

Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunda İndüksiyon Steroid Dozunun Klinik Seyire Etkileri

Effects of Induction Steroid Dosing on Clinical Course in Childhood Nephrotic Syndrome

1Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji, Kayseri,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Sibel YEL: Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve
Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk
Nefroloji, Kayseri, Türkiye

E-mail: drsibelyel@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 12.10.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):411-420

Sibel Yel (0000-0001-8946-0481)¹, Neslihan Gunay (0000-0002-0995-8501)¹, Ayşe Seda Pınarbaşı (0000-0002-2443-4378)¹, Aynur Gencer Balaban (0000-0002-1984-1091)¹, İsmail Dursun (0000-0002-0191-4344)¹, Muammer Hakan Poyrazoglu (0000-0003-4783-4339)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı nefrotik sendromunda (NS) indüksiyon tedavisinde kullanılan steroid tedavisinin ideal dozu ve tedavi süresi tartışmalıdır. Yakın zamandaki veriler ile steroid tedavi süresini arttırmanın faydası gösterilmemiştir. Bu çalışma kümülatif indüksiyon steroid doz değişikliklerinin klinik seyire etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu geriye dönük çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinden (1982-2018) 88 NS hastası dahil edildi. Sekonder NS nedenleri, tanı sırasında bir yaş altında olma ve steroid direnci dahil edilmeme kriterleri idi. Kümülatif indüksiyon steroid dozları araştırıldı ve doz çeyrek sınırları belirlendi. İzlem boyunca toplam relaps sayıları, ilk relapsa kadar geçen süre ve steroid dışı immünsüpresif kullanımları klinik seyirdeki değişkenler olarak belirlendi. Bu klinik değişkenler kullanılarak her bir doz çeyrek sınırının altı ve üstünde doz alan hastalardaki klinik seyir karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kümülatif steroid doz dağılımları 1. çeyrek, ortanca ve 3. çeyrek için sırasıyla 2300, 2800 ve 3300 mg/m² idi. Relaps durumu ve diğer klinik seyir değişkenleri için çeyrek doz sınırlarının altı ve üstü arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Relaps oranı ve klinik seyir kümülatif başlangıç doz rejiminden etkilenmemektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, nefrotik sendrom, kümülatif doz, steroid

ABSTRACT

INTRODUCTION: The optimum dose and duration of steroid therapy for childhood nephrotic syndrome (NS) is controversial. No benefit of increasing the duration of steroid has been shown by recent data. This study was aimed to determine the effects of the dose differences of cumulative induction steroid therapy on the clinical course of NS.

MATERIALS and METHODS: This retrospective study included 88 NS patients from Erciyes University Pediatric Nephrology Clinic (1982-2018). Causes of secondary NS, age <1 year at diagnosis, and steroid resistance were exclusion criteria. Cumulative induction steroid dose was explored, and dosing quartiles were determined. Total relapses during follow up, time to first relapse and medication with steroid-sparing agent were determined as the parameters for clinical course. Outcomes above and below each quartile were compared using these clinical parameters.

RESULTS: Cumulative steroid dose was distributed with 1 st quartile, median and 3rd quartile doses of 2300, 2800, and 3300 mg/m², respectively. Relapsing outcomes and other clinical parameters lacked statistical difference above and below each quartile dosing (p>0,05).

CONCLUSIONS: The relapsing rate and clinical outcome are not affected by the cumulative initial steroid dose regimen.

Key words: Childhood, nephrotic syndrome, cumulative dose, steroid

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) 16 yaş altı çocuklarda 100.000'de 2-4.7 insidansa sahip bir hastalıktır(1,2). İdiopatik NS' lu çocukların % 80'i minimal değişiklik hastalığına sahiptir ve oral steroid tedavisi ile hastaların % 90'ında tam remisyon sağlanır. Bununla birlikte ilk remisyondan sonra hastaların %80'inde relaps gelişir. Relaps olan çocukların en az yarısında da sık relaps veya steroid bağımlılığı görülür(2).

