

OUTCOME SINDROM NEFROTIK PADA ANAK – PENELITIAN PROSPEKTIF STUDI COHORT

(THE OUTCOME OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN - PROSPECTIVE POPULATION BASED COHORT STUDY)

Krisni Subandiyah
Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unibraw/RSU Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRACT

Nephrotic syndrome (NS) in children is a common recurrent disease. Most of the cases are due to minimal change disease with a favorable outcome. The majority of children have minimal change disease and 90 – 95% will respond to steroid therapy. Response to steroid therapy carries a greater prognostic weight than the histologic features. The aim of the study was to describe the outcome of Nephrotic Syndrome in children and to determine risk factors for these complications. Children with NS were admitted to Pediatric Department Saiful Anwar Hospital Malang, January 2000 - December 2003 evaluated prospectively for one year. Data was sought on steroid responsiveness, remission, relapse rates, infection, and trombosis. Patients were classified into five categories. Including: relapse, infrequent relapsing (IFRNS), frequent relapsing (FRNS), steroid dependent (SDNS) and steroid resistant (SRNS). Baseline age, gender, clinical manifestation and laboratory finding were used to predict category of the disease. Definition of NS, remission and relapse were based on the ISKDC guidelines. Of 91 children with NS, 75 (82,4%) children had steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS) while 16 (17,6%) children were classified SRNS. In the SSNS group 42 (56%) of children were over 6 years of age and there were 51 (68%) males and 24 (32%) females. SRNS children had a significantly proportion of females 62,5% compared to males. Age, hypertension, oedem and laboratory finding were not significantly different between SSNS and SRNS group. The median time to remission in all categories of SSNS children was 15 days (range 5–27), 32 (35,2%) of children were in remission by one week, 48,4% by >1-3 weeks and 16,5% by >3 weeks. Relapses occurred in 60 (65,9%) patients, the median time to relapse was 22 weeks (range 1-50). 35 (31,9%) children were classified as IFRNS, 17,6% FRNS and 16,5% SDNS. The proportion of females varied significantly across all categories with the lowest proportions in the FRNS and SDNS categories. Median time to relapse was significantly ($p < 0,05$) lowest in SDNS categories. 31(34,1%) children from all categories developed infection. 5,4 % with pneumonia and 28,6% with urinary tract infection. Trombosis complication did not occur in any patient. 1 (1,09%) patients from SRNS category had developed chronic renal failure at one year follow up. SSNS remains the most common of NS with males more likely to have steroid sensitive disease. 35,2% of children responding to steroid remission occurred within one week. Time to relapse but not time to remission was found to be a reasonably accurate predictor of NS.

Keywords: Nephrotic syndrome, steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS), relapse, steroid dependent Nephrotic syndrome (SDNS)

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) adalah suatu sindrom klinik dengan gejala :

1. Proteinuria masif (≥ 40 mg/m² LPB/ jam atau rasio protein/kreatinin pada urin sewaktu > 2 mg/mg atau $\geq 2+$)
2. Hipoalbuminemia $\leq 2,5$ g/dL
3. Edema
4. Hiperkolesterolemia (> 250 mg/dL)

Walapun jarang, SN sering pula disertai dengan gejala hematuria dan hipertensi.

SN pada anak, sebagian besar (80-90%) mempunyai gambaran patologi anatomi berupa kelainan minimal (SNKM). Pada pengobatan dengan kortikosteroid inisial, sebagian besar SNKM (94%) mengalami remisi total (responsif) (1,2,3,4). Prognosis jangka panjang SNKM selama pengamatan 20 tahun menunjukkan hanya 4 – 5% menjadi gagal ginjal terminal dan sebagian besar lainnya disertai penurunan fungsi ginjal (5). Dalam

perjalanan penyakitnya, 76 – 93% akan mengalami relaps, 30% diantaranya akan mengalami relaps sering / frekuen, 10 – 20% akan mengalami relaps jarang. Sedangkan 40 – 50% sisanya akan mengalami dependen steroid (6,7,8,9).

