

PENGUNAAN TACROLIMUS PADA SINDROM NEFROTIK



Lasty Wisata

Dedi Rachmadi

Mengetahui,
Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS

Oktober 2009

Prof. Dr. Nanan Sekarwana, dr.,Sp.A(K),MARS
NIP. 194911041976111001

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Hasan Sadikin
Bandung

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
PENDAHULUAN	1
PATOFISIOLOGI SINDROM NEFROTIK	2
MEKANISME IMUN PADA PENYAKIT GLOMERULUS	4
TACROLIMUS.....	6
PENGUNAAN TACROLIMUS PADA SINDROME NEFROTIK	11
KESIMPULAN.....	13
DAFTAR PUSTAKA	14

PENGUNAAN TACROLIMUS PADA SINDROM NEFROTIK

Lasty Wisata, Dedi Rachmadi

Pendahuluan

Sindrom nefrotik masih merupakan penyebab tersering yang ditemukan pada penyakit ginjal. Insidensi sindrom nefrotik bervariasi berdasarkan usia, ras, dan geografi. Di Amerika Serikat, insidensi pada anak berkisar antara 2-2,7 per 100.000, namun tidak diketahui distribusi berdasarkan ras. Di Inggris, insidensi sindrom nefrotik pada anak enam kali lipat lebih besar pada etnis asia daripada eropa. Faktor genetik berperan pada patogenesis terjadinya sindrom nefrotik. Di Indonesia, antara tahun 1991-1995 sebanyak 6,2% anak dirawat dengan penyakit ginjal dan 41,4% disebabkan oleh sindrom nefrotik.¹

Definisi sindrom nefrotik idiopatik adalah kumpulan gejala yang ditandai dengan proteinuria masif, hipoalbuminemia, dan edema serta memiliki gambaran histopatologis ginjal yang non spesifik termasuk perubahan minimal, *focal and segmental glomerulosclerosis* (FSGS), dan *diffuse mesangial proliferation* (DMP). Sindrom nefrotik perubahan minimal sebagian besar berespon terhadap kortikosteroid sehingga sering diartikan batasan perubahan minimal sinonim dengan sindrom nefrotik steroid sensitif. Penderita sindrom nefrotik yang memiliki gambaran histopatologis FSGS dan DMP sebagian besar resisten terhadap steroid. Sebanyak 89% penderita sindrom nefrotik sensitif terhadap steroid dan 98% adalah tipe perubahan minimal, hanya sekitar 1-3% yang resisten terhadap steroid. Pada sindrom nefrotik yang resisten terhadap steroid dapat diberikan terapi alternatif yaitu *pulse metilprednisolon*, *alkylating agents* (siklofosamid, klorambusil), dan imunosupresan diantaranya siklosporin dan FK 506/tacrolimus.¹

