

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D

156575

NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA STEROİD
TEDAVİSİNİN KEMİK TURN-OVER'İ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ganime Ayar

Tez yöneticisi:
Yrd.Doç.Dr. Celalettin KOŞAN

Uzmanlık tezi
Erzurum-2004

İÇİNDEKİLER

İç Kapak.....	ii
İçindekiler.....	iii
Tez Onay Yazısı.....	iv
Teşekkür	v
Tez Özeti.....	vi
Kısaltmalar.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
-Nefrotik sendrom.....	3
-Sistemik tedavide kullanılan kortikosteroidler.....	5
-Kortikosteroidlerin kemik metabolizmasına etkileri.....	6
-Nefrotik sendromda kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizması.....	11
- Osteoporoz Değerlendirilmesinde Kullanılan Biokimyasal Markırlar.....	12
Kemik yapımının biokimyasal markırları.....	13
Kemik yıkımının biokimyasal markırları.....	13
Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi.....	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR.....	38

TEZ ONAYI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kararı ile "Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Steroid Tedavisinin Kemik Turn-Over'i Üzerine Etkileri" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ganime AYAR tarafından çalışılması uygun görülmüş ve seçilen konu incelenmek üzere 28.05.2002 tarih ve 100 sayı numarası ile etik kurula gönderilmiştir. Tez, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 14.06.2002 tarih ve 34 sayılı oturumunda incelenerek etik kurallara uygunluk onayı aldıktan sonra Dahili Tıp Bilimleri'nin 25.07.2002 tarih ve 4 sayılı oturumunda oy birliği ile kabul edilmiştir.



TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu ve tüm hocalarıma, tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesi sırasında yol gösteren danışman tez yürütücüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Celalettin Koşan'a, tezimin hazırlanması sırasında ilgi, katkı ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Zerrin Orbak'a, asistanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında bana destek ve yardımcı olan sevgili eşim Ömer Ayar'a,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Ganime Ayar



NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA STEROİD TEDAVİSİNİN KEMİK TURN-OVER'İ ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) çocukluk çağında sık görülen, bir böbrek hastalığıdır. MCNS tedavisinde uzun yıllardan beri kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu çalışmada NS'lu hastalarda kortikosteroid tedavisinin kemik mineralizasyonu üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya masif proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem gibi tipik nefrotik sendrom bulguları ile başvurarak ilk defa NS tanısı alan, tanı anında hematüri ve hipertansiyonu olmayan, böbrek fonksiyonları ve kompleman düzeyleri normal olan ve sistemik başka bir hastalığı olmayan 20 çocuk dahil edildi. Hastalara standart protokole göre 12 hafta steroid tedavisi verildikten sonra steroid tedavileri azaltarak kesildi. Tüm hastalara tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 12. haftasında serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), total alkalen fosfatez (T-ALP), kemiğe spesifik alkalen fosfataz (B-ALP), paratiroid hormon (PTH), osteokalsin (OC), idrar kalsiyum kreatinin oranı (Ca/Cr), idrar deokspiridinolin (DPD) düzeyleri ve kemik mineral dansitesi (BMD) bakılarak kemik metabolizması değişiklikleri açısından değerlendirildi.

Ortalama serum Ca değerleri tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında anlamlı azaldığı, serum ortalama T-ALP ve B-ALP düzeylerinin tedavinin 4. ve 12. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı arttığı, serum ortalama OC düzeylerinin tedavinin 4. ve 12. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı azaldığı, serum ortalama P ve PTH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edildi. Yine idrar DPD ve Ca/Cr değerlerinin tedavinin 4. ve 12. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı tesbit edildi. Ortalama BMD değerlerinin ise tedavi öncesine göre tedavinin 4. ve 12. haftasında anlamlı olarak azaldığı tesbit edildi.

Sonuç olarak steroid tedavisi ile NS'lu çocuklarda kemik mineralizasyonunun olumsuz etkilendiği, kemik yapımının devam ederken kemik yıkımının anlamlı olarak arttığı bulundu.