Pada berbagai penelitian jangka panjang ternyata respon terhadap pengobatan steroid lebih dapat dipakai untuk menentukan prognosis dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi. Oleh karena itu, pada saat ini klasifikasi SN lebih didasarkan pada respon klinik yaitu sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dimana proteinuria dengan cepat menghilang dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) dimana steroid tidak mampu menginduksi terjadinya remisi (10,11,12).

Berdasarkan uraian tersebut diatas, ternyata bahwa dalam perjalanan penyakit SN pada anak makin banyak dijumpai masalah-masalah yang memerlukan kajian-kajian yang lebih mendalam. Maka dilakukan penelitian ini untuk mengetahui outcome SN pada anak dan untuk menentukan faktor risiko komplikasinya.

METODE

Penderita dengan SN yang rawat inap di Lab / SMF Ilmu Kesehatan Anak FK. UNIBRAW / RSU Dr. Saiful Anwar Malang, mulai Januari 2000 sampai dengan Desember 2003. Dilakukan

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XX, No.3, Desember 2004.
Korespondensi: Krisni Subandiyah; Laboratorium/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unibraw/RSU Dr. Saiful Anwar; Jl. Jaksa Agung Soeprapto 2, Telp.(0341) 343343, Fax.(0341) 369393 Malang - 65111

pengamatan secara prospektif selama 1 tahun. Data yang diamati adalah respon terhadap pemberian steroid, remisi, relaps, infeksi, dan trombosis.

Berdasarkan respon terhadap pemberian steroid inisial, penderita dikelompokkan menjadi 5 kategori: relaps, sindrom nefrotik relaps jarang, sindrom nefrotik relaps sering / frekuen (SNRF), sindrom nefrotik dependen steroid (SNDS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS). Variabel yang diteliti: umur, jenis kelamin, manifestasi klinik (hipertensi dan edema), hasil laboratorium (proteinuria, hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia, hematuria dan LFG).

Definisi dan kriteria SN, remisi dan relaps berdasarkan *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)*. Penyebab utama terjadinya SN adalah proteinuria (albuminuria) masif (≥ 40 mg/m² LPB/ jam) atau 4+, hipoalbuminemia ($< 2,5$ g / dL), hiperkolesterolemia (> 250 mg/dL), dan edema. Remisi adalah proteinuria negatif atau *trace* (proteinuria < 4 mg/m² LPB/ jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu. Relaps adalah proteinuria $\geq 2+$ (proteinuria ≥ 4 mg/m² LPB/ jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu. Relaps jarang adalah relaps terjadi kurang dari 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respon awal atau kurang dari 4 kali per tahun pengamatan. Relaps sering (frekuen) adalah relaps terjadi ≥ 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respon awal atau ≥ 4 kali dalam periode 1 tahun. Dependen steroid adalah relaps terjadi pada saat dosis steroid diturunkan atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan, dan hal ini terjadi 2 kali berturut turut. Resistensi steroid adalah tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgBB/hari selama 4 minggu.

Analisis Statistik

Variabel numerik digunakan dalam bentuk *mean* / rerata (SD). Komparatif *rerata* diantara 2 kelompok digunakan uji *t* berpasangan atau uji *t* tidak berpasangan. Uji parametrik digunakan uji korelasi Pearson atau uji Fisher exact. Nilai interval kepercayaan 95%. Untuk menentukan korelasi antara relaps dan variabel bebas digunakan uji korelasi Linear dan regresi. Semua data dianalisa menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 11.0) for Windows*. Signifikan / bermakna bila menghasilkan nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Didapatkan 91 penderita dengan SN, 75 (82,4%) penderita respon terhadap pemberian steroid inisial, diklasifikasikan sebagai sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS), 16 (17,6%) penderita sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).

Tabel 1. memperlihatkan hubungan antara karakteristik penderita pada saat masuk rumah sakit dengan respon terhadap pemberian steroid. Penderita dikelompokkan dalam SNSS dan SNRS. Pada kelompok SNSS, didapatkan 42 (56%) anak berumur lebih dari 6 tahun, dimana 51 (68%) anak laki-laki dan 24 (32%) anak perempuan. Didapatkan perbedaan jenis kelamin yang bermakna dengan SNSS dan SNRS ($p < 0,05$), dimana skor perempuan lebih tinggi daripada laki-laki pada SNRS. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada umur, hipertensi, edema, proteinuria, hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia, hematuria dan LFG (semuanya $p > 0,05$).