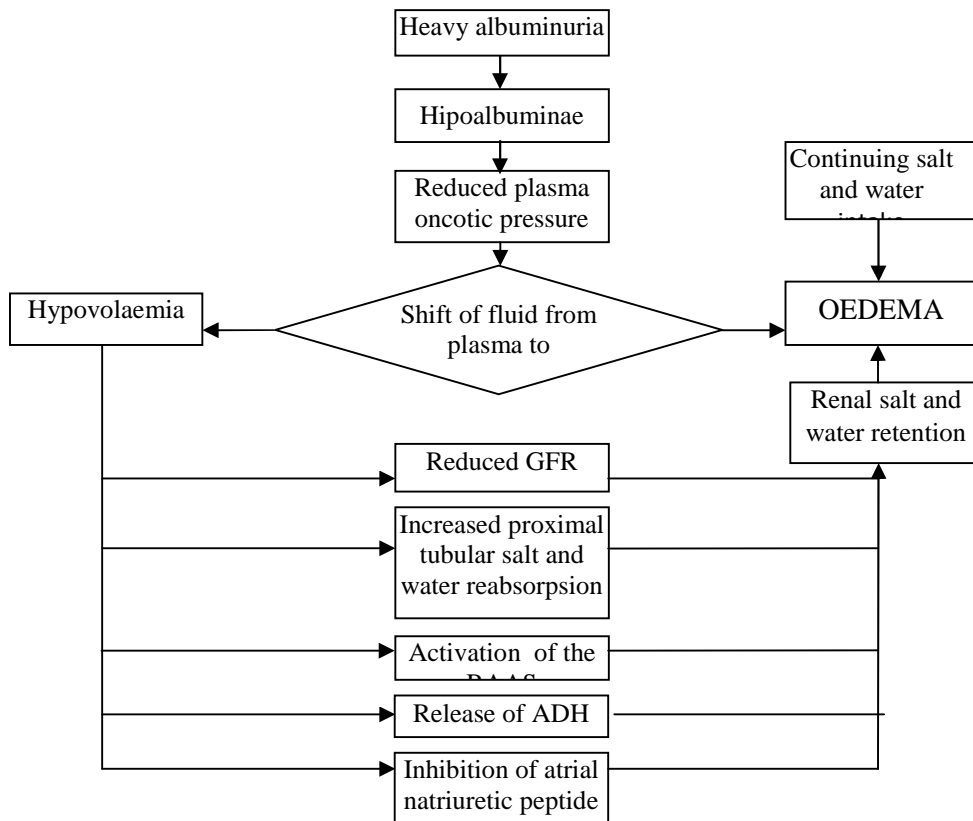
Sejak beberapa bentuk sindrom nefrotik idiopatik diketahui secara imunologi disebabkan oleh kelainan fungsi limfosit T dan akibat produksi abnormal sitokin, penggunaan inhibitor sel T spesifik mulai dipertimbangkan.

Tacrolimus (FK 506) merupakan agen immunosupresan yang lebih poten dibandingkan dengan siklosporin dan sedikit memiliki efek hipertensi akibat interaksi obat yang ditimbulkan.² Penggunaan tacrolimus sebagai terapi sindrom nefrotik resisten steroid berkembang sebaik penggunaan tacrolimus setelah transplantasi ginjal.³

Pada referat ini akan dibahas mengenai patofisiologi sindrom nefrotik secara ringkas, mekanisme imun sindrom nefrotik, metabolisme dan farmakokinetik klinis tacrolimus, dan mekanisme kerja tacrolimus pada sindrom nefrotik.

