar 1,3 per 1.000 kunjungan.⁵



Gambar 1.1 Berbagai tingkat warna merah pada hematuria gros.⁸

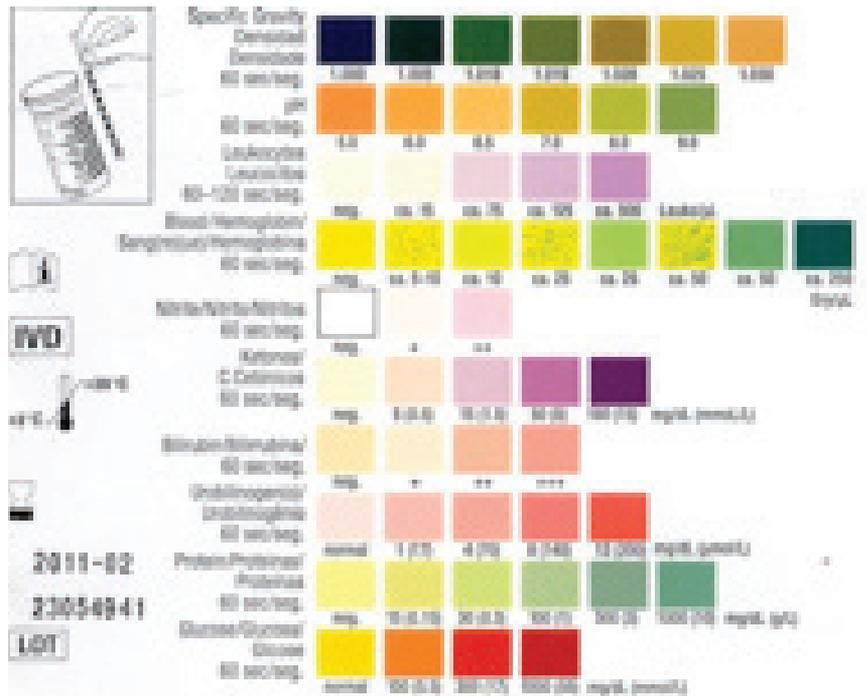
2. Analisis kimiawi

Pemeriksaan kimiawi urine dapat dilakukan dengan uji dipstik yang mampu secara cepat mendeteksi pH, berat jenis, protein, darah, glukosa, keton, urobilinogen, nitrit, dan leukosit esterase.²

Uji dipstik dapat mendeteksi adanya hemoglobin dalam urine. Reaksi timbul karena aktivitas *peroxidase-like* dalam hemoglobin yang mengatalisasi reaksi hidrosiperoksida dengan tetrametilbenzidin yang merubah warna menjadi biru-hijau. Uji dipstik dapat mendeteksi minimal 150 $\mu\text{g/L}$ *free haemoglobin*, yang setara dengan 5-20 sel darah merah per mm^3 urine. Hasil positif palsu terjadi apabila terdapat *oxidizing agent* seperti *household bleach* yang biasanya dipakai untuk mencuci kontainer penampung urine. Hasil negatif palsu terjadi apabila sampel urine mempunyai berat jenis yang tinggi atau terdapat kadar asam askorvik yang tinggi.

Mioglobin juga akan memberikan reaksi positif dengan dipstik. Oleh karena itu, uji dipstik akan memberikan hasil positif pada hematuria, hemoglobinuria (hemolisis intravaskular), atau mioglobinuria (*muscle injury* atau penyakit). Identifikasi adanya sel darah merah pada pemeriksaan mikroskop sedimen urine akan menegakkan diagnosis hematuria. Bila uji dipstik positif tetapi tidak ditemukan sel darah merah berarti kemungkinannya adalah hemoglobinuria atau mioglobinuria. Hasil uji dipstik yang negatif menyingkirkan hematuria. Intensitas warna dievaluasi dengan tabel warna untuk menetapkan derajat

hematuria. Akhir-akhir ini pembacaan dipstik sudah secara otomatis sehingga dapat menghilangkan kesalahan interpretasi.^{2,3}



Gambar 1.2 Uji dipstik urine.⁹

Hematuria merupakan salah satu tanda adanya kelainan pada ginjal dan saluran kemih. Seringkali hematuria tanpa disertai adanya gejala sehingga pemeriksaan urine sangat penting untuk menetapkan ada tidaknya suatu penyakit. Penderita yang berisiko tinggi terjadinya penyakit ginjal, seperti diabetes melitus, perlu menjalani pemeriksaan urine secara rutin, untuk mendeteksi dini adanya penyakit ginjal, agar dapat mencegah progresivitas penyakit menuju penyakit ginjal tahap akhir.¹⁰

3. Pemeriksaan mikroskopik sedimen urine

Adanya keluhan urine berwarna merah harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskop sedimen urine, sebab banyak substansi lain yang dapat memberikan warna merah pada urine, selain untuk menghindari uji dipstik yang positif palsu. Eritrosit dalam jumlah sedikit sering ditemukan pada orang sehat. Jangan lakukan pemeriksaan urine pada orang yang baru berolahraga berat, atau wanita yang sedang menstruasi.³ Kateterisasi uretra atau trauma kandung kemih juga meningkatkan jumlah eritrosit dalam urine.

Sampel urine untuk pemeriksaan mikroskopik sedimen urine dari 10 ml urine segar yang disentrifugasi. Kemudian diambil sedikit sampel sedimen urine dan diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 400 kali.



Gambar 1.3. Bentuk eritrosit dalam urine.¹⁵

Diagnosis hematuria mikroskopik ditegakkan apabila didapatkan 5 atau lebih eritrosit per lapang pandang besar (400x) pada pemeriksaan mikroskop cahaya dari sedimen urine yang telah dipusingkan, dengan kecepatan 2000 rpm selama 5 menit. Hematuria pada orang sehat berkisar antara 3-6%, dan sekitar 5-10% pada pasien dengan penyakit ginjal kronik.¹⁰

Hematuria mikroskopik dikatakan persisten apabila eritrosit tetap terlihat pada 2 atau 3 kali urinealisis dalam kurun waktu 2-3 minggu.^{3,11} Hematuria mikroskopik hampir selalu merupakan masalah kesehatan yang memerlukan rujukan kepada konsultan nefrologi. Hematuria mikroskopik yang terlihat pada 2 sampel atau lebih ditemukan pada 1-2% anak berusia antara 6-15 tahun.¹²

Terdapat 2 bentuk utama eritrosit urine, sebagai berikut.¹³

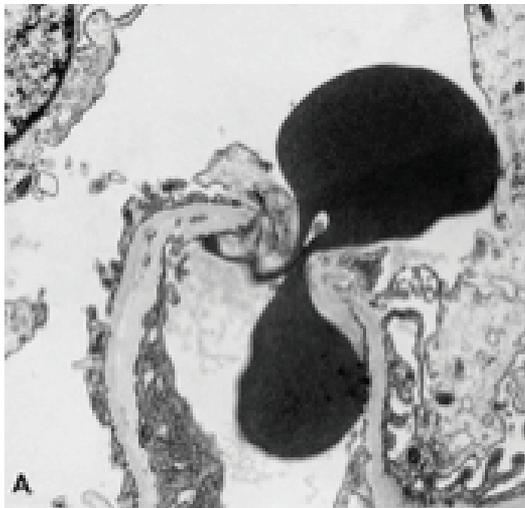
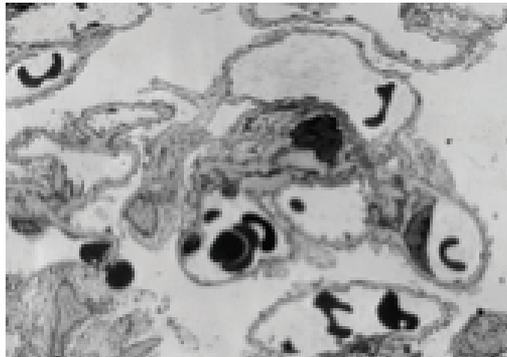
1. Isomorfik, di mana eritrosit terlihat dalam bentuk dan kontur regular yang berasal dari sistem ekskresi urine.
2. Dismorfik, adalah eritrosit yang bentuk dan konturnya iregular yang berasal dari glomerulus. Eritrosit yang masuk ke dalam urine yang berasal dari glomerulus menjadi dismorfik, karena mengalami perubahan osmolar yang cepat dan dramatik selama proses melintasi kapiler glomerulus.

The American Academy of Pediatrics merekomendasikan skrining urinealisis rutin pada saat anak masuk sekolah (usia 4-5 tahun), dan sekali saat remaja (usia 11-21 tahun).¹¹

PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS HEMATURIA

Apabila Sawar Filtrasi Glomerulus (SFG) mengalami kerusakan, misalnya pada glomerulonefritis, protein dan darah akan tampak dalam urine. Apabila sawar melemah tetapi masih intak, sel darah merah akan terlihat dalam urine tanpa protein dan laju filtrasi glomerulus normal. Hal ini disebut sebagai hematuria mikroskopik asimtomatik atau yang dikenal dengan istilah *isolated microscopic hematuria*.⁴

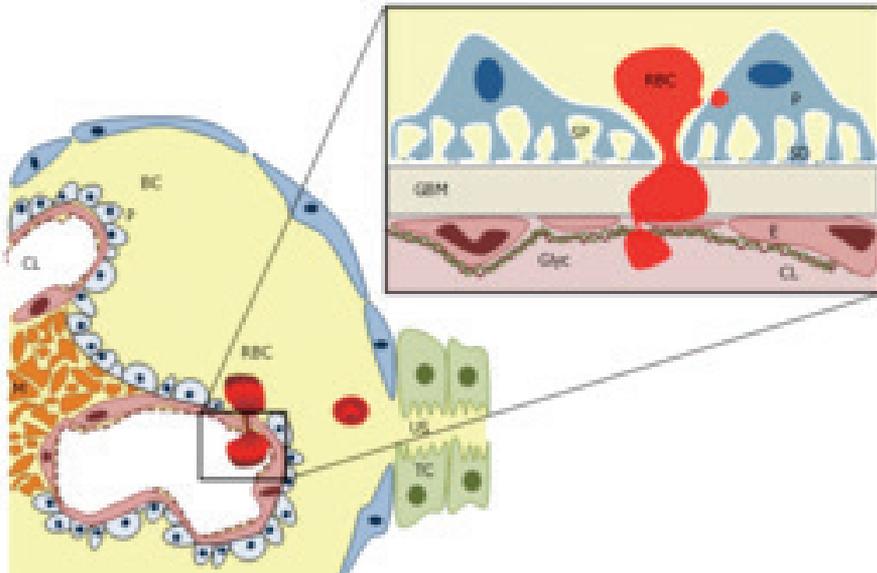
Sel darah merah akan terjepit dan terperas saat melintasi fenestra sel endotel sebelum masuk ke ruang Bowman. Pada saat masuk ke dalam tubulus, sel darah merah tersebut terbenam dalam uromodulin (protein Tamm-Horsfall) yang akan tampak dalam urine sebagai toraks sel darah merah. Sel darah merah akan mengalami kerusakan ketika terjepit dalam barrier filtrasi glomerulus sehingga dalam urine akan terlihat dismorfik. Secara kebetulan proses melintasnya sel darah merah melalui sawar filtrasi glomerulus terlihat saat dilakukan pemeriksaan mikroskop elektron dari sampel biopsi seorang pasien.



Gambar 1.4. Eritrosit melintasi kapiler glomerulus.¹⁴

Seorang wanita berusia 22 tahun dengan *thin glomerular basement membrane disease* dilakukan biopsi ginjal oleh Collar *et al.* untuk investigasi adanya hematuria mikroskopik persisten. Tidak ditemukan adanya hematuria makroskopik, tidak ada proteinuria dan kreatinin serum dalam batas normal. Tidak ada riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, dan tidak ditemukan adanya ketulian.¹⁵ Semua glomerulus tampak normal pada pemeriksaan mikroskop cahaya dan pada pemeriksaan mikroskop imunofluoresensi tidak ditemukan adanya immunoglobulin maupun komplemen. Pada pemeriksaan

mikroskop elektron terlihat dinding kapiler lebih tipis dari normal. Dalam sebuah lumen kapiler, tampak sebuah sel darah merah yang hampir terbelah dua oleh membran basal glomerulus.



Gambar 1.5. Eritrosit melintasi barier filtrasi glomerulus¹⁷

Defek molekul spesifik yang menyebabkan berbagai kelainan genetik pada ginjal, diduga sebagai penyebab terjadinya hematuria. Kelainan genetik yang berasal dari kerusakan SFG akan menyebabkan kerapuhan struktur glomerulus (sindrom Alport, *Thin Basement Membrane Nephropathy*), dan deposisi bahan toksik dalam glomerulus (*storage disorders*).¹⁶

Hematuria merupakan gejala khas beberapa penyakit glomerulus, yang selama ini tidak pernah dihubungkan dengan gangguan fungsi ginjal. Namun dalam dekade terakhir ini, banyak laporan yang membuktikan adanya prognostik negatif yang timbul akibat hematuria mikroskopik maupun makroskopik. Vivante *et al.* melaporkan hematuria mikroskopik asimtomatik (*isolated microscopic hematuria*) pada 1 juta remaja, yang ternyata secara bermakna berkorelasi dengan peningkatan risiko gagal ginjal tahap akhir dalam *follow up* selama 22 tahun. Juga dilaporkan hematuria glomerular persisten pada ginjal donor ternyata berkaitan dengan peningkatan risiko

proteinuria dan progresi penyakit ginjal pada 2-3 tahun setelah donasi. Sebanyak 30% pasien IgAN dengan hematuria mengalami Gangguan Ginjal Akut (GgGA, AKI).¹⁶

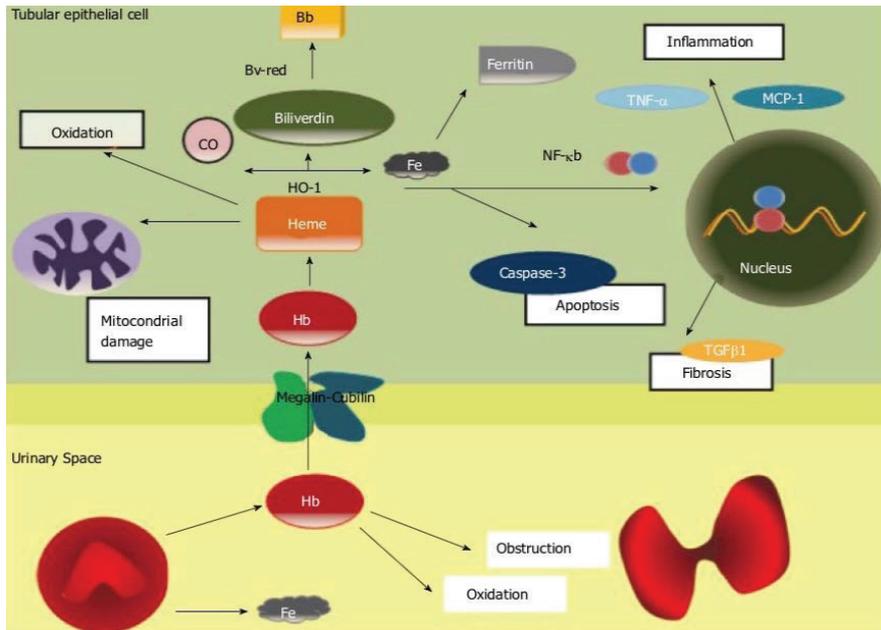
Mekanisme terjadinya kerusakan ginjal disebabkan karena bahan toksik pada tubulus oleh Hb, heme, Fe, dan molekul lain yang dikeluarkan oleh eritrosit yang mengalami kerusakan. Eritrosit ketika melintasi BFG mengalami distorsi sehingga sitoskeleton eritrosit ruptur. Akibatnya, molekul-molekul yang semula berada normal dalam sitoplasma eritrosit, terlepas ke dalam ruang urine, yaitu Hb, heme, Fe, dan lain-lain. Hb tertarik masuk ke dalam sel epitel tubulus oleh kompleks megalin-cubilin. Dalam sel epitel yang teroksidasi, heme mengalami disosiasi menjadi heme dan globin. Heme oksigenase-1 (HO-1) mengatalisis heme menjadi biliverdin, Fe, dan karbon monoksida. Bilirubin reduktase mengkonversi biliverdin dalam bilirubin, dan Fe disimpan dalam bentuk feritin.

Heme bebas juga sangat toksik dalam plasma dan dalam membran intraseluler, heme dapat mengoksidasi lipid, denaturasi protein, dan merusak integritas sel. Dalam jumlah besar, heme merupakan sumber Fe yang mendorong terjadinya *oxidant injury* setelah jejas hipoksik dan nefrotoksik. Secara tidak langsung, heme juga menginduksi jejas renal melalui efek proinflamasi, mengaktifkan kemokin. Heme dari hemoglobin juga menurunkan availabilitas *nitric oxide*, meningkatkan vasokonstriksi intrarenal dan iskemia.

Adanya eritrosit dismorfik dengan bentuk dan kontur yang iregular dalam urine adalah patognomonis dari hematuria glomerular yang mengindikasikan adanya pelepasan eritrosit dari kapiler glomerulus ke dalam ruang urine. Oleh karena itu hematuria glomerulus merupakan petanda adanya disfungsi dan kerusakan SFG.

SFG mempunyai struktur yang sangat kompleks dan spesifik. SFG hanya permeabel terhadap air dan solut plasma yang berukuran kecil dan menengah. BFG sangat selektif terhadap protein dan molekul yang lebih besar berdasarkan ukuran dan berat molekulnya. SFG terdiri dari 5 komponen utama, yaitu:

1. lapisan permukaan endotel yang mengandung glikosaminoglikan yang melapisi permukaan endotel dan fenestra,
2. sel endotel,
3. membran basal glomerulus,
4. podosit yang mempunyai jonjot (*tonjolan kaki/foot processus*) dan *slit diaphragms*, dan
5. ruang subpodosit, yaitu suatu ruang di antara sel podosit dan jonjot.



Gambar 1.6. Jejas ginjal karena hematuria dalam sel tubulus¹⁶

Dalam suasana fisiologik, endotel dengan fenestranya yang berukuran 50-100 nm mampu menahan eritrosit yang berukuran 100 kali lebih besar. Adanya kelainan atau kerusakan pada komponen BFG akan memudahkan eritrosit menembus SFG.

SFG yang rapuh dan mudah pecah akan menyebabkan terjadinya perdarahan glomerulus. Beberapa faktor yang diduga berperan dalam terjadinya proses patogenesis tersebut adalah:

1. Perubahan genetik komponen SFG mengakibatkan struktur SFG menjadi lebih rapuh dan mudah pecah.
2. Terjadi penimbunan molekul toksik abnormal dalam SFG.
3. Respons inflamasi yang berlanjut, seperti terjadi pada penyakit autoimun, infeksi, dan glomerulonefritis primer.

PENUTUP

Dalam klinis praktis untuk mempermudah penegakan diagnosis dan manajemen, hematuria dapat dikategorikan menjadi:¹⁷

1. hematuria makroskopik (hematuria gros),
2. hematuria mikroskopik simtomatik,
3. hematuria mikroskopik asimtomatik (*isolated microscopic hematuria*), dan
4. hematuria mikroskopik asimtomatik dengan proteinuria.

Hematuria makroskopik (hematuria gros)

Dalam populasi anak-anak, hematuria gros jarang dijumpai. Prevalensi hematuria gros dalam suatu *review* retrospektif yang dilakukan di UGD di Amerika Serikat sebesar 0,13%, dengan rincian etiologi sebagai berikut.⁵

1. Penyebab jelas (56%), yaitu infeksi saluran kemih (26%), iritasi perineal (11%), trauma (7%), stenosis meatus dengan ulserasi (7%), gangguan koagulasi (3%), dan batu saluran kemih (2%).
2. Penyebab tidak jelas dan memerlukan pemeriksaan penunjang lebih lanjut (44%), yaitu hematuria gros berulang (5%), nefritis akut (4%), obstruksi *uretero-pelvic junction* (1%), sistitis, epididimitis, tumor (<1%), infeksi saluran kemih yang tidak terbukti, diduga adenovirus sebagai penyebabnya (23%), dan tidak diketahui penyebabnya (9%).

Akhir-akhir ini banyak dilaporkan adanya korelasi antara hematuria gros dengan hiperkalsiuria dan hiperurikosuria. Pasien tersebut biasanya menunjukkan hematuria gros asimtomatik, atau disertai gejala infeksi saluran kemih, yaitu nyeri perut, disuria, frekuensi, dan urgensi. Sebagian besar pasien mempunyai riwayat keluarga dengan urolitiasis. Berdasarkan informasi tersebut, maka pemeriksaan anak-anak dengan hematuria gros haruslah dilakukan anamnesis yang lebih teliti termasuk riwayat keluarga, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang antara lain, urinealisis, kultur urine, rasio kalsium kreatinin urine (Ca/Cr), darah lengkap, komplemen C3, dan USG ginjal.

Hematuria mikroskopik simtomatik

Hematuria mikroskopik simtomatik adalah apabila seorang anak datang dengan gejala-gejala klinis atau kelainan fisik bersamaan dengan keluhan hematuria mikroskopik. Gejala klinis dapat berupa gejala-gejala umum (demam, malaise, nyeri perut, hipertensi, sembab, dan lain sebagainya), gejala-gejala non spesifik saluran kemih (ruam, purpura, artritis, ikterus, gejala respiratori, gastrointestinal dan lain sebagainya), atau gejala spesifik saluran kemih (disuria, stranguria, polakisuria, enuresis, dan lain sebagainya). Gejala-gejala tersebut berkaitan dengan berbagai kelainan yang luas, antara lain,

infeksi (ginjal atau non-ginjal), gangguan imunologi, kelainan glomerulus atau intestinal, kelainan saluran kemih bawah, batu, tumor, penyakit vaskular, akut abdomen, gangguan hematologi, obat-obatan, dan lain sebagainya. Atau berkaitan dengan beberapa kelainan yang berhubungan dengan penyakit ginjal antara lain, glomerulonefritis akut, infeksi saluran kemih, hematuria familial (*benign recurrent hematuria, progressive hereditary nephritis*), purpura Henoch-Schönlein, lupus eritematosus sistemik, hipertensi, hiperkalsiuria, dan urolitiasis.

Hematuria mikroskopik asimtomatik (isolated microscopic hematuria)

Prevalensi hematuria mikroskopik asimtomatik berkisar antara 0,4-4,1% tergantung kriteria yang dipakai. Dalam suatu penelitian epidemiologik oleh Ingelfinger di Galveston county, Amerika Serikat terdapat hematuria pada anak sekolah sebesar 4% (dengan batasan eritrosit 5-10/lpb) pada 1 kali pemeriksaan.⁵ Bila pemeriksaan tersebut dilanjutkan sampai 3 kali, hematuria persisten berkurang menjadi sekitar 1%. Berdasarkan data tersebut, apabila ditemukan seorang anak dengan hematuria mikroskopik asimtomatik, perlu dilakukan pemeriksaan ulangan dalam waktu 2-3 minggu kemudian. Dari hematuria persisten tersebut dalam jangka waktu 1 tahun turun menjadi 37%, berarti 63% anak yang mengalami hematuria persisten telah sembuh dalam waktu 1 tahun. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Vehaskari, yaitu dari 8.954 anak Finlandia, hematuria persisten hanya tinggal 32% setelah *follow up* selama 4-6 bulan.¹² Dan setelah 5 tahun, hematuria persisten tersebut tinggal 7,6%. Dari penelitian tersebut tidak ditemukan adanya kelainan ginjal yang jelas. Namun demikian, anak dengan hematuria mikroskopik asimtomatik haruslah di *follow up* sekurang-kurangnya selama 2 tahun. Bila dalam *follow up*, hematuria berubah menjadi makroskopik, atau timbul proteinuria atau piuria, maka pasien sudah tidak masuk dalam kategori hematuria mikroskopik asimtomatik lagi, dan harus segera di work up lebih lanjut. Apabila dalam *follow up* selama 2 tahun hematuria tetap asimtomatik, dicari kemungkinan adanya hiperkalsiuria idiopatik, riwayat keluarga dengan urolitiasis, atau hematuria familial (*thin basement membrane disease, sindrom Alport*).

