



**Unit Kerja Koordinasi Nefrologi
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

KONSENSUS

TATA LAKSANA

SINDROM NEFROTIK IDIOPATIK PADA ANAK

Edisi kedua
Cetakan kedua 2012

Disusun oleh:

DR. Partini Pudjiastuti Trihono, Dr. Sp.A(K), MM(Paed)
Prof. Husein Alatas, Dr. Sp.A(K)
Prof. Taralan Tambunan, Dr. Sp.A(K)
Sudung O Pardede, Dr. Sp.A(K)

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:
Unit Kerja Koordinasi Nefrologi
Ikatan Dokter Anak Indonesia
Tahun 2005

Edisi Kedua tahun 2008
Cetakan kedua tahun 2012

Diterbitkan oleh:
Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

ISBN 978-979-8421-37-2

PESERTA DISKUSI KONSENSUS:

Prof. Adrian Umboh, Dr., Sp.A(K)
Aumas Pabuti, Dr., Sp.A
Dahler Bahrn, Dr., Sp.A (K)
DR. Dany Hilmanto, Dr., Sp.A(K), M.Kes
Dedi Rachmadi, Dr., Sp.A(K), M.Kes
Eka Laksmi Hidayati, Dr., Sp.A
Endang Lestari, Dr., Sp.A
G.A.P. Nilawati, Dr., Sp.A
Hendratno Halim T, Dr., Sp.A(K)
Hertanti Indah Lestari, Dr., Sp.A
Prof. Husein Albar, Dr., Sp.A(K)
Ketut Suarta, Dr., Sp.A(K)
Krisni Subandiyah, Dr., Sp.A(K)
M. Heru Muryawan, Dr., Sp.A
Prof. M. Syaifullah Noer, Dr., Sp.A(K)
Prof. DR. Nanan Sekarwana, Dr., Sp.A(K), MARS
Ninik Asmaningsih, Dr., Sp.A(K)
Omega Mellyana, Dr., Sp.A
Pungky Ardany, Dr., Sp.A(K)
Risky Vitria Prasetyo, Dr., Sp.A
Rochmanadji Widajat, Dr., Sp.A(K)
Prof. DR. Syarifuddin Rauf, Dr., Sp.A(K)

Konsensus ini disusun oleh UKK Nefrologi IDAI berdasarkan telaah literatur mutakhir dan diskusi bersama anggota UKK Nefrologi IDAI. Tujuan pembuatan Konsensus adalah untuk digunakan sebagai pedoman, baik untuk dokter spesialis anak maupun spesialis anak konsultan nefrologi. Dokter spesialis anak diharapkan dapat mengurangi penderita sindrom nefrotik idiopatik pada pengobatan inisial atau sindrom nefrotik relaps jarang. Untuk sindrom nefrotik relaps sering dan dependen steroid, apalagi resisten steroid, diharapkan dirujuk kepada dokter nefrologi anak atau ditanggulangi bersama.

SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS PUSAT IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA

Ilmu pengetahuan, termasuk Ilmu Kesehatan Anak, bersifat dinamis; berarti tata laksana yang diberikan untuk suatu penyakit dapat berubah dari satu periode ke periode lain, sesuai perkembangan ilmu pengetahuan yang didapat. Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) selalu mendukung segala upaya yang bertujuan untuk mengkaji perkembangan ilmu pengetahuan. Oleh karena itu, setiap Unit Kerja Koordinasi (UKK) sebagai Badan Pelengkap IDAI sudah sepantasnya untuk selalu mengkaji perkembangan ilmu pengetahuan sesuai ruang lingkupnya.

Rekomendasi atau Konsensus merupakan hasil kajian berbagai laporan berbasis ilmiah terpercaya yang harus dimiliki oleh organisasi profesi termasuk IDAI. Kajian berkala terhadap tata laksana penyakit yang dituangkan dalam bentuk konsensus sangat diperlukan terutama terhadap penyakit yang masih banyak hal belum terjawab secara ilmiah. Hal ini penting, agar selalu terdapat persamaan persepsi dalam tata laksana penyakit. Selain untuk kepentingan pasien, penyamaan persepsi sangat diperlukan oleh UKK yang merupakan *think tank* IDAI saat akan melakukan evaluasi tata laksana secara keseluruhan, yang dapat digunakan sebagai salah satu landasan dalam menetapkan konsensus berikutnya.

Sindrom nefrotik, merupakan salah satu penyakit yang harus mendapat perhatian. Selain penyebabnya belum sepenuhnya diketahui, tata laksananya pun tidak selalu memberikan hasil yang optimal. Oleh karena itu, sangat tepat bila penyakit sindrom nefrotik harus dikaji secara berkala dan disusun dalam satu konsensus tata laksana. Unit Kerja Koordinasi Nefrologi merupakan salah satu UKK yang telah melakukan hal tersebut secara konsisten. Meskipun belum optimal, tetapi upaya yang telah dilakukan sangat membantu optimalisasi tata laksana penyakit.

Pengurus Pusat IDAI mengucapkan terima kasih kepada semua kontributor atas upayanya memberikan sesuatu yang positif untuk tenaga kesehatan dan anak Indonesia.

Jakarta, Desember 2008

Badriul Hegar, Dr., Sp.A(K)

Ketua Umum Pengurus Pusat IDAI periode 2008-2011

SAMBUTAN KETUA

UNIT KERJA KOORDINASI NEFROLOGI-IDAI

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Pertama-tama kita panjatkan syukur kehadirat Allah swt yang telah memberikan rahmat dan hidayah Nya kepada kita semua, sehingga buku Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak edisi kedua dapat diterbitkan.

Buku Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak edisi pertama diterbitkan pada bulan Maret tahun 2005. Setelah tiga tahun, sudah waktunya untuk melakukan revisi sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran yang berkembang sangat cepat, termasuk perkembangan dalam tata laksana sindrom nefrotik.

Seperti pada penerbitan pertama, para penulis buku ini adalah anggota UKK Nefrologi IDAI dari berbagai pusat pendidikan dokter spesialis anak di Indonesia. Mereka inilah yang memberikan asupan mengenai perubahan / perkembangan mutakhir pada sindrom nefrotik secara teoritis atau penanganannya. Dengan demikian buku ini diharapkan menjadi milik bersama dan dapat digunakan untuk mengatasi masalah sindrom nefrotik di tanah air. Terima kasih kami sampaikan kepada para pakar nefrologi anak yang telah memberikan asupan dan ikut berpartisipasi dalam revisi ini.

Kami menyadari bahwa dalam penerbitan edisi ini juga masih banyak kekurangan, untuk itu kami mengharapkan masukan dan saran dari para pembaca untuk perbaikan dan penyempurnaan pada penerbitan yang akan datang. Semoga bermanfaat bagi kita semua dan dapat mengatasi masalah sindrom nefrotik di Indonesia.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Prof. DR. Nanan Sekarwana, Dr.,SpA(K),MARS
Ketua UKK Nefrologi IDAI

Kata pengantar

Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik edisi kedua ini diterbitkan tiga tahun setelah edisi yang pertama. Dalam kurun tiga tahun tersebut telah banyak penelitian yang dilakukan dalam hal patofisiologi, patogenesis dan tata laksana sindrom nefrotik pada anak. Untuk menyesuaikan dengan perubahan-perubahan tersebut dan melengkapi buku edisi pertama, maka disusunlah buku ini.

