

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

**STEROİDE DUYARLI NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA STEROİD
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU, KEMİK
PARAMETRELERİ VE GÖZ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

DR. SERAP GENÇ YÜZÜAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. BÜLENT ATAŞ

KONYA 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NEFROTİK SENDROM	3
2.1.1. NEFROTİK SENDROM TIPLERİ	3
2.1.1.1. Primer nefrotik sendrom	4
2.1.1.2. Sekonder nefrotik sendrom	6
2.1.2. PATOGENEZ	6
2.1.3. KLİNİK BULGULAR	8
2.1.4. TANI	8
2.1.5. NEFROTİK SENDROMDA BİYOPSİ ENDİKASYONLARI	9
2.1.6. NEFROTİK SENDROMDA TEDAVİ	10
2.1.6.1. Steroide yanıtı nefrotik sendromda tedavi	10
2.1.6.1. Steroide dirençli nefrotik sendromda tedavi	13
2.1.7. NEFROTİK SENDROM KOPLİKASYONLARI	17
2.2. STEROİD TOKSİSİTESİ	19
2.2.1 STEROİDİN YAN ETKİLERİ	19
2.3. KEMİK YAPISI	21
2.4. KEMİK YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG)	23
2.5. GLUKOKORTİKOİDLERİN KEMİK ÜZERİNE ETKİLERİ	28
2.6. KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ	29

2.7. NEFROTİK SENDROMUN KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINA ETKİLERİ	31
2.8. GLUKOKORTİKOIDLERİN GÖZ ÜZERİNE ETKİLERİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
5. BULGULAR	37
6. TARTIŞMA	41
7. SONUÇLAR	46
8. ÖZET	48
9. ABSTRACT	50
10. HASTALARA AİT VERİLER	52
11.KAYNAKLAR	54
12. TEŞEKKÜR	63

KISALTMA LİSTESİ

- ACE: Angiotensin dönüştürücü enzim
- ARA: Anjiotensin reseptör antagonisti
- BH: Büyüme hormonu
- CYC: Siklofosfamid
- DBP: D vitamini bağlayıcı protein
- DEXA: Dual enerji X ray absorbtometry
- DPA: Dual photon absorbsiometry
- FGF: Fibroblast büyüme faktör
- FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- GM CSF: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
- GR: Glukokortikoid reseptör
- IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
- ISKDC: İnternational study of kidney diseases in children
- İNS: İdiopatik nefrotik sendrom
- M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
- MLH: Minimal lezyon hastalığı
- MMF: Mikofenolat mofetil
- NS: Nefrotik sendrom
- OIF: Osteoklastojenezis inhibitör faktör
- OPG: Osteoprotogerin
- OPGL: Osteoprotogerin ligand
- PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
- PTH: Paratiroid hormon

RANK: Nükleer faktör kappa B aktivasyon reseptörü

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom

SPA: Single photon absorpsiometry

SYNS: Steroide yanıtli nefrotik sendrom

TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroz faktör

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Nefrotik sendrom tipleri ve nedenleri	3
Tablo 2. Nefrotik sendromda terminoloji	6
Tablo 3. Nefrotik sendrom başlangıç tedavi şeması 1	11
Tablo 4. Nefrotik sendrom başlangıç tedavi şeması 2	11
Tablo 5. Nefrotik sendrom relaps tedavi şeması 1	12
Tablo 6. Nefrotik sendrom relaps tedavi şeması 2	12
Tablo 7. Steroidin yan etkileri	20
Tablo 8. Alternatif tedavi endikasyonları	21
Tablo 9. Kemik remodellingini etkileyen faktörler	24
Tablo 10. Kemik döngüsünün yapım ve yıkım parametreleri	28
Tablo 11. Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, relaps sayısı, dexta Z skoru	37
Tablo 12. Hastaların biyokimyasal özellikleri	38
Tablo 13. Hasta gruplarının toplam steroid dozu	39
Tablo 14. Hasta gruplarının kemik dansitometre sonuçları	39
Tablo 15. Hasta gruplarının kemik yoğunluğu ölçümünün cinsiyete göre dağılımı	39
Tablo 16. Hasta gruplarının göz bulguları	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS), glomerüler geçirgenliğin artması sonucu masif proteinüri, hipoproteinemi, hiperlipidemi ve ödem ile seyreden bir hastalıktır (1). Çocukluk çağı NS'lerinin 2/3'ü 5 yaşından önce görülmektedir ve bunların %80-85'ini minimal lezyon hastalığı (MLH) oluşturmaktadır. NS tanısı; üriner protein atılımının 40 mg/m²/saatin üzerinde olması ve hipoalbuminemini (<2.5 gr/dl) saptanması ile karakterizedir (2). Çocukluk yaş grubunda tüm steroid yanıtı NS'lularda (SYNS) steroid tedavisi başlanır. Yaklaşık %90 hasta steroide yanıt verir. Steroid tedavisinde genellikle kullanılan ilaç prednisolondur. ISKDC (İnternational Study of Kidney Diseases in children) protokolüne göre, 60 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda 4 haftalık tedavinin ardından, 40 mg/m²/gün, gün aşırı tedavi uygulanır. Olguların %90'ında ilk 4 hafta içinde remisyona sağlanır (3,4). Tedaviden sonra 6 ay içinde 2 veya daha çok relaps ya da 12 aylık dönem içinde 4 veya daha fazla relaps olması sık relaps olarak adlandırılır. Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumuna da steroid bağımlılığı denir. Bu durumlarda uzun süre hastayı remisyonda tutacak en düşük dozda steroid ile tedavi önerilir. Ancak bu tedavilerin steroid toksisitesi ve yeni relapslar gibi yan etkileri vardır (5-7).

NS'da kullanılan glukokortikoid ilaçların kemik metabolizması üzerine önemli yan etkileri vardır. Bu yan etkilerden biri osteoporoz gelişimidir (8). İlk olarak yaklaşık 70 yıl kadar önce Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. Patogenezinde birçok faktör rol oynar (9). Sistemik glukokortikoidler kemik yıkımını hem direkt hem de indirekt yoldan etkiler, büyüme hormonu (BH) salınımını baskırlar, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) sentezini inhibe ederler. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu

sonucunda osteoblastların sayı ve aktivitelerinde azalma olur. Osteoklastlar direkt olarak aktive olur. Diğer yandan barsak mukoza hücrelerinden kalsiyum emilimi azalır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımı artar. Böylece gelişen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kemikğin yeniden yapılanma hızı artar, ancak osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur. Sonuçta kemikte rezorbsiyon ve osteoporoz gelişir. Bu etkiler doz ve süreye bağımlı olup, yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarda etki artar (10).

Çalışmamızda steroid duyarlı nefrotik sendromlu çocuklarda steroid tedavisinin serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, D vitamini, osteokalsin, kemik yoğunluğu ve göz üzerine olan etkileri incelendi. Amacımız uzun dönem steroid kullanımına bağı gelişebilecek göz ve kemik üzerindeki komplikasyonları erken dönemde tanımak ve gerekli tedbirlerin alınmasını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NEFROTİK SENDROM

NS, glomerüler geçirgenliğin artması sonucu masif proteinüri, hipoproteinemi, ödem ve hiperlipidemi ile seyreden bir hastalıktır (1). Yıllık insidansı 16 yaşın altındaki çocuklarda 2/100,000'dir. Erkek/kız oranı çocukluk döneminde 2/1, yetişkin ve adolesan döneminde ise eşittir (11). Çocukluk çağı NS'lerinin 2/3'ü 5 yaşından önce görülmektedir ve bunların %80-85'ini MLH oluşturmaktadır (11,12).

2.1.1. NEFROTİK SENDROM TIPLERİ

NS oluşumuna göre primer ve sekonder NS olarak sınıflandırılır (11,12). Tablo 1'de NS tipleri ve nedenleri verilmiştir.

Tablo 1. NS tipleri ve nedenleri (13)

PRİMER NEFROTİK SENDROMLAR

Minimal lezyonlu nefrotik sendrom
Fokal glomerüloskleroz
Diffüz mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
Membranoproliferatif glomerülonefrit
Membranöz glomerülonefrit

SEKONDER NEFROTİK SENDROMLAR

Böbrek hastalıkları

Hemolitik üremik sendrom
Antiglomerüler bazal membran hastalığı
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Enfeksiyon hastalıkları

Bakteriyel (poststreptokoksik, enfektif endokardit, şant nefriti, lepra, sifiliz)
Viral (hepatit B, sitomegalovirüs, Epstein Barr, varisella, HIV)
Protozoal (şistosomiyazis, filariyazis)

Neoplastik hastalıklar

Lenfoma, lösemi, Wilms tümörü

İlaçlar

Civa ve altın bileşikleri, penisilamin, trimetadion

Sistemik hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, poliarteritis nodoza, Takayasu sendromu, sarkoidozis, amiloidozis, diabetes mellitus, Sjögren sendromu

Kalıtsal hastalıklar

Fin tipi nefropati, difüz mesangiyal skleroz, Alport sendromu, Fabry hastalığı, turnakpatella sendromu, orak hücreli anemi

Allerjik reaksiyonlar

Arı sokması, serum hastalığı

2.1.1.1. Primer nefrotik sendrom

Primer NS, sistemik hastalığın olmadığı NS olarak tanımlanır ve prevalansı yılda 1.5/100.000 olarak rapor edilmiştir (14). Primer NS'un MLH, hafif mesengioproliferatif glomerülonefrit veya erken evre fokal segmental glomerüloskleroz gibi anlamlı glomerüler inflamasyonun olmadığı idiopatik nefrotik sendrom (İNS) tablosu olabildiği gibi, membranoproliferatif glomerülonefrit, immunoglobulin A nefriti gibi bazı tablolarda ise nefrotik ve nefritik tablo birlikte olabilmektedir (2).

NS'lu çocukların yaklaşık % 90'ında İNS vardır. İNS'un üç histolojik tipi vardır: Minimal lezyon hastalığı, mesenjial proliferasyon ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS). İNS' lu çoğu hasta MLH'in histolojik bulgularına sahiptir ve MLH'li hastaların %90'dan fazlası steroid tedavisine duyarlıdır (2).

İNS'lu hastalar steroidde verdikleri yanıtı göre de sınıflandırılır:

Steroid duyarlı NS: İdiopatik NS'lu çocukların büyük çoğunluğu steroidde duyarlıdır. Bu hastalarda histolojik lezyon çoğunlukla MLH'dir. Bununla birlikte bazı FSGS'li hastalar da steroidde duyarlıdır (2).

Steroid dirençli NS: Tüm idiopatik NS'lu çocukların %20'si steroid tedavisine yanıt vermez. Steroide yanıt oranı küçük çocuklarda özellikle MLH olanlarda daha iyidir. Steroid dirençli hastaların podosit proteinlerinde NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podocin) ve WT1 (Wilms tümör süpresör gen) genlerinde mutasyon saptanmıştır (2).

Tablo 2'de NS'da terminoloji gösterilmiştir.

Tablo 2. Nefrotik Sendromda Terminoloji (7)

REMİSYON: Üç gün arka-arkaya, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin (-) veya eser bulunması, veya idrar proteininin $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$, veya protein/kreatinin oranının < 0.2 olmasıdır.

RELAPS: Daha önce remisyonda olan hastanın, idrarında üç gün arka arkaya $> (3+)$ protein çıkması veya idrar proteininin $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya $1 \text{ gr/m}^2/\text{gün}$ bulunması veya protein / kreatinin oranının > 2.0 olmasıdır.

SIK RELAPS: Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada, ilk 6 aylık izlemde en az iki relaps gözlenmesi; veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az dört relaps gözlenmesidir.

STEROİD BAĞIMLI: Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden 2 hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumudur.

STEROİD DİRENÇLİ: Dört haftalık düzenli ve tam doz (2 mg/kg/gün , veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi (bazı merkezler bu süreyi 6 hafta olarak kabul etmektedir) durumudur.

MLH'da glomerüller normal görünür veya mesengial hücreler ve matrikste hafif artış vardır. İmmünofloresan mikroskobisinde patolojik boyanma yoktur. Elektron mikroskobunda visseral epitelyum hücrelerinin ayaksı çıkıntılarında silinme, kaybolma, yapışıklık vardır (15).

Mesengial proliferasyon, ışık mikroskobunda mesengial hücreler ve matrikste diffüz artışla karakterizedir. İmmünofloresan mikroskobisinde eser miktarda IgM ve/veya IgA boyanması görülebilir. Elektron mikroskobunda mesengial hücreler ve matrikste artış ve ayaksı çıkıntılarının epitelyum hücrelerinde silinme vardır. Hastaların yaklaşık %50'si kortikosteroid tedavisine yanıt verir (15).

Fokal segmental glomerülosklerozda, ışık mikroskopunda bazı glomerüllerde mesengial proliferasyon ve segmental skarlaşma görülür. İmmünofloresan mikroskobisinde segmental skleroz bölgeleri immunoglobulin M ve C3 ile boyanabilir. Elektron mikroskopunda, glomerül kapiller lümeninde silinmeyle segmental skarlaşma görülür. Fokal segmental glomerüloskleroz olan hastaların %20'si prednizona tam cevap vermektedir (15).