EFFECTS OF STREOID TREATMENT ON BONE TURN-OVER IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

ABSTRACT

The minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is a common kidney disease of childhood. Glucocorticoids have been used in MCNS treatment for many years. In this study, we aimed to evaluate the effect of steroids on bone mineralization in children with nephrotic syndrome (NS).

Twenty children who were first diagnosed as having NS were enrolled into study. All patients had massive proteinuria, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia and oedema. There were no gross hematuria, hypertension and another systemic disease during initial examination in all patients. Renal function and complement levels were normal in all patients. All patients received glucocorticoid therapy for 4 months and then tapered according to standart protocol of study. Before treatment, at the 4th and 12nd week of initial therapy, bone mineral density (BMD) and levels of the markers for bone turnover including serum calcium (Ca), phosphate (P), total alkaline phosphatase (T-ALP), bone alkaline phosphatase (B-ALP), parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC) and urinary calcium creatinin ratio (Ca/Cr), urinary deoxypyridinoline (DPD) were assessed.

At the 4th and 12nd week of treatment, mean serum Ca, OC levels were found to be significantly lower than those of the begining of the therapy. Mean serum T-ALP, B-ALP and urine Ca/Cr, DPD levels were found to be significantly increased in comparison to beginning of therapy. There were no significant relationship between serum levels of P and PTH at the beginning of treatment and at the 4th and 12nd week of treatment. At the 4th and 12nd week of treatment, mean value of BMD was significantly lower than that of the begining of the therapy.

In conclusion, it was found that bone mineralization was negatively affected by steroid treatment in children with NS and that continued bone formation was associated with significantly increased bone destruction during therapy.

Key words: nephrotic syndrome, children, glucocorticoid, bone turn-over

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
B-ALP	: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
BMD	: Kemik mineral dansitesi
Ca	: Kalsiyum
Cre	: kreatinin
CBP	: Kalsiyum bağlayan protein
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DEXA	: Dual energy x-ray absorptiometry
DPD	: Deoksi piridinolin
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GHL	: Galaktozil-hidroksilizin
GGHL	: Glukozil-galaktozil-hidroksilizin
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1
iPTH	: İntact parathormon
LHRH	: Luteinizing hormon releasing hormon
LH	: Luteinizing hormon
L 1-4	: Lomber 1-4
MCNS	: Minimal change nephrotic syndrome
MPGN	: Mezengioproliferatif glomerulonefrit
m-RNA	: Mesajcı ribonukleik asid
Na	: Sodyum
Na,K ATP-az	: Sodyum, potasyum adenozin fosfataz
NS	: Nefrotik sendrom
OC	: Oste kalsin
P	: Fosfor
PGE₂	: Prostaglandin E2
Pyr	: Piridinolin
T-ALP	: Total alkalen fosfataz
Vit-D	: D vitamini
25 OHD	: 25 hidroksivitamin D ₃
1,25 (OH)₂ D₃	: 1,25-dihidroksivitamin D ₃
24,25 (OH)₂ D₃	: 24,25 dihidroksivitamin D ₃

GİRİŞ VE AMAÇ

Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) çocukluk yaş grubunda sık görülen, relapslarla seyreden bir böbrek hastalığıdır. Hastalığın başlangıcı ve relapsları, kemik oluşumunun ve mineralizasyonunun en aktif olduğu çocukluk dönemine rastlar (1). *Minimal change nephrotic syndrome* tedavisinde uzun yıllardan beri kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu nedenle MCNS'lu hastalar uzun süre kortikosteroid kullanmak zorunda kalmaktadır. Bir çok çalışmada nefrotik sendromun (NS) kendisinin (2) veya kortikosteroid kullanımının (2,3) kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

Kortikosteroidlerin yüksek dozda ve uzun süre kullanılmaları oldukça fazla sayıda ve ciddi yan etkilere neden olur. Bunlardan bazıları; iatrojenik *Cushing* sendromu, diyabet, enfeksiyonlar, psikolojik problemler, büyüme geriliği ve osteoporozdur (1,2). Özellikle çocuklarda en önemli yan etkilerden biri de osteoporozdur (4). Uzun süre glukokortikoid kullanan hastalarda meydana gelen kemik kaybı genç hastalarda yaşlılara oranla daha hızlı gerçekleşir (5). Özellikle çocuklarda uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanımının sonucunda osteoporoz gelişir (6,7).