Sindrom nefrotik idiopatik merupakan penyakit glomerulopati yang paling sering ditemukan. Sebagian besar dari mereka akan mengalami sindrom nefrotik relaps sering, dependen steroid, atau resisten steroid. Anak-anak dalam tiga kelompok terakhir ini akan mendapatkan penyulit yang disebabkan oleh pengobatan yang diberikan maupun akibat penyakitnya sendiri.

Seorang dokter anak diharapkan dapat memberikan tata laksana sindrom nefrotik yang adekuat sejak manifestasi klinis yang pertama, memantau serta mengobati relaps dan komplikasi yang timbul, dan mengetahui saat yang tepat untuk melakukan rujukan kepada ahli nefrologi anak.

Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik edisi kedua ini disusun berdasarkan asupan dari para anggota UKK Nefrologi IDAI, ditujukan agar dapat digunakan sebagai acuan dalam memberikan tata laksana pada anak dengan sindrom nefrotik idiopatik.

Kami menyadari bahwa dalam penyusunan buku ini masih belum sempurna, oleh karenanya masukan, kritik, serta saran, kami nantikan untuk perbaikan tata laksana anak dengan sindrom nefrotik khususnya, dan kesehatan anak pada umumnya.

Jakarta, Nopember 2008

Penyusun
Partini Pudjiastuti Trihono
Husein Alatas
Taralan Tambunan
Sudung O Pardede

Daftar Singkatan

ACE	:	angiotensin converting enzyme
AD	:	alternating dose
ANA	:	anti-nuclear antibody
APN	:	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrology
CPA	:	cyclophosphamide = siklofosfamid
CyA	:	cyclosporine A = siklosporin A
dkk.	:	dan kawan-kawan
dL	:	desiliter
ds-DNA	:	double stranded deoxyribonucleic acid
FD	:	full dose
g	:	gram
GNM	:	glomerulonefropati membranosa
GNMP	:	glomerulonefritis membranoproliferatif
GSFS	:	glomerulosklerosis fokal segmental
Hb	:	hemoglobin
HDL	:	high density lipoprotein
HIV	:	human immunodeficiency virus
HmgCoA	:	3-hydroxy 3-methylglutaryl co-enzyme A
IgG	:	imunoglobulin G
ISKDS	:	International Study of Kidney Diseases in Children
kgBB	:	kilogram berat badan
LDL	:	low density lipoprotein
LED	:	laju endap darah
LES	:	lupus eritematosus sistemik
Lpa	:	lipoprotein a
LPB	:	luas permukaan badan
m ²	:	meter kuadrat
MEP	:	malnutrisi energi protein
mg	:	miligram
mL	:	mililiter
MPD	:	mesangial proliferasi difus
NaCl	:	natrium klorida
OAT	:	obat antituberkulosis

RDA	:	recommended daily allowances
SN	:	sindrom nefrotik
SNKM	:	sindrom nefrotik kelainan minimal
SNSS	:	sindrom nefrotik sensitif steroid
SNRS	:	sindrom nefrotik resisten steroid
Tap. Off	:	tapering off
uL	:	mikroliter
VLDL	:	very low density lipoprotein

Daftar isi

Sambutan Ketua Umum Pengurus Pusat IDAI	v
Sambutan Ketua UKK Nefrologi IDAI	vii
Pengantar	ix
Daftar singkatan	x
Daftar isi	xii
Pendahuluan	1
Rekomendasi Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak	2
1. Diagnosis	2
2. Pemeriksaan penunjang	2
3. Batasan	3
4. Tata laksana umum	3
5. Pengobatan dengan kortikosteroid	6
a. Terapi inisial	6
b. Pengobatan sindrom nefrotik relaps	6
c. Pengobatan sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid	7
d. Pengobatan sindrom nefrotik dengan kontraindikasi steroid	12
e. Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid	13
6. Pemberian obat non-supresif untuk mengurangi proteinuria	15
7. Tata laksana komplikasi sindrom nefrotik	17
8. Indikasi biopsi ginjal	19
9. Indikasi melakukan rujukan kepada ahli ginjal anak	20

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) pada anak merupakan penyakit ginjal anak yang paling sering ditemukan. Insidens SN pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah 2-7 kasus baru per 100.000 anak per tahun,¹ dengan prevalensi berkisar 12 – 16 kasus per 100.000 anak.² Di negara berkembang insidensnya lebih tinggi. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun.³ Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1.

Etiologi SN dibagi 3 yaitu kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder mengikuti penyakit sistemik, antara lain lupus eritematosus sistemik (LES), purpura Henoch Schonlein, dan lain lain. Pada konsensus ini hanya akan dibicarakan SN idiopatik.

Pasien SN biasanya datang dengan edema palpebra atau pretibia. Bila lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema genitalia. Kadang-kadang disertai oliguria dan gejala infeksi, nafsu makan berkurang, dan diare. Bila disertai sakit perut, hati-hati terhadap kemungkinan terjadinya peritonitis atau hipovolemia. Dalam laporan ISKDC (*International Study for Kidney Diseases in Children*), pada sindrom nefrotik kelainan minimal (SNKM) ditemukan 22% dengan hematuria mikroskopik, 15-20% disertai hipertensi, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara.⁴

Pada anak, sebagian besar (80%) SN idiopatik mempunyai gambaran patologi anatomi kelainan minimal (SNKM). Gambaran patologi anatomi lainnya adalah glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) 7-8%, mesangial proliferasi difus (MPD) 2-5%, glomerulonefritis membranoproliferasi (GNMP) 4-6%, dan nefropati membranosa (GNM) 1,5%.^{5,6,7} Pada pengobatan kortikosteroid inisial sebagian besar SNKM (94%) mengalami remisi total (responsif), sedangkan pada GSFS 80-85% tidak responsif (resisten steroid).⁸

Prognosis jangka panjang SNKM selama pengamatan 20 tahun menunjukkan hanya 4-5% menjadi gagal ginjal terminal, sedangkan pada GSFS 25% menjadi gagal ginjal terminal dalam 5 tahun dan pada sebagian besar lainnya disertai penurunan fungsi ginjal.⁹ Pada berbagai

penelitian jangka panjang ternyata respons terhadap pengobatan steroid lebih sering digunakan untuk menentukan prognosis dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi. Oleh karena itu pada saat ini klasifikasi SN lebih didasarkan pada respons klinik yaitu:

Sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS)

Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS)

REKOMENDASI TATA LAKSANA SINDROM NEFROTIK IDIOPATIK PADA ANAK

DIAGNOSIS

Sindrom nefrotik (SN) adalah keadaan klinis yang ditandai dengan gejala:

