

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA STEROİD-İLİŞKİLİ
OSTEOPOROZ GELİŞİMİ VE SERUM
OSTEOPROTEGERİN/RANK-LİGAND DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SEVCAN BAKKALOĞLU EZGÜ

ANKARA – 2006

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-3
2. GENEL BİLGİLER	4-23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24-26
4. BULGULAR	27-33
5. EK TABLOLAR	34-36
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	37-44
7. ÖZET	45-46
8. KAYNAKLAR	47-59

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DEXA	: Dual energy x ray absorptiometry
DPA	: Dual photon absorptiometry
FDCR-1	: Foliküler dendritik hücre reseptörü 1
GIOP	: Steroidle uyarılan osteoporoz
IL	: İnterlökin
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MCNS	: Minimal değişiklik yapan nefrotik sendrom
M-CSF	: Makrofaj-koloni uyarıcı faktör
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NS	: Nefrotik Sendrom
OC	: Osteokalsin
OCIF	: Osteoklastogenezis inhibe edici faktör
ODF	: Osteoklast farklılaşma faktörü
OPG	: Osteoprotegerin
OPGL	: Osteoprotegerin ligand
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon

QCT	: Quantitative computed tomography
RANK	: Nükleer faktör kappa B nin aktivatör reseptörü
RANK-L	: RANK ligand
SD	: Standart sapma
SDNS	: Steroide duyarlı nefrotik sendrom
SDS	: Standart sapma skoru
SPA	: Single photon absorptiometry
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
TR-1	: Tümör nekrozis faktör reseptörü benzeri molekül 1
TRANCE	: Tümör nekrozis faktör ilişkili aktivasyon uyarıcı sitokin
VKİ	: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS); masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur (81). Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer (idiyopatik); ediyorsa sekonder NS olarak adlandırılır (47,90). Çocukluk çağı NS'lerinin %90'ını idiopatik NS oluşturur. Bunun da % 85'i minimal değişiklik yapan NS'dur (MCNS) (7,59). Bu isim hastalığın histopatolojik görünümü dikkate alınarak verilmiştir. Hastalığa lipoid nefroz, Nil hastalığı, çocukluk çağıın idiopatik tekrarlayan NS'u da denmektedir (101). Bir ile sekiz yaş arasında başlayan, anamnez ve klinik bulguları ile bir başka NS nedeni düşündürmeyen hastalarda biyopsi yapılmaksızın MCNS düşünülmektedir (8). Bu şekilde seçilmiş hastaların % 85-90'ının gerçekten MCNS olduğu gösterilmiştir (51,52). MCNS'un en önemli özelliği kortikosteroidlere yanıtı olmasıdır. Bu nedenle hastalığa, steroide duyarlı nefrotik sendrom (SDNS) da denmiştir (81).

Primer NS'da ilk hastalık ve relapsların tedavisinde yaklaşık 50 yıldan beri kortikosteroidler kullanılmaktadır (4,68). Çocukluk çağıında en sık rastlanan böbrek hastalıklarından biri olan primer NS'un başlangıcı ve relapsları, kemik oluşumunun ve mineralizasyonunun en aktif olduğu bir döneme rastlar. Bu nedenle aralıklı ya da sürekli steroid kullanımının bilinen bazı yan etkileri vardır; stria oluşumu, hipertrikoz, obezite, psödotümör serebri, hipertansiyon, katarakt, diyabet, tromboembolizm ve infeksiyonlar gibi yan etkileri olsa da çocuklar için büyüme geriliğinden sonraki en önemli yan etki osteoporozdur (14).

Kortikosteroid kullanan hastalarda osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Çeşitli hastalıklarda steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda kemik mineral kaybının karşılaştırıldığı prospektif çalışma sayısı oldukça azdır. Mevcut bilgilere göre bu insidans %30 ile %50 arasında değişmektedir (73).

Çocukluk çağındaki NS'da, kemik mineralizasyonu, kalsiyum (Ca) ve D vitamini metabolizmalarıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve kemik mineralizasyonunun olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir (13,14,69,82,102). Kemik mineralizasyonundaki azalmadan sorumlu faktörler tartışmalı olmakla birlikte, steroid tedavisinin en önemli rolü oynadığı ileri sürülmüştür (14,69).

Kemik matriksin kollajen olmayan proteinlerinden biri olan osteokalsin (OC) osteoblastik aktivitenin iyi bir göstergesidir ve kortikosteroidlerin inhibitör etkisine oldukça duyarlıdır. Bu nedenle çeşitli çalışmalarda steroid tedavisinin kemik yapımı üzerine etkisini ve hastalarda steroidin uyardığı osteopeni riskini belirlemek amacıyla serum OC ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin duyarlı parametreler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (20,49,54,84,110).

Son yıllarda Osteoprotegerin (OPG)/Nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatörü (RANK)/RANK ligand (RANKL) sistemi tanımlanmıştır. Bu sistemdeki bozukluklar deneysel olarak osteoporoz ve osteopetrozla karakterize bazı metabolik kemik hastalıklarına neden olur (18,29,43,99). Tümör nekrozis faktör reseptor ailesine ait glukoprotein yapısında soluble bir sitokin reseptörü olan OPG, kemik 'remodeling'inde anahtar rol oynar (99). Steroid tedavisi ile OPG'nin baskılanması da steroide bağlı osteoporozda olası bir patogenetik faktör olarak gündeme getirilmiştir (43,92).

Bu çalışmada steroid almış ya da halen almakta olan (remisyona girmiş olmak şartıyla) prepubertal MCNS hastalarında steroidle uyarılan osteoporoz (GIOP) gelişiminin kemik mineral yoğunluğu (KMY) çekilerek değerlendirilmesi, kümülatif steroid dozu ile oluşacak osteoporoz arasındaki ilişki, steroid tedavisinin serum kalsiyum (Ca), fosfor (P),

alkalen fosfataz (ALP), vitamin D, parathormon (PTH), osteokalsin (OC), düzeylerine etkisi ve patogeneizde OPG/RANK-L'in olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

NEFROTİK SENDROM

Tanım ve Sınıflama:

Nefrotik sendrom; yoğun proteinüri, hiperkolesterolemi, ve ödem ile karakterize olan bir klinik tablodur (81). Görülme sıklığı ve klinikopatolojik özellikleri yaş gruplarına, coğrafik bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklarda NS görülme sıklığının yılda 100.000 çocukta 2 yeni olgu olduğu bildirilmiştir (77,95). Kümülatif prevelans 100.000'de 16'dır (81). İngiltere de yapılan bir çalışmada ise NS'un Asya kökenlilerde Avrupalı çocuklara göre 6 kez fazla olduğu (95), Hindistan, Japonya, güneybatı Asya ve Macaristan'da daha sık olduğu (98), Afrika da daha nadir olduğu bildirilmiştir (19). Vakaların büyük kısmı 1-6 yaş arasındadır (81). Bu yaş grubunda erkek/kız oranı 2/1 iken 10 yaşından sonra her iki cinste görülme sıklığı eşittir (48).

Nefrotik sendrom klasik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer (idiyopatik); ediyorsa sekonder NS olarak adlandırılır (47,90). (Tablo I) Çocukluk çağı NS'larının % 90'ını idiopatik NS'un bazı formları oluşturmaktadır. MCNS tüm olguların % 80-85'ini oluşturur. Değişik kronik glomerülonefritler ve genetik böbrek hastalıkları kalan % 15-20'sini oluşturmaktadır (7,59). Tedaviye yanıtı göre NS International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) tarafından tanımlanmış olup, histolojik tanı ile uyumludur (94).

- Steroide duyarlı NS
- Steroide dirençli NS
- Steroide bağımlı NS

Steroide iyi yanıt verenler genellikle MCNS alt grubudur ve bunların %90 dan fazlası steroide iyi yanıt verir, relapslarla seyreder (47,81).

Tablo I: Nefrotik Sendrom Sınıflandırması (81,90)

Primer Nefrotik Sendrom Nedenleri	Sekonder Nefrotik Sendrom Nedenleri
Minimal Değişiklik Gösteren Nefrotik Sendrom	<u>Postenfeksiyöz Nedenler:</u> Grup A Beta Hemolitik Streptokok, Sifiliz, Malarya, Tüberküloz, Viral (Varisella, Hepatit B, HIV Tip 1, Ebstein Barr Virüs)
Fokal Glomerüloskleroz	<u>Kollajen Vasküler Hastalıklar:</u> Sistemik Lupus Eritematozuz, Poliarteritis Nodosa, Henoch Schönlein Purpurası
Diffüz Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	İlaçlar (Probenesid, Fenoprofen, Kaptopril, Lityum, Warfarin, Civa, Altın, Trimetadion)
Membranoproliferatif Glomerülonefrit	Malignensiler (Lösemi, Lenfoma, Wilms' Tümörü, Feokromasitoma)
Konjenital Nefroz (Fin tipi nefropati)	Toksinler (Arı Sokması, Sarmaşık ve Meşe Zehirlenmesi, Yılan Venomu)
	Amiloidoz
	Orak Hücreli Anemi
	Diabetes Mellitus
	Renal Ven Trombozu
	Hereditör Nefrit
	Eroin
	Kronik İnflamatuar Hastalıklar (Ailevi Akdeniz Ateşi)
	Hereditör Hastalıklar (Alport's Sendromu)

Tedavide Steroid Kullanımı:

Nefrotik sendromda remisyonun sağlanması amacıyla kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçlar kullanılır.

Tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları ve steroid tedavisine başlangıç yanıtı ile histopatolojik bulgular arasındaki yakın ilişki, idiyopatik NS'da renal biyopsi gereksinimini sınırlandırmıştır. İlk tanı sırasında 1-8 yaş arasında olan, tipik NS tablosu gösteren,

hipertansiyon, hematüri, azotemi, hipokomplementemi saptanmayan ve NS'a yol açabilecek sistemik bir hastalığı bulunmayan çocuklara MCNS ön tanısıyla böbrek biyopsisi yapılmadan steroid tedavisi başlanır (47,81).

Çocukluk çağında NS tedavisi için önerilmiş olan çeşitli steroid protokolleri mevcuttur (47,81). Tedavide seçilen kortikosteroid prednizon ya da prednizolon 2mg/kg/gün (60mg/m²) olarak günde 3-4 doza bölünerek 4 hafta süre ile verilir. 4. hafta sonunda hastalarda proteinürinin kaybolması ve kan proteinlerinin normal düzeylere erişmesi steroid tedavisine yanıt olarak kabul edilir. Tedavi total dozunun veya 0,5 mg/kg azaltılmış şeklinin gün aşırı ve tek dozda verilmesi şeklinde 4 hafta daha sürdürülür. Daha sonra steroid dozu giderek azaltılır ve 4-6 hafta içinde kesilir. Araya giren enfeksiyonlar bazen yanıtı geciktirebilir. Böyle vakalarda başlangıç tedavisi 8 haftaya kadar uzatılabilir. 4. hafta sonunda tedaviye yanıt alınamayan vakalar steroide dirençli kabul edilir. Bu hastalarda biyopsi yapılmalı ve morfolojik tanıya gidilmelidir (14, 53,81, 101).

Minimal lezyonlu NS'lu olguların yaklaşık %75'inde steroid tedavisi kesildikten sonra NS bulguları tekrarlar (relaps). Relaps tanısı için bir haftalık süre içerisinde iki kez (+++) / (+++++) proteinüri saptanması gerekir (53).Yılda üçten daha az yineleyen vakalar yukarıda anlatılan şekilde tedavi edilirler (101).

Steroid dozu azaltılırken veya kesildikten 2 hafta sonra hastalığın tekrarlaması steroide bağımlılığı düşündürür. Yılda 3 ya da daha fazla tekrarlamaya gösteren vakalar sık relapslı kabul edilirler. Sık yineleyenlerde ve steroide bağımlı olanlarda steroid tedavisinin süresi uzatılır ya da başka bir immünosüpresif ilaç eklenir (40,101).

Nefrotik Sendromda Kemik Ve Mineral Metabolizması

Nefrotik sendromun doğal seyri ve uygulanan steroid tedavisi kemik ve mineral metabolizmasında önemli değişiklikler yapmaktadır. Hastalığın büyüme çağında görülmesi nedeniyle kemik metabolizmasındaki değişiklikler önemli sonuçlara yol açmaktadır.

Nefrotik Sendromun Kemik Ve Mineral Metabolizmasına Olan Etkileri

Glomerül filtrasyon hızı azalmış hastalarda Ca, P ve vitamin D metabolizması bozuklukları sıklıkla saptanan bulgulardır. Buna karşılık, böbrek fonksiyonları normal olan NS'lu hastalarda bu konu halen araştırılmaya açıktır.

Nefrotik sendromda hipokalsemi eskiden beri bilinmektedir. Başlangıçta proteinüri ve hipoalbuminemi sonucunda proteine bağlı Ca fraksiyonunda düşme olması ile açıklanmakta idi. Daha sonra yapılan bir çok çalışma ile total Ca'un yanı sıra serum iyonize Ca düzeyinin de azaldığı, gerçek hipokalseminin olduğu gösterilmiştir (12,26, 27,37,41). Nefrotik sendromlu hastalarda hipokalseminin, barsaktan Ca emiliminin azalması, vitamin D metabolitleri düşüklüğü ve PTH'un kalsemik etkisine azalmış kemik yanıtı nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür (38,76). Relaps döneminde azalan iyonize Ca düzeyi remisyonla birlikte normale döner (26,27). Bununla beraber hipoalbuminematik evrede böbrek fonksiyonları normal olan NS'lu erişkin hastalarda serum iyonize Ca düzeyi ve intestinal Ca emiliminin normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (33,63,80).

Nefrotik sendromda serum P düzeyinde bir değişiklik saptanmamıştır (41,43,46).

Vitamin D metabolizmasının daha iyi anlaşılması ve vitamin D metabolitleri ölçüm metodlarının geliştirilmesinden sonra NS'da bu hormonla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Vitamin D ve metabolitleri serumda özel bir taşıyıcı proteine bağlı halde bulunurlar. D vitamini bağlayıcı protein (DBP) karaciğerde sentezlenir ve 59000 dalton ağırlığındadır.