Patofisiologi Sindrom Nefrotik

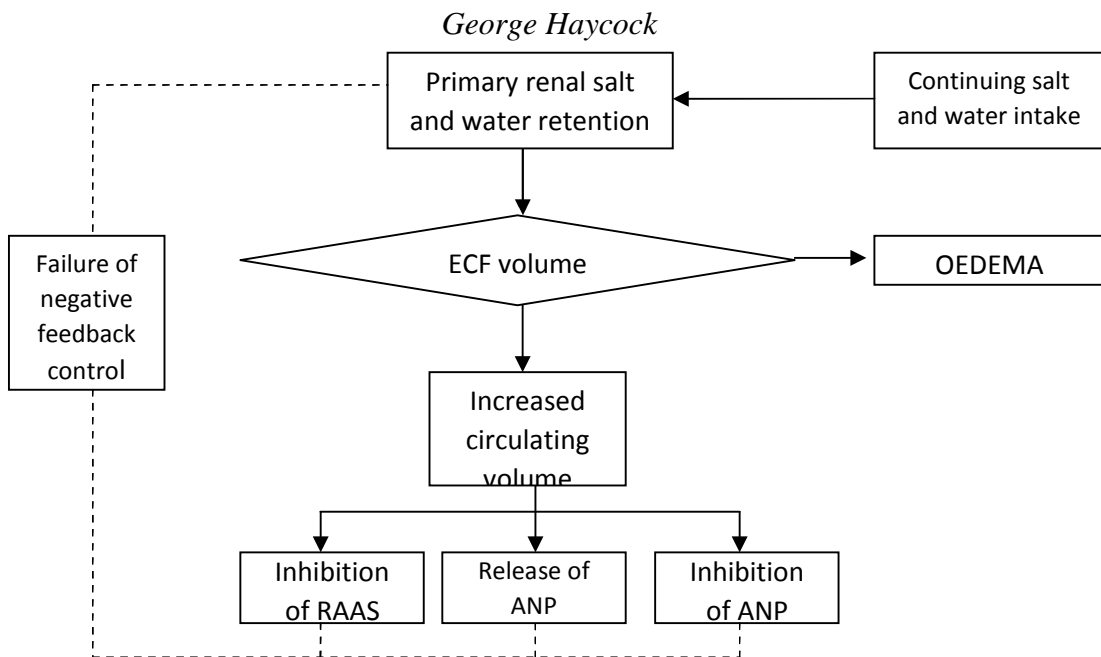
Sindrom nefrotik ditandai dengan adanya proteinuria masif, hipoalbuminemia, dan edema. Saat ini terdapat dua hipotesis terjadinya sindroma nefrotik, yaitu teori underfill dan overfill/overflow. Teori underfill mengemukakan bahwa edema timbul karena adanya perpindahan cairan intravaskular ke rongga interstisial akibat hipoalbuminemia. Keadaan ini menyebabkan menurunnya volume plasma yang akan merangsang keluarnya renin dan menimbulkan rangsangan nonosmotik untuk keluarnya hormon antidiuretik. Dengan meningkatnya produksi renin terjadi rentetan aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron. Akibat akhir ialah terjadi retensi natrium dan air dengan keluarnya volume urin yang sedikit dan pekat.^{4,5} Retensi cairan secara terus menerus selanjutnya akan mengencerkan protein plasma dan dengan demikian menurunkan tekanan onkotik plasma yang mempercepat gerak cairan masuk ke rongga interstisial sehingga memperberat edema (gambar 1).⁴



Sumber: Haycock⁵

Gambar 1. Patofisiologi sindrom nefrotik teori underfill

Teori *overflow* mengemukakan bahwa edema terjadi karena perubahan primer pada fungsi ginjal yang menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air, meningkatnya tekanan hidrostatis kapiler menyebabkan trasudasi cairan intravaskular ke rongga interstisial (gambar 2).⁵



Gambar2. Patofisiologi sindrom nefrotik teori overflow
Sumber: Haycock⁵

Mekanisme Imun pada Penyakit Glomerulus¹

Mekanisme imun berperan pada terjadinya kelainan glomerulus. Terdapat dua mekanisme dasar primer dan sekunder pada imunopatogenesis glomerulonefritis. Pada glomerulonefritis primer, terdapat fokus pada glomerulus yang mengawali terjadinya kelainan glomerulus. Sistem imun humoral akan mengaktifkan limfosit B dan memproduksi antibodi sedangkan sistem imun seluler akan mengaktifkan limfosit yang biasanya menjadi pencetus terhadap kerusakan glomerulus.

Mekanisme imun sekunder terjadi akibat adanya mediator inflamasi yang dihasilkan oleh proses primer pada glomerulus. Mediator inflamasi yang terbentuk sering berasal dari sel-sel limfohemopoietik, kaskade komplemen. Sel-sel pada endotelial glomerulus, sel mesangial, dan sel epitel akan teraktifasi dan selanjutnya menimbulkan respon inflamasi. Sebagian besar mediator sekunder yang teridentifikasi merupakan sel-sel limfohemopoietik dan sel pada glomerulus

termasuk cytokines dan growth factors, metabolit reaktif oksigen, *bioactive lipids* (*platelet activating factors/PAF* dan *eicosanoids*), protease dan substansi vasoaktif (*endothelin, nitric oxide/NO*).