1. Proteinuria masif ($> 40 \text{ mg/m}^2 \text{ LPB/jam}$ atau 50 mg/kg/hari atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu $> 2 \text{ mg/mg}$ atau dipstik $\geq 2+$)
2. Hipoalbuminemia $< 2,5 \text{ g/dL}$
3. Edema
4. Dapat disertai hiperkolesterolemia $> 200 \text{ mg/dL}$

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan, antara lain:

1. Urinalisis. Biakan urin hanya dilakukan bila didapatkan gejala klinis yang mengarah kepada infeksi saluran kemih.
2. Protein urin kuantitatif, dapat menggunakan urin 24 jam atau rasio

- protein/kreatinin pada urin pertama pagi hari
3. Pemeriksaan darah
 - 1.1 Darah tepi lengkap (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit, hematokrit, LED)
 - 1.2 Albumin dan kolesterol serum
 - 1.3 Ureum, kreatinin serta klirens kreatinin dengan cara klasik atau dengan rumus Schwartz
 - 1.4 Kadar komplemen C3; bila dicurigai lupus eritematosus sistemik pemeriksaan ditambah dengan komplemen C4, ANA (*anti nuclear antibody*), dan anti ds-DNA

BATASAN

- **Remisi:** proteinuria negatif atau *trace* (proteinuria < 4 mg/m² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu
- **Relaps:** proteinuria ≥ 2+ (proteinuria >40 mg/m² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu
- **Relaps jarang:** relaps kurang dari 2 x dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau kurang dari 4 x per tahun pengamatan
- **Relaps sering (*frequent relaps*):** relaps ≥ 2 x dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau ≥ 4 x dalam periode 1 tahun
- **Dependen steroid:** relaps 2 x berurutan pada saat dosis steroid diturunkan (*alternating*) atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan
- **Resisten steroid:** tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu.
- **Sensitif steroid:** remisi terjadi pada pemberian prednison dosis penuh selama 4 minggu

TATA LAKSANA UMUM

Anak dengan manifestasi klinis SN pertama kali, sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diit, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orangtua.

Sebelum pengobatan steroid dimulai, dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan berikut:

1. Pengukuran berat badan dan tinggi badan
2. Pengukuran tekanan darah
3. Pemeriksaan fisis untuk mencari tanda atau gejala penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch-Schonlein.
4. Mencari fokus infeksi di gigi-geligi, telinga, ataupun kecacangan. Setiap infeksi perlu dieradikasi lebih dahulu sebelum terapi steroid dimulai.
5. Melakukan uji Mantoux. Bila hasilnya positif diberikan profilaksis INH selama 6 bulan bersama steroid, dan bila ditemukan tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis (OAT).

Perawatan di rumah sakit pada SN relaps hanya dilakukan bila terdapat edema anasarka yang berat atau disertai komplikasi muntah, infeksi berat, gagal ginjal, atau syok. Tirah baring tidak perlu dipaksakan dan aktivitas fisik disesuaikan dengan kemampuan pasien. Bila edema tidak berat, anak boleh sekolah.

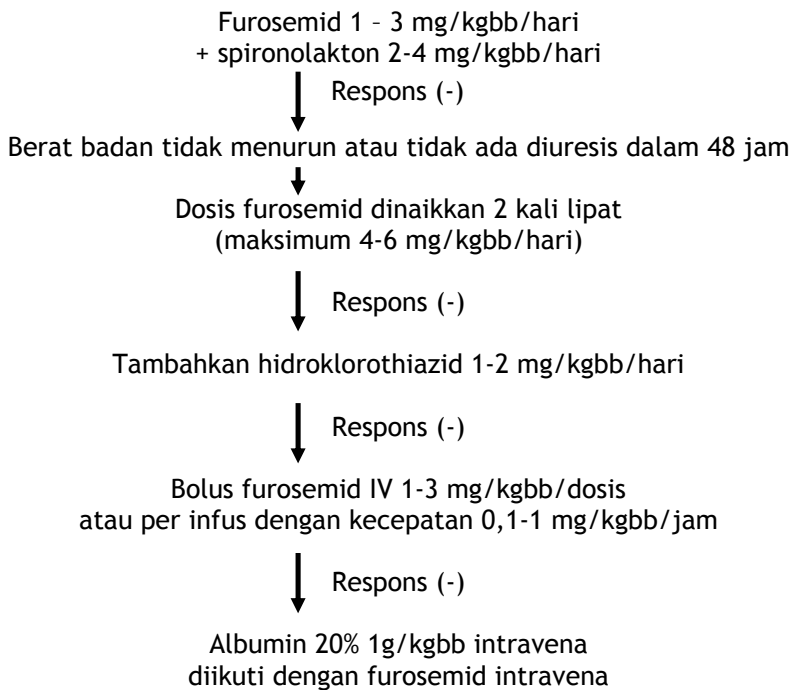
Diitetik

Pemberian diit tinggi protein dianggap merupakan kontraindikasi karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan menyebabkan sklerosis glomerulus. Bila diberi diit rendah protein akan terjadi malnutrisi energi protein (MEP) dan menyebabkan hambatan pertumbuhan anak. Jadi cukup diberikan diit protein normal sesuai dengan RDA (*recommended daily allowances*) yaitu 1,5-2 g/kgbb/hari. Diit rendah garam (1-2 g/hari) hanya diperlukan selama anak menderita edema.

Diuretik

Restriksi cairan dianjurkan selama ada edema berat. Biasanya diberikan *loop diuretic* seperti furosemid 1-3 mg/kgbb/hari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton (antagonis aldosteron, diuretik hemat kalium) 2-4 mg/kgbb/hari. Sebelum pemberian diuretik, perlu disingkirkan kemungkinan hipovolemia. Pada pemakaian diuretik lebih dari 1-2 minggu perlu dilakukan pemantauan elektrolit kalium dan natrium darah.

Bila pemberian diuretik tidak berhasil (edema refrakter), biasanya terjadi karena hipovolemia atau hipoalbuminemia berat (≤ 1 g/dL), dapat diberikan infus albumin 20-25% dengan dosis 1 g/kgbb selama 2-4 jam untuk menarik cairan dari jaringan interstisial dan diakhiri dengan pemberian furosemid intravena 1-2 mg/kgbb. Bila pasien tidak mampu dari segi biaya, dapat diberikan plasma 20 ml/kgbb/hari secara pelan-pelan 10 tetes/menit untuk mencegah terjadinya komplikasi dekompensasi jantung. Bila diperlukan, suspensi albumin dapat diberikan selang-sehari untuk memberi kesempatan pergeseran cairan dan mencegah *overload* cairan. Bila asites sedemikian berat sehingga mengganggu pernapasan dapat dilakukan pungsi asites berulang. Skema pemberian diuretik untuk mengatasi edema tampak pada Gambar 1.



