

HUBUNGAN ANTARA TERAPI KORTIKOSTEROID DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI PADA ANAK DENGAN SINDROM NEFROTIK

Inayati Raisania¹, M. Heru Muryawan², Adhie Nur Radityo S.²

ABSTRAK

Latar belakang: Terapi kortikosteroid merupakan terapi inisial yang direkomendasikan ISKDC untuk sindrom nefrotik. Namun, terapi kortikosteroid dalam dosis besar dan jangka waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping, salah satunya adalah hipertensi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang. Subyek penelitian ini adalah anak dengan sindrom nefrotik yang berobat di poli dan bangsal anak di RSUP dr. Kariadi Semarang periode bulan April-Juni 2012. Subyek penelitian dikelompokkan menjadi SN relaps jarang, relaps sering, dan resisten steroid berdasarkan respon terhadap terapi kortikosteroid. Tekanan darah diukur dengan menggunakan sphygmomanometer air raksa dan diklasifikasikan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan tinggi badan. Subyek dinyatakan hipertensi apabila TDS dan atau TDD lebih dari persentil 95. Analisis data menggunakan uji Fisher's exact.

Hasil: Kejadian hipertensi ditemukan pada 13 (39,4%) anak dari 33 anak dengan sindrom nefrotik. Pada kelompok SN relaps sering dan resisten steroid ditemukan 11 (47,8%) anak yang menderita hipertensi sedangkan pada kelompok SN relaps jarang sebanyak 2 (20%) anak yang menderita hipertensi. Setelah dianalisis dengan uji fisher's exact, diperoleh nilai $p=0,245$ (RP=3,67 (IK 95% 0,64-21,15)).

Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik.

Kata Kunci : Sindrom Nefrotik, Terapi Kortikosteroid, Hipertensi

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip Semarang

² Staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip Semarang

***THE ASSOCIATION BETWEEN CORTICOSTEROID THERAPY
AND HYPERTENSION IN CHILDREN WITH
NEPHROTIC SYNDROME***

Inayati Raisania¹, M. Heru Muryawan², Adhie Nur Radityo S.²

ABSTRACT

Background: *Corticosteroid therapy was the initial therapy that ISKDC recommended for nephrotic syndrome in children. However, large dose of corticosteroid therapy usage in long term could induced side effects, one of them was hypertension.*

Aim: *The aim of this study is to determine the association between corticosteroid therapy and hypertension in children with nephrotic syndrome.*

Methods : *The study was a analytic observational study with cross sectional design. The subjects were outpatients and inpatients with nephrotic syndrome in Dr. Kariadi General Hospital in April-June 2012. The subjects were grouped into infrequent relapses, frequent relapses, and steroid resistant nephrotic syndrome. The blood pressures were measured using mercury sphygmomanometer and classified based on age, gender, and height of subjects. Hypertension if the subjects had SBP and or DBP more than 95th persentile. The data were analyzed using Fisher's Exact test.*

Results : *Hypertension was found in 13 (39,4%) children from 33 children with nephrotic syndrome, that consist of 11 (47,8%) children of frequent relapses and steroid resistant nephrotic syndrome group, and 2 (20%) children of infrequent relapes nephrotic syndrome group. After being analyzed using Fisher's Exact test, acquired p value was 0,245 (PR=3,67 (95%CI 0,64-21,15)).*

Conclusion : *There is no significant association between corticosteroid therapy and hypertension in children with nephrotic syndrome.*

Key words: *Nephrotic Syndrome, Corticosteroid Therapy, Hypertension*

¹Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University

²Lecturer of Pediatrics Departement of Medical Faculty Diponegoro University

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kumpulan manifestasi klinis yang ditandai dengan proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema, dan dapat disertai hiperkolesterolemia. Sindrom nefrotik paling banyak disebabkan oleh kelainan primer pada glomerulus ginjal.^{1,2}

