

## ÇOCUKLUK ÇAĞI İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLARINDA RELAPSLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

### THE FACTORS THAT AFFECT THE RELAPSES AND THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDHOOD IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

Dr. Ayşe Öner, Dr. Gülay Demircin, Dr. Mehmet Bülbül

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Nefroloji Ünitesi, ANKARA

#### ÖZET

Ocak 1990 ile Ocak 1995 tarihleri arasında idiyopatik nefrotik sendrom (İNS) tanısı alan 113 çocuk retrospektif olarak incelendi. Vakalarının yaş ortalaması 3.9, erkek/kız oranı ise 1.3 idi. Hastaların hepsinde ilk başvuru ödem mevcut olup 60 (% 53.1) vakada enfeksiyon tesbit edildi. Steroid tedavisi başlanan 109 hastanın 102'si remisyona girdi, 7 hasta (% 6.4) ise tedaviye cevap vermedi. Hastaların % 46.9'unda en az bir kere relaps gözlemlendi ve ilk relapslar en sık ilk bir yıl içinde gelişti. Albumin infüzyonu yapılan hastalarda relaps oranı daha yüksek bulunurken, izlem süreleri iki yılın üzerinde olan 64 hastada relapsların erkeklerde ve üç yaş üzerinde hastalık başlayanlarda daha sık olduğu gözlemlendi. Relapsların % 34.4'ü enfeksiyon ile ilişkili bulundu. İki hasta enfeksiyon nedeniyle kaybedildi (% 1.8). On beş hasta değişik dönemlerde spontan remisyona girdi. Sekiz hastada (% 7.1) ise sık relaps gözlemlendi. Steroide bağımlı, sterolde dirençli ve sık relaps gösteren toplam 15 İNS'lu vakaya oral siklofosfamid tedavisi uygulandı. Siklofosfamide cevap vermeyen üç hastada ise klorambusil tedavisi ile remisyon sağlandı. Sonuç olarak bu çalışma ile İNS'un çocukluk yaş grubunda sık görüldüğü, enfeksiyonların hastalığın mortalite ve morbiditesini etkileyen önemli bir faktör olduğu, erkeklerde ve üç yaş üzerindeki hastalık başlayanlarda relaps riskinin daha fazla olduğu, uygun tedavi ile mortalite oranının düşük, prognozun iyi olduğu gösterildi.

#### SUMMARY

Retrospective analysis of 113 children with idiopathic nephrotic syndrome (INS) was performed between January 1990 and January 1995. The mean age of the patients was 3.9 years and male/female ratio was 1.3. All the patients had edema at first admission while 60 had infection. Steroid therapy was started on 109 patients. One hundred and two patients had remission while 7 (6.4 %) patients did not respond. At least one relaps developed in 46.9 % of patients and most of the first relapses occurred within the first year. Occurrence of relapses was found to be more frequent in the patients who received albumin infusion. Number of relapses in the patients whose follow up period is more than two years were higher in male patients and whose initiation of the disease is after 3 years of age. Thirtyfour percentage of the relapses were associated with infection. Two patients died because of infection (1.8 %). Fifteen patients had spontaneous remission in different stages of the disease and 8 patients (7.1 %) developed frequent relapses. Fifteen patients with frequent relapses or steroid dependent and steroid resistant nephrotic syndrome were given cyclophosphamide therapy and 3 nonresponders were administered chlorambucil with a good result. In this study we showed once more that INS is frequent in childhood, infection is an important factor that affect the mortality and morbidity of the disease, relapses are more frequent in males and in patients whose disease onset is after 3 years of age and with appropriate therapy its mortality is low with a good prognosis.

**Anahtar Kelimeler:** İdiopatik nefrotik sendrom, Relaps, Prognoz

**Key Words:** Idiopathic nephrotic syndrome, Relapse, Prognosis

Bu çalışma 4-8 Haziran 1995 tarihleri arasında Ankara'da yapılan XXXIX. Milli Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.