Hematuria mikroskopik asimtomatik dengan proteinuria

Hematuria mikroskopik asimtomatik dengan proteinuria (>50 mg/dL) dalam 3 kali pemeriksaan berturut-turut, dari studi Galveston, hanya ditemukan prevalensi sebesar 64/100.000 anak sekolah (0,06%). Dalam *follow up* selama 5 tahun, 50% mengalami kesembuhan.⁵

Sebuah penelitian di Finlandia melaporkan 16% pasien hematuria juga disertai proteinuria (minimal >25 µg/ml, atau Albustix >1+, atau > 6 mg/jam/m²). Setelah 4-6 bulan kemudian protein menghilang pada 35% atau 6 dari 17 anak. Dari hasil pemeriksaan patologi anatomi, ditemukan hanya ada 2 dari

6 anak tersebut yang menunjukkan penyakit glomerulus. Tidak satupun dari proteinuria tersebut dapat menghilang secara spontan, dan kesemuanya berpotensi menderita penyakit ginjal.¹² Adanya proteinuria, menunjukkan dugaan adanya penyakit gomerulus, meskipun tidak menutup kemungkinan adanya penyakit tubulointerstisial yang juga menunjukkan hematuria dengan proteinuria. Besarnya jumlah protein dalam urine dapat dihitung secara kualitatif dengan cara melihat rasio protein terhadap kreatinin dalam urine sewaktu, atau secara kuantitatif mengukur jumlah protein dalam volume urine dalam waktu tertentu. Bermaknanya keterlibatan ginjal berkorelasi langsung dengan jumlah protein yang diekskresi. Hematuria mikroskopik asimtomatik dengan proteinuria hampir pasti disebabkan oleh penyakit ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pradhan M, S. KB. Evaluation of hematuria. Dalam: Kaplan BS, Meyers KEC, Editors. *Pediatric Nephrology and Urology*. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 95–102.
2. Schwartz GJ. Urinealysis. Dalam: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, Editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. Edisi 3. Boca Raton: CRF Press; 2017. p. 31–43.
3. Kher KK, Moxey-Mims M. Hematuria and proteinuria. Dalam: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, Editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. Edisi 3. Boca Raton, 2017: CRC Press. p. 127–50.
4. Rayner H, Thomas M, Milford D. Test the urine: understanding hematuria, proteinuria, and urinary infection. Dalam: Rayner H, Thomas M, Milford D, Editors. *Understanding Kidney Disease*. Heidelberg: Springer; 2016. p. 133–59.
5. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977; 59:557–61.
6. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten year review. *Urology*. 2007; 69:166–9.
7. Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Webb NJA. Patient assessment. Dalam: Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Webb NJA, editor. *Paediatric Nephrology*. Edisi 2. Oxford: Oxford University Press; 2012
8. Arti di Balik Warna Air Seni dan Tinja Manusia, Tanda Bahaya? [internet] Diunduh dari: <https://www.liputan6.com/global/read/2566110/arti-di-balik-warna-air-seni-dan-tinja-manusia-tanda-bahaya>. Diunduh pada tanggal 5 Maret 2018.
9. Nurrahmah S. Urinealisis [internet]. Diunduh dari: <http://sistinurrahmah.blogspot.co.id/2013/11/urinealisis.html> Diunduh pada tanggal 5 Maret 2018.

10. Jayne D, Yiu V. Hematuria and proteinuria. Dalam: Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS, Perazella MA, Tonelli M, Editors. National Kidney Foundation's Primer On Kidney Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014 p. 42–50.
11. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am* 2004; 31:559–73.
12. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Ped.* 1979; 95:676–84.
13. Kazi SN, Benz RL. Work-up of hematuria. *Prim Care Clin Office Pract.* 2014; 41:737–48.
14. Owen R. Urinalysis [internet]. Diunduh dari: http://slideplayer.com/slide/6096188/#.WtBFDF3WuH0.google_plusone_share Diunduh pada tanggal 5 Maret 2018.
15. Collar JE, Ladvá S, Cairns TDH, Cattell V. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int.* 2001; 59:2069–72.
16. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M, Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol.* 2015; 4:185–95.
17. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:65–72.

PENDEKATAN DIAGNOSIS HEMATURIA PADA ANAK

Ninik Asmaningsih Soemyarso

PENDAHULUAN

Hematuria pada anak merupakan keadaan yang membuat orang tua merasa khawatir dan membawa anaknya berobat.¹ Hematuria dapat terjadi akibat kelainan ginjal atau bukan kelainan ginjal, kelainan glomerulus atau non glomerulus, dapat bersifat sementara mengikuti infeksi virus atau menetap. Anak dengan hematuria mikroskopik penyebab utamanya adalah penyakit ginjal, sedangkan pada orang dewasa penyebab terbanyak adalah keganasan.^{2,3} Oleh karena itu, anak dengan hematuria baik mikroskopik maupun makroskopik perlu mendapat perhatian serius. Di negara maju skrining pemeriksaan urine pada anak sudah lama dilakukan. Di Taiwan, *Chinese Foundation of Health* telah melakukan skrining sejak tahun 1990, menemukan banyak anak dengan hematuria mikroskopik.^{2,4-6}

Angka kejadian hematuria makroskopik dan mikroskopik berbeda. Secara keseluruhan angka kejadian hematuria 5-6% dari populasi umum dan ditemukan berkisar 4% dari skrining anak sekolah. Pada umumnya evaluasi lebih lanjut anak dengan hematuria yang dideteksi dari skrining tidak ditemukan kelainan atau normal. Sedangkan hematuria karena gangguan glomerulus ditemukan kurang dari 10%.⁷

Beberapa pemeriksaan diperlukan untuk menegakkan diagnosis, yaitu riwayat penyakit; pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yaitu laboratorium, radiologi dan sistoskopi, untuk mencari penyebab hematuria pada anak maupun dewasa. Pada anak evaluasi hematuria perlu dilakukan dengan teliti untuk mengetahui penyebab dan menegakkan diagnosis hematuria. Pada anak tidak jarang kondisi yang sudah baik dapat kambuh kembali.² Tujuan penulisan makalah ini untuk mengevaluasi diagnosis dan penyebab hematuria pada anak.

DEFINISI

Hematuria bila ditemukan darah dalam urine, baik mikroskopik atau hematuria gros. Hematuria bila terdapat jumlah sel darah merah (SDM) lebih dari $5/\mu\text{L}$ dari *fresh midstream* sampel urine tanpa sentrifugasi atau >3 SDM/lapangan pandang dari 10 ml *fresh midstream* urine dengan sentrifugasi.⁷⁻⁹ Hematuria gros adalah adanya darah dalam urine yang menyebabkan perubahan warna urine menjadi kemerahan, merah muda, dan kecokelatan.^{1,8,10,11}

EPIDEMIOLOGI

Hematuria Makroskopik (gross)

Angka kejadian hematuria gros berkisar 0,13% sedang angka kejadian hematuria mikroskopik 0,5–2%.⁸ Hematuria dengan warna merah muda menggambarkan jumlah darah yang sedikit dan jarang karena kelainan pada glomerulus. Sedangkan hematuria dengan warna merah gelap atau kecokelatan menggambarkan kelainan pada glomerulus. Hematuria akibat perdarahan dari pembuluh darah atau perdarahan dari saluran kemih, warna urine merah terang atau merah seperti buah ceri. Urine warna merah, merah muda atau kecokelatan biasanya disebabkan karena obat-obatan, makanan, pigmen atau toksin.¹¹

Beberapa penelitian mendapatkan hematuria gros ditemukan pada infeksi saluran kemih (14–50%), iritasi uretra atau perineal (11–18%), kelainan kongenital (13%), trauma (7%), nefritis akut (4%), koagulopati (3%), nefrolitiasis (2-5%), dan hiperkalsiuria (9%).¹¹

Hematuria Mikroskopik

Hematuria mikroskopik asimtomatik ditemukan pada 0,41% sampai 4% anak usia sekolah. Hiperkalsiuria ditemukan sebanyak 11% sampai 30%, sedang penyebab lain yang tersering adalah nefropati immunoglobulin A (IgA), *sickle cell*, glomerulonefritis pasca infeksi, nefrolitiasis, trauma, *exercise*, purpura Henoch-Schoenlein. Sekitar 30-80% tidak diketahui diagnosisnya.^{2,11,12}

Hematuria asimptomatik disertai proteinuria, ($>$ positif 1 atau $>100\text{mg/dl}$) angka kejadian berkisar 0,06-0,7% pada anak usia sekolah.¹¹ Pada pemeriksaan skrining ditemukan hematuria mikroskopik 0,41% bila dilakukan pemeriksaan 4 sampel urine tiap anak. Bila pemeriksaan dilakukan 5 sampel urine tiap anak diperoleh 0,32% pada anak perempuan sedang 0,14% anak laki laki.^{7,12,13}

PATOFISIOLOGI

Darah dalam urine dapat berasal dari jaringan ginjal misalnya glomerulus, tubulus dan interstisial ginjal, atau dari saluran kemih ureter, kandung kemih dan uretra.^{7,11} Patofisiologi hematuria tergantung dari mana asal hematuria. SDM yang berasal dari glomerulus berbentuk dismorfik dengan bentuk bermacam-macam, serta terdapat bentukan torak dan proteinuria. SDM masuk ke dalam rongga urine karena gangguan pada penghalang filtrasi glomerulus. Keadaan ini terjadi karena gangguan pada dinding kapiler glomerulus. SDM dapat terperangkap oleh mukoprotein Tamm-Horsfall, sehingga membentuk torak (*casts*). Adanya torak merupakan tanda spesifik bahwa hematuria karena kelainan glomerulus. Namun demikian torak tidak selalu ada pada kelainan pada glomerulus dengan hematuria.^{14,15}

Hematuria tanpa proteinuria atau *casts* disebut hematuria *isolated*. Hematuria *isolated* lebih mengarah pada kelainan ekstrarenal, walau kelainan pada glomerulus juga dapat terjadi hematuria *isolated*. Hematuria karena kelainan uroepitel misalnya iritasi, inflamasi, dan SDM dalam urine berbentuk normal. SDM berasal dari luar glomerulus berbentuk isomorfik. Untuk membedakan bentuk SDM dalam urine perlu dilakukan pemeriksaan mikroskopik urine.^{7,14}

ETIOLOGI

Hematuria dapat disebabkan oleh beberapa keadaan, baik kelainan pada ginjal maupun kelainan di luar ginjal. Beberapa penyebab hematuria, yaitu:^{7,11,16}

1. Penyakit glomerulus
 - a. Hematuria gros berulang, yaitu nefropati IgA, *benign familial hematuria*, sindrom Alport.
 - b. Glomerulonefritis pasca streptokokus.
 - c. Glomerulonefritis membranoproliferatif.
 - d. Lupus eritematosus sistemik.
 - e. Nefropati membranosa.
 - f. *Rapidly progressive glomerulonephritis*, purpura Henoch Schönlein, penyakit Goodpasture.
2. Kelainan pada interstisial dan tubulus
 - a. Pielonefritis akut, nefritis interstisial akut, tuberkulosis.
3. Kelainan hematologi

- a. Penyakit *sickle cell*, kelainan koagulopati, von Willebrand, trombosis vena renalis, trombositopenia.
- 4. Kelainan pada saluran kemih
 - a. Infeksi karena bakteri atau virus pada saluran kemih, batu ginjal, hiperkalsiuria.
- 5. Kelainan bentuk ginjal dan saluran kemih
 - a. Kelainan bawaan, ginjal polikistik.
- 6. Obat-obatan
 - a. Aminoglikosida, amitriptilin, anti konvulsan, aspirin, koumadin, siklofosamid, diuretik, penisilin, torazin.
- 7. Trauma, tumor dan *exercise*

EVALUASI HEMATURIA

Deteksi SDM dalam urine dapat dilakukan melalui pemeriksaan:

1. dipstik atau tes celup urine, dan
2. mikroskopik urine.

Pemeriksaan Tes Celup Urine

Tes celup atau dipstik cukup sensitif untuk mendeteksi SDM dalam urine dengan sensitifitas 100% dan spesifisitas 99% untuk mendeteksi adanya:⁹

- a. Pada pemeriksaan tes celup urine terjadi reaksi oksidasi dari enzim hemoglobin peroksidase dengan *chromagen tetramethylbenzidine* pada dipstik yang menghasilkan warna hijau-kebiruan.
- b. Dipstik sangat sensitif dan dapat mendeteksi 150 µg/L hemoglobin atau 1–5 SDM/lapangan pandang atau 5–10 SDM/µL.
- c. Jarang ditemukan positif palsu atau negatif palsu.
- d. Beberapa penyebab positif palsu:
 - Hemoglobinuria
 - Mioglobinuria
 - Adanya bahan dalam urine yg menyebabkan proses oksidasi (hipoklorit, peroksidase yang dihasilkan oleh bakteri).

Pemeriksaan Mikroskopik Urine

Pemeriksaan mikroskopik sangat penting untuk menegakkan diagnosis dan evaluasi hematuria. Bisa terjadi hasil negatif palsu bila urine bersifat alkali atau berat jenis sangat rendah.⁹

Sebelum mengawali evaluasi hematuria, perlu dilakukan anamnesis dengan cermat. Evaluasi anak hematuria diawali dengan memperhatikan warna urine penderita. Warna urine seperti teh, kecokelatan atau seperti

coca cola mengarah pada penyakit glomerulus, yaitu glomerulonefritis pasca infeksi, glomerulonefritis membranoproliferatif, *rapid progressive glomerulonephritis*, nefropati IgA, purpura Henoch Schönlein nefritis, sindrom hemolitik uremik. Gejala pada penyakit glomerulus biasanya disertai dengan proteinuria, hipertensi atau oligouria/anuria.^{3,7,10}

Anak dengan hematuria warna urine merah terang mengarah pada perdarahan saluran kencing antara lain karena batu saluran kemih, tumor, trauma, hidronefrosis, sistitis, infeksi saluran kemih, skistosomiasis, tuberkulosis, *sickle cell*, anomali vaskular, polip, koagulopati, trombosis arteria atau vena ginjal, terminal hematuria (uretroragia), dan penyakit ginjal polikistik.⁷

Pada anak dengan hematuria asimtomatik, perlu dilakukan tes celup urine ulangan dan secara mikroskopik dua kali dalam jangka waktu dua minggu. Bila hasil tes celup urine ulangan tidak ditemukan hematuria, tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan. Namun bila ditemukan hematuria menetap pada dua atau tiga kali pemeriksaan secara berturut-turut, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut. Tes penapisan atau *screening* yang dilakukan di sekolah sering mendapatkan hematuria asimtomatik atau tanpa gejala. Beberapa keadaan sering dihubungkan dengan hematuria asimtomatik, yaitu hematuria familial atau sering disebut *thin glomerular basement membrane nephropathy* merupakan kelainan yang sering ditemukan pada anak dengan hematuria tanpa gejala. Kelainan lain adalah hiperkalsiuria idiopatik, nefropati IgA dan sindrom Alport. Pada umumnya hematuria asimtomatik tanpa disertai gangguan fungsi ginjal, proteinuria, hipertensi maupun proteinuria bersifat ringan (*benign*) dan tidak memerlukan pemeriksaan biopsi ginjal. Sedang hematuria asimtomatik yang disertai proteinuria harus dievaluasi secara ketat oleh karena risiko terjadi gangguan fungsi ginjal.^{3,7}

PENGAMBILAN SAMPEL URINE

Pengambilan sampel urine perlu memperhatikan beberapa keadaan karena dapat memengaruhi interpretasi hasil:⁷

1. Sebelum mengambil sampel urine, hindari aktivitas fisik berlebihan misalnya olahraga dengan aktivitas fisik berat, misalnya lari, sepak bola dan lainnya, minimal 3 hari sebelum pemeriksaan.
2. Pada anak perempuan, hindari pemeriksaan urine saat mensturasi untuk menghindari kontaminasi darah ke dalam urine.
3. Dianjurkan pemeriksaan urine saat bangun tidur atau kencing kedua setelah bangun tidur.
4. Pengambilan sampel urine pada neonatus atau anak lebih kecil disarankan secara supra pubik atau kateterisasi urine. Pada anak lebih besar dengan cara porsi tengah.

5. Sebelum pengambilan sampel urine, daerah perianal harus dibersihkan terlebih dahulu, dan sampel urine diambil sekitar 10–15 ml.
6. Sebelum pengambilan sampel porsi tengah, seharusnya daerah labia atau kulit sekitar glans penis harus dibersihkan dan dikeringkan.
7. Sampel urine dapat disimpan pada suhu 2–8°C bila tidak segera diperiksa karena dapat menyebabkan lisis beberapa elemen misalnya leukosit. Beberapa bahan yang dapat menjaga agar sampel urine tidak berubah adalah formaldehid, glutaraldehid, CellFIX (*formaldehyde based fixative*), dan tabung mengandung *lypophilized borate-formate-sorbitol*.

Warna urine normal warna urine kuning pucat sampai kuning pekat tergantung kadar *urochrome* dalam urine. Beberapa keadaan yang menyebabkan perubahan warna urine, tercantum pada tabel 1.⁷

Tabel 2.1 Penyebab perubahan warna urine⁷

Warna	Penyebab
Urine kuning gelap atau jingga	<ul style="list-style-type: none"> • Urine pekat normal • Obat seperti rifampisin
Urine cokelat gelap atau hitam	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bile pigments, methemoglobinemia alanine</i> • Cascara • Alkaptonuria resorsinol • Asam homogentisat • Melanin • Timol • Tirosinosis
Urine merah atau merah muda	<ul style="list-style-type: none"> • SDM (hematuria) • hemoglobin (hemoglobinuria) • mioglobin (mioglobinuria) • porfirin urat dalam konsentrasi tinggi • makanan (<i>beetroot, blackberries</i>, pewarna merah) • obat (benzene, klorokuin, desferoksamin, fenazopiridin, fenolftalein)

Eritrosit dalam urine kemungkinan berbentuk isomorfik, yaitu berbentuk regular atau homogen. Eritrosit berbentuk isomorfik ini berasal dari saluran kemih. Sedangkan bila bentuk eritrosit dalam urine dismorfik menunjukkan asal eritrosit dari glomerulus. Hematuria nonglomerular bila >80% bentuk eritrosit isomorfik, sedang hematuria glomerular bila >80% eritrosit berbentuk dismorfik. Kadang ditemukan campuran eritrosit nonglomerular dan

glomerular, disebut *mixed hematuria*. Bila ditemukan sekitar $\geq 40\%$ eritrosit dalam urine berbentuk dismorfik, atau ditemukan bentukan *acanthocyte*, atau ditemukan satu atau lebih bentukan torak sel eritrosit maka dapat disimpulkan eritrosit dalam urine tersebut berasal dari glomerulus.⁷

BEBERAPA PENYAKIT YANG MENYEBABKAN HEMATURIA

Glomerulonefritis Pasca Streptokokus

Glomerulonefritis pasca Streptokokus (GNAPS) merupakan penyebab terpenting hematuria baik mikroskopik maupun makroskopik. Infeksi GNAPS lebih sering ditemukan di negara sedang berkembang dari pada negara maju karena fasilitas kesehatan di negara maju lebih baik. GNAPS didahului infeksi yang terjadi beberapa hari sebelumnya, yaitu panas disertai nyeri menelan. Bila penyebab infeksi Streptokokus dari kulit, butuh waktu lebih lama untuk timbul gejala glomerulonefritis akut. Manifestasi klinis berupa gejala klasik, yaitu sindrom nefritik akut terdiri dari hematuria, bengkak, hipertensi, proteinuria, dan azotemia. Gejala hematuria ditemukan pada semua penderita GNAPS, namun hematuria gros ditemukan pada sekitar 30% kasus. Bengkak ditemukan sekitar 80-90% kasus. Pemeriksaan yang diperlukan antistreptolisin O (ASO), komplemen C3, pemeriksaan panel streptozim meliputi anti DNase, ASO, antihialuronidase, dan antistreptokinase. Pada beberapa kasus ditemukan kadar faktor rematoid, anti C1q antibodi, dan ANCA meningkat.^{7,11}

Pemeriksaan urine ditemukan hematuria dismorfik, bentukan torak eritrosit, dan proteinuria. Kadar ureum dan kreatinin dapat normal atau meningkat. Kebanyakan kasus hematuria dan proteinuria membaik setelah beberapa minggu, namun demikian hematuria mikroskopik dapat menetap sampai 2 tahun.⁷

Famillial Benign Essential Hematuria (FBEH)

FBEH merupakan kelainan bersifat *benign*, menurun dengan gejala mikroskopik hematuria menetap tanpa proteinuria, tidak disertai progresivitas menjadi gagal ginjal terminal (GGT). Gejala mikroskopik hematuria kadang disertai dengan hematuria gros. Pada FBEH ditemukan kelainan pada basal membran glomerulus yang menyeluruh dan kelainan pada kolagen tipe IV.⁷

Thin Basement Membrane Nephropathy (TBMN)

TBMN biasanya bersifat *benign*, namun dapat berlanjut menjadi GGT. TBMN merupakan penyebab hematuria menetap tersering pada anak dan dewasa. Pada TBMN terdapat riwayat keluarga (familial) dengan hematuria. Gejala lain selain hematuria mikroskopik, kadang disertai proteinuria minimal. Fungsi ginjal pada umumnya normal. Gambaran histopatologi terdapat penipisan membran basal glomerulus menyeluruh.^{7,11,17}

Pemeriksaan biopsi dicurigai TBMN bila secara klinis tidak mengarah pada diagnosis nefropati IgA maupun *X-linked* sindrom Alport. TBMN ditemukan berkisar 11% pada kasus TBMN.⁷

Nefropati IgA

Nefropati merupakan kelainan ginjal yang sering ditemukan pada anak. Nefropati IgA awalnya tanpa gejala. Pada umumnya gejala baru muncul beberapa tahun kemudian yaitu hematuria, terjadi setelah menderita infeksi ringan misalnya flu atau radang tenggorok. Pemeriksaan dilakukan bila terdapat gejala hematuria gros setelah infeksi. Diagnosis nefropati IgA ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi, ditemukan timbunan IgA pada mesangial. Prognosis nefropati IgA bervariasi, sekitar 30% dan dapat berakhir menjadi gagal ginjal terminal.^{7,18}

Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi yang sering ditemukan pada anak. ISK ditemukan berkisar 7,8% pada anak perempuan dan 1,6% anak laki laki. ISK pada anak tidak jarang disertai dengan gejala hematuria, di samping gejala ISK lainnya, misal nyeri kencing, sering kencing, sakit bila kencing atau gejala sistemik misalnya demam, mual, dan muntah. Diagnosis ISK ditegakkan dengan melakukan biakan urine.^{7,11}

Trauma Abdomen

Trauma abdomen tidak jarang menyebabkan hematuria pada anak. Bila ada riwayat trauma abdomen dan pemeriksaan urine ditemukan sel darah merah >50 SDM/lapangan pandang perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut misalnya *CT scan* abdomen.^{7,11}

Purpura Henoch Schönlein

Purpura Henoch Schönlein (PHS) merupakan kelainan akibat inflamasi pada pembuluh darah kecil. Pembuluh darah yang sering mengalami inflamasi adalah pada kulit, saluran cerna, ginjal, dan sendi. Inflamasi pada pembuluh darah kulit menyebabkan kebocoran pada dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan gejala karakteristik, yaitu timbulnya *palpable purpura*. Pembengkakan dan kebocoran dinding pembuluh darah di saluran cerna menyebabkan kolik abdomen, berak darah, sedangkan inflamasi pembuluh darah ginjal menyebabkan gejala hematuria sampai terjadinya proteinuria. PHS dengan manifestasi pada ginjal disebut purpura Henoch Schönlein nefritis (PHSN). PHS sering ditemukan pada anak usia 2-11 tahun, sedangkan PHSN sering ditemukan pada usia 4-5 tahun. Prognosis PHSN tergantung beratnya gangguan pada ginjal. Sekitar 2% kasus PHSN berakhir menjadi gagal ginjal terminal.⁷

Nefrokalsinosis

Nefrokalsinosis bila terdapat timbunan kalsium dalam ginjal, biasanya disertai peningkatan kadar kalsium dalam urine. Penyebab tersering nefrokalsinosis adalah pada bayi prematur dan penggunaan furosemid. Gejala yang sering ditemukan adalah kolik abdomen, nyeri kencing, dan mengompol. Hematuria terjadi bila terbentuk batu ginjal.⁷

Tumor

Pada anak, tumor dengan gejala hematuria yang sering ditemukan adalah tumor Wilm dan tumor pada kandung kemih. Tumor Wilm merupakan salah satu tumor yang sering ditemukan pada anak. Tumor Wilm pada awalnya tanpa gejala. Pada fase selanjutnya, perut anak tambah membesar, teraba massa, demam dan disertai dengan gejala hematuria.⁷

Hiperkalsiuria

Peningkatan kadar kalsium dalam urine ini dihubungkan dengan hematuria dan pada umumnya asimtomatik, namun beberapa kasus dapat terjadi urolitiasis. Oleh karena itu pemeriksaan kadar kalsium dalam urine harus dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan terjadi hiperkalsiuria. Mekanisme hematuria pada hiperkalsiuria masih belum jelas diketahui. Hiperkalsiuria idiopati diduga akibat kebocoran atau lepasnya kalsium dari tubulus ginjal atau peningkatan penyerapan kalsium dari saluran cerna. Hematuria dapat terjadi akibat iritasi epitel saluran kemih oleh mikrokalkuli atau akibat nefrokalsinosis.⁷

PENDEKATAN DIAGNOSIS HEMATURIA

Pendekatan diagnosis hematuria bertujuan untuk mengetahui penyebab hematuria. Pendekatan diagnosis diawali dengan anamnesis yang teliti untuk mendeteksi keadaan yang membahayakan anak dengan riwayat hematuria, serta menghindari pemeriksaan berlebihan untuk kasus yang tidak memerlukan evaluasi lanjutan. Riwayat trauma, menstruasi, olahraga berat sebelum terjadi hematuria, riwayat kencing batu, riwayat infeksi saluran nafas atau infeksi kulit sebelumnya, gangguan pendengaran dan menggunakan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS), kalsium, vitamin D, obat tradisional perlu ditanyakan.^{7,10,19}

Selain itu perlu ditanyakan riwayat keluarga dengan hematuria, hipertensi, riwayat penyakit ginjal, hemofilia, *sickle cell*, riwayat cangkok ginjal, dan kateterisasi kandung kemih.⁷