Disfungsi glomerulus akibat aktivasi sel T dilakukan dengan cara dilepaskannya limfokin yang menyebabkan meningkatnya permeabilitas membrane glomerulus sehingga terjadi proteinuria. Proteinuria juga terjadi akibat hilangnya substransi inhibitor berupa lipoprotein yang pada individu normal akan memblok faktor permeabilitas. Terdapat dua aspek fundamental biologi sel T yang telah diselidiki dalam decade terakhir, hasil penemuan mendukung relevansi antara dasar imunologi dan terapi glomerulonefritis. Yang pertama adalah keterlibatan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) dalam pengenalan antigen dan yang kedua adalah fungsi sel T itu sendiri. Terjadi dua mekanisme saat antigen bertemu dengan sel T sebelum timbul respon imun awal yaitu, terjadinya ligasi sel T reseptor dengan antigen yang terikat pada molekul MHC untuk dipresentasikan pada *antigen presenting cells* (APC). Sel T helper ($CD4^+$) akan berinteraksi dengan molekul MHC klas II dan sel T sitotoksik ($CD8^+$) akan berinteraksi dengan MHC klas I. Mekanisme kedua terjadi karena CD28 mengaktifkan sel T setelah terikat dengan ligandnya yaitu B7-1 atau B7-2. Sekali teraktifasi, sel T akan mulai mengekspresikan homolog CD28 (CTLA-4) yang berikatan dengan B7-1 atau B7-2 dengan afinitas tinggi dengan menghambat aktifitas sel T. Pemberian terapi dengan CTLA-4 dapat mengurangi beratnya nefritis autoimun. Anggota CD28 yang terbaru adalah *inducible costimulator*(ICOS) dan *programmed death 1*(PD-1) yang akan berinteraksi dengan ligand APC yang sesuai dengan B7RP-1, PD-L1 dan PD-L2.

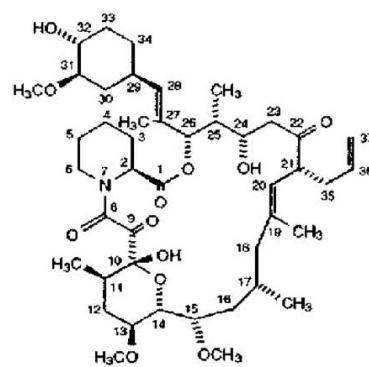
Sel mesangial glomerulus dan sel epitel berfungsi sebagai APC yang nonprofessional yang dapat mengaktifkan sel T, namun hal ini tidak mungkin menyebabkan inisiasi respon imun primer. T helper yang telah teraktifasi oleh antigen terbagi menjadi dua berdasarkan sitokin yang dihasilkan. Th-1 akan mensintesis interleukin-2 (IL-2), interferon gamma ($INF\gamma$), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF).

Sitokon-sitokin ini menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat dengan mengaktifasi monosit dan sel T sitotoksik dengan memproduksi *isotype complementfixing immunoglobulin G* (IgG). Jalur Th-1 mendominasi bentuk glomerulonefritis hiperseluler/ ploriferatif.

Th-2 akan mensintesis sitokin interleukin -4,-5,-10,-13 dan merupakan mediator terjadinya reaksi alergi tipe *immediate*, berhubungan dengan kelainan glomerulus nonploriferatif seperti nefrotik sindrom tipe perubahan minimal dan membranous nefropati. Terapi dengan menggunakan sitokin telah dilakukan secara eksperimental untuk melemahkan penyakit-penyakit ploriferatif yang diperantarai oleh Th-1.Selain itu terapi dengan sitokin Th-2 dan inhibisi reseptor sitokin Th-1 juga telah digunakan.

Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506, Prograf®) dikenal sebagai agen immunosupresif untuk mencegah rejeksi setelah transplantasi organ, lemak atau untuk mengobati penyakit autoimun seperti miastenia gravis, arthritis, dan dermatitis atopik. Tacrolimus merupakan antibiotik makrolid yang diisolasi dari *Streptomyces tsukubaensis*, bersifat larut dalam lemak dan tidak larut dalam air (gambar 3).⁶⁻⁹



Tacrolimus

Gambar 3. Struktur kimia tacrolimus
Sumber: Iwasaki⁸

Mekanisme kerja

Tacrolimus bekerja dengan menghambat aktivasi sel T dengan menghambat calcineurin. Mekanisme dasar tacrolimus serupa dengan siklosporin yaitu menghambat secara selektif proliferasi dan aktivasi CD4 pada limfosit T helper.^{1,9} Tacrolimus akan berikatan dengan protein intraseluler yaitu FK 506-binding protein-12 (FKBP-12) yang merupakan struktur *immunophilin* yang memiliki hubungan dengan *cyclophilin*. Kompleks tacrolimus-FKBP-12, *calcium*, *calmodulin* kemudian membentuk *calcineurin* dan menghambat aktifitas *calcineurin phosphatase*. Terhambatnya aktifitas *phosphatase* akan mencegah defosforilasi dan translokasi nuklear NFAT (*nuclear factor activation T cell*) dan akan menghambat aktivasi sel T. Meskipun memiliki reseptor yang berbeda, siklosporin dan tacrolimus keduanya berfungsi sebagai immunosupresi dalam jalur yang sama.^{1,6}

Tacrolimus juga memblokir aktivasi gen interleukin 2 pada sel T. Hal ini telah digunakan pada transplantasi sejak tahun 1930 dan juga telah digunakan sebagai terapi beberapa kasus glomerulonefritis yang resisten terhadap pengobatan.¹⁰

Farmakokinetik

Tacrolimus tersedia dalam bentuk oral berupa kapsul (0,5, 1 dan 5 mg) dan bentuk injeksi (5 mg/ml). Makanan akan menurunkan absorpsi obat dalam saluran cerna. Tacrolimus terikat dengan protein plasmasebesar 75-99%, terutama dengan albumin dan α 1-acid glycoprotein. Waktu paruh berkisar antara 12 jam. Metabolisme tacrolimus oleh CYP3A terjadi di hepar dengan bantuan mikrosom hati dan difortifikasi dengan NADPH dalam kondisi aerobik. Ekskresi sebagian besar melalui feses dan empedu, hanya sebagian kecil (1%) diekskresi melalui urin.^{6,8}

Kegunaan Terapeutik

Indikasi penggunaan tacrolimus adalah sebagai profilaksis terhadap rejeksi setelah transplantasi organ yang serupa dengan siklosporin. Dosis injeksi yang

direkomendasikan adalah 0,03-0,05 mg/kg per hari yang diberikan melalui infus. Untuk pemberian oral dosis yang direkomendasikan adalah 0,2mg/kg per hari dengan interval pemberian 12 jam untuk penderita dewasa yang mengalami transplantasi ginjal 0,1-0,15 mg/kg per hari untuk penderita transplantasi hati, dan 0,15-0,2 mg/kg per hari untuk anak yang mengalami transplantasi hati. Kadar dalam darah dipertahankan dalam rentang 5-20 ng/ml.⁶

Sebagai terapi sindrom nefrotik, tacrolimus diberikan dengan dosis awal 0,15 mg/kgBB dibagi dua dosis dengan interval 12 jam. Level dalam darah dipantau setelah 12 jam pemberian dan dipertahankan antara 5-10 ng/ml dengan menggunakan *microparticle enzyme immunoassay* (MEIA). Peningkatan kadar serum kreatinin >25% dari kadar kreatinin sebelumnya diobservasi, dosis total harian tacrolimus dikurangi 25% dan serum kreatinin diperiksa 1 minggu kemudian. Jika serum kreatinin tidak meningkat setelah dosis dikurangi, pemberian tacrolimus dapat dilanjutkan. Dosis tacrolimus segera diturunkan secara progresif 1 mg/minggu pada penderita yang mengalami remisi dalam 6 bulan pertama pengobatan. Untuk semua kasus pemberian tacrolimus dilanjutkan maksimum selama 6 bulan.⁹