(6,37). Nefrotik sendromda glomerül bazal membranından kolayca filtre olup, proteinüri şiddeti ile paralel olarak kaybedilmesi, serum 25-OH-D₃, 1,25(OH)₂D₃, 24-25(OH)₂D₃ de azalmaya neden olur (1,27,33,38). 25-OH-D₃ ün % 98'i 1,25(OH)₂D₃'ün ise %62'si DBP ye bağlandığından; idrarla DBP kaybı öncelikle 25-OH-D₃ düzeyini etkilemektedir (12). 25-OH-D₃ vitamini düzeyinin düşüklüğü değişmez bir bulgu iken (5,12,16,27,38), D vitamini metabolitleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Serum 1,25(OH)₂D₃ vitamini düzeyini normal (26,27,41,63) veya azalmış (1,5,38), benzer şekilde 24-25(OH)₂D₃ düzeyini normal (15) veya azalmış (6) olarak bildirilen yayınlar vardır.

Nefrotik sendromlu hastalarda, serum PTH düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. İmmunreaktif PTH düzeyi normal (26,33,41,63) veya yüksek (26,37) olarak bildirilmiştir.

Nefrotik sendromda bildirilen bu metabolik bozukluklar kemik bütünlüğü üzerinde bazı biyolojik etkilere yol açabilir. Buna dayanılarak hastalarda kemik incelemeleri içeren çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu konudaki çalışma sonuçları da oldukça çelişkilidir. Böbrek fonksiyonları normal olan NS'lu erişkinlerde kemik yapısının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların hiç birisinde kemik mineralizasyonunda azalma saptanmamıştır (63). Bir başka çalışmada ise %17 oranında izole osteomalazi ve %7 oranında osteomalaziye eşlik eden kemik rezorpsiyonu bulgusu saptanmış (104), yine diğer bir çalışmada kemik mineral kitlesinde azalma olduğu görülmüştür (82).

Nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan çalışmalarda ise bazı araştırmacılar hastalarda belirgin demineralizasyon ve artmış kemik rezorpsiyonu bulurken (26,27), Chesney ve ark. Steroid tedavisi almayan NS'lu çocuklarda boy, yıllık uzama ve kemik mineral içeriğinin normal sınırlarda olduğunu saptamışlardır (14,15). Lettgen'de steroid alan NS'lu çocuklarda KMY'deki azalmadan steroid tedavisini sorumlu tutmuştur (69).

Steroid Tedavisinin Kemik Ve Mineral Metabolizmasına Olan Etkileri

Çocuklarda uzun süreli ve yüksek doz steroid tedavisinin büyüme geriliğinden sonraki en önemli yan etkisi osteoporozdur (14,87). Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (39).

Toplumda menapozla ilgili osteoporozdan sonra en sık neden ilaçlara ilgili osteoporozdur ve bunun da en sık nedeni steroidlerdir. Steroid kullanan hastalarda osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Çünkü çeşitli hastalıklarda steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda kemik mineral kaybının karşılaştırıldığı prospektif çalışma sayısı oldukça azdır. Mevcut bilgilere göre bu insidans %30 ile %50 arasında değişmektedir (73,74).

Steroidlere ilgili osteoporoz için risk faktörleri; yaş, ailede osteoporoz öyküsünün olması, bedensel aktivitenin azlığı, menapoz, düşük Ca alımı, böbrek yetersizliği ve romatoid artrit (42). Steroide ilgili kemik kaybı primer olarak vertebra, kosta, ve pelvis gibi trabeküler kemikte olmaktadır (31,73,93). Histolojik olarak, trabeküler kemik paketlerinin ortalama duvar kalınlığında ve total kemik volümünde azalma vardır. Kemik kaybı tedavinin ilk 6 ayında daha fazladır daha sonra azalarak devam eder. Steroide ilgili osteoporozun şiddeti, tedavinin süresi ve dozuna bağlıdır (42,66,73). Kümülatif steroid dozu arttıkça osteoporoz riski artmaktadır (2,69,83). Aralıklı günlük ve günde bir steroid tedavisi rejimlerinin büyüme ve kemik metabolizması üzerine minimal etkisi olduğu ileri sürülmektedir (25,85).

Steroidler kemik metabolizması üzerine etkilerini multifaktöriyel olarak gösterirler. Kemik yapımını azaltıp, kemik yıkımını artırarak kemik metabolizmasının dengesini

bozarlar. Steroidlerin kemik metabolizmasına etkileri sistemik ve direkt iskelet etkileri olarak iki ana gruba ayrılabilir (73) (Tablo II).

Tablo II: Steroidlere bağı osteoporozda patogenezi (73).

Sistemik Etkiler	İskelet Etkileri
• Gastrointestinal Ca emilimini azaltır ve renal atılımı artırarak sekonder hiperparatiroidizme neden olur	• Osteoblast fonksiyonlarını direkt olarak inhibe eder. Replikasyon farklılaşma ve yaşam süresini kısaltır.
• Gonadal hormon salgılanmasını (over, testis, adrenal) azaltır	• Sitokinler, prostaglandin E ₂ ve lokal büyüme faktörlerinin üretimini azaltır.
• İnsüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) üretimi ve etkisini inhibe eder	• PTH, 1,25(OH) ₂ D ₃ 'ye duyarlılığı artırır.
• D vitamini metabolizması üzerine etkiler?	• Osteoklastik aktiviteyi uyarır.

Sistemik Etkiler:

- **Ca, P, PTH ya olan etkileri:** Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte steroidlerin insan ve hayvanlarda net Ca emilimini azalttığı kabul edilir (24,34,73). Böbreklerden Ca ve P'un geri emilimini azaltırlar (60,100). Bu olaylar sonucunda PTH salgılanmasında ikincil bir artma olur (60,71,100). Steroidlerin paratiroid bezler üzerine direkt etkisi olduğu da düşünülmektedir (28).

- **D vitamini metabolizmasına etkileri:** D vitamini ile ilgili yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Serum 25-OH-D₃ vitamini düzeylerini düşük (15) ve normal (112) olarak bildirilen çalışmalar vardır. Serum 1,25-(OH)₂D₃ vitamini düzeyleri de düşük (15), normal (112) veya yüksek (44) olarak bulunmuştur.

- **Büyüme hormonu ve büyüme faktörleri üzerine etkileri:** Steroid alan hastalarda büyüme hormonu ve insüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) düzeyi normal olduğu halde (79), IGF-1 aktivitesi azalmıştır. Bu durum steroid alan çocuklarda serumda bir somatomedin inhibitörü ile açıklanabilir (106).

- **Seks hormonları sekresyonu üzerine etkileri:** Steroidler hem gonadotropin salınımını hem de direkt gonadları etkileyerek östrojen ve testosteron salgısını azaltırlar (42,73).

İskelet Etkileri:

- **Kemik oluşumu ve osteoblastlar üzerine etkileri:** Steroidlerin kemik oluşumunu azalttıkları histomorfometrik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ortalama duvar kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (10,21). Steroidler osteoblastların apoptozisine neden olarak osteoblast sayısını azaltır (107). Osteoblast benzeri hücrelerde steroid reseptörleri vardır ve steroidler osteoblast replikasyon ve diferansiyasyonu üzerine direkt inhibitör etki gösterirler (73). Osteoblastlardaki $\beta 1$ integrin ekspresyonunu azaltarak, osteoblastların kemik matriks proteinlerine bağlanmalarını ve kemik mineralizasyonunu baskırlar (42).

- **Sitokinler ve prostaglandin E2 üzerine etkileri:** IL-1 kemik rezorpsiyonunu artırır ve oluşumunu azaltır. Steroidler IL-1 in üretimini ve kemik rezorbe edici etkilerini azaltırlar. Ancak steroidler aynı zamanda bir osteoklast inhibitörü olan “Transforming growth factor- β (TGF- β)’yı azaltarak kemiğin IL-1’in rezorbe edici etkisine olan duyarlılığını artırırlar (42). Prostaglandin E2 kemikte kollagen ve nonkollagen protein sentezini uyarır. Steroidler doku kültürlerinde kemik tarafından prostaglandin E2 yapımını baskılayarak kemik matriksi yapımını önlerler (73).

- **Kemik rezorpsiyonu ve osteoklastlar üzerine etkileri:** Histomorfometrik ve kinetik Ca çalışmaları steroidlerin kemik rezorpsiyonunu artırdıklarını göstermiştir. Kemik rezorpsiyonundaki artışın bir kısmı sekonder hiperparatiroidizme bağlanabilir (28,75). Steroidler osteoklastlar üzerine direkt olarak da etki ederler. Bu etki bifaziktir. Fonksiyonları ve farklılaşmaları için fizyolojik konsantrasyonlarda steroide gereksinimleri varken, yüksek dozlarda ve uzun süreli maruz kalmada yeni osteoklast oluşumu ve hücre replikasyonu inhibe edilir (73).

Steroidlerin kemik metabolizması üzerindeki bir takım etkilerini son yıllarda tanımlanmış olan OPG/RANK-L/RANK sistemi aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (61,64,92).

OPG-RANKL-RANK SİSTEMİ

Son 20 yıldır kemik biyolojisi üzerine yapılan araştırmalarda önemli ilerlemeler kaydedildi. 1981 yılında Rodan ve Martin kemikte osteoklastların aktivasyonu ve düzenlenmesinin osteoblast veya stromal hücreler tarafından üretilen lokal etkili faktörler aracılığıyla düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (91). Bundan 10 yıl sonra osteoklast uyarılmasının osteoblast hücre yüzeyi ile ilişkili olduğu gösterildi (30) ve 5 yıl sonra osteoklastogenezisin indüklenmesi için osteoklastlarla, osteoblast ve kemik iliği hücreleri arasında bağlantı olması gerektiği savunuldu (56). Son olarak da bu hücreler arası bağlantının, dolayısı ile osteoklastogenezisin düzenlenmesinin OPG/RANK/RANKL sistemi ile sağlandığı bulundu (96).

Osteoprotegerin:

Osteoprotegerin (OPG=TR-1=FDCR-1=OCIF=Osteoclast inhibitory factor) 1997 yılında birbirinden farklı iki grup tarafından bulunmuştur (The Amgen, Inc. Group, Japan Snow Brand Milk Group) (96,105). Amgen grubu tarafından sıçanların intestinal cDNA sıralama projesi sırasında bulunmuş ve TNF reseptör (TNFR) ailesinin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır (96). Snow Brand Milk grubu ise osteoklast uyarıcı ve baskılayıcı faktörleri araştırırken insan embriyonik fibroblastlarından osteoklast baskılayıcı protein (OCIF) ayırtmışlardır (105). Kısa bir süre sonra cDNA sıralaması yapıldığında OCIF'in OPG ile aynı olduğu görülmüştür (111).

380 aminoasitten oluşan glukoprotein yapısında soluble bir sitokin reseptörüdür (96,111). Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. Kemikğin yanı sıra akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, mide, barsaklar, beyin, spinal cord ve tiroid bezinde OPG mRNA'sı gösterilmiştir. Membran üzerinde ve sitoplazmik alanda bulunmaz ve etkilerini tuzak reseptörü olarak salgılanarak yapar, direk sinyal kapasitesi yoktur (96). En önemli biyolojik etkisi osteoklastların farklılaşma ve aktivasyonunu baskılamasıdır (96,111).

Deney farelerinin genlerinde değişiklik yapılarak aşırı OPG üretildiğinde osteopetrozis geliştiği ve bir süre sonra da osteoklastların sayısında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (96). Genetik yapısı değiştirilerek OPG üretimi durdurulan farelerde ise şiddetli osteoporoz geliştiği ve osteoklast sayısının arttığı gözlenmiştir (11,78).

Birçok hormon ve sitokin OPG üretimini etkilemektedir. 1,25(OH)₂D₃, PTH, PGE₂, IL-1 ve glukokortikoidler OPG üretimini azaltırken; östrojen, TNF α , TGF β , artırmaktadır (61,64).

NF-κB reseptör aktivator ligandı (RANKL=OPGL=TRANCE=ODF):

Osteoprotegerinin bulunmasından kısa bir süre sonra yine iki grup tarafından da bulunmuştur. Snow Brand Milk grubu kemik iliği stromal hücrelerinden (ST-2) izole etmişlerdir ve osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) olarak adlandırmışlardır (111). Amgen grubu tarafından ise sıçan miyelomonositik hücrelerinden sentezlenmiş ve OPG-Ligand (OPGL) olarak adlandırmışlardır (67). Osteoblast ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenen RANK-L TNF ligand ailesi üyesidir ve 317 aminoasitten oluşur. Kemik iliği ve kemiğin yanı sıra lenfoid dokuda da (lenf nodu, timus, dalak, peyer plakları) mRNA sını gösterilmiştir (3,67). Membrana bağlı ve soluble olmak üzere iki şekilde bulunur. En önemli etkisi osteoklastların aktivitesi ve farklılaşmasının uyarılması ile osteoklast apoptozisinin baskılanmasıdır (67). Etkileri bir tuzak reseptörü olan OPG ile engellenmektedir (96). Genetik yapısı değiştirilerek OPGL üretimi durdurulan farelerde şiddetli osteopetrozis geliştiği ve osteoklast sayısında belirgin azalma olduğu görülmüş (62). Birçok hormon ve sitokin RANKL üretimini etkilemektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH, IL- 1β , TNF α , glukokortikoidler RANKL üretimini artırırken; TGF β azaltmaktadır (61,64).

Nükleer faktör kappa B reseptörü (RANK):

RANK, RANKL'ın etkilerine aracılık eden 616 aminoasitten oluşan reseptördür ve mRNA sını osteoklastlar, osteoklast öncülleri, T ve B hücreleri, monosit-makrofaj hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda bulunur. İlk tanımlandığında dendritik hücrelerin yaşamsal faktörü olarak tanımlanmış (3). RANK'ın fonksiyonları engellenmiş farelerde şiddetli osteopetrozis ve osteoklast yokluğu saptanmıştır (70).

Özetle son yıllarda yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan OPG/RANK-L/RANK sisteminin kemik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.

Kemik yeniden şekillenmesi “remodelling”:

Kemik dinamik bir dokudur ve bu dokuda süregelen yenilenme durumuna “remodelling” adı verilir. Remodelling, vücudun mekanik ve metabolik gereksinmelerine iskeletin fizyolojik bir cevabıdır ve normal koşullar altında kemik kaybına yol açmaz.

Kemik remodellinginin iki önemli fonksiyonu vardır:

- 1- Mekanik yüke göre kemik kütlesini ayarlamak
- 2- Hasar olan yerleri onarmak.

