

Kelainan Kardiovaskular pada Anak dengan Berbagai Stadium Penyakit Ginjal Kronik

Aumas Pabuti,* Nanan Sekarwana,** Partini P. Trihono***

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin, Bandung

***Departemen Ilmu Kesehatan Anak Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tersering pada penyakit ginjal kronik (PGK) anak. Hipertrofi ventrikel kiri (LVH) dan disfungsi diastolik paling awal terlihat.

Tujuan. Mengetahui proporsi PKV pada PGK stadium 1, hubungan stadium PGK dengan LVH, dan disfungsi jantung.

Metode. Penelitian potong lintang analitik komparatif 26 subjek PGK anak di RS M Djamil Padang/ RS Hasan Sadikin Bandung. Dilakukan pemeriksaan urinalisis, hematologi rutin, ureum, kreatinin (eLFG), EKG, foto toraks, ekokardiografi. LVH dengan ekokardiografi bila *left ventricular mass index (LVMI)* >persentil 95 ($38\text{g/h}^{2.7}$). Uji statistik bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil. Rerata umur subjek 9,1(3,8) tahun. LVH pada 1 dari 3 subjek PGK stadium 1 dan 61,5% pada PGK seluruh stadium, terbanyak stadium 5. Tidak terdapat hubungan bermakna stadium PGK dengan LVH ($p=0,055$), disfungsi diastolik ($p=0,937$) dan disfungsi sistolik ($p=0,929$).

Kesimpulan. Pada PGK stadium 1 ditemukan LVH dan disfungsi diastolik. Tidak terdapat hubungan antara stadium PGK dengan LVH dan disfungsi jantung. **Sari Pediatri** 2016;18(3):220-5

Kata kunci: PGK anak, kelainan kardiovaskular

Cardiovascular Disorders in Children with Various Stages of Chronic Kidney Disease

Aumas Pabuti,* Nanan Sekarwana,* Partini P. Trihono**

Background. Cardiovascular disorders (CVD) are common cause of morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD)'s children. Left ventricle hypertrophy (LVH) and diastolic dysfunction are early sign.

Objectives. To study are knowing CVD in CKD stage I, association stages of CVD with LVH, and cardiac dysfunction.

Methods. Cross sectional study 26 children with CKD in M Djamil Hospital/ Hasan Sadikin Hospital. Electrocardiography, chest X-ray, echocardiography was measured. LVH if left ventricular mass index (LVMI) is >95th percentile ($38\text{g/h}^{2.7}$).

Result. Mean age was 9,1(3,8) years old. LVH found in 1 of 3 subject CKD stage I and 61,5% of all stages CKD, stage V is the most common. There's no significant association between the stages of CKD with LVH ($p=0,055$), diastolic dysfunction ($p=0,937$) and systolic dysfunction ($p=0,929$)

Conclusion. LVH and diastolic dysfunction are found in CKD stage I. There's no association between stages of CKD with LVH and cardiac dysfunction. **Sari Pediatri** 2016;18(3):220-5

Keyword: CKD children, cardiovascular disorder

Alamat korespondensi: Dr. Aumas Pabuti, SpA(K), MARS. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang. Email: apabuty@yahoo.com.

Penyakit ginjal kronik (PGK) atau *chronic kidney disease (CKD)* merupakan masalah kesehatan yang serius pada dewasa dan anak dengan angka kesakitan dan kematian yang meningkat dari tahun ke tahun di seluruh dunia.¹ Masalah di klinik adalah *underdiagnosis* dan *undertreatment*.

Penyakit ginjal kronik ialah abnormalitas struktur atau fungsi ginjal (urinalisis, pencitraan ginjal, histologi ginjal) yang berlangsung ≥ 3 bulan dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG); atau LFG yang < 60 mL/menit/1.73m², selama ≥ 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.² Penyakit ginjal kronik diklasifikasi menjadi 5 stadium, dimulai dengan stadium 1 dengan fungsi ginjal belum terganggu sampai dengan stadium 5 berupa kerusakan ginjal permanen atau penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Penyebab PGK di antaranya kelainan kongenital ginjal dan saluran kemih, penyakit glomerulus primer atau sekunder, nefritis interstisial, infeksi atau batu saluran kemih, gangguan metabolik, dan lain-lain.³