Toksisitas

Tacrolimus dapat menimbulkan gejala nefrotoksik, neurotoksik (tremor, nyeri kepala, gangguan motorik, dan kejang), keluhan gastrointestinal, hipertensi, hiperkalemia, hiperglikemia, dan diabetes.^{6,7} Tacrolimus juga memiliki efek negative terhadap sel beta pada pancreas sehingga intoleransi glukosa dan diabetes mellitus sering dijumpai pada penderita dewasa yang mengalami transplantasi organ solid. Seperti agen immunosupresif lainnya, risiko tumor sekunder dan infeksi oportunistik pada penggunaan tacrolimus dapat meningkat.⁶

Tacrolimus memiliki indeks terapi yang sempit.^{7,8} Level diatas rentang terapi menyebabkan timbulnya efek samping sehingga monitoring terapi dengan *enzyme immunoassay* perlu dilakukan dengan menggunakan monoclonal antibody terhadap tacrolimus.⁸

Interaksi Obat

Karena efek nefrotoksik yang ditimbulkan, pemantauan level obat dalam darah dan fungsi ginjal harus dimonitor terutama bila diberikan bersama obat lain yang juga memiliki efek nefrotoksik. Pemberian bersama dengan siklosporin menyebabkan efek aditif atau sinergis terhadap gangguan ginjal, oleh karena itu, saat pemberian siklosporin beralih menjadi tacrolimus harus dilakukan sekurangnya dengan interval 24 jam.⁶

Tacrolimus merupakan substrat 3A4, *P-glycoprotein*, dan substrat *uridine 5'-diphosphate glucuronyltransferase* (UGT). Inhibitor 3A4 akan meningkatkan level tacrolimus, diantaranya *clarithromycin*, *diltiazem*, *erythromycin*, *fluconazole*, *indinavir*, *itraconazole*, *ketoconazole*, *nefazone*, *ritonavir*, *clotrimazole*, *felodipine*, dan juice anggur.^{7,8} Meskipun tidak dilaporkan, inhibitor *P-glycoprotein* seperti *quinidine*, *calcium channel blockers*, *azole antifungal*, *protease inhibitors*, dan obat-obat kemoterapi juga dapat meningkatkan level tacrolimus (table 1).⁷ Induksi terhadap 3A4 *P-glycoprotein* seperti rifampisin, fenitoin, fenobarbital, deksametason memperlihatkan peningkatan klirens tacrolimus dan menurunkan bioavailabilitasnya.⁸ Pemberian tacrolimus bersamaan dengan irinotecan (obat antikanker) pada pasien yang menerima kemoterapi setelah transplantasi hati akan meningkatkan efek toksiknya. Monitoring penggunaan tacrolimus sangat penting untuk menghindari toksisitas dan rejeksi setelah transplantasi.⁷

Tabel 1. Interaksi Farmakokinetik Agen Imunosupresan

Imunosupresan	Substrat	Inhibisi (level imunosupresan meningkat)	Induksi (level imunosupresan menurun)
Glucocorticoids (prednisone, prednisolone)	3A4	Ketokonazole, diltiazem	Phenobarbital, phenytoin, rifampisin
Cyclosporine	3A4 <i>P-glycoprotein</i>	Azole antifungal (ketoconazole, itraconazole, fluconazole), clarithromycin, erythromycin, allopurinol, fluvoxamine, nefazodone, sertraline, verapamil, diltiazem, atorvastatin, simvastatin, digoxine, basiliximab	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, modafanil, sulfinpyrazone
Tacrolimus	3A4 <i>P-glycoprotein</i> <i>UGT</i>	Clarithromycin, erythromycin, diltiazem, itraconazole, fluconazole, ketoconazole, nefazodone, basiliximab, indinavir, ritonavir, clotrimazole, felodipine, jus anggur	Phenobarbital, phenytoin, rifampin
Sirolimus	3A4 <i>P-glycoprotein</i>	Cyclosporine, ketoconazole, diltiazem, atorvastatin	Phenobarbital, phenytoin, rifampin, carbamazepine