Nefrotik sendromun başlangıç tedavisinde kullanılacak optimal steroid dozu ile ilgili araştırmalar yıllardır devam etmektedir Yüksek doz steroid kullanımı hastalık kontrolünü sağlasa da pek çok toksisitenin gelişmesine neden olabilmektedir. Dozun düşük tutulması ise hastalık seyriinde daha erken ve sık relapsların gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle hastaları steroid toksisitesinden korurken relaps riskini de artırmayacak ideal kümülatif doz ile ilgili çalışmalar günümüzün popüler konusu olmakla birlikte, bu dozun ne olduğu halen bilinmemektedir (3,4,5).

2012'de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanan rehber ile başlangıç steroid dozu 60 mg/m² 4-6 hafta olarak standardize edilmiş, sonrasında ise dozun gündenazaltılması ve 2-5 ayda kesilmesi önerilmiştir (6). Başlangıç dozu standardize edilmiş olsa da idame tedavinin tamamlanmasında yerel uygulama farklılıkları vardır (7).

Bu çalışma kendi merkezimizde 1980'den beri takip edilen nefrotik sendrom hastalarında tedavide kullanılan kümülatif steroid dozunun belirlenerek hastalık seyri üzerine etkisi araştırmak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmış olup, hasta bilgileri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk nefroloji kliniği hasta arşivinde yer alan dosyalardan elde edilmiştir. Yerel etik kurul kararı alınmıştır.

Çalışmamızda 1980-2018 tarihleri arasında, 1-18 yaş aralığında merkezimizde idopatik NS tanısı alan, ilk tedavisi merkezimizde başlanan ve en az iki yıl süre ile merkezimizde takibine devam edilen hastaların kayıtları incelenmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: [1] 1-18 yaş aralığında tanı almış olma ve halen 18 yaş altında olma, [2] 1980-2018 aralığında yeni başlayan idopatik nefrotik sendrom [3] NS tanı kriterlerini tam karşılaması; ödem, nefrotik düzeyde proteinüri (idrarda dipstikte $\geq 3+$ protein veya >40 mg/m²/saat proteinüri), hipoalbuminemi ($< 2,5$ g/dl) (3) böbrek biyopsisi yapılmış ise minimal değişiklik hastalığı ile uyumlu olması, [4] tanı sonrası en az iki yıl süreyle düzenli takibinin olması olarak belirlendi. Dahil edilmeme kriterleri: [1] ilk tedavinin başka merkezde uygulanmış olması [2] daha önceden böbrek hastalığı olması [3] sekonder nefrotik sendrom olması veya biyopside minimal değişiklik hastalığı dışı bulgular olması [4] steroid başlangıç tedavisi ile tam remisyona sağlanamaması [5] yetersiz klinik bilgi [6] başlangıç indüksiyon tedavisi tamamlanmadan relaps olan hastalar olarak belirlendi

İndüksiyon dozu; yeni tanı alan hastada başlangıç tanısından itibaren günlük veya gūnaşırı dozlar şeklinde verilen ilk tur prednizolon tedavisi, kümülatif indüksiyon dozu ise alınan toplam prednizolon dozunun miligram (mg) olarak toplam vūcut yüzey alanına bölünmesi (mg/m²) olarak tanımlandı (2). Kümülatif indüksiyon prednizolon dozu hastaların tanı anındaki boya göre ideal vūcut ağırlıkları kullanılarak hesaplandı (8). Çalışmaya alınan hastaların kümülatif indüksiyon dozu hesaplandıktan sonra doz dağılımlarının dört çeyreğe bölünmesi ile farklı dozda ilaç alan gruplar oluşturularak grupların klinik özelliklerinin ayrıntılı karşılaştırılması planlandı. Bu amaçla hastaların klinik seyirde ilk relapsa kadar geçen süreleri (ay olarak), toplam relaps sayısı, sık relaps özelliği olup olmaması, steroid bağımlılığı, steroid dışı immunsupresif tedavi alıp almadığı kayıtlardan elde edildi. Gruplar; sık relaps oranı, ilk relapsa kadar geçen süre ve steroid dışı diğer immunsüpresif kullanımı oranı açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile belirlendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi ve Anova testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kategorik veri analizleri Pierson ki-kare testi ile yapıldı, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

