



UNIT KERJA KOORDINASI NEFROLOGI
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA

KOMPENDIUM NEFROLOGI ANAK

Penyunting :

Mohammad Sjaifullah Noer
Ninik Asmaningsih Soemyarso
Krisni Subandiyah
Risky Vitria Prasetyo
Husein Alatas
Taralan Tambunan
Partini Pudjiastuti Trihono
Sudung O. Pardede
Eka Laksmi Hidayati
Nanan Sekarwana
Dedi Rachmadi
Dany Hilmanto

Jakarta
2011

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

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

Diterbitkan oleh :
Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia
Tahun 2011

Unit Kerja Koordinasi Nefrologi
Ikatan Dokter Anak Indonesia
Tahun 2011

ISBN 978-979-8421-65-5



Daftar Penulis

Prof. Adrian Umboh, dr, SpA(K)

Sub Bagian Nefrologi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

FK UNSRAT – RSUP Prof.Dr. R.D.

Kandou Manado

Dahler Bahrun, dr, SpA(K)

Sub Bagian Nefrologi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

FK UNSRI – RSUP Dr.Moh. Hoesin

Palembang

Dr. Dany Hilmanto, dr, SpA(K)

Sub Bagian Nefrologi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

FK UNPAD – RS Hasan Sadikin

Bandung

Dedi Rachmadi, dr, SpA(K), M.Kes

Sub Bagian Nefrologi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

FK UNPAD – RS Hasan Sadikin

Bandung

Eka Laksmi Hidayati, dr, Sp.A

Divisi Nefrologi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

FK UI – RSUPN Dr. Cipto

Mangunkusumo Jakarta

Endang Lestari, dr, Sp.A

Sub bagian Nefrologi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

RSIA Harapan Kita, Jakarta

Hendratno Halim, dr, SpA

Kelompok Kerja Nefrologi

RS Pantai Indah Kapuk, Jakarta

Heru Muryawan, dr, Sp.A

Divisi Nefrologi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

FK UNDIP – RSUP Dr. Kariadi

Semarang

Prof. Husein Alatas, dr, SpA(K)

Divisi Nefrologi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

FK UI – RSUPN Dr. Cipto

Mangunkusumo Jakarta

Prof. Husein Albar, dr, SpA(K)

Sub Bagian Nefrologi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

FK UNHAS – RSU Dr.Wahidin

Sudirohusodo Makassar

HIPOFOSFATEMIA FAMILIAL (VITAMIN D-RESISTANT RICKETS)

Dedi Rachmadi

Rickets adalah suatu istilah untuk suatu keadaan di mana terjadi gangguan mineralisasi pada epifisis pertumbuhan yang mengakibatkan deformitas dan gangguan pertumbuhan dari tulang panjang. Gambaran klinis dari rickets tergantung dari penyebabnya. Dapat diklasifikasikan sebagai rickets yang berhubungan dengan vitamin D, sekunder karena rendahnya diet kalsium dan rickets yang berhubungan dengan hipofosfatemia.

Hipofosfatemia familial (rickets resisten vitamin D) merupakan bentuk rickets yang tidak berhubungan dengan nutrisi yang paling sering didapatkan. Diturunkan secara *X-linked* dominan.

PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya hipofosfatemia familial yaitu akibat adanya defek pada reabsorpsi fosfat oleh tubulus proksimal dan gangguan pada konversi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. Gangguan konversi ini dibuktikan dengan adanya kadar 1,25(OH)₂D serum yang normal rendah meskipun terdapat hipofosfatemia dan dengan ditemukannya kekurangan fosfat lebih lanjut pada penderita ternyata tidak merangsang sintesis 1,25(OH)₂D, tidak seperti pada keadaan yang normal. Pada keadaan yang normal hipofosfatemia merupakan stimulator yang poten untuk enzim 1 α -hidroksilase ginjal, dimana enzim ini bertanggung jawab pada konversi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. Tetapi patogenesis ini baru ditemukan pada percobaan binatang. Aktivitas dari transporter fosfat dependen Na pada tubulus proksimal ginjal menurun, sehingga mengakibatkan ekskresi fosfat di urin menjadi berlebihan. Transporter protein ini terdapat pada kromosom 5.

Penderita dengan hipofosfatemia familial utamanya merupakan *X-linked* dominan yang diturunkan. Kebanyakan penderita menunjukkan adanya mutasi gen PHEX (*phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*). Gen ini terletak pada Xp22.1 yaitu di lengan pendek kromosom X. PHEX menghasilkan glikoprotein membran tipe II yang berfungsi untuk mengaktivasi hormon pengatur fosfat yaitu fosfatonin. Sedangkan pada rickets yang autosomal dominan terjadinya mutasi di faktor pertumbuhan fibroblas FGF23, dimana ini merupakan substrat untuk PHEX dan jika FGF23 ini tidak membelah maka akan mengurangi transpor fosfat tubulus ginjal dan sintesis 1,25(OH)₂D.

Kesimpulannya, perubahan-perubahan yang terjadi pada hipofosfatemia familial, yaitu:

1. Kadar fosfat serum yang rendah pada usia anak (hipofosfatemia).
2. Peningkatan ekskresi fosfat ginjal.
3. Kadar 25(OH)D normal.
4. Kadar 1,25(OH)₂D rendah yang tidak sesuai dengan hipofosfatemia.
5. Kadar kalsium serum normal.
6. Tidak adanya hiperparatiroid sekunder pada penderita yang tidak diterapi.
7. Peningkatan alkalin fosfatase serum yang sesuai dengan usia.

MANIFESTASI KLINIS

Anak-anak dengan hipofosfatemia familial menunjukkan tungkai bawah yang bengkok akibat penumpuan berat badan pada usia berjalan. Mereka sering berjalan dengan cara bergoyang (*waddling gait*) yang berhubungan dengan *coxa vara* dan/atau berjalan dengan ibu jari kaki yang merupakan sekunder dari torsi tibia medialis. Postur tubuh yang pendek dan disproporsi karena pendeknya tungkai bawah dapat terjadi pada anak yang tidak diterapi. Tinggi badan pada saat dewasa dapat mencapai 130-165 cm. Berbeda dengan rickets defisiensi vitamin D, hipotoni, miopati, dan tetani tidak ada pada hipofosfatemia familial.

Pada penderita bisa terjadi abses gigi yang spontan tanpa adanya karies dentis. Penutupan sutura bisa terjadi lebih cepat sehingga mengakibatkan distorsi dari bentuk tulang kepala dan kadang-kadang terjadi peningkatan tekanan intrakranial. Manifestasi klinis dari hipofosfatemia familial ini bervariasi bahkan walaupun dalam satu keluarga yang juga menderita sakit ini.

