

Steroide bağımlı ve sık relaps gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda steroidin kemik metabolizmasına etkisinin dansitometre ile değerlendirilmesi

The evaluation of steroid affect on bone metabolism in children with steroid depended and frequent relapsing neprotic syndrome with bone densitometry

Pınar AYKURT*, Gül ÖZÇELİK*, Banu KURAN**, Esra Deniz PAPTAYA*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada; steroide bağımlı ve sık relaps gösteren nefrotik sendromlu çocuk hastaları, sağlıklı çocuklar ile kemik mineral dansitesi açısından karşılaştırılarak, steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini irdelemeyi amaçladık. Aralık 1997 ve Aralık 2001 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen, 8'i steroid bağımlı, 6'sı sık relaps gösteren, 14 nefrotik sendromlu çocuk değerlendirildi. Çalışmamızda omurga BMD kaybı yönünden sık relaps ve steroide bağımlı hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Kalçada BMD kaybı yönünden sık relaps ve steroide bağımlı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Çalışma grubunun ortalama L2-L4 BMD'si kontrol grubundan daha düşüktür. Ancak ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Hem steroide bağımlı, hem de sık relaps gösteren nefrotik sendromlu hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma görülmekle birlikte, sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, uzun süreli düşük dozlu steroid tedavileri nefrotik sendromlu çocuklarda kemik metabolizması değerlendirilmek koşuluyla emniyetle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Nefrotik Sendrom, Steroid, Dansitometre

SUMMARY

In this study, to detect skeletal effects of steroids therapy we compared bone mineral density values between in healthy children and in children with steroid depended and frequent relapsing neprotic syndrome. The study group was consist of 8 steroid depended and 6 frequent relapsing neprotic syndrome patients followed by Pediatric Nephrology Department between December 1997-December 2001. The control group was consist of 22 healthy children. In our study statistically significant difference for the spine and hip BMD loss between frequent relapsing and steroid depended groups ($p>0.05$). L2-L4 BMD values were more decreased than the controls. But there was no significant statistically difference between all groups ($p>0.05$) For this reason, in our opinion in children with neprotic syndrome long- term, low dose steroid therapy can be used safely.

Key words: Neprotic Syndrome, steroid, densitometry

GİRİŞ

Nefrotik sendrom çocuk yaş grubunda en sık görülen böbrek hastalıklarından biridir.

Çocuklarda nefrotik sendrom aktif kemik oluşumu ve mineralizasyonun sürdüğü bir dönemde rastladığı için bu dönemde kalsiyum(Ca) ve D vitamini metabolizmasında meydana gelen değişiklikler kemik oluşumu ve mineral depolanmasında önemli sorunlara yol açar (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Yazışma Adresi:

Dr. Gül ÖZÇELİK

P.K: 198 1. Levent 80622 İstanbul

E-mail: ozcelik@istanbul.edu.tr

Nefrotik sendromda total Ca düzeyi belirgin olarak düşüktür. Genelde albümine bağlı olan Ca hipoalbuminemi durumlarında düşük iken, iyonize Ca düzeyi korunur (6,7,8). Erişkin ve çocuklarda yapılan pek çok çalışma hipokalseminin multifaktöriyel olduğunu göstermiştir (3, 4). Barsaktan Ca emiliminin bozulması, dışkı ile Ca atılımının artması, D vitamini metabolizmasının bozulması, PTH'a kalsemik yanıtta azalma hipokalsemi gelişmesinde etkili faktörlerdir (3, 6, 8, 9). Özellikle hastalık süresi uzun ve serum albumin düzeyi düşük olgular Ca dengesi ve D vitamini metabolizması açısından en olumsuz etkilenen grubu oluştururlar (6, 8, 9).

Primer nefrotik sendromda ilk hastalık ve relapsların tedavisinde yaklaşık kırk yıldan beri kortikosteroidler kullanılmaktadır (9). Aralıklı ya da sürekli steroid kullanımının bilinen bazı yan etkileri vardır; obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyonlara yatkınlık, katarakt, hipertrikoz, psödötümör serebri, büyüme geriliği, tromboembolizm ve osteoporozdur (6, 7). Çocuklar için gelişme geriliğinden sonraki en önemli etki osteoporozdur. Steroid etkisi ile kemik kaybı başlangıçta hızlı iken, daha sonra yaklaşık altı ay bir plato çizerek devam eder. Glukokortikoid hormonların Ca homeostazına fizyolojik koşullarda bir katkılarının olup olmadığı belli değildir. Ancak aşırı salgılanma halinde veya dozları arttırıldığında kemikler ve Ca metabolizması üzerine belirgin etki gösterirler. Uzun süreli steroid tedavisi alanlarda %30-50 oranında osteoporoz geliştiği bilinmektedir (7, 10, 11, 12, 13).

Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz başlıca trabeküler kemikte ve vertebraların kortikal sınırında meydana geldiğinden DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) ile omurgada ve kalçada kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi tanı koydurucu olmaktadır.

Biz bu çalışmada; uzun süreli steroid tedavisi verilen steroidlere bağımlı ve sık relaps gösteren nefrotik sendromlu çocuk hastaları, sağlıklı çocuklar ile kemik mineral dansitesi açısından karşılaştırarak, steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde Aralık 1997 ve Aralık 2001 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, steroidlere bağımlı 8 nefrotik sendromlu çocuk (2 kız, 6 erkek), sık relaps gösteren 6 nefrotik sendromlu toplam 14 çocuk (1 kız, 5 erkek) alındı. Relaps tanısı için, steroid tedavisi kesildikten sonra, bir haftalık süre içinde en az iki kez (+++) veya (+++++) proteinüri saptanması gerekir (14). Steroidlere bağımlılık ise steroid dozu azaltılırken veya kesildikten iki hafta sonra hastalığın tekrarlamasıdır.

Kontrol grubu olarak Haziran 2001-Aralık 2001 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan ve sürekli ilaç tedavisi kullanmayan 22 sağlıklı çocuk (13 kız, 9 erkek) alındı.

Olguların tümünün böbrek fonksiyonları normaldi ve D vitamini metabolitleri, kalsiyum gibi kemik mineral metabolizmasını etkileyen bir ilaç almamaktaydılar. Çalışma grubunda olan ve sık relaps gösteren hastalardan biri hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörü ve ikisi siklofosamid kullanmaktaydı.

Her iki hasta grubuna remisyona girene kadar 2 mg/kg/gün prednizon (maksimum 60/mg/m²) verildi. Aynı doz bir ay süreyle gınaşırı uygulandı. Daha sonra sık relaps gösteren hastalarda haftalık % 10 azaltmalar yapılarak tedavileri sonlandırıldı. Steroide bağımlı kabul edilen hastalarda 0.5-1 mg/kg/ gün aşırı olarak tedaviye devam edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, boy, kilo persantilleri kaydedildi. Hastalarda biyokimyasal olarak kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, üre, kreatinin ve parathormon düzeyleri ölçüldü.

Hastaların kemik mineral dansiteleri (Bone Mineral Density=BMD) DEXA (LUNAR DPX) yöntemiyle, L2-L4 vertebralar ve femur boynundan değerlendirildi. Sık relaps gösteren hastaların kemik ölçümleri steroidin azaltılma aşamasında, steroidlere bağımlı olanlar ise mevcut tedavileri alırken kemik yoğunluğu ölçümü yapıldı. Ölçüm sırasında hasta ve kontrol gruplarına herhangi bir sedasyon uygulanmadı. Vakaların kemik mineralizasyon değerleri BMD (gr/cm²) olarak ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS ve INSTAT programları kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar tablolarda ortalama ve standart sapma, grafiklerde ortalama ve standart hata olarak ifade edilmiştir. P>0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mannn-Whitney U, Kruskal Wallis, Fisher Ki-Kare testleri kullanılmıştır.

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Grup	Yaş(yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Hastalık Süresi (yıl)	Steroid dozu (mg/kg/gün)
Kontrol					
Ortalama	7.4	121.4	24.9		
Sık Relaps					
Ortalama	6.5	116.8	22.8	3.3	0.9
Steroid bağımlı					
Ortalama	6.2	108.3	19.9	2.7	0.8
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.05

Tablo 2: Çalışma grubunun omurga BMD değerlerinin kayıp açısından yüzde olarak gösterilmesi

Omurgada Kayıp	Sık Relaps	Steroid Bağımlı	Toplam
Kayıp yok	4	4	8
%0-25 kayıp	1	1	2
%25-50 kayıp	1	2	3
%50-75 kayıp	0	1	1
Toplam	6	8	14
	p>0.05		