## GİRİŞ

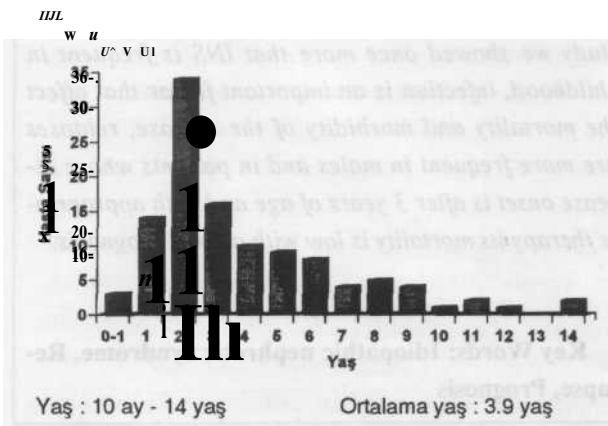
Nefrotik sendrom (NS) ağır proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve sıklıkla hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur (1). Çocukluk çağı nefrotik sendrom lannın yaklaşık % 90'ını idiopatik nefrotik sendrom (İNS) oluşturmaktadır (2). Hastalığın çocukluk çağındaki insidansı A.B.D'de 12/100000, prevalansı ise 16/100000'dir ve vakaların 2/3'ü 5 yaşın altında ortaya çıkmaktadır (1, 2).

Nefrotik sendromda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri enfeksiyonlardır (4, 5). 1944 yılından önce hastalığın mortalitesi % 40 civarında iken penisilin bulunması ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanım alanına girmesi ile bu oran % 16'ya, kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile ise % 3-7'ye kadar düşmüştür (6, 7). Destekleyici tedavide diüretik ile birlikte albumin infüzyonu sık olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda albumin infüzyonunun iyileşme süresini uzattığı, relaps riski ve komplikasyonları arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (8, 9).

Bu retrospektif çalışmanın amacı kliniğimizde izlenen İNS'lu vakaların klinik özelliklerini incelemek, enfeksiyonların prognoz üzerine etkisini gözden geçirmek, uygulanan tedavinin yeterliliğini ve relapslara etki eden faktörleri araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1990 ve Ocak 1995 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen 165 nefrotik sendromlu çocuk hastadan sekonder nefrotik sendromu düşündürecek bulgusu olmayan 1-10 yaşlar arasındaki hastalar ve tüm yaşlarda steroid tedavisine iyi yanıt veren veya biyopsi tanısı olan vakalar olmak üzere 113'ü İNS tanısı aldı (1, 2). Hastaların 48'i kız, 65'i erkek olup yaşları 10 ay ile 14 yaş arasında (ortalama : 3.9 yaş) değişmekteydi (Şekil 1). Hastaların 102'si (% 90.3'lük) ilk atakta kliniği-



Şekil 1

0-1 1 2 3 4 6 6 7 8 9 10 11 12 13 14

İdiopatik nefrotik sendrom tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, relaps durumları, uygulanan tedaviye verdikleri yanıt, ilk atak ve relapsta enfeksiyon sıklığı, relapslara etki eden faktörler ve prognozları araştırıldı.

Enfeksiyon tedavisi ile spontan remisyona giren üç hasta ve tedavi başlamadan kaybedilen bir hasta dışındaki 109 hastaya kortikosteroid tedavisi verildi (Tablo I). İlk atakta ve relapsta hastalara uygulanan prednizolon tedavi protokolleri Tablo II ve III'de verilmiştir. Steroid dozu azaltılırken veya kesildikten sonra iki hafta içinde relaps gösteren hastalar steroid bağımlı NS, altı ay içinde ikiden fazla relaps gösterenler sık relapslı NS, tam doz steroid tedavisi sekiz haftaya uzatıldıktan sonra remisyon sağlanamayan hastalar steroid yanıtız NS olarak kabul edildi (4). Steroid bağımlı dört, sık relaps gösteren dört ve steroid yanıtız yedi olmak üzere toplam 15 vakaya siklofosfamid tedavisi verildi. Bu tedaviye cevap vermeyen 3 hastaya ise klorambusil tedavisi uygulandı (Tablo IV).

