

NEFROTİK SENDROMLU 141 ÇOCUK OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Harun PERU¹, Cüneyt KARAGÖL², Ahmet Midhat ELMACI¹, Fatih KARA³

¹Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,

²Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

³Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İstatistik Koordinatörü, KONYA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada retrospektif olarak nefrotik sendromlu (NS) olgularımızın yaş, cinsiyet, etyolojik dağılım, steroide yanıt ve prognoz yönünden bulguları, ülkemiz verileri ve literatür bulguları ile karşılaştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde Ocak 2000 - Aralık 2006 tarihleri arasında izlenen 141 NS'lu olgu değerlendirildi. Etiyolojilerine göre primer ve sekonder NS olarak sınıflandırılarak, olguların klinik ve laboratuvar bulguları incelendi.

Bulgular: Olguların 83'ü (%59) erkek, 58'i (%41) kız (erkek/kız oranı 1.44) olup yaş ortancası 9 yıl (0.3-18.5) idi. Olguların 115'inde (%81.5) primer, 26'sında (%18.5) sekonder NS saptandı. Primer NS olgularının 67'si erkek, 48'i kız olup yaş ortancası 8 yıl (0.3-18) iken; sekonder NS olgularının 16'sı erkek, 10'u kız ve yaş ortancası 14 yıl (7.5-18.5) idi. Primer NS'lu olguların %76.5'i steroide yanıtli, %22.6'sı steroide dirençli idi. Oniki olguda steroide bağımlılık saptandı. Steroide yanıtli primer NS olgularımızda %64.8 oranında relaps geliştiği tespit edildi. Olguların %3.4'ünde sık relaps, %61.3'ünde seyrek relaps gözlemlendi. Primer NS'lu 31 olguda en sık histopatolojik tanı mezangioproliferatif glomerulonefrit (%45), sekonder NS'lu 26 olguda ise Henoch-Schonlein purpurası nefriti (%53.8) idi. Sonuç olarak, primer NS sıklığının ve steroide yanıt oranlarının literatürdeki verilerle benzer olduğu görüldü. Sık relaps oranımız ise diğer çalışmalara göre daha düşük saptandı. **Sonuç:** Çocukluk çağındaki NS olgularına ait bölgesel, ulusal ya da ırksal farklılıkların altında yatan sebeplerin ortaya konulması için büyük hasta gruplarını kapsayan çok merkezli ve kontrollü çalışmaların yapılmasının faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, nefrotik sendrom, relaps, remisyon

Selçuk Tıp Derg 2008; 25: 23-29

SUMMARY

THE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 141 CHILDREN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME

Aim: In this retrospective study, our patients with nephrotic syndrome (NS) were evaluated according to age, sex, etiology, response to steroid, prognosis, and compared with national data and the literature. **Material and method:** 141 children with nephrotic syndrome (NS) who admitted to the

Haberleşme Adresi : **Dr. Harun PERU**

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, 42080, Meram-KONYA

e-posta: harunperu@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 21.11.2007

Yayına Kabul Tarihi: 20.02.2008

Department of Pediatric Nephrology of Selçuk University between January 2000 and December 2006 were assessed. Patients were classified into two groups according to etiology as primary and secondary NS. **Results:** 59% of the patients were male and 41% of them were female. Male/female ratio was 1.44, and median age was 9 (0.3-18.5) years. It is observed that 81.5% of the cases had primary and 18.5% had secondary NS. 67 of the patients with primary NS were male and 48 of them were female. Median age was 8 (0.3-18) years. 16 of the patients with secondary NS were male and 10 of them were female. Median age was 14 (7.5-18.5) years. Of patients with primary NS, 76.5% had steroid-responsive, and 22.6% steroide resistant. %64.8 of the patients with steroid responsive NS developed one and more relapses. Percentage of rare and frequent relapses were 3.4% and 61.3%, respectively. Our results showed that mesangioproliferative glomerulonephritis (MesPGN) was the most common histopathologic diagnosis, 15 (45%) of the 31 biopsied patients with primary NS were found to have MesPGN. Henoch Schonlein purpura nephritis was diagnosed in 14 (53.8%) patients and it was the most common cause of secondary NS. As a result, NS frequency and response to rate of steroid therapy are similar to present literature finding. However, frequent relaps ratio was lower than the others studies. **Conclusion:** We think that further research including more patients population and multiple center and control studies to investigate NS events to reveal causes of concerning with regional, national or race differences at the childhood period is warranted.