BULGULAR

Steroide bağımlı grubun yaş ortalaması 6.2 ± 2.6 yıl, sık relaps gösteren grubun yaş ortalaması 6.5 ± 2.7 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 7.4 ± 2.4 yıldır. Sık relaps grubunun boy ortalaması $116,8 \pm 17$ cm., ağırlık ortalaması $22,8 \pm 6,2$ kg., steroide bağımlı grubun boy ortalaması $108,3 \pm 16,5$ cm., ağırlık ortalaması $19,9 \pm 6,7$ kg., kontrol grubunun boy ortalaması $121,4 \pm 14,4$ cm., ağırlık ortalaması $24,9 \pm 7,2$ kg. idi. Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama yaş, boy ve ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 1.)

Hastalık süresi ve steroid dozu yönünden hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Total serum kalsiyumu, iyonize kalsiyum, fosfor, ALP, PTH değerleri yönünden istatistiksel farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Sık relaps ve steroide bağımlı hasta grupları arasında omurgada ve kalçada BMD değerlerinin kayıp yüzdeleri açısından anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 2 ve 3). Tüm gruplarda ortalama BMD değerleri (gr/cm^2) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4) (Şekil 1, 2).

Tablo 3: Çalışma grubunun kalça BMD değerlerinin kayıp açısından yüzde olarak gösterilmesi

Kalçada kayıp	Sık relaps	Steroid bağımlı	Toplam
Kayıp yok	5	4	9
%0-25 kayıp	1	1	2
%50-75 kayıp	0	2	2
İleri derecede kayıp	0	1	1
Toplam	6	8	14
p>0.05			

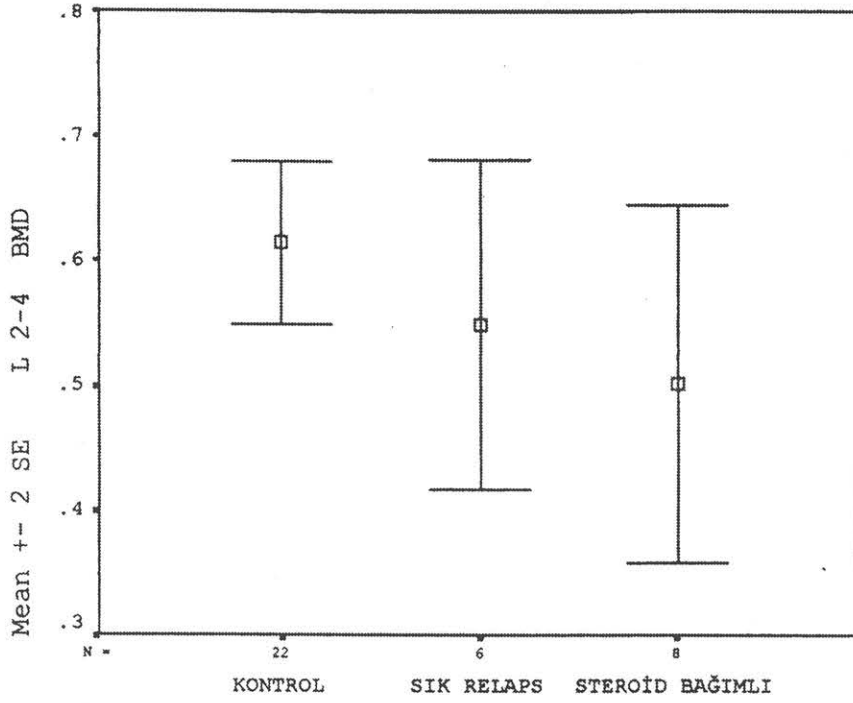
Tablo 4: Tüm gruplarda BMD değerlerinin karşılaştırılması

Grup	L2-L4 BMD (gr/cm2)	Femur Boynu BMD (gr/cm2)
Kontrol		
Ortalama	0.6140	0.6511
Sık Relaps		
Ortalama	0.5487	0.7057
Steroid Bağımlı		
Ortalama	0.5015	0.5054
P değeri	>0.05	>0.05