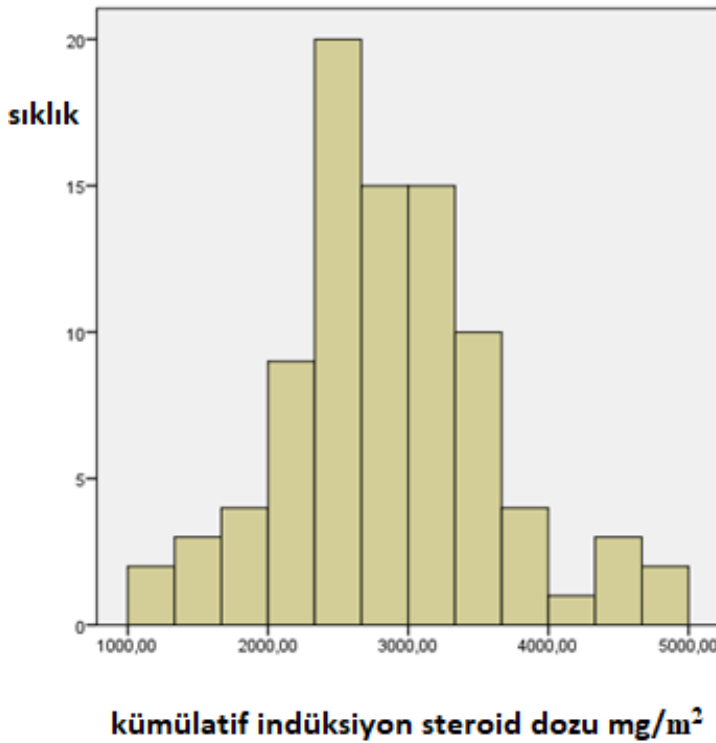
Çalışmaya 88 idiopatik NS hastası dahil edildi. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

| | |
|--|---------------|
| Hasta sayısı | 88 |
| Cinsiyet (K:E) (n/n) | 34:54 |
| Tanı yaşı (yıl) | 3,4 (2,5-5,4) |
| Takip süresi (yıl) | 6 (3,1-10) |
| İndüksiyon dozu (mg/m ²) | 2852±740,7 |
| İndüksiyonun verilme süresi(gün) | 140 (112-165) |
| Relaps sayısı | 3 (0,25-6) |
| İlk relaps süresi (ay) | 4 (0-10) |
| Sık relaps (n/n) (%) | 10/88 (11,4) |
| Steroid bağımlı (n/n) (%) | 21/88 (23,8) |
| Steroid dışı diğer Immunsüpresif kullanımı (n/n) (%) | 28/88 (31,8) |
| Relaps gelişmeme (n/n) (%) | 22/88 (25) |
| <i>K:E=Kız:Erkek Veriler n/N(%) ve median (25. -75.p) olarak ifade edilmiştir.</i> | |

Hastaların % 61.4'ü erkek cinsiyette olup ortalanca tanı yaşı 3.4 yıl idi. Tanı anından itibaren olguların aldıkları kümülatif indüksiyon prednisolon dozu 2806 mg/m² olarak hesaplandı. Ortanca steroid alma süreleri 140 gün, ortalanca izlem süresi 6 yıl idi. Takiplerde ortalanca relaps sayısı 3 iken indüksiyonun tamamlanmasından sonra ilk relapsa kadar geçen ortalanca süre 4 ay olarak bulundu. Seksen sekiz hastanın 22'sinde (%25) hiç relaps görülmez iken 66 hastada en az bir relaps geliştiği tespit edildi. Hastaların %11.4'ünde sık relaps, %23.9'ünde ise steroid bağımlı NS geliştiği görüldü.