Sindrom nefrotik lebih sering ditemukan pada anak dibandingkan pada dewasa.² Insidensi SN pada anak di Amerika Serikat dan Inggris yaitu 2-4 kasus baru per 100.000 anak tiap tahun sedangkan di Indonesia insidensinya lebih tinggi diperkirakan 6 kasus baru per 100.000 anak berusia kurang dari 14 tahun. Puncak kejadian SN yaitu pada usia 2-3 tahun dengan perbandingan anak laki-laki dan perempuan yaitu 2:1.^{3,4}

Sesuai rekomendasi *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) terapi inisial sindrom nefrotik adalah prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgBB/hari (maksimal 80 mg/hari) dalam 4 minggu dan dilanjutkan dengan prednison 40 mg/m²LPB/hari (maksimal 60 mg/hari) selang sehari selama 4 minggu.¹ Apabila terjadi remisi dengan terapi prednison dosis penuh dalam 4 minggu disebut sensitif steroid (SNSS) dan apabila tidak terjadi remisi maka disebut resisten steroid (SNRS).¹⁻⁴

Walaupun kortikosteroid berhasil menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas SN yang tinggi, kortikosteroid dapat menimbulkan efek samping karena dosis terapinya yang tinggi dan digunakan dalam jangka waktu yang lama. Salah satu efek samping yang ditimbulkan yaitu hipertensi.^{3,5}

Kortikosteroid dapat menyebabkan hipertensi melalui efek mineralokortikoid yaitu dengan meningkatkan retensi natrium dan air di ginjal, ekspansi volume plasma, dan akhirnya meningkatkan tekanan darah.⁶ Hipertensi sebagai efek samping terapi kortikosteroid dosis tinggi yaitu sebesar 20%.⁷ Dosis minimal yang dapat menyebabkan hipertensi yaitu 7,5 mg prednison dengan lama terapi selama 2 minggu. Penelitian yang dilakukan di RS Dr. Sardjito yang menyebutkan bahwa SN dengan terapi kortikosteroid sebesar 21% merupakan penyebab hipertensi pada anak.⁸

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal kronik yang cenderung mengalami relaps yang berulang.² Semakin sering anak mengalami relaps, maka

semakin sering anak diberikan terapi kortikosteroid sehingga risiko memperoleh efek samping semakin meningkat. Dosis dan lama terapi kortikosteroid yang digunakan pada anak dengan SN relaps jarang, relaps sering, dan resisten steroid pun berbeda dalam penatalaksanaannya. Anak dengan SN relaps sering mendapatkan terapi kortikosteroid dosis tinggi sehingga berisiko lebih besar menderita hipertensi daripada SN resisten steroid dan SN relaps jarang. Beberapa penelitian mengusulkan agar terapi inisial diperpanjang untuk mengurangi risiko terjadinya relaps.^{1,4,9,10}

Pemeriksaan tekanan darah secara rutin merupakan upaya untuk mendeteksi adanya hipertensi sejak dini. Tekanan darah anak dengan SN umumnya normal atau rendah, namun 21% pasien mengalami hipertensi yang bersifat sementara.² Hipertensi berat pada anak dengan SN merupakan salah satu indikasi untuk dilakukan biopsi ginjal.^{1,2} Hipertensi berat akan mengakibatkan komplikasi yang berat terutama pada organ kardiovaskular, otak, ginjal, dan mata.¹¹ Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di poli rawat jalan dan rawat inap Sub Bagian Nefrologi Anak RSUP dr. Kariadi Semarang pada bulan April-Juni 2012. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian belah lintang (*cross sectional*). Sampel yang diteliti adalah anak dengan sindrom nefrotik, berusia 2-14 tahun, telah mendapatkan terapi kortikosteroid, tidak menderita gagal ginjal kronik, tidak mendapatkan terapi siklosporin, dan bersedia menjadi responden dalam penelitian ini. Penentuan besar sampel dengan menggunakan rumus besar sampel tidak berpasangan yakni dengan besar sampel minimal 19 responden tiap kelompok SN relaps jarang, relaps sering, dan resisten steroid. Pemilihan sampel penelitian dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*.

SN relaps jarang adalah SN yang mengalami relaps kurang dari 2 kali dalam 6 bulan pertama atau kurang dari 4 kali per tahun. Terapi untuk SN relaps jarang

diberikan prednison dosis penuh (60 mg/m^2) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison dosis alternating (40 mg/m^2 selang sehari) selama 4 minggu.