Sistemik kortikosteroid kullanılması artmış kemik resorpsiyonuna ve azalmış kemik formasyonuna neden olarak kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkiler (8) ve sonuçta fraktür oluşumu gibi akut yan etkiler yanında uzun dönemde pik kemik kitlesinin azalmasına ve steroid kullanmayanlara göre daha erken yaşta osteoporoz gelişmesine neden olur (9,10). Üç ay veya daha uzun süre glukokortikoid kullanan hastaların osteoporoz ve kırık riski ile karşı karşıya olduğu bildirilmiştir (11). Günlük 2,5 mg'dan fazla glukokortikoid kullananlarda ilerleyen zamanda artmış kırık riski olduğu, yine günlük 7,5 mg veya daha fazla prednisone tedavisi alacak olan hastalara kemik koruma tedavisinin başlanması için plan yapılması gerektiği bildirilmiştir (10).

Çocukluk ve adolesan dönemde kemik kitlesinde meydana gelen değişimler ileride osteoporozla bağlı kırık riskinin en önemli belirleyicisidir (12). Bu nedenle kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkileyecek etmenlerin erken tanınip gerekli önlemlerin alınması önemlidir (13). Nefrotik sendromlu çocuklarda kortikosteroid kullanımının bir sekonder osteoporoz nedeni olduğu iyi bilinmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar daha çok erişkinleri kapsamaktadır. Özellikle çocuklarda osteoporozun derecesi ve ileriye dönük etkileri yeterince incelenmemiştir.

Kortikosteroid kullanan hastalarda osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Çünkü özellikle tedavi başlangıcından önceki kemiğin durumunu gösteren prospektif çalışma sayısı oldukça azdır ve çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılan çalışmalardır (29). Çeşitli kaynaklarda uzun süre glukokortikoid kullanımına sekonder osteoporoz insidansı % 30-50 olarak bildirilmiştir (14).

Ayrıca kalsiyum (Ca) ve D vitamini (vit-D) metabolizması ile ilgili çelişkili sonuçlar nefrotik sendromlu çocuklarda vit-D ve Ca desteğinin gerekliliği konusunda kesin bir sonuca varmayı zorlaştırmaktadır (1). Bu nedenle glukokortikoid kullanan çocuklarda osteoporozu önlemek için halen standart bir tedavi yoktur.

Biz kemiğin kortikosteroid kullanmadan önceki durumunu da tesbit ederek prospektif bir çalışma planladık. Çalışmamızın amacı nefrotik sendromlu çocukların kemik gelişimi ve kemik mineralizasyonu incelemek, osteopeni riskini özellikle osteokalsin (OC), kemiğe spesifik alkalen fosfataz (B-ALP), riner deokspiridinolin (DPD) gibi duyarlı parametreler kullanarak belirlemek ve bu verilerle nefrotik sendromlu çocuklarda osteopeniyi önlemeye yönelik tedavilere işık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

1.Nefrotik Sendrom

1.1.Tanım ve Sınıflama

Çocukluk çağında en sık görülen böbrek hastalıklarından biri olan NS; massif proteinüri (40 mg/m²/h), hipoalbuminemi (serum albumin düzeyinin 2.5 gr/dl'nin altında olması) ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir (6). 2-6 yaşlar arasında daha sık görülür (15) ve erkeklerde kızlara göre daha fazladır (3:2 oranında) (16). Görülme sıklığı ve klinikopatolojik özellikleri yaş gruplarına, coğrafik bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre az çok farklılık göstermektedir (17).