Hasta grubunun aldığı kümülatif indüksiyon prednisolon dozlarının normal dağılım gösterdiği Shapiro-Wilk testiyle doğrulandı (p=0,338) (Şekil 1). Ortalama doz 2806 ±740,77 mg/m², uygulanan minimum ve maximum dozlar 1061 ve 4730 mg/m² idi. Birinci, ikinci ve üçüncü çeyrek dozlar sırasıyla yaklaşık 2300, 2800 ve 3300 mg/m² olarak hesaplandı.



Şekil 1. Kümülatif indüksiyon prednisolon doz dağılımı

Doz aralığı için elde edilen değerlere göre hastalar dört gruba ayrıldığında, bu gruplar arasında tanı yaşı, takip süreleri, ilk relapsa kadar geçen süre ve relaps sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. (p>0,5) (tablo II).

Klinik takipte sık relaps, steroid bağımlı ve sık olmayan relaps özelliği gösterme durumları açısından hastalar karşılaştırıldığında çeyrek doz aralığı grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,63) (Pierson ki-kare testi) (tablo II).

Tablo II: Kümülatif indüksiyon prednisolon doz aralıklarında hasta klinik özellikleri

| | İndüksiyon doz aralıkları | | | | p |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| | <2300 mg/m ² n=16 | 2300-2800 mg/m ² n=27 | 2800-3300 mg/m ² n=37 | >3300 mg/m ² n=8 | |
| Tanı yaşı | 2,6 (1,5-6,6) | 3,2 (2,8-4,2) | 4,3 (2,9-6,7) | 2,8 (2,5-3,2) | 0,07 |
| Takip süresi | 6,5 (3,5-11,5) | 6 (3-10) | 7 (3,7-8) | 7 (3-13,2) | 0,98 |
| Relaps sayısı | 4 (1-7) | 3 (2-10) | 1 (0-5,5) | 3 (1,2-10,7) | 0,11 |
| İlk relaps süresi | 0 (0-9,5) | 4 (0-10) | 7 (0-11) | 2 (1,5-6) | 0,59 |
| Sık relaps+ steroid bağımlılığı (%) | 7/16 (43,8) | 10/27 (37,0) | 10/37 (27,0) | 4/8 (50,0) | 0,49 * |
| Steroid dışı diğer IS tedavi % | 7/16 (43,8) | 9/27 (33,3) | 9/37 (24,3) | 3/8 (37,5) | 0,54 * |

*ki-kare analiz, Veriler n/N(%) ve median (25. -75.p) olarak ifade edilmiştir.
IS: Immünesüpresif

Belirlenen her bir çeyrek doz sınırının altında ve üstünde steroid alan hasta grupları klinik özellikler açısından ayrıca karşılaştırıldı (tablo III).

Tablo III: Kümülatif indüksiyon prednisolon doz farklılıklarında klinik karşılaştırmalar

| | <2300 mg/m ² | >2300 mg/m ² | p | <2800 mg/m ² | >2800 mg/m ² | p | <3300 mg/m ² | >3300 mg/m ² | p |
|--|----------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|-------|
| n | 16 | 72 | | 43 | 45 | | 68 | 20 | |
| Relaps sayısı | 4 (1-7) | 2 (0-6) | 0,504 | 3 (1-7) | 2 (0-6) | 0,059 | 3 (1-6) | 1,5 (0-6) | 0,272 |
| İlk relaps süresi (ay) | 0 (0-9,5) | 5,0 (0-10) | 0,297 | 2,5 (0-10) | 6,0 (1,1- 10,2) | 0,351 | 4,0 (0-10) | 3,0 (1,5-8,5) | 0,967 |
| Sık relaps+ steroid bağımlılığı (n)(%) | 7/16 (%43,8) | 24/72 (%33,3) | 0,617* | 17/43 (%39,5) | 14/45 (%31,1) | 0,546* | 24/68 (%35,3) | 7/20 (%35,0) | 1,0 |
| IS alan % | 7/16 (%43,8) | 21/72 (%29,2) | 0,40* | 16/43 (%37,2) | 12/45 (%26,7) | 0,405 | 23/68 (%33,8) | 5/20 (%25,0) | 0,637 |