SN relaps sering adalah SN yang mengalami relaps lebih dari 2 kali dalam 6 bulan pertama atau lebih dari 4 kali dalam 1 tahun. Terapi untuk SN relaps sering diberikan prednison dosis penuh (60 mg/m^2) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan prednison dosis alternating yang diturunkan perlahan / bertahap $0,2 \text{ mg/kgBB}$ sampai dosis terkecil yang tidak menimbulkan relaps yaitu $0,1-0,5 \text{ mg/kgBB}$ alternating selama 6-12 bulan.

SN resisten steroid adalah SN yang tidak mengalami remisi pada pengobatan prednison dosis penuh dalam 4 minggu. Terapi untuk SN resisten steroid prednison dosis $40 \text{ mg/m}^2 \text{LPB/hari}$ alternating selama pemberian siklofosamid plus ($500-750 \text{ mg/m}^2 \text{LPB/bulan}$ selama 6 bulan kemudian diturunkan dengan dosis 1 mg/kgBB/hari selama 1 bulan dilanjutkan dengan $0,5 \text{ mg/kgBB/hari}$ selama 1 bulan.

Kejadian hipertensi adalah rata-rata hasil pengukuran 3 kali tekanan darah sistolik dan atau diastolik anak ≥ 95 persentil yang diklasifikasikan menurut NHBPEP berdasarkan usia, jenis kelamin dan tinggi badan anak. Tekanan darah diukur dengan teknik auskultasi yaitu menggunakan spigmomanometer air raksa dengan ukuran manset yang telah disesuaikan dengan usia anak serta stetoskop.

Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Data kategorik ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi sedangkan data numerik ditampilkan dalam bentuk rata-rata dan simpang baku setelah dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*. Untuk uji hipotesis menggunakan uji *Chi square* dengan uji alternatif menggunakan uji *Fisher's Exact*. Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan rasio prevalensi.

HASIL

Data yang terkumpul sebanyak 33 responden dari 57 responden karena peneliti dibatasi oleh waktu penelitian. Jumlah responden yang diperoleh dalam penelitian ini yaitu 10 responden SN relaps jarang, 14 responden SN relaps sering, dan 9 responden SN resisten steroid. Karakteristik responden masing-masing kelompok ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik responden masing-masing kelompok.

	SN Relaps Sering (n=14)	SN Resisten Steroid (n=9)	SN Relaps Jarang (n=10)	Nilai p
Jenis Kelamin:				
Laki-laki	11 (78,6%)	5 (55,6%)	6 (60%)	0,843*
Perempuan	3 (21,4%)	4 (44,4%)	4 (40%)	
Usia (bulan)	76,71 ± 45,02	119,00 ± 39,43	95,20 ± 39,04	0,760**
Tinggi Badan (cm)	107,57 ± 21,57	124,67 ± 15,37	121,80 ± 19,82	0,090**
Berat Badan (kg)	21,54 ± 11,78	29,52 ± 13,23	27,06 ± 11,07	0,273**
TDS (mmHg)	104,29 ± 10,89	107,78 ± 12,02	105,00 ± 12,69	0,779**
TDD (mmHg)	69,29 ± 8,29	73,33 ± 13,23	68,00 ± 7,88	0,649***
Usia onset (bulan)	54,00 ± 40,63	83,22 ± 53,76	58,20 ± 34,18	0,339***
Lama menderita SN (bulan)	22,71 ± 17,83	35,78 ± 30,89	37,00 ± 26,18	0,359***
Lama terapi KS (minggu)	7,21 ± 2,69	16,22 ± 6,12	6,80 ± 0,92	0,001***

*)Uji Kolmogorov Smirnov, **)Uji one way Anova, ***)Uji Kruskal Wallis

Jenis kelamin, usia, tinggi badan, berat badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, usia onset, dan lama menderita SN mempunyai nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok SN relaps sering, SN resisten steroid, dan SN relaps jarang. Sedangkan lama terapi kortikosteroid mempunyai nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna.