2.1.1.2. Sekonder nefrotik sendrom

Sekonder NS sistemik hastalıklarla ilişkili veya glomerüler zedelenmeye neden olan ikincil bir nedene bağlı olarak gelişen NS olarak tanımlanır. İki alt grup vardır.

1. Grup: Böbrek biyopsisinde glomerüler enflamasyon yoktur. Bu grup içinde bazı membranöz nefropati vakaları (lupus, penisilamin), renal skara bağlı nadiren de amiloidoza bağlı nefron kaybı nedeniyle görülen sekonder FSGS bulunmaktadır.

2. Grup: Böbrek biyopsisinde glomerüler enflamasyon ve aktif idrar bulguları vardır. Bu grup içinde postenfeksiyöz glomerülonefrit, infektif endokardit, sistemik lupus eritematosus, vaskülitler (Henoch Schönlein purpurası), orak hücre hastalığı, Alport sendromu, hemolitik üremik sendrom bulunmaktadır (2).

2.1.2. PATOGENEZ

NS'un en önemli bulgusu proteinürüdür. Masif proteinüri idrarla $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ düzeyinde protein atılımı olarak tanımlanır (2). Proteinüri glomerül bazal membranında permeabilite artışına bağlı olarak gelişir. İdrarla kaybedilen protein esas olarak albumindir. Bunun dışında immunoglobulinler, metallo proteinler, D vitamini bağlayan protein (DBP), çeşitli koagülasyon faktörleri idrarla kaybedilmektedir (13). Elektroforez incelemesinde düşük albumin, artmış α_2 -globulinler görülür. Daha az boyutta da β globulinlerde ve γ globulinlerde azalma olur. Immunoglobulin G oldukça azalmış, Immunoglobulin A hafif azalmış ve Immunoglobulin M artmıştır. Fibrinojen seviyesinde artış vardır. (13,16).

Glomerül kapiller duvarı endotel hücresi, ortada basal membran ve visseral tarafta podosit adı verilen epitelyum hücresi katmanlarından oluşmaktadır. Podositlerin ayakları kısımları çok ince yapılar şeklinde birbirleri ile birleşerek basal membrana çok yakın konumda süzme aralıkları oluşturur (13). Son yeni bulgular glomerül filtrasyon bariyerinin nispeten durağan bir yapıdan ziyade dinamik bir yapı olduğu yönünde

değişmiştir. Bu, podosit ağının çevreye adapte olmasında ve zarara yanıtında etkili olabilir. Bu süreçlerdeki bozukluk yalnızca herediter nefrotik sendromla değil ortak kazanılmış proteinürik hastalıkların patogenezi ile de ilgilidir (17). Glomerüler lezyonun durumuna göre atılan proteinin cinsi değişir. Minimal lezyonlu NS'da selektif olarak albumin atılımı fazladır (13).

NS'da ikinci en önemli bulgu hipoalbuminemidir. Nefrotik sendromda hipoalbumineminin oluşmasına yol açabilecek mekanizmalar: İdrarla olan kayıplar, albuminin vucut kompartmanları arasındaki dağılımının bozulması, hepatik albumin sentezinde azalma veya sentezin yeterince arttırılamaması şeklinde açıklanabilir (13,18). Hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Relaps sırasında genellikle 2.5 gr/dl'nin altında olup, 0.5 gr/dl ile 2.5 gr/dl arasında değişmektedir (19).

Ödem NS'un temel klinik bulgusudur. Kan albumin düzeyinin düşmesi, onkotik basıncın düşmesine, intravasküler alandaki sıvının ekstrasvasküler alana geçmesine ve ödeme neden olur. Bu olaya ikincil intravasküler volümde azalma meydana gelmekte, daha sonra ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak idrar miktarı azalırken su ve tuz tutulumu artmaktadır. Bazı NS olgularında intravasküler volümün normal veya artmış ve plazma renin aktivitesinin artmamış olduğunun görülmesi, NS'da ödemin oluşumunda vasküler geçirgenliği arttıran faktörler gibi başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (11).

Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi minimal lezyonlu nefrotik sendromda her zaman görülürken, diğer nefrotik sendromlarda ise bazen görülür. Hastalarda serum lipid ve albumin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardır (13). Nefrotik durumlarda iki nedenden dolayı serum lipidleri artar. Hipoalbuminemi, lipoprotein

sentezi dâhil karaciğerde protein sentezini uyarır. Ayrıca, lipid katabolizması, lipoprotein lipazın idrarla atılımının artmasına bağlı olarak azalır (15).

2.1.3. KLİNİK BULGULAR

Primer NS 6 yaşın altında olan çocuklarda daha sıktır. Aile üyelerinde NS olanlar genel popülasyonla karşılaştırıldığında insidansın artmış olduğu görülür (14,20). Çocukluk çağı NS genellikle ödemle başvurur. Sıklıkla tetikleyici bir olay (solunum yolu enfeksiyonu veya böcek ısırması) vardır. Tipik olarak ilk olarak göz çevresindeki ödem fark edilir ve allerjik hastalıklarla karıştırılabilir. Göz çevresindeki ödem zamanla azalırken alt ekstremitelerde artar. Zamanla ödem yaygın bir hal alır ve asit, plevral efüzyon ve genital ödem görülebilir (2). İştahsızlık, huzursuzluk karın ağrısı ve ishal sıktır. Bağırsak duvarında ödem gelişimine bağlı daha düşük oranda gastrointestinal sistemden de protein kaybı olabilmektedir. Çok ağır vakalarda tedavinin başında bundan dolayı peroral yerine intravenöz tedavi kullanımı tercih edilebilmektedir. Hipertansiyon ve gros hematüri nadiren görülür (15).

2.1.4. TANI

Nefrotik sendrom tanısı; üriner protein atılımının $40 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerinde olması ve hipoalbuminemini ($<2.5 \text{ gr/dl}$) saptanması ile karakterizedir (2).

Klinik ve laboratuvar bulguları, NS gibi klinik belirti veren hastalıklardan ayırımında kullanılabilir. Özellikle klinik bulgular İNS için yüksek prediktiftir ve steroid tedavisi biyopsi endikasyonları yoksa renal biyopsi yapılmadan başlanılır (2).

İdrar tahlilinde 3+ veya 4+ proteinüri görülür. Hastaların %20'sinde hematüri vardır. Protein atılımı $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzerindedir. Spot idrarda protein/kreatin oranı 2 yi geçer. Serum kreatini genellikle normaldir ancak damar içi hacmin azalmasına bağlı olarak renal perfüzyon bozukluğu oluşup prerenal böbrek yetmezliği gelişebilir (15). Hipovolemiye bağlı olarak MLH olanlarda serum kreatini %30-40 artabilir (21). Serum

albumin düzeyi genellikle 2.5 gr/dl'den azdır ve serum kolestrol ve trigliseridi artar. Trigliserit artışı ile albumin düzeyi ters orantılıdır. C3 ve C4 normaldir. Tanı için genellikle böbrek biyopsisi gerekmez (15).

2.1.5. NEFROTİK SENDROMDA BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

Çocukluk çağı NS'nun büyük bir kısmı MLH olup, spesifik bulguların olduğu aşağıdaki durumlarda biyopsi yapılır (15,16,22):

1) Steroide yanıtızsızlık: 60 mg/m²/gün prednizolon tedavisinden 4–8 hafta sonra idrarda protein atımı devam ediyorsa steroide cevapsız kabul edilir.

2) C3 düşüklüğü: C3 düşüklüğü genellikle akut poststreptokoksik glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, sistemik lupus eritematuzusda görüldüğünden bu hastaların renal patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.

3) Siklosporin A gibi nefrotoksik potansiyeli olan ilaçları kullanmadan önce yapılabilir.

4) Yaş: 12 ay altı ve 8 yaş üstü çocukta NS bulgusu ortaya çıkmışsa biyopsi yapılmalıdır. Çünkü bu yaş sınırları dışında MLH olasılığı oldukça düşüktür.

5) Makroskopik hematüri, ciddi hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü: Bazı MLH vakalarında mikroskopik hematüri ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer NS yapan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle kliniğinde makroskopik hematüri ve uzamış GFR azlığı olan tüm hastalarda biyopsi yapılması önerilmektedir. Minimal lezyon hastalığında hipertansiyon görülebilir ancak ısrarlı hipertansiyon özellikle makroskopik hematüri ile birlikte olması biyopsi yapılmasını gerektirir.

6) Sistemik tutulum: Böbrek dışı organ tutulum bulguları sekonder NS nedenlerini ön planda düşündürdüğü için böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

7) Prerenal böbrek yetmezliğine atfedilemeyen böbrek yetmezliği.

2.1.6. NEFROTİK SENDROMDA TEDAVİ

Steroid tedavisine yanıtı göre, iki tip İNS tanımlanmıştır (23).

1. Steroide yanıtı (duyarlı) nefrotik sendrom (SYNS)
2. Steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS)

2.1.6.1. Steroide yanıtı nefrotik sendromda tedavi:

I. Semptomatik tedavi (23)

1. Diyet: Ödemi arttırmamak için tuz ve su kısıtlaması önerilir. Ayrıca protein alımı günlük gereksinimin %130-140'ı kadar artırılabilir. Doymuş yağ asitleri diyetle azaltılırken, nişasta gibi karbohidratlar tercih edilir

2. Hipovoleminin düzeltilmesi: Eğer hipovolemi varsa bu amaçla, 20 ml/kg plazma ya da %20'lik albumin (1 g/kg) vital fonksiyonlar yakından izlenerek uygulanabilir.

3. Diüretik uygulanması: Ciddi ödemde, hipovolemi düzeltildikten sonra albumin ile birlikte uygulanması tercih edilir. Furosemid 1-2 mg/kg dozunda uygulanabilir.

4. Tromboembolinin önlenmesi: Özellikle ciddi hipoalbuminemide bu risk vardır. Hastanın mobilize edilmesi, volüm eksikliğinin düzeltilmesi temel ilkelerdir. Düşük doz aspirin veya dipiridamol verilebilir. Profilaktik warfarin kullanımını da önerenler vardır. Plazma albumin konsantrasyonu 2 mg/dl'nin altındaysa, fibrinojen düzeyi 600 mg/dl nin üzerindeyse veya antitrombin 3 seviyesi normalin %70'inden az ise hastalara profilaktik warfarin verilebilir (16).

5. Antihipertansif ilaçlar: Dirençli hipertansiyon durumunda angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör antagonistleri (ARA) kullanılabilir.

6. İnfeksiyonlar ve aşılama: Hastalara steroid tedavisi boyunca profilaktik penisilin uygulanmasını önerenler vardır. Pnömonokok aşısı, yanıtın iyi olmadığı bildirilse de önerilmektedir. 2 mg/kg/gün dozda 1 haftalık steroid tedavisinden sonra canlı aşılar önerilmemektedir. Ölü aşılar remisyonda iken verilir. Oral polio yerine inaktive polio aşısı verilir. Yüksek doz steroid alırken kardeşlerine ve yakın teması olanlara canlı polio aşısı verilmez (5,7,24,25).

II. Steroid tedavisi

Çocukluk yaş grubunda tüm SYNS'lularda steroid tedavisi başlanır. Yaklaşık %90 hasta steroide yanıt verir. Steroid tedavisinde genellikle kullanılan ilaç, prednisolondur. ISKDC protokolüne göre, 60 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda 4 haftalık tedavinin ardından, 40 mg/m²/gün, gün aşırı tedavi uygulanır. Olguların %90'ında ilk 4 hafta içinde remisyona sağlanır. Burada üzerinde durulacak konu, hastanın ödemsiz vücut ağırlığının göz önünde tutularak dozun hesaplanmasıdır (3,4).

Çocuk Nefroloji Derneği Nefrotik Sendrom Kılavuz Kitapçığı'na göre tedavi şemaları aşağıdaki gibidir: (7)

Tablo 3. Nefrotik Sendrom Başlangıç Tedavi Şeması 1

- 4 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (1 veya 2 dozda) (60 mg /m²/gün) (maksimum 60 mg/gün)
-4 hafta 2 mg/kg/gün aşırı prednizolon tek dozda (maksimum 60 mg) (60 mg/m²/gün)
-2 hafta 1.5 mg/kg/gün aşırı tek dozda (40 mg/ m²/gün)
-2 hafta 1.0 mg/kg/gün aşırı tek dozda
-2 hafta 0.5 mg/kg/gün aşırı tek dozda
-2 hafta 0.25 mg/kg/gün aşırı tek dozda

Tablo 4. Nefrotik Sendrom Başlangıç Tedavisi Şeması 2

4 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (2 veya 3 dozda) (Maksimum 60 mg) (60 mg/m²/gün)
4 hafta 1.5 mg/kg/gün aşırı tek dozda (40 mg/m²/gün)
4 hafta 1 mg/kg/gün aşırı tek dozda
4 hafta 0.5 mg/kg/gün aşırı tek dozda
8 hafta 0.25 mg/kg/gün aşırı tek dozda

Tablo 5. Nefrotik Sendrom Relaps Tedavi Şeması 1

2 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (2 veya 3 dozda). (60 mg/m²/gün) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatifse gün aşırı tedaviye geçilir)

Gün aşırı tedavide:

2 hafta 1 mg/kg/gün aşırı tek dozda

2 hafta 0,5 mg/kg/gün aşırı tek dozda

2 hafta 0,25 mg/kg/gün aşırı tek dozda

Tablo 6. Nefrotik sendrom Relaps Tedavi Şeması 2

2 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (1 veya 2 dozda). (60 mg /m²/gün)

İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatif olunca :

2 hafta 2 mg/kg/gün aşırı

2 hafta 1 mg/kg/gün aşırı tek dozda

2 hafta 0,5 mg/kg/gün aşırı tek dozda

2 hafta 0,25 mg/kg/gün aşırı tek dozda

Yapılan çalışmalarda 3 aydan kısa süren tedavilerde relaps oranları yüksek bulunmuştur. Birçok randomize kontrollü çalışmanın meta analizini yapan Conchran raporuna göre önerilen yaklaşım (26):

1. En az 3 ay prednizolon tedavisi alanlarda 12-24 aylık süre boyunca relaps oranları, 2 ay prednison alanlardan düşüktür.

