

TESIS

**FAKTOR RISIKO YANG MEMENGARUHI LUARAN
PASIEN SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID**



**FENNY PRANANDITA
04022782125005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

TESIS

FAKTOR RISIKO YANG MEMENGARUHI LUARAN PASIEN SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Anak**



**FENNY PRANANDITA
04022782125005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN
FAKTOR RISIKO YANG MEMENGARUHI LUARAN PASIEN
SINDROM NEFROTIK RESISTEN STEROID

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis
Anak pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak

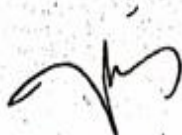
Oleh:

FENNY PRANANDITA

04022782125005

Palembang, Oktober 2024

Pembimbing I



dr. Hertanti Indah Lestari, Sp.A(K)

NIP 197610092008012015

Pembimbing II



dr. Eka Intan Fitriana, Sp.A(K), M.Kes

NIP 198008202020122001

Pembimbing III



dr. Indravady, Sp.A(K)

NIP 197409072008041001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Syarif Husin, M.S

NIP 196112091992031003



Universitas Sriwijaya

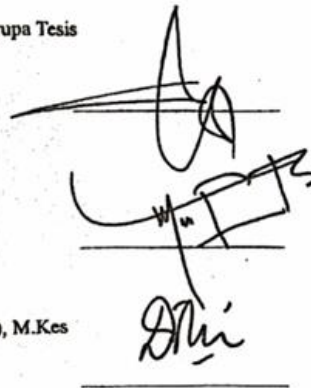
HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul "Faktor Risiko yang Memengaruhi Luaran Pasien Sindrom Nefrotik Resisten Steroid" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Oktober 2024.

Palembang, 14 Oktober 2024

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

1. dr. Aditiawati, Sp.A(K)
NIP 196105271988032001
2. dr. Hasri Salwan, Sp.A(K)
NIP 196701231996031003
3. dr. Desti Handayani, Sp.A(K), M.Kes
NIP 198012202006042011



Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S

NIP 196112091992031003

Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak



dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD

NIP 197904112006042021

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Fenny Pranandita
NIM : 04022782125005
Judul : Faktor Risiko yang Memengaruhi Luaran Pasien
Sindrom Nefrotik Resisten Steroid

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing/Promotor dan Ko-Promotor dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur peniplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun



Palembang, 14 Oktober 2024

Yang membuat pernyataan,



dr. Fenny Pranandita

NIM. 04022782125005

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas pertolongan dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul "Faktor Risiko yang Memengaruhi Luaran Pasien Sindrom Nefrotik Resisten Steroid". Penulisan Tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar spesialis anak pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada keluarga yaitu suami Bahusin Andika Surya, anak kami Ishak Coco Aflahayza dan Ishak Athafariz Shakeel, Bunda, Mama, Yanda dan Papa yang sudah menjadi *support system* dengan tiada henti membantu dan medoakan penulis dalam menyelesaikan Tesis ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada keluarga yang sudah selalu mendukung dan menyemangati penulis untuk menyelesaikan Tesis ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya atas didikan, koreksi serta masukan dari pembimbing dan penilai yang memberikan kontribusi sangat besar dalam substansi sehingga Tesis ini dapat menjadi lebih baik.

Akhir kata penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam Tesis ini. Kritik dan saran yang membangun dapat disampaikan kepada penulis untuk perbaikan dan penyempurnaan penelitian di masa medatang.