Untuk mengetahui hubungan antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik dilakukan penggabungan data antara kelompok SN relaps sering dan resisten steroid karena mempunyai riwayat terapi kortikosteroid yang hampir sama dan dianalisis menggunakan uji *fisher's exact*.

Tabel 2. Hubungan antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik

	Hipertensi				Nilai p*	RP (IK 95%)
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%		
SN relaps sering+resisten steroid	11	47,8	12	52,2	0,245	3,67 (0,64-21,15)
SN relaps jarang	2	20	8	80		
	13	39,4	20	60,6		

* uji Fisher's Exact

Berdasarkan tabel di atas, responden yang menderita hipertensi berjumlah 13 (39,4%) anak dari 33 anak. Kejadian hipertensi lebih banyak didapatkan pada kelompok SN relaps sering dan resisten steroid daripada kelompok SN relaps jarang. Setelah dianalisis dengan uji fisher's exact, diperoleh nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa terdapat hubungan yang tidak bermakna antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik. Berdasarkan nilai rasio prevalensi dan interval kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid bukan merupakan faktor risiko kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik.

PEMBAHASAN

ISKDC merekomendasikan kortikosteroid sebagai terapi untuk anak dengan sindrom nefrotik. Terapi inisial sindrom nefrotik adalah prednison dosis penuh selama 4 minggu dan dilanjutkan dengan diberikan prednison dosis alternating selang sehari selama 4 minggu.^{1,2,6,7} Anak dengan SNSS responsif terhadap terapi prednison tetapi sebagian besar akan mengalami relaps sering sehingga mendapatkan terapi kortikosteroid dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama sehingga berisiko menimbulkan efek samping. Salah satu efek samping tersebut adalah hipertensi.^{1,2}

Beberapa referensi menyebutkan kortikosteroid dapat menyebabkan hipertensi secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh tidak langsung ialah terhadap keseimbangan air dan elektrolit melalui efek mineralokortikoid. Sedangkan pengaruh langsung kortikosteroid terhadap sistem kardiovaskular antara lain pada kapiler, arteriol, dan otot jantung melalui efek glukokortikoid.^{6,12,13}

Pada penelitian ini responden dikelompokkan berdasarkan respon klinik terhadap terapi kortikosteroid menjadi SN relaps sering, SN resisten steroid, dan SN relaps jarang. Kejadian hipertensi paling banyak ditemukan pada kelompok SN relaps sering dan resisten steroid daripada kelompok SN relaps jarang. Hal ini disebabkan kelompok SN relaps sering sedang mendapatkan terapi prednison dosis penuh dan pada kelompok SNRS beberapa responden mendapatkan terapi metilprednisolon intravena dan terapi prednison dosis alternating sedangkan pada

kelompok SN relaps jarang sebagian besar responden sedang mendapatkan terapi prednison dosis alternating.

Hipertensi yang disebabkan kortikosteroid dipengaruhi oleh dosis terapi yang diberikan. Terapi prednison dosis penuh mempunyai dosis yang lebih tinggi daripada dosis alternating yaitu 2 mg/kgBB/hari atau 60 mg/m²/hari (maksimal 80 mg/hari) sedangkan dosis alternating diberikan 1,5 mg/kg BB/hari atau 40 mg/m²/hari (maksimal 60 mg/hari).¹ Makin besar dosis terapi kortikosteroid maka makin besar efek samping yang didapat.¹² Terdapat korelasi positif antara efek samping dengan dosis kumulatif kortikosteroid.⁵ Selain itu, hipertensi merupakan salah satu efek samping yang dihubungkan dengan pemberian terapi metilprednisolon dosis tinggi intravena.¹⁴

Pada penelitian sebelumnya, Wisata mengelompokkan responden menjadi kelompok SNSS dan SNRS berdasarkan respon klinik terhadap terapi kortikosteroid. Wisata melaporkan kejadian hipertensi lebih banyak ditemukan pada kelompok SNRS daripada kelompok SNSS.¹⁵ Selain dipengaruhi oleh dosis, lama terapi kortikosteroid juga mempengaruhi terjadinya hipertensi. Lande dkk melaporkan bahwa terdapat peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang mendapat terapi prednison jangka panjang daripada kelompok yang mendapat terapi standar.¹⁶ Pada penelitian ini, kelompok SN relaps sering dan SNRS mendapatkan terapi kortikosteroid dalam jangka waktu lama sehingga berisiko menderita hipertensi daripada kelompok SN relaps jarang.