2. Sadece 2 ay prednizolon tedavisi alanlarda relaps riski %60 iken, 2 aylık tam doz tedavi sonrası, 6 ay gūnaşırı tedavi alanlarda relaps oranı %33'tür. Altı aylık prednizolon tedavisi, 3 aylık tedavi ile karşılaştırıldığında, relaps riski yan etki olmaksızın azalmaktadır.

3. Relaps riskinin azalması, hem tedavi süresinin hem de dozun artışı ile ilgilidir.

4. Günlük tedavi süresince, prednizolonun tek doz uygulanması bölünmüş dozlarda uygulanması kadar etkilidir.

5. Gūnaşırı tedavi intermitten tedaviden (3 ardışık gün uygulama) daha etkilidir.

Başlangıç tedavisi sonrası olguların prognozu

1. Olguların %10-20'si relaps göstermez.

2. Yüzde 30'u tedavi kesildikten birkaç ay sonra relaps gösterir.

3. Yüzde 50'si sık relaps veya steroid bağımlılığı gösterir. Bu gruptaki hastalar alternatif tedaviler gerektirir (27).

Prognozda, 18-24 ay süreklilik gösteren remisyonun, kesin iyileşmeyi gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte başlangıç steroid tedavisi sonrası, olası relapsı tahmin ettirecek klinik ve laboratuvar yoktur. Ancak, olguların HLA(insan lökosit antijeni) grupları, intrauterin gelişme geriliği, NS'un 4 yaşından önce başlaması gibi durumların olumsuz etkenler olabileceği düşünülmüştür. Steroide yanıtı nefrotik sendromun tedavisindeki zorlukları oluşturan steroid bağımlılığı ve sık relapstır (23).

Sık relaps: Tedaviden sonra 6 ay içinde iki veya daha çok relaps ya da 12 aylık dönem içinde dört veya daha fazla relaps olması.

Steroid bağımlılığı: Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden 2-4 hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumudur (7).

Bu durumlarda uzun süre hastayı remisyonda tutacak en düşük dozda steroid ile tedavi önerilir. Ancak bu tedavilerin steroid toksisitesi ve yeni relapslar gibi yan etkileri vardır. Ayrıca, yüksek doz metilprednisolon kullanılmasının bu grup hastalarda etkili olduğu ancak total steroid dozunun değişmediği ve klasik oral tedaviye oranla erken relaps görüldüğü rapor edilmiştir (5,6).

2.1.6.2. Steroide dirençli nefrotik sendromda tedavi:

SDNS'lu hastalarda alternatif tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

I. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Alkilleyici ajanlar

1. Siklofosfamid (Cyc)

2. Klorambusil

CYC: Hücre DNA'sına penetre olarak etki etmektedir. CYC'in, 3 mg/kg/gün 8 haftalık uygulanması ile 1 yıllık remisyon %69, 5 yıllık remisyon %44 olarak bulunmuştur. İki mg/kg/gün (oral) 12 haftalık uygulamada remisyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Pulse intravenöz CYC 600 mg/m²/ayda bir kez olarak 6 ay uygulanması ile değişken başarı oranları bildirilmiştir. Steroid bağımlı hastalarda, sık relaps gösterenlerden daha düşük başarı oranları vardır. Akut evrede komplikasyonları şunlar olabilir: Kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit, gastrointestinal yakınmalar, alopesi, infeksiyon riskinde artış. Uzun dönemde ise; malignite, pulmoner fibrozis, ovaryan fibrozis, erkeklerde yüksek oranda sterilite olasılığı vardır. Kümülatif doz 150-250 mg/kg olarak verilmektedir. Hemorajik sistit için, iyi bir hidrasyon sağlanması, yüksek doz intravenöz kullanımlarda mesna ile birlikte verilmesi uygundur (23,28).

Klorambusil: Etkisi siklofosfamide benzer veya daha üstündür. Dozu 0.2 mg/kg/gün (8-12 hafta) şeklindedir. Kümülatif doz : <1000 mg'dır. Hematolojik malignensi riski CYC'den daha fazladır. Kromozomal hasar riski, terapötik ve toksik dozların birbirine yakınlığı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır (23).

Diğerleri:

Siklosporin-A: T lenfositlerin interlökin 2 ve lenfokin üretimini inhibe eder. 3-5 mg/kg/gün 1 yıl kullanılabilir. Serum konsantrasyonlarının izlemi önemlidir. Potansiyel nefrotoksisiteye karşı GFR ölçümü gerektirir. Tedavi kesildikten sonra relaps sıklıkla görülebilir. Bazı çalışmalarda, steroid bağımlı nefrotik sendromda relaps insidansını %75-90 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, birçok hastada ilacın dozunu azaltma veya kesme sırasında relapslar tanımlanmıştır. Böylelikle bu hastalar da steroid bağımlı hastalara benzemekte, "siklosporin bağımlı" olmaktadır. Relaps oranları da genellikle tedavi öncesi dönemlere dönmektedir. Önemli yan etkileri, hipertansiyon,

hiperkalemi, hipertrikoz, dişeti hipertrofisi ve hipomagnezemidir. Siklosporin tedavisinin kemik mineral içeriğini olumsuz etkilemediği rapor edilmiştir (23).

Levamisol: İmmüностimulan, antihelmintik bir ajandır. İmmünomodulatör etkinliği vardır. Mekanizması hakkında kesin bir açıklama yoktur. Steroid bağımlı hastalarda relaps riskini azalttığı rapor edilmiştir. Yan etkileri nadiren ortaya çıkmakla birlikte, nötropeni, agranülositoz, kusma, döküntü, vaskulit, insomniya, hiperaktivite ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Bununla beraber, çok fazla kullanılmamaktadır. Birçok ülkede üretimi yoktur (29).

Mikofenolat mofetil (MMF): Mikofenolik asitin mofrolinoetil esteridir. İnozin monofosfat dehidrojenazın nonkompetitif inhibitörüdür. Böylece intrasellüler guanin nükleotid havuzu ve de novo pürin sentezi azalır. T ve B lenfositler mitojenik uyarılara karşı cevapsız kalır. Geçen 10 yıl içinde steroid bağımlı NS'da yararları ile ilgili birçok yayın vardır. Bu yayınlar göstermiştir ki, MMF, çocukların %40-75'inde steroid tedavisini azaltır ya da durdurur. Bununla birlikte, tedavi kesildikten sonra relapslar hemen hemen sabit oranda bulunmuştur. Doz genellikle 450- 600 mg/m²/gün ikiye bölünmüş olarak verilir. Yan etkileri; gastrointestinal (karın ağrısı, diyare) ve hematolojik (anemi ve lökopeni) yan etkilerdir (30).

Tacrolimus: Steroid duyarlı NS'da siklosporine üstünlüğü gösterilememiştir. Bir seride tedavi edilen beş çocuktan ikisinde insulin bağımlı diabetes mellitus gelişmiş ve takrolimus tedavisi kesildikten sonra düzelmiştir. 0.1 mg/kg/gün (hedef kan düzeyi 5-10 mg/l) olarak uygulanabilir (31).

Rituximab: Rituksimab CD20'ye karşı monoklonal antikordur. Özellikle lenfomalarda kullanılır. B lenfositlerini elimine etme etkisi vardır. Son zamanlarda, ciddi steroid bağımlı NS tedavisinde birçok olgu raporu bildirilmiştir. Hastaların çoğuna 1-4 kez 375 mg/m² dozunda rituximab verilmiştir. Remisyon süresi tedavi sonrası 9-28

aya kadar uzamıştır (32,33). Son dönemde hem SDNS'lu, hem de steroid bağımlı sayıca daha fazla hastada etkin ve güvenilir bir biçimde uzun süreli remisyona yol açtığı gösterilmiştir (34). Ancak steroid dirençli NS'da etkili olmadığı yönünde çalışmalar da vardır (35).

Triamcinolone acetonide: Yarı ömrü uzun olan bu steroid özellikle steroide uyum sorunu olan hastalar ve anne-babalar için önerilmiştir. 1 mg/kg/ay (intramusküler) dozunda başlanılıp, başlangıç dozu %10-20 azaltılarak 6-8 ay devam edilebilir. Katarakt, hipertansiyon, Cushingoid görünüm gibi yan etkilerin gelişmediği, ancak büyüme hızında azalma saptandığı ilaç kesildikten sonra normale dönüş olduğu gösterilmiştir (36).

II. Adjuvan tedaviler

Statinler: NS'lu hastalarda, kolesterol, trigliserid ve lipoproteinlerin artmış hepatic sentezleri nedeniyle, lipoproteinlerin azalmış katabolizması ve azalmış LDL reseptör aktivitesi ve HDL'nin artmış üriner kaybı nedeniyle hiperlipidemi ortaya çıkar. Bu durumun glomerüloskleroza ilerlettiği düşünülmektedir. Hidroksimetil glutaril-CoA redüktaz inhibitörleri, lipid düzeylerini azaltırlar, ancak proteinüri üzerine etkileri yoktur. Ancak, statinlerin çocuk yaş grubunda özellikle 8 yaş altında kullanımı konusunda kontrollü çalışmalar yoktur (37).

ACE inhibitörleri: İntraglomerüler kapiller basıncı, efferent arteriolu dilate etmek yoluyla düşürerek etki ederler. Proteinüriyi yaklaşık %50 oranında azalttığı ve selektif hale getirdiği yolunda yayınlar olmakla birlikte nefrotik sınırdaki proteinüriyi önlemede başarılı değildirler (38). Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri ile antiproteinürik etki daha belirgindir (39).

2.1.7. NEFROTİK SENDROM KOPLİKASYONLARI

Komplikasyonlar direkt NS'dan kaynaklı veya yapılan tedaviye sekonder olarak görülmektedir.

Enfeksiyonlar: İdiyopatik NS'lu hastalarda enfeksiyon riski artmıştır. Bu probleme şu faktörler katkıda bulunmaktadır (40):

- Azalmış serum immunoglobulin konsantrasyonu.
- Bozulmuş spesifik antikor yapımı
- Kompleman ara yol faktörlerinden faktör B ve D seviyelerinde düşüş.
- İmmünoşüpresif tedavi.

İNS'lu hastalarda özellikle kapsüllü bakterilerle ciddi bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır. Bunun nedeni belki de kapsüllü bakterilere duyarlılığı arttıran opsonizasyon faktörlerinin kaybindan kaynaklanmaktadır (40).

İlaveten asit ve efüzyon bakteriyel çoğalma için doğal kültür ortamı sağlamaktadır. Spontan bakteriyel peritonit en sık görülen enfeksiyondur. Sepsis, pnömoni, sellülit ve idrar yolu enfeksiyonları da görülebilir. Peritonite en sık neden olan mikroorganizma *Streptococcus pneumoniae* 'dır. Ancak *Escherichia coli* gibi gram negatif bakteriler de etken olabilir (15).

Hindistanda yapılan bir çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda pnömoni, ampiyem ve peritonit enfeksiyonlarının görüldüğü kaydedilmiştir (42).

Steroid ve antibiyotik tedavisi ile ölüm oranı önemli ölçüde azalsa da enfeksiyonlar NS'da ana ölüm nedenini oluşturmaktadır (40).

Nefrotik sendromlu tüm çocuklar, remisyondayken ve günlük steroid tedavisi kesilmişken (gün aşırı tedavi alırken) polivalan pnömokok aşısı (daha önceden aşılanmadıysa) ile aşılanmalıdır. Bağışıklığı olmayan NS'lu çocuklar, relaps sırasında

varicella enfeksiyonu ile karşılaşırsa, ilk 72 saat içerisinde varisella zoster immünglobülini verilmelidir. İnfluenza aşısı yıllık olarak uygulanmalıdır (15).

Tromboemboli: Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboemboli oluşumuna çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır (40):

- Hemokonsantrasyon
- İmmobilite, özellikle anazarkası olan hastalarda
- Enfeksiyon

Bunlara ilaveten NS'lu çocuklar tromboembolik olaylar açısından risklidir. Hem arteriyel hem venöz trombozlar görülebilir. Tromboz protrombotik faktörlerin artması (fibrinojen, trombositoz, hemokonsantrasyon, relatif immobilizasyon) ve fibrinolitik faktörlerin azalmasına (idrarla antitrombin-III, protein C ve protein S kaybı) bağlıdır (15).