Palembang, Oktober 2024



dr. Fenny Pranandita

ABSTRAK

Faktor Risiko yang Memengaruhi Luaran Pasien Sindrom Nefrotik Resisten Steroid

Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) memiliki persentase kejadian lebih kecil dibanding sindrom nefrotik sensitif steroid, akan tetapi 50% penderita SNRS ini akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal dalam waktu 1-4 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko yang memengaruhi luaran pasien SNRS. Penelitian ini dilakukan secara *cohort* retrospektif di bagian Kesehatan Anak RSUP M.Hoesin pada bulan Januari-Agustus 2024. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 81 orang. Kriteria inklusi adalah anak usia 1 bulan sampai 18 tahun yang terdiagnosis SNRS di rawat inap maupun rawat jalan. Faktor risiko yang dinilai meliputi usia, jenis kelamin, gambaran histopatologis, hipertensi dan hematuria. Luaran dinilai berupa respon terapi, progresifitas fungsi ginjal, kebutuhan hemodialisis dan mortalitas. Terdapat hubungan bermakna antara hematuria dengan respon terapi (RR = 2,474 (IK95% 1,457- 4,190; $p < 0,0001$) dan hipertensi dengan progresifitas fungsi ginjal ($p = 0,006$) serta hipertensi dengan kebutuhan dialisis ($p = 0,006$). Usia, jenis kelamin dan gambaran histopatologis tidak memiliki hubungan bermakna dengan luaran pasien.

ABSTRACT

Risk Factors Affecting Outcomes of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Patients

Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) has a lower incidence than steroid-sensitive nephrotic syndrome, but 50% of SRNS patients will progress to terminal renal failure within 1-4 years. This study aims to analyze the risk factors that affect the outcome of SRNS patients. This study was conducted in a retrospective cohort in Pediatric Department of M.Hoesin Hospital in January-August 2024. There were 81 subjects who fulfil the inclusion criteria. Inclusion criteria were children aged 1 month to 18 years who were diagnosed with SRNS in inpatient or outpatient settings. Risk factors assessed included age, gender, renal histopathological, hypertension and hematuria. Outcomes were assessed as response to therapy, progression of renal function, need for hemodialysis and mortality. There was a significant association between hematuria and therapeutic response (RR = 2.474 (95% CI 1.457- 4.190; $p < 0.0001$) and hypertension with renal function progressivity ($p = 0.006$) and hypertension with dialysis($p = 0.006$). Age, gender and histopathological features had no significant association with patient outcomes.

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Fenny Pranandita
NIM : 04022782125005
Judul : Faktor Risiko yang Memengaruhi Luaran Pasien
Sindrom Nefrotik Resisten Steroid

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (Corresponding author).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, Oktober 2024



dr. Fenny Pranandita
NIM. 04022782125005

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pernyataan.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	vi
<i>Abstract</i>	vii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian	3
1.4.1. Tujuan Umum	3
1.4.2. Tujuan Khusus	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
1.5.1. Manfaat Akademik	3
1.5.2. Manfaat Praktis	3
1.5.3. Manfaat dalam Pengembangan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Sindrom Nefrotik.....	5
2.1.1. Definisi Sindrom Nefrotik.....	5
2.1.2. Etiologi Sindrom Nefrotik.....	5
2.1.3. Patogenesis Sindrom Nefrotik	6
2.1.4. Histopatologi Sindrom Nefrotik	10
2.1.5. Gejala Klinis Sindrom Nefrotik.....	15
2.2. Sindrom Nefrotik Resisten Steroid.....	16

2.2.1. Definisi	16
2.2.2. Epidemiologi.....	16
2.2.3. Etiologi dan Patogenesis	17
2.2.4. Klasifikasi.....	19
2.2.5. Faktor Risiko	19
2.2.6. Tatalaksana	20
2.2.5. Luaran.....	22
2.3. KERANGKA TEORI	24
2.4. KERANGKA KONSEP	25
BAB III METODE PENELITIAN	14
3.1. Desain Penelitian	26
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.3. Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1. Populasi	26
3.3.2. Pemilihan Sampel	26
3.4. Kriteria Penelitian.....	27
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	27
3.4.2. Kriteria Eksklusi	27
3.5. Variabel Penelitian.....	28
3.5.1. Variabel Bebas	28
3.5.2. Variabel Terikat	28
3.6. Batasan Operasional	29
3.7. Cara Kerja	33
3.8. Pengumpulan dan Analisis Data.....	33
3.9. Alur Penelitian.....	34
3.10. Kelayakan Etik	34
BAB IV HASIL PENELITIAN	35
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	36
4.2 Hubungan Faktor Risiko dengan Luaran Pasien SNRS	39
4.2.1 Hubungan Faktor Risiko dengan Respon Terapi.....	39
4.2.2 Hubungan Faktor Risiko dengan Progresivitas Fungsi Ginjal ..	40
4.2.3 Hubungan Faktor Risiko dengan Kebutuhan Dialisis.....	41
4.2.4 Hubungan Faktor Risiko dengan Mortalitas.....	42
4.3 Analisis Multivariat	43