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pasien anak dengan hematuria meliputi pengukuran tekanan darah, suhu tubuh, detak jantung, dan frekuensi pernafasan. Hematuria dengan hipertensi, dan atau proteinuria, perlu pemeriksaan lebih detail untuk menegakkan diagnosis. Bila pasien hematuria mikroskopik dengan tekanan darah normal, tidak ada keluhan dan jumlah produksi urine normal, kemungkinan tidak membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Sedangkan hematuria yang disertai dengan hipertensi dan atau proteinuria perlu pemeriksaan lebih detail untuk mengetahui penyebab hematuria. Hematuria disertai hipertensi, bengkak, dan penurunan produksi urine, harus dievaluasi kemungkinan sindrom nefritik akut.^{7,10}

Pemeriksaan genetalia perlu dilakukan, untuk mendeteksi adanya trauma, laserasi, karena kemungkinan terjadi *child abuse* atau ruda paksa pada anak.²⁰ Adanya gejala demam dengan atau tanpa nyeri daerah kostovertebra, kemungkinan anak dengan infeksi saluran kemih. Bila pemeriksaan fisik ditemukan massa, perlu dipikirkan kemungkinan tumor, hidronefrosis, ginjal multikistik, atau ginjal polikistik. Hematuria gros dengan proteinuria kemungkinan penyebab kelainan glomerulus. Hematuria disertai gejala nyeri sendi, ruam dapat ditemukan pada anak dengan purpura Henoch Schönlein atau lupus eritematosus sistemik. Gejala bengkak yang menyertai hematuria, sering dijumpai pada anak dengan sindrom nefrotik.¹⁰

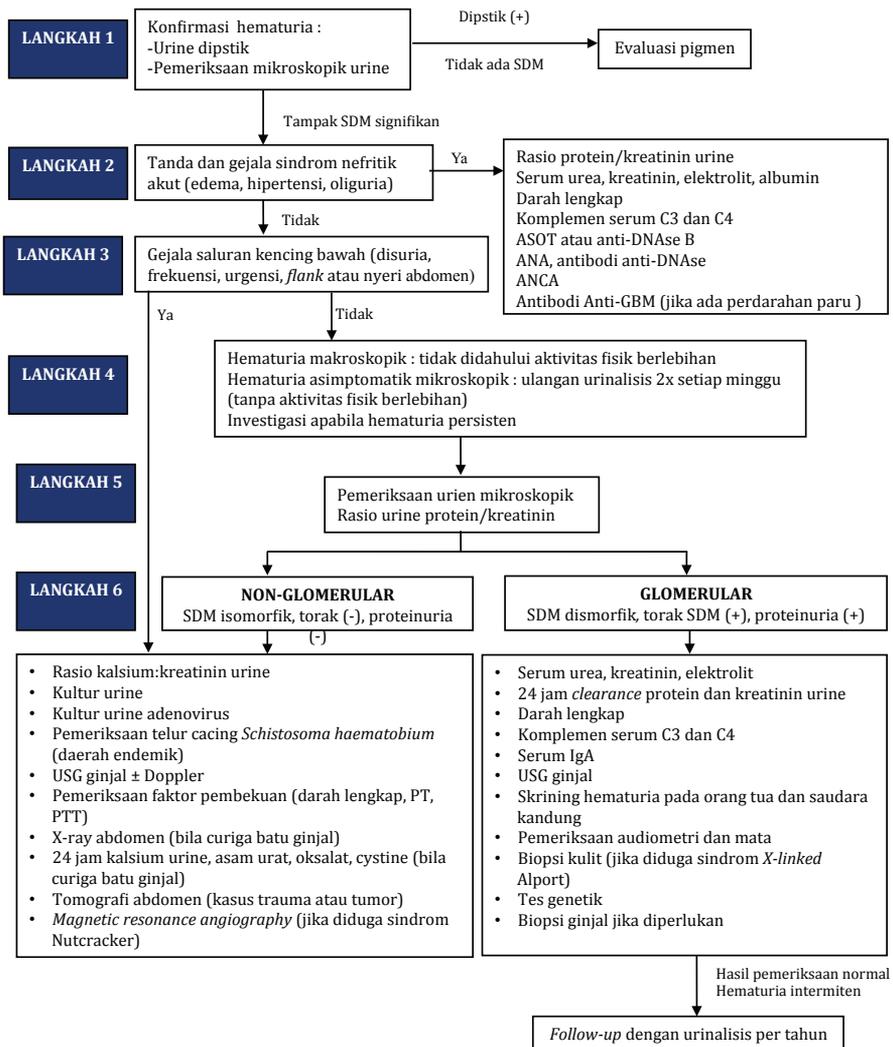
Hematuria dengan warna urine seperti *coca cola*, umumnya disebabkan oleh kelainan glomerulus. Sedangkan hematuria warna merah terang atau muda, pada umumnya karena kelainan saluran kencing bagian bawah. Hematuria gros tanpa disertai proteinuria atau torak eritrosit perlu pemeriksaan ultrasonografi untuk menyingkirkan keganasan, batu, kista ginjal, konsultasi dengan dokter bedah urologi diperlukan bila dipikirkan kemungkinan batu atau tumor.^{7,21}

Pemeriksaan Pendukung

Pemeriksaan pendukung yang diperlukan tergantung dari riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan dugaan kelainan yang terjadi. Anak dengan hematuria mikroskopik, ada dua pemeriksaan penting yang harus dilakukan, yaitu pemeriksaan proteinuria; dan pemeriksaan mikroskopik urine untuk mengevaluasi eritrosit dan adanya torak eritrosit.¹⁰

Anak dengan hematuria gros, perlu pemeriksaan kultur urine dan pemeriksaan ultrasonografi. Proteinuria dapat terjadi mengikuti hematuria tanpa terjadi kelainan pada glomerulus, dan umumnya proteinuria tidak melebihi positif 2 (100 mg/dl). Bila proteinuria +1 atau +2, perlu dievaluasi kemungkinan proteinuria akibat ortostatik (postural). Bila proteinuria

melebihi positif 2 perlu dilakukan evaluasi kelainan glomerulonefritis. Adanya torak eritrosit merupakan tanda spesifik glomerulonefritis.¹⁰



Gambar 2.1 Algoritma evaluasi hematuria⁹

Tabel 2.2 Perbedaan hematuria dengan penyebab kelainan glomerulus dan non glomerulus ¹¹

	Penyebab Glomerulus	Penyebab Non-Glomerulus
Riwayat	<ul style="list-style-type: none"> • Oliguria atau poliuria • Infeksi pernapasan, kulit dan pencernaan saat ini • Tuli • Paparan obat • Riwayat keluarga tuli atau kelainan ginjal • Ruam • Nyeri sendi atau bengkak • Hemoptisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Disuria atau poliuria • Kolik ginjal/nyeri abdomen • Demam • Paparan obat • Riwayat trauma • Riwayat keluarga sakit <i>sickle cell</i>, hemofilia atau Von Willebrand • Olahraga berlebihan
Pemeriksaan Fisik	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi • Edema • Ruam • Arthritis • Pucat 	<ul style="list-style-type: none"> • Normotensi • Nyeri kostovertebral • Nyeri suprapubik • Jejas trauma
Urinalisis	<ul style="list-style-type: none"> • Warna kecokelatan -, warna seperti teh -, atau urine berwarna seperti <i>coca cola</i> • Proteinuria sering muncul • Torak SDM • >20% SDM dismorfik 	<ul style="list-style-type: none"> • Urine merah terang • +/- proteinuria • SDM (-) torak (-) • Nitrit (+), leukosit esterase (+)
Tes Laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Urea nitrogen/kreatinin darah tinggi • Anemia • Abnormal complement levels (C3,C4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urea nitrogen/kreatinin darah normal

BIOPSI GINJAL

Biopsi ginjal diperlukan bila hematuria mikroskopik menetap disertai: ¹⁶

1. proteinuria masif (*nephrotic range*) menetap lebih dari 2 minggu;
2. komplemen C3 rendah menetap lebih dari 12 minggu;
3. azotemia terjadi lebih dari 7-10 hari;
4. curiga kelainan vaskulitis misalnya lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch Schönlein, *Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated vasculitis*;
5. riwayat keluarga dengan sindrom Alport atau penyakit ginjal kronik;
6. hematuria gros berulang tanpa diketahui sebabnya; dan
7. hematuria mikroskopik yang berlangsung lebih 2 tahun tanpa diketahui sebabnya.

BEBERAPA KEADAAN MEMBUTUHKAN TINDAKAN SEGERA

Keadaan yang membutuhkan tindakan segera, yaitu hematuria disertai keadaan mengancam jiwa misalnya hipertensi, oliguri, proteinuria masif, atau adanya torak eritrosit, gagal tumbuh, anemia, dan *ricketts*. Keadaan ini perlu dipikirkan kelainan sistemik seperti SLE, HSP, HUS, *membranoproliferative glomerulonephritis* (MPGN), glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS), nefropati IgA. Pemeriksaan yang perlu dilakukan, yaitu urinalisis, pemeriksaan darah tepi, kultur swab tenggorok, titer anti streptolisin O (ASO), kadar komplemen C3 dan C4, USG ginjal, serum kreatinin, ureum, dan potasium. Selama menunggu hasil pemeriksaan, perlu dievaluasi ketat keadaan tanda vital pasien. Bila pemeriksaan laboratorium pendukung masih belum jelas, pemeriksaan lain yang diperlukan adalah, protein urine 24 jam, kreatinin dan kalsium.¹⁰

Anak dengan hematuria mikroskopik dengan proteinuria <25 mg/dL (<6 mg/jam/m²) kemungkinan bukan kelainan glomerulopati. Kemungkinan lain yang perlu diperhatikan, yaitu nefropati IgA, sindrom Alport atau TGMN sehingga perlu evaluasi secara teratur. Pemeriksaan sistoskopi diperlukan bila ada kecurigaan kelainan pada kandung kemih.¹⁰

SIMPULAN

Hematuria pada anak dapat disebabkan kelainan pada ginjal ataupun di luar ginjal. Hematuria karena kelainan ginjal dapat berupa mikroskopik atau hematuria gros. Hematuria mikroskopik pada umumnya karena kelainan glomerulus, sedang hematuria gros sering disebabkan oleh kelainan pada saluran kemih. Hematuria berbentuk dismorfik disertai bentukan torak dan proteinuria merupakan tanda spesifik kelainan glomerulus. Hematuria isomorfik pada umumnya akibat kelainan di luar glomerulus. Diagnosis hematuria ditegakkan dengan tujuan mencari penyebab hematuria, diawali dengan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik dan pendukung baik laboratorium maupun pencitraan. Hematuria disertai proteinuria dengan atau tanpa hipertensi, gangguan fungsi ginjal perlu diwaspadai karena dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan berakhir menjadi gagal ginjal tahap akhir.

DAFTAR PUSTAKA

1. Massengill SF. Hematuria. *Pediatr Rev.* 2008; 29(10): 342-8.
2. Chung HM, Liao YM, Tsai YC, Liu MC. Microscopic hematuria in children. *Urol Sci.* 2011; 22: 93-6.
3. Seyedzadeh A, Tohidi MR, Amiry R, Seyedzadeh MS, Hookary S. Outcome of children with isolated microscopic hematuria without renal biopsy. *J Renal Inj Prev.* 2017; 6(4):289-91.
4. Boineau FG, Lewy JE. Evaluation of hematuria in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 1989; 11(4): 101-8.
5. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:65-72.
6. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed?. *Curr Opini Pediatr.* 2008; 20:140-4.
7. Ashraf M, Parray NA, Malla RA. Hematuria in Children. *Int J Clin Pediatr.* 2013; 2(2):51-60.
8. Tu WH, Shortliffe LD, 2010. Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(4):189-94.
9. Lau PYW, Yap HK, KML Nyein. Approach Hematuria in Children. Dalam Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go. Edisi 2.* Singapore: National University Hospital 2015. 187-94.
10. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am.* 2004; 31: 559-73.
11. Pade KH, Liu DR. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2014; 11(9):1-13.
12. Clark M, Aronoff S, Vecchio MD. Etiologies of asymptomatic microscopic hematuria in children – systematic review of 1092 subjects. *Diagnosis.* 2015; 2(4):211-6.
13. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 353-5.
14. Fatica R, Fowler A. Hematuria [internet]. The Cleveland Clinic Foundation. Diunduh dari: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/evaluation-of-hematuria>. Last updated 2009. Diunduh pada 8 Maret 2018.
15. Yuste C, Gutierrez E, Sevilano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol.* 2015; 4(2):185-95.
16. Bagga A, Sinha A, Gulati A. *Protocols in Pediatric Nephrology.* New Delhi: CBS Publishers & Distribution Pvt Ltd; 2015. 9-13.

17. Plevová P, Gut J, Janda J. Familial hematuria: A review. *Medicina*. 2017; 53: 1-10.
18. Wang X, Fu H. Clinical characteristics of asymptomatic hematuria children with minor glomerular abnormalities or IgA nephropathy. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(3):5182-8.
19. Elbouaeshi A, Rayani A, Irheem M, Habas E. Causes and diagnostic significance of macroscopic hematuria in children and young adults. *Libyan J Med Sci*. 2017; 1:72-5.
20. Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S. A review on hematuria in children. *Sci World J*. 2006; 6:311-7.
21. Pan CG. Evaluation of hematuria gros. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53(3):401-12.

TATA LAKSANA HEMATURIA PADA ANAK

Risky Vitria Prasetyo

PENDAHULUAN

Hematuria merupakan suatu gejala yang sering membawa pasien mencari bantuan ke tenaga medis. Adanya sel darah merah dalam urine, baik mikroskopik maupun makroskopik, merupakan tanda yang signifikan terhadap adanya kelainan fungsi ginjal dan saluran kemih (ureter, kandung kemih, dan uretra). Tanda dan gejala tersebut dapat terjadi pada berbagai kelainan yang mendasari di mana pengenalan terhadap adanya kelainan tersebut akan menentukan pemilihan metode tata laksana yang tepat. Berbagai komorbiditas terkait hematuria pada anak perlu dievaluasi, meliputi sindrom nefritik akut, infeksi saluran kemih (ISK), trauma dan kelainan urologi, gangguan ginjal akut dan penyakit ginjal kronik.¹⁻³

Dalam literatur masih sering dijumpai perbedaan dalam hal kriteria diagnostik, tata laksana, rencana pemeriksaan penunjang maupun tata laksana tindakan bedah pada hematuria pada anak.

DEFINISI DAN TERMINOLOGI

Hematuria adalah adanya sel darah merah (eritrosit) dalam jumlah signifikan dalam urine, yaitu bila didapatkan ≥ 5 eritrosit/ μL spesimen urine segar pancar tengah yang belum disentrifugasi dan/atau didapatkan >3 eritrosit/lapang pandang besar (lpb) pada sedimen urine segar pancar tengah yang telah disentrifugasi.⁴

Beberapa terminologi penting terkait hematuria yang dipakai dalam klinik sebagai berikut.⁵

1. Hematuria asimtomatik (*isolated hematuria*) di mana hematuria merupakan gejala tunggal atau terjadi tanpa rasa nyeri (*painless hematuria*).
2. Hematuria simtomatik adalah hematuria yang ditemukan bersama gejala lain, atau hematuria yang disertai rasa nyeri saat miksi (disuria).
3. Hematuria makroskopik di mana urine berwarna merah atau cokelat tua karena adanya darah dalam urine.
4. Hematuria mikroskopik adalah terdapat eritrosit dalam urine tanpa perubahan warna urine, yang diketahui dengan tes kimia atau diperiksa di bawah mikroskop.

5. Hematuria persisten adalah hematuria yang timbul tiap kali miksi (biasanya mikroskopik).
6. Hematuria rekuren adalah hematuria yang diselingi oleh urine normal kuning jernih (biasanya makroskopik).

Hematuria makroskopik dapat menunjukkan beberapa derajat warna yang berbeda pada urine, antara lain:^{4,6}

1. Urine berwarna kuning gelap atau jingga (*orange*) merupakan urine konsentrasi normal atau efek obat (rifampisin, warfarin, dan piridium).
2. Urine berwarna cokelat gelap atau hitam dapat merupakan akibat adanya pigmen bilirubin dalam urine, methemoglobinemia, alanin, laksatif, efek obat (resorsinol, timol) atau alkaptonuria (asam homogentesik, tirosinosis).
3. Urine berwarna merah atau merah muda merupakan petunjuk adanya hemoglobinuria, mioglobinuria, porfirin, urat konsentrasi tinggi (*pinkish tinge*), makanan (buah bit, beri hitam, dan pewarna makanan merah) atau efek obat (benzen, desferioksamin, fenazopiridin, dan fenolftalein).

Hasil positif palsu (bila tidak didapatkan eritrosit dalam urine dengan reaksi dipstik urine positif) dapat terjadi akibat beberapa keadaan berikut: a) hemoglobinuria akibat hemolisis intravaskular, b) mioglobinuria akibat rabdomiolisis, dan c) adanya agen oksidatif dalam urine seperti peroksidase mikrobial pada infeksi saluran kemih. Sedangkan hasil negatif palsu dapat disebabkan oleh adanya agen reduktor seperti asam askorbat atau tingginya gravitas spesifik dalam urine sehingga tes dipstik menjadi kurang sensitif.⁶

EPIDEMIOLOGI

Angka kejadian hematuria pada anak bervariasi, tergantung pada definisi operasional yang digunakan.⁷ Skrining hematuria yang dilakukan oleh Dodge dkk (1976) dan Vehaskari dkk (1979) mendapatkan prevalensi hematuria mikroskopik sebesar 1-2% pada anak berusia 6-15 tahun.^{8,9} Penelitian di Jepang tahun 1991 mendapatkan prevalensi mikrohematuria lebih rendah sebesar 0,15%.¹⁰ Penelitian skrining di Korea tahun 2005 dan 2007 mendapatkan prevalensi mikrohematuria sebesar 0,01% dari 7 juta anak dan 0,8% dari 5 juta anak usia sekolah.^{11,12} Biopsi ginjal yang dilakukan pada anak dengan hematuria persisten mendapatkan hasil normal, membran basal tipis (*thin basement membrane disease*), nefropati IgA-IgG, dan glomerulonefritis membranoproliferatif. Secara umum, hematuria

didapatkan pada 5-6% populasi dan 4% anak usia sekolah. Sebagian besar anak menunjukkan urinealisis lanjutan yang normal. Pemeriksaan lebih lanjut seperti ultrasonografi (USG) dan biopsi ginjal pada umumnya diperlukan bila ada gejala komorbiditas lain yang menyertai, seperti proteinuria.²

ETIOLOGI

Hematuria dapat berasal dari kelainan pada glomerulus, tubulus, dan interstitial ginjal serta saluran kemih (ureter, kandung kemih, dan uretra). Berdasarkan penyebabnya, hematuria dibagi menjadi:^{2,4,6}

1. Hematuria glomerular, yaitu adanya kelainan glomerulus yang menyebabkan hematuria, meliputi:
 - a. hematuria makroskopik berulang (*recurrent gross hematuria*) pada nefropati IgA, hematuria familial benigna dan sindrom Alport;
 - b. glomerulonefritis pasca infeksi;
 - c. glomerulonefritis membranoproliferatif, nefropati membranosa, nefritis interstitial dan glomerulonefritis progresif cepat (*rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN*);
 - d. terkait penyakit sistemik seperti nefritis lupus, Henoch-Schönlein purpura nefritis dan sindrom hemolitik uremik; dan
 - e. trombosis vena renalis.
2. Hematuria non-glomerular dapat disebabkan oleh:
 - a. gangguan pada interstitial dan tubulus ginjal akibat pielonefritis;
 - b. kelainan hematologi seperti trombositopenia, koagulopati, penyakit sickle cell dan penyakit von Willebrand;
 - c. batu saluran kemih dan hiperkalsiuria;
 - d. kelainan struktural saluran kemih seperti penyakit kistik renalis dan kelainan kongenital saluran kemih lainnya (*congenital anomaly of kidney and urinary tract, CAKUT*);
 - e. trauma, keganasan dan aktivitas fisik;
 - f. obat-obatan seperti aminoglikosida, amitriptilin, anti konvulsan, aspirin, klorpromazin, koumadin, siklofosamid, diuretik, penisilin dan torazin;
 - g. sindrom Nutcracker; dan
 - h. *menarche* dan menstruasi.

Pada hematuria glomerular biasanya urine berwarna coklat tua, didapatkan sedimen kristal eritrosit yang dismorfik (ukuran kecil, tidak teratur, dapat berupa fragmentasi) dan proteinuria. Sedangkan pada hematuria non-glomerular umumnya urine berwarna merah atau merah muda, dapat

dijumpai bekuan darah, dan bentuk eritrosit eumorfik (ukuran normal, bentuk bikonkaf).¹³

Perbedaan penyebab hematuria berdasarkan tahapan langkah pemeriksaan klinis yang dilakukan disajikan pada tabel 1.³

Tabel 3.1 Perbedaan hematuria glomerular dan non-glomerular pada anak³

Gambaran	Hematuria Glomerular	Hematuria Nonglomerular
Riwayat		
Rasa panas saat kencing	Tidak	Uretritis, Sistitis
Gejala sistemik	Edema, demam, faringitis, ruam, nyeri sendi	Demam dengan tanda infeksi saluran kemih, nyeri hebat pada batu saluran kemih
Riwayat keluarga	Tuli pada sindrom Alport, gagal ginjal	biasanya negatif; dapat positif pada batu saluran kemih
Pemeriksaan fisik		
Hipertensi	Sering ditemui	Hampir tidak pernah
Edema	Dapat ditemui	Tidak
Massa di abdomen	Tidak ada	Penting pada tumor Wilms dan <i>polycystic kidneys</i>
Ruam, artritis	Lupus erythematosus, Henoch-Schonlein	Tidak
Analisis urine		
Warna	Cokelat, warna teh atau <i>coca cola</i>	Merah terang
Proteinuria	Sering ditemukan	Tidak
Sel darah merah dismorfik	Ya	Tidak
Cast sel darah merah	Ya	Tidak
Kristal	Tidak	Mungkin dapat memberi informasi

DIAGNOSIS

Penanganan yang baik dan tepat harus dimulai dari upaya diagnostik yang akurat. Langkah pertama dalam evaluasi hematuria dimulai dari anamnesis yang cermat dan pemeriksaan fisik yang seksama. Ada tidaknya hipertensi atau proteinuria dapat membantu memutuskan perlu tidaknya evaluasi diagnostik yang ekstensif dilakukan. Evaluasi awal ditujukan pada penyebab hematuria yang penting dan dapat mengancam nyawa anak seperti adanya hipertensi, edema, oliguria, dan proteinuria signifikan.^{2,13} Hal-hal yang perlu ditanyakan antara lain riwayat hematuria, pola berkemih, gejala penyerta lainnya, riwayat *menarche*, riwayat tumbuh kembang, riwayat penyakit dahulu dan riwayat penyakit keluarga. Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan tekanan darah (menggunakan manset tekanan darah yang sesuai), ada tidaknya edema periorbital dan perifer, purpura di kulit, palpasi daerah ginjal dan kandung kemih, dan pemeriksaan daerah genital. Tahapan diagnostik berikutnya adalah pemeriksaan penunjang, baik laboratorik maupun pencitraan. Urinealisis, pemeriksaan sedimen dan morfologi eritrosit urine, pemeriksaan

kimia darah dan uji faal ginjal perlu dilakukan pada semua kasus hematuria. Pemeriksaan imunologi dan biakan urine dilakukan sesuai indikasi. Pencitraan seperti ultrasonografi (USG), dan foto polos abdomen dapat mendeteksi kemungkinan adanya batu saluran kemih dan kelainan kongenital saluran kemih. Pemeriksaan radiologi lanjutan seperti *CT scan* spiral non-kontras diperlukan bila ada kecurigaan batu saluran kemih. Sistoskopi dianjurkan untuk evaluasi patologi kandung kemih atau melokalisasi perdarahan pada pasien dengan hematuria rekuren aktif. Pemeriksaan mata dan pendengaran serta tes genetika dapat membantu menegakkan penyebab hematuria familial.^{4,13,14}

Indikasi biopsi ginjal adalah:^{4,6}

1. proteinuria signifikan ($>1 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{hari}$) yang persisten >2 minggu;
2. serum komplemen C3 rendah secara persisten >12 minggu;
3. azotemia yang tidak dapat dijelaskan dan berlangsung $>7-10$ hari;
4. penyakit sistemik dengan proteinuria signifikan seperti lupus eritematosus sistemik, Henöch-Schönlein purpura, vaskulitis dengan ANCA positif;
5. riwayat penyakit keluarga dengan kelainan ginjal bermakna (kemungkinan sindrom Alport);
6. hematuria makroskopik (*gross*) rekuren tanpa penyebab jelas;
7. hematuria mikroskopik tanpa penyebab jelas secara persisten >2 tahun; dan
8. hematuria glomerular persisten dengan kecemasan orang tua tentang diagnosis dan prognosis.