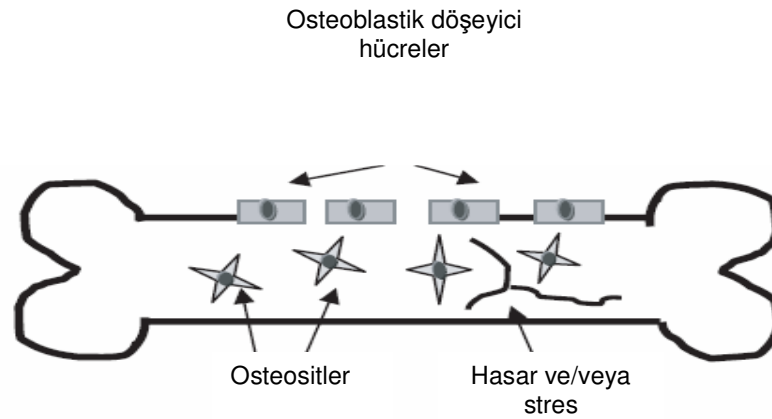
Remodelling de rol alan iki temel hücreden osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar. Kemik matriksinin sentezi ve kemik mineralizasyonunu sağlarlar. Remodelling döngüsünün başlatılmasında düzenleyici sinyalleri göndererek anahtar rol oynarlar. Kemik mineralizasyonu tamamlandığında bazı osteoblastlar mineralize kemik içerisinde osteosit dönüşürken, diğerleri kemik yüzeyinde döşeyici hücreler olarak istirahate çekilirler. Osteoklastlar ise monosit-makrofaj ailesinin hematopoetik öncüllerinden köken alan ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir (103).

Remodelling döngüsü çeşitli basamakları içermektedir:

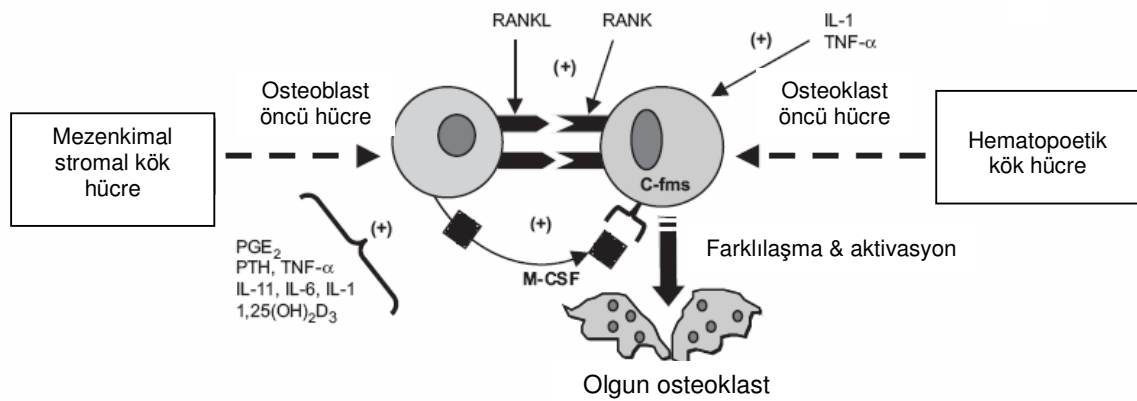
- Döngünün osteosit ve döşeyici hücrelerle başlatılması
- Osteoklastların osteoblast aracılı farklılaşma ve aktivasyonu
- Kemik rezorpsiyonu
- Osteoblast farklılaşma ve aktivasyonu
- Yeni kemik matriks oluşumu ve mineralizasyonu

Mineralize doku içerisinde hasara duyarlı osteositler bu bilgiyi osteoblastik döşeyici hücrelere ulaştırırlar ve bu hücrelerden sitokinler salgılanır (Şekil 1). Bu sitokinlerin etkisiyle osteoblastik öncü hücrelerin yüzeyinde RANKL oluşur. RANK-L RANK ile

birleştğinde osteoblast öncü hücrelerinden salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) de aracılığıyla osteoklast öncü hücrelerinde farklılaşma ve aktivasyon sonucu olgun osteoklastlara dönüşüm sağlanır. Bu dönüşümde M-CSF'ün osteoklast öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan c-fms ile birleşmesinin rolü büyüktür (67). (Şekil 2)



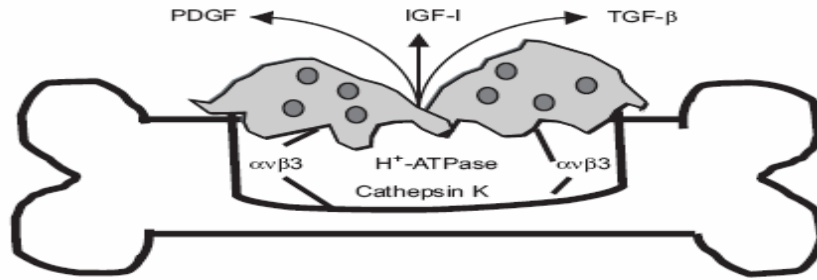
Şekil 1: Normal remodellingde kemik yıkımının başlatılması



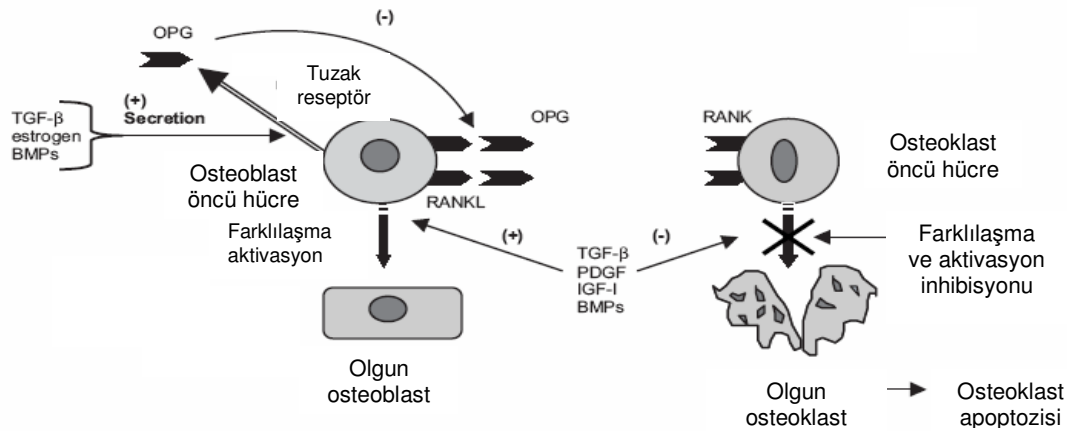
Şekil 2: Olgun osteoklast oluşum aşamaları (RANK-RANKL etkileşimi)

Olgun osteoklastlar oluşunca kemik yüzeyindeki integrinlere bağlanarak kemik yıkımı başlar (Şekil 3). Kemik yıkımı aşaması 3 hafta sürer ve kemik lakunaları

tamamlandığında olgun osteoklastlar ya apoptozise giderler ya da başka bir remodelling alanına göç ederler (22). Osteoklast uyarılması ile eş zamanlı olarak osteoblast öncü hücrelerinden OPG salgılanır ve RANK'a bağlanmak için RANK-L ile yarışır. Bu yarışma sonucunda OPG RANK'a bağlanırsa RANK'ın neden olduğu osteoklast farklılaşma ve aktivasyonu engellenir (96) (Şekil 4).

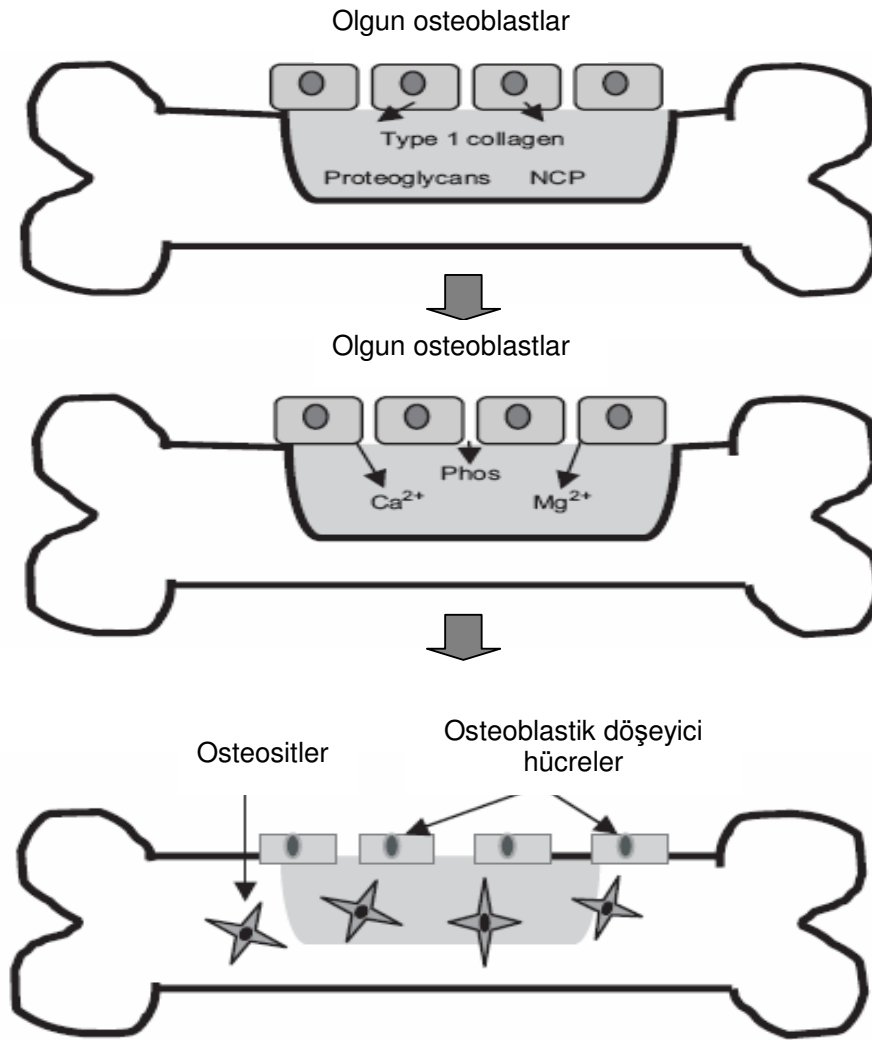


Şekil 3: Normal remodellingde kemik yıkımı



Şekil 4: Osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast apoptozisi (RANK-OPG etkileşimi)

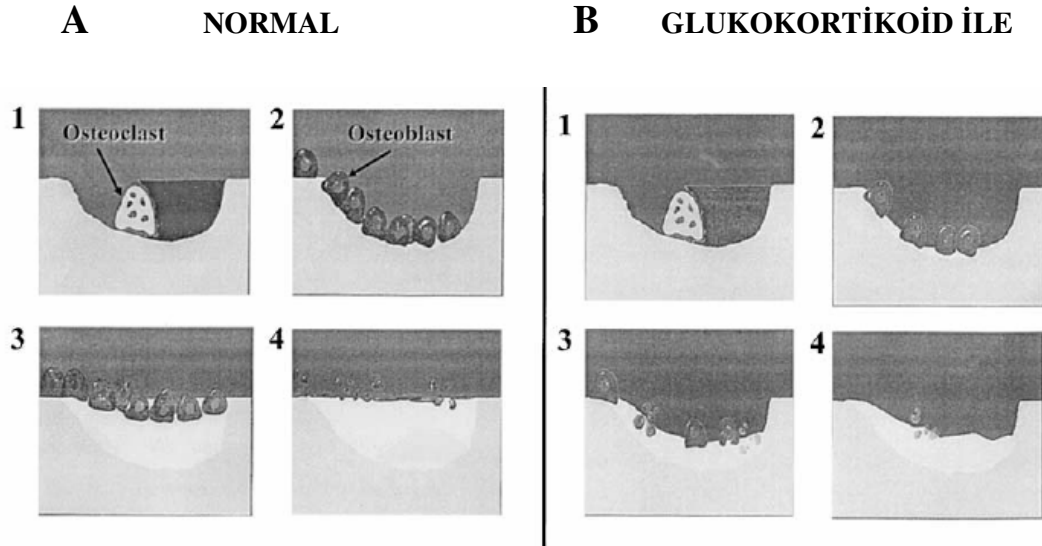
Aktive olmuş osteoblastlar tarafından kemik oluşumu iki aşamada meydana getirilir. Osteoklastlar tarafından açılmış kemik lakunaları tip-1 kollagen ve diğer özel kemik matriks proteinleri ile doldurulur. Daha sonra osteoblast veziküllerindeki Ca ve P depozitlerinin salgılanmasıyla mineralizasyon sağlanır. Bu kemik formasyon aşaması 3-4 ay sürmektedir (103). Bu olayların meydana geldiği her bir birime yeniden şekillenme birimi (bone remodelling unit) adı verilir (Şekil 5).