BAB V PEMBAHASAN	41
5.1 Hubungan Usia dengan Luaran Pasien SNRS.....	44
5.2 Hubungan Jenis Kelamin dengan Luaran Pasien SNRS.....	45
5.3 Hubungan Hipertensi dengan Luaran Pasien SNRS.....	45
5.4 Hubungan Gambaran Histopatologis dengan Luaran Pasien SNRS ...	46
5.5 Hubungan Hematuria dengan Luaran Pasien SNRS	47
5.6 Hubungan Jenis Terapi dengan Luaran Pasien SNRS	48
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	43
6.1 Simpulan	50
6.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Etiologi Sindrom Nefrotik	5
Tabel 3.1 Batasan Operasional	29
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek penelitian	36
Tabel 4.2 Karakteristik Subjek Berdasarkan Gambaran Histopatologis.....	37
Tabel 4.3 Hubungan Karakteristik dengan Gambaran Histopatologis.....	38
Tabel 4.4 Luaran Pasien	38
Tabel 4.5 Hubungan Faktor Risiko dengan Respon Terapi.....	40
Tabel 4.6 Hubungan Faktor Risiko dengan Progresfitas Fungsi Ginjal.....	41
Tabel 4.7 Hubungan Faktor Risiko dengan Kebutuhan Dialisis	42
Tabel 4.8 Hubungan Faktor Risiko dengan Mortalitas.....	43
Tabel 4.9 Pengaruh Faktor Risiko dengan Respon Terapi.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Gangguan filtrasi glomerulus dan patogenesis sindrom nefrotik.	8
Gambar 2.1 Histopatologi Sindrom Nefrotik	10
Gambar 2.2 Gambaran sindrom nefrotik kelainan minimal.....	11
Gambar 2.3 Gambaran difus proliferative glomerulonephritis	12
Gambar 2.4 <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>	12
Gambar 2.5 Glomerulonefritis membranosa.	14
Gambar 2.6 Glomerulonefritis membranoproliferatif	14
Gambar 2.7 Insiden Sindrom Nefrotik.....	17
Gambar 2.8 Pengobatan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid.....	25
Gambar 2.9 Kerangka Teori	25
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	25
Gambar 3.5 Subjek Penelitian	25

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

ACEI	: <i>Angiotensin Convertin Enzyme Inhibitor</i>
ADH	: <i>Anti Diuteric Hormone</i>
AKI	: <i>acute kidney injury</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
CNI	: <i>calcineurin inhibitor</i>
CPA	: siklofosfamid
CyA	: siklosporin
DPGN	: Difus Proliferative Glomerulonefritis
ESKD	: <i>End Stage Kidney Disease</i>
FSGS	: <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>
GNM	: Nefropati Membranosa
GS	: Global Sclerosis
MDP	: Mesangial Proliferatif Difus
MPGN	: Membranoproliferative Glomerulonefritis
IPNA	: <i>International Pediatric Nephrologi Association</i>
ISKDC	: <i>International Study of Kidney Disease in Children</i>
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
RDA	: <i>recommended daily allowences</i>
SN	: Sindrom Nefrotik
SNKM	: Sindrom Nefrotik Kelainan Minimal
SNRS	: Sindrom Nefrotik Resisten Steroid
SNSS	: Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kelainan ginjal yang paling umum ditemukan pada anak¹⁻⁵ dengan insiden di Amerika dan Inggris sebanyak 2-7 per 100.000 anak pertahun.^{1,3} Di negara berkembang, insidens sindrom nefrotik ditemukan lebih tinggi dibandingkan di negara maju. Di Indonesia dilaporkan 6 kasus per 100.000 anak berusia kurang dari 14 tahun per tahun.⁶ Perbandingan anak laki-laki dan perempuan dengan sindrom nefrotik yaitu 2:1.⁷ Data di RS Mohammad Hoesin Palembang sendiri menunjukkan selama tahun 2022 terdapat 96 kasus sindrom nefrotik dirawat inap mencakup sindrom nefrotik insial, sindrom nefrotik resisten steroid dan sindrom nefrotik relaps sering.⁸