Lebih dari satu dekade terakhir, penyakit kardiovaskular (PKV) telah dikenal sebagai penyebab utama kematian pada anak yang mengalami PGK.^{1,4,5} Pembesaran ventrikel kiri (LVH), disfungsi sistolik dan diastolik merupakan kelainan kardiovaskular yang paling sering pada PGTA.⁶ Melakukan identifikasi, modifikasi, dan mengurangi faktor risiko PGK adalah strategi terbaik untuk mencegah penyakit kardiovaskular dini.^{6,7,8} Penyakit kardiovaskular dini dapat dideteksi pada awal PGK melalui ekokardiografi. Ekokardiografi digunakan untuk mengukur abnormalitas morfologi, misalnya massa ventrikel kiri (LVM) dan mengetahui fungsi jantung.⁴

Sebagian besar peneliti melaporkan kelainan kardiovaskular dimulai pada PGK stadium 2.^{4,7} Indonesia dengan populasi anak sekitar 85 juta jiwa, belum ada penelitian multisenter tentang epidemiologi PGK anak. Penelitian retrospektif tentang kelainan kardiovaskular pada anak dengan PGK yang dilaporkan oleh RS Dr. Soetomo Surabaya mendapatkan 21 dari 54 subjek (39%) mengalami kardiomegali dan 24 dari 54 subjek (44.4%) mengalami kardiomiopati, terbanyak pada stadium 4-5.⁹

Namun, terdapat peneliti yang melaporkan PKV subklinis berupa LVH pada 19% pasien sindrom nefrotik resisten steroid dengan fungsi ginjal yang masih normal.¹⁰ Apakah ini berarti kelainan kardiovaskular dapat ditemukan sejak PGK stadium 1? Hal ini penting dijawab karena rekomendasi melakukan deteksi kelainan kardiovaskular dengan ekokardiografi

pada anak PGK ialah 3 bulan sejak dialisis (stadium 5).^{11,12} Kondisi ini akan menyebabkan terlambatnya mengetahui kelainan kardiovaskular yang terjadi, sehingga usaha untuk memperlambat progresivitas tidak terlaksana. Mencarelli⁷ (2014), juga melaporkan bahwa kelainan kardiovaskular sudah didapatkannya sejak stadium 2, sehingga menganjurkan pemeriksaan ekokardiografi dilakukan sejak stadium awal PGK.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mulai terjadinya LVH dan atau gangguan fungsi jantung pada PGK berbagai stadium, hubungan stadium PGK dengan kejadian LVH dan hubungan stadium PGK dengan gangguan fungsi diastolik dan sistolik.

Metode

Populasi penelitian adalah pasien PGK anak (2-18 tahun) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS M. Djamil Padang dan RS Hasan Sadikin Bandung. Jumlah sampel minimal dibutuhkan 24 subjek. Kriteria inklusi adalah anak dengan diagnosis PGK stadium 1-5, orang tua menyetujui serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan anomali kardiovaskular seperti penyakit jantung bawaan, penyakit jantung rematik dan penyakit sistemik yang mempengaruhi sistem kardiovaskular seperti lupus eritematosus sistemik.

Desain potong lintang dengan analitik komparatif untuk mengetahui waktu mulai terjadi kardiomegali (LVH), gangguan fungsi diastolik serta sistolik dan hubungannya dengan berbagai stadium PGK anak. Definisi etiologi PGK berdasarkan kelainan patologi yang mendasari yaitu glomerular dan non glomerular. Kardiomegali ditegakkan secara radiologis adalah pembesaran ukuran/ massa otot jantung (ekspertise oleh Spesialis Radiologi) bila rasio jantung torak $> 50\%$. Kardiomegali secara EKG jika ditemukan pembesaran ukuran/ massa otot jantung/ ventrikel kiri (LVH) (oleh dokter spesialis anak konsultan kardiologi). Demikian juga ekokardiografi dilakukan oleh dokter spesialis anak konsultan kardiologi. Kriteria LVH bila *left ventricular mass index (LVMI)* \geq persentil 95 untuk anak dan remaja normal. Pengukuran LVM dengan persamaan rumus = $0,8 [1.04 \{ (LVED + PW + IVS)^3 - LVED^3 \}] + 0,6$. Gangguan fungsi diastolik bila terdapat abnormalitas nilai pengisian awal ventrikel/ kontraksi atrium (E/A) dan gangguan fungsi sistolik yaitu jika fraksi ejeksi

(FE) <56%.