TATA LAKSANA

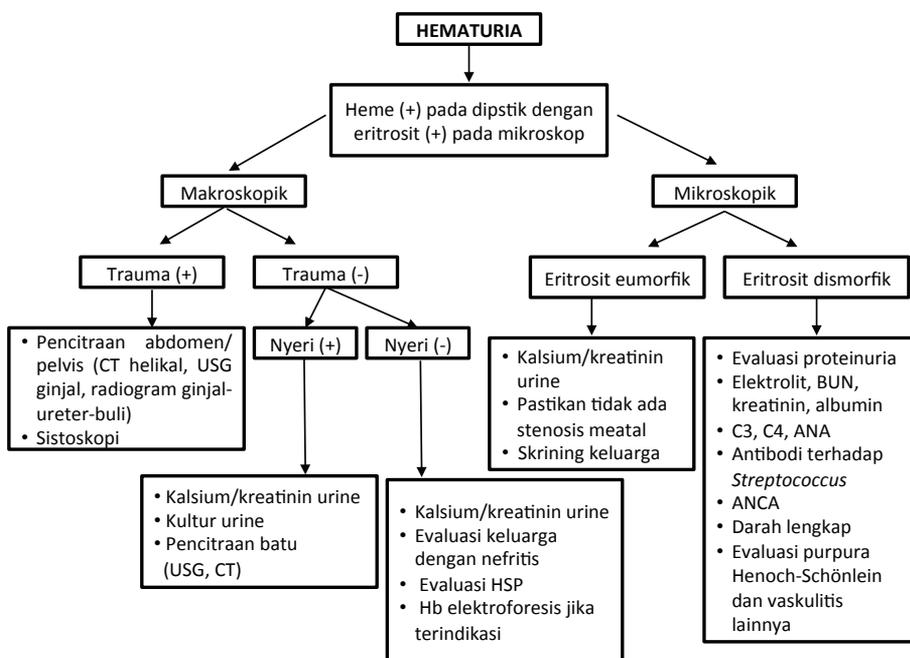
Penanganan pada anak dengan hematuria harus dimulai dengan mencari penyebab dan menegakkan diagnosis pastinya sehingga kemudian dapat memberikan tata laksana dan edukasi yang tepat pada anak dan orang tua tentang kondisi penyakitnya.

Algoritma Evaluasi Hematuria

Secara umum didapatkan beberapa panduan tentang evaluasi dan tata laksana hematuria. Konsep utama dalam berbagai panduan tersebut adalah menentukan apakah penderita mengalami hematuria makroskopis atau mikroskopis, dan hematuria glomerular atau non-glomerular (Gambar 3.1-3.3).^{1,3,7}

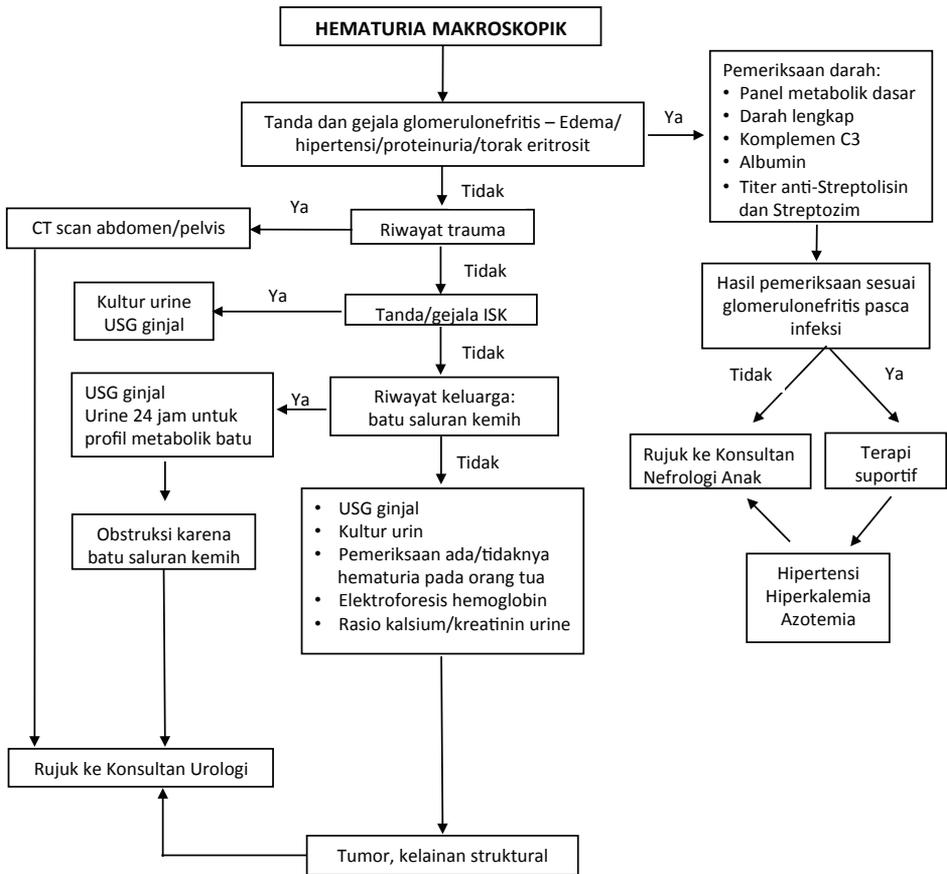
Pada tiap anak dengan hematuria, wajib dinilai ada tidaknya penyebab hematuria yang dapat mengancam nyawa anak seperti adanya hipertensi, edema, oliguria dan proteinuria signifikan, atau kristal eritrosit urine, gagal

tumbuh, anemia refrakter, dan *ricketts*. Hal ini termasuk penyakit sistemik seperti lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch-Schönlein, sindrom hemolitik uremik, glomerulonefritis membranoproliferatif, glomerulonefritis pasca infeksi dan glomerulosklerosis fokal segmental. Hematuria makroskopik rekuren, terutama sesudah infeksi saluran napas atas, dapat merupakan suatu nefropati IgA. Setelah anamnesis yang lengkap dan cermat serta pemeriksaan fisik menyeluruh, maka pemeriksaan awal pada kondisi tersebut harus meliputi pemeriksaan urine, darah lengkap, kultur hapusan tenggorok, titer ASO, kadar C3 dan C4 serum, USG ginjal, serum elektrolit dan kreatinin. Selama menunggu hasil pemeriksaan, tanda vital pasien harus dimonitor secara ketat. Bila penyebab hematuria masih belum jelas, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar protein, kreatinin dan kalsium dalam urine 24 jam.

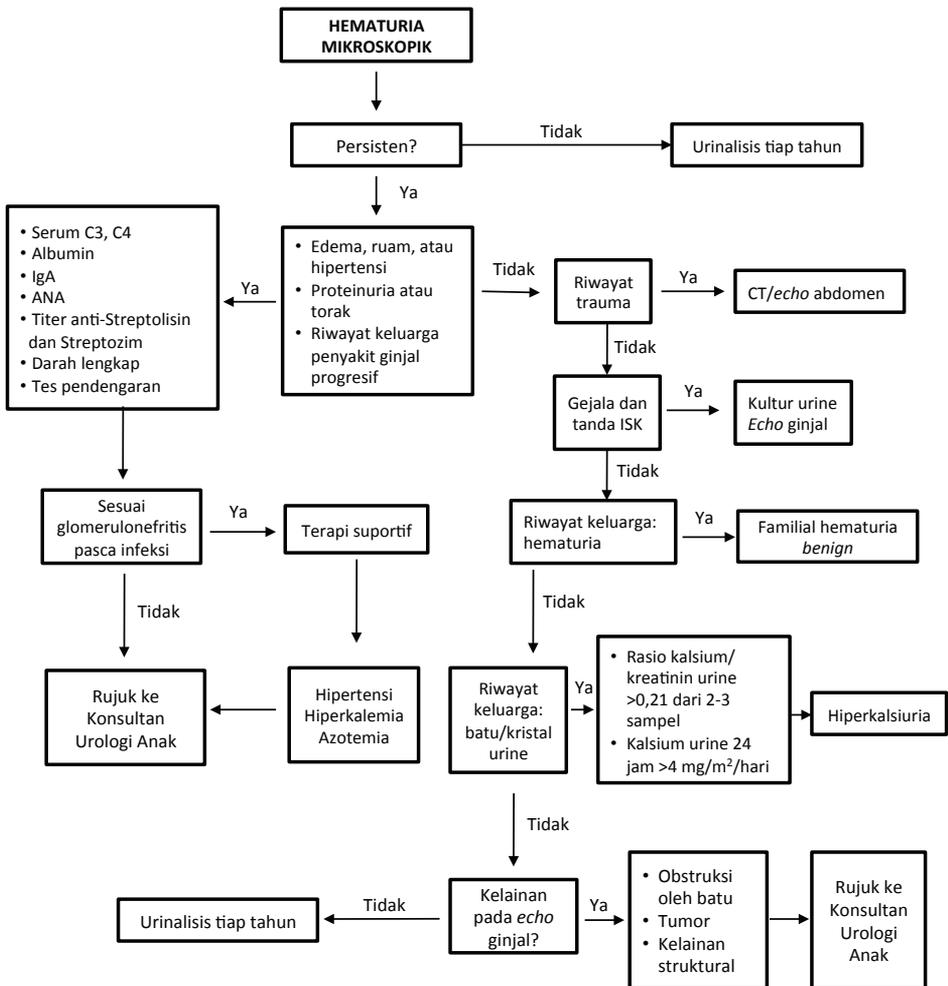


Gambar 3.1 Algoritma evaluasi untuk anak dengan hematuria.¹
 (ANA=antinuclear antibody, ANCA=antineutrophil cytoplasmic antibody, ,
 BUN=blood urea nitrogen, C=complement, CT=computed tomography scan,
 HSP=Henoch-Schönlein purpura, Hb=haemoglobin)

Anak dengan hematuria mikroskopik dan proteinuria $<6 \text{ mg/m}^2/\text{jam}$ biasanya bukan suatu glomerulopati dan dapat dipertimbangkan sebagai hematuria mikroskopik *isolated* yang memerlukan pemantauan berkala. Harus disingkirkan pula kemungkinan sindrom Alport tahap awal atau ringan dan TBMN yang umumnya mempunyai riwayat penyakit ginjal signifikan di keluarga.²



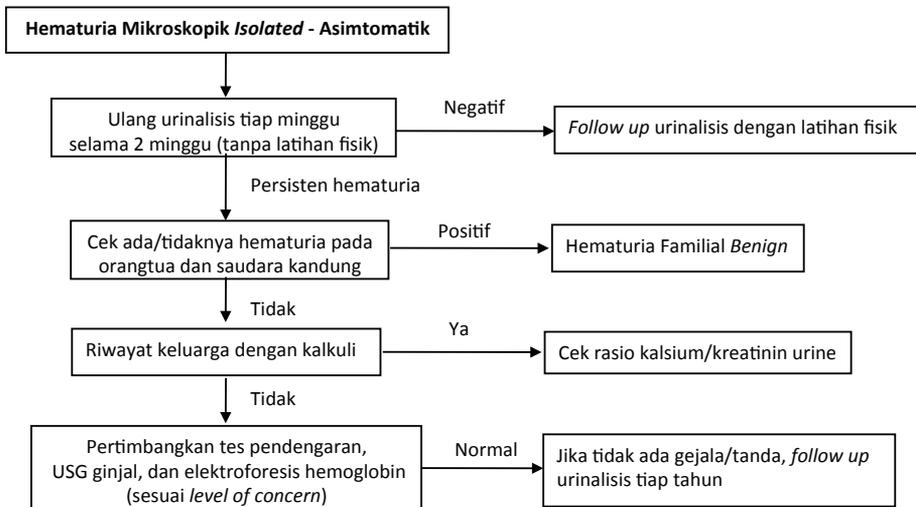
Gambar 3.2 Algoritma untuk anak dengan hematuria makroskopik.³



Gambar 3.3 Algoritma untuk anak dengan hematuria mikroskopik.⁷

Hematuria makroskopik dapat disebabkan oleh *Schistosomia hematobium* di daerah endemis. Bila disertai rasa nyeri, dapat disebabkan oleh infeksi, batu, atau kelainan urologi. Demam, disuria, dan nyeri pinggang mengarah pada keluhan akibat infeksi saluran kemih dan merupakan penyebab utama hematuria makroskopik pada anak yang datang ke unit gawat darurat.

Pemeriksaan *CT scan* abdomen dan pelvis perlu dilakukan pada riwayat trauma abdomen. Adanya gejala kolik ginjal berat dan riwayat batu saluran kemih di keluarga biasanya mengarah ke batu saluran kemih. Hiperkalsiuria dapat menyebabkan hematuria makroskopik atau mikroskopik rekuren. Sistoskopi dapat menentukan lokasi perdarahan saat terjadi perdarahan aktif. Pada anak remaja perempuan dengan hematuria makroskopik rekuren, penting untuk dieksplorasi kemungkinan penyiksaan anak (*child abuse*) dan luka pada area genital.²



Gambar 3.4 Algoritma untuk anak dengan hematuria mikroskopik terisolasi.³

Pada anak dengan hematuria asimtomatik maka pemeriksaan tes dipstik urine dan urinealisis perlu diulang tiap minggu dalam 2 minggu setelah episode pertama hematuria. Bila kemudian tidak lagi didapatkan hematuria maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan. Bila masih didapatkan hematuria (persisten) dengan disertai gejala dan tanda hipertensi, edema, oliguria atau proteinuria pada 2 dari 3 sampel berurutan, maka perlu dilakukan pemeriksaan kreatinin serum dan USG ginjal untuk menentukan ada tidaknya batu saluran kemih, tumor, hidronefrosis dan kelainan struktural saluran kemih lainnya, displasia parenkim ginjal, inflamasi dan polip kandung kemih serta katup uretra posterior.

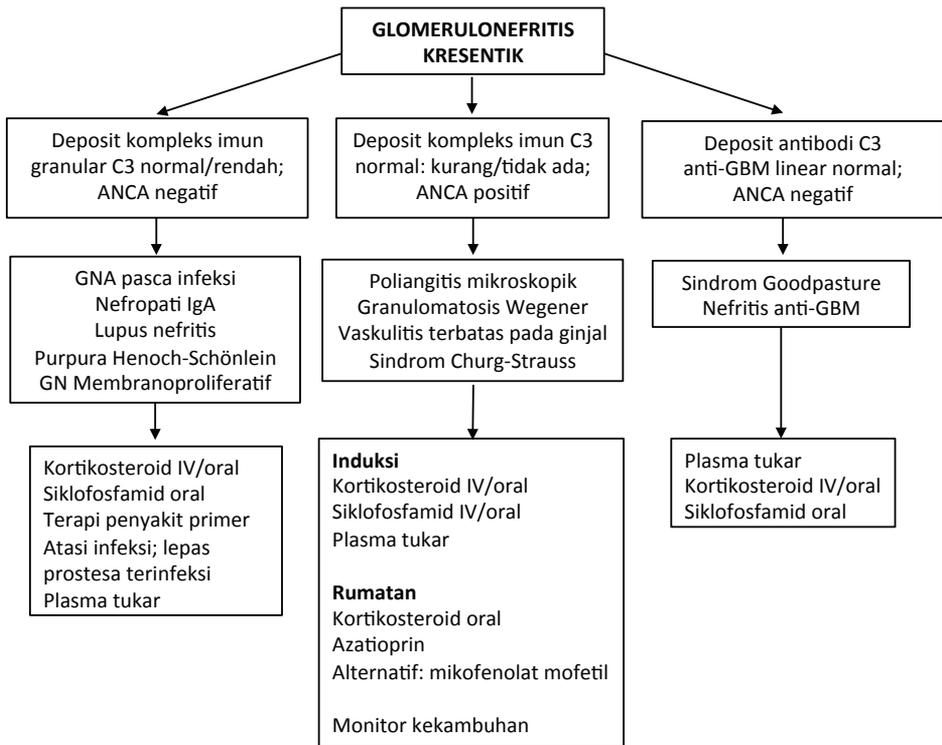
Bila tidak didapatkan gejala dan tanda penyerta, berikan penjelasan pada orang tua dan pasien dengan saran melakukan kunjungan ke dokter berkala untuk tindak lanjut. Pemeriksaan dipstik urine perlu dilakukan pada orang tua dan saudara sekandung pasien untuk menyingkirkan penyebab hematuria familial. Peran biopsi ginjal pada hematuria asimtomatik masih kontroversial, biasanya dilakukan untuk menentukan prognosis, kepentingan asuransi kesehatan dan konseling genetika (Gambar 3.4).^{2,3}

BEBERAPA PENYAKIT YANG DIDAPATKAN PADA ANAK HEMATURIA

Glomerulonefritis Pasca Infeksi

Glomerulonefritis pasca infeksi merupakan sindrom nefritik akut yang ditandai dengan hematuria, edema, hipertensi, dan oliguria dengan penurunan fungsi ginjal, retensi air dan garam serta kongesti pembuluh darah. Biasanya kondisi ini terjadi sesudah infeksi bakteri atau dapat pula sebagai bagian dari penyakit sistemik. Selain infeksi bakteri seperti Streptokokus, Stafilokokus, atau Salmonella, glomerulonefritis dapat pula didahului oleh infeksi virus (hepatitis B dan C, sitomegalovirus, varisela, dan lainnya), infeksi parasit (malaria, toksoplasmosis, tripanosomiasis, filariasis dan skistosomiasis) dan infeksi berat seperti endokarditis bakterial, infeksi pirau (*shunt*), dan prostesa. Insidensi tertinggi pada anak usia pra sekolah (<5% pada anak <2 tahun).^{15,16}

Terapi utama adalah suportif. Diperlukan perawatan di rumah sakit bila didapatkan hipertensi sedang atau berat dan oliguria. Pemantauan terhadap berat badan tiap hari, produksi urine, dan kadar ureum serta elektrolit perlu dilakukan secara berkala. Tata laksana yang optimal akan menurunkan berat badan sesuai derajat edema. Kongesti pembuluh darah dan edema diatasi dengan restriksi air dan garam serta diuretik. Untuk terapi hipertensi diberikan nifedipin oral atau sublingual dan furosemid. Kegawatan hipertensi diatasi dengan obat standar (labetalol, sodium nitroprusid, dan nikardipin).



Gambar 3.5 Prinsip terapi glomerulonefritis kresentik. Karakteristik diagnosis didasarkan pada pemeriksaan imunofluoresensi dan serologi. Terapi disesuaikan dengan diagnosis secara spesifik. Peran immunosupresan jangka panjang dan/ atau plasmaferesis masih terbatas pada glomerulonefritis kompleks imun.¹⁷

Beta blocker (atenolol) dan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) seperti enalapril terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah, tetapi dapat memicu timbulnya hiperkalemia pada anak dengan penurunan fungsi ginjal. Pasien dengan kegagalan fungsi ginjal membutuhkan koreksi cairan dan elektrolit, dan dialisis bila diperlukan. Pasien dengan RPGN harus diberikan terapi metilprednisolon intravena. Bila terdapat oliguria dan kadar ureum dalam darah meningkat, protein dalam diet makanan harus dibatasi. Penisilin atau eritromisin dapat diberikan selama 7-10 hari bila didapatkan pioderma aktif atau residual faringitis atau bila ada bukti serologi infeksi Streptokokus. Terapi antibiotika tidak mempunyai pengaruh pada perjalanan penyakit tetapi dapat mencegah penyebaran infeksi Streptokokus dari pasien dengan kultur positif.^{13,15,16}

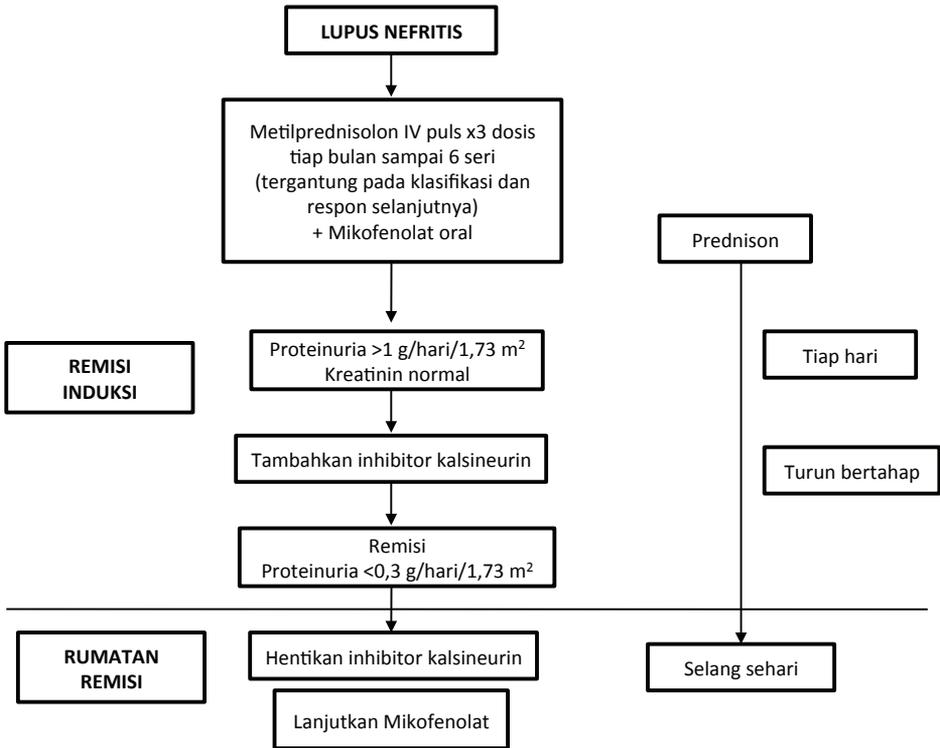
Prognosis jangka panjang pasien glomerulonefritis pasca infeksi pada umumnya baik. Faktor risiko untuk prognosis yang kurang baik meliputi usia lebih tua, kadar serum kreatinin yang tinggi saat diagnosis, munculnya gambaran sindrom nefrotik dan gambaran kresentik yang ekstensif pada biopsi ginjal. Pada pasien tanpa adanya bukti infeksi Streptokokus sebelumnya, hendaknya dipantau urinealisis dan tekanan darahnya secara berkala selama beberapa tahun.¹⁵

Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) ditandai dengan gambaran klinis glomerulonefritis dan penurunan fungsi ginjal dengan cepat dengan gambaran proliferasi kresentik dalam glomerulus pada biopsi ginjal.

Kondisi ini merupakan kegawatan medik yang bila tidak segera mendapatkan penanganan akan terjadi penurunan fungsi ginjal yang progresif dan *irreversible*. Klasifikasi glomerulonefritis kresentik dibagi menjadi 3 tipe: 1) glomerulonefritis kompleks imun (deposit kompleks imun di sepanjang dinding kapiler dan mesangium); 2) glomerulonefritis pausi-imun (tanpa adanya atau hanya sedikit deposit kompleks imun, dengan atau tanpa vaskulitis sistemik); dan 3) glomerulonefritis *anti-glomerular basement membrane* (anti-GBM) (deposit antibodi GBM linear).¹⁷

Manajemen suportif meliputi pemberian cairan rumatan dan menjaga keseimbangan elektrolit dan asam basa, termasuk nutrisi yang adekuat, dan kontrol terhadap infeksi dan hipertensi. Terapi spesifik terhadap RPGN terdiri dari 2 fase, yaitu fase induksi dan rumatan (Gambar 3.5). Fase induksi bertujuan mengendalikan inflamasi dan respon imun, sedangkan fase rumatan bertujuan mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan kekambuhan. Pemberian immunosupresan secara intensif berkaitan dengan risiko infeksi, maka perlu diberikan antibiotika profilaksis terhadap *Pneumocystis carinii* dan *Candida spp* pada fase induksi.