Anak-anak dengan SN dapat datang dengan kondisi akut yang mengancam jiwa seperti hipovolemia, gangguan ginjal akut, hiperkoagulasi dan infeksi. Sindrom nefrotik juga dapat mengalami progresivitas menjadi penyakit ginjal stadium akhir/*End Stage Kidney Disease* (ESKD) hingga memerlukan tindakan dialisis.⁹⁻¹¹ Sindrom nefrotik diklasifikasikan berdasarkan respon terhadap terapi steroid, yaitu sindrom nefrotik sensitif steroid (SNSS) dan sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).^{6,13} Sindrom nefrotik pada anak 85-90% merupakan SNSS, dan sekitar 10-15% merupakan SNRS. Zagury dkk melaporkan insiden yang tinggi (10-20%) dari SNRS dibandingkan dengan penelitian dari *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) tahun 1970 (3,3%).³¹ Hal ini menunjukkan kecenderungan peningkatan insiden SNRS. Peningkatan insiden SNRS mungkin terjadi karena perubahan histopatologis SN ke arah *Focal Segmental Glomerulosclerosis* (FSGS) yang lebih tinggi. Berdasarkan gambaran histopatologis sendiri, 80-85% merupakan FSGS yang resisten terhadap steroid dan berprogres menjadi ESKD.^{1,6,11,12,14}

Walaupun persentase SNRS relatif kecil, 50% penderita SNRS ini akan berkembang menjadi gagal ginjal terminal dalam waktu 1-4 tahun. Penelitian mengenai luaran jangka panjang anak dengan SNRS oleh Trautmann dkk, pada SNRS yg mendapat pengobatan immunosupresif terjadi remisi komplit sebesar

24,5% dan remisi parsial 16,5%.¹⁵ Pasien SNRS yang mendapatkan terapi immunosupresan yang tidak mengalami remisi sebesar 66.7% dalam tahun pertama. Dimana 32% pasien mengalami ESKD. Dalam penelitian ini disebutkan bahwa pasien dengan gambaran histopatologis *diffuse mesangial sclerosis* memiliki luaran lebih buruk, serta usia 1-5 tahun juga menjadi faktor risiko terjadinya ESKD. Penelitian Sinukaban menunjukkan siklofosamid diberikan pada pasien SNRS. Dari 32 pasien anak yang diobati dengan siklofosamid, 59,4% mencapai fase remisi dengan rata-rata dosis 589 mg, dengan durasi rata-rata untuk mencapai remisi adalah 14 minggu.¹⁶

Menurut *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)*, anak-anak dengan fitur atipikal seperti usia <1 tahun atau > 10 tahun, hipertensi, kreatinin tinggi, dan hematuria makroskopik atau hematuria mikroskopik lebih cenderung tidak responsif terhadap pengobatan steroid.⁴ Penelitian Mishra, dkk menyatakan bahwa pasien SNRS yang berkembang menjadi *Chronic Kidney Disease (CKD)* berkaitan dengan gambaran histopatologis seperti FSGS, dan responsivitasnya terhadap terapi. Hipertensi dan hematuria terjadi pada 37.7% pasien SNRS yang mengalami CKD. Dimana, 7.3% pasien meninggal selama masa pengamatan. Penelitian Zagury, dkk probabilitas terjadinya ESKD dalam 10 tahun mencakup 34-64%, dimana ESKD terjadi pada 58.6% pasien dengan gambaran histopatologis FSGS dan hematuria ditemukan pada 79,5% pasien yang mengalami ESKD. Pasien yang mengalami remisi setelah terapi menandakan luaran yang lebih baik.¹⁷

Respon terhadap terapi, progresivitas penyakit, perlunya tindakan dialisis dan mortalitas sebagai luaran pasien SNRS penting untuk diidentifikasi guna menilai prognosis pasien, baik dalam jangka pendek maupun panjang serta evaluasi tatalaksana pasien dengan SNRS. Serta faktor risiko yang turut berperan dalam menentukan luaran pasien perlu diidentifikasi. Oleh sebab itu, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi luaran pasien serta faktor-faktor yang mempengaruhinya pada pasien SNRS.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh faktor risiko terhadap luaran pasien sindrom nefrotik resisten steroid?