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Penelitian dimulai dengan telaah rekam medis (untuk pasien lama) serta penjarangan pasien baru PGK stadium 1–5 di poliklinik dan ruang rawat inap.

Analisis data deskriptif univariat untuk menggambarkan karakteristik subjek, seperti usia, jenis kelamin, status gizi, indeks massa tubuh, diagnosis etiologi, hipertensi, anemia, estimasi laju filtrasi glomerulus (stadium PGK), kardiomegali, kardiomiopati (gangguan fungsi diastolik dan sistolik), Analisis distribusi normal dari variabel kontinyu diperiksa rerata (SB), bila distribusi tidak normal diperiksa median dan rentang interkuartil. Analisis bivariat digunakan uji *chi-square*, uji Fisher's, uji Kruskal Wallis, atau uji Kolmogorov Smirnov.

Hasil

Selama periode penelitian 10 bulan (November 2015 - Agustus 2016) di RS Dr. M. Djamil Padang didapatkan 20 subjek dan selama 4 bulan (Mei - Agustus 2016) di RS Hasan Sadikin Bandung didapatkan 6 subjek. Proporsi stadium PGK subjek tertera pada Gambar 1. Karakteristik subjek penelitian seperti jenis kelamin, usia, status gizi, etiologi, klinis gagal tumbuh, anemia, hipertensi, dislipidemia dan proteinuria tertera pada

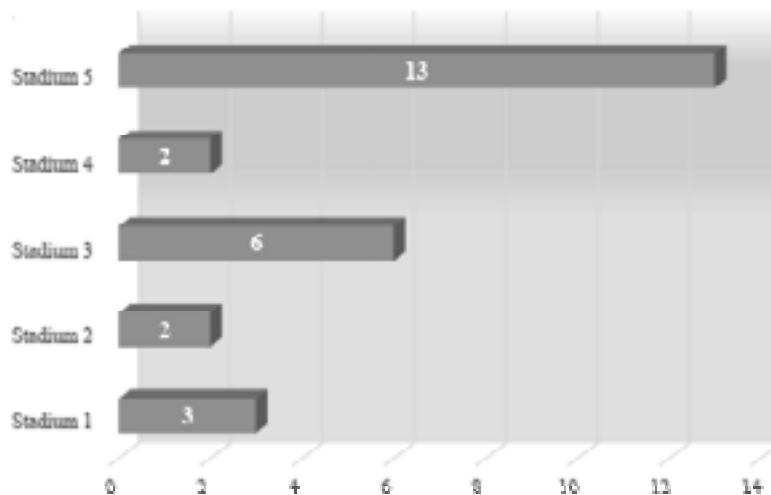
Tabel 1.

Karakteristik kardiomegali pada berbagai stadium yang ditemukan dari pemeriksaan penunjang elektrokardiografi, foto toraks, dan ekokardiografi tertera pada Tabel 2. Ternyata ekokardiografi lebih banyak mendeteksi LVH dibandingkan dengan EKG dan radiologi toraks, bahkan pada PGK stadium 1 sudah ditemukan LVH. Kelainan struktur otot jantung pada berbagai stadium PGK dapat ditemukan dalam bentuk konsentrik, eksentrik dan *concentric remodelling* (Tabel 3). Kardiomiopati pada subjek PGK yang ditandai dengan adanya disfungsi diastolik dan dis fungsi sistolik tertera pada Tabel 4.