Gambaran radiologi menunjukkan adanya pelebaran metafisis, *fraying*, dan trabekula tulang yang terlihat kasar serta adanya penebalan korteks. *Cupping* dari metafisis terjadi pada tibia distal dan proksimal serta femur distal, radius dan ulna.

LABORATORIUM

Kadar kalsium serum normal atau sedikit menurun (9-9,4 mg/dl), kadar fosfat serum menurun (1,5-3 mg/dl), terjadinya peningkatan aktivitas alkalin fosfatase dan tidak adanya hiperparatiroid sekunder. Ditemukan ekskresi fosfat urin yang banyak walaupun dalam keadaan hipofosfatemia, di mana hal ini menunjukkan adanya defek dari reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal yang mungkin berhubungan dengan kegagalan PHEX membelah dan penurunan kerja F6F23. Hiperplasia paratiroid dengan peningkatan hormon paratiroid serum kadang-kadang dapat ditemukan.

TERAPI

Pemberian fosfat oral dengan analog vitamin D untuk mencegah hiperparatiroid sekunder merupakan terapi yang dipilih. Fosfat oral diberikan tiap 4 jam minimal 5 kali sehari, karena ekskresi urin konstan dan penderita cepat menjadi hipofosfatemia. Anak kecil mendapat dosis 0,5-1 g/24 jam sedangkan anak yang lebih besar 1-4 g/24 jam. Fosfat dapat diberikan

sebagai larutan joulie (natrium fosfat dibasic 136g/L dan asam fosfat 58,8 g/L) yang mengandung 30,4 mg fosfat/mL. Jadi dosis 5 ml diberikan tiap 4 jam, 5 kali sehari akan memberikan fosfat sebanyak 760 mg. Efek samping fosfat oral yaitu nyeri perut dan diare yang dapat sembuh dengan sendirinya.

Pemberian analog vitamin D penting untuk menyembuhkan kerusakan tulang dan mencegah hiperparatiroidisme sekunder. Dulu vitamin D₂ digunakan dengan dosis 2000 IU/kg/24 jam, tetapi sekarang lebih sering digunakan dihidrotakisterol dengan dosis 0,02 mg/kg/24 jam atau 1,25(OH)₂D dengan dosis 50-65 ng/kg/24 jam. Hidroklorotiazid (HCT) dapat menurunkan hiperkalsiuria setelah pemberian vitamin D.

Sebelumnya hipofosfatemia familial diterapi dengan vitamin D₂ dosis 50.000-200.000 IU/24 jam, tetapi ini mengakibatkan terjadinya hipervitaminosis D dengan nefrokalsinosis, hiperkalsemia, dan kerusakan ginjal permanen.

Dengan diagnosis dini dan kepatuhan, deformitas dapat diminimalisir dan tinggi badan saat dewasa dapat mencapai 170 cm, tetapi pengaruh terapi terhadap tinggi badan ini masih kontroversi karena masih ada penderita yang tetap pendek. Karena itu terapi hormon pertumbuhan dapat dicoba.

Perbaikan dengan osteotomi sebaiknya ditunda sampai rickets tampak membaik secara radiologi dan kadar alkalin fosfatase serum kembali normal. Operasi sebelum penyembuhan tulang akan mengakibatkan timbulnya kembali deformitas. Penderita yang akan menjalani osteotomi harus menghentikan terapi vitamin D sebelum operasi sampai penderita mulai melakukan mobilisasi. Hal ini untuk mencegah hiperkalsemia. Karena 1,25(OH)₂D mempunyai waktu paruh yang pendek maka dapat dihentikan sesaat sebelum operasi, sedangkan vitamin D₂ harus dihentikan minimal 1 bulan sebelum operasi. Keuntungan pemberian 1,25(OH)₂D yaitu untuk meningkatkan absorpsi fosfat di usus dan meningkatkan keseimbangan fosfat.

DAFTAR BACAAN

1. Tambunan T. Tubulopati. Dalam : Alatas H, Tambunan T, Trihono P, Pardede SO, Penyunting. Buku Ajar Nefrologi Anak. Edisi 2. Jakarta : Gaya Baru, 2004: 476-7.
2. Chesney RW. Familial hypophosphatemia (vitamin D-resistant rickets, X-linked hypophosphatemia). Dalam : Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi 17. Philadelphia: Saunders, 2004:2345-6.
3. Jones C, Mughal Z. Disorders of mineral metabolism and nephrolithiasis. Dalam : Webb N, Postlethwaite R, Penyunting. Clinical Paediatric Nephrology. Edisi 3. New York: Oxford University Press, 2003: 74-99.

SINDROM FANCONI (DE TONI DEBRE- FANCONI)

Dedi Rachmadi

PENDAHULUAN

Sindroma Fanconi adalah kumpulan dari suatu gejala-gejala yang terdiri dari sekumpulan gejala klinis dan laboratorik sebagai akibat terjadinya disfungsi umum tubulus proksimal oleh karena akibat ekskresi urin yang berlebihan dengan gejala utama :

- hiperaminoasiduria generalisata
- glukosuria dan
- fosfatemia.

Gejala lain yang tidak selalu ditemukan antara lain gangguan pengasaman urin, reabsorpsi urat, natrium, kalsium, gangguan konversi kalium, proses pemekatan urin dan sebagainya. Sindrom ini dapat bersifat kongenital maupun didapat. Dapat pula timbul sebagai penyakit primer maupun sekunder akibat penyakit lainnya. Sindrom Fanconi primer yang bersifat herediter diturunkan secara autosomal dominan, mungkin juga ada yang bersifat autosomal resesif atau *sex-linked* resesif. Dikenal pula sindrom Fanconi primer yang timbul secara sporadik. Sindrom Fanconi sekunder yang tergolong *inborn errors of metabolism* antara lain terdapat pada sistinosis, sindrom Lowe, galaktosemia, intoleransi fruktosa, tirosinemia dan penyakit Wilson, sedang yang didapat misalnya pada penyakit mieloma multipel, sindrom nefrotik, ginjal yang ditransplantasikan, tumor dan sebagainya. Dapat pula timbul akibat intoksikasi logam berat, asam maleat, maupun obat-obatan misalnya tetrasiklin yang sudah kadaluarsa. Gejala klinis umumnya bervariasi, tergantung pada etiologi dan patogenesisnya. Pada tipe primer umumnya berupa riwayat gangguan pertumbuhan, anoreksia, polidipsi dan poliuria, serangan muntah, asidosis, dehidrasi, gangguan keseimbangan elektrolit, febris yang penyebabnya tidak jelas, serta tanda-tanda rikets.