1.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat faktor-faktor yang memengaruhi luaran pasien SNRS yang tidak mengalami remisi pengobatan

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui faktor-faktor risiko yang memengaruhi luaran pasien SNRS

1.4.2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui karakteristik umum pasien anak dengan SNRS
- 2) Mengetahui respon terapi pada anak SNRS
- 3) Mengidentifikasi progresivitas fungsi ginjal pada anak dengan SNRS
- 4) Mengetahui kebutuhan dialisis pada anak dengan SNRS
- 5) Mengetahui mortalitas pada anak dengan SNRS
- 6) Menganalisis hubungan faktor risiko (usia, jenis kelamin, gambaran histopatologis, hipertensi, hematuria, jenis terapi) dengan luaran berupa respon terapi, progresivitas, kebutuhan dialisis dan mortalitas pada anak dengan SNRS
- 7) Menganalisis faktor risiko yang paling memengaruhi luaran pada anak dengan SNRS

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat menjadi sarana peneliti dalam mengaplikasikan ilmu yang didapatkan oleh peneliti selama Pendidikan di PPDS-2 Ilmu Kesehatan Anak FK Unsri.

1.5.2. Manfaat Praktis

Mendapat data ilmiah mengenai luaran pada pasien dengan sindrom nefrotik resisten steroid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Serta mengenali perbedaan signifikan kriteria klinis, penunjang dan luaran pasien anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid dan memberi informasi pada dokter sehingga dapat memberikan penanganan yang lebih komprehensif baik aspek medis maupun

psikologis / intervensi yang sesuai yang diharapkan dapat mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pada anak SNRS.

1.5.3. Manfaat dalam Pengembangan Penelitian

- a. Memberikan kontribusi ilmiah dalam bentuk publikasi baik secara nasional maupun internasional.
- b. Penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut dengan cara melihat berbagai variabel yang terlibat didalamnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tamura H. Trends in pediatric nephrotic syndrome. *World J Nephrol.* 2021; 10:88
2. Hilmanto D, Mawardi F, Lestari AS, Widiasta A. Disease-associated systemic complications in childhood nephrotic syndrome: A systematic review. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022;15:53-5.
3. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:42-46.
4. Hampson KJ, Gay ML, Band ME. Pediatric nephrotic syndrome: pharmacologic and nutrition management. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:331–43.
5. Franke I, Aydin M, Kurylowicz L, Lopez CEL, Ganschow R, Lentze MJ, dkk. Clinical course & management of childhood nephrotic syndrome in Germany: a large epidemiological ESPED study. *BMC Nephrol.* 2019; 20; 58-62.
6. Trihono P, Alatas H, Tambunan T, Pardede S. *Konsensus Tata Laksana Sindrom Nefrotik Idiopatik Pada Anak.* 2 ed. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2012.
7. Wang C shi, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66: 73–85.
8. Divisi Nefrologi RSMH. Laporan bulanan divisi Nefrologi Januari 2022 – Desember 2022. KSM Kesehatan Anak RSUP Dr. Moh Hoesin; 2022.
9. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11; 60-4.
10. Azukaitis K, Schaefer F. Targeting tubulointerstitium to predict kidney outcomes in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2020;5:383-7.
11. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, Chen ME, Palacios P, Sabbisetti V, dkk. The prognostic value of histopathologic lesions in native kidney biopsy specimens: Results from the Boston kidney biopsy cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29:2213–24.