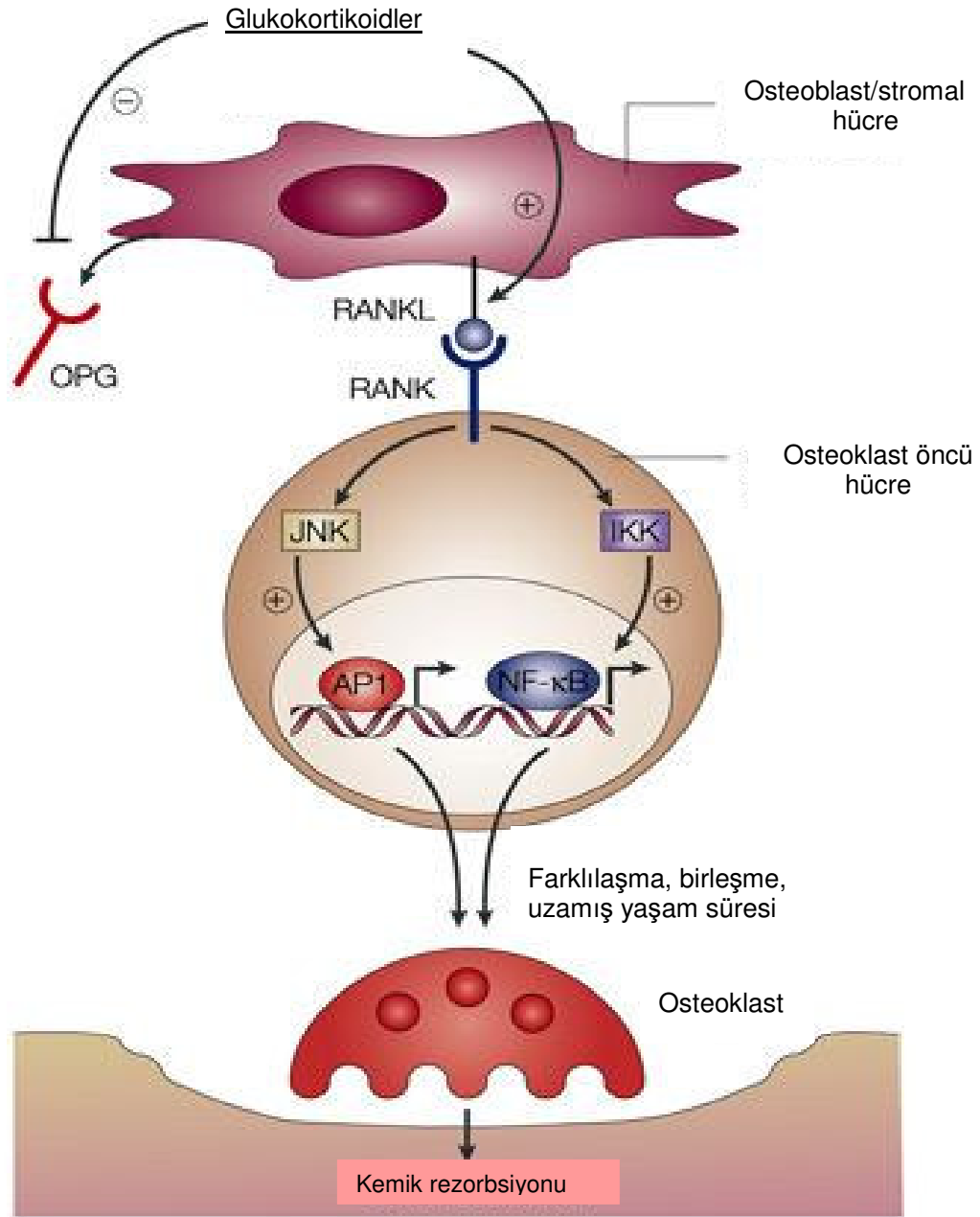
Şekil 5: Normal remodellingde kemik yapım aşamaları

Steroidle bağlı osteoporoz (GIOP):

Steroidlerin kemik metabolizması üzerine net etkisi kemik yapımını azaltıp kemik yıkımını artırmak şeklindedir. Dolayısıyla kemik yapım ve yıkım arasındaki denge yıkım lehine bozularak kemik kaybı meydana gelir (Şekil 6). Steroidlerin osteoblastları uyarıcı etkileri ile RANK-L/M-CSF oluşumu artar ve eş zamanlı olarak OPG mRNA üretimi baskılanır. Bunun sonucu olarak osteoklast olgunlaşması ve aktivitesi artar (67). Osteoklastlar üzerine direk apoptozisi engelleyici etkileri ile de osteoklast yaşam süresini ve aktivitesini artırır. Uzun dönemde osteoblastların yaşam süresini kısaltırlar (108). Ayrıca östrojeni azaltıp, IL-1 i artırarak da OPG oluşumunu azaltırlar. Sonuçta RANK-L/OPG oranını artırarak osteoklastogenezisin artmasına neden olurlar (73) (Şekil 7).



Şekil 6: Glukokortikoidlerin kemik remodellingine etkisi:



Şekil 7: Glukokortikoidlerin OPG/RANK/RANK-L sistemine etkisi

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜLMESİ

İliyak çıkıntından alınan kemik biyopsi örneklerinin histomorfolojik incelemesi kemik oluşumu, rezorpsiyonu, mineralizasyonu ve hücresel aktivite hakkında bilgi verir (17). Ancak yöntemin invaziv oluşu nedeniyle rutin kullanımı özellikle çocuklarda uygun değildir.

Kemiğin sağlamlığı ile KMY arasındaki ilişkiye dayanarak özellikle fraktür riskinin saptanması için kolay, fiziksel stres yaratmadan, doğru ve duyarlı şekilde ölçebilen invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir (17,23). Bunlar; radyografi, nötron aktivasyonu, single photon absorptiometry (SPA), dual photon absorptiometry (DPA), quantitative computed tomography (QCT) ve dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) dir (23,57). Bu teknikler arasındaki farklılıklar; ölçtükleri kemiğin tipi (trabeküler ya da kortikal), yöntemin hassasiyeti, doğruluk oranları, ölçüm süreleri ve radyasyon dozlarından kaynaklanır (23). Buna göre bu yöntemler karşılaştırıldığında ölçüm süresinin kısa, radyasyon dozunun düşük ve hassasiyetinin yüksek oluşu nedeniyle DEXA çocuklarda KMY'nin ölçülmesinde en uygun yöntemdir (35,65).

DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry):

En yeni geliştirilmiş invaziv olmayan yöntemdir. Bu teknikte foton kaynağı olarak radyonüklid yerine x ışını tüplerinin kullanılması doğruluk oranını artırmış ve ölçüm süresini kısaltmıştır. Ayrıca radyasyon dozu 3 mRem'den azdır. Bu doz standart göğüs radyografisindeki dozun 1/10'u kadardır. Ölçülen değerler gr olarak kemik mineral kütlesi (BMC) ya da gr/cm² olarak kemik mineral yoğunluğunu (KMY) vermektedir.

Ölçümde sıklıkla kullanılan bölgeler lomber spine (L1-L4) ve kalça (femur boynu, Ward alanı ve trokanter) dir. Vertebraların kemik yapılarının büyük bölümünü kortikal

kemiğe oranla metabolik olarak daha aktif olan trabeküler kemik oluşturur. Bu nedenle steroide bağlı osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıklarının izlenmesi için en uygun yerler vertebralardır (35,65).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi:

Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler değerlendirilirken yaş, cins, ırk özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. T ve z skoru kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemlerdir. Z skoru vakanın yaşına uygun kontrollerin ortalamasının standart sapma (SD) skoruna bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. T skoru da genç normal yetişkinlerin zirve kemik kitlesi şeklinde yorumlanır ve z skoruna benzer şekilde hesaplanır. T skorunda 2 SD düşme osteopeni tanısını koydurur ve kırık riski sınırını çizer (55).

Osteoporoz tanısı için Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri kullanılır (58)(Tablo:III).

Tablo III: Osteoporoz tanısı

NORMAL	Kemik mineral yoğunluğu veya içeriği genç erişkin değerinden 1SD den daha düşük olmayacaktır
OSTEOPENİ	Kemik mineral yoğunluğu veya içeriği genç erişkin değerine göre 1 SD den daha düşüktür, ancak 2,5 SD den yüksektir. -1SD ile -2,5 arasında
OSTEOPOROZ	Kemik mineral yoğunluğu veya içeriği genç erişkin değerinden 2,5 SD den daha düşüktür
İLERİ OSTEOPOROZ	Kemik mineral yoğunluğu veya içeriği genç erişkin değerinden 2,5 SD den daha düşüktür ve en az bir fraktür bulunmalıdır.

Boy, kilo, vücut kitle indeksi ve pubertal evre KMY üzerine etkilidir (97).

Pubertenin kemik yoğunluğu üzerine çok önemli etkisi vardır. Puberte ile beraber KMY'de

hızlı bir artış gözlenir. Bu artış kızlarda pubertenin başlangıcına erkeklerde ise pubertenin ortalarına rastlamaktadır. Kişinin genetik zirve kemik potansiyeline ulaşabilmesi için puberte dönemini geçirmesi gerekmektedir (9).

Genç erişkin ve yaşlılarda KMY değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri kullanılmasına karşın, çocuklarda yaş, cins ve ırka uygun kontrol grubunun KMY değerleri ile karşılaştırma yapmak daha doğru olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen primer NS tanısı alan yaşları 1-10 arasında değişen 16 erkek, 5 kız olmak üzere 21 prepubertal dönemdeki hastayı kapsamaktadır. Masif proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem gibi tipik NS bulguları ile başvuran, ilk hastalık sırasında 1-7 yaşlarında olan, makroskopik hematüri, hipertansiyon, uzun süreli azotemi ve sistemik bir hastalığı olmayan olgulara biyopsi yapılmadan steroid tedavisi başlandı. Steroide bağımlı sık relapslı iki ve yaşı uygun olmayan (7,5 yaş) bir, toplam 3 olguya biyopsi yapıldıktan sonra MCNS tanısı desteklendi. İzlemde bulguları değişen veya biyopsi ile farklı tanı alan (fokal segmental glomerüloskleroz, sistemik lupus eritematous vs.) 5 hasta ve kemik mineralizasyonu bulguları değişeceği için puberteye girmiş 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalar; remisyonda olup gün aşırı steroid kullananlar ve tedavisi kesildikten sonra en az üç ay geçmiş olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında birinci grupta bulunan 13 hastanın üçü kız onu erkek, ikinci grupta bulunan 8 hastanın ikisi kız altısı erkekti.

Sağlıklı kontrol grubu olarak herhangi bir kronik hastalık, fraktür ve immobilizasyon öyküsü olmayan, kemik metabolizmasını etkileyen bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyeti uygun normal boy ve ağırlıkta 22 sağlıklı çocuk alındı.

Hastalara ilk hastalık ve relapslar sırasında prednizolon her gün oral olarak 2mg/kg/gün (maksimum 60mg), üçe bölünmüş dozlarda, 4 hafta süreyle verilip, ardından 0,5mg/kg azaltılarak gün aşırı olarak 4 hafta süreyle kullanıldıktan sonra 2-4 haftada bir 0,5mg/kg azaltılarak kesildi. Sık relaps gösteren veya steroide bağımlı grupta kortikosteroidler remisyonu devam ettirecek en düşük dozda (0,25mg/kg) gün aşırı uzun

süre kullanıldı. 4 hastada sık relaps ya da steroide bağımlılık nedeniyle oral siklofosamid 2mg/kg/gün dozdan 8-12 hafta süreyle kullanıldı.

Çalışma sırasında hastaların hiçbiri siklofosamid kullanmamaktaydı. Hastaların tümü remisyonda ve böbrek fonksiyonları normaldi. Ayrıca hastalar D vitamini metabolitleri, Ca gibi kemik mineral metabolizmasını etkileyen bir ilaç almamaktaydılar. Hiçbir hastada kırık ve immobilizasyon öyküsü yoktu.

Hastaların poliklinik kayıtlarından yaşları, cinsiyetleri, hastalığın başlangıç tarihi, relaps sayıları ve steroid kullanma süreleri saptanarak, kümülatif steroid dozları (mg/kg) günlük ve gün aşırı olarak ayrı ayrı hesaplandı. Her hastanın kan basıncı, vücut ağırlığı ve boyu ölçülüp boy standart deviasyon skoru (boy SDS) ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Ayrıca steroid dışında kullandığı ilaçlar, fraktür ve immobilizasyon öyküsü olup olmadığı ailelerden öğrenildi.

Hastaların serum total protein, albümin, Ca, P, ALP ölçümleri Biyokimya Laboratuvarı'nda PTH, Osteokalsin, 25-OH-D₃ vitamini ölçümleri Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda yapıldı. Tüm biyokimyasal incelemeler "Abbott spectrum series-II" marka otoanalizör ile yapıldı. Albümin "Agent Clinical Chemistry Reagents" kiti kullanılarak, Ca ve total protein "Quick Start Abbott" kitleri kullanılarak, kreatinin P, ALP ise "Abbott Spectrum" kitleri kullanılarak kalorimetrik yöntem ile ölçüldü. iPTH ölçümü için "DSL 8000 active intact PTH IRMA" kiti (Diagnostic Systems Lab. Texas, USA) kullanıldı. Osteokalsin ölçümü için "DSL-6900 Osteokalsin Radyoimmunoassay" kiti (Diagnostic Systems Lab. Texas, USA) kullanıldı. 25-OH-D₃ vitamini düzeyi ölçümü için "Diasorin 25-OH-D Radyoimmunoassay" kiti kullanıldı. OPG, RANK-L düzeyi için venöz kan örneği düz tüpe alınıp 1 saat içerisinde 3500 devir/dakika hızında 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum -70 °C'de saklandı. Bu örnekler Çocuk Nefroloji

Laboratuvarında OPG ve RANK-L kitleri (Biovendor Laboratory Medicine, Czech Republic) kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Hastaların kemik mineral yoğunluğunu ölçmek amacıyla DEXA (DEXA – Hologic® QDR – 4500 W) yöntemi kullanılarak L1-L4 düzeyinden ölçüldü. Dansitometre ölçümleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik Metabolizması Laboratuvarında yapıldı. Ölçüm sonuçları hastanemizde Hasanoğlu ve ark.'nın (46) yapmış olduğu çalışma sonucunda belirlenmiş olan, yaş grubuna uygun sağlıklı Türk çocuklarının normal KMY değerleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem: Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Değerlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilkins testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı araştırmak için student-t testi, normal dağılıma uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki incelenirken Pearson ve gerektiğinde Spearman korelasyon sabitleri kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet farklılığı ki-kare (χ^2) testi ile araştırılmış olup tüm verilerde istatistiksel anlamlılık kriteri olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 13.0 istatistik programı kullanıldı.

Ailelerden ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan (Tarih:21.11.2005 Sayı:B-30.2.0.01.00-281) izin alınmıştır.

OPG ve RANK-L kiti Gazi Üniversitesi Rektörlüğü tarafından 01/2004-62 nolu bilimsel araştırma projesi kapsamında sağlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 21 hastanın 16'sı erkek 5'i kız ve yaşları $7,4 \pm 3,1$ (2-12) yıldır. Hastaların vücut ağırlığı $27,8 \pm 8,8$ (11,3-41) kg, boy $123 \pm 18,4$ (80-144) cm, VKİ $18 \pm 2,6$ (14,9-23,5) kg/m^2 , boy SDS $0,15 \pm 1,1$ (-1,9-2,1) olup hiçbir hastada büyüme geriliği mevcut değildi. Sağlıklı kontrol grubundaki 22 hastanın 14'ü erkek ve 8'i kız ve yaşları $8,7 \pm 1,9$ (5,5-11) yıldır. Kontrol grubunda vücut ağırlığı $32,2 \pm 8,6$ (20-45) kg, boy $131,6 \pm 12,3$ (109-150) cm, VKİ $18,1 \pm 1,8$ (14,1-20,9) kg/m^2 , boy SDS $0,1 \pm 0,4$ (-0,76-0,89) olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, boy SDS ve VKİ açısından fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo IV). Kontrol grubunun ayrıntılı verileri Ek- 1'de verilmiştir.