Nefrotik sendromda rapor edilen tromboembolik komplikasyon insidansı %2-3 arasındadır (43). En sık pulmoner arter, renal ven, derin bacak venleri, vena cava inferior ve femoral/iliak arterler de görülür. Diğer rapor edilen yerler serebral ve meningeal arterler, mesenterik ve hepatik venlerdir (44). Profilaktik antikoagülan (dipiridamol, aminosalisilik asit) tromboembolik hadise veya tromboembolik yüksek risk olmadan (albumin değerinin 2 mg/dl'den düşük olması, fibrinojen düzeyinin 600 mg/dl'den yüksek olması, antitrombin- III değerinin normalin %70'den az olması) önerilmez (40).

Renal yetmezlik: Bir veya daha fazla mekanizma ile NS'lu çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı azalabilir (40):

İNS'da özellikle MLH olanlarda hipovolemiye bağlı prerenal böbrek yetmezliği, geçici GFR düşüklüğü olabilir. Vasküler volüm replasmanından sonra normale döner. MLH'da ılımlı bir kreatin yüksekliğine karşın bununla uyuşmayan önemli GFR düşüşü

vardır. Bazı hastalar özellikle SDNS olanlar kronik veya son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

Ödem: Yaygın ve yoğun ödem şu komplikasyonlarla ilişkili olabilir (40):

- Şiddetli vulvar veya scrotal ödeme bağlı hareket kısıtlılığı
- Diafragma hareketlerini bozan geniş plevral effüzyon veya masif asite bağlı respiratuar distres
- Doku bozukluğu ve sellülit

Bazı durumlarda yaygın ödemi olan hastalar ödemlerinin düzeltilmesi için albumin ve furosemid ile tedavi edilebilir.

Hipovolemi: Bazı NS'lu hastalarda özellikle MLH olanlarda ekstraselüler sıvı hacminde artış olmasına rağmen efektif dolaşım hacmindeki düşmeye bağlı taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri, GFR'de düşme ve plazma renin aldosteron, norepinefrin düzeyinde artış görülebilir. Bazı çocuklarda diüretik tedavi hipotansiyon ve nadiren şoka neden olabilir (40).

Büyüme geriliği: Persistan NS'lu hastalarda büyüme özellikle uzun dönem steroid tedavisi komplikasyonuna bağlı olarak etkilenmektedir. Bunu büyüme kıkırdağı üzerine direkt etki ile veya büyüme faktörlerinde bozukluk ile yapmaktadır (40).

2.2. STEROİD TOKSİSİTESİ

Yan etkiler ile steroidin kümülatif dozu arasında pozitif korelasyon vardır (23).

2.2.1. STEROİDİN YAN ETKİLERİ

Steroidin yan etkileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Steroidin yan etkileri (41)

Deri

Atrofi, stria
Gecikmiş yara iyileşmesi
Steroid aknesi, perioral dermatit
Eritem, telenjektazi, peteşi, hipertirikoz

İskelet ve kas

Kasta atrofi/miyopati
Osteoporoz
Kemik nekrozu

Göz

Glokom
Katarakt

Santral sinir sistemi

Duygu, davranış, bellek ve bilişsel bozukluklar
Steroid psikozu
Serebral atrofi

Elektrolitler, metabolizma, endokrin sistem

Cushing sendromu
Diabetes mellitus
Adrenal atrofi
Büyüme geriliği
Hipogonadizm, pubertede gecikme
Artmış Na + retansiyonu ve K+ atılımı

Kardiyovasküler sistem

Hipertansiyon
Hiperlipidemi
Tromboz
Vaskülit

İmmün sistem

Artmış enfeksiyon riski (örn. Kandida)
Latent virüs enfeksiyonunun aktivasyonu (örn. CMV)

Gastrointestinal sistem

Peptik ülser
Gastrointestinal kanama
Pankreatit

Bu durumlarda alternatif tedavi yöntemlerini kullanmak gerekir. Tablo 8'de alternatif tedavi endikasyonları verilmiştir (23).

Tablo 8. Alternatif Tedavi Endikasyonları

0.5 mg/kg/gün dozunun üzerinde prednizolon tedavisine karşın relaps görülmesi

Steroid yan etkilerinin görülmeye başlanması

Toksosite riski yüksek olan hastalar (Diabetes mellitus veya puberte dönemi gibi))

Hipovolemi veya trombozla birlikte ağır relaps

İzlem veya tedaviye hastanın uyum göstermesinde bozukluk olması

1 mg/kg/gün aşırı steroid tedavisi altında relaps olması

2.3. KEMİK YAPISI

Kemik vücuttaki en sert dokulardan birisidir ve strese karşı koyma yeteneği itibariyle kırıldak dokudan sonra ikinci sırada gelmektedir (45).

Kemiğin dış kısmında yoğun, kavitasyon gösteren yapıların olmadığı sert ve kalsifiye bir doku tabakası vardır ki bu tabakaya kompakt kemik tabakası (kemik korteksi) denir. Kemiğin diafizinde bu yapının iç kısmında, kemik iliğinin depolandığı medüller kavite vardır. Metafiz ve epifize doğru gittikçe, kemik korteksi progressif olarak incilir ve bu yapının iç yüzeyini ince kalsifiye trabeküler kemik yapı alır. Kortikal kemik ile trabeküler kemik, histolojik olarak aynı elemanlardan oluşurlar. Ancak bu yapıların organizasyonları farklıdır. Kompakt kemikte kalsifikasyon oranı %80-90 arasında iken trabeküler kemiğin sadece %15-25'i kalsifiye haldedir. Kortikal kemik daha çok mekanik ve koruyucu özellikleri ile ön planda iken, trabeküler kemik esas olarak metabolik fonksiyonların yoğun olduğu yapıdır. Trabeküler kemik iskelet yapının %20'sini; kemik döngüsünün olduğu ortamın ise %80'ini oluşturmaktadır (45).

Kemik dokusunun %30'unu organik (osteoblast ve osteoklast türevlerinden oluşan hücreler ile birlikte kollagen, sialoprotein, osteopentin, osteonektin, asit

glikoprotein, osteokalsin, fibronektin), %70'ini de mineralize yapı (hidroksiapatit kristaller, kollajen fibriller içine gömülü kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko gibi iyonlar ve C, D, K vitaminleri) oluşturur. Kemik dokusu, kemik yapımı ve yıkımından sorumlu olan temel çok hücreli birim'ler topluluğundan oluşur. Bu hücreler temel olarak osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir (46).

Osteoblastlar; kemik matriksin organik kısmının sentezinden sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak kemik oluşum ve remodeling için gerekli olan başta tip I kollajen ve diğer non-kollajenöz proteinleri ve proteoglikanları salgılayan hücrelerdir (47). Osteoblastlara ait hücre membranı, karakteristik olarak yüksek alkalin fosfataz aktivitesine sahiptir. Bu aktivite özellikle kemik matriks sentezi sırasında doruk noktaya çıkar, serum alkalin fosfataz düzeyi, kemik formasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Osteoblast hücre membranında, paratiroid hormon (PTH) reseptörleri yüksek oranda bulunurlar. Bu membranda kalsitonine ait reseptör yoktur. Osteoblast hücre çekirdeğinde ise vitamin- D3 ve östrojen reseptörleri bulunmaktadır (45).

Osteositler; en basit tanımları ile kendilerini, kendi sentezledikleri kemik matriks içine hapsedilmiş olan osteoblastlardır. Her bir osteosit, kemik lamellar yapısı arasına yerleşmiş olan laküna adı verilen boşluklarda yer alır. Osteositlerin canlılığı etraftaki kemik matriks yapının devamlılığı için oldukça önemlidir. Osteositlerin, kemiğin kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişikliklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiğini ve bu hücrelerin bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişikliklere karşı geliştireceği adaptif fonksiyonlarda yönetici rol oynadıkları saptanmıştır. Öyle ki, in-vivo çalışmalar ile mekanik stres uygulanan kemik dokuya ait osteositlerin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitelerinin arttığı, kemiğin kullanılmadığı yani mekanik stresten yoksun kaldığı durumda ise kollajenaz aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Osteositin

ölümü etrafındaki kemik matriksin rezorpsiyonu için gerekli olayların başlamasına yol açar (47).

Osteoklastlar; kıkırdak ve kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Bu geniş hücreler kemik yüzeyine doğru migrasyon gösteren irregüler kaviteler oluşturur ve bu kaviteler içerisinde lokalize olurlar. Bu kaviteler Howship's lakünası olarak adlandırılırlar. Hematopoetik kök hücrelerin makrofaj serisinden uygun uyarılar ile osteoklastlar gelişmektedir. Makrofaj-koloni stimulan faktör (M-CSF) yüksek seviyelerde osteoklast gelişimini inhibe edici özelliğe sahipken, uygun konsantrasyonlarda bu hücrelerin oluşumunu ve devamlılığını sağlamaktadır (47).

Kemik fizyolojisinde hormonlar önemli yer tutar. Östrojen kemik büyüme, gelişme ve mineralizasyonunda, büyüme hormonu kemik boy ve kitlesinde, tiroid-paratiroid-kortizol hormonları osteoblast ve osteoklastları etkileyerek kemik biçimlenmesinde, leptinin biçimlenmede primer/sekonder "messenger" olarak etki gösterdikleri unutulmamalıdır (46).

2.4. KEMİK YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG)

Kemik hücrelerinin kemik yüzeyinde özellikle de endosteal yüzeyde gösterdikleri aktivite ile kemik dokusunun büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinin sağlandığı bir kemik döngüsü gerçekleştirilmiş olur. Kemik yüzeyinde meydana gelen kemik oluşumu ve rezorpsiyonu rastgele ve kontrolsüz bir prosedür değil, tam tersine planlanmış ve kontrollü bir döngü mekanizmasının parçalarıdır. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonu birbirleri ile eşleştirilmiş olaylar olarak devam etmektedirler. İdeal bir homeostaz içerisinde, bu iki prosedür sonucunda rezorbe edilen ve yeniden oluşturulan kemik kütlesi birbirine eşittir. Bu mekanizma sonucunda yaşlanmış olan eski kemik dokunun yeni sentezlenmiş olan kemik doku ile yer

değiştirilmesi sağlanmış olmakta, kemik dokunun canlılığı bu şekilde idame ettirilmektedir (45).

Kemik döngüsünün üzerinde etkili olan faktörler, lokal ve sistemik etkili olanlar ve sitokinler olarak üç ayrı grupta incelenebilirler (45). Lokal faktörler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir. Tablo 9’de gösterilen hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, final etki tümör nekroz faktör (TNF) süper ailesi ve TNF üyelerine ait bazı peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotegerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL, RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Bu durum kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani, dengenin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (48).

Tablo 9. Kemik Remodellingini Etkileyen Faktörler (45)

<u>Sistemik faktörler</u>	<u>Lokal faktörler</u>	<u>Sitokinler</u>
Paratiroid hormon (PTH)	TGF	İnterlökin1 ve
Kalsitonin	IGF-I ve II	İnterlökin 6
D vitamini	FGF	TNF- α ve - β
Büyüme hormonu (BH)	PDGF	İnterferon γ
Tiroid hormonları	Prostoglandinler	
Glukokortikoidler		
Seks steroidleri		
İnsülin		

Paratiroid hormon (PTH) moleküler ağırlığı 9500 olan polipeptid yapıda bir hormondur. Bu hormonun majör etkisi, serumdaki iyonize kalsiyum seviyelerini 6-10

mg/dl arasında tutmaktır. Bu etkisini kemik rezorpsiyonunu uyarmanın yanı sıra, renal tübül hücrelerinden ve kalın barsaktan kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak gösterir. Bu son mekanizma vitamin- D'nin aktif formunun oluşması için yönlendirilmesi ile gerçekleştirilir. Serumdaki kalsiyum seviyeleri ile PTH seviyeleri arasında zıt bir korelasyon mevcuttur. Osteoblastlar PTH aktivitesi için reseptör bulundururken, osteoklastlarda PTH reseptörü yoktur. PTH etkisindeki osteoblast aktivitesi ile osteoklastların kemik rezorbe edici etkilerini stimüle edici sinyaller üretilmektedir (45).

Aslında PTH hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını modüle etmektedir. Başlangıçta PTH etkisinde osteoklastik aktivite artarken osteoblastik aktivite azalır. Kemikten kalsiyum ve fosfor ekstraselüler sıvıya mobilize olur. Uzun süreli PTH etkisi oluşacak olursa da kemik remodeling ve turnover'nın artması ile sonuçlanan hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış olur. PTH'un bazı fonksiyonlarının en azından bir kısmının IGF üzerinden olduğu ve bu faktörün sentezinin arttırılması yoluyla olduğu bilinmektedir (45).

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen 32 aminoasitlik, polipeptid yapıda bir hormondur. Esas fonksiyonu, kemik dokudan kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe etmek, dolayısı ile kemik yıkımını baskılamaktır. Böbreklerdeki etkisi ise fosfor geri emilimini inhibe etmektir. Ayrıca natriürez ve kalsiyumun böbrekle atılımını arttırıcı etkisi de vardır. Sonuçta serum kalsiyum seviyesini azaltıcı etkiye sahiptir. Ancak serum kalsiyum düzeyine akut yanıtlarda böbreğe etkisinden çok kemiğe etkisi ön plandadır. Kalsitonin doğrudan osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörlerin üzerinden bu etkisini göstermektedir. Kalsitoninin kemik oluşumu üzerine herhangi bir modüle edici etkisi yoktur. Kalsitonin genellikle etkilerini yüksek konsantrasyonlarda göstermektedir. Bu özelliği ile bu hormonun, fizyolojik

değil ancak farmakolojik etkilerinin daha önemli olduğu izlenimi ortaya çıkmaktadır (45,49).