PATOFISIOLOGI

- Adanya kerusakan faktor intrinsik pada faktor pembawa yang dapat sebagai penyebab.
- Adanya kerusakan luas dalam membrane *brush border* atau membran lipid.
- Reasorpsi pengeluaran bisa normal tetapi pengeluaran reabsorpsi secara cepat menyebabkan kebocoran ke dalam lumen. Mekanisme ini diinduksi oleh asam maleat.
- Adanya gangguan pergerakan pengeluaran sel di basolateral membran, terjadi penurunan transpor epitelial.
- Disfungsi pada $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP pump}$ yang meningkatkan konsentrasi Na, pengurangan elektrokemikal pada Na influks pada membran luminal.

Adanya suatu defek dapat meningkatkan kejadian penyebab suatu sindrom Fanconi yang harus diperhatikan terutama pada kelompok :

- Intoleransi fruktosa herediter
- Galaktosemia
- Defisiensi sitokrom-c-oksidadase
- Keracunan bahan logam berat.

Pada binatang percobaan , suntikan asam maleat yang diberikan dapat menyebabkan suatu sindrom Fanconi dengan terjadinya aminoasiduria, glukosuria, fosfaturia, proteinuria dan bicarbonaturia. Asam maleat dapat menghambat Na-K-ATPase dan menurunkan tingkat ATP seluler. Kadmium, merkuri dan uranium dapat menginduksi terjadinya suatu sindrom Fanconi pada suatu percobaan.

MANIFESTASI KINIS

Ciri utama daripada sindrom Fanconi yaitu adanya :

Asidosis	Hipokalemia
Dehidasi	Hipofosfatemia
Glukosuria	Hipourisemia
<i>Growth retardation</i>	Poliuria
Hiperaminoasiduria	Proteinuria
Hipocaminitemia	Ricketts

Dari segi klinis hiperaminoasiduria tampaknya tidak mempengaruhi metabolisme protein dan tidak mengakibatkan gejala klinis tertentu, meskipun kadar berbagai asam amino plasma sedikit menurun. Glukosuria dapat menyebabkan hipoglikemia ringan, kadang disertai ketonemia, terutama pada glukosuria berat. Tetapi kelainan ini dapat pula diatasi dengan terapi dietetik. Gangguan reabsorpsi fosfat yang disebut sebagai diabetes fosfat merupakan penyebab kelainan tulang utama pada sindrom Fanconi. Gangguan tubulus lain yang mungkin ditemukan antara lain asidosis metabolik akibat defek reabsorpsi bikarbonat, hipourisemia, gangguan proses pemekatan urin, hipokalemia, hiponatremia dan proteinuria.

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan suatu Sindrom Fanconi :

BAWAAN :	DIDAPAT :
Sistinosis	Amiloidosis
Galaktosemia	Azatiaprin
Glikogenesis	<i>Chinese medicine</i>
Intoleransi fruktosa herediter	Cisplatin
Idiopatik	Keracunan diakrom
Sindroma Lowe	Gentamicin
<i>Mitochondrial cytopathies</i>	<i>Glue sniffing</i>
Tirosinemia	Keracunan metal
Penyakit Wilson	Ifosfamid
	Mieloma multipel

Faktor-faktor yang didapat :

- Intoksikasi : dapat mengakibatkan suatu sindrom Fanconi yang dapat menyebabkan nekrosis tubular akut dan gagal ginjal. Faktor mayor penyebab disfungsi tubular proksimal adalah keracunan logam berat. Glikosuria dan hipofosfatemia dapat mengganggu reabsorpsi walaupun jarang ditemukan.
- Keracunan kadmium juga menyebabkan suatu sindrom Fanconi dapat ditemukan setelah paparan jangka lama.
- Obat-obatan yang sudah kadaluarsa seperti tetrasiklin juga dapat menyebabkan suatu sindrom Fanconi. Dapat terdapat keluhan berupa lemah otot, asidosis dan gejala-gejala neurologik. Gejala umum lainnya dapat berupa aminosiduria, glukosuria, hipofosfatemia, ATR, hipokalemia, proteinuria dan hipourisemia. Pemulihannya harus segera menghentikan pengobatannya. Contoh obat-obatan lain yang dapat menyebabkan suatu sindrom Fanconi adalah merkaptopurin, obat-obatan cina, valproat, gentamisin, suramin, obat-obatan kemoterapi dan ranitidin.

PENGOBATAN

Pengobatan terhadap sindrom Fanconi langsung ditujukan terhadap penyakit yang mendasarinya seperti pada galaktosemia, *hereditary fructose intolerance* dan tirosinemia. Penyakit Wilson dapat diobati dengan penisilamin. Keracunan logam berat dapat diberikan *chelation therapy*.

Pada penyakit tulang penting untuk manajemen terapi pada penderita sindroma Fanconi. Terutama pada penderita dengan keluhan seperti nyeri tulang, fraktur, rickets atau gangguan tumbuh. Penyakit tulang sangat multifaktorial termasuk hipofosfatemia, penurunan sintesis kalsitrol pada beberapa penderita, hiperkalsiuria dan asidosis kronik. Terapi dapat diberikan suplemen vitamin D dan suplementasi hormon pertumbuhan pada beberapa penderita.

Pengobatan dapat diberikan secara simptomatik dan spesifik. Pengobatan simptomatik ditujukan terhadap kelainan klinis seperti asidosis, hipokalemia, hipofosfatemia, poliuria dan terhadap rickets yang timbul. Hiperaminoasiduria, glukosuria dan hipouresemia umumnya tidak memerlukan tindakan khusus. Pengobatan spesifik ditujukan terhadap kelainan metabolik atau akumulasi zat toksik yang dapat dicegah melalui pengaturan diet khusus misalnya pada galaktosemia, intoleransi fruktosa herediter, tirosinemia herediter dan nefropati akibat intoksikasi. Bila pengobatan simptomatik dan spesifik dapat dilakukan dengan tepat, kelainan fungsi tubulus dapat diatasi, bahkan pasien dapat hidup secara normal dengan aktivitas sama seperti orang sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Broedehl J. The Fanconi Syndrome. Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. Pediatric Kidney Disease. Volume II. Boston : Little Co., 1992:1841-71.
2. Foreman J. Cystinosis and Fanconi syndromes. Dalam: Barratt M, Avner ED, Harmon WE, Penyunting. Pediatric Nephrology. Edisi 4. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, USA, 1999: 593.

3. Tambunan T. Tubulopati. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, Penyunting. Buku Ajar Nefrologi Anak. Edisi 2, Jakarta : IDAI, 2002: 470.
4. van't Hoff W. Renal tubular disorders. Dalam : Webb N, Postletwaite R, Penyunting. Clinical Pediatric Nephrology. Edisi 3. Oxford : Oxford, 2003:103.

ASIDOSIS TUBULUS RENAL

Dedi Rachmadi

Asidosis tubulus renal (ATR) adalah keadaan disfungsi tubulus yang ditandai adanya gangguan reabsorpsi HCO_3^- atau gangguan sekresi ion H^+ di tubulus ginjal. Keadaan ini bisa disebabkan oleh faktor keturunan (*inherited*) atau didapat (*acquired*) dengan memberikan gambaran: asidosis metabolik dengan hiperkloremia, anion gap normal, bikarbonaturia, ekskresi urin amonia dan titrasi asam berkurang, K plasma mungkin normal, menurun atau meningkat tergantung tipe ATR.