Tablo IV: Hasta ve kontrol grubunun antropometrik karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)	$7,4 \pm 3,1$	$8,7 \pm 1,9$	$>0,05$
Ağırlık (kg)	$27,8 \pm 8,8$	$32,2 \pm 8,6$	$>0,05$
Boy (cm)	123 ± 18	131 ± 12	$>0,05$
VKİ (kg/m^2)	$18,0 \pm 2,6$	$18,1 \pm 1,8$	$>0,05$
Boy SDS	$0,15 \pm 1,1$	$0,10 \pm 0,4$	$>0,05$

Olgularda hastalığın başlangıç yaşı $3,6 \pm 2,3$ (1-10) yıl, hastalığın süresi $48,7 \pm 39,7$ (3-126) aydır. Hastaların ortalama relaps sayısı $2,4 \pm 2,5$ (0-8) idi. Relapsız hasta sayısı 3, 1 relaps gösteren hasta sayısı 1, 2-5 arası relaps gösteren hasta sayısı 6, 5 ve üzeri

relaps gösteren hasta sayısı 4 idi. Beş hasta ilk atakta olup relaps açısından takip edilecektir. Hastaların klinik özellikleri ayrıntılı olarak Ek-2’de verilmiştir.

Hastalığa tanı konmasından çalışma anına dek verilen toplam steroid dozu (kümülatif steroid dozu) $434,1 \pm 300,1$ (69,5-1124) mg/kg olarak hesaplandı. İzlemde çeşitli dönemlerde steroid kullanmış ancak çalışma sırasında steroid tedavisi almayan hastalarda (birinci grup) ilaç kesilmesinden sonra geçen süre $20 \pm 18,9$ (4-67) aydı. Bu grupta yer alan 13 hastada ve izlemde relaps gösteren veya yeni tanı nedeniyle steroid kullanmakta olan hastaların yer aldığı ikinci grupta kümülatif steroid dozu ($p>0.05$) ve süresi ($p>0.05$) açısından fark saptanmadı (Tablo V). İkinci grup hastalarda son tedavi detaylı olarak incelendiğinde, kümülatif günlük steroid dozu 149 ± 166 (36-546) mg/kg ve süresi 1.3 ± 0.3 (1-2.4) ay, kümülatif gün aşırı steroid dozu $28,5 \pm 19,7$ (5,1-57,2) mg/kg ve süresi 3.6 ± 1.5 (1-7.5) ay idi.

Tablo V: Hastaların steroid kullanım miktar ve süreleri

	Hasta Sayısı	Kümülatif Steroid Dozu (mg/kg)	Steroid Kullanım Süresi (ay)
Steroid Kullanan	8	$383,2 \pm 267,8$	$33,9 \pm 45,5$
Steroid Kullanmış	13	$465,4 \pm 324,7$	$38,8 \pm 35,3$
Toplam	21	$434,1 \pm 300,1$	$36,9 \pm 38,5$

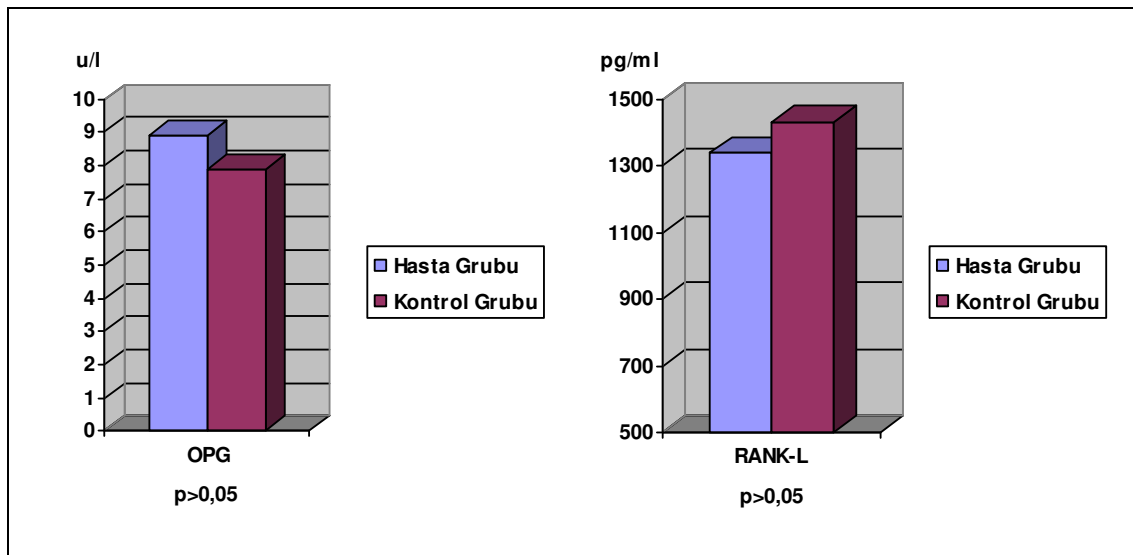
Tüm hasta grubunda böbrek fonksiyon testleri (kan üre azotu, kreatinin, ürik asit), Ca, P, ALP, total protein, albümin değerleri normal sınırlarda bulundu. Hastaların laboratuvar ortalama değerleri ve referans aralıkları tablo VI da verilmiştir. Hasta grubunda ortalama serum PTH düzeyi $29.3 \pm 24,1$ (11,0-93,5) pg/ml olup, normal sınırlardaydı.

Hastalara tek tek bakıldığında yalnızca bir hastanın değeri normalden hafif yüksekti (93,5 pg/ml). Ortalama serum OC düzeyleri normal referans aralığının üzerinde bulundu: $64,1 \pm 74,8$ (3,1-272) ng/ml. 14 hastada yüksek düzeyde iken, 7 hasta normal sınırlarda idi. Ortalama serum 25-OH-D₃ vitamini düzeyi $44,6 \pm 29,8$ (8,6-119) ng/ml normal sınırlardaydı. Sadece üç hastada normalden hafif yüksek düzeyler saptandı. Hastaların ayrıntılı laboratuvar verileri Ek-3'te verilmiştir.

Tablo VI: Hastaların laboratuvar ortalama değerleri ve referans aralıkları

	Ortalama $\pm$ SD	Normal Değerler
KAN ÜRE AZOTU (mg/dl)	$9,6 \pm 2,3$ (5-13)	5-18
KREATİNİN (mg/dl)	$0,5 \pm 0,07$ (0,4-0,7)	0,3-0,7
ÜRİK ASİT (mg/dl)	$3,0 \pm 1,0$ (0,7-4,7)	2-6
TOTAL PROTEİN (g/dl)	$6,3 \pm 0,8$ (4,4-7,6)	5-7,5
ALBÜMİN (g/dl)	$4,1 \pm 0,5$ (2,6-4,7)	3-5
KALSİYUM (mg/dl)	$9,1 \pm 0,5$ (8,1-10)	8-11
FOSFOR (mg/dl)	$4,6 \pm 0,6$ (3,3-6)	4-6,5
ALKALEN FOSFATAZ (U/L)	200 ± 73 (67-336)	100-340
VİTAMİN D (ng/ml)	$44,6 \pm 29,8$ (8,6-119)	7-75
PARATHORMON (pg/ml)	$29,3 \pm 24,1$ (11-93,54)	12-75
OSTEOKALSİN (ng/ml)	$64,1 \pm 74,8$ (3,1-272,3)	3-25

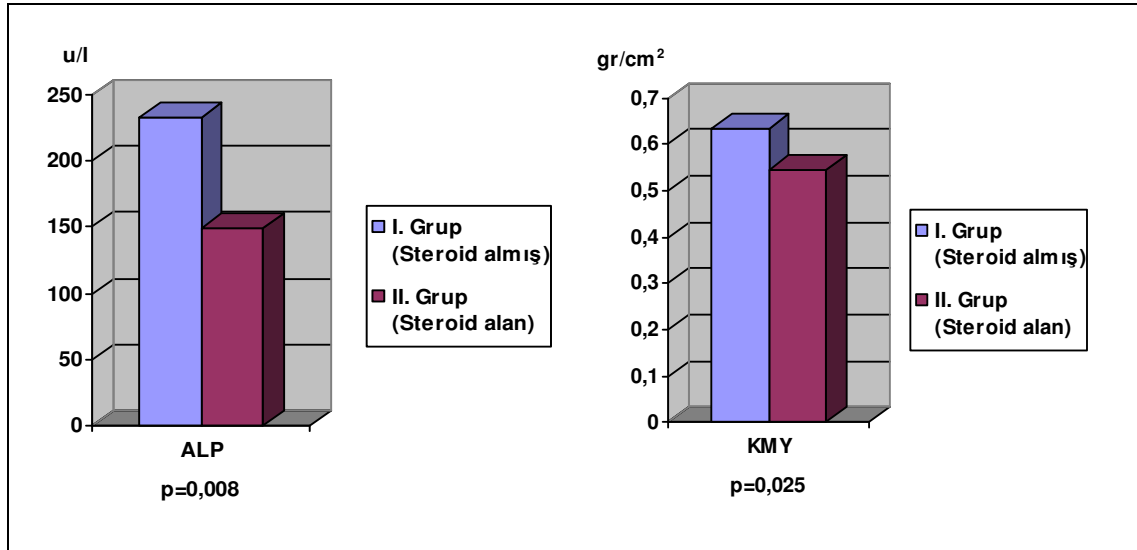
Hasta ve kontrol gruplarında serum OPG düzeyleri sırasıyla $8,9 \pm 3,9$ (4,47-20,67) ve $7,9 \pm 3,2$ (0,16-14,01) U/L olup aradaki fark istatistiksel anlam taşııyordu ($p>0,05$). Benzer şekilde hasta ve kontrol grubunun serum RANK-L düzeyleri sırasıyla $1337,2 \pm 1479,6$ (0-4831) ve $1432,6 \pm 1175$ (0-4729) pg/ml olup aradaki fark istatistiksel olarak anlam taşııyordu ($p>0,05$) (Şekil 8).



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunun serum OPG ve RANK-L ortalama değeri

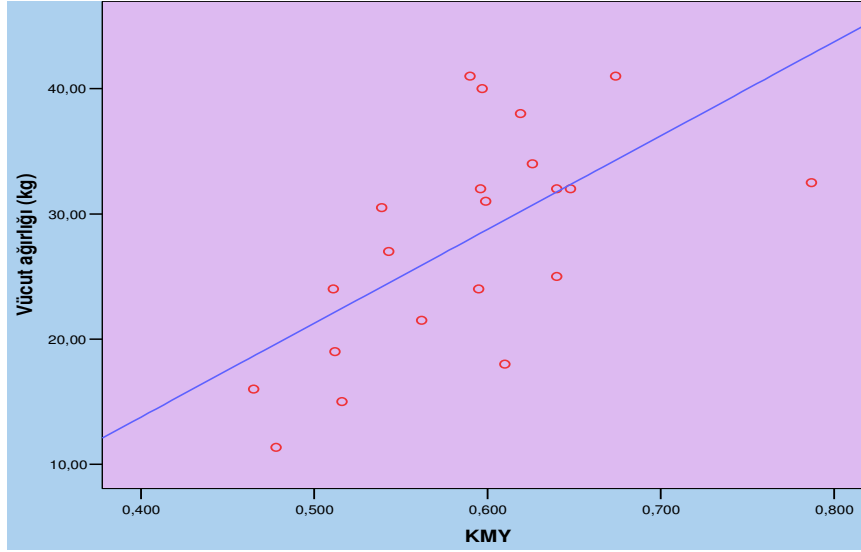
Hastaların ortalama spinal KMY değeri $0,599 \pm 0,941$ (0,465-0,860) g/cm² olup, aynı yaştaki sağlıklı Türk çocuklarının normal ortalama KMY değeri $(0,504 \pm 0,051)$ g/cm² (46) ile paralellik gösteriyordu. Hastalarda z skoru değeri $-0,35 \pm 0,99$ (-2,28/1,4) olarak bulundu. Hastalara tek tek bakıldığında hiçbirisinde osteoporoz saptanmazken sadece 4 hastada osteopeni vardı.

Çalışma sırasında steroid kullanmayan 13 hastalık birinci gruba, ilk tanı veya relaps nedeniyle gün aşırı steroid tedavisi alan 8 hastalık ikinci grubun kemik parametreleri karşılaştırıldığında, ALP düzeyinin ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı (sırasıyla 233 ± 65 ve 149 ± 59 u/l, $p=0.008$). Kemik mineral yoğunluğunun da bu grupta steroid kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (sırasıyla 0.634 ± 0.096 ve 0.544 ± 0.06 $p=0.025$) (Şekil 9).

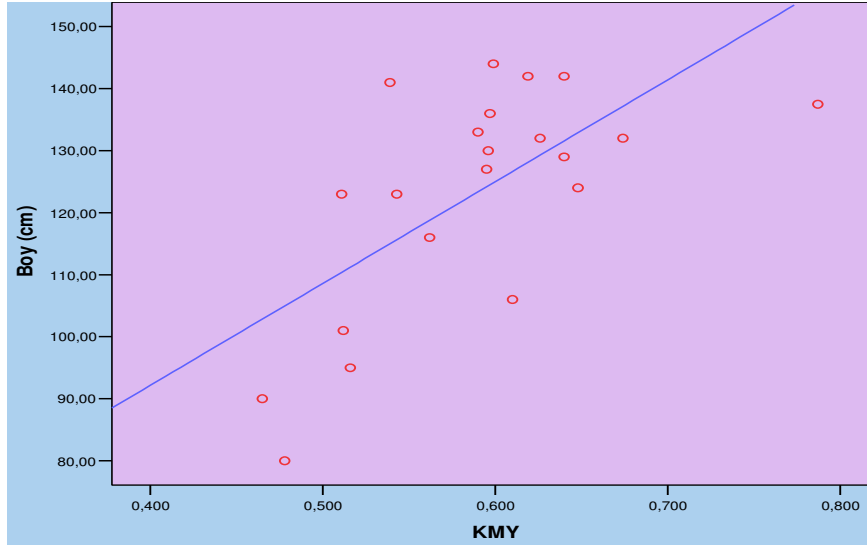


Şekil 9: I. ve II. Grubun KMY ve serum ALP ortalama değerleri

Hastalarda KMY değerleri ile yaş ve vücut ölçüleri arasındaki ilişki incelendiğinde vücut ağırlığı ($r=0,54$ $p=0,011$) (Şekil 10) ve boyla ($r=0,51$ $p=0,017$) (Şekil 11) beklenen pozitif korelasyonunun olduğu gösterildi. Yaş ile spinal KMY arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak sınırda bir anlam taşıyordu ($r=0,56$ $p=0,065$).