Gambar 3.6 Terapi nefritis lupus pada anak.¹⁹

Durasi terapi fase rumatan masih diperdebatkan, pada umumnya terapi dilakukan selama 2 tahun atau lebih, terutama pada granulomatosis Wegener dan PR3-ANCA yang positif secara persisten.¹⁷

Prognosis glomerulonefritis pasca Streptokokus lebih baik, sebagian besar menunjukkan adanya perbaikan secara spontan. Prognosis pasien dengan glomerulonefritis kresentik pausi-imun, membranoproliferatif dan idiopatik didapatkan kurang baik bila dibandingkan dengan purpura Henoch Schönlein atau lupus eritematosus sistemik. Potensi pemulihan berhubungan dengan proporsi relatif antara kresentik seluler dan fibrous, luasnya bagian tubulus

yang atrofi, fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis. Adanya glomerulus normal merupakan prediktor positif terhadap pulihnya fungsi ginjal dan tidak tergantung pada dialisis dengan adanya bagian ginjal yang tidak terkena dampak sebagai faktor penting dalam menentukan keluaran fungsi ginjal.¹⁷

Lupus Nefritis

Lupus nefritis merupakan suatu gangguan multiorgan berupa inflamasi yang menyebar luas ke jaringan ikat dan menyerang kulit, sendi, ginjal, jantung, paru, dan sistem saraf. Pada anak didapatkan insidensi yang lebih tinggi dan derajat penyakit lebih berat dibandingkan dengan dewasa. Indikasi biopsi ginjal meliputi adanya sedimen urine, proteinuria dan peningkatan kreatinin serum. Klasifikasi lupus nefritis terbaru tahun 2002 dari *International Society of Nephrology* (ISN) dan *Renal Pathology Society* (RPS) membagi lupus nefritis menjadi 6 kelas, di mana kelas 4 (nefritis lupus difus) mempunyai gambaran yang paling berat dan berhubungan dengan prognosis yang kurang baik.^{18,19}

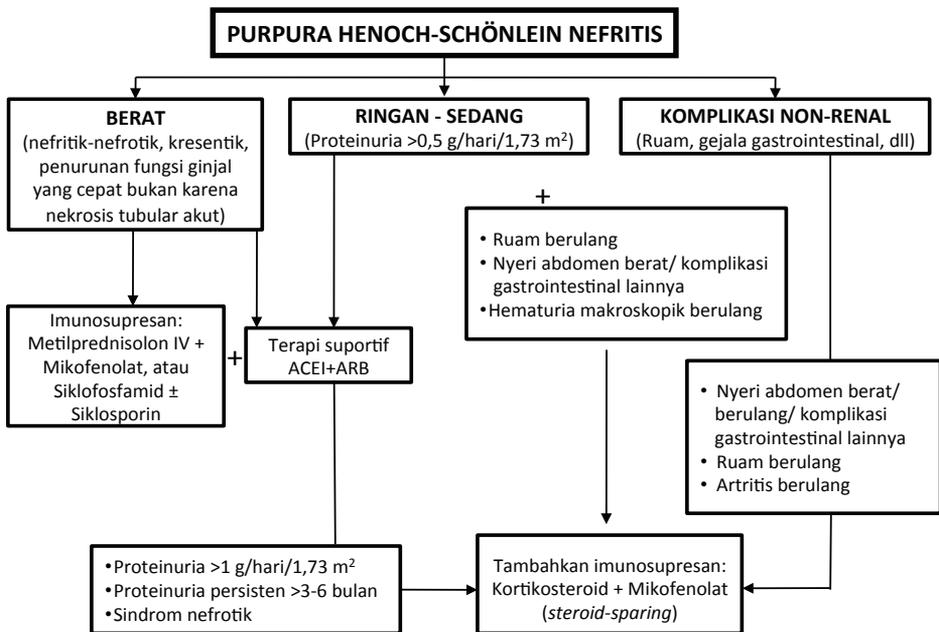
Tata laksana suportif meliputi penggunaan tabir surya, hidrosiklorokuin sulfat, suplemen kalsium, dan vitamin D serta penanggulangan infeksi. Sedangkan tata laksana spesifik berupa imunosupresan dibedakan protokol pemberiannya berdasarkan gambaran histopatologi dari biopsi ginjal. Kombinasi pemberian steroid (metilprednisolon puls dan prednison oral) dan *sparing agent* (siklofosamid atau mikofenolat mofetil atau siklosporin atau azatioprin) diberikan dalam 2 fase, yaitu fase induksi dan rumatan (Gambar 3.6). Fase rumatan dapat berlangsung sampai 5 tahun sesudah remisi tercapai. Pemantauan terhadap aktivitas lupus harus dilakukan secara berkala dan terus menerus melalui skor *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)-Modifikasi Selena. Remisi penuh dinyatakan bila didapatkan skor SLEDAI ≤ 2 , kadar C3 dan C4 serum yang normal, fungsi ginjal kembali normal, tidak ada hematuria dan proteinuria $\leq 0,3$ g/hari/1,73 m². Remisi parsial bila didapatkan perbaikan fungsi ginjal dan proteinuria sebanyak 50%, dan perbaikan pada komplemen serum serta skor SLEDAI.^{13,18,19}

Prognosis pasien lupus nefritis terutama ditentukan oleh gambaran histopatologi ginjal. Bila tidak didapatkan bukti aktivitas lupus dan tidak ada kerusakan organ serta komorbiditas, pemantauan dilakukan tiap 6 bulan. Perlu ditekankan pentingnya melakukan pencegahan terhadap aktifnya lupus melalui penggunaan tabir surya, asupan kalsium dan vitamin D yang cukup, pengendalian berat badan dan mencegah risiko terjadinya gangguan kardiovaskular.¹⁸

Purpura Henoch-Schönlein Nefritis

Purpura Henoch-Schönlein nefritis (PHSN) merupakan vaskulitis sistemik yang dimediasi oleh imunoglobulin A (IgA). Perjalanan penyakit ini biasanya akan membaik sendiri dan dapat mengenai kulit, sendi, saluran cerna, dan

ginjal serta saluran kemih. Secara klinis tampak adanya bercak kemerahan seperti purpura (*palpable purpuric rash*) di kulit dan nyeri (kolik) perut pada anak berusia 3-10 tahun. Perdarahan gastrointestinal dapat terjadi 1-4 minggu sebelum bercak kemerahan timbul. Nyeri sendi terjadi pada dua pertiga pasien pada awal penyakit, pada umumnya terjadi pada sendi lutut dan pergelangan kaki. Klasifikasi PHSN membagi lupus nefritis menjadi 6 kelas. Indikasi biopsi ginjal meliputi adanya proteinuria masif dan atau sindrom nefrotik, tanda nefritik dan gangguan fungsi ginjal, terutama yang memburuk dengan cepat dan progresif.^{20,21}



Gambar 3.7 Algoritma terapi Henoch-Schönlein purpura nefritis pada anak.²¹

PHSN pada umumnya membaik sendiri dengan lebih dari 50% mengalami remisi spontan. Sebagian besar pasien hanya memerlukan tata laksana suportif. Kombinasi immunosupresan diperlukan pada anak dengan gambaran klinis yang berat, meliputi metilprednisolon puls, prednison oral, siklofosamid atau mikofenolat mofetil. Kombinasi ACEI dan/atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) juga dapat diberikan untuk mengendalikan proteinuria (Gambar 3.7).^{13,20,21}

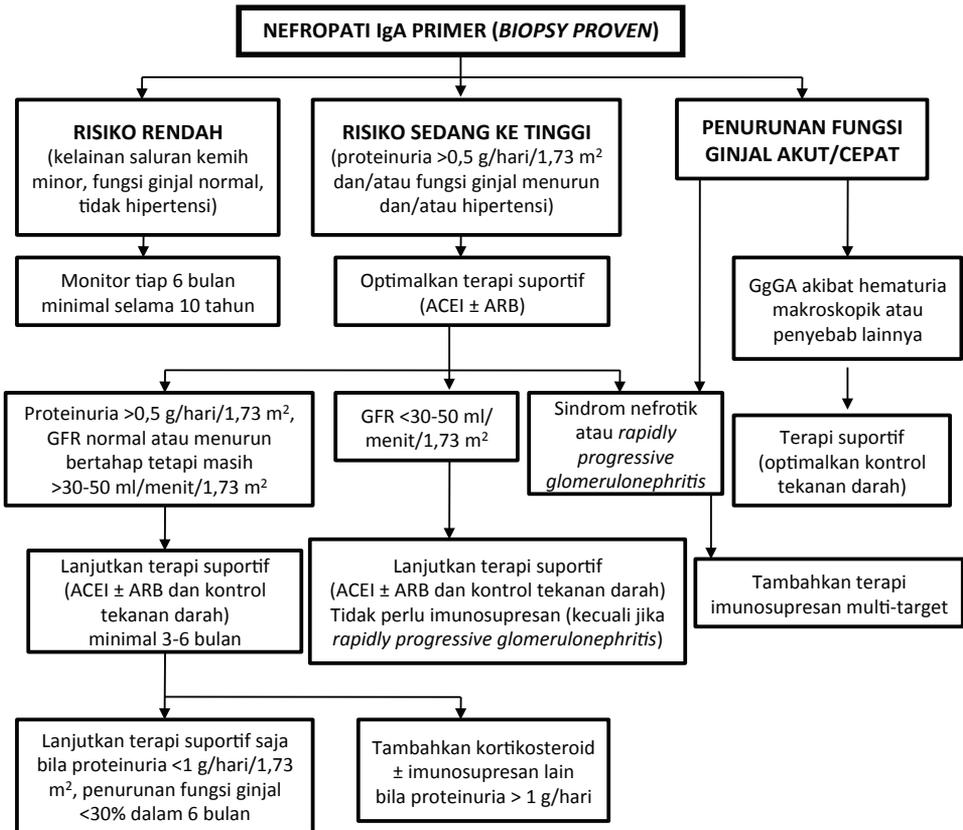
Sebagian besar pasien PHSN mempunyai prognosis yang baik, hanya 5% yang berlanjut menjadi penyakit ginjal kronik dalam 10-25 tahun. Bila didapatkan gambaran klinis nefritik atau nefrotik saat awal ditegakkan diagnosis dan >50% kresentik pada hasil biopsi ginjal maka prognosisnya lebih buruk. Lebih dari separuh pasien tersebut mengalami hipertensi dan gangguan fungsi ginjal yang berlanjut menjadi penyakit ginjal kronik.²⁰

Nefropati IgA

Nefropati IgA merupakan salah satu penyebab tersering hematuria pada anak. Diagnosis ditegakkan dengan adanya deposit IgA di mesangial pada pemeriksaan histopatologi. Bila didapatkan hematuria makroskopik (*gross hematuria*) setelah timbul suatu infeksi minor maka dicurigai adanya nefropati IgA. Dapat pula dijumpai hematuria mikroskopik diantara episode hematuria makroskopik.²

Tata laksana nefropati IgA ditentukan berdasarkan gambaran klinis yang muncul (Gambar 3.8). Bila hanya ditemukan hematuria tanpa proteinuria dengan fungsi ginjal yang normal, maka tidak diperlukan terapi spesifik dan hanya perlu dipantau berkala proteinuria tiap 3-6 bulan. Bila didapatkan hematuria dengan proteinuria yang tidak masif maka diperlukan kombinasi terapi ACEI dan/atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) untuk menunda progresivitas kerusakan ginjal. Bila didapatkan hematuria, proteinuria masif dan atau kresentik pada biopsi ginjal, diperlukan kombinasi immunosupresan (metilprednisolon puls, prednison oral, siklofosamid atau mikofenolat mofetil atau azatioprin) selama 1-2 tahun. Pada keadaan di mana kerusakan fungsi ginjal sudah terminal, tidak dianjurkan pemberian immunosupresan lagi dan hanya diberikan terapi suportif.^{13,22,23}

Prognosis nefropati IgA bervariasi, sepertiga anak tetap dapat mempertahankan fungsi ginjalnya dalam jangka panjang. Biopsi ginjal hendaknya dilakukan pada anak dengan hematuria mikroskopik yang dicurigai nefropati IgA supaya mendapatkan gambaran prognosis yang jelas.²



Gambar 3.8 Algoritma terapi nefropati IgA pada anak.²³

Hematuria Familial

Definisi hematuria familial adalah kelainan genetika pada kapiler glomerulus yang ditandai dengan hematuria mikroskopik persisten yang dimulai pada masa anak. Kelainan genetika yang paling sering ditemukan adalah sindrom Alport (triad: gangguan ginjal, mata, dan pendengaran) dan nefropati membran basal tipis (*thin basement membrane nephropathy*, TBMN). Kedua penyakit ini didapatkan pada sekitar 30-50% anak dengan hematuria glomerular *isolated* yang dirujuk ke Nefrologi Anak. Diagnosis pasti sindrom Alport ditegakkan dengan pemeriksaan genetika. Sedangkan TBMN ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskop elektron pada jaringan ginjal di mana tampak penumpulan membran basal glomerulus. TBMN dapat berlanjut menjadi penyakit ginjal kronik (PGK) dengan adanya hematuria dan proteinuria yang persisten.^{2,13}

Terapi pada kondisi ini ditujukan untuk mengendalikan proteinuria untuk mencegah progresivitas PGK dengan pemberian ACEI dan/atau ARB jangka panjang. Diperlukan pemantauan tekanan darah dan proteinuria tiap 6-12 bulan. Harus dihindari pemberian obat yang bersifat nefrotoksik dan ototoksik.²⁴

Infeksi dan Trauma Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyebab tersering hematuria pada anak. Trauma pada abdomen dan/atau adanya jejas di regio toraks mempunyai potensi sebagai penyebab hematuria pada anak. Pentingnya melakukan evaluasi saluran genitourinaria pada pasien trauma anak didasarkan pada penilaian klinis dan ada tidaknya hematuria. Anak dengan hematuria mikroskopik dengan >50 eritrosit/lpb atau makroskopik, sebaiknya menjalani pemeriksaan *CT scan* abdomen, walaupun tidak didapatkan kelainan bermakna pada pemeriksaan fisik di abdomen. Biasanya tidak ada jejas ginjal yang bermakna pada anak dengan trauma tumpul ginjal yang tidak disertai hematuria gros atau hematuria mikroskopik dengan <50 eritrosit/lpb. Sebagian besar anak dengan jejas ginjal dilakukan terapi konservatif. Bila didapatkan darah pada meatus uretra, perlu dilakukan sistouretrografi untuk mencari kemungkinan jejas uretra atau kandung kemih.²

Tumor Saluran Kemih

Tumor Wilm merupakan salah satu tumor abdomen tersering pada anak usia pra sekolah. Gambaran klinisnya bervariasi, tidak selalu tampak adanya gejala khusus. Mungkin didapatkan adanya pembesaran perut, teraba adanya massa dalam perut, demam, nyeri perut, dan hematuria. Pada tumor kandung kemih biasanya didapatkan gejala kesulitan berkemih atau hematuria makroskopik.²

Nefrokalsinosis dan Hiperkalsiuria

Diagnosis nefrokalsinosis ditegakkan bila didapatkan peningkatan kalsium dalam ginjal yang dibedakan dengan kalsifikasi ginjal dan granuloma kaseosa yang biasa didapatkan pada tuberkulosis ginjal. Nefrokalsinosis pada umumnya dihubungkan dengan hiperkalsiuria. Penyebab tersering nefrokalsinosis adalah prematuritas dengan atau tanpa terapi furosemid. Gejala yang tampak biasanya adalah nyeri perut, disuria, inkontinensia urine dan ISK. Hematuria mikroskopik berkaitan dengan hiperkalsiuria dan batu ginjal.²

Terapi hiperkalsiuria meliputi pembatasan asupan kalsium berdasarkan anjuran *recommended daily allowance* (RDA) yang disesuaikan dengan usia dan/atau pemberian diuretik tiazid.¹³

INDIKASI RUJUKAN

Anak dengan hematuria perlu dirujuk ke subspesialis Nefrologi Anak bila penyebab hematuria adalah selain glomerulonefritis pasca infeksi dan ISK. Rujukan sedini mungkin diperlukan pada anak dengan hematuria mikroskopik karena banyak kondisi terkait yang memerlukan evaluasi dan tata laksana spesifik dengan segera.¹ Demikian pula perlu dirujuk bila didapatkan adanya kristal eritrosit dalam urine, bentuk eritrosit urine dismorfik, proteinuria, hemoglobinuria, hipertensi, edema, dan oliguria. Bila didapatkan adanya gejala penyerta sistemik seperti gangguan tumbuh kembang, kelainan mata dan pendengaran, hendaknya dilakukan pemeriksaan lebih lanjut di subspesialis Nefrologi Anak.^{14,25} Pada anak dengan hematuria asimtomatik, perlu pemeriksaan berkala tiap 1-2 tahun oleh ahli Nefrologi Anak untuk evaluasi ulang terhadap proteinuria atau adanya gejala lain yang mungkin menyertai dan analisis ulang riwayat keluarga dengan hematuria atau gangguan pendengaran. Mungkin diperlukan biopsi ginjal untuk anak dengan persistensi hematuria asimptomatik dan/atau proteinuria.¹

Bila tidak didapatkan kelainan eritrosit urine dan proteinuria signifikan, perlu dipikirkan kemungkinan adanya kelainan urologi dan keganasan. Semua anak dengan hematuria hendaknya menjalani pemeriksaan USG ginjal. Bila hasil USG ginjal menunjukkan adanya kelainan struktural saluran kemih, nefrokalsinosis, batu saluran kemih atau keganasan, perlu dirujuk ke spesialis Urologi Anak. Demikian pula bila didapatkan riwayat trauma pada anak dengan hematuria sebaiknya dirujuk ke ahli Urologi Anak.^{14,25}

EVALUASI DAN TINDAK LANJUT

Pemeriksaan urinealisis untuk skrining hematuria dan proteinuria penting dilakukan pada anak usia sekolah untuk mendeteksi adanya kelainan ginjal secara dini. Pemeriksaan tekanan darah hendaknya dimulai secara rutin tiap tahun sejak anak berusia 3 tahun. Pemeriksaan urinealisis dan tekanan darah terutama sangat penting pada anak dengan riwayat penyakit ginjal yang signifikan pada keluarga.

Adanya hematuria yang menetap sampai usia dewasa perlu dipikirkan dalam menentukan keberhasilan terapi anak dengan hematuria. Pemeriksaan tekanan darah dan urinealisis berkala tahunan dianjurkan pada anak dengan isolated hematuria.

SIMPULAN

Hematuria merupakan salah satu tanda kelainan ginjal yang perlu mendapat perhatian. Pemeriksaan skrining hematuria (dan proteinuria) perlu dilakukan untuk deteksi dini adanya kelainan ginjal yang signifikan. Tata laksana dan waktu rujukan yang tepat ditentukan berdasarkan faktor penyebab dan penegakan diagnosis yang seringkali sulit dilakukan. Perlu dipikirkan tentang kemungkinan adanya kemungkinan penyebab genetika dan timbulnya sekuel jangka panjang berupa PGK dalam menentukan keberhasilan terapi hematuria pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Massengill SF. Hematuria. *Ped in Rev.* 2008; 29(10): 342-8.
2. Ashraf M, Parray NA, Malla RA, Rasool S, Ahmed K. Hematuria in children. *Int J Clin Ped.* 2013; 2: 51-60.
3. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am.* 2004; 31: 559-73.
4. Lau PYW, Yap HK, KML Nyein. Approach to hematuria in children. Dalam: Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go.* Edisi 2. Singapore: National University Hospital. 2015: 187-94.
5. Rauf S. Hematuria. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, Editor. *Buku Ajar Nefrologi Anak.* Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2002: 114-25.

6. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Evaluation of hematuria. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 9-13.
7. Chung HM, Liao YM, Tsai YC, Liu MC. Microscopic hematuria in children. *Urol Sci*. 2011; 22: 93-6.
8. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce III H. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr*. 1976; 88: 327-47.
9. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilksa J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr*. 1979; 95: 676-84. [Abstract]
10. Hisano S, Kwano M, Hatae K, Kaku Y, Yamane I, Ueda K, et al. Asymptomatic isolated microhaematuria: natural history of 136 children. *Pediatr Nephrol*. 1991; 5: 578-81.
11. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1126-30.
12. Cho BS, Kim SD. School urine analysis screening in Korea. *Nephrology*. 2007; Suppl 3: S3-7.
13. Gulati S, Pena D. Hematuria: clinical presentation [internet]. Diunduh dari: <https://emedicine.medscape.com/article/981898-clinical>. Update terakhir 26 Juni 2017.
14. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Ped*. Volume 2012, Article ID 768142, 7 pages.
15. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Acute glomerulonephritis. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 112-6.
16. Yap HK, Lau PYW, Resontoc LPR, Thong WY. Acute glomerulonephritis. Dalam: Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go*. Edisi 2. Singapore: National University Hospital. 2015: 205-11.
17. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Rapidly progressive glomerulonephritis. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 117-23.
18. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Lupus nephritis. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 124-30.
19. Sng A, Lau PYW, Liu ID, Yap HK. Lupus nephritis in children. Dalam: Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go*. Edisi 2. Singapore: National University Hospital. 2015: 235-53.

20. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Henoch-Schönlein nephritis. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 131-5.
21. Liu ID, Resontoc LPR, Yap HK. Management of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Dalam: Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go*. Edisi 2. Singapore: National University Hospital. 2015: 261-8.
22. Bagga A, Sinha A, Gulati A. IgA nephropathy. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, Editor. *Protocols in Pediatric Nephrology*. Reprint of first edition. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd. 2015: 136-8.
23. Liu ID, Yap HK. Management of primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy. Dalam: Yap HK, Liu ID, Ng KH, Editor. *Pediatric Nephrology On-The-Go*. Edisi 2. Singapore: National University Hospital. 2015: 255-60.
24. Plevová P, Gut J, Janda J. Familial hematuria: a review. *Medicina*. 2017; 53: 1-10.
25. Pade KH, Liu DR. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Ped Emerg Med Practice*. 2014; 11(9): 1-16.



PENDEKATAN MULTIDISIPLIN



PENDEKATAN LABORATORIS PADA ANAK DENGAN HEMATURIA

Endang Retnowati

PENDAHULUAN

Hematuria merupakan masalah diagnostik yang paling sering didapatkan pada praktik klinis. Hematuria merupakan salah satu penanda penyakit ginjal dan kandung seni yang penting dan dapat menyebabkan anemia.¹ Jumlah sel darah merah yang meningkat (abnormal) dalam urine disebut sebagai hematuria. Hematuria yang nampak dengan pandangan mata disebut sebagai hematuria makroskopis. Pada keadaan tersebut didapatkan sel darah merah dalam jumlah banyak dalam urine yang dapat menyebabkan kekeruhan (berawan) dan warna kemerahan, tetapi pada hemoglobinuria berwarna merah jernih. Hematuria yang tidak nampak dengan pandangan mata dilakukan pemeriksaan kimiawi dan mikroskopis. Hematuria mikroskopis yang asimtomatik merupakan masalah yang sering terjadi pada anak-anak. Prevalensi mikroskopis hematuria pada anak-anak masa sekolah diperkirakan sekitar 1–2%. Urinealisis sering digunakan sebagai tes penyaring untuk kelainan tersebut.¹⁻³

Hematuria merupakan salah satu penanda yang penting pada penyakit ginjal atau kandung seni. Hematuria dapat menyebabkan anemia pada pasien. Pemeriksaan hematuria diperlukan untuk membantu diagnosis dan pengobatan. Penampungan sampel urine pada bayi dan anak yang layak sangat penting untuk pemeriksaan urinealisis, khususnya pada hematuria. Korelasi antara pemeriksaan mikroskopis, kimiawi, pemeriksaan fisik dan anamnesis sangat penting untuk menentukan diagnosis pasien.⁴

Pada keadaan tertentu, hematuria perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan ultrasonografi ginjal, protein urine, kalsium, dan kreatinin (pemeriksaan fungsi ginjal).

TIPE HEMATURIA

Hematuria adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan jumlah sel darah merah yang abnormal dalam urine, sedangkan hemoglobinuria mengindikasikan adanya hemoglobin dalam urine. Sejumlah kecil sel darah merah dalam urine dapat sangat membantu diagnosis.

Ada dua tipe hematuria, yaitu hematuria makroskopis dan mikroskopis. Hematuria makroskopis adalah darah yang nampak dengan dengan pandangan mata, sedangkan hematuria mikroskopis yang tidak nampak dengan pandangan mata sehingga digunakan mikroskop untuk mendeteksi sel darah merah. Pada hematuria makroskopis dilakukan pemeriksaan fisis urine dan mikroskopis.³⁻⁵

Hematuria mikroskopis sering didapatkan pada anak-anak. Penyebab hematuria mikroskopis pada umumnya tidak ganas, terutama pada anak-anak dengan hematuria mikroskopis asimtomatik. Suatu tantangan bagi klinisi untuk identifikasi anak-anak dengan hematuria yang disebabkan penyakit yang mendasari dan dapat mencegahnya dengan pemeriksaan pada keadaan tersebut.⁴⁻⁶

PENYEBAB HEMATURIA

Hematuria sering didapatkan pada anak-anak dan dapat disebabkan bermacam-macam penyebab, antara lain⁵⁻⁷

1. struktur saluran kencing yang abnormal
2. penyakit yang diturunkan (penyakit ginjal polistik , sindroma Alport, nefritis yang diturunkan, *sickle cell disease*)
3. ketidakseimbangan mineral dalam urine (kalsium yang tinggi dalam urine)
4. glomerulonefritis
5. pada beberapa kasus, tidak ditemukan penyebab hematuria.

Penyebab hematuria berbeda dengan hemoglobinuria dan mioglobinuria (Tabel 4.1).⁵⁻⁸ Hematuria sering dihubungkan dengan kelainan ginjal atau saluran kencing. Penyebab hematuria adalah batu ginjal, penyakit glomerulus, tumor, trauma, pielonefritis, terpapar dengan bahan kimia yang toksik dan penggunaan terapi antikoagulan. Pada beberapa kasus, sel darah merah dapat ditemukan dalam dalam jumlah sedikit sampai sedang dan pada keadaan tersebut penting untuk menegakkan diagnosis. Pada keadaan hematuria yang non-patologis dapat disebabkan karena olahraga yang berat atau menstruasi.⁴⁻⁶

Hemoglobinuria adalah adanya hemoglobin dalam urine yang merupakan hasil sel darah merah yang lisis dalam saluran kencing, yaitu dalam urine yang dilusi, urine alkali. Dapat berasal dari hemolisis intravaskular dan kemudian hemoglobin difiltrasi melalui glomerulus. Sel darah merah yang lisis biasanya menunjukkan campuran hemoglobinuria dan hematuria, sedangkan sel darah merah tidak ditemukan dalam urine apabila terjadi hemolisis intravaskular.

