

Tinjauan pustaka

Pengobatan Terkini Sindrom Nefrotik (SN) pada Anak

Husein Alatas, Partini P. Trihono, Taralan Tambunan, Sudung O. Pardede, Hidayati EL

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pengobatan sindrom nefrotik pada anak mengalami perubahan dari masa ke masa. Sudah sejak lama kita mengadopsi rekomendasi *International study of kidney disease in children* (ISKDC) yaitu pemberian kortikosteroid 8 minggu, 4 minggu dosis penuh dilanjutkan dengan 4 minggu dosis *alternating*. Dengan skema pengobatan ini 80% sindrom nefrotik idiopatik pada anak mengalami remisi, tetapi 70%-80% di antaranya mengalami relaps dan separuhnya relaps berulang/frekuensi. Pengobatan hanya 8 minggu dirasakan kurang adekuat (*Kidney Disease Improving Global Outcome*= KDIGO), maka KDIGO membuat rekomendasi baru pada tahun 2013. Pengobatan inisial dapat dipilih dengan pemberian kortikosteroid 12 minggu atau tetap 8 minggu dan dilanjutkan dengan penurunan dosis selama 2-3 bulan (*tapering-off*). Namun usulan KDIGO dibantah oleh *Japanese Study Group of Kidney Disease in Children* (JSKDC) tahun 2015 dengan melakukan penelitian untuk membandingkan prednisolon 4-4 minggu selama 6 bulan yaitu 4-4 minggu + *tapering off*. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa pemberian prednisolon 4-4 minggu tidak lebih inferior dan pemberian 6 bulan tidak mengurangi relaps. Rekomendasi lain dari KDIGO 2013 diterima dengan sedikit modifikasi yang akan dikemukakan pada makalah ini secara rinci, baik untuk pengobatan sindrom nefrotik sensitif steroid (SNS) maupun sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Juga diajukan pemberian beberapa preparat kortikosteroid "*sparing agent*" yang dapat dipakai pada sindrom nefrotik relaps frekuensi/dependen steroid. **Sari Pediatri** 2015;17(2):155-62.

Kata kunci: rekomendasi ISKDC, KDIGO, kortikosteroid *sparing agent*

Review article

Current Updates in Management of Nephrotic Syndrome in Children

Husein Alatas, Partini P. Trihono, Taralan Tambunan, Sudung O. Pardede, Eka L. Hidayati

Management of nephrotic syndrome (NS) in children has been evolving time to time. We have been adopted ISKDC (International study of kidney disease in children) recommendation which were the administration of 8 weeks course of steroid (4 weeks of full dose corticosteroid, followed by 4 weeks of alternate dose). Remission was achieved by 80% of idiopathic NS children, although 80% of them were relapsed and half of the relapsers were the frequent one. Since the 8 weeks course of treatment was considered inadequate, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) released new recommendation in 2013. Initial treatment was proposed to be 12 weeks or remain 8 weeks which was continued by 2-3 months of tapering off. Another publication comparing the 6 months course of prednisolon administration (4-4 weeks) to the previous recommendation (4-4 weeks followed by tapering off of prednisolon) by JSKDC in 2015 refuted the KDIGO recommendation. The publication reported that prednisolone administration of 4-4 weeks followed by tapering off was not inferior to 6 months course and was not reducing the relapse rate. Another recommendation from KDIGO 2013 was adopted with some modifications which are going to be presented in this article, for steroid sensitive NS and steroid resistant NS. Steroid sparing agents administration which may be used in frequent relapse/ steroid dependent NS was also proposed in this article. **Sari Pediatri** 2015;17(2):155-62.