Ada tiga tipe utama ATR, yaitu ATR tipe 1 (ATR distal), tipe 2 (ATR proksimal), dan tipe 4 (ATR hiperkalemik) :

ATR Proksimal (ATR Tipe 2)

Merupakan gangguan reabsorpsi bikarbonat di tubulus proksimal. Pada ATR proksimal terjadi kelainan berupa menurunnya ambang bikarbonat ginjal, timbul bikarbonaturia, bikarbonat plasma menurun, akibatnya pH urin selalu dibawah 5,5. ATR proksimal sering timbul sebagai bagian dari sindrom Fanconi. Bila didapatkan kesenjangan anion urin negatif (Na^+ , K^+ , Cl^-), hipokalemi, pH urin $<5,5$ maka lebih menjurus ke ATR proksimal. Penyebab lain dari ATR proksimal adalah sistinosis yang merupakan kelainan genetik dan sindroma Lowe yang ditandai dengan katarak, retardasi mental, dan sindrom Fanconi. Gejala klinis berupa gagal tumbuh, poliuri dan dehidrasi. Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan asidosis metabolik, hiperkalemia, pH urin $<5,5$, proteinuria berat molekul rendah, glukosuria, fosfaturia. Untuk mengatasi kehilangan bikarbonat, diberikan natrium bikarbonat 5-10 meq/kgBB/hari dan suplemen kalium juga dapat diberikan.

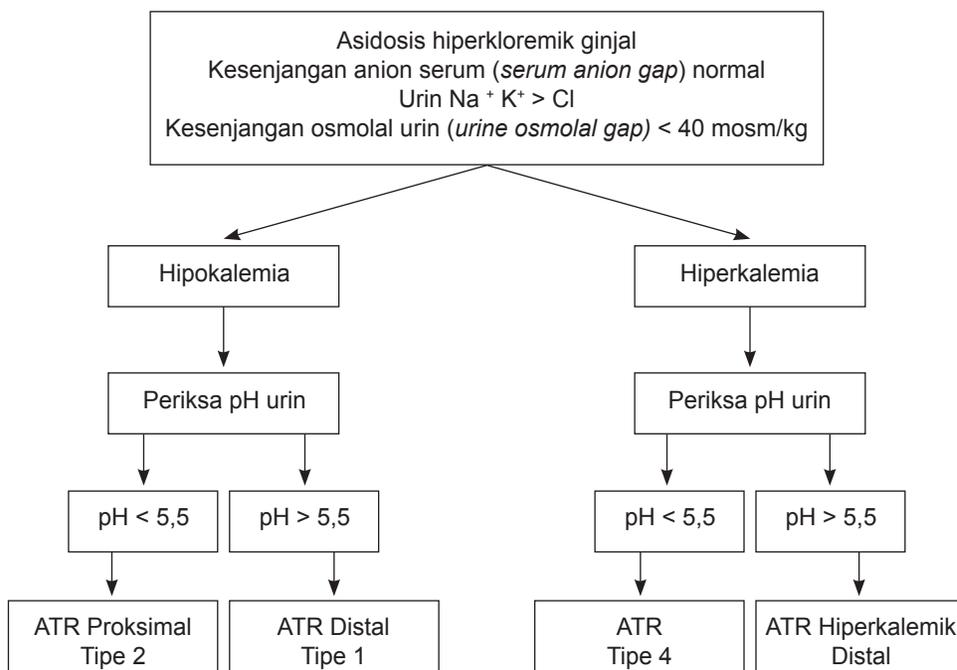
ATR Distal (ATR Tipe 1)

ATR distal terjadi karena gangguan sekresi ion hidrogen di tubulus distal disebabkan gangguan produksi dan ekskresi NH_4^+ (amonium). Amonium diekskresi melalui urin bersama-sama dengan Cl^- dalam bentuk NH_4Cl . pH urin meningkat. Tidak seperti penderita dengan proksimal ATR, penderita akan selalu berada pada kondisi asidosis yang akan memerlukan *buffering* dari *buffer* tulang untuk mencegah asidosis sistemik yang akan menyebabkan penyakit tulang, hiperkalsiuri, nefrokalsinosis, renal kalkuli. Pada ATR distal terjadi asidosis metabolik akibat gangguan sekresi ion H^+ , berkurangnya produksi HCO_3^- karena gangguan produksi NH_4^+ serta hiperkloremia. Secara umum resorpsi bikarbonat normal. Gejala klinis timbul pada usia 2 tahun berupa poliuri, dehidrasi, konstipasi, gagal tumbuh.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil asidosis metabolik dengan hiperkloremia. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pada pemeriksaan analisis gas darah, kesenjangan anion urin positif ($\text{Na}^+, \text{K}^+ > \text{Cl}^-$), pH urin $>5,5$ dan hipokalemia. Pengobatan dengan pemberian basa yang adekuat untuk mengatasi asidemia, dengan memberikan natrium bikarbonat berkisar antara 2-10 mEq/kgBB/hari. Pemberian kalium diperlukan meskipun kadar kalium plasma masih normal. Pada kasus hipokalemia berat pemberian kalium harus lebih dahulu sebelum koreksi terhadap asidosis.

ATR Hiperkalemik Distal (ATR Tipe 4)

ATR tipe 4 merupakan suatu keadaan defisiensi aldosteron atau tidak responsifnya tubulus distal terhadap aldosteron. Asidosis merupakan keadaan metabolik yang terjadi pada penderita ini. Merupakan suatu gejala dari penyakit parenkim ginjal. Hiperkalemia terjadi karena kerusakan glomerulus. Tipe ini dibedakan dengan tipe 1 dari hiperkaleminya. Pemeriksaan renin plasma dan kadar aldosteron akan sangat membantu diagnosis. Pada hipoaldosteron, sekresi renin akan rendah, normal, atau meningkat. Bila masalahnya pada hipoaldosteron maka dengan pemberian mineralokortikoid akan membaik. Pengobatan ditujukan terhadap asidosis metabolik dan hiperkalemia. Dengan terapi alkali yang adekuat, biasanya gangguan pertumbuhan dapat teratasi.



DAFTAR PUSTAKA

1. Dell KM, Avner ED. Tubular disorder. Dalam : Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Penyunting. Nelson's Textbook of Pediatrics. Edisi 17. Philadelphia: Saunders, 2004:1758-61.
2. Postlethwaite RJ. The approach to a child with metabolic acidosis or alkalosis. Dalam : Postlethwaite, Penyunting. Clinical Pediatric Nephrology. Edisi 2. Oxford: Butterworth Heinemann, 1994 : 61 – 71.
3. Tambunan T. Tubulopati. Dalam : Alatas H, Tambunan T, Trihono P, Pardede SO, Penyunting. Buku Ajar Nefrologi Anak. Edisi 2. Jakarta : Gaya Baru, 2004: 470-89.