12. Kabir Alam Assistant Professor M, Alam MK, Hossain D, Khan AH, N Yasmeen BH, Alam MU, dkk. Renal histopathology in childhood nephrotic syndrome at National Institute of Kidney Diseases and Urology, Dhaka, Bangladesh– an experience of one decade. *North. Int. Med. Coll. J.* 2016 8:165–9.
13. Mattoo TK, Sanjad S. Current Understanding of Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022;69:1079–98.
14. Han KH, Kim SH. Recent Advances in Treatments of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. *Biomed Res Int.* 2016.
15. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, dkk. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Am. J. Nephrol.* 2017;28:3055–65.
16. Sinukaban S. Evaluation of the use of cyclophosphamide in children diagnosed with steroid resistant nephrotic syndrome treated in the 3rd floor treatment at fatmawati hospital. *J. Clin. Pharm.* 2022;1;60-6
17. Mishra OP, Sidar M, Batra V V., Prasad R, Singh A, Abhinay A, dkk. Outcomes of children with idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre observational study. *J Bras Nefrol.* 2023;45(2):199–209
18. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, Hashmi S. The spectrum of histopathological lesions in children presenting with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single center in Pakistan. *ScientificWorldJournal.* 2012;56:889–91
19. Noer M. Sindrom nefrotik idiopatik. Dalam: Noer M, Soemyarso N, Subandiyah K, Prasetyo R, Alatas H, Tambunan T, editor. *Kompendium Nefrologi Anak.* Jakarta: Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011. hlm. 72–88.
20. Erkan E. Nephrotic Syndrome. Dalam: Kliegman R, Blum N, Shah S, Tasker R, editor. *Nelson Textbook of Pediatric.* 21 ed. Canada: Elsevier ; 2020.
21. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1391–4.
22. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO. *Buku Ajar Nefrologi Anak .* 2 ed. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2009.
23. Hammer G, McPhee S. Nephrotic Syndrome. Dalam: *Pathophysiol Dis.* 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

24. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159–65.
25. Özlü SG, Demircin G, Tökmeci N, Çaltık Yılmaz A, Aydoğ Ö, Bülbül M, dkk. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren Fail.* 2015; 37(4):672–7.
26. Bakr A, Eid R, Sarhan A, Hammad A, El-Refaey AM, El-Mougy A, dkk. Pathological profile of biopsied Egyptian children with primary nephrotic syndrome: 15-year single center experience. *J Nephrol.* 2014;27:419–23.
27. Kumar V, K.Abbas A, Aster C. *J. Pathologic Basis of Disease.* 2020;
28. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric nephrology, seventh edition. Pediatric Nephrology, Seventh Edition.* 1 Januari 2015;1–2730.
29. Salifu O, Batuman V. Diffuse Proliferative Glomerulonephritis. *Medscape Registration.* 2023;1;15-25
30. Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Maciejewski J, Woźniak A, Salwa-Żurawska W. The prognostic value of glomerular immaturity in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):633–7.
31. Lissauer T, Carrol W. *Kidney and urinary tract disorders. Illustrated Textbook of Paediatrics.* 2022;19;347-369.
32. Zagury A, Oliveira AL de, Montalvão JAA, Novaes RHL, Sá VM de, Moraes CAP de, dkk. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *Braz. J. Nephrol.* 2013;35(3):191–9.
33. Popa L, Balgradean M, Croitoru A. Long-term study in children with steroid-resistant nephrotic syndrome progressing to end-stage renal disease. *Maedica.*2022; 17(2):271–6.
34. Sachdeva S, Khan S, Davalos C, Avanthika C, Jhaveri S, Babu A, dkk. Management of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Cureus.* 2021;13(11):484–7.
35. Erkan E. Nephrotic Syndrome. Dalam: Kliegman R, Blum N, Shah S, Tasker R, editor. *Nelson Textbook of Pediatric.* 21 ed. Canada: Elsevier ; 2020.

36. Sevcan A, Bakkaloglu, Schaefer F. Brenner and Rector's The Kidney. Dalam *Diseases of the Kidney and Upper Urinary Tract in Children*. ClinicalKey. 2016; 74, 2308-2364.e13.
37. Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2017;8:29.
38. Bensimhon AR, Williams AE, Gbadegesin RA. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:2279.
39. Inaba, A., Hamasaki, Y., Ishikura, K., Hamada, R., Sakai, T., dkk. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr nephrol*. 2016;31; 425–34
40. Otukesh, H., Otukesh, S., Mojtahedzadeh, M., Hoseini, R., Fereshtehnejad, S. M., Riahi Fard, A., dkk. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis*. 2009; 3; 210-17.
41. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, dkk. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Ped Nephrol*. 2020;35(8):1529–61.
42. Thalagahagoda S, Abeyagunawardena S, Jayaweera H, Karunadasa UI, Abeyagunawardena AS. Pulsed vincristine therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Biomed Res Int*. 2017
43. Jahan A, Prabha R, Chaturvedi S, Mathew B, Fleming D, Agarwal I. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:1961–7.
44. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:910–3.
45. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra*. 2014;4:8–17.
46. Gargah TTG, Lakhoua MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol*. 2011;24:203–7.