Hemoglobinuria merupakan indikasi penting untuk perdarahan intravaskular dan hemolisis dalam ginjal, saluran kencing bagian bawah dan kandung seni. Hemoglobinuria dapat disebabkan reaksi transfusi hemolitik yang dihubungkan dengan gagal ginjal akut.⁴⁻⁶

Tabel 4.1 Penyebab hematuria, hemoglobinuria dan mioglobinuria ⁵⁻⁸

Kemungkinan Penyebab	
Hematuria	Penyakit ginjal dan saluran kencing : <ul style="list-style-type: none"> • glomerulonefritis • pielonefritis • sistitis (infeksi kandung seni) • batu ginjal • tumor (jinak dan ganas) Trauma, apendisitis Hipertensi Olahraga berat dan normal Perokok Obat-obatan (siklofosamid, antikoagulan) dan bahan-bahan kimia yang toksik
Hemoglobinuria	Hemolisis intravaskular—reaksi transfusi, anemia hemolitik Hemoglobinuria nokturnal paroksismal Luka bakar yang luas Infeksi: malaria, <i>Clostridium perfringens</i> , sifilis, mikoplasma Bahan kimia yang toksik : tembaga, nitrit, nitrat Hemolisis: olah raga (lari jarak jauh), karate
Mioglobinuria	Trauma otot Iskemia otot: racun karbon monoksida, alkohol, atau obat-obatan Infeksi otot (miositis): virus, bakteri Miopati oleh karena obat-obatan Kejang Toksin: racun ular, laba-laba

Mioglobin merupakan protein yang mengandung heme dan didapatkan di jaringan otot. Adanya mioglobin dalam urine disebut sebagai mioglobinuria. Mioglobin bereaksi positif dengan tes strip (reagen carik celup) untuk darah, tetapi juga menyebabkan urine merah coklat yang jernih (*clear*). Dalam sedimen urine tidak didapatkan sel darah merah atau didapatkan dalam jumlah yang sedikit. Keadaan tersebut jarang terjadi dan didapatkan pada pasien dengan keadaan destruksi otot (rabdomiolisis) seperti disebabkan trauma, *crush syndrome*, kejang-kejang, *muscle-wasting disease*, peminum alkohol, dan pengguna heroin. Rabdomiolisis dapat disebabkan efek samping pada penggunaan obat statin untuk menurunkan kolesterol. Heme

yang merupakan bagian mioglobin adalah bahan yang toksik terhadap tubulus ginjal dan dapat menyebabkan gagal ginjal akut. Pada pemeriksaan didapatkan peningkatan keratin kinase dan laktat dehidrogenase (LDH-4 dan -5).⁴⁻⁶ Perbedaan antara hematuria, hemoglobinuria dan mioglobinuria dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Perbedaan antara hematuria, hemoglobinuria dan mioglobinuria ²

	Hematuria	Hemoglobinuria	Mioglobinuria
Tes carik celup (Tes ortotolidin)	Positif	Positif	Positif
Warna serum	Normal jernih	Merah muda	Normal jernih
Mikroskopis urine	Sel darah merah	Negatif	Negatif
Warna urine	Jernih	Merah,merah muda-oranye	O r a n y e - m e r a h , coklat

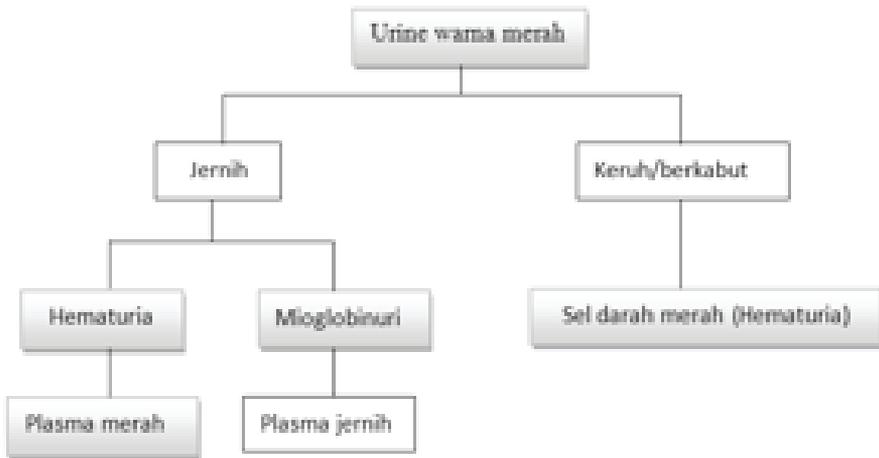
MEKANISME HEMATURIA

Morfologi sel darah merah dalam urine pasien dengan kelainan glomerulus biasanya abnormal. Sel darah merah bisa ditemukan dalam bentuk yang bulat utuh dan dismorfik. Mekanisme sel dismorfik pada kelainan glomerulus disebabkan oleh sel darah merah melalui celah membran basalis glomerulus. Selama melewati celah tersebut, morfologi sel darah merah dimodifikasi oleh adanya deformabilitas intrinsik, tekanan kapiler intraglomerulus, ukuran celah, penebalan membrane basalis glomerulus, variasi pH urine dan tekanan osmotik serta efek enzim tubulus ginjal. Keadaan tersebut dapat juga disebabkan cairan tubulus distalis yang hipotonik, pelepasan bahan-bahan yang dapat menyebabkan sel darah merah dismorfik.

Pada kelainan non-glomerulus, adanya luka langsung pada tubulointerstisial dapat disebabkan karena infeksi, batu, dan nekrosis iskemik papila yang dapat menyebabkan hematuria. Luka pada tubulus dapat disebabkan kristaluria, batu ginjal yang kecil dan iskemia vaskular yang disebabkan kelainan lain.⁴⁻⁶

PEMERIKSAAN HEMATURIA

Pada pemeriksaan hematuria perlu diperhatikan cara pengumpulan spesimen urine yang benar. Pemeriksaan hematuria meliputi pemeriksaan fisis urine (makroskopis) dan mikroskopis.



Gambar 5.1. Pemeriksaan kimiawi sel darah merah yang positif pada darah ⁶

Pengumpulan spesimen urine yang benar sangat penting untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang akurat. Genitalia bagian luar harus dibersihkan dahulu sebelumnya supaya tidak terjadi kontaminasi dalam spesimen urine. Volume urine yang diperlukan untuk pemeriksaan rutin sebanyak 15 ml. Pada pemeriksaan digunakan urine porsi tengah yang dapat ditampung dalam tempat yang tidak steril, tetapi bersih, kecuali spesimen untuk kultur urine. Pada bayi dan anak kecil dapat menggunakan kantung pengumpulan urine baik untuk anak perempuan maupun laki-laki. Pada semua pengumpulan urine harus dicegah kemungkinan kontaminasi dengan tinja. Pengumpulan urine yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan adalah urine yang berasal dari popok (diaper) atau yang diperas dari popok karena terdapat serat-serat (*fiber*) popok dan juga solut sedimen urine yang penting akan tertinggal di popok bayi (Gambar 5.2).⁶



Gambar 5.2 Serat dari pakaian/popok



Gambar 5.3 Warna urine yang normal secara makroskopis⁴



Gambar 5.4 Warna urine normal (wadah 1 dan 4) dan patologis (wadah 2 dan 3)⁴

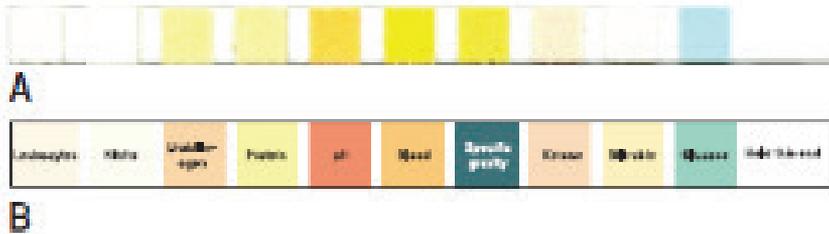
Hematuria adalah suatu keadaan di mana jumlah sel darah merah yang lebih besar dari 5 sel per mikroliter dapat dipertimbangkan bermakna secara klinis, sedangkan pemeriksaan visual tidak dapat dipercaya sepenuhnya untuk mendeteksi adanya darah dalam urine.

1. Pemeriksaan Fisis

Warna urine normal kekuningan mulai dari kuning muda sampai dengan kuning tua. Keadaan tersebut terutama disebabkan oleh urokrom (terbanyak), uroeritrin dan urobilin yang merupakan urine pigmen (Gambar 5.3).⁴ Pigmen tersebut produk metabolisme endogen yang larut dalam air; urokrom ada dalam plasma dan diekskresikan dalam urine. Urine bisa didapatkan tidak berwarna sampai dengan oranye, merah, hijau, biru, coklat bahkan berwarna hitam. Warna-warna tersebut dapat mengindikasikan adanya suatu proses penyakit, metabolisme abnormal atau berasal dari makanan atau obat yang diminum (Gambar 5.4).⁴ Namun, variasi warna dapat juga berasal dari aktivitas fisik atau stres.⁴ Pada urine yang berwarna merah, sering digunakan sebagai indikator adanya darah (sel darah merah), tetapi warna tersebut dapat juga berasal dari makanan (*beet*). Warna urine merupakan keadaan yang penting untuk awal pemeriksaan urine.

Keadaan patologis dapat mengindikasikan adanya analit dan komponen tertentu, seperti melanin, asam homogentisik, indikan, dan obat-obatan yang dapat memengaruhi warna urine.⁴

Pada urine yang nampak jernih bisa didapatkan pada keadaan hemoglobinuria dan mioglobinuria. Urine yang nampak sedikit keruh atau berawan dapat disebabkan sel darah merah dan sel darah putih.



Gambar 5.5 Multistrip SG (atas) dan ilustrasi Multistix 10 SG (bawah)⁶

Secara makroskopis, pada urine sedimen bisa mengindikasikan adanya sel darah merah apabila pada dasar tabung didapatkan warna kemerahan yang khas. Kadang-kadang pada spesimen terdapat tes kimiawi positif, tetapi secara mikroskopis tidak ditemukan sel darah merah.

2. Pemeriksaan Kimiawi Pada Hematuria

Pemeriksaan dengan menggunakan reagen carik celup atau strip (pemeriksaan kimiawi) sering digunakan sebagai tes penyaring untuk hematuria. Tes carik celup dapat mendeteksi darah dengan menggunakan hidrogen peroksida yang mengkatalisis reaksi kimia antara hemoglobin (atau mioglobin) dan kromogen tetrametilbenzidin (Gambar 4).

Tes carik celup ini dapat mendeteksi 5 sampai 10 sel darah merah utuh per mikroliter. Hematuria harus dilakukan konfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopis dari sedimen urine. Urine sebanyak 12 ml dipusingkan menggunakan alat sentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 5 menit. Supernatan dibuang hingga tersisa 1 mL urine. Setelah diresuspensi, diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x.

Pemeriksaan secara mikroskopis dapat mendeteksi 2 hingga 5 sel darah merah utuh per lapangan pandang besar dalam sedimen yang dipusingkan 12 ml sampel urine. Pada keadaan normal jumlah sel darah merah sekitar 0–3 sel/lapangan pandang besar dengan pembesaran 400x.

Tes carik celup yang positif hasilnya untuk deteksi darah mengindikasikan adanya sel darah merah, hemoglobin atau mioglobin, di mana satu sama lainnya mempunyai kegunaan atau kepentingan klinik yang berbeda.

Darah dalam urine dapat dilihat atau tidak bisa dilihat dengan pandangan mata. Warna dan kejernihan urine atau mikroskopis digunakan untuk mendeteksi adanya darah dalam urine. Pada hematuria yang tidak nampak dengan pandangan mata perlu dilakukan pemeriksaan dengan metode kimiawi (tes carik celup) agar dapat mendeteksi dengan cepat dan sensitif adanya darah dalam urine. Darah dapat masuk ke saluran kencing melalui glomerulus ke uretra atau dapat pula karena kontaminasi pada waktu pengumpulan urine karena prosedur yang digunakan. Sel darah merah yang lisis dengan adanya hemoglobin dapat menambah suasana urine alkali atau urine menjadi lebih encer. Pada umumnya, sel darah merah yang utuh akan masuk ke saluran kencing dan kemudian lisis dengan derajat yang bervariasi. Hematuria merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan jumlah sel darah merah yang abnormal dalam urine, sedangkan hemoglobinuria mengindikasikan adanya hemoglobin.

Sehubungan dengan keadaan tersebut diperlukan pemeriksaan yang dapat mendeteksi hemoglobin yang bebas akibat dari sel darah merah yang lisis. Pemeriksaan carik celup dapat mendeteksi sel darah merah yang utuh dan yang lisis. Pada kasus di mana sel darah merah masih utuh, tetapi hasil

pemeriksaan carik celup negatif, pada keadaan tersebut perlu dilakukan pemeriksaan mikroskopis.

Pemeriksaan kimiawi digunakan rutin untuk mendeteksi hematuria, hemoglobin bebas (hemoglobinuria), dan mioglobin (mioglobinuria). Pada urine normal, tidak didapatkan ketiga bahan tersebut. Pemeriksaan mikroskopis diperlukan pada keadaan tersebut (Gambar 5.5 dan 5.6).⁴

Hasil Positif Palsu Tes Strip

Tes carik celup dapat memberikan hasil positif palsu dengan adanya kontaminasi bahan yang dapat mengoksidasi seperti hipoklorit yang merupakan bahan yang digunakan untuk membersihkan tabung urine. Selain bahan tersebut, bromit dan yodium dapat juga menyebabkan hasil positif palsu. Urine yang terkontaminasi bakteri dapat menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi karena peroksidase bakteri, darah menstruasi dan povidone-iodine (betadine).



Gambar 5.6 Gambaran darah dalam tes strip (carik celup)⁶

Hasil Negatif Palsu Tes Strip

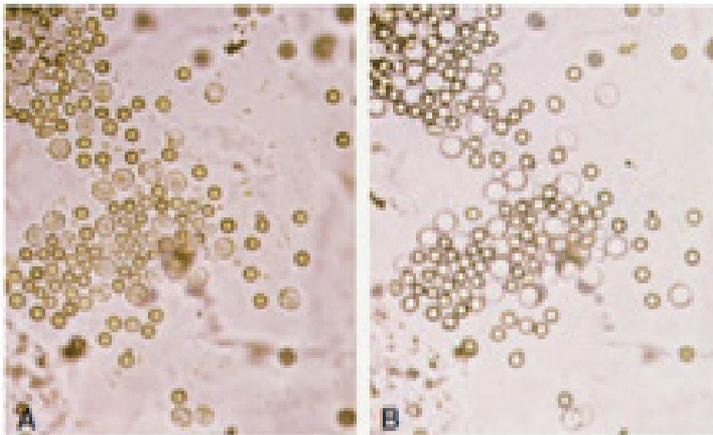
Sampel urine yang tidak dikocok dengan baik sebelum dilakukan pemeriksaan dapat menyebabkan hasil negatif palsu. Apabila kadar vitamin C > 9 mg/dL akan bereaksi dengan H_2O_2 pada *reagen pad*. Formalin dapat juga menyebabkan hasil negatif palsu.

Sensitivitas dan spesifisitas tes carik celup (dipstik) untuk mendeteksi darah dalam urine bervariasi. Sensitivitasnya 100% dan spesifisitasnya 99% dalam mendeteksi 1–5 sel darah merah yang utuh per liter urine. Pemeriksaan urine disarankan sekurang-kurangnya 2 hingga 3 kali yang menunjukkan mikrohematuria dalam waktu 2 hingga 3 minggu sebelum evaluasi lebih lanjut dilakukan.⁴

3. Pemeriksaan Mikroskopis Sel Darah Merah Dalam Urine

Hematuria mikroskopis sering didapatkan pada anak-anak. Penyebab hematuria mikroskopis pada umumnya tidak ganas, terutama pada anak-anak dengan hematuria mikroskopis asimtomatik. Sel darah merah dalam urine bisa berasal dari semua bagian saluran kencing, mulai dari glomerulus sampai saluran kencing bawah. Pada pemeriksaan bisa terjadi kontaminasi dengan darah yang berasal dari menstruasi. Sel darah merah bisa ditemukan dalam urine segar keadaan normal dengan bentuk bikonkaf, diameter sekitar 7 mikron dan tebalnya sekitar 2 mikron serta tidak berinti (Gambar 5.7).⁴⁻⁶

Sel darah merah akan lisis dalam urine hipotonis dan alkalis. Sel darah merah yang lisis akan nampak sebagai *ghost cell* atau *shadow*. Sel darah merah akan mengalami krenasi dalam urine hipertonis. Pada keadaan tersebut, sel darah merah sulit dikenali bentuknya karena bisa mengandung inti sehingga bisa terjadi kesalahan dalam mendeteksinya (terdeteksi sebagai sel darah putih). Pemeriksaan dengan menggunakan beberapa tetes asam asetat 2% dapat digunakan untuk membedakannya karena sel darah merah akan lisis, sedangkan sel darah putih tidak lisis. Sel darah merah akan mengalami krenasi dalam urine yang hipertonis.



Gambar 5.7 A. Eritrosit dan leukosit. B. Perubahan fokus menyebabkan sel merah tampak sebagai lingkaran hitam (400x)⁴

Sel ragi dapat menyebabkan kesalahan dalam mendeteksi sel darah merah, tetapi secara mikroskopis dapat dibedakan dengan bentuk sel ragi yang tidak bulat dan selnya saling menumpuk. Sel ragi tidak dapat dilarutkan atau dilisis dalam larutan asam asetat 2%.⁴⁻⁶

Sel darah merah yang lisis akan melepaskan hemoglobin dan keadaan ini akan meningkatkan urine alkali atau penipisan urine. Metode kimiawi dapat mendeteksi hemoglobin yang bebas. Hal yang paling sering adalah sel darah merah yang utuh akan masuk ke saluran urine dan akan terjadi lisis dengan bermacam-macam derajat lisisnya.

Mioglobin (berat molekul 17.000 Da) yang merupakan protein otot akan meningkat dalam darah apabila terjadi kerusakan otot yang disebabkan karena trauma atau penyakit. Hal tersebut terjadi karena ukuran mioglobin yang kecil dapat melewati filtrasi glomerulus dan diekskresikan ke urine. Sebagai akibat pemeriksaan kimiawi yang positif untuk darah tidak spesifik, dapat mengindikasikan adanya hemoglobin dan mioglobin selain sel darah merah.⁴⁻⁶

Kejernihan urine dapat membedakan antara hematuria dan hemoglobinuria. Hematuria sering terlihat berawan atau berkabut, sedangkan hemoglobinuria tampak jernih. Warna urine keduanya nampak serupa, mulai dari keadaan normal yaitu kuning hingga merah muda atau coklat, tergantung jumlah darah atau hemoglobin yang ada di dalamnya.⁴⁻⁶

Faktor lain yang dapat mempengaruhi warna adalah pH, yaitu pada keadaan pH alkali dapat menyebabkan sel darah merah lisis dan oksidasi hemoglobin. Banyak penyakit ginjal dan saluran kencing, trauma, dan obat-obatan atau olah raga yang berat dapat menyebabkan hematuria atau hemoglobinuria. Jumlah darah dalam urine tidak selalu menggambarkan berat ringannya suatu penyakit atau dapat mengidentifikasi lokasi perdarahannya. Kombinasi pemeriksaan adanya sel darah merah secara fisis, kimiawi, mikroskopis, dan toraks, dapat membantu lokasi kelainan di glomerulus atau tubulus ginjal.

Sel darah merah dalam bentuk silinder merupakan indikasi sel darah merah berasal dari glomerulus atau tubulus ginjal. Pada hemolisis intravaskular menghasilkan hemoglobinuria.⁷ Pemeriksaan mikroskopis sedimen urine dapat menunjukkan sel darah merah yang utuh, tetapi hemoglobin bebas yang diproduksi karena hemolisis atau sel darah merah yang lisis tidak dapat dideteksi. Sehubungan dengan hal tersebut, tes kimiawi untuk hemoglobin memberikan hasil yang lebih akurat untuk menentukan adanya darah dalam urine. Pemeriksaan mikroskopis diperlukan untuk dapat membedakan antara hematuria dengan hemoglobinuria.^{5,6,9}

Hematuria didefinisikan oleh beberapa parameter dan yang paling sering adalah bila ditemukan 6 sel darah merah per ml urine dalam kamar hitung atau 2 sel darah merah per lapangan pandang besar urine sedimen. Sampai saat ini belum ada konsensus tentang definisi mikrohematuria secara pasti, meskipun 5–10 sel darah merah biasanya dipertimbangkan bermakna. Beberapa klinisi merekomendasikan sekurang-kurangnya 2 hingga 3 urinealisis menunjukkan mikrohematuria sebelum dilakukan evaluasi lebih lanjut.⁸⁻¹⁰

Pemeriksaan sedimen urine bisa dilakukan dengan otomatisasi menggunakan *Flow cytometry* Sysmex UF-500i dan juga menggunakan alat otomatisasi untuk memeriksa secara kimiawi.

Category	FORM NAME		Phase Microscopy Example	Form Description
	Common Name	Basix Nomenclature*		
Isomorphic	Normal cell	Discocyte		Biconcave disk form of normal size
	Burr cell	Echinocyte or crenated cell		Cell with evenly spaced projections or spicules over cell surface; this "reversible" shape change progresses from a "crenated" disk to a "crenated" sphere. ¹⁰
	Ghost cell	Ghost cell		Cell with thin membrane and without hemoglobin
Dysmorphic	Acanthocyte or C1 cell	Acanthocyte		Cell in a ring form (donut shape) with one or more cytoplasmic blebs (i.e., vesicle-shaped protrusions or bulges)
	Target cell	Codocyte		Bull's-eye appearance; can be bell- or cup-shaped
	Schistocyte	Schistocyte		Cell fragment often with two or three pointed ends; size and shape vary
	Stomatocyte	Stomatocyte		Cell with central pallor that appears slitlike; this shape change is "reversible." ¹⁰

Gambar 5.8 Bentuk sel darah merah isomorfik dan dismorfik dalam urine.⁵

RINGKASAN

Pada pemeriksaan urinealisis perlu diperiksa secara makroskopis dan mikroskopis. Pemeriksaan makroskopis perlu dilakukan untuk mengetahui hematuria secara pandangan mata. Pemeriksaan kimiawi dan mikroskopis perlu dilakukan untuk mendeteksi sel darah merah dalam urine yang tidak tampak dengan pandangan mata.

Urine Sediment Flow Cytometry Result

SYSMEX UF-500i

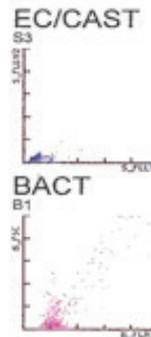
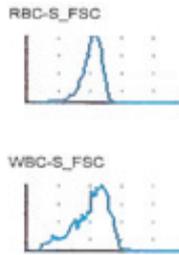
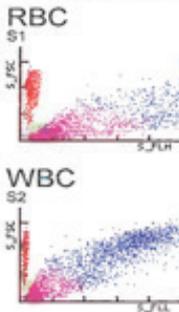
					Ref. Range
RBC	631.7	[uL]	113.7	[/HPF]	M : <= 17 [uL] <= 3 [/HPF] F : <= 17 [uL] <= 3 [/HPF]
WBC	258.1	[uL]	48.5	[/HPF]	M : <= 11 [uL] <= 2 [/HPF] F : <= 17 [uL] <= 3 [/HPF]
EC	0.6	[uL]	0.1	[/HPF]	M : <= 6 [uL] <= 1 [/HPF] F : <= 39 [uL] <= 7 [/HPF]
CAST	0.39	[uL]	1.13	[/LPF]	M : <= 0.47 [uL] <= 1 [/LPF] F : <= 0.94 [uL] <= 2 [/LPF]
BACT	371.9	[uL]	3.7x10 ⁵	[/mL]	M : <= 25.4 [uL] <= 25.4x10 ³ [mL] F : <= 130.7 [uL] <= 130.7x10 ³ [mL]

Flagging Parameters				
Path CAST	0.13	[uL]	0.38	[/LPF]
YLC	38.9	[uL]	7.0	[/HPF]
SRC	0.2	[uL]	0.0	[/HPF]
XTAL	0.3	[uL]	0.1	[/HPF]
MUCUS	0.00	[uL]	0.00	[/LPF]
SPERM	0.0	[uL]	0.0	[/HPF]
Cond.	3.8	[mS/cm]		

Ref. Range		
M / F	<= 1.38	[uL] <= 4 [LPF]

Research Information
Cond. : RANK2 UTI : UTI?

REVIEW Comment
Female RBC/YLC Abn. Cts.



Gambar 5.9 Hasil pemeriksaan urine dengan menggunakan Sysmex UF-500i

Patient Results Report

Date Printed 01/31/2018 08:46

System Model CLINITEK Novus

System Serial Number S001276

Seq. No. 0-40502
 Sample ID 1801301929
 Date & Time 01/30/2018 22:55
 Rack Number 1
 Tube Number 1
 Cassette Lot R380097
 Cassette Type Novus PRO 12

* ALB 150 mg/L	* LEU 3+
BIL Negative	NIT Negative
* BLO 3+	pH 6.5
* CLA Cloudy	PRO 3+
* COL Orange	SG 1.008
* CRE 50 mg/dL	URO 0.2 E.U./dL
GLU Negative	* A:C >=300 mg/g
KET Negative	* P:C >=1500 mg/g

* Abnormal
 ^ Range Adjusted

f Sieve

Gambar 5.10 Hasil pemeriksaan urine dengan menggunakan Clinitek Novus

DAFTAR PUSTAKA

1. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004;31:559-73.
2. Koo JW. Hematuria in children. *Korean J Pediatr.* 2004;47(12): 1255-61.
3. Moghtaderi M, Noohi A, Safaeyan, Abbasi A, Sabsechian M, Meherkash M. Screening for microscopic hematuria in school-age children of Gorgan city. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8:70-2.
4. Mundt LA, Shanahan K. The urinealysis. Dalam: *Graff's Textbook of Routine Urinealysis and Body Fluids.* Edisi 3. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2016:72-142.
5. Brunzel NA. Physical examination and chemical of urine. Edisi 4: *Fundamentals of urine & body fluid analysis.* Minneapolis: Elsevier, 2018; 68-125.
6. Strasinger SK, Lorenzo MS. Urinealysis. Edisi 6: *Urinalysis and Body Fluid.* Philadelphia: FA Davis Company: 2014; 59-138.