GAGAL GINJAL KRONIK

Nanan Sekarwana, Dedi Rachmadi, Dany Hilmanto

DEFINISI

Gagal ginjal kronik (GGK) adalah suatu keadaan penurunan fungsi ginjal yang terus-menerus terjadi secara perlahan, bersifat tidak reversibel dengan akibat terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus.¹ Sedangkan penulis lain menyebutkan gagal ginjal kronis sebagai keadaan kerusakan ginjal yang tidak mampu lagi mempertahankan homeostasis tubuh.²

ANGKA KEJADIAN

Pada tahun 1972, *American Society of Paediatric Nephrology* memperkirakan pada anak yang berumur dibawah 16 tahun didapatkan 2,5-4 persejuta penduduk menderita GGK pertahunnya.³ Di RSCM Jakarta dilaporkan 21 dari 252 anak yang menderita gagal ginjal kronik antara tahun 1986-1988 adalah penderita GGK.⁴

PEMBAGIAN GGK

GGK dibagi atas 4 tingkatan yaitu :^{1,5,6}

1. Gagal ginjal dini

Ditandai dengan berkurangnya sejumlah nefron sehingga fungsi ginjal yang ada sekitar 50 - 80% dari normal. Tidak tampak gangguan klinis.

2. Insufisiensi ginjal kronik

Fungsi ginjal berkisar antara 25-50% Mulai timbul gejala insufisiensi ginjal seperti gangguan elektrolit dan pertumbuhan.

3. Gagal ginjal kronik

Fungsi ginjal 25-10% dari normal. Gejala gangguan seperti asidosis metabolik, osteodistrofi ginjal, anemia, hipertensi dan sebagainya lebih jelas terlihat.

4. Gagal ginjal terminal

Fungsi ginjal kurang dari 10% dari normal. Penderita membutuhkan terapi dialisis atau transplantasi ginjal.

Klasifikasi lain GGK berdasarkan LFG, yaitu :⁷

- | | | |
|------------------------------|---|--|
| 1. Gangguan fungsi ginjal | : | LFG 50-80 ml/menit/1,73 m ² |
| 2. Insufisiensi renal kronik | : | LFG 30-50 ml/menit/1,73 m ² |
| 3. Gagal ginjal kronik | : | LFG 10-30 ml/menit/1,73 m ² |
| 4. Gagal ginjal terminal | : | LFG <10 ml/menit/1,73 m ² . |

ETIOLOGI ³

1. Kelainan kongenital :
hipoplasia renal, displasia renal, uropati obstruktif.
2. Kelainan hereditas :
nefronftosis juvenil, nefritis, sindroma Alport.
3. Kelainan didapat :
glomerulosklerosis fokal segmental, glomerulopati membranosa, kelainan metabolit.

Pembagian GGK pada anak sangat erat hubungannya dengan usia saat timbulnya GGK. GGK yang timbul pada anak dibawah usia 5 tahun sering berhubungan dengan kelainan anatomis ginjal seperti hipoplasia, displasia, obstruksi dan kelainan malformasi ginjal. Sedangkan GGK yang timbul pada anak diatas 5 tahun dapat disebabkan oleh penyakit glomerular atau kelainan hereditas.⁸

PATOGENESIS

Mekanisme yang pasti yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal progresif masih belum jelas. Faktor yang berperan antara lain :⁸

1. Kerusakan akibat proses imunologis yang terus berlangsung.
Penumpukan kompleks imun atau antibodi anti membran basal glomerulus akan menyebabkan inflamasi glomerulus persisten sehingga membentuk jaringan parut.
2. Hiperfiltrasi hemodinamik dalam mempertahankan glomerulus.
Mekanisme yang diduga berperan adalah efek langsung peninggian tekanan hidrostatik terhadap integritas dinding kapiler, akibat peningkatan pasase protein melewati dinding kapiler atau keduanya. Hal tersebut akan menimbulkan perubahan pada sel mesangium dan epitel yang berkembang menjadi sklerosis. Sewaktu sklerosis berlanjut, nefron yang tersisa mengalami tambahan beban ekskresi yang akan menimbulkan lingkaran setan dengan meningkatnya aliran darah dan adanya hiperfiltrasi lagi.
3. Diet protein dan fosfat.
Diet tinggi protein mempercepat terjadinya gagal ginjal, mungkin dengan terjadinya dilatasi arterioler aferen dan kerusakan karena hiperperfusi. Penelitian pendahuluan menyatakan bahwa restriksi protein dapat menurunkan gangguan fungsi ginjal pada GGK. Beberapa percobaan binatang yang kontroversial menyatakan bahwa restriksi fosfor memperbaiki fungsi ginjal pada GGK.
4. Proteinuria yang menetap dan hipertensi sistemik.
Dapat langsung menyebabkan kerusakan dinding kapiler glomerulus yang akhirnya menyebabkan sklerosis glomerulus dan mulainya kerusakan karena hiperfiltrasi.

MANIFESTASI KLINIS

Gejala klinis yang timbul pada GGK merupakan manifestasi :

1. Kegagalan tubuh dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit.
2. Penumpukan metabolit toksik yang disebut toksin uremik.

3. Kurangnya hormon ginjal seperti eritropoietin dan bentuk aktif vitamin D.
4. Abnormalitas respon *end organ* terhadap hormon endogen (hormon pertumbuhan).

Penderita GJK menunjukkan keluhan non-spesifik seperti sakit kepala, lelah, letargi, kurang nafsu makan, muntah, polidipsi, poliuria, dan gangguan pertumbuhan.^{7,8} Pada pemeriksaan fisik ditemukan anak tampak pucat, lemah dan hipertensi. Keadaan ini dapat berlangsung bertahun-tahun.⁸ Namun dengan pemeriksaan yang teliti dan cermat akan ditemukan keadaan-keadaan seperti :

- Gangguan keseimbangan elektrolit & cairan¹: hiperkalemia /hipokalemia, hipernatremia / hiponatremia, dehidrasi.
- Gangguan keseimbangan asam basa : asidosis metabolik.¹
- Gangguan metabolisme karbohidrat (hiperglikemi)^{1,9} dan lemak (hiperlipidemia)¹.
- Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat⁶ : hiperparatiroid sekunder, osteodistrofi ginjal, rickets / osteomalasia, kalsifikasi jaringan lunak.
- Gangguan metabolisme hormon : anemia normokrom normositer^{1,11}, hipertensi.^{1,2,7}
- Gangguan perdarahan.
- Gangguan fungsi kardiovaskular : perikarditis, toleransi miokard terhadap latihan rendah.
- Gangguan jantung : kardiomiopati uremik, hipertrofi ventrikel kiri dan penebalan septum interventrikular.¹
- Gangguan neurologi : neuropati perifer, enselopati hipertensif dan retardasi mental.^{1,12}
- Gangguan perkembangan seksual : keterlambatan pubertas.^{3,14}