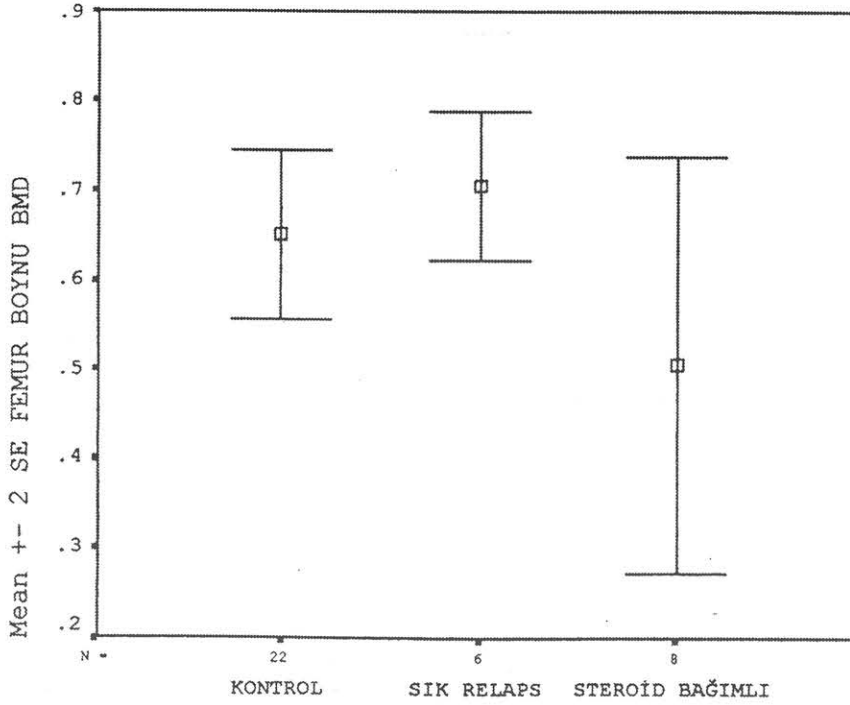
TARTIŞMA VE SONUÇ

Nefrotik sendrom birçok biyokimyasal ve metabolik bozuklukla birlikte. Bu bozuklukların çoğunluğu çeşitli plazma proteinleri ve minerallerin idrar ile kayıp edilmesine bağlanmaktadır (15, 16, 17). Nefrotik sendromlu hastalarda kalsiyum metabolizmasındaki anormalliklerin varlığı iyi bilinmektedir (15, 16, 17). Bu değişikliklere renal yetmezlik katkıda bulunmakla birlikte, normal renal fonksiyonlarda da anormal metabolik durumlar görülebilmektedir (16). Bu çalışmada sık relaps ile seyreden

ve steroide bağımlı nefrotik sendromlu hastaların kemik metabolizmasıyla ilgili serum parametreleri ve kemik mineral dansitometrelerini sağlıklı kontrol çocukları ile karşılaştırdık. Nefrotik hastalarda barsaktan kalsiyum emilimi azalır. Emerson (18) ve Hooft (19) yaptıkları çalışmalarda, nefrotik sendrom olgularında görülen Ca metabolizma değişikliklerinin birincil olarak Ca'un barsaklardan emilimindeki azalmaya bağlı olduğunu, renal Ca tutulumunun ikincil bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yine Goldstein'in (20) böbrek fonksiyonları normal



Şekil 1: Tüm grupların L2-4 BMD değerlerinin grafiksel gösterilmesi



Şekil 2: Tüm grupların femur boynu BMD değerlerinin grafiksel gösterilmesi

12 erişkinde yaptığı bir çalışmada, olguların %50'sinde barsaklardan Ca emiliminin azaldığı, dışkı ile Ca atılımının arttığı gösterilmiş ve bu durum D vitamini eksikliği ile açıklanmıştır. Stickler (21) ve arkadaşları da nefrotik sendromlu çocuklarda barsaktan Ca emiliminin azaldığını göstermişlerdir. Mountokalakis (22) ve arkadaşları ise nefrotik sendromda böbrek fonksiyonları bozulduğunda barsaktan Ca emiliminin etkilendiğini, proteinüri derecesi ile barsak Ca emilimi arasında ilişki olmadığını bildirmektedirler. Nefrotik sendromlu farelerde yapılan bir başka çalışmada ise barsaktan Ca emilimi normal bulunmuştur (23).