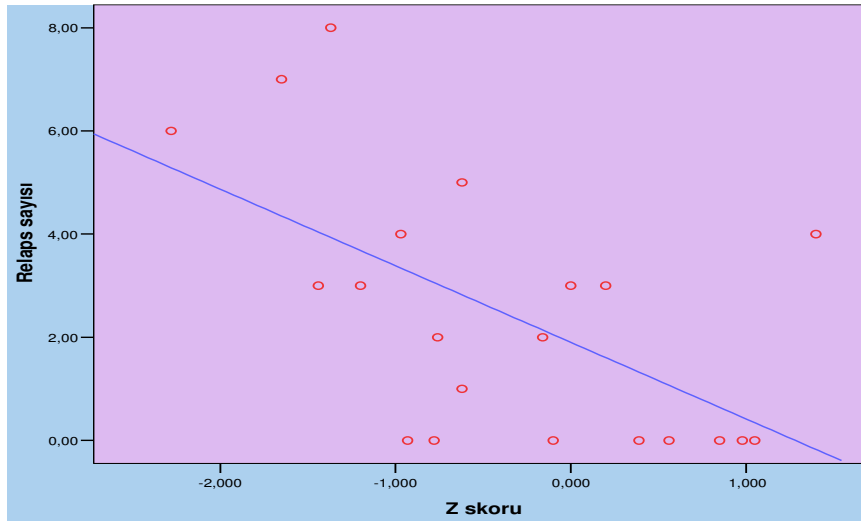
Şekil 10: Vücut ağırlığı ile KMY arasındaki ilişki $p=0,011$



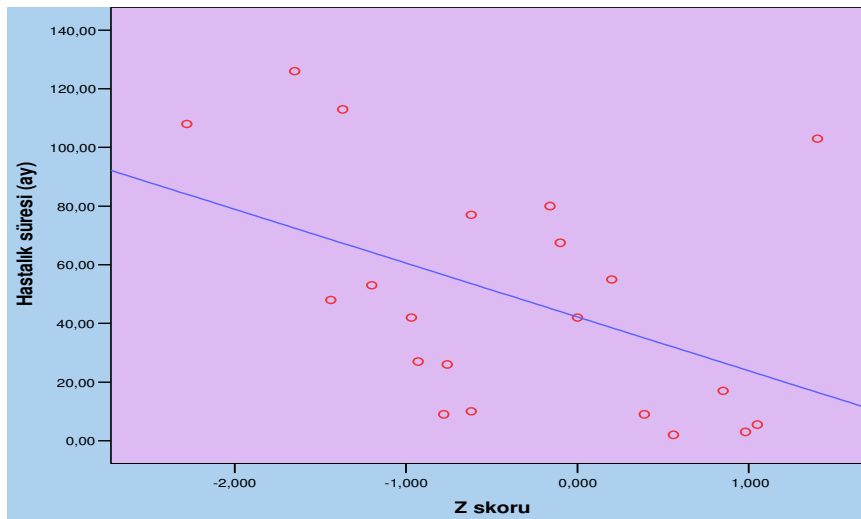
Şekil 11: Boy ile KMY arasındaki ilişki $p=0,017$

Tüm hasta grubunda hastaların spinal KMY ile kümülatif steroid dozları, hastalık süresi, relaps sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, relapsız geçirilen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların serum OPG, RANK-L düzeyleri ile kümülatif steroid dozu arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde OPG ve RANKL ile spinal KMY ve z skoru arasında da ilişki gösterilemedi ($p>0.05$). Ancak z skoru ile relaps sayısı (Şekil 12) ve hastalık süresi (Şekil 13) arasında negatif ilişki bulundu.



Şekil 12: Relaps sayısı ile z skoru arasındaki ilişki $p=0,08$



Şekil 13: Hastalık süresi ile z skoru arasındaki ilişki $p=0,020$

TARTIşMA

Steroidlerin kemik metabolizmasına olan etkileri eskiden beri araştırılmaktadır. Bu araştırmaların çoğu astım ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklı olgularda ve genellikle erişkinlerde yapılmıştır (33,63,73,104,112). Nefrotik sendrom ve çocuklarla ilgili çalışmaların sayısı daha azdır (13,14,26,69,102). Nefrotik sendromda ocuk hastaların relapslar arasında tamamen sağlıklı olması ve steroid tedavisinin aralıklı kullanılması nedeniyle bu hastalarda steroidlerin kemik metabolizmasına olan etkileri diğer kronik hastalıklardan farklı olabilir.

Nefrotik sendromda Ca ve vitamin D metabolizması, ölüm tekniklerinin gelişimiyle daha iyi anlaşılmıştır. Böbrek fonksiyon testleri normal olan NS'lu hastalarda, hipalbuminematik dönemde serum iyonize ve total Ca düzeylerinin düşük olduğu, remisyonda ise bu düzeylerin yükseldiği saptanmıştır (26,27). Relaps döneminde barsaktan Ca absorbsiyonunun bozulduğunu ve remisyonda normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. İntestinal Ca absorbsiyon bozukluğundan vitamin D metabolitlerinin düşüklüğü sorumlu tutulmuştur (38,76). Çalışmamızda literatüre uygun olarak böbrek fonksiyonları normal olan remisyon dönemindeki hastalarımızın hiçbirisinde serum Ca düzeylerinde düşüklük saptanmadı.

Nefrotik Sendromda serum 25-OH-D₃ vitamini düzeyinin düşüklüğü değişmez bir bulgu iken (12,27,38,5,16), D vitamini metabolitleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Serum 1,25(OH)₂D₃ vitamini düzeyini normal (26,27,41,63) veya azalmış (1,5,38) ve yine 24-25(OH)₂D₃ düzeyini normal (15) veya azalmış (6) olarak bildirilen yayınlar vardır. Çalışmamızda relaps döneminde, hastalığın ve steroid tedavisinin etkisiyle düştüğü bilinen 25-OH-D₃ vitamini düzeyinin, remisyon döneminde normale dönüp dönmediği araştırıldı ve serum 25-OH-D₃ vitamini düzeyleri normal olarak belirlendi.

Nefrotik sendromlu hastalara vitamin D ve/veya Ca tedavisi verilmesinin gerekli olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar hangi NS grubundan olursa olsun, tüm hastalara, özellikle çocuklara profilaktik vitamin D ve Ca tedavisi verilmesini ve serum 25-OH-D₃ vitamini düzeylerinin normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılmasını önermektedirler (45,50). Diğer araştırmacılara göre ise, steroide iyi yanıt veren renal fonksiyonları normal olan hastalarda aktif vitamin D tedavisi gerekli olmayıp, sık relaps veya steroid tedavisine direnç gösteren veya histolojik tanısı nedeniyle renal fonksiyonlarında bozulma olabileceği beklenen NS'lu hastalarda vitamin D ve Ca tedavisi verilmelidir (1,76). Çalışmamızda steroide duyarlı primer NS'lu çocuklarda uygulanan steroid tedavisinin, Ca ve D vitamini metabolizması üzerine kalıcı bir etkisi olmadığı ve bu nedenle kısa sürelerle steroid tedavisi alan hastalara Ca ve vitamin D desteğinin gerekmediği düşünülmüştür.

Nefrotik sendromlu hastalarda serum PTH düzeyi ile ilgili çalışmaların bir kısmında hiperparatiroidizm ve buna eşlik eden kemik patolojileri saptanmıştır (5,33,38). Çalışmaların pek çoğunda ise, belirgin hipokalsemi ve diğer kemik metabolizması bozukluklarına rağmen PTH düzeyi normal sınırlar içinde bulunmuştur (41,63). Nefrotik sendroma eşlik eden hafif veya orta düzeyde böbrek yetmezliği hallerinde ise PTH düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (5,104). Çalışmamızda ortalama serum PTH düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Sadece bir hastada hafif yüksek saptanmış olup, klinik önem taşımamaktadır.

Nefrotik sendromda steroid tedavisi sırasında kemik yapımında azalma, serum OC ve ALP düzeylerindeki düşüklük ile gösterilebilir. Çeşitli nedenlerle 12 hafta prednizolon tedavisi alan hastalarda, serum ALP düzeyi takip edildiğinde ALP'nın ilk haftada yavaş yavaş düştüğü, 2-12. haftalar arasında sabit kaldığı, tedavi kesildikten sonra yavaş yavaş

yükseldiği, 5 hafta sonra ise tamamen normale geldiği gösterilmiştir (86). Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak, hastaların serum ALP değerleri remisyon sağlandıktan bir ay sonra veya ilaç kesiminden en az üç ay sonra yaşı göre değerlendirildiğinde normal olarak bulunmuştur.

Kemiğin kollajen olmayan proteinlerinden olan OC'in serum düzeyi kemik yapımının göstergesi olarak kullanılabilecek bir parametredir. Dolaşan OC osteoporoz, primer hiperparatiroidi, hipertiroidizm, Paget hastalığı ve renal osteodistrofi gibi metabolik hastalıklarda kemik yapım-yıkımındaki değişikliklerle ilişkilidir (32). Steroidlerin kullanımı ile kemik yapımında azalmanın ortaya çıktığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu durumun göstergesi olarak OC düzeyinde değişiklik olup olmayacağı araştırılmış ve yapılan erişkin ve çocuk pek çok çalışmada kemik yapımındaki steroide bağlı değişikliklerin en kesin olarak OC ölçümü ile saptanabileceği ve bunun kemik histolojik incelemesi ile doğrulandığı gösterilmiştir (86,72). Osteokalsin steroid tedavisinin kesilmesinden 2 hafta sonra normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (88).

Çalışmamızda hastaların ortalama serum OC düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgu steroid tedavisi kesilen hastalarla, halen remisyonda olup düşük doz gün aşırı steroid tedavisi alan hastaların OC düzeyleri farklı bulunmadığından tüm hastalarda kemiklerin steroidin baskılayıcı etkisinden kurtulup kemik yapımının arttığını düşündürmüştür.

Osteoprotegerin ve RANK-L son yıllarda tanımlanmış kompleks bir sistem olup kemik rezorpsiyonunu düzenleyerek kemik devinimindeki dengeyi sağlar. Steroidlerin OPG/RANK-L oranını azaltması steroide bağlı osteoporozda olası bir patogenetik faktör olarak düşünölmüştür (92). Hastalarımızda bakılan serum OPG, RANK-L düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca serum OPG ve RANK-L ile spinal KMY ve z skoru arasında da ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular diğer

kemik parametreleri ile paralellik gösterip böbrek fonksiyonları normal olan remisyonadaki hastalarda kemik yıkımı olmadığını desteklemektedir. Hastalarımızın KMY'sinin aynı yaş grubu prepubertal sağlıklı Türk çocuklarınınki ile benzer olması ve z skoru değerlendirmesinde osteoporoz olmaması da bunu göstermektedir.

Çalışma sırasında steroid kullanmayan birinci grupta, ilk tanı veya relaps nedeniyle gün aşırı steroid tedavisi alan ikinci grubun kemik parametreleri karşılaştırıldığında, sadece ALP düzeyinin ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. Bu durum steroid etkisiyle düşmüş olan serum ALP düzeyinin, diğer kemik parametrelerine göre daha geç yükselmesi ile açıklandı. Hastalar düşük doz steroid alırken bile OC düzeylerinin düşük kaldığı, steroid kesildikten sonra hızla normale geldiği için OC'nin osteoblastik baskılanmayı gösteren en duyarlı belirleyici olduğu gösterilmiştir (86). Serum OPG ve RANK-L düzeyinin steroid alan ikinci grupta normal olarak bulunması bu parametrelerin serum OC düzeyi gibi erken dönemde normale döndüğünü düşündürmüştür.

Nefrotik sendromda gerek primer hastalığın gerekse steroid tedavisinin kemik yapıya olan etkisini araştırmak için çeşitli laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri ölçümün ucuz olması, invaziv olmaması, KMY ölçümü gibi tekniklere kıyasla daha erken dönemde bulgu vermesi nedeni ile giderek önem kazanmaktadır. Bu amaçla serum OPG, RANK-L düzeylerinin ölçümü umut verici görünmektedir. Bu durumu destekleyen yakın zamanda yapılmış bir çalışmada farklı böbrek patolojileri nedeniyle kısa süreli günlük steroid tedavisi almış 12 yetişkin hastada serum OC ve OPG düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (92). Bu çalışma da steroid tedavisinin serum OPG düzeyini düşürdüğünü göstermekle birlikte farklı bir yöntemle KMY üzerine steroidin etkisi değerlendirilmemiştir.

Nefrotik sendromun ve steroidlerin kemik mineral metabolizmasına etkileri önceleri biyokimyasal parametreler ve kemik biyopsileri ile incelenmiş (5,6,12,26,27,33,37,41,63,80,104), daha sonra KMY'yi ölçebilen invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesiyle bu hastalarda yoğunluk çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır. Steroid alan NS'lu çocuklarda kemik mineral kütlesiyle (BMC) ilgili ilk çalışma Chesney ve arkadaşları (13) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada NS'lu ve prednizon alan 12 çocukta ön koldan “photon absorpsiometry” yöntemiyle ölçülen BMC değerlerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca prednizon dozu (mg/kg) ile kemik mineral kitlesi arasında çok zayıf bir korelasyon olduğu belirtilerek, bu korelasyonun zayıf oluşunun hastaların prednizonu sabit bir dozda kullanmamalarına bağlanabileceği ileri sürülmüştür.

Chesney ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir başka çalışmada çeşitli glomeruler hastalıkları olan ve bu nedenle prednizon alan 25 çocuğun SPA yöntemiyle ön kol kemik mineral içerikleri ölçülmüş ve 25 çocuğun 18'inde ön kol BMC değerlerinde, sağlıklı kontrol grubu ve prednizon kullanmayan aynı hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı miktarlarda azalma saptanmıştır. Steroid kullanmayan hastalık grubunun BMC değerleri normal olduğundan NS'da KMY'deki azalmadan hastalıktan çok uygulanan steroid tedavisinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Takeda ve arkadaşları (102) ise NS'lu ve steroid kullanan 16 çocukta QCT ile lomber vertebra KMY'sini ve kemik yapımının bir göstergesi olan serum OC düzeylerini ölçmüşlerdir. Steroid tedavisinden kısa süre sonra KMY ve OC düzeylerinin önemli miktarlarda azaldığı saptanmış ve steroidlerin kemik üzerine en önemli etkilerinin kemik yapımın baskılamak olduğu belirtilmiştir. Lettgen ve arkadaşları (69) tarafından yapılan bir çalışmada, prednizon kullanan 26 idiopatik NS'lu çocukta QCT ile trabeküler ve kortikal KMY ayrı ayrı ölçülmüş ve diğer

alışmalara benzer şekilde kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Kortikal ve tüm vct KMY değerleri ile kümülatif steroid dozu arasında negatif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda olguların kemik mineral dansitometre ölçümleri yapıldığında daha önceki yayınlarla (35,65) uyumlu olarak hastalarda lomber spinal KMY ile boy ve ağırlık arasında pozitif ilişki tespit ettik. Yaş ile spinal KMY arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak sınırda bir anlam taşıyordu. Hastalarımızın KMY değerleri sağlıklı kontrollere paralellik gösteriyordu. Ayrıca kümülatif steroid dozunun kemik parametreleri üzerine negatif etkisi de saptanmadı. Bunlara rağmen hastalarımızda yaşla paralel olarak beklenen ölçüde KMY artışının olmaması steroid etkisi olarak yorumlanabilir.