Gambar 1. Algoritma pemberian diuretik.¹⁰

Imunisasi

Pasien SN yang sedang mendapat pengobatan kortikosteroid ≥ 2 mg/kgbb/ hari atau total ≥ 20 mg/hari, selama lebih dari 14 hari, merupakan pasien imunokompromais.¹¹ Pasien SN dalam keadaan ini dan dalam 6 minggu setelah obat dihentikan hanya boleh diberikan vaksin virus mati, seperti IPV (*inactivated polio vaccine*). Setelah penghentian prednison selama 6 minggu dapat diberikan vaksin virus hidup, seperti polio oral, campak, MMR, varisela. Semua anak dengan SN sangat dianjurkan untuk mendapat imunisasi terhadap infeksi pneumokokus dan varisela.¹²

PENGOBATAN DENGAN KORTIKOSTEROID

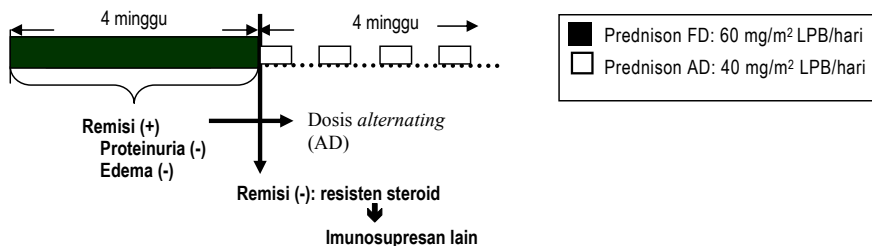
Pada SN idiopatik, kortikosteroid merupakan pengobatan awal, kecuali bila ada kontraindikasi. Jenis steroid yang diberikan adalah prednison atau prednisolon.

A. TERAPI INSIAL

Terapi insial pada anak dengan sindrom nefrotik idiopatik tanpa kontraindikasi steroid sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan prednison 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 80 mg/hari) dalam dosis terbagi, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh (*full dose*) insial diberikan selama 4 minggu. Bila terjadi remisi dalam 4 minggu pertama, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m² LPB (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari, secara *alternating* (selang sehari), 1 x sehari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid (Gambar 2).

B. PENGOBATAN SN RELAPS

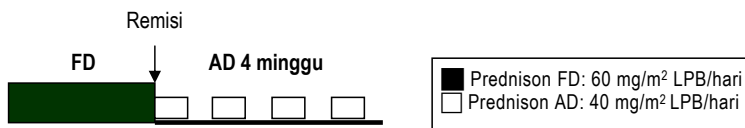
Skema pengobatan relaps dapat dilihat pada Gambar 3, yaitu diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada pasien SN remisi yang



Gambar 2. Pengobatan inisial kortikosteroid

mengalami proteinuria kembali $\geq ++$ tetapi tanpa edema, sebelum pemberian prednison, dicari lebih dahulu pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila terdapat infeksi diberikan antibiotik 5-7 hari, dan bila kemudian proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria $\geq ++$ disertai edema, maka diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan prednison mulai diberikan.

SN relaps



Gambar 3. Pengobatan sindrom nefrotik relaps

Keterangan:

- Pengobatan SN relaps: prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu.

C. PENGOBATAN SN RELAPS SERING ATAU DEPENDEN STEROID

Terdapat 4 opsi pengobatan SN relaps sering atau dependen steroid:

1. Pemberian steroid jangka panjang
2. Pemberian levamisol

3. Pengobatan dengan sitostatik
4. Pengobatan dengan siklosporin, atau mikofenolat mofetil (opsi terakhir)

Selain itu, perlu dicari fokus infeksi seperti tuberkulosis, infeksi di gigi, radang telinga tengah, atau kecacangan.

1. Steroid jangka panjang

Pada anak yang telah dinyatakan relaps sering atau dependen steroid, setelah remisi dengan prednison dosis penuh, diteruskan dengan steroid dosis 1,5 mg/kgbb secara *alternating*. Dosis ini kemudian diturunkan perlahan/bertahap 0,2 mg/kgbb setiap 2 minggu. Penurunan dosis tersebut dilakukan sampai dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu antara 0,1 – 0,5 mg/kgbb *alternating*. Dosis ini disebut dosis *threshold* dan dapat dipertahankan selama 6-12 bulan, kemudian dicoba dihentikan. Umumnya anak usia sekolah dapat bertoleransi dengan prednison 0,5 mg/kgbb, sedangkan anak usia pra sekolah sampai 1 mg/kgbb secara *alternating*.

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

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

Bila terjadi keadaan keadaaan di bawah ini:

1. Relaps pada dosis rumat > 1 mg/kgbb *alternating* atau
2. Dosis rumat < 1 mg/kgbb tetapi disertai:
 - a. Efek samping steroid yang berat

- b. Pernah relaps dengan gejala berat antara lain hipovolemia, trombosis, dan sepsis diberikan siklofosfamid (CPA) dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari selama 8-12 minggu.

2. Levamisol

Levamisol terbukti efektif sebagai *steroid sparing agent*.¹³ Levamisol diberikan dengan dosis 2,5 mg/kgbb dosis tunggal, selang sehari, selama 4-12 bulan. Efek samping levamisol adalah mual, muntah, hepatotoksik, *vasculitic rash*, dan neutropenia yang reversibel.

3. Sitostatika

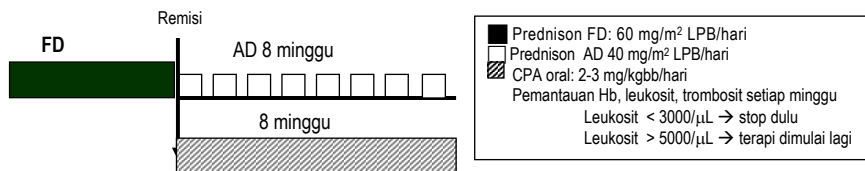
Obat sitostatika yang paling sering digunakan pada pengobatan SN anak adalah siklofosfamid (CPA) atau klorambusil.

Siklofosfamid dapat diberikan peroral dengan dosis 2-3 mg/kgbb/hari dalam dosis tunggal (**Gambar 4**), maupun secara intravena atau puls (**Gambar 5**). CPA puls diberikan dengan dosis 500 – 750 mg/m² LPB, yang dilarutkan dalam 250 ml larutan NaCL 0,9%, diberikan selama 2 jam. CPA puls diberikan sebanyak 7 dosis, dengan interval 1 bulan (total durasi pemberian CPA puls adalah 6 bulan). Efek samping CPA adalah mual, muntah, depresi sumsum tulang, alopesia, sistitis hemoragik, azospermia, dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan keganasan. Oleh karena itu perlu pemantauan pemeriksaan darah tepi yaitu kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, setiap 1-2 x seminggu. Bila jumlah leukosit <3000/uL, hemoglobin <8 g/dL, hitung trombosit <100.000/uL, obat dihentikan sementara dan diteruskan kembali setelah leukosit >5.000/uL, hemoglobin >8 g/dL, trombosit >100.000/uL.