Keyword: corticosteroid, sparing agents, ISKDC recommendation, KDIGO

Alamat korespondensi: Prof. Dr. Husein Alatas, SpA(K). Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/ RS Dr. Cip Mangunkusumo, Jakarta. Jln Diponegoro no. 71, Jakarta. Telp. +6221-3915179. Email: chen@idai.or.id

Pengobatan sindrom nefrotik mengalami perubahan dari masa ke masa. Sebelum tahun 1965 pengobatan sindrom nefrotik simpang siur dan tidak ada kesamaan dari negara ke negara, pusat pendidikan yang satu dengan yang lain, bahkan dalam satu kota dari rumah sakit ke rumah sakit lain berbeda. Tidak ada kesamaan skema pengobatan kortikosteroid baik dari dosisnya maupun dari lamanya pengobatan sehingga tidak bisa dibandingkan satu dengan lainnya. Hal ini menggugah beberapa ahli nefrologi anak dari beberapa negara untuk membuat skema pengobatan sindrom nefrotik anak yaitu antara lain dari Amerika, Eropa, dan Asia (Jepang, Israel). Mereka mendirikan *study group* yang diberi nama International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) dan mengadakan studi dari publikasi beberapa negara dan menemukan bahwa sindrom nefrotik pada anak pada pengobatan kortikosteroid jangka pendek mempunyai angka penyembuhan yang tinggi. Pada pemberian dosis 2 mg/kgbb selama 2 minggu, 80% pasien sudah remisi. Rekomendasi ISKDC tersebut adalah pada 4 minggu pertama prednison diberikan 60 mg/m² atau 2 mg/kgbb tiap hari dilanjutkan dengan 40 mg/m² atau 1.5 mg/kgbb secara *alternating* atau *intermitten*.

Hasil Kerja International Study of Kidney Disease pada Anak

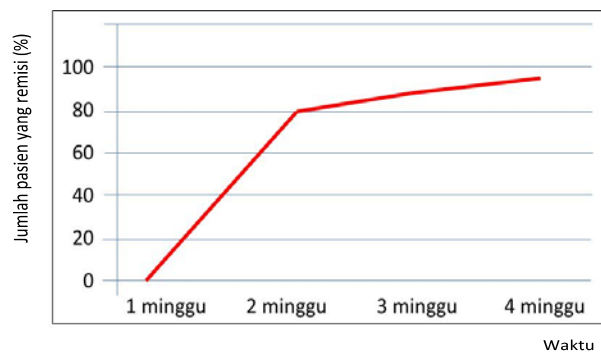
International Study of Kidney Disease in Children segera membuat pengumpulan data prospektif dari seluruh negara di dunia. Semua negara boleh ikut dengan persyaratan tertentu misalnya pemeriksaan preparat patologi anatomi (PA) harus dikirim ketiga pusat PA ISKDC yaitu Perancis (Dr. Rene Habib), Amerika (Dr. Churg) dan Inggris (Dr. RHR White). Semua pasien

sindrom nefrotik harus dibiopsi. Pada tahun 1978 (pengumpulan data mulai 1967) diterbitkan publikasi mengenai hasil pengobatan sindrom nefrotik anak oleh ISKDC tertera pada Tabel 1 dan Gambar 1.¹

Gambaran Patologi Anatomi pada Sindrom Nefrotik

Penyeragaman nomenklatur gambaran patologi anatomi pada sindrom nefrotik telah dilakukan oleh Churg, Habib dan White pada tahun 1970.² Gambaran patologi anatomi ginjal pada sindrom nefrotik tersebut, telah pula dipublikasi, sehingga terdapat kesamaan persepsi di seluruh dunia. Pembagian gambaran patologi anatomi menurut ISKDC mengalami perubahan beberapa kali meskipun tidak banyak dan saat ini yang disepakati adalah,

- Kelainan minimal (SNKM) = *minimal change disease* (MCD)
- Glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS)
- Glomerulonefritis proliferatif mesangial (GPM)



Gambar 1. Hasil pengobatan sindrom nefrotik pada anak.¹

Tabel 1. Distribusi sindrom nefrotik anak¹

Gambaran patologi anatomi	ISKDC	
	N	%
Kelainan minimal	389	74,7
Glomerulosklerosis fokal segmental	36	6,5
Mesangiokapilari GN (GN membranoproliferatif)	41	7,9
GN proliferatif mesangial difus (GPM)	12	2,3
GN membranosa	8	1,5
GN kronik lanjut	4	0,8
Jumlah	521	100