Pembahasan

Gambar 1 memperlihatkan 50% subjek adalah stadium 5, serupa dengan laporan Prasetyo dkk⁹ di Surabaya, tetapi berbeda dengan penelitian Mencarelli⁷ di Italia yang lebih banyak melaporkan stadium 2 dan 3. Di Indonesia, lebih banyak proporsi stadium lanjut mungkin disebabkan kesadaran masyarakat yang masih kurang sehingga pasien datang terlambat, ataupun kompetensi tenaga kesehatan yang kurang terhadap PGK anak. Hal ini menyebabkan *underdiagnosis* atau *undertreatment* sehingga kasus yang didapatkan pada rumah sakit rujukan tersier lebih banyak stadium lanjut.^{13,14}

Perbandingan laki-laki dan perempuan 2,3: 1 hampir sama dengan penelitian Muhaisen¹⁵ yang melaporkan 2:1. CKiD (Amerika dan Canada)



Gambar 1. Distribusi subjek berdasarkan stadium PGK

Tabel 1. Karakteristik subjek PGK

Variabel	Stadium 1 (n=3)	Stadium 2 (n=2)	Stadium 3 (n=6)	Stadium 4 (n=2)	Stadium 5 (n=13)	Total (n=26)
Usia (tahun)						
Rerata (SB)	9,1 (5,1)	10,3 (3,4)	7,4 (3,6)	10,3 (3,4)	9,4 (4,0)	9,1 (3,8)
Jenis kelamin						
Laki-laki	2	1	3	2	9	18
Perempuan	1	0	3	0	4	8
Status gizi						
Lebih	2	1	3	1	3	9
Baik	1	1	1	1	4	8
Kurang	0	0	1	1	6	8
Buruk	0	0	1	0	0	1
Etiologi						
Glomerular	3	2	1	1	6	13
Non glomerular	0	0	5	1	6	12
Tidak diketahui	0	0	0	0	1	1
Gagal tumbuh	2	1	1	2	8	14
Hipertensi	1	1	3	1	8	14
Estimasi LFG						
Rerata (SB) ml/min/1,73 m ²	169,5(86,7)	83,3 (5,5)	44,8 (9,7)	17,3 (1,1)	7,8 (4,1)	
Anemia (%)	0 (0,0)	1 (3,8)	4 (15,4)	1 (3,8)	13 (50,0)	19 (73,1)
Hemoglobin						
Rerata (SB) (g/dL)	12,7 (1,2)	11,1 (0,3)	10,4 (1,8)	10,7 (2,1)	7,5 (2,1)	
Dislipidemia, (%), n=22	2 (9,1)	2 (9,1)	4 (18,2)	0 (0,0)	11 (50,0)	19 (86,4)
Proteinuria (%)	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	10 (38,5)	18 (69,2)

Tabel 2. Karakteristik kardiomegali berdasarkan jenis pemeriksaan penunjang

Variabel	Stadium 1 (n=3)	Stadium 2 (n=2)	Stadium 3 (n=6)	Stadium 4 (n=2)	Stadium 5 (n=13)	Total (n=26)
Elektrokardiografi (%)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	4 (15,4)
Radiologis (%)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (3,8)	9 (34,6)	12 (46,2)
Ekokardiografi (%)	1 (3,8)	2 (7,7)	1 (3,8)	2 (7,7)	10 (38,5)	(61,5)

Tabel 3. Hubungan stadium PGK dengan struktur geometri ventrikel kiri

Variabel	Stadium 1 (n=3)	Stadium 2 (n=2)	Stadium 3 (n=6)	Stadium 4 (n=2)	Stadium 5 (n=13)	Total (n=26)	p
Struktur geometri*(%)							
Normal	1 (3,8)	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	2 (7,6)	6 (23,1)	0,055
<i>Concentric remodeling</i>	1 (3,8)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)	4 (15,4)	
LVH (%)	1 (3,8)	2 (7,7)	1 (3,8)	2 (7,6)	10 (38,5)	16(61,5)	
LVH konsentrik	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)	5 (19,2)	8(30,8)	
LVH eksentrik	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (3,8)	5 (19,2)	8(30,8)	

*uji Kruskal Wallis

Tabel 4. Hubungan stadium PGK dengan gangguan fungsi ventrikel kiri

Variabel	Stadium 1 (n=3)	Stadium 2 (n=2)	Stadium 3 (n=6)	Stadium 4 (n=2)	Stadium 5 (n=13)	Total (n=26)	p
Gangguan fungsi sistolik, (%), (n=26)*	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	3 (11,5)	4 (15,4)	0,929
Gangguan fungsi diastolik, (%), (n=16)*	1 (6,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	5 (31,2)	9 (56,2)	0,937