Tabel 1. Hubungan antara karakteristik penderita saat MRS dengan SNSS dan SNRS.

Karakteristik Penderita	SNSS n = 75	SNRS n = 16	Statistik Nilai <i>p</i>
Karakteristik			
Sex : Laki-laki	51	6	0,04
Perempuan	24	10	
Umur : ≤ 6 tahun	42	5	0,072
> 6 tahun	33	11	
Manifestasi klinik			
Hipertensi : Positif	19	6	0,322
Negatif	56	10	
Edema : Anasarka	60	15	0,190
Non anasarka	15	1	
Laboratory findings			
Proteinuria : $\geq +3$	32	11	0,068
$< +3$	43	5	
Hipoalbuminemia : < 2 g/dl	57	14	0,313
≥ 2 g/dl	18	2	
Hiperkolesterolemia: < 350 mg/dl	54	12	0,807
≥ 350 mg/dl	21	4	
Hematuria : Positif	34	5	0,301
Negatif	41	11	
LFG : 30 – 49 ml/menit/1,73 m ³	3	3	0,063
50 - 79 ml/menit/1,73 m ³	3	2	
≥ 80 ml/menit/1,73 m ³	69	11	

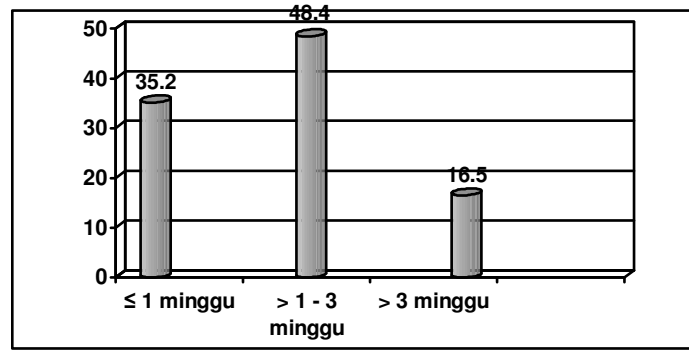
LFG : Laju Filtrasi Glomerulus

Pada semua kategori dari SNSS, didapatkan median waktu remisi sebesar 15 hari (*range* 5 – 27 hari). 32 (35,2%) anak mengalami remisi dalam waktu ≤ 1 minggu, 44 (48,4%) anak remisi dalam waktu > 1 minggu – 3 minggu, dan 15 (16,5%) anak remisi dalam waktu > 3 minggu.

Hubungan antara karakteristik penderita dengan relaps, didapatkan perbedaan yang bermakna antara variabel jenis kelamin dengan SN relaps jarang, SN relaps sering dan SN dependen steroid ($p < 0,05$), dimana pada perempuan paling jarang terjadi relaps sering dan dependen steroid (Tabel 2).

Tabel 2. Hubungan antara Karakteristik Penderita dengan Relaps.

Variabel	SN Relaps Jarang	SN Relaps Sering	SN Dependen Steroid	Statistik Nilai <i>p</i>
Seks: Laki-laki	15	15	13	0,001
Perempuan	14	1	2	
Umur : ≤ 6 thn	14	10	11	0,122
> 6 thn	15	6	4	



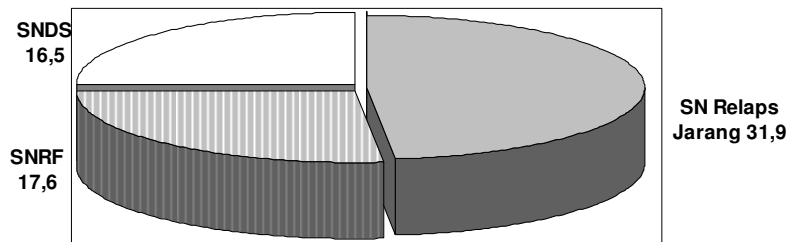
Gambar 1. Distribusi Waktu Remisi pada Penderita SNSS

Pada penderita SNSS, 60 (65,9%) penderita mengalami relaps, median waktu terjadinya relaps sebesar 22 minggu (*range* 1 – 50 minggu). 31,9% anak diklasifikasikan dalam sindrom nefrotik relaps jarang, 17,6% sindrom nefrotik relaps sering / frekuen dan 16,5% sindrom nefrotik dependensteroid (SNDS).