Batı toplumunda 16 yaşın altında nefrotik sendrom insidansı 100.000 de 1-2 olarak bildirilmiştir. Insidans Asya ve Afrikan-Amerikalı çocuklarda artmaktadır (18). İdiopatik nefrotik sendrom insidansı ise 100.000'de 2-7 vaka, prevalans ise yaklaşık 100.000'de 16 vaka olarak rapor edilmiştir (17,19). Ülkemizde bu konuda bir çalışma yoktur. Ancak bugüne kadar bazı merkezlerden rapor edilen hasta sayıları ve nüfus özelliğimiz ile bir hesaplama yapılacak olursa prevalansın daha az olmadığı söylenilebilir (19).

Primer ve sekonder NS olmak üzere başlıca 2 ana gruba ayrılır. Primer glomerul hastalıkları sonucunda ortaya çıkan, sistemik hastalıklarla birlikte olmayan NS, primer NS olarak tanımlanmaktadır (16,18). Sekonder NS ise sıklıkla ilaç, infeksiyon, tümör gibi nedenlerle sekonder ortaya çıkar (6,17,18,20) (Tablo1). Erişkinlerde çoğunlukla sekonder nedenlerle oluşurken, çocuklarda büyük bir çoğunluğu primerdir. Primer NS'un en sık görülen şekli ise ışık mikroskopisinde minimal histolojik değişikliklerle karakterize olan MCNS'dur (6,16,17).

Çocukluk çağında görülen NS'un yaklaşık % 90'ını primer NS oluşturur. Bununda % 85'i MCNS, % 10'u fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), % 5'i mezengial proliferatif glomerulonefritdir. Çocukluk çağı NS'larından geriye kalan % 10'unu sekonder NS'lar oluşturur (6).

Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışmasının (ISKDC)'nin verileri: yaşları 3 ay ile 15 yaş arasında değişen 521 NS'lu çocukta yapılan çalışmada % 87.3 idiopatik NS tesbit edilmiş, bununda % 78.1'i MCNS, % 6,9'u FSGS, % 2,3'ü mezengial proliferatif glomerulonefrit olarak tesbit edilmiştir (18).

Minimal change nephrotic syndrome'un lipoid nefroz, nil hastalığı, steroide duyarlı nefrotik sendrom, çocukluk çağının steroide duyarlı tekrarlayan nefrotik sendromu gibi eş isimleri vardır (20). Çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görülür. Histopatolojik özelliği, ışık mikroskopisi ile incelemede glomerüllerin tamamen normal

görünümde olması ya da minimal değişiklikler bulunmasıdır. Minimal değişiklikler mezenşiyal matrikste ve mezenşiyal hücrelerde hafif artış şeklinde görülmektedir. İmmüno Floresan incelemede immün kompleks birikimi yoktur. Elektronmikroskopisi ile epitel hücrelerin ayakları çıkıntılarında yapışiklikler görülür (20).

Minimal change nephrotic syndrome'un etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Fakat primer T hücre bozukluklarının glomeruler podosit disfonksiyonuna yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca genetik çalışmalarda ailesel NS'lu çocukların podosit proteinlerinde kodlanan mutasyon genleri tesbit edilmiştir (17).

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Sınıflandırılması (17).

Nefrotik sendrom	
Primer nefrotik sendrom	Sekonder nefrotik sendrom
Minimal lezyon hastalığı	Henoch-Schönlein purpura
Kronik glomerulonefritler	Sistemik lupus eritematosus
Fokal glomeruloskleroz	Vaskülitis sendromları (PAN, Wegener)
Membranöz glomerulonefrit	Sistemik enfeksiyonlar
Membranoproliferatif glomerulonefrit	Hepatit B, C
Mezengial proliferatif glomerulonefrit	Bakteriyel endokarditler
Konjenital nefrotik sendrom (fin tipi)	Malarya
	Sifiliz
	Toxoplazmozis
	HIV-1
	Diabetes mellitus
	Orak hücreli anemi
	İlaçlar (altın, penisilamin, interferon, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, lityum)
	Malign hastalıklar (lenfoma, lösemi)
	Ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz
	Alport sendromu