- Glomerulonefritis membranoproliferatif (GNPM)
- Glomerulonefritis kresentik
- Nefropati membranosa (NM)
- Glomerulonefritis kronik lanju

Hasil patologi anatomi yang didapatkan dari sebagian besar sindrom nefrotik pada anak adalah kelainan minimal, maka ISKDC tidak lagi merekomendasi dilakukan biopsi pada semua pasien sindrom nefrotik. Biopsi ginjal dianjurkan dilakukan pada kasus sindrom nefrotik yang resisten terhadap steroid atau pada presentasi awal terdapat komponen nefritis yaitu, hematuria nyata, peningkatan kadar ureum kreatinin atau penurunan fungsi ginjal, dijumpai hipertensi yang menetap, serta penurunan kadar C3. Selanjutnya karena ternyata penentuan prognosis lebih baik dilakukan dengan penilaian respons terhadap steroid daripada gambaran PA, maka akhirnya pembagian klasifikasi sindrom nefrotik adalah sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).

Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid

Publikasi ISKDC melaporkan bahwa SNKM (SN kelainan minimal) 80-90% mengalami remisi total dengan pengobatan steroid 8 minggu.¹ Tetapi jumlah yang relaps juga mencapai 70%, setengahnya akan menjadi relaps sering dan dependen steroid.³ Skema pengobatan ISKDC di adopsi oleh semua

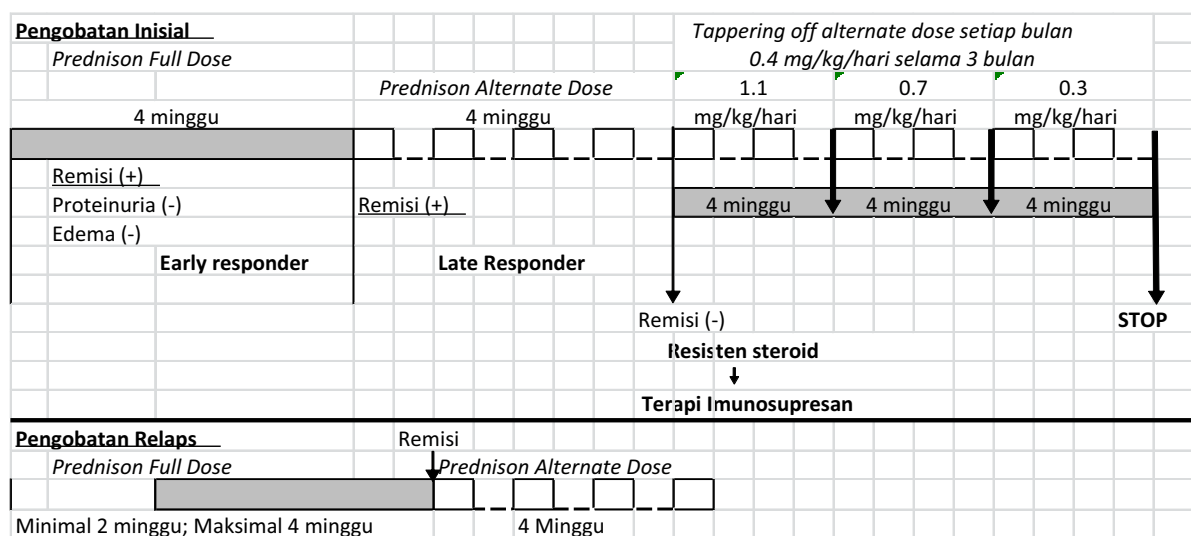
pusat pendidikan nefrologi di seluruh dunia. Mula-mula dipakai batasan resisten bila dalam 8 minggu pemberian steroid tidak terjadi remisi kemudian diubah menjadi 4 minggu, karena yang remisi pada 4 minggu kedua jumlahnya sedikit.

Rekomendasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* 2013

Berdasarkan literatur *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012 dan 2013^{5,6,7} mendapatkan jika pemberian steroid hanya 8 minggu, maka akan terlalu banyak kasus yang mengalami relaps setelah pengobatan selesai.⁸ Oleh karena itu, batasan resisten diperpanjang lagi menjadi 8 minggu, ditambah dengan *tapering off* sebelum prednison dihentikan. Perlu ditegaskan sekali lagi bahwa batasan resisten adalah setelah pemberian prednison 8 minggu (atau 12 minggu jika memakai rekomendasi 1). Apabila pasien remisi pada empat minggu pertama disebut *early responder* sedangkan jika pada empat minggu kedua disebut *late responder*.

Rekomendasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* 2012-2013

Penilaian KDIGO dilakukan menggunakan kajian *evidence based* (kajian berbasis bukti) seperti tertera pada Tabel 2.



Gambar 2. Skema pengobatan inisial dan relaps pada sindrom nefrotik

Tabel 2. Pada penilaian KDIGO menggunakan *evidence based*

Penilaian		Keterangan
<i>Level of evidence</i>	<i>Level-1</i>	Diperlukan untuk penilaian rekomendasi, dapat dipakai sebagai pegangan (<i>policy</i>) pada pengobatan pasien SN
	<i>Level-2</i>	Diperlukan untuk penilaian saran (<i>suggestion</i>), masih bisa diperdebatkan
Gradasi	A (tinggi)	Penilaian pada studi RCT (lengkap)
	B (moderat)	Penilaian pada studi RCT yang tidak lengkap
	C (rendah)	Penilaian pada stusi observasional/ deskriptif
	D (sangat rendah)	Penilaian misalnya hanya dari seri kasus

Rekomendasi KDIGO dipublikasikan dalam *Kidney International Supplement* 2012 dan *J Pediatric Nephrology* 2013.⁵⁻⁸ Dalam rekomendasi KDIGO tersebut, pengobatan inisial sindrom nefrotik dengan prednison/prednisolone, memberi dua pilihan,

- Prednison oral dosis penuh (*full dose*) selama 6 minggu (maksimal 60 mg/m²/hari), dilanjutkan 6 minggu dengan dosis *alternating*, diberikan *single dose* pagi hari (1B)
- Pemberian prednison dosis penuh 4 minggu, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua 40 mg/m² atau 1,5 mg/kgbb/hari *alternating*, jadi tetap 8 minggu seperti sebelumnya, tetapi dilanjutkan 3 bulan dosis diturunkan (*tapering off*) sebelum prednison dihentikan (Gambar 2).

Pengobatan inisial sindrom nefrotik dengan prednisone 6-6 minggu pernah dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Cipto Mangunkusumo Jakarta dengan hasil jumlah remisi lebih banyak namun secara statistik tidak signifikan.⁹ Pemberian prednison 6-6 minggu dilakukan juga di Jerman dan berhasil membuktikan secara signifikan mengurangi relaps dibandingkan skema ISKDC 4-4 minggu.^{10,11}

Preparat kortikosteroid boleh diberikan secara *single dose*, sebaiknya dipergunakan metil prednisolon yang mempunyai tablet dosis tinggi yaitu 16 mg/tablet, sehingga tidak terlalu banyak tablet yang diminum sekaligus. Jika di poliklinik kita berikan tablet prednison yang lebih murah dengan dosis 1 tablet berisi 5 mg, maka untuk satu kali minum jika berat badan pasien 20-30 kg, sekaligus minum 8-12 tablet. Dalam hal ini kepatuhan minum obat akan berkurang. Oleh karena itu diberi kesempatan memberikan dosis terbagi per hari dalam 4 minggu pertama. Di RS Dr Sutomo Surabaya telah dicoba pemberian dosis tunggal prednison dengan hasil yang tidak berbeda dengan