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazi ve kemik sağlığı üzerinedir (50).

Karaciğerde, diyetle alınan vitamin- D₃ (veya D₂), 25-hidroksilaz enzim aktivitesi ile hidroksillenir. Bu enzim, D vitamini oluşumundaki hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. Renal tübül hücrelerinde, kıkırdakta, barsakta ve plasentadaki mitokondrilerde bulunan 1 α hidroksilaz (25 hidroksi D₃ 1 α hidroksilaz) ile tekrar hidroksillenir ve 1,25 dihidroksi vitamin- D₃ oluşturulur. Bu vitaminin en aktif formudur ve kalsitriol olarak da adlandırılır. Aynı hücrelerin mitokondrilerinde yer alan 24-hidroksilaz enzimi, vitamin- D₃'ü hidroksilleyerek 24-25 dihidroksi vitamin- D₃ oluşumunu sağlayabilir. Bu iki ürün arasında resiprokal bir denge mevcuttur (45). Vitamin- D₃ 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece vitamin- D₃ inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır (50).

D vitamininin kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği, kemik formasyonu üzerine de kompleks etkilerinin olduğu bilinmektedir. Vitamin- D₃ kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteokalsin aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bu protein sadece osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Bu da D vitamini etkisinin osteoblastlar üzerinden olduğuna dair bir gösterge olarak kabul edilmektedir. 1,25 dihidroksi vitamin- D₃ kemik kollagen sentezini doğrudan inhibe etmektedir. Ayrıca osteoblast seri hücreler üzerinde IGF-1'in reseptörlerine bağlanmasını arttırmaktadır. Bu etki ile kemik formasyonuna etki etmektedir. Vitamin D, intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Bu etki her şey normalken kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur. Ancak diyetle kalsiyum ve fosfor alımı yetersiz olursa kalsitriol, osteoklast

prekürsör hücreleri stimüle ederek kemik rezorpsiyonu sağlamak üzere matür osteoklastların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu etkinin sonucu ise kemik dokudan kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonudur (45).

Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu artırır. Bazı hipertirodizmlili vakalarda ve uzun süre yüksek doz L-tiroksini tedavisi alanlarda artmış kemik döngüsüne bağılı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir. PTH, D vitamini ve tiroid hormonları OPGL (RANKL) ekspresyonunu artırarak ve bazı vakalarda OPG'yi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu artırmaktadırlar. Diğer taraftan kemik rezorpsiyon inhibitörleri de osteoblast ve osteoklast seri hücreleri üzerinden kemik metabolizmasında görev almaktadırlar (48).

Sistemik rezorpsiyon inhibitörleri arasında en önemlisi östrojendir. Östrojen, rezorpsiyonu uyarıcı sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) açığa çıkmasını inhibe eder, osteoblast ve stromal hücrelerden OPG üretimini düzenler, OPGL üzerinden osteoklastojenezi baskılar. Kalsitonin, osteoklast aktivitesini inhibe ederek rezorpsiyonu geçici olarak inhibe eder. Yine, östrojen, progesteron ve androjenler kemik formasyonunu artırır. Androjen eksikliğinde östrojen eksikliğinde olduğu gibi artmış kemik döngüsüne bağılı olarak kemik kaybı oluşmaktadır. Diğer yandan BH/IGF-1 osteoporoz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. BH ve IGF-1 iskelet büyümesinin majör belirleyicisidir ve IGF-1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bildirilmiştir. Lokal IGF-1 ve 2 aynı zamanda osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında rol alırlar (48).

Kemik remodelling üzerine etkili olan sistemik faktörler yani hormonlar lokal faktörlerin sentezini, aktivasyonunu, etkinliğini ve bunların bağlayıcı proteinlerinin sentezini modüle ederler. Lokal faktörler ise, hücre metabolizmasına doğrudan etki ederler. Osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin lokal faktörler tarafından daha güçlü

olarak modüle edildiği bilinmektedir (45). Kemik döngüsünün yapım ve yıkım parametreleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kemik Döngüsünün Yapım ve Yıkım Parametreleri (46)

A. Yapım parametreleri	B. Yıkım parametreleri
Serumda	Serumda
Kemiğe spesifik alkalen fosfataz	Tip 1 kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağı
Osteokalsin	Tartarata dirençli asit fosfataz
Tip 1 kollajenin karboksi-terminal propeptidi	İdrarda
Tip 1 kollajenin amino-terminal propeptidi	Hidroksipirolin
	Pridinolin
	Deoksihidroksipridinolin
	Kollajenin N telopeptid çapraz bağları
	Kollajenin C telopeptid çapraz bağları

2.5. GLUKOKORTİKÖİDLERİN KEMİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Glukokortikoid ilaçların kemik metabolizması üzerine önemli yan etkileri vardır. Bu yan etkilerden biri osteoporoz gelişimidir (51).

Glukokortikoid ilişkili osteoporoz, ikincil osteoporozlar ve ilaç ilişkili osteoporozlar içinde en sık görülendir. İlk olarak yaklaşık 70 yıl kadar önce Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. Patogenezinde birçok faktör rol oynar (51). Sistemik glukokortikoidler kemik yıkımını hem direkt hem de indirekt yoldan etkiler, BH salınımını baskırlar, IGF-1 sentezini inhibe ederler. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu sonucunda osteoblastların sayı ve aktivitelerinde azalma olur. Osteoklastlar direkt olarak aktive olur. Diğer yandan barsak mukoza hücrelerinden kalsiyum emilimi azalır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımı artar. Böylece gelişen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kemiğin yeniden yapılanma hızı artar, ancak

osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur. Sonuçta kemikte rezorbsiyon ve osteoporoz gelişir. Bu etkiler doz ve süreye bağımlı olup, yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarda etki artar (9). Tüm bu tanımlanan etkilerini glukokortikoid reseptör (GR) adı verilen reseptörler aracılığı ile yaparlar (8). Glukokortikoidlerin kemik üzerine etkileri araştırıldığında düşük doz (günde <2.5 mg prednizolon), orta doz (günde 2.5-7.5mg prednizolon) ve yüksek doz (günde >7.5 mg prednizolon) şeklindeki doz şeması oluşturulmuş ve günlük 5 mg/gün (suprafizyolojik doz) şeklinde 3 aylık prednizolon kullanımının kemik formasyon belirteçlerini inhibe etmeye yeterli olduğu bulunmuştur (52). Günlük doz miktarının yanında tepe doz, mevcut doz ve kümülatif dozların etkisi üzerine de çalışmalar yapılmış ve kümülatif dozların kemik üzerine en çok etki gösteren grup olduğu bulunmuştur. Gün aşırı kullanımın bir koruyuculuğu bulunmamıştır. Tek yüksek dozda (130-500 mg prednizolon) kullanımın da kemik kaybında ciddi artışa neden olduğu bildirilmiştir. Kullanılan ilaç dozuna bağlı olarak tedaviye başladıktan 6-12 ay içinde kemik mineral içeriğinin %1,5 ila 3'ü kaybolur. Eğer kullanılan miktar yüksek doz şeklindeyse, ilk yıl içindeki kemik kaybı %54'e kadar yükselir. Bu kayıplar genellikle trabeküler kemikten olur, ilerleyen dönemde kortikal kemik kaybı da tabloya eklenir. Eşlik eden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sarkoidoz, transplantasyon, hipogonadizm, vitamin D eksikliği, malnütrisyon, azalmış fiziksel aktivite gibi durumların varlığında kemik kütlesindeki kayıp daha hızlı ve aşikar olur, kırık riski daha fazla artar (8).

2.6. KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, iskeleti yani kemik sağlığını değerlendirmede çok yararlıdır. Çünkü kemik kütlesi; iskelet gücünü, kuvvetini, dayanıklılığını % 80-90 oranında yansıtır (46).

Kemik mineral yoğunluk değerlendirmesi; konvansiyonel radyografi, kantitatif komputelize tomografiler, ultrasonografi, lineer absorpsiyon yöntemleri (dual enerji X ray absorbtometry-DEXA, dual photon absorpsiyometri-DPA, single photon absorpsiyometri-SPA) kullanılır. Kemik mineral içeriği (g) ve alan (cm^2)-volüm (cm^3) bilgileri elde edilir. Buna göre kemik mineral içeriği/alan (g/cm^2) ve kemik mineral içeriği/volüm (g/cm^3) bilgileri elde edilir. Ancak burada önemli olan verilerin yaşa göre sağlıklı grupta karşılaştırılması yani z skoru ile değerlendirme yapılmasıdır. Z skoru -2 altında olduğu durumda osteoporoz, -1 altında olduğunda da osteopeniden söz edilir. Aksi halde t skoru ile yani genç erişkin sağlıklı grup zirve kemik kütlelerine göre yapılan değerlendirmelerde hatalı osteoporoz yorumları yapılır. Öte yandan kullanılan yöntem, etnik-ırksal özelliklere, cinsiyet, puberte, boy ve kemik yaşına göre düzeltmeler yapmak, sonuçların doğru yorumlanması için çok önemlidir (46).

Klinik kullanımda DEXA çok tercih edilen bir yöntemdir. Hızlı çekim, düşük radyasyon (göğüs grafisine göre 10 kat, okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az), kemik/yumuşak doku ayrımı - yağsız vücut kitle ölçümü yapabilme özelliği, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunu ölçebilme özellikleri vardır. Ancak kemik şekil ve boyutundan kaynaklanan hatalar (saçılan X ışınları ile kemik gölgesinin ölçümü), kemik derinlik ölçümünün yapılamaması, alansal kemik mineral yoğunluğunun kısa çocuklarda olduğundan az, uzunlarda ise olduğundan çok ölçülmesi, standardizasyon konusunu bir kez daha gündeme getirmektedir. Hataları giderme amaçlı ön-arka ve lateral çekimler, matematiksel formüller ile volümetrik hesaplamalar, regresyon modelleri uygulamaya girmektedir. Hacimsel değerlendirmede kemik kalınlığı da göz önüne alındığından daha sağlıklı veri elde edilir. Ancak adolesan ve çocuklarda volümetrik değerlendirmeler yine de yaş ve boya bağımlıdır (53).

2.7. NEFROTİK SENDROMUN KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINA ETKİLERİ

NS'da hipokalsemi eskiden beri bilinmektedir. Başlangıçta proteinüri ve hipoalbuminemi sonucunda proteine bağlı kalsiyum fraksiyonunda düşme olması ile açıklanmakta idi. Daha sonra yapılan çalışmalarla gerçek hipokalseminin olduğu gösterilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda hipokalseminin, barsaktan Ca emiliminin azalması, vitamin D metabolitleri düşüklüğü ve PTH'un kalsemik etkisine azalmış kemik yanıtı nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (55). Relaps döneminde azalan Ca düzeyi remisyonla birlikte normale döner. Nefrotik sendromda serum P düzeyinde bir değişiklik saptanmamıştır (56).

Nefrotik Sendromdaki hipokalsüri mekanizması ve nedeni bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar hipokalsürinin filtre edilebilen kalsiyum yükünde azalmaya bağlı olmadığını göstermektedir. PTH artışı renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırmakta fakat bütün NS'lu hastalarda hiperparatiroidizm bulunduğu dair bir delil yoktur. Hipokalsüri belki de genellikle hastalarda var olan artmış sodyum retansiyonu nedeniyle olabilir. Sekonder hiperparatiroidizm NS'da nadir görülen bir bulgudur (57).

25-hidroksi vitamin D dolaşımında, moleküler ağırlığı albuminden düşük olan DBP ile taşınmaktadır. NS'lu hastalarda 25 hidroksi D vitamininin serum seviyesinin düşük oluşu vitamin D ile onun bağlayıcı proteininin idrarla kaybindan kaynaklanmaktadır (57). 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. Proteinürinin süresi serum 25-hidroksi vitamin D seviyesi ile ilişkilidir. Proteinürisi azalan hastalarda kandaki 25-hidroksi vitamin D seviyelerinde hızlı artış gözlenmektedir. NS'da proteinüri kesildikten sonra 25-hidroksi vitamin D kaybı durmaktadır (55).

Nefrotik sendromda biyokimyasal değişikliklerin remisyonda normale döndüğünü gösteren çalışmalar vardır (58). Çocuklarda biyokimyasal kemik parametrelerinin yorumu güçtür. Çünkü yaş, cinsiyet, pubertal evre, ırk, beslenme, sağlık durumu, kullanılan yöntem gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmaktadır (59).