Sumber: Fireman,⁷

Penggunaan Tacrolimus pada Sindrome Nefrotik

Penelitian yang dilakukan oleh Mc Cauley dkk. Tahun 1993 di Pittsburgh USA, mengungkapkan bahwa penggunaan tacrolimus (FK 506) dapat mengurangi proteinuria pada lebih kurang 50% penderita sindrom nefrotik resisten steroid. Mekanisme anti proteinuria tacrolimus dipengaruhi oleh banyak faktor dan bervariasi berdasarkan histologi. Potensial aksi FK 506 adalah dengan menghambat produksi limfokin oleh sel T, memperbaiki permeabilitas selektif membrane basal glomerulus, memperbaiki defek dasar imunologi, atau mengurangi laju filtrasi glomerulus. Berkurangnya proteinuria terutama disebabkan karena perbaikan pada permeabilitas membrane basal glomerulus dibandingkan perbaikan pada defek imunologi dasarnya. Hal ini terbukti dengan kembalinya proteinuria dengan cepat setelah penghentian obat. kadar proteinuria tetap rendah ketika dosis FK 506 diturunkan secara perlahan. komplikasi tersering yang dilaorkan adalah peningkatan serum kreatinin dan hiperkalemia, namun kesemuanya dapat diatasi.^{2,3}

Penggunaan tacrolimus juga telah dilaporkan [ada 17 penderita sindrom nefrotik yang mengalami transplantasi ginjal. Sebanyak 6 pasien (66,6%) kadar proteinuria menurun sebanyak 50% atau lebih setelah penggunaan siklosporin dihentikan dan diberikan tacrolimus, 2 pasien (22,2%) memperlihatkan proteinuria kurang dari 1000 mg, dan hanya 1 dari 3 pasien anak yang memperlihatkan penurunan proteinuria secara signifikan.³

Dotsch dkk mengungkapkan pada suatu penelitian retrospektif tahun 2004 bahwa tacrolimus telah digunakan untuk mempertahankan remisi pada 8 pasien anak dengan sindrom nefrotik dependen steroid idiopatik dan menginduksi remisi pada 7 anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid. Kelompok ini mengalami remisi komplet sebanyak 81% dan remisi parsial sebanyak 13%. Penelitian retrospektif lain juga mengungkapkan bahwa sebanyak 5 pasien dengan sindrom

nefrotik dependen steroid gagal diterapi dengan siklofosfamid dan siklosporin, hanya 1 pasien yang mengalami perbaikan dengan pemberian tacrolimus.¹¹

Segarra dkk. melakukan penelitian tahun 2002 pada penderita fokal glomerulosklerosis idiopatik yang resisten atau depended terhadap siklosporin dengan mengkombinasi pemberian tacrolimus dan kortikosteroid. Pemberian kombinasi terapi didasarkan pada efek imunospresif tacrolimus yang lebih tinggi dibandingkan siklosporin dan terdapat data sebelumnya yang mengungkapkan bahwa penderita resisten steroid yang menggunakan siklosporin dan prednison dosis rendah akan meningkatkan remisi. Penelitian ini memperlihatkan bahwa sebesar 28% dan 48% pasien yang sebelumnya resisten tau relaps setelah pemberian siklosporin mengalami remisi proteinuria yang stabil setelah kombinasi penggunaan tacrolimus dan steroid selama 6 sampai 12 bulan. Relaps terjadi pada 8 pasien dalam 6 bulan setelah penghentian penggunaan tacrolimus dan pemberian tacrolimus tidak diulang untuk mencegah efek samping nefrotoksik.⁹ penelitian yang dilakukan di Jepang oleh Tsuguwa dkk.tahun 2004 juga menyimpulkan bahwa tacrolimus dan pemberian prednisone oral efektif menurunkan proteinuria pada anak penderita sindrom nefrotik yang refrakter.¹² Bhimma dkk. tahun 2006 juga mengungkapkan hal yang sama mengenai penggunaan tacrolimus sebagai terapi fokal segmental glomerulosklerosis yang resisten terhadap steroid. Pemberian tacrolimus yang dikombinasi dengan steroid dosis rendah mencapai remisi komplet pada 40% pasien dan remisi parsial sebesar 45% dengan penurunan kadar proteinuria yang bermakna.¹³