Tablo I. Hastalara uygulanan tedavi

Tedavi	Hasta sayısı	%
I- IMMUNSUPRESİF TEDAVİ		
Steroid	109	96.5
Siklofosfamid	15	13.3
Klorambusil	3	2.6
II- DESTEKLEYİCİ TEDAVİ		
Albumin-Diüretik	36	31.8
Periton dializi	1	0.9

Tablo II. tik atak steroid tedavi protokolü

	VERİLİŞ SÜRESİ
PREDNİZOLON DOZU	4 hafta
	2 hafta
	2 hafta
60 mg /m2/gün, 3-4 doza	2 hafta
	4 hafta
45 mg/m2/gün aşırı, tek doz	
30 mg/m2/gün aşırı, tek doz	
20 mg/m2/gün aşırı, tek doz	
10 mg/m2/gün aşırı, tek doz	

**Tablo m. Relapsta steroid tedavi protokolü**

Prednizolon Dozu	Doz Aralığı	Veriliş Süresi
60 mg/m2/gün	3-4 dozda	10 gün
45 mg/m2/gün	3-4 dozda	10 gün
30 mg/m2/gün	3-4 dozda	10 gün
20 mg/m2/gün	3-4 dozda	10 gün
10 mg/m2/gün	3 - 4 dozda	10 gün

**Tablo IV. Hastalara uygulanan siklofosamid ve klorambusil tedavi protokolleri**

Siklofosamid Dozu	Veriliş Süresi
2 mg/kg/gün tek dozda + prednizolon 10 mg/gün	12 hafta
Klorambusil Dozu	Veriliş Süresi
0.2 mg/kg/gün, tek dozda + prednizolon 10 mg/gün	8 hafta

İstatistiksel değerlendirmede Mann Whitney U testi ve ki-kare testleri kullanıldı.

**Tablo V. Hastaların klinik bulguları**

Klinik Bulgu	Hasta Sayısı	%
<b>ÖDEM</b>	113	100
Lokal	43 (% 38.1)	
Anazarka	70 (% 61.9)	
<b>ENFEKSİYON BULGUSU</b>	60	53.1
Akciğer Enfeksiyonu	36 (% 60)	
ÜSYE	15 (% 25)	
Üriner enfeksiyon	15 (% 25)	
Peritonit	11 (% 18.3)	
Sellülit	2 (% 3.3)	
Gastroenterit	1 (% 1.7)	
Aynı anda birden fazla enfeksiyonla gelen	13 (% 21.7)	
<b>HİPERTANSİYON</b>	4	3.5
<b>ASTMA BRONŞIALE</b>	1	0.9
<b>MAKROSKOPİK HEMATÜRİ</b>	1	0.9

**BULGULAR**

İdiopatik nefrotik sendromlu hastaların hepsinde ilk başvurudaki ortak klinik bulgu ödem olup % 61.9 vaka-jeneralize tarzdaydı (Tablo V). Ayrıca 60 hastada enfeksiyona ait bulgular mevcuttu. Tablo VI'da görüldüğü gibi proteinüri ve hipoalbuminemiden sonra en çok görülen laboratuvar bulgusu hiperlipidemi ve 26 hastada gözlenen hematüriydi. Vakaların izlem süresi 49 (% 43.4) hastada iki yılın altında, 64 (% 56.6) vaka-da ise iki yılın üzerindedir. Hastaların 60'ında (% 53.1) ilk remisyondan sonra hiç relaps görülmezken 53 hastada (% 46.9) en az bir kez, 8 hastada ise sık olmak üzere toplam 151 relaps gözlemlendi. Relaps hızı 1/1.6 hasta yılı olarak bulundu. Relapsların en sık remisyondan sonraki ilk bir yılda, özellikle ilk 6 ayda ortaya çıktığı saptandı. Toplam 151 relapsın 52'si (% 34.4) enfeksiyon ile birlikteydi.