dosis terbagi dan kepatuhan minum obat baik.¹²

Pemberian steroid jangka panjang pada terapi inisial sudah banyak dilaporkan. Pemberian selama 3-7 bulan dan dimulai dengan dosis penuh jangka pendek 4-6 minggu dilanjutkan dosis *alternating* dengan *tapering off* dapat mengurangi jumlah relaps, dan relaps sering.¹³ Pada pemberian dosis inisial prednison lebih dari 3 bulan akan mengurangi relaps sampai 30% dibandingkan pemberian hanya 2 bulan, dalam pengamatan selama 12-24 bulan.⁸

- Rekomendasi lain KDIGO meliputi,
- Pemberian kortikosteroid pada pasien sindrom nefrotik relaps, sama dengan panduan lama. Hal ini berlaku juga pada pasien sindrom nefrotik y relaps jarang (2A) (Gambar 2 bawah)
 - Pada sindrom nefrotik yang sudah remisi namun sedang mengalami infeksi (antara lain ISPA) diberi prednison tiap hari selama infeksi untuk mencegah relaps, juga jika infeksi terjadi pada saat pemberian dosis *alternating* (2C)

Kidney International 2015 dan *Japanese Study Group of Kidney Disease in Children* (JSKDC) membuat publikasi untuk membandingkan pemberian prednisolon 4-4 minggu dengan 6 bulan sebagai diusulkan KDIGO 2013 dan mendapatkan hasil sebagai berikut,¹⁴

- Pemberian prednisolon pada terapi inisial sindrom nefrotik anak 4-4 minggu tidak lebih inferior daripada yang dianjurkan KDIGO 2013 selama 6 bulan (4-4 minggu + *tapering off*)
- Pemberian prednisolon 6 bulan tidak mengurangi relaps dibandingkan pemberian 4-4 minggu.

Hal ini didasarkan pada studi *open label*, multisenter RCT pada 246 pasien sindrom nefrotik anak (128 pasien mendapat 4-4 minggu dan 127 pasien

mendapat prednisolon 6 bulan). Maka disimpulkan bahwa tetap dipergunakan cara lama yaitu pemberian prednison/prednisolon 4-4 minggu pada terapi inisial sindrom nefrotik.

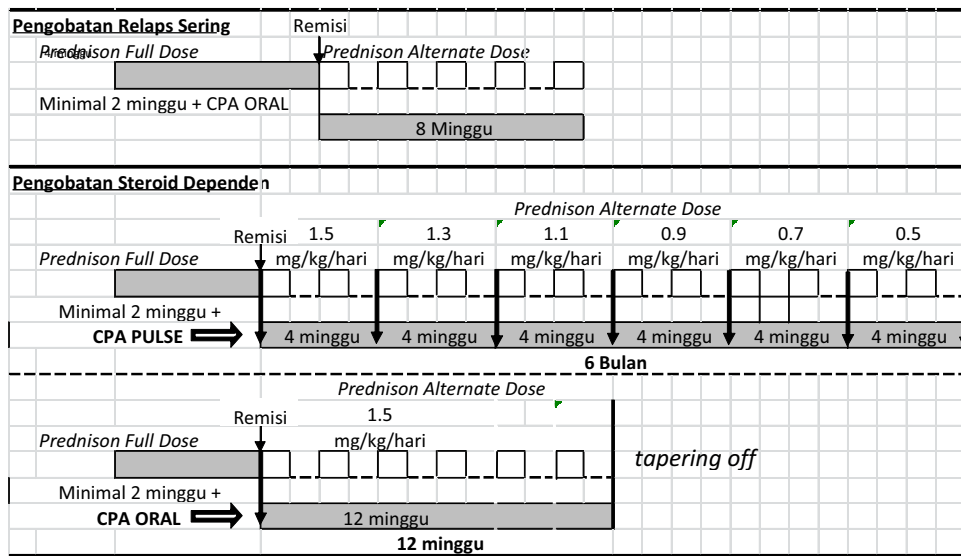
Pengobatan sindrom nefrotik sering relaps atau dependen steroid

Pada sindrom nefrotik yang sering relaps atau dependen steroid pengobatan lanjutan adalah pemberian steroid jangka panjang¹⁵ dan penggunaan kortikosteroid *sparing agent*.