2.8. GLUKOKORTİKÖİDLERİN GÖZ ÜZERİNE ETKİLERİ

Katarakt genellikle uzun süre glukokortikoid tedavisinden sonra oluşur. Glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen katarakt, subkapsüler bölgede lokalizedir. Genellikle iki taraflı, yavaş gelişir, şayet steroid dozu önemli ölçüde azaltılırsa stabilize olabilirler. Çocuklar erişkinlerden daha çabuk etkilenir. Katarakt formasyonu doz ve zaman bağımlı bir yan etki olarak düşünölmekte, genellikle 10 mg/gün ve bir yıldan az olan tedavilerde nadiren oluşmaktadır. Ancak yapılan benzer çalışmalarda komplikasyonla ilgili belirli bir doz düzeyi saptanamamıştır. Ortalama 6.9 yıl 8 mg/gün steroid alan 122 Romatoid artritli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %29 hastada katarakt geliştiği, kontrol grubunda bu oranın %18 olduğu görölmüştür (60).

Glukokortikoidler intraoküler basıncı da arttırabilirler. Glokomun bu türü genellikle glukokortikoid göz damlası kullananlarda gelişir. Ancak daha az olarak da akut sistemik glukokortikoid kullananlarda da görölebilir. Glokom genellikle predispozan hastalığı olanlarda meydana gelmektedir (örneğin: glokoma ait pozitif aile öyküsü olanlarda). Bu gözlem özellikle >10 mg/gün sistemik glukokortikoid alanlar için doğrudur (60).

Ekzoftalmus, göz kapaklarında ve göz kaslarında şişme glukokortikoidlerin nadir göz komplikasyonlarından (60).

Sistemik, lokal veya topikal glukokortikoid kullanımının nadir yan etkilerinden biri de santral seröz koryoretinittir (61). Bu tip koryoretinit ödem ile birlikte görölebilir,

bu da retinanın koroidden ayrılmasına neden olabilir. Tedavideki en önemli nokta steroidin kullanılmasına neden olan hastalığı şiddetlendirmeyecek şekilde dozun azaltılmasıdır (62).

Uzun süre, orta veya yüksek doz tedavi alan hastalar aralıklı olarak göz doktoru tarafından glokom ve kataraktın erken bulgularının saptanması açısından takip edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 2006-2011 yılları arasında takip edilen MLH olan NS'lu hastalarda yapıldı. Çalışma öncesinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 28.3.2011 tarih ve 110 numaralı onay kararı alındı. Çalışmada nefrotik sendromlu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 61 MLH'lı hasta alındı. Ek hastalığı olan iki hasta ve takiplerine başka merkezlerde devam eden üç hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 3 grup halinde incelendi. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid almayanlar Grup 1, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid alanlar Grup 2, aktif nefrotik dönemde (idrarda protein/kreatinin değeri 2'nin üzerinde ve steroid almakta) olanlar Grup 3 olarak adlandırıldı. Hasta dosyalarından kreatinin, albumin, total kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, paratiroid hormon, 25(OH)D3 vitamini, osteokalsin, kolesterol, trigliserit, idrarda protein, kalsiyum, kreatinin düzeyleri eş zamanlı bakıldıkları dönemdeki değerler kaydedildi. Hastaların DEXA (Dual Enerji X-ray Absorptometri) kemik mineral dansitesi ve göz muayene bulguları kaydedildi.

Üre, kreatinin, albumin, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, total kolesterol, trigliserit, spot idrar kreatinin, spot idrar mikroprotein Spektrofotometrik kalorimetrik test ile, kalsiyum, spot idrar kalsiyum İyon selektif elektrod ile, parathormon Kemilüminesans ile, osteokalsin Elisa ile, vitamin- D3 HPLC ile çalışıldı. Kemik yoğunluğu ölçümü lineer absorpsiyon yöntemi olan dual enerji X ray absorpsiyometri-DEXA ile ölçüldü.

Hastaların mevcut hastalıklarının başlangıç tarihlerine göre hastalık süreleri belirlendi. Hastaların hastalık başlangıcından itibaren kemik parametreleri ve göz

muayenesi yapılan döneme kadar almış oldukları toplam prednizolon dozları miligram (mg) cinsinden hesaplandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme işleminde Windows için SPSS 16 programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı normallik analizi ile belirlendi. Üç grup biyokimyasal parametreler açısından Anova testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı fark bulunan parametrelere Posthoc testi yapıldı. Üç grubun toplam steroid dozu (mg ve mg/kg olarak) Anova testi ile karşılaştırıldı. Üç grubun kemik yoğunlukları osteopeni, osteoporoz açısından ki kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 35'i (%62.5) erkek, 21'i (%37.5) kız olan toplam 56 idiopatik steroide duyarlı nefrotik sendromlu hasta alındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 4.2 ± 2.3 yıl idi. Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, relaps sayısı, dexta Z skoru Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, relaps sayısı, dexta Z skoru.

Parametreler	Ortalama \pm SD	Maksimum	Minimum
Tanı yaşı(yıl)	4.22 ± 2.37	11.74	0.99
Hastalık süresi(yıl)	5.24 ± 4.02	14.03	0.47
Relaps sayısı	2.23 ± 2.21	9	0
Dexta Zskoru	-0.54 ± 0.89	1.8	-2.6

Hastalar üç grup halinde incelendi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.01$). Grup 1'in yaş ortalaması 12 ± 3.8 , Grup 2'nin yaş ortalaması 8.3 ± 3.7 , Grup 3'ün yaş ortalaması 6.1 ± 0.5 olup Grup 2 ve Grup 3, Grup 1'den daha küçük yaşta idi. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid almayanlar Grup 1, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid alanlar Grup 2, aktif nefrotik dönemde (idrarda protein/kreatinin değeri 2'nin üzerinde ve steroid almakta) olanlar Grup 3 olarak adlandırıldı. Grup 1'de 13 erkek (%65) yedi kız (%35) olmak üzere toplam 20 hasta, Grup 2'de 20 erkek (%60) 13 kız (%40) olmak üzere toplam 33 hasta, Grup 3'te iki erkek (%67) bir kız (%33) olmak üzere toplam 3 hasta mevcuttu.

Kalsiyum, parathormon tüm hastalarda çalışılmıştı. Fosfor iki hastada, alkalen fosfataz dört hastada, D vitamini yedi hastada, magnezyum iki hastada, osteokalsin dört hastada çalışılmamıştı. Üç grup biyokimyasal parametreler açısından anova testi ile karşılaştırıldı. Serum üre, kreatin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, osteokalsin, D vitamini, trigliserit yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Spot idrarda kalsiyum/kreatinin ve protein/kreatinin oranları

arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Serum total kolesterol değerleri arasında anlamlı fark bulundu ve posthoc testi yapıldı. İdrar protein/kreatinin oranına göre grup 3'ün grup 1 ve grup 2 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$, $p=0.022$). İdrar kalsiyum/kreatinin oranına göre grup 3'ün grup 1 ve grup 2 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$, $p=0.01$). Serum total kolesterol düzeyine göre grup 3'ün grup 1 ve grup 2 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Grup 1 ve Grup 2 arasında $p=0.999$, Grup 1 ve Grup 3 arasında $p=0.007$, Grup 2 ve Grup 3 arasında $p=0.005$). Hastalara ait biyokimyasal değerler Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Hastaların biyokimyasal özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Kemik parametreleri	Ortalama±SD (min-max)	Ortalama±SD (min-max)	Ortalama±SD (min-max)	
Üre(mg/dl)	17.30±3.88 (10-26)	20.75±6.54 (10-46)	23.33±3.78 (19-26)	p=0.058
Kreatin(mg/dl)	0.47±0.12 (0.30-0.72)	0.36±0.11 (0.12-0.60)	0.26±0.04 (0.21-0.30)	P=0.002
Kalsiyum(mg/dl)	9.60±0.63 (8.50-10.50)	9.70±0.48 (8.50-10.30)	8.63±0.64 (7.90-9.10)	P=0.008
Fosfor(mg/dl)	4.69±0.82 (3.30-6.70)	4.80±0.88 (2.90-6.20)	4.03±0.30 (3.70-4.30)	P=0.333
Magnezyum(mg/dl)	2.18±0.23 (1.79-2.70)	2.15±0.20 (1.80-2.59)	2.18±0.18 (2-2.36)	P=0.890
Alkalenfosfataz(U/L)	195.38±88.75 (47-372)	172.58±43.36 (79-265)	120±19.67 (102-141)	P=0.133
Parathormon(pg/ml)	79.01±91.84 (19.5-446)	48.12±39.43 (15.30-236)	49.60±21.27 (30.80-72.70)	P=0.230
Osteokalsin(ng/ml)	25.24±19.47 (2.50-66.08)	20.32±13.32 (0.7-46.40)	6.31±6.13 (2.70-13.40)	P=0.142
D vitamini(ng/ml)	22.05±13.16 (4.80-47.10)	22.24±12.88 (4.40-70.20)	30.33±15.04 (13.30-41.80)	P=0.581
Kolesterol(mg/dl)	176.52±63.96 (74-324)	175.78±53.12 (106-384)	293.33±101.11 (231-410)	P=0.006
Trigliserit(mg/dl)	85.39±54.04 (21-236)	125.16±113.33 (28-657)	182±77.07 (137-271)	P=0.170
Spot idrar ca/cr	0.05±0.04 (0.01-0.16)	0.10±0.11 (0.01-0.54)	0.30±0.29 (0.02-0.60)	P=0.002
Spot idrar protein/cr	1.15±3.38 (0.05-15.11)	1.54±4.31 (0.06-17.57)	9.82±16.76 (0-29.18)	P=0.026

Üç grubun toplam steroid dozu (mg ve mg/kg olarak) Anova testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.290). Hastalar toplam kümülfik steroid dozu 10,000mg/ m² nin altında ve üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve osteopeni, osteoporoz açısından ki kare testi ile karşılaştırıldı anlamlı fark bulunmadı (p=0.787). Hasta gruplarının toplam steroid dozları Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13. Hasta gruplarının toplam steroid dozu

Steroid dozu	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Ortalama±SD (min-max)	Ortalama±SD (min-max)	Ortalama±SD (min-max)
Toplam steroid dozu (mg)	7247±4835.67 (689-15245)	7825.58±6029.06 (1385-29545)	4367.67±2729.71 (1320-6588)
Toplam steroid dozu (mg/kg)	234.70±114.22 (57-508)	306.67±205.84 (58-921)	209,33±135.97 (62-330)

Hastaların 43'ünün kemik dansitesi ölçülmüştü. Kemik dansitometre sonuçları Tablo 14'te gösterilmektedir. Üç grubun kemik yoğunlukları osteopeni, osteoporoz açısından ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.306).

Tablo 14. Hasta gruplarının kemik dansitometri sonuçları

Gruplar	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	P değeri
Grup 1	14(%82.4)	3(%17.6)	0(%0)	p=0.79
Grup 2	13(%54.2)	10(%41.7)	1(%4.2)	p=0.79
Grup 3	2(%100)	0(%0)	0(%0)	p=0.79

Hastalar kemik dansitometri sonuçları açısından kız ve erkekler arasında ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Hasta gruplarının kemik yoğunluğu ölçümünün cinsiyete göre dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hasta gruplarının kemik yoğunluğu ölçümünün cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	P değeri
Kız	8(%57.1)	6(%42.9)	0	p=0.386
Erkek	21(%72.4)	7(%24.1)	1(%3.4)	p=0.386

Hastalardan 40'ının göz muayenesi yapılmıştı. Üç grup göz üzerine olan yan etkiler açısından ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.715). Katarakt oranları Tablo 16'da gösterilmiştir. Hastalar kümülatif steroid dozu ve katarakt oluşumu açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.552).

Tablo 16. Hasta gruplarının göz bulguları

	Katarakt olan	Katarakt olmayan	P değeri
Grup 1	1(%5)	14(%70)	p=0.715
Grup2	-	22(%66.7)	p=0.715
Grup 3	-	3(%66.7)	p=0.715

6. TARTIŞMA

Çocukluk çağı nefrotik sendromunda kortikosteroid tedavisinin yeri tartışılmazdır. Glukokortikoid ilaçların kemik metabolizması üzerine ve göz üzerine önemli yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımda osteoporoza ve daha sık katarakt olmak üzere gözde çeşitli yan etkilere neden olurlar (40,63-65). Steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri ve göz üzerine olan yan etkileri iyi bilinir ve gerekli önlemler zamanında alınırsa osteoporoz ve katarakt gelişimi önlenebilir.

Çocukluk yaş grubunda tüm SYNS'lularda steroid tedavisi başlanır. Yaklaşık %90 hasta steroide yanıt verir. Steroid tedavisinde genellikle kullanılan ilaç, prednisolondur. ISKDC (İnternational Study of Kidney Diseases in children) protokolüne göre, 60 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda 4 haftalık tedavinin ardından, 40 mg/m²/gün, gün aşırı tedavi uygulanır (3,4). Bizim hastalarımız Çocuk Nefroloji Derneği Nefrotik Sendrom Kılavuz Kitapçığı'na göre tedavi almışlardı (2 mg/kg/gün 4 hafta, 2 mg/kg/gün aşırı 4 hafta, 1.5 mg/kg/gün aşırı 2 hafta, 1 mg/kg/gün aşırı 2 hafta, 0.5 mg/kg/gün aşırı 2 hafta, 0.25 mg/kg/gün aşırı 2 hafta).