Efek toksisitas CPA pada gonad dan keganasan terjadi bila dosis total kumulatif mencapai ≥200-300 mg/kgbb. Pemberian CPA oral selama 3 bulan mempunyai dosis total 180 mg/kgbb, dan dosis ini aman bagi anak.¹⁴

Klorambusil diberikan dengan dosis 0,2 – 0,3 mg/kg bb/hari selama 8 minggu. Pengobatan klorambusil pada SNSS sangat terbatas karena efek toksik berupa kejang dan infeksi.¹⁴

SN relaps sering

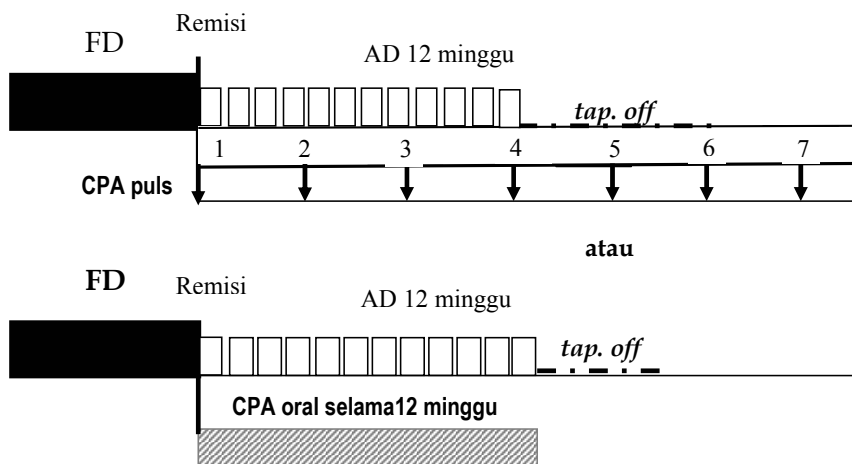


Gambar 4. Pengobatan SN relaps sering dengan CPA oral

Keterangan:

- Relaps sering: prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari dan siklofosamid 2-3 mg/kgbb/hari, per oral, dosis tunggal selama 8 minggu

SN dependen steroid



Gambar 5. Pengobatan sindrom nefrotik dependen steroid

Keterangan:

Prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosamid puls dengan dosis 500-750 mg/m² LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan dan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama tapering off 2 bulan).

atau

Prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu), kemudian dilanjutkan dengan siklofosamid oral 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 12 minggu dan prednison *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 12 minggu. Kemudian prednison *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama tapering off 2 bulan).

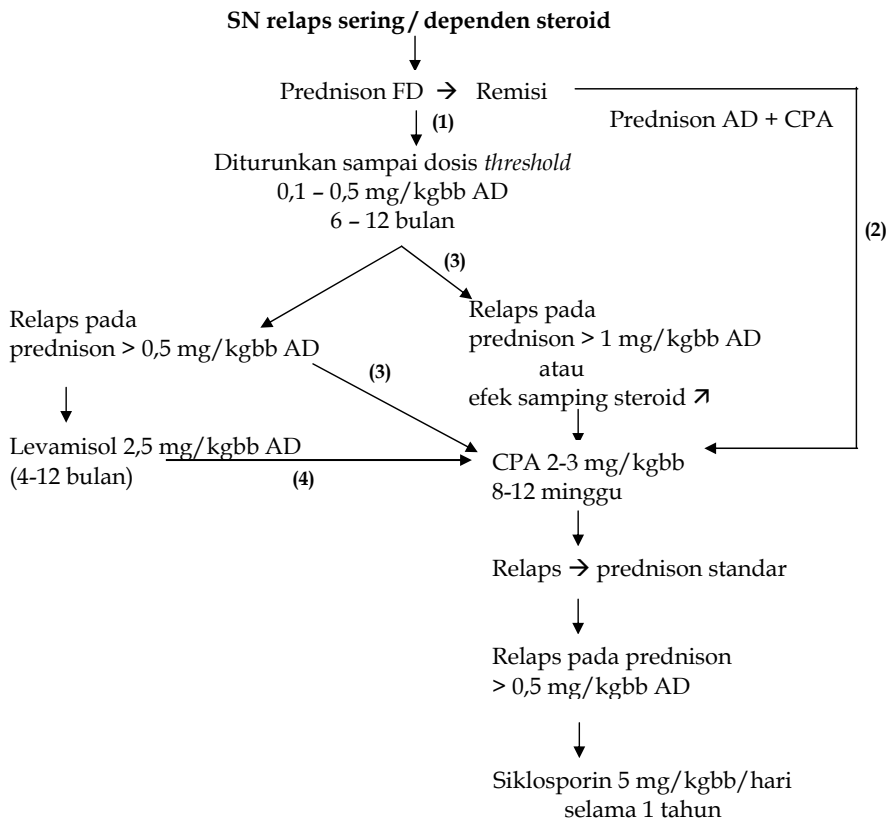
4. Siklosporin (CyA)

Pada SN idiopatik yang tidak responsif dengan pengobatan steroid atau sitostatik dianjurkan untuk pemberian siklosporin dengan dosis 4-5 mg/kgbb/hari (100-150 mg/m² LPB).¹⁵ Dosis tersebut dapat mempertahankan kadar siklosporin darah berkisar antara 150-250 ng/mL. Pada SN relaps sering atau dependen steroid, CyA dapat menimbulkan dan mempertahankan remisi, sehingga pemberian steroid dapat dikurangi atau dihentikan, tetapi bila CyA dihentikan, biasanya akan relaps kembali (dependen siklosporin). Efek samping dan pemantauan pemberian CyA dapat dilihat pada bagian penjelasan SN resisten steroid.

5. Mikofenolat mofetil (*mycophenolate mofetil* = MMF)

Pada SNSS yang tidak memberikan respons dengan levamisol atau sitostatik dapat diberikan MMF. MMF diberikan dengan dosis 800 – 1200 mg/m² LPB atau 25-30 mg/kgbb bersamaan dengan penurunan dosis steroid selama 12 - 24 bulan.¹⁶ Efek samping MMF adalah nyeri abdomen, diare, leukopenia.

Ringkasan tata laksana anak dengan SN relaps sering atau dependen steroid dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Diagram pengobatan SN relaps sering atau dependen steroid

Keterangan:

1. Pengobatan steroid jangka panjang
2. Langsung diberi CPA
3. Sesudah prednison jangka panjang, dilanjutkan dengan CPA
4. Sesudah jangka panjang dan levamisol, dilanjutkan dengan CPA

D. PENGOBATAN SN DENGAN KONTRAINDIKASI STEROID

Bila didapatkan gejala atau tanda yang merupakan kontraindikasi steroid, seperti tekanan darah tinggi, peningkatan ureum dan atau kreatinin, infeksi berat, maka dapat diberikan sitostatik CPA oral maupun CPA puls. Siklofosfamid dapat diberikan per oral dengan dosis

2-3 mg/kg bb/hari dosis tunggal, maupun secara intravena (CPA puls). CPA oral diberikan selama 8 minggu. CPA puls diberikan dengan dosis 500 – 750 mg/m² LPB, yang dilarutkan dalam 250 ml larutan NaCL 0,9%, diberikan selama 2 jam. CPA puls diberikan sebanyak 7 dosis, dengan interval 1 bulan (total durasi pemberian CPA puls adalah 6 bulan).