Uzun süre steroid kullanan hastalarda KMY'yi etkileyen faktörlerden biriside büyüme geriliğidir (87). Neyzi standartlarına göre boy persentili %3, boy SDS si -2 nin altında hiçbir hastamız bulunmamaktadır. Hastaların tümünün boy SDS ortalamaları Türk çocuklarının normal dağılımına uymaktadır.

Olgularımızda lomber spinal KMY ile kümülatif steroid dozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu Lettgen ve arkadaşlarının (69) bulgusu ile elişmekle beraber Reid ve arkadaşları (89) alışmamızdaki bulgulara benzer şekilde oral steroid alan astımlı ve romatoid artritli hastalarda kümülatif steroid dozu ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Ayrıca Chesney ve arkadaşlarının (13) NS'lu ocuklarda BMC ile prednizon arasında çok zayıf ilişki bulmuş ve bu zayıf ilişkiyi hastaların sabit dozda prednizon kullanmamalarına bağlanabileceğini belirtmişlerdir. Biz de bu bulgunun benzer şekilde açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda steroid kullanmış ve steroid kullanmakta olan primer NS'lu hastaların KMY lm sonuçları Hasanoğlu ve ark.'nın (46) hastanemizde yapmış olduğu

Çalışma sonucunda belirlenmiş olan, sağlıklı çocukların normal KMY değerleri ile paralellik gösteriyordu. Hastaların z skoru değerleri de normal sınırlarda olup, tek tek bakıldığında hiçbirisinde osteoporoz saptanmazken sadece 4 hastada osteopeni vardı.

Olgularımızda hastalığın süresi ve relaps sayısı ile z skoru arasında negatif ilişki tespit edildi. Bu durumun uzayan steroid kullanımı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışma sırasında steroid kullanmayan birinci grupta, ilk tanı veya relaps nedeniyle gün aşırı steroid tedavisi alan ikinci grubun KMY karşılaştırıldığında, steroid kullanan birinci grupta KMY'nin anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü. Bu durum steroid tedavisi sırasında geçici olarak düşen KMY değerinin daha sonra yükseldiğini düşündürmüştür. Hastalığın başlangıç yaşı ve relapssız geçirilen süre ile KMY arasında ilişki saptanmadı. Lettgen'in (69) alışmasında da hastalığın başlangıç yaşı ve relapssız geçirilen süre ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır.

Nefrotik sendrom ve steroidlerin KMY zerine etkileriyle ilgili çalışmaların çoğu hastalık aktif iken veya hastaların steroid kullandıkları dönemlerde yapılmıştır. Çalışmamızda ise KMY lmleri hastalar remisyonda iken veya günaşırı steroid tedavisi kullandıkları dönemde yapıldığı için SDNS'da kullanılan steroid tedavisinin kemik üzerine etkisinin geçici olduğu ve gün aşırı tedavi uygulamasının steroidin yan etkilerini azalttığını düşündürmektedir.

Gün aşırı tedavinin kemik mineralizasyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Erişkin romatoid artritli hastalarda yapılmış bir çalışmada gün aşırı ve her gün prednizon alan romatoid artritli hastaların KMY'leri arasında bir fark olmadığı saptanmış ve gün aşırı steroid tedavisinin osteoporozdan koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (36). Chesney (13) tarafından yapılan bir incelemede sık relapslı ve minimal lezyonlu NS'lu 7 hastada seri olarak KMY lmleri yapılmış ve gün aşırı tedaviden günlük tedaviye geçildikten sonra

KMY'nin azaldığı ve tekrar gün aşırı tedaviye dönüldüğünde 5 ay içinde KMY de yeniden artış olduğu görülmüştür. Bir yıl boyunca sadece gün aşırı tedavi alan hastalarda ise KMY de bu tip azalmalar saptanmamıştır. Sonuçta gün aşırı tedavinin günlük steroid tedavisine göre daha az kemik mineral kaybına yol açtığı savunulmuştur.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda SDNS'da uygulanan steroid tedavisinin kemik metabolizmasına olan olumsuz etkilerinin ihmal edilebilir olmasının, steroidin yüksek dozda kısa süre kullanılıp, ardından gün aşırı ve giderek azalan dozlarda kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Hastalarımızdaki değerlendirmenin remisyonda düşük doz gün aşırı steroid aldığı veya ilaç almadığı dönemde yapılması tercih edilmiş ve bu dönemde gerek eski ve yeni biyokimyasal kemik parametrelerinde, gerekse KMY ve z skoru ile değerlendirilen kemik mineralizasyonunda bozukluk saptanmamıştır. Bunda hastalara günlük steroid tedavisi başladıktan sonra çok sıkı izlemle remisyonun, erken dönemde saptanmasının böylece günlük steroid aldığı sürenin olabildiğince kısaltılıp, mümkün olan en kısa sürede, gün aşırı tedaviye geçilmesinin etkisi büyüktür. Uygulanan tedavi protokolünün kemik metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerine kalıcı etkisinin olmadığı, dolayısıyla bu şekildeki steroid uygulamasının güvenli olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından izlenen primer NS tanısı alan 21 hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubunu kapsamaktadır.

Nefrotik sendrom nedeniyle steroid almış ya da halen almakta olan (remisyona girmiş olmak şartıyla) prepubertal hastalarda steroidle uyarılan osteoporoz (GIOP) gelişiminin KMY çekilerek değerlendirilmesi, kümülatif steroid dozu ile oluşacak osteoporoz arasındaki ilişki, steroid tedavisinin serum Ca, P, ALP, vitamin D, PTH, OC, düzeylerine etkisi ve patogeneizde OPG/RANK-L' in olası rolünün araştırılması amaçlandı.

Hasta ile (yaş ortalaması $7,4 \pm 3,1$ yıl) kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler açısından fark yoktu. Hastalığın başlangıç yaşı $3,6 \pm 2,3$ yıl, süresi $48,7 \pm 39,7$ aydı. Kümülatif steroid dozu $434,1 \pm 300,1$ (69,5-1124) mg/kg olarak hesaplandı.

Hastalarda böbrek fonksiyon testleri, total protein, albümin değerleri, Ca, P, ALP, PTH ve 25-OH-D₃ vitamini düzeyleri normal sınırlarda iken, OC düzeyleri yüksek bulundu. Bu bulgu kemiklerin steroidlerin baskılayıcı etkisinden kurtulup, kemik yapımının arttığını düşündürmüştür. Hasta ve kontrol gruplarında serum OPG (sırasıyla $8,9 \pm 3,9$ ve $7,9 \pm 3,2$ U/L, $p>0.05$) ve RANKL düzeyleri (sırasıyla $1337,2 \pm 1479,6$ ve $1432,6 \pm 1175$ pg/ml, $p>0.05$) olup aradaki fark istatistiksel anlam taşımıyordu. Hastaların ortalama spinal KMY değerleri $0,599 \pm 0,941$ g/cm² olup, aynı yaştaki sağlıklı Türk çocuklarının normal ortalama KMY değerleri ($0,504 \pm 0,051$ g/cm²) ile paralellik gösteriyordu. Hastaların z skoru değerleri de normal sınırlarda olup ($-0,35 \pm 0,99$), tek tek bakıldığında hiçbirisinde osteoporoz saptanmazken sadece 4 hastada osteopeni vardı.

Hastalar en az 2 aydır steroid kullanan ve steroid kullanmış ve üzerinden en az 3 ay geçmiş olan iki gruba ayrıldı. İki grup arasında kümülatif steroid dozu ($p>0.05$) ve süresi ($p>0.05$) açısından fark saptanmadı. Bu iki grupta kemik parametreleri karşılaştırıldığında serum ALP düzeylerinin ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (sırasıyla 233 ± 65 ve 149 ± 59 u/l, $p=0.008$). Aynı şekilde KMY’de bu grupta steroid kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük saptandı (sırasıyla $0.634\pm0,096$ ve $0,544\pm 0,06$ $p=0.025$). Bu sonuç steroid tedavisi sırasında düşen kemik parametrelerinin daha sonra yükseldiğini göstermiştir.

Bu bilgilerin ış ında SDNS’da uygulanan steroid tedavisinin kemik metabolizmasına etkilerinin kalıcı olmamasının nedeni steroidin kısa süre günlük kullanılıp, hemen ardından gün aşır ve giderek azalan dozlarda kullanılması olabileceği düşünüldü. Çalışma sonucunda SDNS’lu çocuklarda steroid tedavi uygulamasının güvenli olduğu sonucuna varıldı.

EK TABLOLAR

Ek 1 : Kontrol Grubuna Ait Veriler

No	Ad	Cins	Yaş (yıl)	VA (kg)	Boy (cm)	VKİ (kg/m ²)	Boy SDS	OPG	RANK-L
1	HA	E	11	38	146	17,8	0,39	5,65	1207
2	FO	K	11	43	146	20,1	0,16	14,01	658
3	SS	E	11	45	150	20	0,84	9,89	2247
4	AB	E	9	31	133	17,6	0,16	10,33	2058
5	SS	E	5	20	111	16,2	0,28	9,70	340
6	DK	K	10	37	139	19,1	0,35	6,09	2460
7	NM	E	10	36	140	18,3	0,40	6,09	1133
8	CA	K	10	42	142	20,08	0,89	8,95	3495
9	EV	E	11	44	145	20,9	0,23	5,90	0
10	MÖ	K	9	31	128	19	-0,48	8,95	4729
11	EŞ	E	8	27	125	17,3	-0,33	9,28	627
12	CA	K	10	40	140	20,4	0,53	9,39	2764
13	SB	E	9	34	132	19,5	0,28	10,14	478
14	MA	K	7	21	122	14,1	0,35	10,45	1427
15	HK	E	6	22	114	17	-0,38	8,33	593
16	UH	E	10	30	134	16,7	-0,56	10,51	109
17	ÖA	E	7	21	119	14,8	-0,48	6,09	1133
18	FA	E	7,5	28	126	17,7	0,38	10,33	2058
19	DÇ	K	11	45	147	20,8	0,33	2,88	538
20	NY	E	7	26	123	17,2	0,28	,16	1471
21	BC	K	7,5	29	125	18,5	0,43	10,45	1427
22	KK	E	5,5	20	109	16,9	-0,76	2,19	567

Ek 2 : Nefrotik Sendromlu Olgulara Ait Veriler

No	Adı	Yaş (yıl)	Cins	Tamı Yaşı	VA (kg)	Boy (cm)	VKİ kg/m ²	Boy SDS	Relaps Sayısı	Hastalık Süre (ay)	KSD mg/kg	SBSS (ay)	SBKS (ay)	SBKD (mg/kg)	SKS (ay)	SKD (mg/kg)
1	ÖA	5	E	2	21,5	116	16	1,25	3	42	427,5	7	42	427,5		
2	BK	6	E	1,5	32	124	20,91	1,53	3	55	547	19	55	547		
3	SH	8,5	E	2,5	41	133	23,29	0,59	5	77	723	.			77	723
4	ZA	9,5	E	2,5	32	142	15,8	1,18	2	80	500	49	80	500		
5	EŞ	9	E	2,5	25	129	15	-0,28	-	67,5	165	67	67	165		
6	GT	12	K	3	30,5	141	15,4	-1,74	6	108	1124	30	108	1124		
7	EM	9	E	1,5	32,5	137,5	17,1	0,33	4	103	742,5	8	103	742,5		
8	AB	3	K	3	19	101	18,6	1,25	-*	2	69,5	.			2	69,5
9	HÖ	7	K	5	41	132	23,5	2,10	-	27	103,3	23	27	103,3		
10	OP	12	E	7	38	142	18,9	-1,15	7	126	700	.			126	700
11	ET	7,5	E	4,5	27	123	17,88	-0,19	4	42	520	.			42	520
12	ÇB	2	E	1	11,35	80	17,73	-1,21	-*	5,5	546	.			5,5	546
13	CK	9	E	4	24	127	14,9	-0,8	-	17	140	10	17	140		
14	KT	11	E	1,5	31	144	14,97	0,00	8	113	1004	4	113	1004		
15	ET	10	K	6	32	130	18,93	-1,96	3	48	440	18	48	440		
16	BK	7	E	3	24	123	15,89	0,28	3	53	410	16	53	410		
17	YK	2,5	E	2,5	15	95	16,6	1,08	-*	3	129	.			3	129
18	EY	10	K	10	34	132	19,5	-0,89	-*	9	150	.			8	150
19	FÖ	2	E	1,5	16	90	19,75	1,81	-*	9	228,57	.			8	228,57
20	MA	5	E	4	18	106	16,07	-0,67	1	10	160	4	10	160		
21	AG	9	E	7	40	136	21,73	0,67	2	26	288	6	26	288		

KSD: Kümülatif steroid dozu **SBSS:** Steroid bitim sonrası süre **SBKS:** Steroid tedavisi bitmiş hastalarda steroid kullanım süresi **SBKD:** Steroid tedavisi bitmiş hastaların kümülatif steroid dozu **SKS:** Steroid kullanmakta olan hastaların steroid kullanım süresi **SKD:** Steroid kullanmakta olan hastaların kümülatif steroid dozu

* : Bu hastalar ilk atakta olup relaps yönünden takip edileceklerdir.