Jika terjadi relaps sering diberi prednison dosis penuh sampai terjadi remisi (paling sedikit 2 minggu) dilanjutkan dengan dosis *alternating* bersama dengan obat kortikosteroid *sparing agent* (2C). Skema pengobatan relaps sering dan dependen steroid tidak berubah. Skema pengobatan SN relaps frekuen dan dependen steroid dengan obat kortikosteroid *sparing agent* (1B) tertera pada Gambar 3. Di samping itu KDIGO juga menganjurkan pemberian CPA (siklofosfamid) selama 8-12 minggu (2C). Apabila siklofosfamid oral tidak ada, maka pada sindrom nefrotik yang sering relaps juga diberikan CPA seperti pada dependen steroid selama 6 bulan (Gambar 3).

(2C), dosis kumulatif maksimal 168 mg/kg. Siklofosfamid diberikan setelah pasien mengalami remisi dengan steroid dosis penuh (*full dose*). Sedangkan dosis klorambusil 0,1-0,2 mg/kg/hari, dosis kumulatif maksimal 11,2 mg/kg (2C)^{5,6,7}

- Levamisol, dosis 2,5 mg/kgbb/hari diberikan bersamaan dengan prednison *alternating* (selang sehari) selama 12 bulan (2C). Apabila obat dihentikan, seringkali pasien relaps kembali (2B).¹⁶
- Kalsineurin inhibitor siklosporin atau takrolimus, dosis 4-5 mg/kg/hari 2x sehari (2C). Dosis takrolimus 0,1 mg/kgbb/hari, 2x sehari diberikan jika ditemukan efek samping kosmetik pada pemberian siklosporin. Lama pemberian kalsineurin inhibitor 12 bulan (2D), pada umumnya akan terjadi relaps jika obat dihentikan.¹⁷⁻¹⁸
- Mikofenolat mofetil (MMF) dengan dosis 1200 mg/m²/hari 2x sehari selama 12 bulan, obat ini juga jika pemberiannya dihentikan pasien akan relaps (2C).¹⁹⁻²⁰
- Rituximab hanya diberikan pada kasus dependen steroid yang terus menerus relaps jika sudah mendapat kalsineurin inhibitor dengan dosis optimal atau menderita efek samping (2C)²¹



Gambar 3. Pengobatan SN relaps sering dan Dependen Steroid dengan Siklofosfamid (CPA)

Preparat kortikosteroid *sparing agent* yang dianjurkan pada sindrom nefrotik adalah,

- Siklofosfamid atau klorambusil (2C) dengan dosis siklofosfamid 2 mg/kg/hari selama 8-12 minggu

- Mizoribin tidak dianjurkan untuk pengobatan pasien relaps sering/dependen steroid (2C)²². Azatioprin juga tidak dianjurkan untuk diberikan pada sindrom nefrotik anak (1B)

Pemberian siklofosfamid pada pasien SN relaps sering atau dependen steroid, menghasilkan luaran yang sama dalam mengurangi relaps.^{22,23} Siklofosfamid dapat diberikan per oral 8-12 minggu atau intravena (CPA puls) satu kali per bulan, selama 6 bulan. Pemberian secara oral maupun intravena tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada jumlah relaps dalam 12-24 bulan pasca terapi.²⁴ Pemberian siklofosfamid hanya diberikan 1x dalam setahun karena efek kumulatif untuk mengurangi kejadian azospermia/keganasan.

Pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid

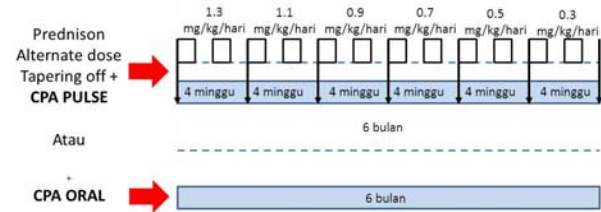
Sindrom nefrotik resisten steroid terdiri dari resisten primer dan sekunder. Resistensi primer apabila terjadi pada pengobatan inisial (awal) yaitu setelah diberi preparat kortikosteroid selama 8-12 minggu tidak terjadi remisi. Sedangkan resistensi sekunder jika pada pasien sindrom nefrotik yang telah berulang kali mendapat steroid (relaps frekuen) atau dependen steroid.

Pada sindrom nefrotik resisten steroid dianjurkan, (1) melakukan biopsi ginjal untuk mengevaluasi gambaran patologi anatomi, pada umumnya FSGS atau yang lainnya, (2) melakukan evaluasi fungsi ginjal dengan mengukur GFR atau e.GFR, dan (3) pemeriksaan protein kuantitatif

Kidney Disease Improving Global Outcomes tidak menganjurkan pemberian siklofosfamid pada sindrom nefrotik resisten steroid oleh karena penelitian *randomized control trial* yang dilakukan oleh ISKDC tidak menunjukkan perbedaan antara CPA+prednison dengan prednison tersendiri (56% dibanding 46%).^{6,25} Namun berdasarkan pengalaman di RS Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta²⁶ dan studi Rio dkk²⁷ masih banyak yang melaporkan pemakaian siklofosfamid pada pengobatan sindrom nefrotik resisten steroid dengan hasil baik. Sedangkan CPA masih dipakai sebagai pengobatan lini pertama jika terjadi resisten dengan kortikosteroid (Gambar 4). Pemberian CPA hanya dilakukan satu kali dalam setahun karena ditakutkan melampaui dosis kumulatif. Rangkaian CPA berikutnya diberikan sesudah melewati satu tahun dari CPA sebelumnya.

Obat immunosupresan yang dianjurkan oleh KDIGO 2013 pada sindrom nefrotik resisten steroid adalah kalsineurin inhibitor (2C), MMF (2C), dan tambahan

pemberian ACE-inhibitor dan/atau angiotensin II reseptor bloker (ARB) (1B).²⁸



Gambar 4. Skema pengobatan SNRS (resisten steroid) dengan siklofosfamid (CPA)

Pengobatan Steroid Resistensi Primer/Sekunder

Pengobatan sindrom nefrotik steroid resisten primer/sekunder meliputi,

- Kalsineurin inhibitor, diberikan selama 6 bulan bersama dosis rendah kortikosteroid. Apabila dalam 6 bulan terjadi remisi partial (atau total) dapat dilanjutkan 6 bulan lagi (2C).^{29,30}
- Mikofenolat mofetil, diberikan apabila dengan CNI tidak remisi (2D). Cara penggunaan MMF sama dengan kalsineurin inhibitor yaitu 6 bulan pertama bila terjadi remisi partial atau total dilanjutkan 6 bulan lagi. Dilaporkan pada pemberian MMF selama minimal 6 bulan menghasilkan remisi komplit 23%-62%, remisi partial 25%-37%, dan tanpa remisi 8%-40%.³¹

Apabila pasien sindrom nefrotik steroid resisten mengalami relaps kembali setelah pengobatan maka dianjurkan diberikan preparat kortikosteroid oral (2D) seperti pengobatan relaps, pada umumnya remisi cepat tercapai. Dapat juga kembali ke immunosupresan yang sebelumnya (2D), kecuali jika dipergunakan CPA untuk menghindari efek kumulatif (2D), atau menggantikan dengan obat immunosupresan yang lain. Rituximab tidak dimasukkan dalam rekomendasi KDIGO karena sampai saat ini belum ada *randomized control trial* dan adanya efek samping yang berat.³²