Glukokortikoidlerin kemik üzerine etkilerinin araştırıldığında düşük doz (günde <2.5 mg prednizolon), orta doz (günde 2.5-7.5 mg prednizolon) ve yüksek doz (günde >7.5mg prednizolon) şeklindeki doz şeması oluşturulmuş ve günlük 5 mg/gün (suprafizyolojik doz) şeklinde 3 aylık prednizolon kullanımının kemik formasyon belirteçlerini inhibe etmeye yeterli olduğu bulunmuştur (8). Ancak bizim hastalarımızın hepsi suprafizyolojik dozda steroid almasına rağmen steroid dozu ile kemik yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, parathormon, D vitamini, osteokalsin düzeyleri normal sınırlardaydı. Nefrotik sendromda biyokimyasal değişikliklerin remisyonunda normale

döndüğünü gösteren çalışmalar vardır (57,58). Çalışmamızda hastaların 53'ü remisyondaydı. Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, D vitamini, osteokalsin düzeylerinin normal olması bu çalışmaları desteklemektedir.

Steroidlerin günlük doz miktarının yanında tepe doz, mevcut doz ve kümülatif dozların etkisi üzerine de çalışmalar yapılmış ve kümülatif dozların kemik üzerine en çok etki gösteren grup olduğu bulunmuştur. Gün aşırı kullanımın bir koruyuculuğu bulunmamıştır (8,66,67). Ancak literatürde steroid duyarlı NS'lu hastalarda kümülatif steroid dozunun kemik yoğunluğunu etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır. (68,69). Gulati ve arkadaşlarının (70) NS'lu hastalarda yaptığı bir çalışmada kemik yoğunluğu kaybı ve kümülatif steroid dozu steroid bağımlı hastalarda, sık relapsı olanlarda, steroid dirençli hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak bu hastaların kemik yoğunluklarının normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da kemik yoğunluğu ölçümü ile steroidin kümülatif dozu arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

Sistemik steroid kemik yıkımını arttırarak kalsiyum atılımını arttırır (71). Çalışmamız da bunu desteklemektedir. Hastalarımızdan aktif dönemde olup tedavi dozunda steroid alan hastalarda (Grup 3) spot idrar ca/cr oranı anlamlı olarak artmış bulundu.

Osteokalsin kemik matriksinde yer alan nonkollegen bir protein olup kemik yapımının iyi bir belirteçidir ve kortikosteroidlerin inhibitör etkilerinin hassas bir göstergesidir. Erişkin çalışmalarında oral tek doz 2.5 mg prednizon alımının serum osteokalsin üzerine hemen etki ettiği bildirilmiştir (71). Çalışmamızda hastaların osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak hastalarımızın büyük çoğunluğunun remisyon döneminde olması, aktif dönemde olup tedavi dozunda steroid

alan grupta (Grup 3) osteokalsin ortalamasının diğer gruplardan düşük olması dikkati çekmektedir.

Dolaşımında 25(OH)D vitamini vitamin D taşıyıcı protein ile taşınmaktadır. Bu taşıyıcının moleküler ağırlığı albuminden düşüktür. NS'lu hastalarda 25(OH)D vitamininin serum seviyesinin düşük oluşu vitamin D ile onun taşıyıcı proteininin kaybindan kaynaklanmaktadır. Proteinürde azalmayla hastalarda kandaki 25(OH)D vitamini seviyelerinde hızlı artış gözlenmektedir (57). Literatürde yüksek doz steroid tedavisinin kemik yapısında azalmaya neden olduğu ve bunu da ALP ve OC düzeylerinde değişiklik ile gösterdiğini belirten çalışmalar vardır. Ayrıca kortikosteroid tedavisi sonrası 25(OH)D vitamini düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu belirtilmektedir (57). Hastalarımızda serum OC, ALP, 25OHD vitamini düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bunun iki nedeni olabilir birincisi çalışmamızdaki kümülatif steroid dozunun literatürdeki çalışmalardan daha düşük olması olabilir. Bıyıklı ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada kümülatif steroid dozu sık tekrarlayanlarda $105,000 \text{ mg/m}^2$, sık tekrarlamayanlarda ise $28,125 \text{ mg/m}^2$ idi. Çalışmamızda ise kümülatif steroid dozu 7193 mg/m^2 idi. Bir diğer neden ise bizim çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun remisyonda olması olabilir.

Leonard ve arkadaşlarının (67) 60 SYNS'lu hastada yaptığı bir çalışmada, ortalama glukokortikoid dozu 23000 mg olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda kemik mineral içeriğinde beklenen azalmanın olmadığı bildirilmiştir. Büyüme sürecinde olan çocuklarda intermittan yüksek doz steroid tedavisinin kemik mineral içeriğinde azalma ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Glukokortikoidlere bağlı vucut kitle indeksi artışının tüm vucutta kemik mineral içeriği ve omurganın kemik mineral yapısında artış ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (72). Çalışmamızda ortalama steroid dozu 7434 mg

olarak hesaplandı. Hastalar arasında kemik yoğunluğu ölçümü sonuçları yönünden anlamlı fark tespit edilmedi.

Sekonder hiperparatiroidizm nefrotik çocuklarda nadiren tespit edilir (57). Hastalarımızda da sekonder hiperparatiroidizm görülmedi. Hipomagnezemi PTH sekresyonunu engelleyebilmekte ve PTH'nun kemik üzerine olan etkilerini engellemekte fakat bizim çalışmamızda bu da gözlemlenmedi.

Kortikosteroidler göziçi basınç artışı ve posterior supkapsüler katarakt gibi göz komplikasyonlarında artışa neden olabilirler. Supkapsüler katarakt kortikosteroid tedavisi alan nefrotik sendromlu çocuklarda çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. İnsidans %14 ile %51 arasında değişmektedir. Hayasaka ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada uzun süre steroid alan 45 NS'lu hasta incelenmiş ve 15'inde (%33.3) supkapsüler katarakt tespit edilmiştir. Steroid tedavisinin neden olduğu, katarakt insidansının geniş aralığa sahip olmasının nedeni belki de farklı süre, doz ve farklı klinik grupla ilişkili olabilir (74). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak katarakt oranı %5 olarak bulundu.

Steroid nedenli katarakt oluşumunun gerçek mekanizması tamamıyla açıklanamamasına rağmen toplam steroid maruziyeti küçük çocuklarda daha yüksek riske neden olmaktadır (74,75). Joan ve arkadaşlarının (74) steroid kullanan 31 NS'lu hastada yaptığı bir çalışmada 29 hastanın üçünde (%10.3) posterior supkapsüler katarakt tespit edilmiştir. Bu üç hastada da NS başlangıç yaşı ikiydi. Çalışmamızda bir hastada katarakt vardı ve yaşı 12 idi. Bu hastada toplam steroid dozu 11907 mg (265mg/kg) ve tanı yaşı 1.83 idi. Yüksek doz steroid belki de modifiye kristallerin yapısını ve iskelet proteinini arttırmakta bu da çözünmeyen protein birikimlerine neden olmaktadır. Hastalık belki de immatür lens epitelinin eksternal uyarılara karşı daha yüksek hassasiyette olmasına bağlı olabilir (74).

Katarakt formasyonu doz ve zaman bağımlı bir yan etki olarak düşünölmekte, genellikle 10mg/gün ve bir yıldan az olan tedavilerde nadiren oluşmaktadır (60,65). Loredo ve arkadaşları (74) bir yıldan az steroid tedavisi alan iki Meksika'lı hastada katarakt geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu da bazı genetik ve etnik farklılıklar olabileceğini ortaya koymaktadır.

Joan ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada steroid dozu ve katarakt oluşum riski arasında neden sonuç ilişkisi çıkarılamamıştır. Çalışmamızda da steroid dozu ve katarakt oluşumu arasında ilişki kurulamadı.

Sistemik steroidlerin göz içi basınç artışına neden olmadığı yönünde çalışmalar bildirilmiştir. Bunun aksi çalışmalar da literatürde mevcuttur. Çalışmamızda hastalarda göziçi basınç artışı saptanmadı (74).

NS'lu hastalarda en sık göz bulgusu katarakt oluşumudur. Risk tedaviye erken başlayanlarda artabilmektedir. Bu genç hastaların immatür gözleri katarakta bağı ambliyopi oluşumu açısından risk altındadır. Pediatristlere steroid tedavisi alan NS'lu hastaların kırmızı refle testini düzenli olarak kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir (74).

Sonuç olarak nefrotik sendromlu hastalarda aktif hastalık döneminde steroid tedavisine bağı serum kalsiyum düşüşü, idrar kalsiyum atılımında artış, sekonder hiperparatiroidizm, serum osteokalsin düzeyinde azalma gibi birtakım biyokimyasal değişiklikler olabilmekte, ancak remisyon döneminde bu değişiklikler normale dönmektedir. Ayrıca pediatristler, küçük yaşta steroid kullanan hastalarda supkapsüler katarakt oluşum riski yüksek olabildiğinden, bu hastaların takibinde daha dikkatli olmalıdır.

7. SONUÇLAR

1. Son bir yıl içinde steroid almayanların serum kreatinin düzeyi, alanlardan istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0.06$).
2. Aktif nefrotik dönemde olan hastaların serum total kalsiyum düzeyi, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi alan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.006$).
3. Aktif nefrotik dönemde olan hastaların serum kolesterol düzeyi, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi alan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.006$).
4. Aktif nefrotik dönemde olan hastaların spot idrar protein/kreatin düzeyi, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi alan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.025$).
5. Aktif nefrotik dönemde olan hastaların spot idrar kalsiyum/kreatin düzeyi, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi alan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$).
6. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi almayan hastaların serum kreatin düzeyi aktif nefrotik dönemde olan hastalardan istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0.014$).
7. Aktif nefrotik dönemde olan hastaların serum total kalsiyum düzeyi, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi almayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.013$).
8. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi almayan hastaların serum kolesterol düzeyi, aktif nefrotik dönemde olan hastalardan istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0.005$).

9. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi almayan hastaların spot idrar protein/kreatin düzeyi, aktif nefrotik dönemde olan hastalardan istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0.022$).
10. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi almayan hastaların spot idrar kalsiyum/kreatin düzeyi, aktif nefrotik dönemde olan hastalardan istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$).
11. Remisyonda olan hastaların son bir yıl içinde steroid alan ve almayanlar arasında kemik dansitometri sonucu yönünden istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,306$).
12. Aktif nefrotik dönemde olan hastalar ile remisyonda olup son bir yıl içinde steroid tedavisi alan hastalar arasında kemik dansitometri sonucu yönünden istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,306$).
13. Hasta grupları arasında göz üzerine olan yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmadı (0.715).

8. ÖZET

Steroid Duyarlı Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Steroid Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğu, Kemik Parametreleri ve Göz Üzerine Olan Etkileri

Bu çalışmada nefrotik sendromda kortikosteroid tedavisinin kemik ve göz üzerine olan etkileri incelendi. Çalışmaya 61 nefrotik sendromlu (Minimal Lezyon Hastalığı) hasta alındı. Ek hastalığı olan iki hasta ve takiplerine başka merkezlerde devam eden üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş ortalaması 9.56 ± 4.09 , tanı yaşı 4.2 ± 2.3 idi. Hastalar 3 grup halinde incelendi. Remisyonda olup son bir yıl içinde steroid almayanlar Grup 1, remisyonda olup son bir yıl içinde steroid alanlar Grup 2, aktif nefrotik dönemde (idrarda protein/kreatinin değeri 2'nin üzerinde ve steroid almakta) olanlar Grup 3 olarak adlandırıldı. Hastalar Çocuk Nefroloji Derneği Nefrotik Sendrom Kılavuz Kitapçığı'na göre tedavi almışlardı. Hasta dosyalarından kreatinin, albumin, total kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, paratiroid hormon, 25(OH)D3 vitamini, osteokalsin, kolesterol, trigliserit, idrarda protein, kalsiyum, kreatinin düzeyleri eş zamanlı bakıldıkları dönemdeki değerler kaydedildi. Hastaların DEXA (Dual Enerji X-ray Absorptometri) kemik mineral dansitesi ve göz muayene bulguları kaydedildi. Hastaların almış oldukları toplam prednizolon dozları miligram (mg) cinsinden hesaplandı. Üç grubun kemik yoğunlukları ölçümü karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,306$). Üç grup göz üzerine olan yan etkiler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,715$).

Nefrotik sendromlu hastalarda aktif hastalık döneminde steroid tedavisine bağlı birtakım biyokimyasal değişiklikler olabilmekte ancak remisyon döneminde bu değişiklikler normale dönmektedir. Ayrıca pediatrikler, küçük yaşta steroid kullanan hastalarda supkapsüler katarakt oluşum riski daha yüksek olduğundan dikkatli olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Nefrotik sendrom, kortikosteroid, kemik mineral yoğunluğu, göz komplikasyonları.