47. Suyama K, Kawasaki Y, Miyazaki K, Kanno S, Ono A, Suzuki Y, dkk. Rituximab and low-dose cyclosporine combination therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int.* 2016;58:219–23.
48. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 2006;354:1961–3.
49. Basu B, Mahapatra TKS, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics.* 2015;136:132–9.
50. Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8;29.
51. Trautmann A, Seide S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Szczepanska M, Azocar M, dkk. Outcomes of steroid-resistant nephrotic syndrome in children not treated with intensified immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2023;38;1499–511.
52. Anditia RRN, Julia M, Nugroho S. Perbedaan luaran dari sindrom nefrotik resisten steroid dan sindrom nefrotik dependen steroid pada anak di rsup dr. Sardjito yogyakarta. 2021.
53. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4;39-42.
54. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392;61–74.
55. Umboh V, Tandiawan L, Umboh A. Luaran pada anak-anak dengan sindroma nefrotik sensitive steroid di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal Kedokteran Klinik.* 2019;3(2)
56. Prasetyo TJ, Suryantoro P, Hermawan K. Prediktor Resistensi Steroid Pada Anak Dengan Sindrom Nefrotik. UGM. 2015.
57. Dewi DA, Suarta K, Nilawati G. Risk factor of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Medicina.* 2019; 50:67-71.
58. Hidayati E, Saputro D, Bestari L, Munasir Z, Rafli A. Long-term effects of cyclophosphamide in sustained remission in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2022;33:129-137.

59. Niaudet P, Habib R. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1049-51.
60. Mendoza SA, Reznick M, Griswold WR dkk. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4:303-07.
61. Guillot P, Kim MS. Pulse steroid therapy does not alter the course of focal segmental glomerulosclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993;4:276-80.
62. Wisata L, Prasetyo D, Hilmanto D. Perbedaan aspek klinis sindrom nefrotik resisten steroid dan sensitif steroid pada anak. *Maj Kedokt Indon.* 2010;60:559-63.
63. Elbeltagi, Y.A.H., Kersh, M.M.E.D.E., Fathy, H.M. *et al.* Study of steroid-resistant nephrotic syndrome: a single center experience. *Egypt Pediatric Association Gaz* 2024: **72**, 35.
64. Rahbar, M. Histopathology Review of Idiopathic Steroid Resistant Nephrotic Syndrome and Outcome in Children in North-West of Iran. *OJ Neph* 2016;12.
65. Korbet, S.M. Treatment of primary FSGS in adults. *J. Am Soc Nephrol.* 2012; 1769-76 .
66. Nehus, E. J., Goebel, J. W., Succop, P. S., & Abraham, E. C. Focal segmental glomerulosclerosis in children: multivariate analysis indicates that donor type does not alter recurrence risk. *Transplantation*, 2013;96;550–4.
67. Kalay, V. N. K. D., Putra, S. S. Sindrom nefrotik resisten hubungan tekanan darah tinggi dengan gagal ginjal kronik di RSUD UKI Cawang. *Jurnal Ilmiah Widya*, 2019;5; 1-7.
68. Lazarus, B., Kitching, A. R. Hematuria in podocytopathies: an indicator of poor prognosis. *J. Am Soc Nephrol: CJASN*, 2024;19; 5–7.
69. Suwontopo ML, Umboh A, Wilar R. Analisis hubungan angka kejadian, gambaran klinik dan laboratorium anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid Di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *JKK.* 2020;4;6-14.
70. Starcea IM, Bogos RA, Scurtu G, Munteanu M, Russu R, Lupu VV, dkk. Pathological and Evolutive Correlations in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Int J Gen Med.* 2022;15;4187-93.