Key words: Children, nephrotic syndrome, relaps, remission

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinüri, hipotalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem ile seyreden bir klinik tablodur (1,2). Sadece böbreğin veya sistemik bir hastalıkta böbreğin tutulmuş olmasına göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Çocukluk çağında NS yaklaşık %90 primer glomerüler hastalıklara, %10 ise diğer sistemik hastalıklara sekonder gelişmektedir (1). Glomerulonefritlerin histolojik tipleri coğrafi yerleşim, etnisite ve yaş grubuna bağlı olarak farklılık göstermektedir (2-5). Ülkemizden yayınlanan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir (6-10). Şimdiye kadar Konya ili ve çevresine ait çocukluk çağı NS'u ile ilgili verilerin bulunmaması nedeniyle diğer bölgelerle bir farklılığın bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada 2000-2006 yılları arasında Çocuk Nefroloji Kliniği'ne başvuran ve NS tanısı alan hastaların yaş, cins, etyolojik dağılım, steroide yanıt ve prognoz yönünden bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler literatür ışığında yorumlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde Ocak 2000 ile Aralık 2006 tarihleri arasında tanı

alan ve takip edilen 141 NS hastası dahil edildi. Hastalığın tanısında Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nca (ISKDC) kabul edilen NS tanı kriterleri kullanıldı (11). Bu kriterler; masif proteinüri (40 mg/m²/saat veya 50-100 mg/kg/gün olması), hipotalbüminemi (2.5 gr/dl), ödem ve hiperkolesterolemi (250 mg/dl) şeklindedir. Bu kriterlere uyarak NS tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaş, cins, etyolojik dağılım, steroide yanıt ve prognoz yönünden bulguları değerlendirilerek, ülkemiz verileri ve literatür bulguları ile karşılaştırıldı. Etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder NS olarak sınıflandırılarak olguların klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Primer NS'lu olgularda kompletan 3 normal düzeylerde, makroskopik hematürisi ve hipertansiyonu yok ise 1-8 yaş arasındaki tüm olgularda böbrek biyopsisi yapılmadan konvansiyonel dozda steroid tedavisi (prednizolon, 2mg/kg/gün ve 2 ya da 3 bölünmüş dozda) başlanmıştı. Yaşları bir yıldan küçük veya 8 yaş ve üzerinde olan ve sekonder NS olguların hepsine ultrason eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapılarak histopatolojik durumlarına göre tedavi protokolü başlanmıştı. İlk 4 haftalık steroid tedavisi-

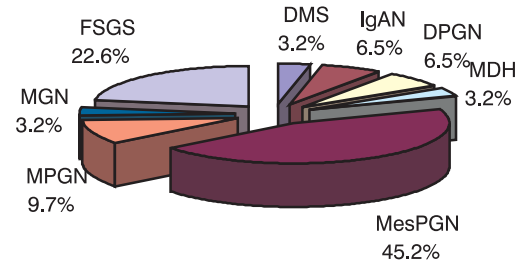
ne yanıt alınamayan hastalar steroide dirençli olarak kabul edilmişti. Steroide yanıtli hastalardan ilk 6 ayda 2 ve daha fazla, bir yılda ise 4 ve daha fazla relaps görülen hastalar sık relaps olarak kabul edildi. Ayrıca olgularımızın son kontrollerindeki laboratuvar ve klinik parametrelerine göre remisyonunda olma ve tedavi alma durumları belirlendi. Prognoz yönünden kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve ölüm oranları da tespit edildi. Nefrotik sendromlu hastaların klinik tanı ve seyrinde sıklıkla kullanılan tanımlamalar Tablo 1'de açıklanmıştır (12).

Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak özetlendi. Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U ve ki kare testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

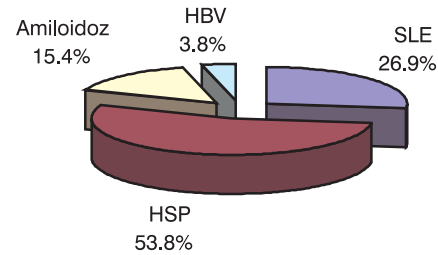
BULGULAR

Olguların 83'ü (%59) erkek, 58'i (%41) kız (erkek/kız oranı 1.44) olup yaş ortancası 9 yıl (0.3-18.5) idi. Olgularımızın 115'inde (%81.5) primer (idiyopatik) 26'sında (%18.5) sekonder NS saptandı. Primer NS olgularının 67'si erkek 48'i kız olup yaş ortancası 8 yıl (0.3-18) iken sekonder NS olgularının 16'sı erkek 10'u kız ve yaş ortancası 14 yıl (7.5-18.5) idi. Primer ve sekonder olgularda cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunmaz iken ($p=0.8$); yaş ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Tanı yaşları ve takip süreleri ortancası sırası ile primer NS'li olgularda 3 yıl (0.1-16), 2.5 yıl (0.2-15); sekonder NS'li olgularda ise 11.3 yıl (6-17) ve 1.5 yıl (0.5-7) olarak bulundu. Primer ve sekonder NS tanılarına göre olguların tanı yaşları ve takip süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$, $p=0.015$).

Primer NS'lu 31 (%27) olguya böbrek biyopsisi yapılırken sekonder NS olguların ise tamamına biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılan primer olguların sıklık sırasına göre histopatolojik tanıları; 1 olguda (%3.2) diffuz mezanjijyal skleroz (DMS), 2 olguda (%6.5) IgA nefropatisi (IgAN), 2 olguda (%6.5) diffuz proliferatif glomerulonefrit (DPGN), 1 olguda (%3.2) minimal değişiklik hastalığı (MDH), 14 olguda (%45.2) mezangioproliferatif glomerulonefrit



Şekil 1: Primer nefrotik sendrom olgularının tanıları ve yüzdeleri



Şekil 2: Sekonder nefrotik sendrom olgularının tanıları ve yüzdeleri

(MezPGN), 3 olguda (%9.7) membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), 1 olguda (%3.2) membranöz glomerulonefrit (MGN) ve 7 olguda (%22.6) fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) olarak saptandı (Grafik 1). SYNS'lu 9 olguya böbrek biyopsisi yapıldı Bu olguların 2'sinde DPGN, 1'inde MDH, 5'inde MezPGN ve 1'inde de MPGN tanısı mevcuttu.

Biyopsi yapılan sekonder NS'lu olguların sıklık sırasına göre histopatolojik tanıları; 7 olguda (%26.9) sistemik lupus eritematosus (SLE) nefriti, 14 olguda (%53.8) Henoch-Schonlein purpurası (HSP) nefriti, 4 olguda (%15.4) ailevi Akdeniz ateşine (AAA) bağlı amiloidoz, 1 olguda (%3.8) hepatit B'ye bağlı glomerulopati olarak saptandı (Grafik 2). SLE nefritli hastaların histopatolojik evrelere göre dağılımları 2 olguda evre 2, 2 olguda evre 3 ve 3 olguda evre 4 idi. HSP nefritli hastalarda ise 4 olguda evre 2, 8 olguda evre 3, 1 olguda evre 4 ve 1 olguda evre 5 histopatoloji mev-

Tablo 1. Nefrotik sendromlu hastaların klinik tanı ve seyrinde sıklıkla ifade edilen tanımlamalar