PENGOBATAN

1. Pengobatan konservatif

Pada umumnya pengobatan konservatif masih mungkin dilakukan bila klirens protein > 10 ml/menit/1,73 m². Tujuannya adalah memanfaatkan faal ginjal yang masih ada, menghilangkan berbagai faktor pemberat dan bila mungkin memperlambat progresivitas gagal ginjal.⁷

Diet

prinsipnya :

- Mencukupi semua nutrien esensial yang adekuat termasuk vitamin.
- Mencukupi kalori yang adekuat dalam bentuk karbohidrat dan lemak.
- Mencukupi protein berkualitas tinggi untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen positif dan mendorong kecepatan pertumbuhan.
- Mengurangi terjadinya akumulasi nitrogen sampai seminimal mungkin untuk menghindari akibat uremia, misalnya kelainan hematologis dan neurologis serta mencegah terjadinya osteodistrofi.
- Mengurangi beban asam yang harus diekskresikan oleh ginjal.
- Menghindari masukan elektrolit yang berlebihan.

Secara klinis pembatasan masukan protein harus dimulai bila LFG 15-20 ml/menit/1,73 m². Jumlah kalori yang diberikan harus cukup untuk anabolisme dan pertumbuhan, jadi harus disesuaikan dengan kebutuhan menurut umur. Untuk bayi diberikan 100 kkal/kgBB/hari, sedangkan jumlah protein diberikan sesuai dengan dengan umur dan tingkat penurunan LFG. Restriksi protein dilakukan bila kadar ureum darah > 30 mmol/L atau adanya gejala uremia. Umumnya diberikan 1,4 g/kgBB/hari untuk bayi dan 0,8-1,1 g/kgBB/hari untuk anak yang terdiri dari protein yang nilai biologis tinggi (paling sedikit mengandung 70% asam amino esensial). Bila restriksi protein terlalu ketat akan mengakibatkan terjadinya malnutrisi, sehingga jumlah protein yang harus diberikan paling sedikit 4% dari jumlah total kalori atau 1 g/kgBB/hari. Maksud pembatasan protein adalah mencegah katabolisme protein endogen, mengurangi akumulasi sisa nitrogen, serta membatasi timbulnya toksisitas sistemik.^{8,13}

Tabel 1. Kebutuhan Kalori dan Protein Yang Direkomendasikan Untuk Anak dengan Gagal Ginjal Kronik¹⁵

Umur	Tinggi (cm)	Energi (kkal)	Minimal Protein (g)	Kalsium (g)	Fosfor (g)
0-2 bulan	55	120/kg	2,2/kg	0,4	0,2
2-6 bulan	63	110/kg	2,0/kg	0,5	0,4
6-12 bulan	72	100/kg	1,8/kg	0,6	0,5
1-2 tahun	81	1000	18	0,7	0,7
2-4 tahun	96	1300	22	0,8	0,8
4-6 tahun	110	1600	29	0,9	0,9
6-8 tahun	121	2000	29	0,9	0,9
8-10 tahun	131	2200	31	1,0	1,0
10-12 tahun	141	2450	36	1,2	1,2
12-14 tahun L	151	2700	40	1,4	1,4
P	154	2300	34	1,3	1,3
14-18 tahun L	170	3000	45	1,4	1,4
P	159	2350	35	1,3	1,3
18-20 tahun L	175	2800	4,2	0,8	0,8
P	163	2300	33	0,8	0,8

L : laki-laki P : Perempuan

Natrium

Pada pasien GGK akibat kelainan anatomi ginjal biasanya terjadi pengeluaran natrium yang banyak sehingga terjadi hiponatremia dan dehidrasi berat. Pada keadaan ini penderita membutuhkan suplai natrium dalam makanan. Sebaliknya pada penderita yang disertai hipertensi, edema, atau gagal jantung bendungan, harus dilakukan restriksi natrium dan pemberian diuretika seperti furosemid (1-4 mg/kg/hari). Umumnya diet rendah garam pada penderita GGK tanpa hipertensi dan atau sembab adalah 2 g/kgBB/hari (80 mEq/kgBB/hari). Bila disertai sembab, dikurangi menjadi 1 mEq/kgBB/hari dan bila ditemukan oliguria atau anuria harus diperketat lagi menjadi 0,2 mEq/kgBB/hari. Perlu dicatat 1 g garam dapur sebanding dengan 400 mg natrium atau 17 mEq natrium.^{3,8}

Tabel 2. Kebutuhan Kalori dan Protein (RDA) Berdasarkan Derajat Fungsi Ginjal¹⁶

Umur (tahun)	RDA		GFR (ml / menit / 1,73 m ²)		
	Kalori (kkal/kg)	Protein (g/kg)	10-20	5-10	< 5
0 - 0,5	115	2,2	1,7	1,5	1,3
0,5 - 1	105	2,0	1,4	1,2	1,0
1 - 3	100	1,8	1,3	1,1	1,0
4 - 6	85	1,5	1,2	1,0	0,9
7 - 10	85	1,2	1,1	0,9	0,8
11 - 14 L	60	1,0	0,8	0,7	0,6
P	48	1,0	1,0	0,8	0,7
15 -18 L	42	0,85	0,8	0,7	0,6
P	38	0,85	0,8	0,7	0,6

Air

Bila tidak ada edema dan atau oliguria/anuria, pasien GGK boleh minum tanpa dibatasi. Kalau ditemukan oliguria/anuria maka jumlah air yang diperkenankan adalah jumlah *insensible water loss* (400 ml/m²/hari) + jumlah cairan yang keluar (diuresis + muntah).⁶

Kalium

Tindakan utama untuk mencegah terjadinya hiperkalemia adalah pembatasan masukkan kalium dalam makanan dan berkonsultasi ke ahli gizi. Bila kadar kalium > 6 mEq/L tanpa gejala klinis, biasanya cukup dengan koreksi makanan dan atau pemberian kayeksalat (kalitake) 1 g/kgBB diberikan sampai kadar kalium < 6 mEq/L.⁶ Pada pemberian oral, kayeksalat dilarutkan dalam 20 ml/kgBB sorbitol 70%. Sedangkan pemberian secara enema, kayeksalat dilarutkan dalam 10 ml/kgBB sorbitol 20% melalui kateter *foley* yang diklem selama 30-60 menit dan dapat diulang setiap 2-6 jam. Bila kadar kalium > 7 mEq/L dan disertai kalainan EKG (gelombang T meninggi dan QRS kompleks melebar) harus diberikan kalsium glukonas 10% 0,5 ml/kgBB iv pelan-pelan dengan monitor denyut jantung, dan atau natrium bikarbonas 7,5% 3 mEq/kgBB iv. Bila cara ini tidak efektif, diberikan larutan glukosa 50% 1 ml/kgBB + insulin 1 unit RI setiap 5 g glukosa iv selama 1 jam.³