**Tablo VI. Hastaların laboratuvar bulguları**

Laboratuvar Bulgusu	Hasta Sayısı	%
<b>PROTEİNİM</b>	113	100
<b>HtPOALBUMİNEMİ</b>	113	100
<b>HİPERLİPİDEMİ</b>	*77	*86.5
<b>BUN JE (&gt;20 mg/dl)</b>	7	6.2
<b>KREATİNİN JE (&gt;1 mg/dl)</b>	2	1.8
<b>BUN/KREATİNİN &gt; 20</b>	5	4.4
<b>HİPONATREMİ</b>	3	2.7
<b>HEMATÜRİ</b>	26	23.0
Mikroskopik	25 (% 22.1)	
Makroskopik	1 (% 0.9)	

89 hasta

**Tablo Vin. Albumin infüzyonu-relaps ilişkisi**

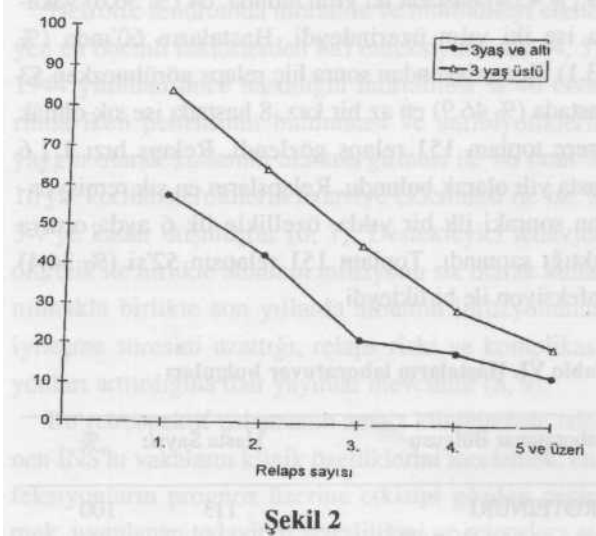
	RELAPS (-)	RELAPS (+)
<b>ALBUMİN VERİLEN HASTALAR (n:34)</b>	14	20
<b>ALBUMİN VERİLMİYEN HASTALAR (n:77)</b>	51	26

(p<0.05)

Albumin infüzyonu ile relaps arasındaki ilişki araştırıldı ve albumin verilenlerde relapsların verilmeyenlere göre daha fazla olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo

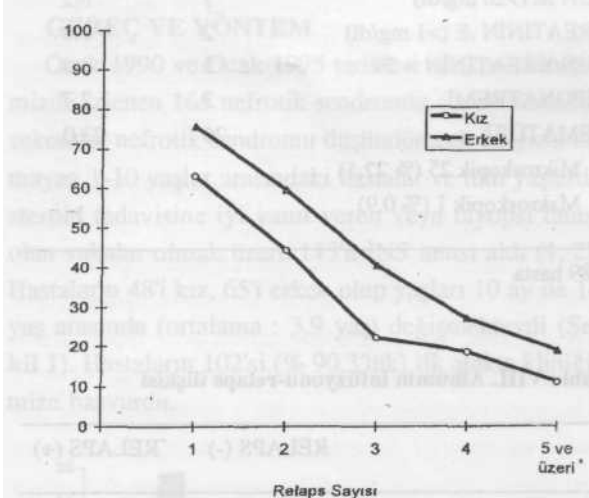
**VII.** İki yılın üzerinde takip süresi olanlarda hastalığın başlangıç yaşı ile cinsin relapslar üzerindeki etkisi araştırıldı. Hastalığın başlangıç yaşı ve üç yaşın üstünde olanlarda toplam relaps sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (**Şekil 2**). Yine erkeklerde relaps sayısının daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi (**Şekil 3**).