Remisyon:	- Üç gün arka-arkaya, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin (-)/eser bulunması veya idrar proteininin < 4mg/m ² /saat veya protein/kreatinin oranının <0.2 olmasıdır
Relaps:	- Daha önce remisyonunda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya >(+)3 protein çıkması veya idrar proteininin >40mg/m ² /saat veya 1gr/m ² /gün bulunması veya protein/kreatinin oranının >2.0 olmasıdır.
Sık relaps:	- Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada , ilk 6 aylık izlemde en az 2 relaps gözlenmesi veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az 4 relaps gözlenmesidir.
Steroid bağımlı:	- Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumudur
Steroide dirençli:	- Dört haftalık düzenli ve tam doz (2mg/kg/gün veya 60mg/m ² /gün) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi durumudur

Tablo 2. Steroide yanıtı ve dirençli primer nefrotik sendromlu olguların aldığı tedaviler

İmmünesupresif ilaçlar	Primer SSNS (n:88)	Primer SRNS (n:26)
Prednizolon	88	26
Pulse metilprednizolon	3	18
Siklofosfamid	12	21
Siklosporin-A	1	7
Azothiopurin	1	3
Klorambusil	-	1
Mikofenolat mofetil	1	6

cuttu.

Primer NS'lu olguların 88'i (%76.5) steroide yanıtı, 26'sı (%22.6) steroide dirençli ve 1 olgu ise (%0.8) Fin tipi konjenital NS olgusu idi. Steroide yanıtı nefrotik sendromlu (SYNS) 73 olgu, 6 aydan daha uzun bir süredir tedavisiz olarak remisyonunda izlenmekte olup geriye kalan 15 olgu halen steroid tedavisi almaktadır. Steroide dirençli nefrotik sendromlu (SRNS) olgulardan 22'sine ultrasonografi eşliğinde kapalı perkütan böbrek biyopsisi yapıldı. Dört olguda ise ebeveyn rızası alınmadığı için biyopsi yapılamadı. Bu olguların histopatolojik tanıları; 1 olguda DMS, 2 olguda IgAN, 9 olguda MezPGN, 2 olguda MPGN, 1

olguda MGN ve 7 olguda FSGS olarak saptandı.

SYNS'lu olgularımızda %64.8 (57 olguda) oranında relaps geliştiği tespit edildi. Relaps görülen olguların %3.4'ü sık relaps, %61.3 seyrek relaps idi. SYNS'lu olguların 12'sinde steroide bağımlılık sebebi ile steroid dışı immünesupresif ilaçlar [siklofosfamid (12 olguda), siklosporin-A, azathiopürin ve mikofenolat mofetil (1'er olguda)] kullanıldı. Steroide yanıtı ve dirençli primer NS olgularının aldıkları immünesupresif tedaviler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Primer NS olgularımızdan DMS ve FSGS tanı-

lı 2 olguda KBY gelişti. Her iki hastamızda hemodiyaliz ile renal replasman tedavisi almakta iken yaşamlarını yitirdi. Steroid ile tedavi edilen sekonder NS'lu 21 olgudan 7'si steroide yanıtı iken, 14'ü steroide dirençli idi. Hastaların sadece 15'inde klinik remisyon sağlanırken 5 hastanın tedavisi (2 HSPN, 3 SLE nefriti) halen devam etmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu olan ve remisyonda olmayan SLE nefritli bir olgumuz tedavi altındayken yaşamını yitirdi. Sekonder NS olgularında izlem boyunca serum kreatinin değerleri normal sınırlardaydı.

TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda NS, sıklıkla etyopatogenezi tam olarak anlaşılamayan ve yalnız böbrekteki bozukluklarla karakterize primer bir tablodur. Sekonder NS olarak gruplandırığımız hastalıklar ise (sistemik lupus eritematosus, amiloidoz, enfeksiyonlar, diyabet, toksinler, malign hastalıklar, vaskülitler, kollagen doku hastalıkları) daha nadir gözlenir. Ülkemizde ya da yurt dışı verilerinde bilinen en önemli NS sebepleri çocukluk çağlarında primer iken, erişkinde sekonder hastalıklara bağlı görülmektedir. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalığı Çalışma Komitesi (ISKDC), NS'un sınıflandırılmasında %76.4'ini MDH olarak bildirmiştir (11). White ve arkadaşlarının çalışmasında nefrotik sendromlu hastaların %88'inde MDH rapor edilmiştir (13).