Çalışmalardaki farklı sonuçlar Ca emiliminin değişik yöntemlerle ölçülmesinden kaynaklanabilir. Yapılan metabolik çalışmalarda barsaktan Ca emiliminin azalmış, radyoaktif işaretli Ca verilerek yapılan çalışmalarda ise normal bulunduğu göze çarpmaktadır (20, 22, 24)

Bizim çalışmamızda total serum kalsiyumu, iyonize kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, üre ve kreatinin ortalama değerleri yönünden sık relaps ve steroid bağımlı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Her iki nefrotik sendromlu grupta da serum total kalsiyumu normal bulunurken, iyonize kalsiyum değerleri normalden düşük bulunmuştur. Her iki grupta da parathormon, fosfor ve ALP ortalama değerleri normal sınırlarda bulunmuştur.

Nefrotik sendromlu hastalarda idrar ile vitamin D bağlayan protein ve 25 OH D3 kaybedilmesi nedeniyle serum 25-hidroksivitamin D3 konsantrasyonu düşüktür (16, 26). Aynı taşıyıcı proteini kullanan 1,25 dihidroksivitamin D3'ün seviyelerinde de değişiklikler olmaktadır (16, 26). Bahsedilen bu mekanizmalar ile vitamin D2'deki değişiklikler hipokalsemi ve hipokalsiüriye de yol açmaktadır. Nefrotik sendromda serum seviyesi artmış immünreaktif paratiroid hormonu nedeniyle düşük iyonize kalsiyum seviyeleri nadiren de olsa tanımlanmıştır (15, 16, 17).

Kemik maturasyonunda gecikme, kemik kayıpları ve artmış kırık riski, steroid tedavisinin ciddi komplikasyonlarından (26, 27, 28).

Hindistan'da yaşayan, normal renal fonksiyona sahip olan 30 nefrotik sendromlu erişkin hasta üzerinde Sanjeev ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların kemik mineralizasyonları iliak kemik biyopsisi yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya başlamadan üç ay önce hastaların kullanmakta olduğu steroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve D vitamini analogları kesilmiştir. Hastaların total serum kalsiyumu düşük, iyonize kalsiyum normal, fosfor düzeyi düşük, ALP değeri normal, serum iPTH düzeyleri normal seviyede, ortalama serum 25 OH vitamin D düzeyi düşük, 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri normal bulunmuştur. 25 OH vitamin D düzeyleri ile proteinüri miktarı arasında ters orantı bulunmuştur. İyonize serum Ca düzeyleri ile serum iPTH düzeyleri de ters orantılı bulunmuştur. Tüm hastalarda kemik çalışmaları normal bulunmuş, ancak kemik histolojilerinde 556.7 hastada izole osteomalazi tespit edilmiştir. Sonuç olarak osteomalazi, normal renal fonksiyonlu nefrotik sendromlu erişkin hastalarda sık görülen bir bulgu olup, ciddiyeti proteinürinin miktar ve süresi ile korelasyon göstermiştir. Çalışma sonunda hastaların %56.7'sinde izole osteomalazi saptanmıştır (15).

Yaşları 2 ila 7 yıl arasında değişen 9 nefrotik sendromlu çocukta kısa süreli prednizolon tedavisi ile kemik mineral dansitesi değişikliklerinin araştırıldığı başka bir çalışmada steroidin kemik üzerine olan olumsuz etkilerinin tedavi kesildikten 16 hafta sonra BMD ve diğer kemik homeostaz parametrelerinin normal değerlere döndüğü gösterilmiştir (26). Aynı çalışmada steroid tedavisi ile 16 hafta önceye göre ortalama serum ALP ve osteokalsin düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Ülkemizde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada primer nefrotik sendrom tanısı ile izlenen, steroid tedavileri en az bir ay önce kesilmiş ve yaşları 2,1 ile 13,8 arasında değişen 32 erkek, 7 kız hastanın spinal ve tüm vücut BMD değerleri aynı sayıda kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Chesney ve arkadaşlarının (29) glomeruler hastalık nedeniyle steroid tedavisi alan 22 hasta grubu ve aynı yaşta 18 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubunun serum vitamin D aktif metabolit konsantrasyonu düşük olarak bulunmuştur. Hasta grubunun boy ortalaması, aynı yaştaki sağlıklı çocukların boy ortalamasından istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. BMD açısından kontrol grubunda standart deviasyon aralığı %10 olarak hesaplanmış olup, hasta grubunda BMD yönünden %20 daha fazla kayıp tespit edilmiş olup, bu oran istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Lettgen (30)'de kortikosteroid alan nefrotik sendromlu çocuklarda kemik mineral dansitesindeki azalmadan kortikosteroid tedavisini sorumlu tutmuştur. Bu çalışmadaki farklı sonuçların nedeni, muhtemelen hastalığın ve tedavinin süresindeki farklılıklardır. Kemik ve mineral metabolizmasında değişiklik saptanan hastaların çoğu en az bir yıldır kortikosteroid tedavisi alan hastalar iken, normal bulunan gruptakiler ise kısa süreli (genellikle 3 aydan az) ve daha düşük dozda prednizon alanlardır (31, 32).