Secara analitik pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik ($p=0,245$). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Wisata yang menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna kejadian hipertensi pada anak dengan SNRS dan SNSS.¹⁵ Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis yang diharapkan karena keterbatasan waktu penelitian sehingga jumlah sampel yang diperoleh kurang dari besar sampel yang seharusnya. Selain itu, penggunaan inhibitor ACE sebagai anti proteinuria pada sindrom nefrotik dapat menyebabkan hipotensi.¹⁷

Kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik disebabkan oleh multifaktorial.¹⁸ Pada SN dengan laju filtrasi glomerulus yang buruk dapat menyebabkan retensi natrium dan air meningkat sehingga meningkatkan volume

ekstraseluler dan volume intravaskuler sehingga terjadi hipervolemia. Hipervolemia menyebabkan curah jantung meningkat dan mengakibatkan timbulnya hipertensi. Pada keadaan ini terjadi inhibisi terhadap sistem renin angiotensin aldosteron dan kegagalan kontrol retensi primer ginjal terhadap natrium dan air.^{3,4,19}

Gambaran histopatologi glomerulus pada SN berhubungan dengan kejadian hipertensi. Pada SNKM umumnya mempunyai fungsi ginjal yang masih normal dan jarang ditemukan hipertensi. ISKDC melaporkan bahwa pada SNKM sebesar 15-20% disertai hipertensi.¹ Hal ini diperkuat dengan penelitian Kumar yang melaporkan bahwa kejadian hipertensi lebih banyak pada SN bukan kelainan minimal.²⁰

Gambaran histopatologis glomerulus pada sindrom nefrotik juga dapat memperkirakan responsivitas terhadap terapi kortikosteroid dan prognosis jangka panjang. Pada umumnya SNKM merupakan SNSS sedangkan GSFS umumnya merupakan SNRS. Pada SNRS mempunyai risiko lebih tinggi menjadi penyakit ginjal progresif dan gagal ginjal terminal.^{2,20,21}

Usia onset sindrom nefrotik dapat membantu memperkirakan gambaran histopatologi glomerulus penyebab sindrom nefrotik. GSFS paling banyak ditemukan pada onset usia di atas 8 tahun sedangkan pada SNKM paling banyak ditemukan dengan usia onset dibawah 8 tahun.²⁰ Pada penelitian di Cina membuktikan bahwa frekuensi kejadian hipertensi dan hematuria mikroskopik lebih tinggi pada usia onset di atas 8 tahun dan memiliki risiko lebih tinggi menjadi penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan usia di bawah 8 tahun.²²

Kejadian hipertensi pada anak sindrom nefrotik dipengaruhi oleh riwayat keluarga menderita hipertensi. Kontchou dkk melaporkan bahwa anak dengan SNKM yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi selama fase edema sindrom nefrotik menunjukkan tekanan darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak mempunyai riwayat keluarga hipertensi.²³

Dilihat dari karakteristik responden tiap kelompok SN yaitu jenis kelamin terlihat bahwa jenis kelamin anak laki-laki lebih banyak dibandingkan anak perempuan. Andersen melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan usia onset muda berhubungan dengan risiko tinggi terjadinya relaps sering atau dependen steroid pada anak dengan SNSS.²⁴

Hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik dihubungkan dengan faktor risiko kardiovaskuler yaitu meningkatnya kadar kolesterol dan trigliserida darah.²⁵ Hiperlipidemia pada sindrom nefrotik disebabkan oleh hipoalbuminemia yang memacu peningkatan sintesis lipoprotein dalam hati atau degradasi lipid yang menurun.³ Pada SNSS terjadi hiperkolesterolemia yang berat tetapi dapat kembali normal setelah remisi. Sedangkan pada SNRS umumnya terjadi hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida yang persisten.¹⁷

Faktor-faktor tersebut diatas tidak dapat peneliti kendalikan sehingga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Selain itu, penelitian ini hanya mengukur tekanan darah dalam satu waktu sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan mengukur tekanan darah sebelum dan sesudah mendapat terapi kortikosteroid sehingga dapat diperoleh dosis dan lama terapi yang dapat menyebabkan hipertensi.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang tidak bermakna antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik.