Pada Tabel 3 terlihat bahwa hubungan waktu terjadinya relaps (minggu) yang bermakna antara SN relaps jarang, SN relaps sering, dan SN dependen steroid ($p < 0,05$), dimana *mean* / rerata waktu terjadinya relaps pada SNDS paling rendah dibandingkan SNRF dan SN relaps jarang. Tidak didapatkan

hubungan yang bermakna dengan umur saat onset pertama SN (tahun) dan waktu remisi (hari) dengan relaps ($p > 0,05$).

Distribusi komplikasi antara penderita SNSS dan SNRS dapat kita lihat pada Tabel 4. Tiga puluh satu (31) (34,1%) anak dari semua kategori mengalami infeksi, pneumonia (5,4%) dan infeksi saluran kemih (28,6%). Selama pengamatan 1 tahun, tidak satupun penderita mengalami komplikasi trombosis dan peritonitis, 1 (1,09%) penderita dari kategori SNRS mengalami gagal ginjal kronik.



Gambar 2. Distribusi Penderita dengan Relaps

Tabel 3. Hubungan antara Karakteristik Klinik dengan Relaps

Variabel	SN Relaps Jarang			SN Relaps Sering			SN Dependen Steroid			Statistik Nilai <i>p</i>
	Rerata	95% CI		Rerata	95% CI		Rerata	95% CI		
Umur onset pertama NS (tahun)	6,98	5,51	8,95	6,31	4,28	8,34	5,93	4,23	7,63	0,08
Waktu remisi (hari)	17,1	15,39	18,81	16,68	13,65	19,71	13,66	10,95	16,37	0,406
Waktu relaps (minggu)	17,75	12,85	22,66	10,62	6,43	14,81	1,53	1,24	1,81	0.03

Tabel 4. Distribusi Komplikasi antara Penderita SNSS dengan SNRS

Komplikasi	SNSS		SNRS		Total	
	n	%	n	%	n	%
Trombosis	0	0	0	0	0	0
Infeksi : Peritonitis	0	0	0	0	0	0
ISK	16	21,33	10	62,5	26	28,6
ISPA	68	90,66	16	100	84	92,3
Pneumonia	2	2,66	3	18,75	5	5,4
GGK	0	0	1	6,25	1	1,09

Distribusi komplikasi antara penderita SNSS dan SNRS dapat kita lihat pada Tabel 4, frekuensi kejadian infeksi pada SNRS lebih sering dibandingkan dengan SNSS. Didapatkan 84 (92,3%) anak dari semua kategori mengalami ISPA, infeksi saluran kemih 28,6 (28,6%) anak, dan pneumonia 5 (5,4%) anak. Selama pengamatan 1 tahun, tidak satupun penderita mengalami komplikasi trombosis dan peritonitis. Hanya 1 (1,09%) penderita dari kategori SNRS mengalami gagal ginjal kronik.

DISKUSI

Selama 4 tahun (Januari 2000 – Desember 2003), penderita SN yang rawat inap di Laboratorium / SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, sebanyak 91 penderita. Dari 91 penderita, 75 (82,4%) penderita SNSS dan 16 (17,6%) penderita SNRS. Angka kejadian pada penelitian ini hampir sama dengan beberapa penelitian sebelumnya. Pada tahun 1982, Koskimies dkk, melaporkan 94 (82,4%) penderita SNSS diantara 114 penderita SN (13). Fakhouri F dkk (2003), melaporkan 102 (87,2%) penderita SNSS diantara 117 penderita SN (14). Demikian pula Fletcher JT dkk (2004), melaporkan 107 (81%) penderita SNSS diantara 145 penderita SN (15).

Kortikosteroid merupakan obat pilihan utama pengobatan SN, sesuai dengan anjuran ISKDC pengobatan inisial SN dimulai dengan pemberian prednison dosis penuh (*full dose*), untuk menginduksi remisi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, penderita dinyatakan sebagai resisten steroid (7,16).