Çalışma grubunda hiç relaps olmayan 22 hastanın aldığı kümülatif indüksiyon dozu ortalama 2994 mg/m² iken en az bir kez relaps olan diğer hastaların aldığı ortalama doz 2805 mg/m² idi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,25). En az bir kez relaps olan 66 hastanın altı ay içinde relaps görülen 39'sında kümülatif steroid indüksiyon dozu ortalama 2854 mg/m² iken altı aydan sonra relaps olan 27 hastanın aldığı ortalama doz 2733 mg/m² idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,53). Hiç relaps olmayan 22 hasta, erken dönemde relapsı olan 39 hasta ve erken relapsı olmayan 27 hastanın aldıkları indüksiyon dozları arasında da anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,47).

TARTIŞMA

Primer NS tanısıyla merkezimizde tedavi edilen 88 hastanın indüksiyon tedavisinde aldığı kümülatif steroid dozunun klinik takipte relaps sıklığı ve ilk relaps süresine etkisinin araştırıldığı bu retrospektif çalışmada steroid dozu ile klinik değişkenler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Nefrotik sendrom tedavisinde relapsların azaltılması önemli bir tedavi hedefidir ve başlangıç indüksiyon steroid tedavisinin relaps sıklığına etkisi pek çok kez araştırılmıştır. Başlangıç indüksiyon tedavisi tamamlanan NS hastalarının % 70-80'inde relaps görüldüğü iyi bilinmektedir (6). Relaps olan hastaların ise yaklaşık yarısında steroid bağımlılığı veya sık relaps geliştiği gösterilmiştir (9,10). Benzer şekilde çalışmamızda hastaların % 25'inde hiç hastalık tekrarı görülmemişken, olgularımızın % 75'inde relaps geliştiği tespit edilmiştir. Relaps gelişen 66 hastanın 10'unda sık relaps 21'inde steroid bağımlı klinik gidiş olduğu görülmüştür. Steroid bağımlı ve sık relaps gelişen hastalar steroid yan etkileri açısından daha fazla risk altındadır ve hastalık kontrolü için genellikle ilave immunosupresif kullanılması gerekmektedir (6). Hasta grubumuzda steroid dışı diğer immunosupresif alan hasta oranı % 31,8 idi.

Hastaları steroid yan etkilerinden koruyacak ideal başlangıç indüksiyon tedavisi uzun yıllardır araştırmalara konu olmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda başlangıç steroid tedavisinin uzatılması ile relaps oranının azaltıldığı, remisyon oranının arttığı yönünde görüşler bildirilmiştir (3,11-15). Ancak bu çalışmalar oldukça heterojen niteliktedir. Çalışmaların hiçbiri kör çalışmalar değildir hatta biri (15) sadece bir yıllık prospektif izlem sonuçlarını ortaya koymuştur. Plasebo kontrollü çok merkezli bir diğer çalışmada başlangıç steroid tedavi süresinin kümülatif doz artırılmadan uzatılmasının fayda sağlamadığı gösterilmiştir (16). Yeni çalışmalarla da indüksiyon tedavi süresinin uzatılması ile fayda sağlanamayacağı görüşü öne sürülmüştür (4,17,18).

Başlangıç dozu KDIGO tarafından standardize edilmiş olsa da indüksiyon tedavisinin tamamlanmasında yerel uygulama farklılıkları vardır. Bu farklılıklar özellikle kümülatif steroid dozunu gündeme getirmiş ve süreden ziyade dozlar üzerinde durulan yeni çalışmalar ve sonuçlar ortaya çıkarmıştır (2, 17). Yoshikawa ve ark. tarafından idiopatik NS grubunda kullanılan 3885 ve 2240 mg/m² steroid dozları arasında ilk relaps süresi ve relaps sayısı açısından farklılık tespit edilememiştir (17). Sinha ve ark.