Osteodistrofi ginjal

Dapat dicegah dengan pemberian kalsium, pengikat fosfat dan vitamin D. Untuk suplemen kalsium dan pengikat fosfat diberikan kalsium karbonat dengan dosis 100-300 mg/m²/hari. Vitamin D yang paling sering digunakan adalah 1,25 (OH)D₃ (Rocaltrol) dengan dosis 0,25 µg/hari (15-40 ng/kgBB/hari) dan dihidrotakisterol (Roxane) 0,125 mg/hari (15-45 µg/kgBB/hari). Bila memakai vitamin D₃ dosis yang digunakan adalah 5000-10.000 IU/hari. Terapi alternatif dapat dilakukan paratiroidektomi subtotal. Penderita dapat dikonsulkan ke bagian ortopedi.³

Asidosis

Pasien GGK sering mengalami asidosis kronis yang menyebabkan kerusakan tulang dan gagal tumbuh. NaHCO_3 dapat digunakan dengan aman dengan dosis 1-5 mEq/kg/hari disesuaikan dengan beratnya asidosis. Untuk mempertahankan pertumbuhan anak secara adekuat maka kadar bikarbonat plasma harus dipertahankan antara 23-25 mEq/L.^{3,12,14} Bila asidosis berat ($\text{HCO}_3 < 8$ mEq/L) koreksi dengan dosis $0,3 \times \text{kgBB} \times (12 - \text{HCO}_3 \text{ serum})$ mEq/L iv. Tablet NaHCO_3 325 mg = 4 mEq HCO_3 .

Hipertensi

Langkah pertama untuk mengendalikan hipertensi adalah tindakan non-farmakologis, yaitu diet rendah garam, menurunkan berat badan, dan berolah raga. Bila dengan cara ini tidak berhasil baru memulai tindakan farmakologis. Tindakan farmakologis dapat langsung kita berikan bila hipertensi disertai gejala kerusakan organ atau peningkatan tekanan darah sangat cepat. Obat-obatan yang sering dipakai adalah :¹⁰

- a. Diuretika.
- b. Beta-bloker adrenergik.
- c. Agonis adrenergik alfa.
- d. Vasodilator perifer.
- e. *Calcium channel blocker* dan ACE (*angiotensin converting enzyme*) *inhibitor*.

Tindakan farmakologi dimulai dengan pemberian diuretika, bila tidak berhasil atau hipertensi makin berat dapat diberikan *beta blocker adrenergic* (propranolol atau etanolol) dan atau vasodilator perifer (hidralazid). Bila gabungan obat-obat tersebut masih tidak memberikan hasil dapat diberikan *calcium channel blocker* (nifedipin) atau ACE *inhibitor* (kaptopril/enalapril). Pada hipertensi krisis akut dapat diberikan nifedipin sublingual dengan dosis 0,25-0,5 mg/kgBB (kemasan 5 dan 10 mg). Furosemid diberikan dengan dosis 1-5 mg/kgBB iv diulang tiap 6-12 jam kecepatan maksimal 4 mg/mg/menit atau dapat diberikan klonidin drip dengan dosis 0,002 mg/kgBB/8 jam + 100 ml dekstrose 5%, tetesan awal 12 tetes mikrodrip/menit, bila tekanan darah belum turun tetesan dinaikkan 6 tetes mikrodrip/menit tiap 30 menit (maksimal 36 tetes mikrodrip/menit). Bila 30 menit setelah tetesan maksimal tekanan darah belum turun, ditambah kaptopril dengan dosis 0.3 mg/kgBB/kali, diberikan 2-3 kali sehari (maksimal 2 mg/kgBB/kali). Pemberian kaptopril harus hati-hati pada pasien kelainan ginjal bilateral atau stenosis arteri renalis bilateral karena dapat mempercepat kerusakan ginjal.¹⁰

Anemia

Pengobatan anemia dilakukan sesuai penyebabnya. Bila ditemukan defisiensi zat besi diberikan zat besi oral dengan dosis 2-3 mg besi elemental/kgbb/kali diberikan 3 kali sehari selama 3 bulan. Bila terjadi defisiensi asam folat, diberikan asam folat dengan dosis 1-5 mg/hari selama 3-4 minggu, pasien yang menjalani dialisis secara teratur diberi asam folat oral 1 mg/hari. Anemia pada GGK dapat diobati dengan androgen karena dapat meningkatkan produksi eritropoietin oleh hepatosit. Penelitian terakhir mengemukakan bahwa pemberian

recombinant human erythropoietin (rhuEPO) dengan dosis antara 50-150 IU/kgBB/kali subkutan (pada yang sedang menjalani dialisis dapat diberikan intravena), diberikan 3 kali seminggu. Pemberian rhuEPO dapat mengurangi atau menghindarkan kebutuhan transfusi darah pada GJK. Bila ditemukan penderita anemia yang disertai gejala mengancam jiwa perlu diberikan transfusi darah PRC (*packed red cell*) 10-20 ml/kgBB. Biasanya transfusi PRC diberikan bila kadar Hb < 6 mg/dl. Kalau ditemukan hipersplenisme dan usaha untuk menaikkan Hb tidak berhasil, harus dilakukan splenektomi.^{11,15}

Gangguan jantung

Terjadinya gagal jantung bendungan biasanya akibat kelebihan cairan dan atau hipertensi berat. Pengobatan langsung ditujukan untuk menurunkan tekanan darah dengan nifedipin sublingual dan mengeluarkan cairan dengan diuretik seperti furosemid baik secara oral maupun intravena. Bila terjadi perikarditis pada uremia yang berat, merupakan indikasi untuk dilakukan dialisis dan dalam keadaan akut mungkin perlu tindakan perikardiosentesis. Adanya cairan perikardium yang persisten atau terjadi rekurensi mungkin membutuhkan pemberian steroid non-adsorber (triamsinolon) setelah tindakan perikardiosentesis.³

Gangguan pertumbuhan

Dapat dihambat dengan mencegah terjadinya asidosis, osteodistrofi ginjal dan konsultasi gizi. Akhir-akhir ini dicoba memberikan *human recombinant growth hormone* dosis 0,35 mg/kg atau 30 U/m² perminggu, memberikan hasil yang efektif untuk mempercepat pertumbuhan anak.^{7,15}

2. Pengobatan pengganti

Prinsip pengobatan pengganti adalah melakukan dialisis (dialisis peritoneal maupun hemodialisis) dan cangkok ginjal.³

Tindakan dialisis

Indikasi dialisis pada bayi, anak, dan remaja sangat bervariasi dan tergantung dari status klinis pasien. Penatalaksanaan yang optimal memungkinkan pasien GJK anak dapat terhindar dari berbagai komplikasi. Tindakan dialisis baik peritoneal maupun hemodialisis harus dilakukan sebelum LFG < 10 ml/menit/1,73.³

Indikasi absolut untuk tindakan awal dialisis kronik pada anak dengan gagal ginjal :

- Hipertensi tidak terkontrol : hipertensi ensefalopati.
- Gagal jantung bendungan : kardiomiopati.
- Perikarditis : tamponade.
- Neuropati perifer : parestesis, disfungsi motorik.
- Osteodistrofi ginjal : kalsifikasi tersebar, deformitas tulang.
- Depresi sumsum tulang : anemia berat, leukopenia.
- Trombositopenia.

Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan pilihan ideal untuk pengobatan gagal ginjal tahap akhir. Indikasi transplantasi ginjal adalah penderita gagal ginjal tahap akhir dengan gagal tumbuh berat atau mengalami kemunduran klinis setelah mendapat pengobatan yang optimal. Pemeriksaan imunologi yang penting untuk keberhasilan transplantasi adalah golongan darah ABO dan antigen HLA.³ Transplantasi dapat berasal dari kadaver (jenazah) atau donor hidup-keluarga.⁷ Transplantasi merupakan pengobatan yang paling optimal untuk bayi, anak dan remaja karena merupakan usaha yang paling baik yang dapat dilakukan untuk mengembalikan anak ke kehidupan normal. Dialisis hanya merupakan usaha untuk memelihara dan mempertahankan keadaan pasien sampai saat pasien akan dilakukan transplantasi.³

3. Mengatasi faktor-faktor yang reversibel

Meskipun kerusakan akibat penyakit glomerulus berlangsung terus, namun hal ini dapat diperlambat atau dihentikan sebelum mencapai gagal ginjal terminal, sehingga perlu dilakukan usaha pengobatan terhadap faktor-faktor yang reversibel seperti kehilangan garam, air, hipertensi, infeksi traktus urinarius, obstruksi, hiperkalemia dan gagal jantung. Hindari pemberian obat-obatan nefrotoksik dan pemeriksaan radiologik yang menggunakan zat kontras.⁵

4. Mencari dan mengatasi faktor-faktor yang memperberat

Dibutuhkan kunjungan teratur ke poliklinik dan pemeriksaan laboratorium secara periodik. Bila ditemukan adanya kemunduran klinis ataupun biokimiawi, harus dicari faktor-faktor reversibel dan segera obati. Pada masa ini dilakukan tindakan konservatif seperti restriksi makanan, obat, anti hipertensi, pengikat fosfat, dan vitamin D.⁶

5. Penggunaan obat pada GGK

Adanya gangguan pada fungsi ginjal akan terjadi akumulasi obat-obatan atau metabolitnya yang eliminasinya terutama melalui ginjal dan pada gilirannya dapat menimbulkan efek toksik atau memperburuk fungsi ginjal. Para peneliti umumnya sependapat bahwa prinsip penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan :⁸

- Dosis tiap kali pemberian diperkecil, sedangkan interval pemberiannya tetap.
- Dosis tetap, interval pemberian diperpanjang.
- Gabungan 1 dan 2.

PROGNOSIS

Setelah transplantasi *5 year survival rate* adalah 96%. Kematian terjadi akibat komplikasi penyakit primer, dialisis dan transplantasi.⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Kher KK. Chronic renal failure. Dalam : Kher KK, Makker SP, Penyunting. *Clinical Pediatric Nephrology*. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1992; 501-41.
2. Papadopoulou ZL. Chronic renal failure. Dalam: Barakat AY, Penyunting. *Renal Disease In Children : Clinical Evaluation and Diagnosis*. New York: Springer-Verlag 1990;286-305.
3. Fine RN. Recent advances in the management of the infant, child and adolescent with chronic renal failure. *Pediatric Rev* 1990;11: 277 - 82.
4. Tambunan T. Pola penyakit ginjal kronik di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta 1986-1988. Dalam: Kosnadi L, Soeroso S, Suyitno H, Penyunting. *Naskah Lengkap Simposium Nasional IV Nefrologi Anak dan Peningkatan Berkala IKA ke-6, Semarang 1989*, hal. 1-22.
5. *Renal Disease In Children : Clinical Evaluation and Diagnosis*. New York: Springer-Verlag 1990;286-305.
6. Steven J, Wassner, Baum M. Physiology and management chronic renal failure. Dalam : Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, Penyunting. *Renal Disease In Children : Clinical Evaluation and Diagnosis*. Edisi 4. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1155-82.
7. Ridgen SPA. Chronic renal failure. Dalam : Postlethwaite, Penyunting. *Clinical Paediatrics Nephrology*. Edisi 2. Oxford: Butterwooth Heinemann, 1994; 266-81.
8. Bergstein JM. Chronic renal failure, Dalam: Behrman RE, Penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi 16. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000; 1609-12.
9. Kleinknecht C, Laori D, Broyer M. Disturbance of carbohydrate, lipid and nitrogen metabolism. Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. *Pediatric Kidney Disease*. Edisi 2. Boston: Little, Brown & Co, 1992;751-61.
10. Dillon MJ. Hypertension. Dalam : Postlethwaite, Penyunting. *Clinical Paediatrics Nephrology*. Edisi 2. Oxford: Butterwooth Heinemann, 1994; 175-95.
11. Boineau FG, Fischer JW. Hematologic abnormalities in renal disease, Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. *Pediatric Kidney disease*. Edisi 2. Boston: Little, Brown & Co, 1992;685-93.
12. French JH, Rapin I, Martinez WC. Neurologic complication of renal failure and their treatment. Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. *Pediatric Kidney Disease*. Edisi 2. Boston: Little, Brown & Co, 1992;695-715.
13. Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM. Chronic renal failure in children : analysis of main causes and deterioration in 81 children. *Int J Pediatr Nephrol* 1980; 1:30.
14. aenger P, Nardi JM. Endocrine system in uremia. Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. *Pediatric Kidney Disease*. Edisi 2. Boston: Little, Brown & Co, 1992;765-77.
15. Weiss RA. Dietary and pharmacology treatment of chronic renal failure. Dalam: Edelmann CM Jr, Penyunting. *Pediatric Kidney Disease*. Edisi 2. Boston: Little, Brown & Co, 1992;815-23.
16. Royer P, Habib R, Mathiew, Broyer M. Major problems in clinical pediatrics. *Pediatric Nephrology*. Volume XI. Philadelphia: WB Saunders, 1974.