Hasta sayısı %



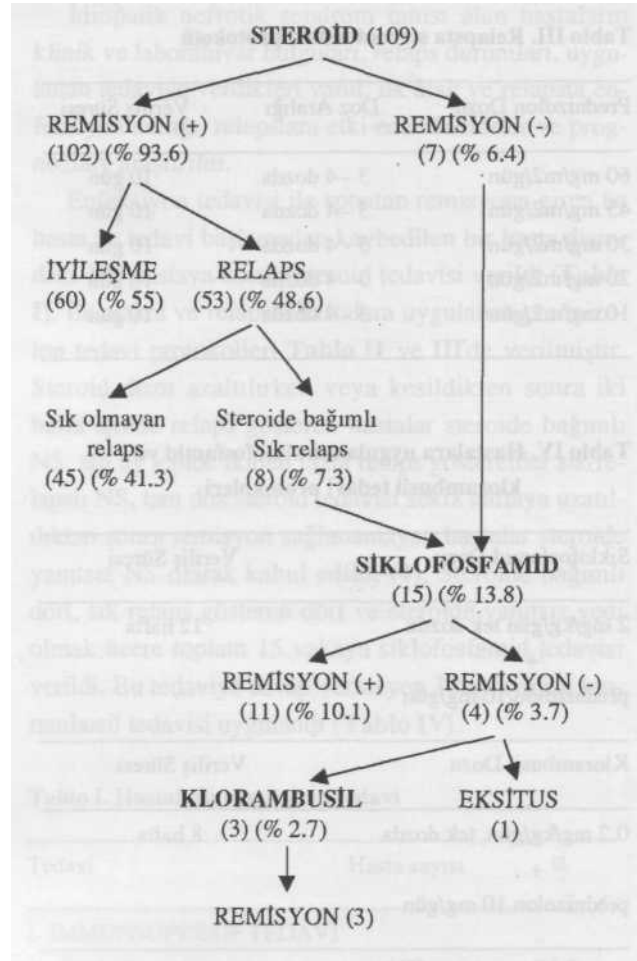
**Şekil 2**

Hasta sayısı %



**Şekil 3**

Steroid tedavisi başlanan 109 hastanın 102'sinde yanıt alınırken 7 hastada remisyon sağlanamadı (**Şekil 4**). Siklofosfamid tedavisi verilen 15 hastanın 11'inde yanıt alındı, biri tedavi sırasında kaybedildi, 3 hastada ise klorambusil tedavisi ile remisyon sağlandı. Üç hasta ilk atakta, 12 hasta relapsta olmak üzere toplam 15 hasta enfeksiyon tedavisinden sonra spontan remisyon girdi. Takipleri sırasında bir hasta immünsüpresif tedi-



**Şekil 4.** Hastaların tedaviye verdikleri yanıtın şematik özeti

vi başlanmadan, bir hasta ise tedavi sırasında olmak üzere iki hasta enfeksiyon nedeniyle kaybedildi (% 1.8). Tedavi sırasında steroid alan tüm hastalarda gelişen Cushingoid görünüm ve siklofosfamid alan iki hastada gözlenen geçici lökopeni dışında komplikasyon görülmedi.

Biyopsi yapılan dört hastadan steroide bağımlı NS'lu bir hastada fokal segmental mesangial proliferasyon, tübüler disfonksiyon gösteren bir hastada fokal segmental glomeruloskleroz ve hyalinoz, tedavi verilmeden ölen bir hasta ve steroide yanıtız bir diğer hastada ise minimal lezyonlu nefrotik sendrom tesbit edildi.

## TARTIŞMA

İdiopatik nefrotik sendrom terimi histopatolojik olarak minimal lezyonlu nefrotik sendromu (MLNS), mesangial proliferasyon ve fokal glomerulosklerozu içermekle birlikte genellikle "İNS", "steroide yanıtız NS" ve "MLNS" sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (3, 10). Nefrotik sendromlu çocuk hastaların yakla-