7. Brunzel NA. Microscopic of urine sediment. Edisi 4: Fundamentals of Urinee & Body Fluid Analysis. Minneapolis: Elsevier, 2018:126-210.
8. Chung HM, Liao YM, Tsai YC, Liu MC. Microscopic hematuria in children. Urol Sci. 2011;22:93-6.
9. Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S. A review on hematuria in children. The Scientific World Journal 2006;6:311-7.

PENDEKATAN RADIOLOGIS PADA ANAK DENGAN HEMATURIA

Bambang Soeprijanto

PENDAHULUAN

Hematuria memiliki berbagai penyebab, antara lain infeksi, urolitiasis, trauma, penyakit parenkim ginjal, dan keganasan. Penyakit yang disebut terakhir sudah tentu sangat serius, oleh karena itu pemeriksaan pada kasus ini memerlukan kehati-hatian.

Ada beberapa jenis modalitas dalam pemeriksaan radiologi, dan masing-masing mempunyai ciri dalam keunggulan dan keterbatasan. Perhatian utama, khususnya pada pasien anak, dan tentunya penggunaan bahan radiasi.

Di samping kebutuhan akan nilai diagnostik yang tinggi, ada pertimbangan tentang jenis pemeriksaan radiologi, antara lain prosedur yang sederhana, tidak invasif, murah, cepat, serta alatnya cukup banyak tersedia di fasilitas kesehatan dan rumah sakit. Gabungan antara faktor-faktor di atas dengan protokol klinik, akan didapatkan manfaat (efektifitas) dan efisiensi serta keamanan (*safety*) dalam penanganan penderita, dan meminimalisir pemeriksaan radiologi yang sebenarnya tidak terlalu diperlukan.

MODALITAS RADIOLOGI

Ada beberapa jenis modalitas radiologi, dan masing-masing mempunyai keuntungan dan kerugian. Hal ini perlu diperhatikan oleh para klinisi karena jenis pemeriksaan ditentukan oleh dokter pengirim. Pasien yang datang ke Instalasi Radiologi Rumah Sakit atau Laboratorium Klinik dengan membawa surat permintaan foto akan langsung dilakukan pemeriksaan oleh teknisi (radiografer). Sebagian dari hasil pemeriksaan pasien akan diterima kembali langsung oleh dokter pengirim tanpa melewati dokter spesialis radiologi.

Berikut akan ditinjau tentang modalitas radiologi yang sering dipergunakan. Mengacu pada urutan penemuan teknologinya, pertama kali adalah sinar X yang ditemukan sekitar 1896. Pemeriksaan yang berkaitan dengan masalah hematuria adalah foto polos perut (KUB, BOF). Kelebihan jenis pemeriksaan ini adalah sederhana, cepat, murah, tidak invasif, dan tersedia hampir di semua fasilitas kesehatan. Hasil gambar memiliki lapang pandang (*field of view*, FOV)

yang relatif luas. Hasil yang diharapkan pada kasus hematuria terutama ialah mampu mendeteksi adanya batu opak daerah saluran kencing. Kadang-kadang terlihat kontur ginjal. Informasi tambahan yang didapat antara lain gambaran tulang. Kerugiannya adalah menggunakan radiasi dan tidak dapat mendeteksi batu radiolusen. Tidak dapat memvisualisasikan parenkim ginjal dan tidak dapat memberikan informasi faal (fungsi) sistem traktus urinarius.

Penggunaan bahan kontras medium (*contrast medium*, CM) yang diinjeksikan dimulai sekitar tahun 1930, untuk mengatasi keterbatasan pada foto polos dalam evaluasi traktur urinarius. Kelebihan pemeriksaan Urografi Intravena (*Intravenous Pyelography*, IVP) adalah memberikan informasi fungsi dan morfologi sistem traktus urinarius. Kekurangan IVP adalah penggunaan radiasi, mensyaratkan faal ginjal yang baik, penyuntikan bahan kontras jumlahnya relatif banyak, ada resiko *adverse reaction*, dan tidak dapat memberikan informasi keadaan parenkim ginjal.

Kedokteran nuklir dimulai dengan dikembangkannya isotop pada sekitar tahun 1934, dan penggunaannya di bidang medis sekitar tahun 1946. Kelebihan pemeriksaan ini yaitu mampu memberi informasi tentang kelainan struktur anatomis dan fungsi organ sistem traktur urinarius. Dapat pula untuk mendapatkan data tentang fungsi sekresi dan ekskresi ginjal. Pemeriksaan ini sangat peka (sensitif) tetapi kurang spesifik. Kekurangannya adalah penggunaan radiasi. Bahan pemeriksaan dan mesin (alat) kedokteran nuklir jarang dimiliki oleh rumah sakit.

Sekitar tahun 1950-an, mulai diperkenalkan pemeriksaan sonografi (USG) untuk diagnostik. Kelebihan pemeriksaan ini yaitu praktis, sederhana dan cepat, serta tidak menggunakan radiasi. Untuk sistem traktus urinarius dapat memberikan informasi tentang parenkim ginjal, adanya tumor, lesi solid, atau kistik. Dapat pula menggambarkan ekstensi lokal dari tumor dan jauhnya penyebaran serta mampu mendeteksi urolitiasis, baik yang radioopak maupun radiolusen. USG dapat menginformasikan keadaan pelvikokaliseal, misalnya hidronefrosis serta mampu mendeteksi batu dan tumor kandung kemih.

Color Doppler USG mampu memberiksan informasi tentang struktur vaskuler. Dapat mendeteksi adanya trombosis vena renalis dan vena cava inferior. Kekurangannya adalah lapangan pandang (FOV) terbatas dan operator dependent. Tidak mampu menginformasikan faal sekresi (fungsi) ginjal.

Pada sekitar tahun 1970, mulai dipergunakan teknologi CT scan. Kelebihan gambar CT pada sistem traktus urinarius adalah kemampuannya menampakkan batu opak dan semi-opak serta dapat mengevaluasi parenkim ginjal. Untuk kasus keganasan, *CT scan* dapat memberi informasi tentang ekstensi tumor ke struktur sekitarnya mengenai keberadaan trombosis vena renalis dan vena cava. Ia juga mengevaluasi perirenal, pembesaran kelenjar limfe, serta mendeteksi tanda metastasis jauh, adanya kelainan pelvikokaliseal seperti hidronefrosis, dilatasi ureter, serta adanya tumor dan batu kandung

kemih. CT juga dapat dilakukan untuk studi 3 fase pada ginjal. Hasil pemeriksaan akan baik bila menggunakan *Multiple detector computed tomography* (MDCT). Kemampuan CT menampakkan gambar menyerupai IVP disebut CT *urography* (CTU). Penggunaan IVP saat ini praktis tergeser oleh CT *scan*. Untuk keperluan deteksi urolitiasis, CT tidak menggunakan kontras medium, dan disebut CT stonografi. Kekurangan CT *scan* yakni penggunaan radiasi. Dosis yang diterima penderita berlipat dibanding dengan dosis foto polos dada. Hal ini sudah tentu sangat diperhitungkan sekali untuk dipergunakan pada kasus pediatri. Bayi dan anak yang masih dalam masa pertumbuhan, sel-selnya lebih aktif dan lebih peka terhadap efek biologis radiasi. Anak-anak yang harapan umurnya lebih panjang, lebih menanggung risiko efek radiasi lambat. Kekurangan lain yakni penggunaan CM yang disuntikkan ke dalam aliran darah sistemik. Beberapa jenis penyakit dan kondisi penderita yang bila diberikan CM akan memperburuk keadaan ginjalnya (*contrast induced nephropathy*).

Magnetic resonance imaging (MRI) mulai dipergunakan pada awal 1990. Kelebihan teknologi ini adalah tidak menggunakan radiasi, resolusi gambar jaringan lunak (*soft tissue contrast*) bagus, mampu memvisualisasikan gambar dari berbagai sisi pandang (*view*), tanpa melalui proses *repositioning* pasien, mampu menggambarkan struktur vaskuler tanpa pemberian bahan kontras (CM). Perkembangan selanjutnya adalah *advanced MRI techniques* dan *functional MRI*. Kekurangan MRI yakni dalam hal prosedur pemeriksaannya. Waktu pemeriksaan yang lama (15–45 menit) di dalam terowongan (*gantry*) sudah tentu tidak cocok untuk anak-anak. Kadang diperlukan sedasi dan bahkan anestesi. Karena menggunakan medan magnet yang besar, beberapa perangkat yang mengandung logam dan elektronik dapat rusak, misalnya *pacemaker*, *surgical clips*, *cochlear implant*. Hati-hati juga dengan peralatan medis dari logam, seperti tabung oksigen yang pernah dilaporkan dapat “terbang” di ruang MRI dan mencederai penderita.

Modalitas radiologi lain, seperti *Digital Substraction Angiography* (DSA), angiografi konvensional, kedokteran nuklir canggih (SPECT dan PET) serta *Molecular Imaging* tidak disinggung di sini karena penggunaannya selektif, masalah biaya, serta ketersediaan alatnya.

PENDEKATAN RADIOLOGI PADA HEMATURIA

Strategi pemanfaatan radiologi dalam hematuria bervariasi, tergantung dari kondisi dan cara pendekatan diagnosis serta jenis kasusnya. Hematuria pada anak, terutama mikroskopik, ada yang belum jelas dugaan kausanya. Pemeriksaan radiologi untuk keadaan ini dapat bersifat skrining. Pada kasus lain, bila secara klinis sudah dapat dirumuskan diagnosis dan diagnosis bandingnya, maka jenis pemeriksaan sudah dapat dipilih.

Pada kasus pemeriksaan radiologi yang bersifat skrining, modalitas lini pertama adalah USG. Kemungkinan informasi yang didapat sebagai berikut.

A. Skrining daerah ginjal

1. Bagaimana gambaran kedua ginjal?
2. Parenkim:
 - a. evaluasi adanya bekas kerusakan (misal radang).
 - b. apakah ada massa? Apakah lesinya solid, kistik atau kompleks?
3. Sistem pelvikokaliseal:
 - a. apakah ada hidronefrosis?
 - b. apa ada batu ginjal ?
 - c. ada ada tumor?
4. Perirenal : apakah ada *fluid collection*?

B. Skrining daerah *post-renal*

1. Daerah ureter: apakah terdeteksi dilatasi ureter?
2. Daerah kandung kemih: deteksi kemungkinan adanya batu atau tumor.

C. Skrining daerah *pre-renal*:

1. Hilus renal. Apa ada pelebaran abnormal vaskuler ginjal? Adakah trombus di dalamnya?
2. Bagaimana vena cava inferior? Apakah ada trombus?
3. Bila tersedia dapat dilakukan pemeriksaan Doppler dan CDI.

D. Modalitas berikutnya adalah BOF. Kemungkinan informasi yang didapat adalah:

1. Daerah ginjal
 - a. Apakah ada batu opak?
 - b. Apakah ada nefrokalsinosis?
2. Daerah perkiraan alur ureter kanan kiri: apakah ada batu opak?
3. Daerah pelvis: apakah ada batu opak di perkiraan letak kandung kemih?
4. Evaluasi tambahan
 - a. apakah ada ileus?
 - b. bagaimana keadaan tulang?
 - c. apa ada penonjolan *psoas line*?
 - d. evaluasi kemungkinan adanya batu opak uretra.

Penggunaan modalitas lini kedua tergantung beberapa faktor tertentu dan jenis kasusnya, apakah akan menggunakan IVP, CT stonografi, CTU, MRU, kedokteran nuklir(*renal scintigraphy, renal imaging, atau renal function test*), atau DSA.

Pemanfaatan radiologi pada kasus hematuria yang telah ada dugaan diagnosis, menawarkan beberapa pilihan modalitas yang dapat dipergunakan. Untuk pemeriksaan awal, yang paling banyak dipergunakan adalah USG. Pilihan modalitas tersebut adalah sebagai berikut.

A. Kasus ginjal

1. *Parenchymal renal disease*: pilihan pertama adalah USG. Bila perlu kedokteran nuklir. Dapat dilakukan tambahan dengan BOF.
2. Trauma ginjal: pemeriksaan awal dengan USG. Paling ideal adalah menggunakan CT *scan* dengan CM.
3. Tumor ginjal: pilihan awal adalah USG. CDI untuk evaluasi trombus vena. CT *scan* abdomen dengan CM dapat evaluasi ekstensi lokal, tumor trombus, metastasis jauh dan menentukan *staging* tumor.
4. Batu ginjal: pilihan awal adalah USG, juga untuk mendeteksi adanya obstruksi (hidronefrosis). Dapat ditambah dengan BOF.
5. Proses radang: evaluasi pertama adalah dengan USG.
6. Kelainan herediter (misalnya polikistik ginjal): evaluasi pertama adalah USG.
7. Kasus perirenal (abses, urinoma): dapat menggunakan USG.
8. Dugaan nefrokalsinosis: pertama kali periksa dengan BOF.

B. Kasus *post-renal*

1. Batu ureter: penggunaan USG sebagai pemeriksaan pendahuluan. Sebaiknya ditambah BOF.
2. Kandung kemih: dugaan adanya tumor atau batu, perlu USG. Bila ada kepastian diagnosis tumor buli, maka pemeriksaan berikutnya CT *scan* dengan CM atau MRI.

C. Kasus *pre-renal*

Pada dugaan adanya trombus vena renalis atau dugaan stenosis arteri renalis, dapat dilakukan USG Doppler dan CDI.

SIMPULAN

1. Hematuria, terutama yang makroskopik, dapat disebabkan oleh kelainan yang serius, seperti tumor maligna. Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk mendeteksi dan evaluasi lesi yang berbahaya ini.
2. Secara umum, pemilihan modalitas radiologi memerlukan pertimbangan berbagai faktor dan kadang bersifat individual

(kasuistik).

3. Lini pertama modalitas radiologi sebagian besar menggunakan USG dan bila perlu ditambah BOF.
4. Penggunaan MDCT dan MRI serta pemeriksaan canggih lainnya adalah sebagai lini kedua dan sebaiknya dipergunakan bila telah terdeteksi adanya abnormalitas dengan pemeriksaan radiologi awal.
5. Peran IVP sebagian besar telah dilakukan oleh MDCT sehingga penggunaannya menjadi terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 559-73.
2. Moloney F, Murphy KP, Twomey M, O'Connor OJ, Maher MM. Haematuria: An Imaging Guide. *Advances in Urology*. vol. 2014, Article ID 414125, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/414125
3. Sutton D, Young JWR. *A Concise Textbook of Clinical Imaging*. New York: Mosby, 1995.

TATA LAKSANA ASPEK UROLOGI PADA ANAK DENGAN HEMATURIA

Tarmono

PENDAHULUAN

Hematuria merupakan salah satu tanda paling penting dari penyakit ginjal atau kandung kemih. Hematuria adalah jumlah abnormal sel darah merah (SDM) dalam urine dan merupakan keluhan utama 0,1% sampai 0,15% kunjungan perawatan akut pediatrik.¹ Hematuria sering didefinisikan >5 RBCs *per high-powered field* (HPF).^{2,3} Bahkan sedikit darah (1 mL dalam 1000 mL urine) cukup untuk membuat urine tampak berwarna merah muda atau merah.⁴ Hal ini dapat dikategorikan berdasarkan hematuria makroskopik (*gross*) (terlihat dengan mata telanjang) atau hematuria mikroskopik (terlihat pada disptik urine atau urinalisis). Oleh karena itu, penting untuk membedakan antara hematuria makroskopik dan mikroskopik karena etiologinya bisa sangat berbeda.

Hematuria asimtomatik sering terjadi pada pasien anak-anak dan remaja. Hematuria tanpa rasa sakit pada orang dewasa biasanya berhubungan (pada lebih dari 90% kasus) dengan sebuah proses keganasan dari saluran kencing, sementara itu hematuria pada anak, yang tidak biasa terjadi (5–30% dari asimtomatik anak),⁵ hal ini terkait dengan spektrum kondisi yang sebagian besar tidak terkait dengan keganasan. Definisi hematuria mikroskopik didasarkan pada temuan pemeriksaan mikroskopis urine sel darah merah (RBCs) lebih dari 5/ μ L pada spesimen urine baru yang tidak disentrifugasi atau lebih dari 3 RBCs/HPF pada sedimen yang disentrifugasi dari 10 mL urine *midstream* yang baru.⁶ Namun, masih banyak kontroversi mengenai jumlah sel darah merah yang dibutuhkan untuk diagnosis hematuria mikroskopik. Beberapa peneliti telah menggunakan definisi lebih dari 2 RBC/HPF dalam 12 ml spesimen urine *midstream* yang diputar pada 1500 rpm selama 5 menit.⁷ Terlepas dari kriteria yang digunakan, kofaktor penting yang perlu dipertimbangkan saat anak mengalami hematuria termasuk adanya proteinuria, torak urine, hipertensi, dan riwayat keluarga dengan penyakit ginjal.

INSIDEN DAN PREVALENSI HEMATURIA ANAK

Hematuria makroskopik memiliki perkiraan kejadian 1,3 per 1.000 anak.¹ Kejadian hematuria mikroskopik pada anak sekolah diperkirakan 0,41% ketika empat sampel urine per anak dikumpulkan, didapatkan 0,32% pada anak perempuan dan 0,14% pada anak laki-laki ketika lima spesimen urine berturut-turut dianalisis selama 5 tahun.⁶ Secara keseluruhan hematuria didapatkan pada sekitar 5–6% populasi umum dan 4% pada anak sekolah.⁸ Pada sebagian besar anak-anak, *follow-up* urinalisisnya normal.⁹ Pada kebanyakan orang, hematuria berasal dari saluran kencing bawah, terutama pada kondisi yang memengaruhi uretra, kandung kemih, dan prostat. Kurang dari 10% hematuria disebabkan oleh pendarahan glomerular.¹⁰

HEMATURIA MAKROSKOPIK DAN MIKROSKOPIK

Hematuria Makroskopik

Hematuria makroskopis (gros) didefinisikan sebagai urine merah, merah muda, atau coklat yang tampak jelas. Kejadian hematuria makroskopik pada anak adalah sekitar 0,13% dan > 56% kasus disebabkan oleh penyebab yang dapat diidentifikasi.¹ Urine berwarna merah muda menunjukkan sejumlah kecil darah dan jarang terlihat pada penyakit glomerulus. Sebaliknya, urine dalam pengaturan penyakit glomerular biasanya berwarna merah tua atau coklat tua (warna teh atau *coca cola*). Pasien dengan pendarahan vaskular atau pendarahan saluran kemih bagian bawah sering memiliki urinee berwarna merah terang atau berwarna ceri. Urine merah muda, merah, atau coklat juga bisa disebabkan oleh pigmen dari obat-obatan, toksin, makanan, atau metabolit.

Pada beberapa penelitian terhadap pasien anak dengan hematuria berat pada pasien rawat inap dan rawat jalan, 14–50% pasien diterapi sebagai infeksi saluran kemih, 11–18% sebagai iritasi perineum/uretra, 13% dengan anomali bawaan, 7% karena trauma, 4% nefritis akut, 3% dengan koagulopati, dan 2–5% dengan nefrolitiasis.^{1,11,12} Dalam sebuah studi oleh Bergstein dkk (2005), dari 274 pasien rawat jalan, penyebab paling umum dari hematuria makroskopik adalah hiperkalsiuria.¹² Sebuah studi oleh Feld dkk (1998) menemukan adanya hiperkalsiuria pada 9% pasien.⁵

Hematuria Mikroskopik

Urinalisis mikroskopik adalah baku emas untuk mendeteksi hematuria mikroskopik. Hematuria mikroskopik terisolasi tanpa gejala terjadi pada 0,41–4% anak usia sekolah.^{5,13,14} Penyebab paling umum adalah hiperkalsiuria, yang menyumbang sekitar 11–30% hematuria mikroskopik terisolasi tanpa

gejala. Penyebab umum lainnya adalah hematuria familial jinak, nefropati imunoglobulin A (IgA), sifat sel sabit atau anemia sel sabit, sindrom nefritis Alport, glomerulonefritis pascainfeksi, trauma, *exercise*, nefrolitiasis, dan purpura Henoch-Schönlein. Pada 30–80% kasus, tidak ada diagnosis yang dilakukan setelah evaluasi.

Hematuria mikroskopik asimtomatik dengan proteinuria (>1+ pada dipstik atau >100 mg/dl pada urinalisis) memiliki prevalensi 0,06-0,7% pada anak usia sekolah dan dikaitkan dengan risiko penyakit ginjal yang lebih tinggi. Namun, karena hasil yang rendah, American Academy of Pediatrics (AAP) saat ini tidak merekomendasikan pemeriksaan dipstik urine rutin oleh dokter pelayanan primer untuk asimtomatik anak-anak dan remaja.¹⁵

ETIOLOGI HEMATURIA ANAK

1. Trauma

Trauma saluran kemih pada umumnya terjadi pada anak-anak dan bahkan trauma ringan dapat menyebabkan kerusakan parah. Sistem saluran kemih pada anak kurang terlindungi dan oleh karena itu lebih rentan terhadap trauma. Otot-otot batang tubuh kurang berkembang, tulang rusuk dan tulang belakang lebih lembut, dan jaringan lemak perirenal lebih tipis.¹⁶ Ginjal anak relatif lebih besar dibandingkan dengan dimensi tubuh dan porsi yang lebih besar tidak dilindungi oleh tulang rusuk. Kurangnya jaringan pelindung ginjal memungkinkan hipermobilitas pada ginjal dan perlambatan trauma, seperti penurunan dan hiperekstensi dapat menyebabkan ketegangan pada pedikel ginjal yang menyebabkan kerusakan vaskular, trombosis, dan bahkan avulsi pedikel.¹⁷ Anomali kongenital, seperti obstruksi dan hidronefrosis, atau anomali bentuk membuat anomali ginjal lebih rentan terhadap trauma. Untuk jumlah kekuatan yang sama, ginjal tersebut bisa mengalami lebih banyak kerusakan daripada ginjal orang dewasa. Penurunan langsung pada selangkangan dan area perineum atau trauma tumpul pada daerah suprapubik dapat menyebabkan trauma kandung kemih, uretra, dan kelamin. Anak-anak memiliki kecenderungan untuk menunda buang air kecil saat bermain dan cedera tumpul pada perut bagian bawah dapat meningkatkan tekanan intravesikel, yang menyebabkan pecahnya kandung kemih. Hematuria pada trauma anak umum terjadi dan terjadi pada 90–100% anak-anak yang cedera. Jumlah hematuria tidak terkait langsung dengan tingkat keparahan cedera. Indikasi untuk pencitraan diagnostik pada trauma anak lebih luas daripada orang dewasa dan *Computerized Tomography* (CT) adalah pilihan yang tepat.^{17,18}

2. Kelainan Kongenital

Hematuria sebagai tanda anomali saluran kemih yang sangat jarang terjadi. Beberapa laporan kasus telah menjelaskan fenomena ini, tetapi di era ultrasonografi prenatal, anomali urologi mudah didiagnosis dalam kandungan dan masalah segera ditangani setelah lahir. Lesi obstruktif, seperti obstruksi ureteropelvik dapat muncul dengan batu kemih dan hematuria, tetapi belum jelas apakah penyumbatan itu penyebab batu atau jika ada koeksistensi gangguan uromekanis dan kelainan batu.¹⁹

3. Penyakit Infeksi dan Proses Inflamatori

Infeksi saluran kemih bisa menyebabkan hematuria. Gejala yang muncul sesuai dengan usia anak. Gejala klasik, seperti disuria, urgensi, dan frekuensi, biasanya muncul pada anak remaja dan anak yang lebih tua. Namun, bayi mungkin memiliki gejala umum seperti demam, mudah marah, penurunan nafsu makan, dan muntah. Pasien usia sekolah dapat menggambarkan nyeri perut bagian bawah dan inkontinensia. Urinalisis menunjukkan hematuria, tetapi sebagai tambahan juga ditemukan sel darah putih, nitrit, leukosit esterase, dan bakteri. Karena refluks vesikoureter berhubungan dengan infeksi saluran kemih bakteri pada anak, penyelidikan lebih lanjut, termasuk kriptografi void perlu ditunjukkan. Sistitis hemoragik mungkin muncul beberapa hari sampai beberapa bulan setelah kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang belakang.²⁰ Diagnosis dalam kasus ini didasarkan pada riwayat pasien tentang pengobatan masa kini. Manajemen didasarkan pada hidrasi dan restorasi jumlah trombosit untuk meningkatkan kemampuan pembekuan.