E. PENGOBATAN SN RESISTEN STEROID

Pengobatan SN resisten steroid (SNRS) sampai sekarang belum memuaskan. Pada pasien SNRS sebelum dimulai pengobatan sebaiknya dilakukan biopsi ginjal untuk melihat gambaran patologi anatomi, karena gambaran patologi anatomi mempengaruhi prognosis.

1. Siklofosfamid (CPA)

Pemberian CPA oral pada SN resisten steroid dilaporkan dapat menimbulkan remisi.¹⁶ Pada SN resisten steroid yang mengalami remisi dengan pemberian CPA, bila terjadi relaps dapat dicoba pemberian prednison lagi karena SN yang resisten steroid dapat menjadi sensitif kembali. Namun bila pada pemberian steroid dosis penuh tidak terjadi remisi (terjadi resisten steroid) atau menjadi dependen steroid kembali, dapat diberikan siklosporin. Skema pemberian CPA oral dan puls dapat dilihat pada Gambar 7.

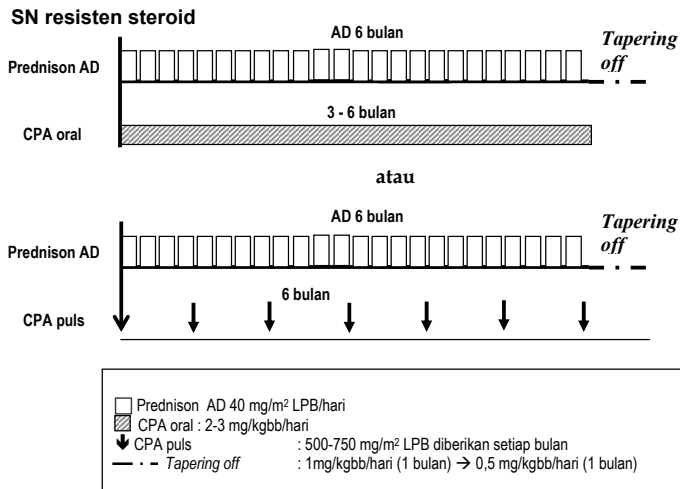
2. Siklosporin (CyA)

Pada SN resisten steroid, CyA dilaporkan dapat menimbulkan remisi total sebanyak 20% pada 60 pasien dan remisi parsial pada 13%.¹⁸

Efek samping CyA adalah hipertensi, hiperkalemia, hipertrikosis, hipertrofi gingiva, dan juga bersifat nefrotoksik yaitu menimbulkan lesi tubulointerstisial. Oleh karena itu pada pemakaian CyA perlu pemantauan terhadap:

1. Kadar CyA dalam darah: dipertahankan antara 150-250 nanogram/mL
2. Kadar kreatinin darah berkala
3. Biopsi ginjal setiap 2 tahun

Penggunaan CyA pada SN resisten steroid telah banyak dilaporkan dalam literatur, tetapi karena harga obat yang mahal maka pemakaian CyA jarang atau sangat selektif.



Gambar 7. Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid.

Keterangan:

- Sitostatik oral: siklofosamid 2-3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 3-6 bulan
- Prednisone *alternating* dosis 40 mg/m²LPB/hari selama pemberian siklofosamid oral. Kemudian prednisone *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* 2 bulan).

atau

- Siklofosamid puls dengan dosis 500-750 mg/m² LPB diberikan melalui infus satu kali sebulan selama 6 bulan yang dapat dilanjutkan tergantung keadaan pasien.
- Prednisone *alternating* dosis 40 mg/m²LPB/hari selama pemberian siklofosamid puls (6 bulan). Kemudian prednisone *ditapering-off* dengan dosis 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (lama *tapering off* 2 bulan).

3. Metilprednisolon puls

Mendoza dkk. (1990) melaporkan pengobatan SNRS dengan metil prednisolon puls selama 82 minggu + prednisone oral dan siklofosamid atau klorambusil 8-12 minggu. Metilprednisolon dosis 30 mg/kgbb (maksimum 1000 mg) dilarutkan dalam 50-100 mL glukosa 5%, diberikan dalam 2-4 jam.¹⁹ (Tabel 1)

Tabel 1. Protokol metilprednisolon dosis tinggi.¹⁹

Minggu ke-	Metilprednisolon	Jumlah	Prednison oral
1 – 2	30 mg/kgbb, 3 x seminggu	6	Tidak diberikan
3 – 10	30 mg/kgbb, 1 x seminggu	8	2 mg/kgbb, dosis tunggal
11 – 18	30 mg/kgbb, 2 minggu sekali	4	Dengan atau tanpa <i>taper off</i>
19 – 50	30 mg/kgbb, 4 minggu sekali	8	<i>Taper off</i> pelan-pelan
51 – 82	30 mg/kgbb, 8 minggu sekali	4	<i>Taper off</i> pelan-pelan

Keterangan:

Dosis maksimum metilprednisolon 1000 mg; dosis maksimum prednison oral 60 mg. Siklofosamid (2-2,5 mg/kgbb/hari) atau klorambusil (0,18-0,22 mg/kgbb/hari) selama 8-12 minggu dapat diberikan bila proteinuria masih didapatkan setelah pemberian metilprednisolon selama 10 minggu.