şık 4/5'inde MLNS mevcut olduğundan bazı kriterler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde çok az hastaya biyopsi yapılması gerekmektedir (1). Üç ay altında ve 10 yaş üzerindeki tüm hastalar, 3 ay ile 1.5 yaş arasındaki ağır hematürisi olanlar, sekonder nefrotik sendromu düşündürecek bulgusu olanlar ve kompleman seviyesi düşük olan hastalar biyopsi için değerlendirilmesi gereken grubu oluşturmaktadırlar (1,2). Bu özelliklerin dışında kalan tüm primer nefrotik sendromlu hastalara ise biyopsi yapılması önerilmektedir (1, 11). Steroide yanıtız vakalarda ise biyopsi daha çok prognozu belirlemek açısından faydalı olmaktadır (12, 13). Bizim serimizde steroid başlanan 109 hastanın 102'si tedaviye cevap verirken 7 vaka steroide dirençli bulundu ve bu vakaların hepsinde siklofosamid tedavisi ile uzun süreli remisyon sağlandı. Steroide bağımlı hastaların ise üçünde başarı sağlanamadı. Ancak bu hastalarda da klorambusil tedavisi ile cevap alındı.

Nefrotik sendromlu çocuklarda immünglobulin G, C1q ve properdin eksikliğine bağılı olarak opsonizasyonun yeterli olmaması, splenik disfonksiyon ve kullanılan immünsüpresif tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır (4, 5). Özellikle pnömokok ve E.Coli önemli birer enfeksiyon etkeni olup en sık akciğer enfeksiyonu ve peritonit gelişmektedir (4, 5, 14). Antibiyotiklerin kullanımından önce enfeksiyona bağılı mortalite % 50 iken günümüzde bu oran çok düşük bir değere ulaşmıştır (1, 4-6). Bu çalışmada da ilk atakta hastaların % 53.1'inde en az bir enfeksiyon tesbit edildi. Bunların % 75'ini alt ve üst solunum yolları enfeksiyonları oluşturmaktaydı. Hastalarda gelişen toplam 151 relapsın ise % 34.4'ünün enfeksiyon ile ortaya çıktığı görüldü. Ayrıca kaybedilen iki hastanın mortalite nedeninin enfeksiyon olması ve 15 hastada enfeksiyon tedavisi ile hastalığın kendiliğinden remisyona girmesi enfeksiyonun nefrotik sendromlu hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen önemli bir faktör olduğunu bir kez daha gösterdi.

İdiopatik nefrotik sendromun tedavisindeki amaç remisyonun en kısa zamanda sağlanması, mümkün olduğu kadar relapsların önlenmesi ve tedavinin yan etkilerinin en az düzeyde tutulmasıdır (15). Kortikosteroidler başlangıç tedavisinde seçilecek bu amaçlara uygun başlıca ilaçlardır ve en sık kullanılan prednizonur (7, 15). Tedavi süresi hakkında ortak bir görüş olmamakla birlikte genelde uygulanan ve "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC) tarafından kabul edilen başlangıç tedavisi 60 mg/m<sup>2</sup>/gün dozda prednizonun dört hafta kullanılması ve daha

sonraki dört hafta aralıklı olarak tedavinin sürdürülmesidir (16, 17). Bu tedavi ile hastaların büyük çoğunluğu ilk 10-15 günde remisyona girmektedirler (16). Ancak hastaların yaklaşık % 60'ında relaps görülmektedir (15, 16). Son yıllarda ilk ataktaki tedavi süresinin 12 haftaya uzatılması veya 18 ay gibi uzun sürede düşük doz ilaç ile tedaviye devam edilmesi ile relaps sıklığının azaldığını gösteren yayınlar mevcuttur (11, 15, 17). Bizim uyguladığımız ilk atak tedavi protokolünde süre 14 hafta olup önemli bir komplikasyon görülmemiş ve relaps oranı % 46.9 olarak bulunmuştur. Bu oranın literatüre göre düşük olması da uzun süreli tedavinin etkinliğini desteklemektedir.

Steroide bağımlı, sık relaps gösteren ve steroide cevapsız nefrotik sendromlu çocuklarda siklofosamid ve klorambusil gibi alkilleyici ilaçlar ve son zamanlarda siklosporin-A başarı ile kullanılmaktadır (6, 15, 16, 18). Bizim vakaların 15'ine siklofosamid tedavisi uygulandı. Steroide cevapsız olan tüm vakalar bu tedavi ile remisyona girdi ve relaps göstermedi. Steroide bağımlı hastaların ikisi ile sık relaps gösterenlerden biri siklofosamid tedavisi sonrasında da relaps gösterdiğinden klorambusil verilerek uzun süreli remisyon sağlandı.