4. Tumor Genitourinaria (Tumor Wilm)

Tumor Wilm adalah keganasan urologis yang paling umum pada anak-anak. Nyeri perut, hematuria, dan massa perut adalah tanda dan gejala klasik. Diagnosis ditegakkan berdasarkan ultrasonografi dan pemeriksaan CT. Pengobatan didasarkan pada pendekatan gabungan tim multidisiplin dan mencakup kemoterapi dan pembedahan. Terapi radiasi mungkin dibutuhkan pada kasus lanjut.²¹ Beberapa sindrom, seperti hemihipertrofi, memiliki keterkaitan dengan peningkatan tingkat tumor Wilm pada pasien tersebut. Penting untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dan ditindaklanjuti dengan ultrasonografi serial untuk deteksi dini proses keganasan.¹⁹

5. Tumor Genitourinaria

Tumor genitourinaria adalah tumor ganas ketiga yang paling umum pada anak-anak setelah tumor dan neuroblastoma Wilm. Lebih dari separuh kasus baru muncul pada usia 5 tahun. Gejala dan tanda tumor genitourinaria antara lain termasuk hematuria, disuria, dan retensi urine. Pemeriksaan fisik dapat mengungkapkan massa besar di daerah prostat, sedangkan pada wanita,

lesi uretra atau vagina dapat menonjol melampaui lubang atau meatus, seperti segenggam anggur. Biopsi harus segera dilakukan dan penentuan stadium penyakit dilakukan dengan CT atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Pengobatan didasarkan pada kombinasi pendekatan kemoterapi dan operasi.¹⁹

6. Lesi Urotelial

Karsinoma sel transisional adalah tumor ganas yang sangat jarang pada anak-anak dan jarang terlihat sebelum usia 14 tahun. Penatalaksanaan tumor ini pada anak identik dengan orang dewasa, yang mewajibkan reseksi endoskopik tumor dan *intravenous pyelography* (IVP) untuk menyingkirkan adanya lesi pada saluran atas. Sebagian besar tumor pada pasien muda bersifat superfisial dan terdiferensiasi dengan baik, tetapi ada kecenderungan tinggi (70%) mengalami kekambuhan, seperti pada semua lesi tumor ini.²² Karsinoma ortopedi bisa muncul sebagai keganasan sekunder setelah kemoterapi, terutama dengan siklofosamid,²³ sedangkan adenokarsinoma kandung kemih mungkin muncul pada pasien ekstrofia kandung kemih.

Hemangioma kandung kemih adalah lesi jinak yang tersusun dari pembuluh darah abnormal di kandung kemih. Karena struktur pembuluh darah yang tidak tepat, hematuria yang tidak nyeri mungkin terjadi. Diagnosis dapat dilakukan dengan ultrasonografi Doppler yang menunjukkan struktur hipervaskular di dinding kandung kemih. Diagnosis terakhir akan dilakukan secara endoskopi, dan perawatan harus dilakukan agar tidak sampai melakukan biopsi lesi yang merupakan tindakan berdampak lebih kompleks dengan perdarahan hebat. Lesi asimtomatik harus dipantau dan lesi perdarahan harus digumpalkan, yang sebaiknya menggunakan energi laser.²⁴

7. Gangguan Metabolik (Penyakit Batu Saluran Kencing)

Batu saluran kencing jarang terjadi pada anak-anak daripada pada orang dewasa (1: 5.000 vs 1: 100). Kalkuli urine pada anak-anak biasanya merupakan konsekuensi dari kelainan metabolik kongenital seperti sistinuria, hipoksaluria, hipeurikosuria, dan asidosis tubulus ginjal. Gangguan gizi, termasuk diet rendah protein dan tinggi karbohidrat, dapat menyebabkan batu kalsium oksalat.²⁵ Tanda dan gejala pada anak-anak yang memiliki batu kemih adalah mudah marah, sakit perut, kolik ginjal, hematuria, gejala kencing yang mengganggu, dan infeksi saluran kemih. Pada setiap anak dengan kalkuli urine, riwayat keluarga sangat penting karena keberadaan batu pada anggota keluarga lainnya mungkin merupakan indikasi adanya kelainan bawaan. Penyakit batu kongenital dapat menyerang anak yang lebih muda dan menyebabkan kerusakan ginjal dini dan parah. Selain gambaran evaluasi metabolik saluran kemih, ultrasonografi, *plain abdominal film*, dan IVP adalah modalitas yang sangat bagus; namun, penelitian terbaru telah membuktikan bahwa CT spiral

adalah metode pencitraan yang paling akurat untuk batu kemih. Pengobatan batu kemih pada anak sama dengan pada orang dewasa. Anak-anak memiliki peluang lebih baik daripada orang dewasa untuk mengeluarkan batu secara spontan. Selain itu, penelitian melaporkan tingkat keberhasilan yang lebih tinggi pada anak-anak dengan gelombang kejut litotripsi (SWL), bahkan pada batu besar. Selama pengobatan SWL, perisai pelindung paru harus digunakan untuk mencegah kontraksi paru akibat gelombang kejut. Dengan kondisi ini, SWL pada anak-anak aman dan sangat efektif.^{26,27}

8. Gangguan Sistemik dan Autoimun

Pada sebagian besar gangguan nonbedah yang dapat menyebabkan hematuria, diagnosis dan pengobatan berada di luar kemampuan ahli urologi.

Glomerulonefritis pascainfeksi disebabkan oleh kerusakan kekebalan tubuh terhadap infeksi bakteri pascainfeksi. Gejala dan tanda-tandanya seperti urine gelap dan edema muncul 10–21 hari setelah terkena infeksi Streptokokus di tenggorokan atau infeksi kulit. Urinalisis menunjukkan hematuria, torak, dan proteinuria. Pengobatan terdiri dari pengendalian tekanan darah, stabilisasi cairan dan elektrolit, serta tindak lanjut jangka panjang fungsi ginjal.²⁸

Nefropati IgA terkait dengan akumulasi IgA immunoglobulin di jaringan ginjal. Penyakit saluran pernapasan atas akut atau gastrointestinal akan menyebabkan hematuria. Urinalisis menunjukkan sel darah merah dan protein. Pengobatan didasarkan pada obat immunosupresif dan kontrol tekanan darah.²⁹

Sindrom Alport merupakan nefritis bawaan dengan sintesis kolagen abnormal yang menyebabkan cacat fungsional pada membran basal glomerular dan telinga bagian dalam. Pasien menderita tuli, hematuria, dan proteinuria. Tidak ada pengobatan khusus untuk penyakit ini.³⁰

Lupus eritematosus sistemik adalah penyakit autoimun yang menyebabkan fenomena inflamasi multisistemik. Kerusakan ginjal meliputi hematuria, proteinuria, dan gagal ginjal. Pengobatan didasarkan pada obat immunosupresif dan kontrol tekanan darah.³¹

Hematuria familial jinak adalah sebuah penyakit bawaan autosomal dominan jinak. Penyakit ini ditandai dengan hematuria asimtomatik berulang, sementara pemeriksaan fisik, tes laboratorium, dan pencitraan saluran kemih semuanya normal. Diagnosis didasarkan pada fakta bahwa hematuria ditemukan pada anggota keluarga lainnya dan dengan mengesampingkan penyakit lainnya.³²

9. Perdarahan dan Gangguan Sel Darah

Setiap kelainan perdarahan dapat terjadi dengan hematuria karena sebagian besar kelainan tersebut diwariskan. Pengobatan didasarkan pada diagnosis yang akurat mengenai gangguan dan fungsi perdarahan.³³⁻³⁵

Pada anemia sel sabit, hematuria adalah salah satu tanda paling umum pada kelainan ini. *Red blood cell sickling* bisa menghilangkan pembuluh darah kecil pada ginjal yang menyebabkan iskemia dan hematuria. Proses iskemik itu menyakitkan dan pengobatan mencakup pengendalian rasa sakit, bahkan dengan obat-obatan narkotika, hidrasi, pemeliharaan suhu tubuh, koreksi asidosis metabolik, dan saturasi oksigen darah semuanya ditujukan untuk menghentikan rasa sakit. Secara umum disarankan untuk dilakukan tindakan pencegahan seperti asupan cairan yang tepat dan penghindaran paparan dingin.³⁶

10. Gangguan Vaskular

Sindrom uremik hemolitik merupakan penyakit pembuluh darah yang kecil, termasuk ginjal. Pasien mungkin mengalami gangguan ginjal akut, anemia, hipertensi, dan tanda-tanda neurologis. Urinalisis menunjukkan hematuria dan proteinuria. Mempertahankan jumlah sel darah merah dan platelet serta dialisis adalah pilihan pengobatan utama.³⁷

Purpura Henoch-Schönlein merupakan vaskulitis pembuluh darah kecil yang disertai lesi kulit purpura, sakit perut dan sendi, hematuria, serta proteinuria. Sebanyak 50% pasien mungkin mengalami gagal ginjal stadium akhir. Pengobatannya berdasarkan steroid dan pengendalian nyeri.³⁸

STUDI DIAGNOSIS

Evaluasi Laboratorium

Pengujian laboratorium awal harus mencakup dipstik urine; jika darah positif, urinalisis lengkap dengan mikroskop kemudian dapat menentukan jumlah sel darah merah yang ada dan membedakan antara hemoglobin dan mioglobin. Berdasarkan catatan, jika dipstik urine dapat menegakkan diagnosis (seperti infeksi saluran kemih), urinalisis lengkap mungkin tidak diperlukan. Kehadiran sel RBC dan sel dismorfik konsisten dengan perdarahan glomerulus. Nilai > 20% sel darah merah dismorfik menunjukkan adanya hematuria glomerulus. Seperti yang telah dicatat sebelumnya, protein diekskresikan bersama dengan hematuria. Namun, hematuria makroskopik harus menyebabkan proteinuria ≤ 2+ pada dipstik urine. Setiap nilai protein urine > 2+ harus menimbulkan kekhawatiran akan penyakit glomerulus. Kateterisasi urine biasanya menyebabkan sedikit atau bahkan tidak hematuria sehingga penyakit saluran kencing atau cedera harus dipertimbangkan pada pasien dengan status pasca kateterisasi dan menunjukkan hematuria yang signifikan pada urinalisis.³⁹

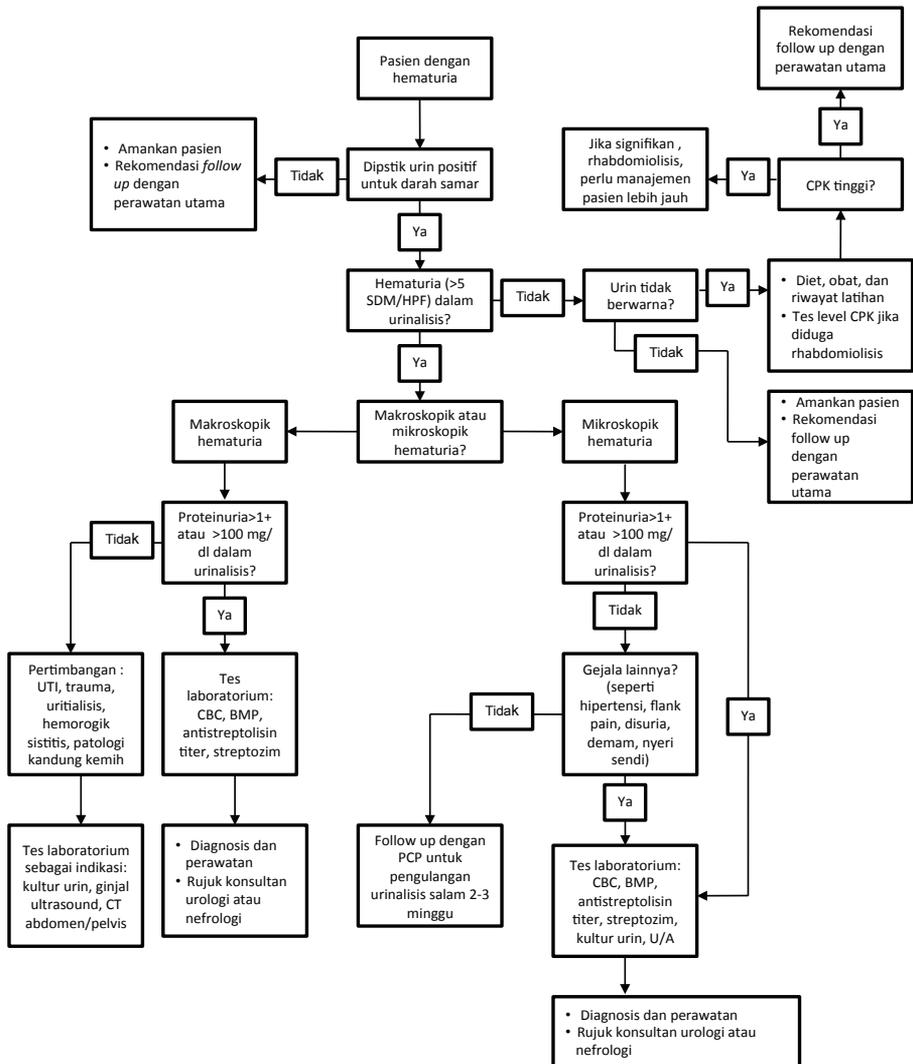
Pemeriksaan darah lengkap untuk menilai anemia dan pemeriksaan metabolik dasar (termasuk BUN, kreatinin, dan elektrolit) harus dipertimbangkan pada pasien dengan dipstik urine atau urinalisis abnormal untuk mengevaluasi tanda-tanda insufisiensi ginjal. Kultur urine harus diperoleh pada pasien dengan kondisi demam, poliuria, atau disuria, atau pada pasien dengan dipstik urine yang menunjukkan adanya infeksi saluran kemih. Pada pasien dengan riwayat penyakit anemia sel sabit yang kuat, elektroforesis hemoglobin harus dikirim jika pasien belum diketahui memiliki penyakit anemia sel sabit. Pasien dengan proteinuria dan hematuria harus melalui studi lengkap untuk mengevaluasi penyakit kompleks imun, glomerulonefritis akut, dan lupus eritematosus sistemik. Pada pasien dengan dugaan glomerulonefritis pasca infeksi Streptokokal, pertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan titer ASO, titer antihialuronidase, asidase anti-deoksiribonukleat B, dan kultur tenggorokan.

Pencitraan

Pada anak asimtomatik dengan kreatinin dan tekanan darah normal tanpa proteinuria atau sel RBC, pemeriksaan lebih lanjut dapat ditunda. Jika pasien mengalami hematuria makroskopik, pemeriksaan ultrasonografi ginjal darurat harus dilakukan untuk menyingkirkan penyakit ganas atau penyakit ginjal kistik.⁴⁰ USG ginjal juga dapat dievaluasi untuk urolitiasis, tuberkulosis, penyakit parenkim ginjal, hidronefrosis, anomali struktural, sindrom Nutcracker, displasia parenkim ginjal, radang kandung kemih, katup uretra posterior, dan polip kandung kemih. Karena paparan radiasi pengion, beberapa klinisi menganjurkan untuk melakukan ultrasonografi untuk diagnosis urolitiasis, walaupun CT spiral nonkontras lebih sensitif. Namun, ultrasonografi diketahui dapat melewatkan beberapa batu kecil (< 3 mm) dan batu di area tertentu dari saluran ginjal (misalnya ureter dan persimpangan kortikomedular). Oleh karena itu, pasien dengan ultrasonografi nondiagnostik harus menjalani CT scan jika ada kekhawatiran untuk urolitiasis.

PENGOBATAN

Pengobatan hematuria bervariasi berdasarkan diagnosis. Jika terdapat tanda dan gejala klinis misalnya, disuria, demam, atau urgensi dan tes dipstik urine dan/atau urinalisis konsisten dengan infeksi saluran kemih (misalnya, nitrit positif, esterase leukosit positif, >5 RBC/HPF, atau bakteri signifikan), antibiotik empiris harus diberikan untuk mengobati infeksi saluran kemih.



Gambar 7.1 Algoritma klinis untuk manajemen hematuria pada anak
 Keterangan: BMP, Basic Metabolic Panel; CBC, Complete Blood Count; CPK, Creatine Phosphokinase; CT, Computed Tomography; HPF, High-Powered Field; RBC, Red Blood Cells; U/A, Urinalysis; US, Ultrasound; UTI, Urinary Tract Infection

Pasien dengan nyeri perut, inkontinensia, hematuria, atau kolik ginjal yang ditemukan mengalami urolitiasis pada CT *scan* atau ultrasonografi ginjal harus diobati dengan obat untuk mengendalikan rasa sakit dan hidrasi intravena. Jika hipertensi (tekanan darah sistolik atau diastolik >persentil ke-95 untuk jenis kelamin, usia, dan tinggi badan)⁴¹ ada pada pasien dengan penyakit glomerular, tekanan darah harus dikendalikan dengan baik untuk menghindari kerusakan organ target atau komplikasi lainnya.

DISPOSISI

Disposisi atau kecenderungan pasien berdasarkan pada tampilan, etiologi (mengancam jiwa atau tidak mengancam jiwa), pilihan perawatan (rawat inap, rawat jalan, masalah sosial, kemampuan untuk menindaklanjuti), dan tingkat kenyamanan keluarga. Pasien yang mungkin memerlukan pemeriksaan lanjutan antara lain adalah orang-orang dengan cedera akut intra-abdomen, hipertensi, edema, oliguria, proteinuria signifikan atau toraks RBC pada urinalisis, gagal ginjal (seperti yang ditunjukkan oleh kadar elektrolit, BUN dan kadar kreatinin), ketidakmampuan hidrasi oral, atau membutuhkan hidrasi intravena. Selain itu, pasien dengan tanda penyakit sistemik harus dirawat untuk manajemen lebih lanjut. Pasien dengan hematuria mikroskopik terisolasi tanpa gejala dan pengelompokan fisik normal dapat dipantau oleh penyedia perawatan primer. Dipstik urine dan urinalisis mikroskopik harus diulang 2 kali dalam 2 minggu oleh penyedia layanan primer untuk mengonfirmasi hematuria.⁴²

Pasien dengan oliguria, perdarahan yang tidak terkontrol, urolitiasis dengan urosepsis, rabdomiolisis, dan mereka yang sakit parah seringkali memerlukan konsultasi dan tata laksana segera. Pasien stabil dengan tanda penyakit glomerulus (hematuria mikroskopik) harus memiliki rujukan rawat jalan ke ahli nefrologi. Pasien dengan hematuria makroskopik nonglomerular rekuren atau batu ginjal >10 mm harus dirujuk ke urologi untuk penanganan lebih lanjut. Sebagai tambahan, pasien anak dengan urolitiasis harus dirujuk ke nefrologi pediatrik atau urologi untuk pemeriksaan metabolik.³⁹

INDIKASI RAWAT INAP

1. Hipertensi tidak terkontrol.
2. Perdarahan tidak terkontrol.
3. Urolitiasis yang menyebabkan rasa sakit yang signifikan.
4. Edema.
5. Proteinuria yang signifikan.

6. Cedera intra-abdominal akut.
7. Ketidakmampuan untuk menghidrasi secara oral atau membutuhkan hidrasi melalui intervena.
8. Oliguria.
9. Pembentukan sel darah merah.
10. Tanda penyakit sistemik.
11. Insufisiensi ginjal.
12. Pasien dengan masalah sosial.
13. Kurangnya kemampuan untuk *follow up*.
14. Tingkat kenyamanan keluarga.

INDIKASI KONSULTASI DAN RUJUKAN KE AHLI NEFROLOGI ANAK

1. Hematuria mikroskopis dengan penyakit glomerulus
 - a. *Poststreptococcal glomerulonephritis*;
 - b. *immunoglobulin A nephropathy*;
 - c. sindrom alport;
 - d. nefropati membran dasar tipis;
 - e. *membranoproliferative glomerulonephritis*;
 - f. nefropati membran;
 - g. nefritis interstitial akut.
2. Hiperkalsiuria, urolitiasis, atau riwayat keluarga terkait hiperkalsiuria (untuk pemeriksaan metabolik).
3. Hemoglobinopati dengan hematuria.
4. Hematuria karena penyebab sistemik (misalnya lupus eritematosus sistemik, purpura trombotik trombositopenia, penyakit *Goodpasture*).
5. Riwayat keluarga terkait gangguan ginjal dan gangguan pendengaran.
6. Hematuria persisten dengan etiologi yang tidak diketahui.

INDIKASI KONSULTASI DAN RUJUKAN KE AHLI UROLOGI

1. Urolitiasis atau nefrokalsinosis.
2. Hematuria gros tanpa gejala dari keterlibatan glomerulus.
3. Kelainan vaskular.
4. Kelainan anatomi.
5. Tumor.
6. Sindrom Nutcracker.
7. Hematuria akibat infeksi saluran kemih berulang.

SIMPULAN

Hematuria tanpa gejala sering terjadi pada pasien anak dan remaja. Hematuria terjadi pada 5–6% populasi umum dan 4% anak sekolah. Etiologi hematuria pada anak di antaranya adalah trauma, kelainan kongenital, penyakit infeksi dan proses inflamasi, tumor Wilm, rabdomiosarkoma genitourinaria, lesi urotelial, gangguan metabolik (penyakit batu saluran kemih), gangguan sistemik dan autoimun, perdarahan dan gangguan sel darah, serta gangguan vaskuler.

Oleh karena itu penting untuk dibedakan antara hematuria makroskopik dan mikroskopik karena etiologinya bisa sangat berbeda. Penting juga untuk menentukan apakah etiologi hematuria bersifat glomerular versus nonglomerular dan untuk mengetahui komplikasi sistemik yang terkait dengan berbagai penyebab hematuria. Hal tersebut dapat menjadi panduan untuk manajemen, perawatan, dan disposisi dari kasus hematuria.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977;59(4):557-61.
2. Feld LG, Waz WR, Perez LM. Hematuria: an integrated medical and surgical approach. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(5):1191–1210.
3. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(1):65–72.
4. Phadke KD, Vijayakumar M, Sharma J. Consensus statement on evaluation of hematuria. *Indian Pediatr*. 2006;43(11):965–973.
5. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998;102(4), E42.
6. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilkska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979;95(5 Pt 1):676–84.
7. Shaw ST Jr, Poon SY, Wong ET. 'Routine urinealysis'. Is the dipstick enough? *JAMA*. 1985;253(11):1596–1600.
8. Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin Nephrol* 2005;25(3):127–35.
9. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):559–73.
10. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a

- risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141(2):350–5.
11. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology* 2007;69(1):166–9.
 12. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(4):353–355
 13. Lieu TA, Grasmeyer HM, Kaplan BS. An approach to the evaluation and treatment of microscopic hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(3):579–92.
 14. Dodge WF, West EF, Smith EH. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr*. 1976;88(2):327–47.
 15. Collar JE, Ladva S, Cairns TD. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int*. 2001;59(6):2069–72.
 16. Rathaus V, Pomeranz A, Shapiro-Feinberg M, Zissin R. Isolated severe renal injuries after minimal blunt trauma to the upper abdomen and flank: CT findings. *Emerg Radiol*. 2004; 10(4):190–2.
 17. Heyns CF. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int*. 2004;93(8):1165–70.
 18. Buckley JC, McAninch JW. Pediatric renal injuries: management guidelines from a 25-year experience. *J Urol* 2004;172(2):687–90.
 19. Halachmi S, Kakiashvili D, Meretyk S. A review on hematuria in children. *The Sci World J* 2006; 6:311–7.
 20. Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(11):698–705.
 21. Halachmi S. Wilms' tumor. *Harefuah*. 2003;142(6):438–44, 85.
 22. Mateos BJ, Santamaria Ossorio JI, Pimentel Leo JJ, and Sanjuan RS. Transitional-cell bladder tumor in childhood. *Cir Pediatr* 1999;12(4):168–70.
 23. Kersun LS, Wimmer RS, Hoot AC, Meadows AT. Secondary malignant neoplasms of the bladder after cyclophosphamide treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42(3):289–91.
 24. Mor Y, Hitchcock RJ, Zaidi SZ, Quimby GF, Duffy PG, Ransley PG, et al. Bladder hemangioma as a cause of massive hematuria in a child. A case report and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31(3), 305–7.
 25. Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev*. 1989; 11(1):21–30.
 26. Landau EH, Gofrit ON, Shapiro A, Meretyk S, Katz G, Shenfeld OZ, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2316–9.
 27. McLorie GA, Pugach J, Pode D, Denstedt J, Bagli D, Meretyk S, et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in infants. *Can J Urol*. 2003;10(6):2051–5.

28. White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust.*2001;174(10):492–6.
29. Julian BA, Novak J. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*2004;13(2):171-9.
30. Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr.*2004;16(2):177–81.
31. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.*2001;10(6):418–23.
32. Piccini M, Casari G, Zhou J, Bruttini M, Volti SL, Ballabio A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in benign familial hematuria. *Am J Nephrol.*1999;19(4):464–7.
33. Roberts GM, Evans KT, Bloom AL, Al Gailani F. Renal papillary necrosis in haemophilia and christmas disease. *Clin Radiol.*1983;34(2):201–6.
34. Dholakia AM, Howarth FH. The urinary tract in haemophilia. *Clin Radiol.*1979;30(5):533–8.
35. Pati NK, Maheshwari R, Chellani HK, Salhan RN. Haematuria in haemorrhagic disease of newborn. *Indian J Pediatr.*1999;66(2):304–5.
36. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.*2000;63(4):205–11.
37. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Goodship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.*2004;19(8):908–11.
38. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormala T, et al. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol.*2003;60(2):80–4.
39. Pade KH, Deborah RL. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract.*2014;11:9.
40. Pan CG. Evaluation of gross hematuria. *Pediatr Clin North Am.*2006;53(3):401–12.
41. Suresh S, Mahajan P, Kamat D. Emergency management of pediatric hypertension. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(9):739–45.
42. Robson WL, Leung AK. Post-streptococcal glomerulonephritis with minimal abnormalities in the urinary sediment. *J Singapore Paediatr Soc.*1992;34(3–4):232–4.