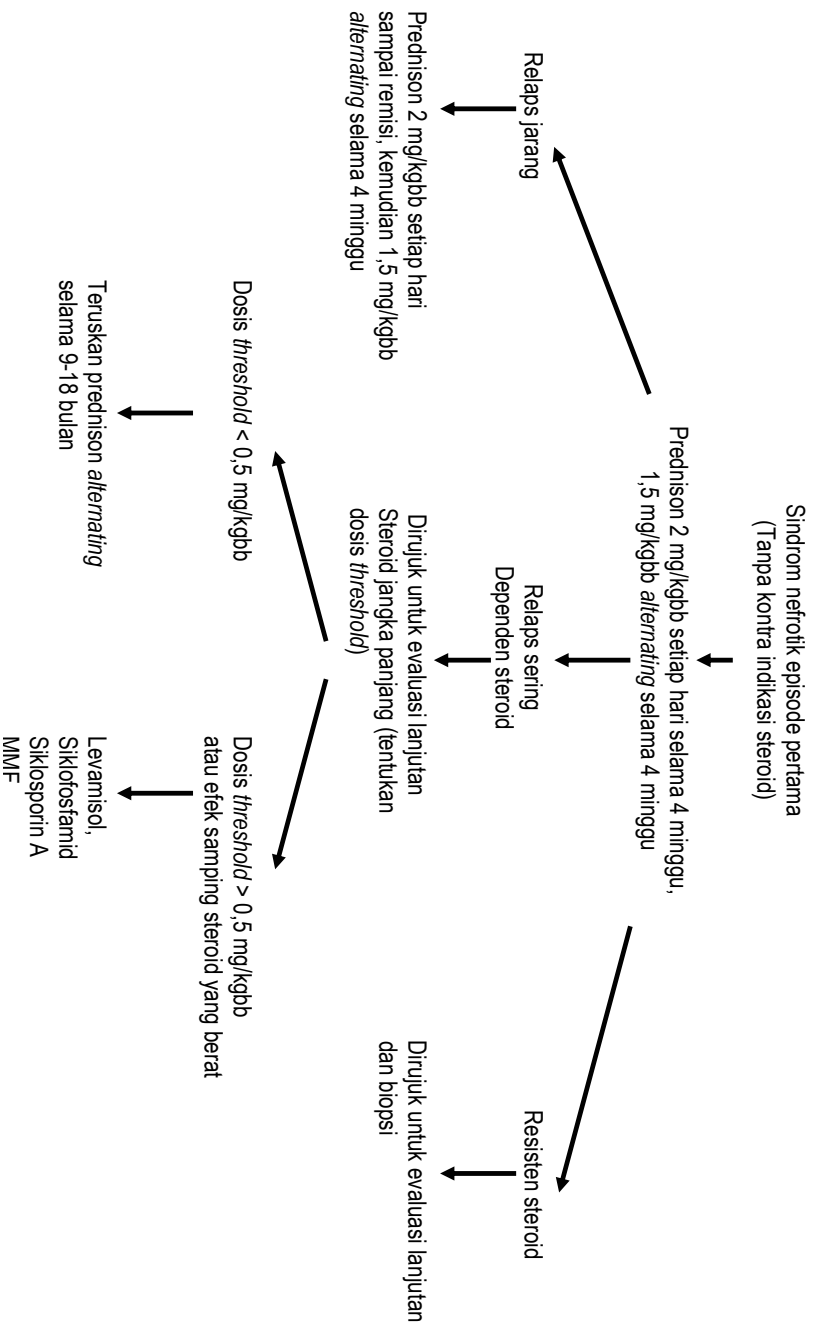
4. Obat imunosupresif lain

Obat imunosupresif lain yang dilaporkan telah digunakan pada SNRS adalah vinkristin,²⁰ takrolimus,²¹ dan mikofenolat mofetil.²² Karena laporan dalam literatur yang masih sporadik dan tidak dilakukan dengan studi kontrol, maka obat ini belum direkomendasi di Indonesia.

Skema tata laksana sindrom nefrotik selengkapnya seperti terlihat pada Gambar 8.

PEMBERIAN OBAT NON-IMUNOSUPRESIF UNTUK MENGURANGI PROTEINURIA

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) dan angiotensin receptor blocker (ARB) telah banyak digunakan untuk mengurangi proteinuria. Cara kerja kedua obat ini dalam menurunkan ekskresi protein di urin melalui penurunan tekanan hidrostatik dan mengubah permeabilitas glomerulus. ACEI juga mempunyai efek renoprotektor melalui penurunan sintesis *transforming growth factor* (TGF)- β 1 dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1, keduanya merupakan sitokin penting yang berperan dalam terjadinya glomerulosklerosis. Pada SNSS relaps, kadar TGF- β 1 urin sama tinggi dengan kadarnya pada SNRS, berarti anak



Gambar 8. Tata laksana sindrom nefrotik.¹²

dengan SNSS relaps sering maupun dependen steroid mempunyai risiko untuk terjadi glomerulosklerosis yang sama dengan SNRS.²³ Dalam kepustakaan dilaporkan bahwa pemberian kombinasi ACEI dan ARB memberikan hasil penurunan proteinuria lebih banyak.^{24,25}

Pada anak dengan SNSS relaps sering, dependen steroid dan SNRS dianjurkan untuk diberikan ACEI saja atau dikombinasikan dengan ARB, bersamaan dengan steroid atau immunosupresan lain. Jenis obat ini yang bisa digunakan adalah:

1. Golongan ACEI: kaptopril 0.3 mg/kgbb diberikan 3 x sehari, enalapril 0.5 mg/kgbb/hari dibagi 2 dosis,²⁶ lisinopril 0,1 mg/kgbb dosis tunggal
2. Golongan ARB: losartan 0,75 mg/kgbb dosis tunggal

TATA LAKSANA KOMPLIKASI SINDROM NEFROTIK

1. INFEKSI

Pasien sindrom nefrotik sangat rentan terhadap infeksi, bila terdapat infeksi perlu segera diobati dengan pemberian antibiotik. Infeksi yang terutama adalah selulitis dan peritonitis primer. Bila terjadi peritonitis primer (biasanya disebabkan oleh kuman Gram negatif dan *Streptococcus pneumoniae*) perlu diberikan pengobatan penisilin parenteral dikombinasi dengan sefalosporin generasi ketiga yaitu sefotaksim atau seftriakson selama 10-14 hari.¹² Infeksi lain yang sering ditemukan pada anak dengan SN adalah pnemonia dan infeksi saluran napas atas karena virus.²⁷

Pada orangtua dipesankan untuk menghindari kontak dengan pasien varisela. Bila terjadi kontak diberikan profilaksis dengan imunoglobulin *varicella-zoster*, dalam waktu kurang dari 96 jam. Bila tidak memungkinkan dapat diberikan suntikan dosis tunggal imunoglobulin intravena (400mg/kgbb).²⁸ Bila sudah terjadi infeksi perlu diberi obat asiklovir intravena (1500 mg/m²/hari dibagi 3 dosis) atau asiklovir oral dengan dosis 80 mg/kgbb/hari dibagi 4 dosis selama 7 - 10 hari,⁹ dan pengobatan steroid sebaiknya dihentikan sementara.

2. TROMBOSIS

Suatu studi prospektif mendapatkan 15% pasien SN relaps menunjukkan bukti defek ventilasi-perfusi pada pemeriksaan skintigrafi yang berarti terdapat trombosis pembuluh vaskular paru yang asimtomatik.²⁹ Bila diagnosis trombosis telah ditegakkan dengan pemeriksaan fisis dan radiologis, diberikan heparin secara subkutan, dilanjutkan dengan warfarin selama 6 bulan atau lebih. Pencegahan tromboemboli dengan pemberian aspirin dosis rendah, saat ini tidak dianjurkan.¹²

3. HIPERLIPIDEMIA

Pada SN relaps atau resisten steroid terjadi peningkatan kadar LDL dan VLDL kolesterol, trigliserida dan lipoprotein (a) (Lpa) sedangkan kolesterol HDL menurun atau normal. Zat-zat tersebut bersifat aterogenik dan trombogenik, sehingga meningkatkan morbiditas kardiovaskular dan progresivitas glomerulosklerosis.³⁰

Pada SN sensitif steroid, karena peningkatan zat-zat tersebut bersifat sementara dan tidak memberikan implikasi jangka panjang, maka cukup dengan pengurangan diit lemak. Pada SN resisten steroid, dianjurkan untuk mempertahankan berat badan normal untuk tinggi badannya, dan diit rendah lemak jenuh. Dapat dipertimbangan pemberian obat penurun lipid seperti inhibitor HMGCoA reduktase (statin).³¹

4. HIPOKALSEMIA

Pada SN dapat terjadi hipokalsemia karena:

1. Penggunaan steroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia
2. Kebocoran metabolit vitamin D

Oleh karena itu pada pasien SN yang mendapat terapi steroid jangka lama (lebih dari 3 bulan) dianjurkan pemberian suplementasi kalsium 250-500 mg/hari dan vitamin D (125-250 IU).³² Bila telah terjadi tetani, diobati dengan kalsium glukonas 10% sebanyak 0,5 mL/kgbb intravena.