SARAN

Perlunya penelitian yang lebih lanjut untuk mencari hubungan antara terapi kortikosteroid dengan kejadian hipertensi pada anak dengan sindrom nefrotik dengan desain penelitian yang lebih baik yaitu kohort dengan mengukur tekanan darah sebelum dan sesudah mendapatkan terapi kortikosteroid untuk mendapatkan data yang lebih lengkap tentang lama terapi dan dosis kortikosteroid yang dapat menyebabkan hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2005:1-17
2. Trihono PP. Sindrom nefrotik pada anak. Dalam: Rauf S, Albar H, Taufiq MA, Pelupessy NM, penyunting. Simposium kegawatan pada penyakit ginjal anak. Makasar: Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang Sulawesi Selatan; 2006.
3. Wirya IW. Sindrom nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. Buku ajar nefrologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2002. h. 381-423.
4. Sekarwana N. Tata laksana terkini sindrom nefrotik dan angka harapan hidupnya. Dalam: Hartoyo E, Muhyi R, penyunting. Simposium meningkatkan kualitas hidup anak melalui pendekatan peningkatan fungsi jantung, paru dan ginjal. Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2009.
5. Abeyagunawardena AS. Treatment of steroid sensitive Nephrotic Syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*. 2005; 72 (9):763-69.
6. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 17(4): 575-89.
7. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid induced hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2011.
8. Pungky AK, Damanik MP. Hipertensi pada anak di RS Dr. Sardjito Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 2006; 22(3): 124-27.
9. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1523-30.
10. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephritic syndrome. *Indian Journal of Nephrology*. 2008; 18(1): 31-39.
11. Bahrin D. Hipertensi sistemik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. Buku ajar nefrologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2002. h. 242-290.
12. Suherman SK, Ascobat P. Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog-sintetik, dan antagonisnya. Dalam: Gunawan SG, Nafrialdi RS, Elysabeth, penyunting. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. h. 496-516.
13. Davis PJ, Tornatore KM, Brownie AC. Adrenal cortex. In: Wonsiewicz, editor. *Text book of pharmacology Smith and Reynard*. Philadelphia: WB Saunders. 1992. p. 717-40.
14. Shenoy M, Nicholas DP, Malcolm AL, Mark GB, Rachel L, Nicholas JAW. Intravenous methylprednisolone in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 899-904.
15. Wisata L, Prasetyo D, Hilmanto D. Perbedaan aspek klinis sindrom nefrotik resisten steroid dan sensitif steroid pada anak. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2010; 60(12): 559-63.

16. Lande BM, et al. Long versus standard initial steroid therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 342-346.
17. Hogg RJ, Ronald JP, Dawn M, Kevin VL, Allison E, Julie I. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination. *PEDIATRICS.* 2000;105:1242-1249.
18. Widajat HRR, Muryawan MH, Mellyana O. Sindrom nefrotik sensitive steroid. Dalam: Dadiyanto DW, Muryawan MH, Soetadji A, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak.* Edisi pertama. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro; 2011. h. 252-259.
19. Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 363-71.
20. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 657-60.
21. Mekahli D, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1525-1532.
22. Chang JW, Tsai HL, Wang HH, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Europe Journal of Pediatrics.* 2009; 168:1189-94.
23. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I. Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy: The influence of familial essential hypertension. *Abstrak. Kidney Blood Press Res* 2009;32:258-262.
24. Andersen RF, Nana T, Karen N, Lene R, Bente J, Soren R. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1299-1304.
25. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanigawa Y. Factor Influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrology.* 2010; 14: 457-62.