Ek 3: Nefrotik Sendromlu Olgulara Ait Veriler

No	Adı	BUN mg/dl	KRE mg/dl	Ü.Asit mg/dl	Total Protein g/dl	Alb g/dl	Ca (8-11) mg/dl	P (4-6) mg/dl	ALP (100-340) U/L	Vit D (7-75) ng/ml	PTH (12-75) pg/ml	OC (3-25) ng/ml	OPG U/L	RANK-L pg/ml	KMY	Z-Skor
1	ÖA	10	0,5	2,9	6,3	4,4	9,1	4,4	195	72,00	14,10	52,49	10,20	4073	0,562	0
2	BK	8	0,5	2,3	7,1	4,3	8,4	4,2	160	80,25	12,60	3,10	10,95	506,58	0,648	0,2
3	SH	12	0,5	2,4	5,7	3,9	9,2	3,7	67	28,38	12,40	95,25	20,67	57,68	0,590	-0,62
4	ZA	9	0,6	2,6	6,6	4,5	9,5	4,5	262	19,29	15,00	66,35	11,20	402,13	0,640	-0,16
5	EŞ	9	0,6	2,4	6,9	4,5	9,7	5	226	16,20	14,20	31,64	10,01	4831	0,640	-0,1
6	GT	10	0,7	2,9	7,4	4,7	9,5	5,1	336	119,00	11,20	88,90	11,76	1280	0,539	-2,28
7	EM	14	0,6	4,7	4,4	2,6	8,9	3,3	154	74,50	11,90	72,12	12,38	0	0,787	1,4
8	AB	5	0,4	3,1	6,0	4,4	10	5,2	174	22,04	11,00	43,13	7,27	0	0,512	0,56
9	HÖ	12	0,6	4,5	5,0	3,2	8,3	4,6	241	32,16	54,30	12,34	8,83	1875,48	0,674	-0,93
10	OP	12	0,6	1,7	6,9	4,4	9,4	4,8	123	78,00	74,00	24,60	5,96	364	0,619	-1,65
11	ET	9	0,5	3,9	7,2	4,3	9,7	4,9	215	72,00	65,00	270,9	6,34	253	0,543	-0,97
12	ÇB	8	0,4	2,5	6,5	4,3	8,1	6	218	57,38	14,20	92,30	10,95	1513	0,478	1,05
13	CK	13	0,5	2,5	6,8	4,4	9,9	5,2	246	25,06	11,30	36,90	7,46	182	0,595	0,85
14	KT	9	0,5	2,5	6,4	4,3	8,7	3,4	133	19,56	44,50	9,56	5,53	995	0,599	-1,37
15	ET	9	0,5	4,3	5,5	3,2	8,3	5,1	283	73,20	22,00	39,19	8,95	167	0,596	-1,44
16	BK	10	0,5	0,7	6,5	4,1	9,2	4,6	284	32,95	22,40	272,31	14,69	282	0,511	-1,2
17	YK	6	0,5	5	7,0	4,6	9,6	3,9	67	28,29	32,53	12,99	4,47	1409	0,516	0,98
18	EY	11	0,5	4,2	7,6	4,5	9,7	5	169	32,24	23,80	70,92	6,21	895	0,626	-0,78
19	FÖ	5	0,4	2,8	5,5	3,7	8,6	4,5	158	9,51	93,54	16,44	4,65	3922	0,465	0,39
20	MA	10	0,5	3,4	6,0	3,9	9,5	4,4	321	8,66	12,40	3,64	4,84	1771	0,860	-0,62
21	AG	11	0,6	3,6	6,7	4,7	9,7	5,8	183	36,30	43,19	32,42	4,97	3304	0,597	-0,76

KAYNAKLAR

1. Alon U, Chan JCM. Calcium and vitamin-D homeostasis in the nephrotic syndrome. Current Status. Nephron 1984;36:1-4
2. Aman S, Hakala M, Silvennoinen J, Manelius J, Risteli L, Risteli J. Low incidence of osteoporosis in a two year follow-up of early community based patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998;27:188-193
3. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Comsan D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997;390:175-179
4. Arneil CG. Treatment of nephrosis with prednisolone. The Lancet 1956;14:409-411
5. Auwerx J, Keyser LD, Bouillon R, De Moor P. Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patient with the nephrotic syndrome. Nephron 1986;42:231-235
6. Barragry JM, France MW, Carter ND, Auton JA, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD. Vitamin D metabolism in nephrotic syndrome. The Lancet 1977;24:629-632
7. Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed). Philadelphia: WB. Saunders Co. 2004; 1573-1612.
8. Bernard DB, Salan DJ. Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. In Jacobson HR, Stiker GE, Klahr S (eds), The principles and practice of Nephrology, Philadelphia: B.C.Decker Inc. 1991; 250-61.

9. Bonjour JP, Thenitz G. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-563
10. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edourd C, Darby AJ. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res.* 1979;1:303-319
11. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-1268
12. Chan YL, Mason RS, Parmentier M, Savdie E, Lissner D, Posen S. Vitamin D metabolism in nephrotic rats. *Kidney Int.* 1983;24:336-341
13. Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Jax DK. Bone mineral status measured by direct photon absorptiometry in childhood renal disease. *Pediatrics* 1977;60:864-872
14. Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content childhood glomerular disease. *Am J Dis Child* 1978;132:768-772
15. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Reagan S. Reduction of serum 1,25 dihydroxyvitamin D3 in children receiving glucocorticoids. *The Lancet* 1978;25:1123-1125
16. Chesney RW, Hamstra AJ, Mazess RB, Roze P, DeLuca HF. Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal diseases. *Kidney Int* 1982;21:65-69
17. Chesney RW, Shore MR. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1982;136:578-580
18. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D, Bonucci E. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 233-238

- 19.** Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L. Clinicopathological features of the nephrotic syndrome in South African children. *QJM* 1979;48:77-91
- 20.** Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: Correlatins with biochemical and histomorphometric findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1146-1151
- 21.** Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1983;35:410-417
- 22.** Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801
- 23.** Faulkner KG, Gluer CC, Majumdar S, Lang P, Engelke K, Genant HK. Noninvasive measurement of bone mass, structure and strenght: Current methods and experimental techniques. *AJR* 1991;157:1129-1137
- 24.** Findling JW, Adams ND, Lemann J, Gray RW, Thomas CJ, Tyrrell JB. Vitamin D metabolites and parathyroid hormone in Cushing's syndrome, relationship to calcium and phosphorus homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:1039-1044
- 25.** Foote KD, Brocklebank ST, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;ii:915-917
- 26.** Freundlich M, Borugoigne JJ, Zileruelo G, Jacob AI, Canterbury JM, Strauss J. Bone modulating factors in nephrotic children with normal glomerular filtrasyon rate. *Pediatrics* 1985;76:280-5
- 27.** Freundlich M, Bourgoigne JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and Vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986;108:383-387

- 28.** Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:152-155
- 29.** Fukagawa M, Kazama J, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 10): 2-5
- 30.** Fuller K, Gallagher AC, Chambers TJ. Osteoclast function is activated by osteoblastic cell through a mechanism involving cell-to-cell contact *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1991;181:67-73
- 31.** Gallgher JC, Aaron J, Horsman A, Wilkinson R, Nordin BE. Corticosteroid osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab.* 1973;2:355-368
- 32.** Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-323
- 33.** Gayk HS, Schmitt W, Grawunder C, Tschöpe W, Schmitt W, Ritz E, Pietsch V, Andrassay K, Bouillon R. 25-Hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *The Lancet* 1977;16:105-107
- 34.** Glade MJ, Krook L, Schryver HF, Hintz HF. Calcium metabolism in glucocorticoid-treated pony foals. *J Nutr.* 1982;112:77-86
- 35.** Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with normal growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330-1333
- 36.** Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy a comparison with daily therapy. *Arth Rheum* 1981;24:892-898

- 37.** Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K, Massry SG. Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome *Ann Intern Med* 1977;87:664-667
- 38.** Goldstein DA, Haldimann B, Sherman DD, Norman AV, Massry SG. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patient with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:116-121
- 39.** Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Editörler: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara. 2000;2:1872-1893
- 40.** Grupe WE, Heymann W. Cytotoxic drugs in steroid-resistant renal disease. *Am J Dis Child* 1996;122:448-458
- 41.** Grymonprez A, Proesman W, Dyck MW, Jans I, Goos G, Bouillon R. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:278-281
- 42.** Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis, prevention and treatment. *Clin and Exp Rheumatol* 1996;14:199-206
- 43.** Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, Zsontsich T, Klaushofer K, Dellinger G, Oberbauer R. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 580-586
- 44.** Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:111-115
- 45.** Haldimann B, Healy M, Jelliffe R, Goldstein DA, Pattabhiraman R, Massry SG. Effect of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D₃ on its blood levels in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(3):470-474

- 46.** Hasanoğlu A, Tümer L, Ezgü FS. Vertebra and femur neck bone mineral density values in healthy Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004;46:298-302
- 47.** Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. In: Webb N, Postlethwite R.J. (eds) *Clinical Paediatric Nephrology* 3rd ed. Oxford University Press New York; 2003 pp: 341-366.
- 48.** Hayslett JP, Kashgarian M, Bensch KG. Clinicopathological correlation in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine* 1973;52:93-120
- 49.** Heuck C, Wolthers OD: A placebo-controlled study of three osteocalcin assays for assessment of prednisolone-induced suppression of bone turnover. *J Endocrinol* 1998;159:127-131
- 50.** Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912-929
- 51.** 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: 4; 561-564
- 52.** International study of kidney disease in children. nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165
- 53.** International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982;101:514-517
- 54.** Iwasaki T. Effect of glucocorticoids on bone Gla protein values-BGP as a good marker of osteoporosis. *Acta Pediatr Jpn* 1991; 33:310-316
- 55.** Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*. 1993;12:1649-1662

- 56.** Jimi E, Nakamura I, Amano H, Taguchi Y, Tsurakai T, Tamura M, Takahashi N, Suda T. Osteoclast resorption-stimulating activity is associated with the osteoblast cell surface and/or the extracellular matrix. *Endocrinol.* 1996;137:2187-2190
- 57.** Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-1109
- 58.** Kanis JA, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis Int* 1994;4:368-381
- 59.** Kashtan C, Melvin T. Longterm follow up of patients with steroid dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1988, 29;2: 79-85.
- 60.** Kayaalp SO: Kortikosteroidler. *Tıbbi Farmakoloji.* 1989; 5.baskı, cilt 3:2420-2471
- 61.** Khosla S. The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5055
- 62.** Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveirados-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-323
- 63.** Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M, Teitelbaum S, Avioli L, Klahr S, Slatopolsky E. Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:496-500
- 64.** Kostenuik P, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Current Pharmaceutical Design.* 2001;7:613-635
- 65.** Kroger H, Kotenremi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual energy x-ray absorptiometry. *Bone and Mineral* 1992;17:75-85

- 66.** Laan RF, Van Riel PL, Van de Putte LB, Van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-968
- 67.** Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Quian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176
- 68.** Lange K, Slobody L, Strang R. Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy in the nephrotic syndrome; immunologic basis and results. *Pediatrics* 1955;15:156-68
- 69.** Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:667-670
- 70.** Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1566-1571
- 71.** Lukert BP, Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man. Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med*. 1976;136:1249-1253
- 72.** Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1056-1058
- 73.** Lukert BP, Raisz GL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364

- 74.** Lukert BP, Kream BE. Clinical and basic aspect of glucocorticoid action in bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology, San Diego. Academic Pres. 1996;533-548
- 75.** Lund B, Storm TL, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, Egmos C, Sorensen OH. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment . Clin Rheumatol. 1985;4:143-149
- 76.** Massry SG, Glassock RJ. Metabolic and endocrine complications of the nephrotic syndrome. Textbook of Nephrology, Ed 2. USA, Williams and Wilkins, 1989;605-607
- 77.** McEnery PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood. Management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, or focal glomerulosclerosis. Pediatr Clin North Am 1982;29:875-894
- 78.** Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun 1998;247:610-615
- 79.** Morris HG, Jorgensen JR, Jenkins SA. Plasma growth hormone concentrations in corticosteroid-treated children. J Clin Invest. 1968;47:427-435
- 80.** Mountokalasis TH, Virvidakis C, Singhellakis P. Intestinal calcium absorption in the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 1977;86:746-747
- 81.** Niaudet P. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in children In: T, Avner E.D, Harman W.E, Niaudet P.(eds) Pediatric Nephrology. 5th ed. Lippincott-Williams & Wilkins Philadelphia; 2004 pp: 543-556.

- 82.** Olgaard K, Storm T, Wørnø NV, Dagaard H, Egfjord M, Lewin E, Brandi L. Glucocorticoid induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: A double-blind study on the high-dose, long term effects of prednisone versus deflazocort. *Calcif Tissue Int* 1992;50:490-497
- 83.** Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, Baker HWG, Seman E. Corticosteroid-induced bone loss in men *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:801-806
- 84.** Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 382-386
- 85.** Polito C, Oporto MR, Totino SF, La Mana A, Di Toro R. Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:245-250
- 86.** Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:382-386
- 87.** Rees L, Grene A, Adlrod P, Jones J, Haycock GB, Rigden SP, Preece M, Chantler C. Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:484-489
- 88.** Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. *Med Paediatr Oncol* 2003;41:212-216
- 89.** Reid MR, Nicholl JJ, Smith MA. Corticoids and bone mass in asthma: Comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Br Med J* 1986;293:1463-1466
- 90.** Robson Wm. L.M, M.D. *Advances in Pediatrics* 1993 (40). 287-323.

- 91.** Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349-351
- 92.** Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoids decreases circulating osteoprotegerin (OPG): Possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-482
- 93.** Seman E, Wagner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial an appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982;69:1302-1309
- 94.** Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MJ, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: Superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr.* December 1988; 113: 996-1001.
- 95.** Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60:1014-1017
- 96.** Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Benett L, Bone T, Shimamoto G, DeRose M, Eliot R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw-Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ. Osteoprotegerin:a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319
- 97.** Southard RN, Morris JD. Bone mass in healthy children: Measurement with quantitative DXA. *Radiology*:1991;179:735-738
- 98.** Srivastata RN, Mayekar G, Anand R. Nephrotic syndrome in Indian children *Arch Dis Child* 1975;50:626-680

- 99.** Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Rev* 1999;20:345-357
- 100.** Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*. 1983;32:151-156
- 101.** Şirin A, Emre S. Glomerul Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici* 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 1181-1187
- 102.** Takeda Y. Evaluation of bone mineral turnover in children with nephrotic syndrome, implications of original disease and effects of corticoids on bone metabolism. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1993;35:705-713
- 103.** Teitelbaum LS. Bone remodeling and the osteoclast. *J of Bone and Mineral Research* 1993;8:523-525
- 104.** Tessitore N, Bonnuci E, D'Angelo A, Lund B, Corgnati A, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A. Bone histology and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal or reduced renal function. *Nephron* 1984;37:153-159
- 105.** Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;234:137-142
- 106.** Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:618-626
- 107.** Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblast and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274-282

- 108.** Weinstein RS, Chen JR, Powers CC. Promotion of osteoclast survival and antagonism of biphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-1048
- 109.** Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett 3rd FS, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem*. 1997;272:25190-25194
- 110.** Wong MM, Rao LG, Ly H, Hamilton L, Tong J, Sturtridge W, McBroom R, Aubin JE, Murray TM. Long term effects of physiologic concentrations of dexamethasone on human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1990; 5:803-813
- 111.** Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998;39:1329-1337
- 112.** Zerwekh JE, Emkey RD, Harris ED. Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: effect on vitamin D metabolism. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1050-1052