5. HIPOVOLEMIA

Pemberian diuretik yang berlebihan atau dalam keadaan SN relaps dapat terjadi hipovolemia dengan gejala hipotensi, takikardia, ekstremitas dingin, dan sering disertai sakit perut. Pasien harus segera diberi infus NaCl fisiologis dengan cepat sebanyak 15-20 mL/kgbb dalam 20-30 menit, dan disusul dengan albumin 1 g/kgbb atau plasma 20 mL/kgbb (tetesan lambat 10 tetes per menit). Bila hipovolemia telah teratasi dan pasien tetap oliguria, diberikan furosemid 1-2 mg/kgbb intravena

6. HIPERTENSI

Hipertensi dapat ditemukan pada awitan penyakit atau dalam perjalanan penyakit SN akibat toksisitas steroid. Pengobatan hipertensi diawali dengan inhibitor ACE (*angiotensin converting enzyme*), ARB (*angiotensin receptor blocker*) *calcium channel blockers*, atau antagonis β adrenergik, sampai tekanan darah di bawah persentil 90.¹⁰

7. EFEK SAMPING STEROID

Pemberian steroid jangka lama akan menimbulkan efek samping yang signifikan, karenanya hal tersebut harus dijelaskan kepada pasien dan orangtuanya. Efek samping tersebut meliputi peningkatan nafsu makan, gangguan pertumbuhan, perubahan perilaku, peningkatan risiko infeksi, retensi air dan garam, hipertensi, dan demineralisasi tulang. Pada semua pasien SN harus dilakukan pemantauan terhadap gejala-gejala *cushingoid*, pengukuran tekanan darah, pengukuran berat badan dan tinggi badan setiap 6 bulan sekali, dan evaluasi timbulnya katarak setiap tahun sekali.¹⁰

INDIKASI BIOPSI GINJAL

Biopsi ginjal terindikasi pada keadaan-keadaan di bawah ini:^{10,32}

1. Pada presentasi awal
 - a. Awitan sindrom nefrotik pada usia <1 tahun atau lebih dari 16 tahun
 - b. Terdapat hematuria nyata, hematuria mikroskopik persisten, atau kadar komplemen C3 serum yang rendah

- c. Hipertensi menetap
 - d. Penurunan fungsi ginjal yang tidak disebabkan oleh hipovolemia
 - e. Tersangka sindrom nefrotik sekunder
2. Setelah pengobatan inisial
- a. SN resisten steroid
 - b. Sebelum memulai terapi siklosporin

INDIKASI MELAKUKAN RUJUKAN KEPADA AHLI NEFROLOGI ANAK

Keadaan-keadaan ini merupakan indikasi untuk merujuk pasien kepada ahli nefrologi anak:¹⁰

1. Awitan sindrom nefrotik pada usia di bawah 1 tahun, riwayat penyakit sindrom nefrotik di dalam keluarga
2. Sindrom nefrotik dengan hipertensi, hematuria nyata persisten, penurunan fungsi ginjal, atau disertai gejala ekstrarenal, seperti artritis, serositis, atau lesi di kulit
3. Sindrom nefrotik dengan komplikasi edema refrakter, trombosis, infeksi berat, toksik steroid
4. Sindrom nefrotik resisten steroid
5. Sindrom nefrotik relaps sering atau dependen steroid

Daftar Pustaka

1. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Dalam: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric Nephrology*, Edisi 4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999. h.731-47.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
3. Wila Wirya IGN: Penelitian beberapa aspek klinis dan patologi anatomis sindrom nefrotik primer pada anak di Indonesia. Disertasi, FKUI. Jakarta 14 Oktober 1992.
4. ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
5. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760:1299-302.
6. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970;i:1353-9.
7. Srivastava RN, Mayekar G, Anand R, Choudry VP, Ghai OP, Tandon HD. Nephrotic syndrome in Indian children. *Arch Dis Child* 1975;50:626-30.
8. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
9. Trompeter RS. Steroid resistant nephrotic syndrome. Dalam: Postlethwaite RJ, penyunting. *Clinical paediatric nephrology*. Edisi kedua. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994. h. 226-34.
10. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr* 2008;45:203-14.
11. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. Dalam: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, penyunting. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, edisi ke-27. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. h. 67-104.
12. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2001;38:975-86.
13. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005;20:10-4.
14. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.
15. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;8:401-3.
16. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114-20.
17. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:351-6.

18. Niaudet P, Habib R. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049.
19. Mendoza SA, Reznick M, Griswold WR. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303.
20. Trompeter RS. Immunosuppressive therapy in nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989;3:194.
21. Loeffler K, Gowrishankar, Tiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281-287.
22. Radhakrishnan J, Wang MM, Matalon A, Cattran DC, Appel GB. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment of idiopathic focal and sequential glomerulosclerosis (FSGS). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:114.
23. Pudjiastuti P. Kadar transforming growth factor (TGF)- β 1 urin pada berbagai keadaan proteinuria dan efek penambahan losartan dan lisinopril terhadap kadar TGF- β 1 urin pada anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid: suatu uji klinis acak terkontrol. Disertasi. FKUI. Jakarta, 28 Nopember 2007.
24. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of renin angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomised double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
25. Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, Gonzales Z, De Vinuesa SG, Gomez F, et al. Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002;62 (Suppl 82):47-52.
26. De luchi A, Cano F, Rodriquez D. Enalapril and prednisone in children with nephrotic range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1088-91.
27. Morani KN, Khan KM, Ramzan A. Infection in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physician Surg Pak* 2003;13:337-9.
28. Vogt AB, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-18. Philadelphia; WB Saunders; 2007. h. 2190-5.
29. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.
30. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:S3-S7.
31. Presscot WA, Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *An Pharmacother* 2004;38:2105-14.
32. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1598-1603.
33. Bagga A, Menon S. Idiopathic nephrotic syndrome: initial management. Dalam: Chiu MC, Yap HK, penyunting. *Practical paediatric nephrology. An update of current practices*. Hongkong; Medcom Limited; 2005. h.109-15.