*uji Kolmogorov-smirnov

melaporkan hasil laki-laki: perempuan 1,6:1.¹⁶ Gagal tumbuh keseluruhan 53,8%, mayoritas berada pada PGK stadium 4 dan 5, sedangkan data dari CKiD gagal tumbuh hanya 16 % dari keseluruhan pasien PGK dan 28% pada PGK stadium 4 dan 5.¹² Perbedaan hasil yang cukup besar ini, mungkin disebabkan penemuan dan tata laksana yang lebih dini terhadap PGK anak di negara maju dibandingkan dengan di Indonesia. Kasus PGK di negara maju lebih banyak datang pada stadium awal, sedangkan pada penelitian kami terbanyak datang pada stadium lanjut. Kami juga menemukan 53,8% subjek mengalami hipertensi, bahkan sudah ditemukan sejak dari stadium 1. Penelitian oleh CKiD pada PGK anak stadium 2-4, hipertensi sudah ada sejak awal penelitian 54% dan 48% tidak adekuat terkontrol oleh obat antihipertensi.¹² Penelitian oleh NAPRTCS memperlihatkan hipertensi sejak stadium awal 48% dan menetap 50%-75% pada pasien uremia, bahkan pada pasien pasca transplantasi hipertensi masih ditemukan 50%-80%.¹

Kami menemukan 73% subjek dengan anemia, yang telah mulai pada stadium 2 dan 53,8% pada stadium 4 dan 5, sedangkan Furth dkk¹⁷ dari CKiD melaporkan anemia 72% pada pasien PGK stadium 4 dan 5. Anemia lazim mulai ditemukan pada PGK stadium 3. Dislipidemia ditemukan 86,4%, sedangkan prevalensi dislipidemia oleh Wilson dkk¹⁸ (CKiD) 44%. Proteinuria ditemukan 69,2%, sedangkan Noone¹⁹ (2014) melaporkan proteinuria 11,5% pada seluruh PGK, dan 40% pada stadium 4 dan 5. Menurut Ardisino, dikutip dari Noone,¹⁹ semakin berat proteinuria makin cepat fungsi ginjal memburuk dan tidak adanya proteinuria dapat digunakan sebagai prediktor prognosis ginjal pada pasien PGK.¹⁹

Penemuan LVH dengan ekokardiografi adalah 16 dari 26 subjek (61,5%) yang terdiri atas 8 subjek LVH konsentrik dan 8 subjek LVH eksentrik, serta 4 subjek (15,4%) mengalami *concentric remodeling*. Hasil tersebut juga menyatakan kecenderungan makin berat PGK, semakin banyak proporsi yang mengalami LVH, walaupun secara statistik tidak didapatkan perbedaan

bermakna. Hal ini mungkin disebabkan terbatasnya jumlah subjek dan tidak meratanya proporsi subjek pada masing-masing stadium. Kami juga mendapatkan LVH pada PGK stadium I, yaitu 1 orang dari 3 subjek. Mistnefes⁴ merangkum beberapa hasil penelitian tentang kejadian LVH pada PGK stadium 2-4, melaporkan LVH 17%-50%, sedangkan pada pasien dialisis 30%-92%, tetapi tidak ada laporan penemuan LVH pada PGK stadium I. Akan tetapi, Candan,¹⁰ melakukan penelitian PKV subklinis pada pasien sindrom nefrotik resisten steroid dengan LFG normal, melaporkan LVH 19%. Pasien sindrom nefrotik resisten steroid yang memenuhi kriteria PGK stadium 1 juga dijadikan subjek pada penelitian ini. Ternyata, hasilnya pada PGK stadium I sudah ditemukan LVH. Sama dengan hasil penelitian pada Tabel 3, ternyata Mistnefes dkk²⁰ juga melaporkan tidak terdapat hubungan antara LVH dengan stadium PGK.