Bizim çalışmamızda omurgada BMD kaybı yönünden sık relaps ve steroide bağımlı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Kalçada BMD kaybı yönünden sık relaps ve steroid e bağımlı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Çalışmamızda steroide bağımlı 8 hastadan 4'ünde önemli derecede BMD kaybı görülürken sık relaps olan 6 hastanın 1'inde kayıp görülmüştür. Bu bulgular steroid kullanımının kemik kaybını arttırdığını destekler niteliktedir.

Çalışma grubumuzda steroide bağımlı ve sık relaps gösteren nefrotik sendromlu hasta gruplarının ortalama L2-BMD'yi kontrol grubundan daha düşüktür ancak kontrol ve çalışma gruplarının L2-L4 ve femur boynu BMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Hastalık süresi ve steroid dozu yönünden sık relaps ve steroid bağımlı hasta gru-

bu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

1998 yılında Danimarka'da Agertoft ve Pedersen tarafından kronik astım nedeniyle en az 3 yıldır inhale budesonide tedavisi almakta olan 157 çocuğun DEXA yöntemiyle ölçülen BMD ve BMC değerleri aynı yaş grubunda olan ancak tedavileri süresince hiç kortikosteroid tedavisi almamış 111 kronik astımlı çocuğun BMD ve BMC değerleri ile karşılaştırılmış, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (33).

Glukokortikoide bağlı osteoporozun önlenmesinde ve ilaç tedavisinde kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu arttırmak, üriner kalsiyum atılımını azaltmak, kemik rezorpsiyonunu suprese etmek, kemik oluşumunu stimüle etmek veya bunların kombinasyonu amaçlanmalıdır. Bir hastada kronik ve yüksek doz (7,5 mg/gün ve üzeri prednizon) glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce ve ayrıca potmenopozal kadın ise veya osteoporoz için diğer risk faktörleri varsa bir BMD ölçümü yapılmalıdır.

Sonuç olarak; hem steroide bağımlı hem de sık relaps görülen nefrotik sendromlu hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma görülmekle birlikte sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde değildir. Her iki tip nefrotik sendromda da iyonize kalsiyum düzeylerinde düşüş ve buna bağlı olarak parathormon düzeylerinde artış gözlenmiştir. Vaka sayımızın az olması ve çalışma grubunun hastalık başındaki kemik dansitometre değerlerinin mevcut olmaması nedeniyle şu anda ortaya çıkardığımız sonuçları ileri dönemlerde bu kriterleri de dikkate alınarak yapacağımız çalışmaların sonuçlarıyla değerlendirmeyi planladık.