1.2. Tedavi

Primer NS tedavisinde ilk seçenek ilaç kortikosteroidlerdir. Steroidler NS tedavisinde 1950'li yıllardan beri başarı ile kullanılmaktadır. Steroid tedavisi ile MCNS'lu hastaların % 90'dan fazlası remisyona girer (19). Uygulanan farklı tedavi protokolleri vardır. Tedavide prednizon 2 mg/kg/gün veya 40 mg/m²/gün (en fazla 60 mg/m²/gün) dozunda başlanır. Dört hafta sonunda remisyona sağlanırsa tedavi total dozun gün aşırı ve tek dozda verilmesi şeklinde 4 hafta daha sürdürülür. Daha sonra

steroid dozu azaltılarak 4-6 hafta içinde kesilir. Toplam tedavi süresi yaklaşık 3 aydır (17,20). (Üriner protein atılımı $4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ veya 3 gün üst üste idrarda protein negatif olması durumunda hasta remisyonda kabul edilir (18).

Dört hafta steroid tedavisi sonunda remisyon sağlanamayan olgular steroide dirençli kabul edilir. Steroid tedavisi kesildikten bir süre sonra NS bulguları tekrarlırsa, idrarda protein $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ veya 3 gün üst üste +2 veya daha fazla proteinüri relaps olarak tanımlanır. Relapslarda ilk hastalık tablosuna benzer şekilde tedavi edilir. % 4-20 olguda ilk 8-15 gün içinde spontan remisyon oluşabilir. Kortikosteroid kullanımı esnasında 2 kez arka arkaya relaps veya tedavi kesildikten sonra 14 gün içinde hastalığın tekrarlaması kortikosteroid bağımlılığı olarak tanımlanır. Steroide bağımlı veya sık relapslı hastalarda steroid tedavisinin süresi uzatılır veya başka bir immunsupresif ilaç tedaviye eklenir (18).

2.Sistemik Tedavide Kullanılan Kortikosteroidler

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortizol glukokortikoid etkiye sahipken, aldosteron mineralokortikoid etkiye sahiptir (21-23) (Tablo 2).

Sistemik tedavide kullanılan kortikoid preparatlarının hepsi de aynı intrasellüler reseptöre bağlanarak, spesifik kortizol etkileri için sorumlu olan aynı proteinlerin oluşumunu uyarırlar. Yani bu preparatlar aynı farmakodinamik etkiye sahiptirler. Ancak preparatlar arasında kinetik ve etki gücü açısından büyük farklılıklar mevcuttur (11). Çeşitli kortikosteroid ilaçların glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlikleri, kortizolün etkinliği birim (1) olarak kabul edilmek suretiyle Tablo 2'de karşılaştırmalı bir şekilde ve eşdeğer dozları ile birlikte gösterilmiştir.

Sentetik steroidler ağızdan alındıklarında genellikle tam olarak absorbe edilirler. Maximum kan düzeylerine alındıktan 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazmada eliminasyon yarılanma ömürleri genellikle 90-180 dakika arasındadır (Tablo 3). Kortizon ve prednizonun önce etkili formları olan kortizol ve prednizolona dönüşmesi gerekir. Bunlarda maximum plazma düzeylerine gecikmeden ulaşırlar (21).

Tüm kortikoidlerin inaktivasyonu, karaciğerde glukuron (%70) ve sülfat (%30) konjugasyonu sonucu oluşur. Atılım ağırlıklı olarak böbrek yolu ile ve az bir bölümü konjuge olmamış biçimde gerçekleşir (24).

Tablo 2. Kortikoid Preparatların Etki Güçleri ve Eşdeğer Dozları (23).

	Antienflamatuar etki	Na tutucu etki	Etki süresi	Eşdeğer doz
Kortizol	1	1	Kısa	20
Kortizon	0,8	0,8	Kısa	25
Fludrokortizon	10	125	Orta	*
Prednizon/Prednizolon	4	0,8	Orta	5
6-Metilprednizolon	5	0,5	Orta	4
Triamsinolon	5	0	Orta	4
Betametazon	25	0	Uzun	0,75
Dexametazon	25	0	Uzun	0,75

* Bu ajan glukokortikoid etki için kullanılmaz.