Kesimpulan

Telah dibahas pengobatan sindrom nefrotik sensitif

steroid dan sindrom nefrotik resisten steroid pada anak, baik yang direkomendasi oleh *International Study Group of Kidney Disease in Children* (ISKDC) maupun *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012-2013. Publikasi *Japanese Study Group of Kidney Disease in Children* (JSKDC) 2015 membantah usul KDIGO untuk menambah prednisolon 4-4 minggu dengan *tapering off* sampai 6 bulan. Hasil *randomized control trial* yang dilakukan JSKDC membuktikan prednisolon 4-4 minggu tidak lebih inferior daripada penambahan *tapering off* sampai 6 bulan. Didapatkan juga bahwa pengobatan 6 bulan tidak mencegah terjadinya relaps. Sementara menunggu rekomendasi selanjutnya, para klinisi diharapkan untuk mempergunakan rekomendasi yang telah ada dan memberi masukan yang diperlukan.

Daftar pustaka

1. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 1978;98:561-65
2. Chung T, Habib R dan White RHR. Pathology of nephrotic syndrome in children. A report of the International study of kidney disease in children. *Lancet* 1970;2:1299-1302
3. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1980;98:561-4.
4. International study of kidney disease in children. Early identification of frequent relapses among children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000;105:492-5.
5. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney International* 2012 suppl June;2:140-274
6. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:409-14
7. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:415-42.
8. Hodson EM, Graig JC, Willis NS. Evidence base management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1523-30.
9. Trihono P, Marwali EM, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Pengaruh lama pengobatan awal sindrom nefrotik terhadap terjadinya kekambuhan. *Sari Pediatri* 2002;4:2-4
10. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991;25(suppl1):58-15
11. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.
12. Noer M. Efficacy and safety of single versus divided dose corticosteroid. Therapy in nephrotic syndrome (A Preliminary Report). *Pediatr Indones* 2014;54(Suppl):225
13. Elzouki AY, Jaiswal OP. Longterm, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity and infection rate. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;27:387-92.
14. Yoshikawa N, Nakamishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, dkk. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney International* 2015;87:225-32.
15. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik pada Anak. Edisi-2. Balai Penerbit IDAI. 2008, h.1-22.
16. Hafeez F, Ahmed TM, Samina U. Levamisole in steroid dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg* 2006;16:35-7.
17. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. *Clin Nephrol* 1991;35(suppl1):S31-S36.
18. Dotsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than cyclosporine A? *Nephrol dial transplant.* 2006;21:1761-3.
19. Dorrostein EM, Kost-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WL, Van der Heyden AJ.. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2013-20.
20. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment of mycophenolate mofetil dan prednisolone for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2059-65.
21. Prytula A, Tijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:461-68.
22. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, et al. A multicenter trial of mizoribine

- compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney International* 2000;58:317-24.
23. Arbeitsgemeinschaft for Padiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequent relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependency. *N Eng J Med.* 1982;306:451-54.
 24. Prasad N, Galati, Sharma RK, Singh U, Ahmad M. Puls cyclophosphamide therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:494-98
 25. International study of kidney disease in children. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of ISKDC. *Lancet* 1979;2:423-7.
 26. Hidayati EL, Pardede SO, Trihono PP. Comparison of oral and intravenous cyclophosphamide in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Indones* 2011;51:266-71
 27. Rio M, Kaskel F. Evaluation and management of steroid unresponsive nephrotic syndrome. *Curk Clin Pediatr* 2008;20:151-6.
 28. Bagga A, Mudiganda BD, Hari P, Vesuder V. Enalapril dosage in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:45-50.
 29. Garin EH, Orak JK, Hioth KL, Suthaland SE. Cyclosporin therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 1988;42:985-8.
 30. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporin in children with steroid resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:760-9.
 31. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martina SP, de Andrade OV, Guidoni A, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:453-60.
 32. Chaumais Mc, Garnier A, Chalard F, Peuchmaunt M, Dauger S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1753-5.