Steroid tedavisi kesilen olgularda kemik mineralizasyonunun tam olarak ne zaman normale döndüğü belli değildir. Bu nedenle nefrotik sendromlu çocuklarda, kemik mineralizasyonunu etkileyebilecek doz ve sürede steroid kullanılması halinde bu etkilerin ortaya çıkarılması için hastalık başlangıcında, hastaların steroid kullanmakta oldukları sırada ve tedavi kesildikten sonra yapılacak BMD ölçümleri yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rothenberg MB, Heymann W. The incidence of nephrotic syndrome in children. *Pediatrics* 1957; 19:446.
2. Schlesinger ER, Sultz MA, Mosher WE. The nephrotic syndrome: Its Incidence and implications for the community. *Am. J. Dis. Child.* 1968;116:623.
3. Kehr KK., Nephrotic Syndrome. In Kehr KK, Makker SP (ed) *Clinical Pediatric nephrology.* McGraw, Hill Book Singapore 1992; p:137-174
4. Bergstein JM Nephrotic syndrome in Behrmann, Kliegman, Arvin . (ed) *Nelson Text book of Pediatrics.* Edition :15, WB Saunders Company 1996; 1500-1503
5. Mir S, Küçükçüler N, Kavaklı K. Major histocompatibility complex antigens in Turkish children with steroid-responsive nephrotic syndrome (letter) *Pediatr Nephrol* 1994;8:259-265
6. Tanman F, Şirin A, Emre S. Glomerül Hastalıkları Neyzi O, Ertuğrul T (ed) *Pediatric 2 adlı kitapta. 2. Baskı, Nobel Tıp* 1993;479-492
7. Levin M, Smith C, Walters MDS, Gascoine P, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome: A generalised disorder of membrane negative charge. *Lancet* 1985;239-242.
8. Walker WA, Ulstrom RA, Lowman JT. Albumin synthesis ratio in patients with hypoproteinemia. *J Pediatr* 1971;78:812
9. Arneil CG. Treatment of nephrosis with prednisolone. *The Lancet* 1956;14:409-411.
10. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60:1014-1017.
11. Güven AG. Çocuklarda Nefrotik Sendrom ve Tedavisi. *Antalya* 1996;144
12. Lange K, Slobody L, Strang R. Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy in nephrotic syndrome; immunologic basis and results. *Pediatrics* 1955;15:156-68
13. Lane NE, Lukert B. The Science and Therapy of glucocorticoid-induced Bone Loss. *Endocr. and Metab Clin. North America* 1998;27:465-483
14. International Study of Kidney Diseases in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982;101:514-517.
15. Sanjeev KM, Suresh CD, Suresh CT, et al. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney Int* 1999;55:1912-1919.
16. Goldstein AD, Haaldimann B, Sherman D, Norman AV, Massry SG. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol and Metabol* 1981;52:116-121.
17. Massry SG, Goldstein DA. Calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome. *American J. Clinical Nutrition* 1978;31:1572-1580.
18. Emerson K, Beckman WM. Calcium metabolism in nephrotic syndrome. *J Clinical Invest* 1945;24:564
19. Hooft C, Vermassen A. Ionised calcium in nephrotic syndrome. *Ann Pediatr* 1958;191:129
20. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patient with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:116-121.
21. Stickler GB, Hayles AB, Power MH. Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1960;75-85.
22. Mountokalakis TH, Virvidakis C, Singheilakis P, et al. Intestinal calcium absorption in the nephrotic syndrome. *Ann Int Med* 1977;86:746
23. Khamisen G, Vaziri ND, Oveisi F, et al. Vitamin D absorption plasma concentration and urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;196:210-213.
24. Lim P, Jacop E, Tock EPC. Calcium and phosphorus metabolism in nephrotic syndrome. *Q J Med* 1977;46:327-338.
25. Keith NM, Power MH, Daugherty GW, Keith HM. Some effects of cortisone on metabolic disturbance associated with renal edema. *AMA Arch Int Med* 1952;89:689-707.
26. Kenichi K, Megumi H, Kioshi N, Yumi G, Osamu A. Skeletal effects of short term prednisolone therapy in children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2001;5:40-43
27. Gırgıs R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endoc and Metab*; 82:3926-3929
28. Chesney R.W, Mazess RB, Hamstra AJ, Deluca HF. Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin-D3 in children receiving glucocorticoids. *The Lancet* 1978;2:1123-1125
29. Ersoy Ş. Steroide duyarlı primer nefrotik sendromlu olgularda steroid tedavisinin kemik mineralizasyonu üzerine kalıcı etkisi. Uzmanlık tezi (İ.Ü. Cerrahpaşa T.F. Çocuk Sağ ve Hst A.B.D) 1997
30. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Ped Neph* 1994;8:667-670
31. Chan Y, Mason RS, Parmentier M, et al. Vitamin D metabolism in nephrotic rats. *Kidney Int* 1983 ;24:336-341.
32. Gayk HS, Schmitt W, Grawunder C, et al. 25-Hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *The Lancet* 1977;16;105-7
33. Agertoft L, Pedersen S, Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *January* 1998;157:178-183.
34. Jones HJ, Peters K, Morgan DB, Coles GA, Mallick MP. Observations on calcium metabolism in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 1967; 36: 301-320.
35. Mittal SK, Dash SC, Tiwari SC, Agarwal SK. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney Int* 1999;55:1912-1919
36. Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K, Massry SG. Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Ann Int Med* 1977;87: 664-667
37. Auwerx J, De Keyser L, Bouillon R , De Moore P. Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1986; 42:231-235.