Hacettepe Üniversitesinin çocukluk çağına ait nefrotik sendrom olgularında %65.5 primer, %34.5 sekonder NS oranları (14); Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yapılan benzer bir çalışmada ise %77.8 primer, %17.4 sekonder NS bildirilmiştir (6). Olgularımızın 115'inde (%81.5) primer, 26'sında (%18.5) sekonder NS saptandı. Sonuçlarımız Samsun Üniversitesi'nin verileri ile benzerlik göstermekteydi. Çalışmamızda primer NS olgularında en sık histopatoloji, 14 olgu ile (%45.2) MezPGN idi. Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda MezPGN sıklığı %2.6 ile %23 arasında değişmektedir (6,14-17). Yurt dışındaki yayınlarda ise MezPGN sıklığı %16-50 arasında değişmektedir (18,19).

Glomerulonefritik hastalıklar yaş, coğrafi ve ırksal farklılıklar göstermektedir. Özkaya ve ark.(9) primer glomerulonefritli 392 olgu yaş ortalaması 4.6 yıl, Öner ve ark. (20) 133 olguda 3.9 yıl ve Karagüzel ve ark. ise (17) 40 olguda 5.2 yıl idi. Çalışmamızdaki primer nefrotik sendromlu olguların tanı yaşı ortalaması 3 yıl olup diğer çalışmalara göre daha küçük yaş ortalamasına sahipti. Çalışmamızda sekonder NS hastalar anlamlı olarak daha ileri yaş ortalamasına (11.3 yaş) sahipti. Bu beklenen bir bulgu idi. Çünkü HSP-nefriti, SLE-nefriti ve FMF-amiloidozu tanılarında çocukluk döneminde adölesan yaş grubunda daha sıklıkla rastlanmaktadır (21-23).

Etnik yapının histopatolojik farklılıkta ve immun supresif tedaviye olan cevapta etkin olduğu bilinmektedir. Nitekim Latin Amerikalılarda ve siyah ırkta beyazlara göre steroide dirençli NS olasılığı daha fazladır (24). Hastalığın başlangıç yaşında histopatolojinin önemli etkisi olduğu bir gerçektir. Beş yaşından daha genç çocuklarda MDH %70 iken Adölesan çocuklarda bu oran %20-30 oranında görülmektedir (25). MDH en sık primer NS sebebi olduğu bilinmesine rağmen son yıllarda FSGS insidansının arttığına dair yayınlar mevcuttur (26,27). Özkaya ve ark. (9) 392 çocukluk çağı primer glomerulonefrit olgusunda biyopsi yapılan 112 çocukta en sık %34 ile MPGN ve 2. sıklıkta %23 ile FSGS saptamışlardır. Van ve ark. (6) 93 olguluk serisinde de en sık MPGN (%33.3) saptanmış iken çalışmamızda ise en sık MezPGN bulunmuştur. Kumar ve ark. (28) primer NS'lu 290 çocukta FSGS %38, MDH %32, MPGN %15 ve MezPGN %11 olarak bildirilmiştir. FSGS çocukların %80'inde 6 yaşın altında görülmekte ve erkek/kız oranı 2-3/1'dir (29). Özkaya ve ark. (9) FSGS'nin 6 yaş üzerinde daha sıklıkla rastlandığına işaret ederken çalışmamızda FSGS'li tüm olgular 6 yaşın altında olup erkek/kız oranı 1.3 idi.

Steroid yanıtı NS'lu olguların %60-80'inde relaps gözlenmekte ve bunlarında yaklaşık %60'ında 5 ya da daha fazla relaps olmaktadır. Beş yaşından daha ileri yaşta hastalık tanısı olanlar, steroid tedavisinin 7-9. günün-

de steroide yanıt verenler, hematürisi olmayanlar ve erkek olgularda relaps sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (30-33). Van ve ark. (6) relaps sıklığını %51, sık relaps sıklığını %10.7; İnalhan ve ark. (10) ise sık relaps sıklığını %28.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda %64.8 oranında relaps, %5.2 sık relaps belirlendi.