Menurut Mitsnefes dkk,²⁰ berdasarkan anjuran KDOQI *clinical practice guidelines for CKD in dialysis patient*, pemeriksaan ekokardiografi pada pasien PGK dilakukan 3 bulan setelah inisiasi dialisis.²⁰ Mencarelli⁷ yang juga menemukan LVH pada stadium 2 dan menyarankan pemeriksaan ekokardiografi dilakukan lebih awal, bahkan pada penelitian ini lebih awal lagi karena ditemukan LVH pada PGK stadium 1.

Penyakit ginjal kronik adalah faktor risiko PKV karena terjadi peningkatan *preload* akibat retensi cairan, anemia dan hipertensi serta terjadi peningkatan *after load* akibat inflamasi kronis, deregulasi kalsium/ fosfat sehingga terjadi progresivitas LVH yang berhubungan dengan disfungsi diastolik dan sistolik. Pada penelitian kami, 9 dari 16 (56%) subjek mengalami disfungsi diastolik yang sebagian besar ditemukan pada PGK stadium 5, walaupun sudah ditemukan pada PGK stadium 1.

Adanya faktor risiko kardiovaskular multipel, seperti LFG, hipertensi, anemia, dan dislipidemia, bahkan proteinuria mungkin berpengaruh terhadap kejadian LVH. Dibutuhkan jumlah subjek lebih banyak bila ingin mengetahui faktor risiko yang

berpengaruh dan hubungan kausalitas yang terjadi.

Kesimpulan

Pada PGK stadium 1 sudah didapatkan LVH dan disfungsi diastolik. Terdapat kecenderungan makin tinggi stadium PGK makin banyak proporsi kejadian LVH, walaupun tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara stadium PGK dengan disfungsi diastolik dan disfungsi sistolik. Untuk tata laksana PGK anak lebih baik dianjurkan ekokardiografi sejak stadium awal dan dijadikan standar pada pemantauan pasien PGK anak. Dianjurkan untuk penelitian kohort multisenter untuk mengetahui hubungan kausalitas dan faktor risiko yang berperan.

Daftar pustaka

1. Eddy A. Pathophysiology of progressive renal disease. Dalam: Avner ED, Harmon WI, Niaudet P, Yashikawa N, penyunting. *Pediatric nephrology*. Edisi ke-6. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.h.1631-59.
2. Hogg RJ, Furth S, Lemkey KV, dkk. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111:1416-21.
3. Bagga A, Sinha A, Gulati A. Chronic kidney disease and hypertension: principle management. Dalam: Bagga A, Sinha A, Gulati A, penyunting. *Protocols in Pediatric Nephrology*. New Delhi: CBS Publishers & Distributors; 2013.h.186
4. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:578-85.
5. Harambat J, Straken KJV, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-73.
6. Dogan CS, Akman S, Simsek A. Assessment of left ventricular function by tissue Doppler echocardiography in pediatric chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015;1-6.
7. Mencarelli F, Fabi M, Corazi V. Left ventricular mass and cardiac function in a population of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;29:893-900.
8. Kupferman JC, Friedman LA, Cox C. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:167-74.
9. Prasetyo RV, Kurniawan Y, Kamaya IDAAS. Risk factor for cardiomyopathy in children with chronic kidney disease at Dr. Soetomo Hospital Surabaya Indonesia. Naskah lengkap pada World Congress of Nephrology, Maret 13-17. 2015; Cape Town, South Africa.
10. Candan C, Canpolat N, Gokalp S. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:95-102.
11. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:5-156.
12. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009;54:345-60.
13. Pardede SO, Chunnaedy S. Penyakit ginjal kronik pada anak. *Sari Pediatri* 2009;11:199-203.
14. Sukandar E. Gagal ginjal kronik dan terminal. Dalam: *Gagal ginjal dan panduan terapi dialysis*. Edisi ke-1. Pusat Informasi Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNPAD/RSHS Bandung; 2006.h.42-96
15. Muhaisen RM. Risk factors of cardiovascular disease among children with chronic kidney disease in Gaza strip. Disertasi. Gaza; The Islamic University-Gaza; 2009.
16. Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:549-54.
17. Furth SL, Abraham AG, Fluker JJ. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2132-140.
18. Wilson AC, Schneider MF, Cox C. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2759-65.
19. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease:a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 2014;29:771-84.
20. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:137-44.