Pada penelitian ini, 42 (56%) penderita dari kelompok SNSS berumur lebih dari 6 tahun, dimana 51 (68%) anak laki-laki dan 24(32%) anak perempuan dan didapatkan perbedaan jenis kelamin yang bermakna dengan SNSS dan SNRS ($p < 0,05$), dimana skor anak perempuan lebih tinggi daripada anak laki-laki pada SNRS. Angka kejadian ini hampir sama dengan yang dilaporkan Fletcher JT dkk (2004), yaitu pada anak dengan SNRS proporsi anak perempuan (68%) lebih sering daripada anak laki-laki (15).

Pada penelitian ini, median waktu terjadinya remisi sebesar 15 hari (*range* 5 – 27 hari), 32 (35,2%) anak dapat remisi dalam waktu \leq 1 minggu. Lama waktu terjadinya remisi sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya. ISKDC (1978), melaporkan dengan pemberian prednison dosis penuh inisial, setelah 2 minggu pertama, remisi terjadi pada 80% kasus (17). Sharples dkk (1985) melaporkan median waktu remisi sebesar 12

hari (*range* 8 – 15 hari) (18). Pada tahun 2004, Fletcher JT dkk melaporkan median waktu remisi sebesar 10 hari dan 31% anak remisi dalam waktu 1 minggu pertama (15).

Pada penderita SNSS, 60 (65,9%) penderita mengalami relaps dengan median waktu relaps sebesar 22 minggu (*range* 1 – 50 minggu), dimana 31,9% anak dengan SN relaps jarang, SNRF (17,6%), dan SNDS (16,5%).

Hasil ini lebih rendah dari laporan-laporan sebelumnya. Pada tahun 2004, Fletcher dkk melaporkan 80% penderita SNSS mengalami relaps (15). Sedangkan Fakhouri dkk (2003) melaporkan hanya 42,2% penderita SNSS mengalami relaps, dimana penelitian tersebut dilakukan secara retrospektif dari data penderita yang kontrol di rumah sakit (14).

Pada penelitian ini, *mean* / rerata waktu terjadinya relaps paling rendah pada SNDS dibandingkan SNRF dan SN relaps jarang. Hasil ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya, Fletcher (2004) melaporkan waktu terjadinya relaps lebih rendah pada SNDS dan SNRF (15). Demikian pula Nanjundaswamy HN (2002) melaporkan 90 % penderita SNSS, dari penderita SNSS tersebut 40% penderita menjadi SNRF dan SNDS (19). Tetapi ISKDC (1982) pernah melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara waktu terjadinya relaps dengan frekuensi relaps (20).

Dari 91 penderita SN yang diamati secara prospektif selama 1 tahun, didapatkan komplikasi infeksi pada SNRS lebih tinggi daripada SNSS. Penelitian sebelumnya, Emilia (2004) melaporkan bahwa SNRF, SNDS, dan SNRS kemungkinan lebih besar untuk mengalami infeksi sehingga diputuskan perlu tindakan untuk pencegahan infeksi (21).

Pada penelitian ini, 92,3% penderita mengalami ISPA, ISK (28,6%), pneumonia (5,4%). Hanya 1 (6,25%) penderita dengan komplikasi GGK dari kelompok SNRS. Angka kejadian ISPA pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya, Gulati S dkk (1995), melaporkan komplikasi ISPA pada penderita SN sebesar 5,2% (22).

SN pada anak, terutama SNRS lebih mudah terjadi infeksi. Beberapa faktor yang mempermudah anak SN mengalami infeksi kuman adalah rendahnya kadar IgG karena sintesis yang tidak sempurna, lepasnya faktor B dalam urin, dan tidak sempurnanya fungsi limfosit T. Faktor B adalah *cofactor* dari C3b dalam jalur alternatif dari komplemen, yang berperan penting dalam opsonisasi kuman (23). Disamping itu pengobatan kortikosteroid atau immunosupresif menambah risiko infeksi (24,25).