Kliniğimizde takip edilen 141 nefrotik sendrom olgusunda primer NS sıklığının ve steroide yanıt oranlarının literatürdeki veriler-

le benzer olduğu görülmektedir. Sık relaps oranımız ise diğer çalışmalara göre daha düşük saptandı. Biyopsili primer NS olgularında en sık histopatoloji MezPGN, sekonder NS olgularında HSP-nefriti idi. Sonuç olarak, çocukluk çağındaki NS olgularına ait bölgesel veya ulusal ya da ırksal farklılıkların altında yatan sebeplerin ortaya konulması için büyük hasta gruplarını kapsayan çok merkezli ve kontrollü çalışmaların yapılmasının faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mc Enery PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1982; 89:875-94
2. Glascock RS, Bennet CM, Cohen AH. Primary glomerular diseases. In: Brenner DG, Rector FC (eds): *The Kidney*. Philadelphia. Wb Saunders Co. 1991;1212-53
3. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60:1014-7
4. Srivastava RN, Mayekar G, Anand R, Choudhry VP, Ghai OP, Tandon HD. Nephrotic syndrome in Indian children. *Arch Dis Child* 1975;50:626-30.
5. Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L. Clinicopathological features of the nephrotic syndrome in South African children. *QJM* 1979;48:77-91.
6. Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Küçükoduk Ş. Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi. *O.M.Ü Tıp Dergisi* 2001;18(2):71-9.
7. Daniş R, Özmen Ş, Parmaksız E, Yazanel O. Nefrotik sendromlu 84 olgunun retrospektif analizi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14(3):119-22
8. Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ÖN, Apaydın S, Pekpak M, Ataman R ve ark. Primer glomerülofritli olgularımızın özellikleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10(4):249-53.
9. Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçınkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int* 2004;46 436-8
10. İnalhan M, Sümer B, Seren LP, Akarçay S, Sabuncu T, İnan S. Nefrotik sendromlu olgularımızın klinik seyir ve tedaviye cevaplarının değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri* 1997;8:1-4
11. Internationale Study of Kidney Disease in Children; prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis, *Kidney Int* 1978;13:159-65
12. Abeyagunawardena AS. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2005;72(9):763-9.
13. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathologic study of nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1970;1:353
14. Başkaya C. Çocukluk çağında primer nefrotik sendrom: 219 vakanın klinik ve patolojik özelliklerinin dökümü, Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı. Ankara, 1987
15. Güllülü M, Tinaztepe K, Yurtkuran M. 81 Nefrotik sendrom olgusunda renal histopatolojik bulgular. VIII. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, İstanbul, 1991, özet kitabı 2.
16. Şirin A, Emre S, Tanman F. Nefrotik çocuklarda etyoloji (607 vakanın retrospektif incelenmesi). X. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Bursa, 1993, özet kitabı 70.
17. Karagüzel G, Mocan H, Aynacı M. Doğu Karadeniz bölgesinde çocukluk çağında nefrotik sendrom. XXXVIII. Milli Pediatri Kongresi, Trabzon, 1994, özet kitabı 31.
18. Mattoo TK. Pediatric Nephrology in the Arabian Peninsula. In: Holliday MA, Barrat MT, Avner ED (eds): *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;1436-7.
19. Thirakhupt P. Around the world (Thailand). In: Holliday MA, Barrat MT, Avner ED (eds): *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;1444-5

20. Öner A, Demircan G, Bülbül M. Pediatrik nefrotik sendrom vakalarının retrospektif olarak incelenmesi. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Samsun 1994, özet kitabı 98.
21. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:143-53
22. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11
23. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):612-8
24. Eddy AA, Simons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
25. Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastri A, Kytinski S et al. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:105-7
26. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:393-7.
27. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55:1885-90
28. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):657-60
29. Barrat M, Godfrey C. Minimal change nephrotic syndrome nad focal segmental glomerulosclerosis. In: Holliday MA, Barrat MT, Avner ED (eds): *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993; 767-87
30. Kabuki N, Okugawa T, Hayawaka H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:467-70
31. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000;105:492-5
32. Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1049-52
33. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 543-56.