Nefrotik sendromlu hastalarda albumin infüzyonu ve diüretik tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 3). Ancak Haws ve ark. (8) albumin infüzyonunun sık ve ciddi komplikasyonlara yol açtığını; Yoshimura ve ark. (9) ise bunun yanı sıra albumin verilen hastalarda daha ciddi glomerular değişikliklerin meydana gelmesine bağılı olarak hastalığın süresinin uzadığını ve relaps riskinin arttığını göstermişlerdir. Biz de albumin verilen hastalarda verilmeyenlere göre relaps gelişme oranının daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak bu değerlendirme retrospektif olarak yapıldığından ve hasta gruplarının eşit olarak seçilme şansı olmadığından albumin infüzyonunun etkinlik veya riski konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Relapslara etki eden faktörlerden yaş ve cins araştırıldığında hastalığın başlangıç yaşı büyük olanlarda relaps sıklığının fazla olduğu görüldü. Bu sonuç daha önce Lewis ve ark. (19) ile Trompeter ve ark (20) tarafından yapılan ve 5 yaş altında hastalığın süresinin uzadığı ve relapsların arttığını gösteren çalışmalarla ters bulunmuştur. Bu farklılığın bir nedeni diğer iki çalışmadaki yaş gruplarının 5 yaştan itibaren, bizim çalışmada ise 3 yaştan itibaren ayrılmış olması olabilir. Buna karşılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkek çocuklarda relaps sıklığının fazla bu-

lunması bu çalışmalarla benzerlik göstermiştir (19).

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma ile İNS'lu hastaların klinik özellikleri gözden geçirilmiş ve uygun immünsüpresif tedavi ve etkin bir enfeksiyon eradikasyonu ile iyi prognozlu bir hastalık olduğu bir kez daha gösterilmiş ve hastalığın başlangıç yaşı ile cinsin toplam relaps sayısını belirleyen faktörler olduğu saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Nash MA, Edelmann CM, Bernstein J, Barnett HL. The Nephrotic Syndrome Pediatric Kidney Disease (2nd ed) (Vol II), edited by Edelmann CM (ed), Little Brown and Co, Boston 1992, pp 1247-1266.
2. Kelsch RC, Sedman AB. Nephrotic syndrome. *Pediatric in Review* 1993; 1:30-38.
3. Nash MA, Edelmann CM, Bernstein J, Barnett HL. Minimal Change Nephrotic Syndrome, Diffuse Mesangial Hypercellularity and Focal Glomerular Sclerosis in Pediatric Kidney Disease (2nd ed) (Vol II), In: Edelmann CM (ed), Boston, Little Brown and Co, 1992, pp 1267-1290.
4. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kid Dis* 1987; 10: 157-171.
5. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33: 1184-1202.
6. Melvin T, Bennett W. Management of nephrotic syndrome in childhood. *Drugs* 1991; 42: 30-51.
7. Davison AM. Steroid therapy in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant (Suppl.)* 1990; 1: 23-28.
8. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1993;91:1142-1146.
9. Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, Taira T, Koshikawa S. Aggravation of minimal changes nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* 1992;37:109-114.
10. Mallick NP. Epidemiology and natural course of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 35 (Suppl.) 1991; 1: 53-57.
11. Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361.
12. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
13. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to the cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: Superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988; 113: 996-1001.
14. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136: 732-736.
15. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 35 (Suppl.) 1991; 1: 8-15.
16. Trompeter RS. Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 194-200.
17. Srivastava RN, Vasudev AS, Bligga A, Sunderam KR. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 247-250.
18. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 35 (Suppl.) 1991; 1: 31-36.
19. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: From toddlers to twenties. *Lancet* 1989; 4: 255-259.
20. Trompeter RS, Lloyd BW, White RHR, Hicks J, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-370.