tarafından yapılan 2791 ve 3529 mg/m² dozlarının karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada kümülatif doz farklılığının klinik sonuçları değiştirmedeği gösterilmiştir (18). Yakın dönemde Sibley ve ark. indüksiyon çeyrek doz sınırlarının (2000, 2500 ve 3000 mg/m²) altında ve üstünde tedavi alan NS hastalarının klinik sonuçlarını kıyaslamışlardır (2). Bu çalışmada kümülatif steroid dozunu <2000 mg/m² altında alan hastalarda daha yüksek relaps oranı ve daha kısa ilk relaps süresinin olduğu, <2500 mg/m² altında alan hastalarda daha fazla relaps oranı, ilk relaps süresinde kısalma ve sık relaps hasta oranında artma tespit edilirken <30000 mg/m² altında ve üstündeki dozlar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Bu nedenle araştırmacılar en düşük kümülatif steroid dozunun 2000-2500 mg/m² aralığında tutulmasını tavsiye etmişlerdir (2). Çalışmamızda hastaların aldıkları indüksiyon kümülatif dozları farklı çeyrek değer aralıklarında ve ayrıca çeyrek sınır değerlerin altında ve üstünde olmak üzere farklı şekillerde gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Klinik değişkenler ve hastalık seyri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Başlangıç indüksiyon kümülatif steroid dozunun klinik gidişata olan etkisi literatürde de net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamız retrospektif karakterdedir ancak ortanca altı yıl takip süresi ve merkezimiz hasta sayısı da göz önünde bulundurulduğunda bu veriler bize klinik seyir üzerine indüksiyon steroid dozunun etkisinden ziyade başka faktörlerin de araştırılması gerekliliğini düşündürmüştür. Geçmiş çalışmaları da göz önünde bulundurarak KDIGO önerisindeki gibi dört haftalık tedavi ile remisyona giren hastalarda steroid tedavisinin azaltılarak mümkün olan en az doz ve sürede bitirilebileceğini düşünüyoruz.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

- 1 McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040–4
- 2 Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Douglas G, Matsell G, Mammen C on behalf of the Pediatric Nephrology Clinical Pathway Development Team. Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatric Nephrology* 2018;33:1539–45
- 3 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001533.
- 4 Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD001533.

- 5 - Baek HS, Park KS, Kang HG, Ko CW, Cho MH. Initial steroid regimen in idiopathic nephrotic syndrome can be shortened based on duration to first remission. *Korean J Pediatr* 2015;58(6):206-10.
- 6 - Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274
- 7 - Samuel S, Scott S, Morgan C, Dart A, Mammen C, Parekh R, Nettel-Aguirre A, Eddy A, Flynn R, Pinski M, Wade A, Arora S, Benoit G, Bitzan M, Erickson R, Feber J, Filler G, Geier P, Girardin C, Grisaru S, Tee J, Kemp K, Zappitelli M. The Canadian childhood nephrotic syndrome (CHILDNEPH) project: overview of design and methods. *Can J Kidney Health Dis* 2014;1:17
- 8 - Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14
- 9 - Bitzan M. Glomerular diseases. In: Phadke K, Goodyear P, Bitzan (eds), *Manual of Pediatric Nephrology e-book*, Springer 2014, p 141-229.
- 10 - Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM JR Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the international study of kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769–76
- 11 - Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K et al. West Japan Cooperative Study Group of Kidney Disease in Children.. A randomized study of two long course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1155–62.
- 12 - Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995; 84:889–93.
- 13 - Gulati S, Ahmed M, Sharma RK et al. Comparison of abrupt withdrawal versus slow tapering regimen of prednisolone therapy in the management of first episode of steroid responsive childhood idiopathic nephrotic syndrome [abstract]. *Nephrol Dialysis Transplant* 2001;16: A87.
- 14 - Pecoraro C, Caropreso MR, Passaro G et al. Therapy of first episode of steroid responsive nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [abstract]. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: C72
- 15 - Mishra OP, Thakur N, Mishra RN et al. Prolonged versus Standard prednisolone therapy for initial episode of idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2012; 25: 394–400.
- 16 - Teeninga N, Kist-van Holthe J, van Rijkswijk N et al. Extending prednisolone therapy does not reduce relapse in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 24: 149–59.

- 17 - Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015;87:225–32
- 18 - Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A. Extending initial prednisolon treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children withsteroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217–24