Schweda dkk.tahun 1997 melaporkan kasus penderita glomerulonephritis perubahan minimal resisten steroid dan siklosporin yang diberikan terapi tacrolimus. Dibandingkan siklosporin, tacrolimus memiliki efek yang lebih tinggi pada terapi sindroma nefrotik dalam hal pelepasan sitokin. Proteinuria pada glomerulonephritis perubahan minimal diperantarai oleh IL-8.Kuatnya efek supresi terhadap IL-8 oleh tacrolimus memberikan hasil yang lebih efektif dalam menurunkan proteinuria. Selain itu, tacrolimus juga memberikan efek supresi atau inhibisi pada produksi faktor permeabilitas vaskuler (VPF).¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Sinha dkk. tahun 2006 mengungkapkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara pengguna siklosporin dibandingkan tacrolimus pada penderita sindrom nefrotik dependen steroid dalam hal perbedaan efikasi antara tacrolimus dan siklosporin, dosis kumulatif steroid, fungsi ginjal dan pertumbuhan anak.¹⁵

Kesimpulan

Meskipun mekanisme kerja tacrolimus untuk menurunkan kadar proteinuria pada sindrom nefrotik belum jelas terungkap, namun pemberian tacrolimus dalam beberapa penelitian cukup efektif dalam sindroma nefrotik resisten steroid. Tacrolimus memiliki efek immunosupresi yang lebih tinggi dibanding dengan siklosporin dengan efek samping yang hampir serupa.

Mengingat efek nefrotoksik yang ditimbulkan, pemberian tacrolimus jangka panjang memerlukan penilaian mengenai keamanan dan efikasi pemberian, serta dosis minimal yang efektif untuk menginduksi dan mempertahankan remisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. Edisi 5, hal. 575-86, 2004.
2. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl E. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial transplant* no. 8:1286-90, 1993.
3. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr*, hal. 292-3, Oktober 2001.
4. Wirya IW. Sindrom nefrotik. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono P, Pardede S. (penyunting). *Buku Ajar Nefrologi Anak*, hal. 381-9. Edisi 2. Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta, 2002.
5. Haycock G. Dalam: Webb N, Postlethwaite R. (penyunting). *Clinical Pediatric Nephrology*, hal 341-6. Edisi 3, New York, 2003.
6. Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. Dalam: Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, hal. 1469-71. Edisi 10, 2001.
7. Fireman M, Dimartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics* 45:4, July-August, 2004.
8. Iwasaki K. Metabolisme of tacrolimus (FK 506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 22(5): 328-35, 2007.
9. Segarra A, Villa J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, Piera L. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporine resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* (17):655-62, 2002.

10. Schwarz A. New Aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 12: S44-47, 2001.
11. Dotsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid dependent nephrotic syndrome better than cyclosporine A? *Nephrol Dial Transplant* (21): editorial Comments; 2006.
12. Tsugawa K, Tanak H, Nakahata T, Ito E. Effective therapy of a child case refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. *Tohoku J. Ecp. Med.* 204. 2237-41. 2004
13. Bhimma R, Adhikam M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol*, 26:544-51, 2006.
14. Schweda F, Liebl R, Riegger GAJ, Kramer BK. Tacrolimus treatment for steroid and cyclosporine resistant minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (12):2433-35, 1997.
15. Sinha M, Macleod R, Rigby E, Clark A. Treatment of severe steroid dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* (21):1848-54, 2006.