9. ABSTRACT

The Effects of Steroid Therapy on Bone Parameters, Bone Mineral Density and Ocular Findings in Patients Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome

In this study we have examined the effects of corticosteroid therapy on bone metabolism and eyes in nephrotic syndrome. Sixty-one patients with nephrotic syndrome (Minimal change disease) were enrolled in the study. Two patients with comorbid disease and three patients who were following in other hospitals were not included in study. The patients mean age was 9.56 ± 4.09 . The patients mean diagnosis age was 4.2 ± 2.3 . The patients were divided into 3 groups; Group 1: Patients who were on remission and free of steroids within the last year, Group 2: Patients who were on remission but still receiving steroid therapy and Group 3: Patients with active nephrotic syndrome (urine protein/creatinine ratio over 2 and receiving steroid therapy). The patients received steroid treatment according to Pediatric Nephroloji Association's Nephrotic Syndrome Guide Line. Serum creatinine, albumin, total calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, 25(OH)D, osteocalcin, cholesterol, trigliserid, urine protein, calcium, creatinine levels taken from patient's data's which performed at the same time. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) Z scores and eyes examine notes recorded. The patients cumulative steroid doses calculated as a milligram (mg). Three groups compared with the bone mineral density. There is no statistical significance between patients ($p=0,306$). Three groups compared with side effects on eyes. There is no statistical significance between patients ($p=0,715$).

Some biochemical differences due to steroid therapy can be occur active phase of nephrotic syndrome but it becomes normal levels at remission. Young patients have higher risk for steroid-related posterior subcapsular cataract for those reason paediatricians should be careful.

Key words: Nephrotic syndrome, corticosteroid, bone mineral density, ocular complications.

10. HASTALARA AİT VERİLER

Hastalara ait biyokimyasal değerler

grup		üre	cre	mg	p	ca	alp	pth	Oc	devit	kolest	Tg	
1	Ortalama	17,3000	,4750	2,1868	4,6944	9,6400	195,3889	79,0105	25,2426	22,0500	176,5263	85,3947	
	N	20	20	19	18	20	18	19	19	14	19	19	
	SD	3,88113	,12915	,23714	,82923	,63279	88,75024	91,84219	19,47260	13,16790	62,96328	54,04437	
	Min.	10,00	,30	1,79	3,30	8,50	47,00	19,50	2,50	7,80	74,00	21,00	
	Max.	26,00	,72	2,70	6,70	10,50	372,00	446,00	66,08	47,10	324,00	236,00	
	2	Ortalama	20,7576	,3670	2,1581	4,8000	9,7121	172,5806	48,1212	20,3240	22,2438	175,7879	125,1636
2	N	33	33	32	33	33	31	33	30	32	33	33	
	SD	6,54327	,11556	,20147	,88812	,48910	43,36571	39,43849	13,32248	12,88555	53,12059	113,33107	
	Min.	10,00	,12	1,80	2,90	8,50	79,00	15,30	,70	4,40	106,00	28,00	
	Max.	46,00	,60	2,59	6,20	10,30	265,00	236,00	46,40	70,20	384,00	657,00	
	3	Ortalama	23,3333	,2600	2,1867	4,0333	8,6333	120,0000	49,6000	6,3133	30,3333	293,3333	182,0000
	3	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SD		3,78594	,04583	,18037	,30551	,64291	19,67232	21,27839	6,13763	15,04338	101,11545	77,07788	
Min.		19,00	,21	2,00	3,70	7,90	102,00	30,80	2,70	13,30	231,00	137,00	
Max.		26,00	,30	2,36	4,30	9,10	141,00	72,70	13,40	41,80	410,00	271,00	

Grup		spot idrar ca	spot idrar cr	spot idrar prt	ca/cr	pr/tcre
1	Ortalama	5,2450	113,3660	133,6300	,0535	1,1595
	N	20	20	20	20	20
	Std. Deviasyon	5,01529	62,50465	368,31954	,04082	3,38708
	Minimum	1,70	24,35	2,00	,01	,05
	Maximum	23,60	224,90	1607,00	,16	15,11
	Median	3,4500	112,2900	8,5000	,0350	,0950
2	Ortalama	8,1312	104,7367	175,0758	,1059	1,5424
	N	32	33	33	32	33
	Std. Deviasyon	7,16193	60,42323	552,50696	,11575	4,31781
	Minimum	2,00	18,50	3,00	,01	,06
	Maximum	29,30	250,45	2481,00	,54	17,57
	Median	5,0000	96,3200	12,0000	,0700	,1300
3	Ortalama	14,0000	65,1333	1089,6667	,3067	9,8200
	N	3	3	3	3	3
	Std. Deviasyon	14,54751	40,92102	1872,64367	,29006	16,76684
	Minimum	1,80	33,80	3,00	,02	,00
	Maximum	30,10	111,43	3252,00	,60	29,18
	Median	10,1000	50,1700	14,0000	,3000	,2800
Total	Ortalama	7,4018	105,6970	209,2696	,0978	1,8491
	N	55	56	56	55	56
	Std. Deviasyon	7,11276	60,38554	630,12076	,12076	5,35985
	Minimum	1,70	18,50	2,00	,01	,00
	Maximum	30,10	250,45	3252,00	,60	29,18
	Median	5,0000	105,1650	11,5000	,0600	,1100

Hasta gruplarına ait toplam steroid dozları

Grup		Toplam steroid dozu (mg/kg)	Toplam steroid dozu (mg)
1	Ortalama	234,70	7247,00
	N	20	20
	Std. Deviasyon	114,226	4835,678
	Median	212,50	6657,50
	Minimum	57	689
	Maximum	508	15245
2	Ortalama	306,67	7825,58
	N	33	33
	Std. Deviasyon	205,847	6029,060
	Median	269,00	5600,00
	Minimum	58	1385
	Maximum	921	29545
3	Ortalama	209,33	4367,67
	N	3	3
	Std. Deviasyon	135,975	2729,710
	Median	236,00	5195,00
	Minimum	62	1320
	Maximum	330	6588
Total	Ortalama	275,75	7433,70
	N	56	56
	Std. Deviasyon	176,805	5487,750
	Median	232,50	5872,50
	Minimum	57	689
	Maximum	921	29545

11. KAYNAKLAR

1. Safaei AA, Maleknejad S. Clinical and laboratory findings and therapeutic responses in children with nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2010;20:68-71.
2. Niaudet P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. <http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children> 2012.
3. Hodson EM, Alexander SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:145-50.
4. Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Trompeter RS. The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:919-24.
5. Niaudet P, Olivia B. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009;667-702.
6. Çalışkan S. Nephrotic syndrome. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4:67-71.
7. Çocuk Nefroloji Derneği Nefrotik Sendrom Kılavuz Kitapçığı.
8. Gökkaya NKO, Kutsal YG. İlaça bağlı osteoporoz. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:30-6.
9. Adler RA, Curtis J, Weinstein RS, Saag KG. Glucocorticoid induced osteoporosis medications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. *Osteoporosis* 3rd ed. San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2008:1135-66.
10. Hız Ö, Karaaslan G, Yazmalar L, Tekeoğlu İ. Uzun dönem glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen manifest osteoporoz ve sağ femur başı avasküler nekroz birlikteliği: Olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi* 2008;15:90-4.

11. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: Pediatric Nephrology, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:501-664.
12. Eddy AA, Symsons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet, 2003; 362:629-639.
13. Emre S. Şirin A. Nefrotik Sendrom In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediyatri Kitabı (4.Baskı) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2010:1466-70.
14. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatr Nephrol 2011;26:1241-6.
15. Priya Pais, Ellis D. Avner. Idiopathic Nephrotic Syndrome. In: Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme III, Nina F. Schor, Richard E. Behrman, editors. Nelson Text Book of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2011:521.1.
16. Naudet P. Steroid Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. In: Ellis D. William E. Naudet P, editors. Pediatric Nephrology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:543-56.
17. Zenker M, Machuca A, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. J Mol Med (Berl) 2009;87:849-57.
18. Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Anderson S, Kennefick TM, Brenner BM, editors. The Kidney. 5th ed.vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:1981-2010.

19. Martin AN, Edelman CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: *pediatric Kidney Disease*, Edelman CM Eds. 2nd Edition, Boston: Little Brown and Company, 1992:1274-90.
20. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040-44.
21. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995;346:148-52.
22. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2000;83:45-51.
23. Kalman S. Steroide yanıtılı nefrotik sendromlu çocuklarda tedavi yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38:361-67.
24. Abeyagunewardena AS. Treatment of steroid nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2005;72:763-69.
25. Alpay H, Yıldız N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:181-3.
26. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD001533.
27. Lande MB, Leonard MB. Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:766-9.

28. Uysal E. Ratlarda siklofosfamid ile indüklenen hemorajik sistitte kafeik asit fenetil ester'in koruyucu etkilerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Isparta: S.D. Tıp Fakültesi, 2009.
29. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005;20:10-4.
30. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2059-65.
31. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006;65:393-400.
32. Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2100-02.
33. Smith G. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007;22:893-98.
34. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and-dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2207-12.
35. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1117-24.

36. Ulinski T, Carlier-Legris A, Schlecht D, Ranchin B, Cochat P. Triamcinoloneacetone: a new management of noncompliance in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:759-62.
37. Buemi M, Nostro L, Crasci E, Barillà A, Cosentini V, Aloisi C, et al. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005;25:587-609.
38. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:CD002290.
39. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
40. Niaudet P. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children. <http://www.uptodate.com/contents/complications-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children> 2012.
41. Schacke H, Döcke W.D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
42. Alwadhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health* 2004;40:28-32.
43. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009;155:105-10.

44. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT, Deus-Silva L, Voetsch B, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:371-8.
45. Çay HF, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. *Fiziksel Tıp* 2002;5:177-84
46. Çoker M. Çocuk Kemik Sağlığı. *Güncel Pediatri* 2008;6:121-3.
47. Rubin CT, Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology. Sixth Edition.* W.B Saunders Company, 2001:1611-33.
48. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda osteoporoz. *Güncel Pediatri* 2006;2:1-7.
49. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Nursen Y, Kurtoglu S, editors. *Pediatric Endokrinoloji Kitabı (1.Baskı)* Ankara. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksokoloji Derneği.* 2003;507-72.
50. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
51. Hız Ö, Karaaslan G, Yazmalar L, Tekeoğlu İ. Uzun dönem glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen manifest osteoporoz ve sağ femur başı avasküler nekroz birlikteliği: Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi* 2008;15:90-4.
52. van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
53. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1026-32.

54. AYTEKİN A. Nefrotik sendromlu hastalarda steroid-ilişkili osteoporoz gelişimi ve serum osteoprotegerin/RANK-ligand düzeyi ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Ü. Tıp Fakültesi 2006.
55. MITTAL SK, DASH SC, TIWARI SC, AGARWAL SK, SAXENA S, FISHBANE S. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney Int* 1999;55:1912-19.
56. HASANOĞLU A, TÜMER L, EZGÜ FS. Vertebra and femur neck bone mineral density values in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr* 2004;46:298-302.
57. BİYYIKLI NK, EMRE S, ŞİRİN A, BİLGE İ. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004;19:869-73.
58. HUANG JP, BAI KM, WANG BL. Vitamin D and calcium metabolism in children with nephrotic syndrome of normal renal function. *Chin Med* 1992;105:828-32.
59. ANBROSKIEWICZ J, GAJEWSKA J, LASKOWSKA-KLITA T. Serum osteocalcin and bone alkaline phosphatase in relation to age and gender. *Med Wieku Rozwoj* 2002;6:257-65.
60. SAAG KG, FURST DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. <http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids> 2012.
61. DE NIJS E, BRABANT P, DE LAEY JJ. The adverse effects of corticosteroids in central serous chorioretinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2003;289:35-41.
62. SHARMA T, SHAH N, RAO M, GOPAL L, SHANMUGAM MP, GOPALAKRISHNAN M, et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1708-14.
63. PRANIĆ KA, RADIĆ M, MARTINOVIĆ KD, RADIĆ J. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Acta Clin Croat*. 2011;50:563-6.

64. Yüksel TD, Ertan Ü, Baş AY, Yüksek M. Çocukluk çağı hastalıklarında oral prednizolon tedavisi ile oluşan yan etkiler. *Fiziksel Tıp Dergisi* 2001;4: 91-97.
65. Hachet E. Cataracts. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1985;87-107.
66. Lettgenl B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:667-670.
67. Gulati S, Sharma R.K, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1598-1603.
68. Mishra OP, Meena SK, Singh SK, Prasad R, Mishra RN. Bone mineral density in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2009;76: 1237-39.
69. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmer M. Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Pediatr* 2001;90:1127-30.
70. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1163-69.
71. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:135-57.
72. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:868-75.

73. Hayasaka Y, Hayasaka S, Matsukura H. Ocular findings in Japanese children with nephrotic syndrome receiving prolonged corticosteroid therapy. *Ophthalmologica* 2006;220:181-85.
74. Joan SK, Wong W, Ricky WK, Hui J, Wong E. N, Lam D. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2001;29:239-43.
75. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology* 2th ed. London: Informa Health Care, 2007:155-95.

11. TEŞEKKÜR

Bana her zaman destek olan eşim Op. Dr. Zafer Yüzüak ve ailesine, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim anne ve babama, sabırlarından dolayı çocuklarım Zeynep ve Mehmet'e, asistanlık eğitimimde emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rahmi Örs, tez hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent Ataş ve diğer bütün hocalarıma, hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen Uzm. Dr. Ali Annagür'e, her zaman güler yüzü ve sıcacık kalbiyle destek olan hocam Prof. Dr. Vesile Meltem Energin'e, arkadaşım Dr. Hülya Şeker ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.