KESIMPULAN

Sebagian besar (82,4%) penderita SN sensitif steroid (SNSS). 35,2% penderita yang respon terhadap steroid. Pada SNRS anak perempuan lebih tinggi daripada anak laki-laki. 32,5%

anak remisi dalam ≤ 1 minggu. Waktu terjadinya relaps dapat digunakan sebagai prediksi lebih akurat daripada waktu terjadinya remisi. ISPA merupakan komplikasi infeksi paling banyak (92,3%) pada SN.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Di dalam: Ellis D, William EH, Patrick N (eds). *Paediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 543 – 556.
2. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Di dalam: Webb NJA, Postlethwaite RJ (eds). *Clinical Paediatric Nephrology*. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2003; 341 – 366.
3. A Report of the 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 1981; 98: 561.
4. Melvin T, Bennett W. *Management of Nephrotic Syndrome in Childhood Drugs*. 1991; 42 ; 30 – 51.
5. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann Jr CM. *Prognostic Significance of the Early Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome : Report the the International Study of Kidney Disease in Children*. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769.
6. Nash MA, Edelmann Jr CM, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. Di dalam: Edelmann Jr CM (ed). *Pediatric Kidney Disease*. 2nd edition. Boston: Little, Brown and Company; 1992; 1247 – 1266.
7. Wila Wiryana IG. Sindrom nefrotik. Di dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO (eds). *Buku Ajar Nefrologi Anak*. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002; 381 – 426.
8. Hodson EM. *Pathophysiology and Management of Idiopathic Nephritic Syndrome in Children*. Naskah lengkap KONIKA 12, Denpasar, 30 Juni – 4 Juli 2002.
9. Travis L. *Nephrotic syndrome*. Emed J (on line) 2005, 4 : 4 [2005 April 14] [(34): screen]. Available from: URL: [http : //www.emedicine.com / ped /topic 1564.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1564.htm) on Juli 5, 2005 at 09.30.
10. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Di dalam : Barrat TM, Avner ED, harmon ME (eds). *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincot Williams and Wilkins, 1999: 731 – 747.
11. *Consensus Statement on Management of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome*. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatric 2001; 38: 975 – 986.
12. Niaudet P. *Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children*. Up TO Date 2000; 8.
13. Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, et al. *Longterm Outcome of Primary Nephrotic Syndrome*. Archives of Disease in Childhood 1982; 57: 544 -548.
14. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, et al. *Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome; From Childhood to Adulthood*. Amer J Kidney Dis 2003; 41; 550 -557.
15. Fletcher JT, Hodson EM, Willis NS, et al. *Outcomes for Children with Nephrotic Syndrome*. Pedistri Nephrol 2004; 19: 1014 -1020.
16. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. *Corticosteroid Theraphy in Nephrotic Syndrome; a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial*. Arch Dis Child 2000; 83: 45-51.
17. International Study of Kidney Disease in Children. *Nephrotic Syndrome in Children: Prediction of Histopatology from Clinical and Laboartory Characteristic at Time of Diagnostic*. Kidney Int 1978; 13: 159 – 165.
18. Sharples PM, Poulton J, White RHR. *Steroid Responsive Nephrotic Syndrome is More Common in Asians*. Arch Dis Child 1985; 60: 1014 – 1017.
19. Nanjundaswamy HN, Phadke KO. *Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome*. Indian Journal of Pediatrics 2002, 69: 1059 – 1063.
20. International Study of Kidney Disease in Children. *Early Identification Frequent Relapser Among Children with Minimal Change Nephrotic Syndrome*. J Pediatr 1982; 101: 514 – 518.
21. EmiliaMDS, Vera HK, Maria DF, et al. *Influence of Nephrotic Syndrome State on the Infectious Profile in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome*. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 2004; 59: 273 – 278.
22. Gulati S, Kher V, Gupta A, et al. *Spectrum of Infection in Indian Children with Nephrotic Syndrome*. Pediatr Nephrol 1995; 9: 431–434.
23. Mourani KN, Khan KM, ranzar A. *Infection in Children with Nephrotic Syndrome*. J Coll Physians Surg Pak 2003; 13: 337 – 339.
24. Niaudet P. Steroid resistant idiopahtic nephrotic syndrome in children. Di dalam: Ellis D, William EH, Patrick N (eds). *Paediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 557 – 573.
25. Habrasy D, Hodson EM, Craig JC. *Inteventions for Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: a Systematic Review*. Pediatr Nephrol 2003; 18: 906 – 912.