Tablo 3. Sistemik Tedavi için Kortikoid Preparatları (24).

	Plazma yarılanma ömrü (saat)	Biolojik yarılanma ömrü (saat)
Kortizon	1-1½	8 – 12
Kortisol (hidrokortizon)	1-1½	8 – 12
Prednison (dehidrokortizon)	2 – 3	18 – 36
Prednisolon (dehidrokortizol)	2 – 3	18 – 36
6-Metilprednisolon	1,5 – 3	18 – 36
Prednyliden	2 – 3	18 – 36
Kloprenol	2	?
Fluokortolon	1,3 – 2	24 – 48
Triamsinolon	3 – 5	24 – 48
Parametason	5	36 – 72
Dexametason	3,5	36 – 72
Betametason	5 – 7	36 – 72

3. Kortikosteroidlerin Kemik Metabolizmasına Etkileri

Osteoporoz; kemik yoğunluğundaki azalma ile kemik dokusunun mikro yapısındaki bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık oranının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Basit olarak birim hacim başına düşen kemik kütleindeki azalma olarak tanımlanır (25). Primer veya sekonder olabilir. Primer osteoporoz sıklıkla senil osteoporoz olarak anılır ve genellikle 55-70 yaşlarındaki kadınlarda görülür. Sekonder osteoporoz spesifik bir hastalığa veya ilaç kullanımına

bağlı olarak görülür (57). Sekonder osteoporozun en önemli nedenlerinden biri glukokortikoid kullanımınıdır (26).

Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Adult popülasyonda oral glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz prevalansı % 0,9 olarak tesbit edilmiştir (27). Endojen ya da ekzojen kaynaklı olsun, uzun süre suprafizyolojik dozlarda kortikosteroidlere maruz kalan kemiklerde kemik kitlesinin azaldığı ve patolojik kırıkların oluştuğu bilinmektedir. Kortikosteroidlerin yıllardır tedavi amaçlı olarak kullanılmalarına karşın, günümüzde kortikosteroidlere bağlı osteoporoz sorun olmaya devam etmektedir (28).

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu prospektif çalışma değildir. Bu nedenle hastalar steroid kullanmadan önce kemiğin durumu bilinmemektedir. 16 çalışmanın sunulduğu bir seride az miktardaki prospektif çalışmada glukokortikoid alan hastalarda kemik kaybı gösterilmiştir (29). Elde edilen veriler insidansın % 30-% 50 oranında olduğunu göstermiştir. Bu 16 çalışmanın sadece 5 tanesi prospektif verileri içeriyordu. Yine bu çalışmaların sadece 3 tanesinde kemik kaybı ile steroid dozu arasında belirgin ilişki tesbit edilmiştir. 2 günden daha uzun süre günlük 17 mg'ın altında steroid alan hastalarda kemik kaybı gözlenmezken, 2 gün veya daha fazla günde 17-34 mg steroid alan hastaların her yıl % 0-% 8 oranında, yine 2 günden fazla günlük 34-51 mg alan hastalarda ise her yıl % 17.5 oranında kemik kaybı olduğu tesbit edilmiştir. Yine yapılan bu çalışmalarda lomber vertebralarda daha fazla kemik kaybı olduğu ve kortikal kemiğe göre trabeküler kemikteki kaybın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların hepsinde tüm hastalarda günlük 7.5 mg prednizon kullanılması ile trabeküler kemikte önemli derecede kayıp tesbit edilmiştir. Sınırlı verilerde ise uzun süre ve yüksek doz glukokortikoid alan hastaların yaklaşık % 50'sinde kırık gelişebileceği bildirilmiştir (29).

Farklı bir çalışmada glukokortikoid alan 5-10 yaş arası çocukların 1/3 veya yarısından daha fazlasında osteoporoz ortaya çıktığı tesbit edilmiştir ve bu osteoporozun daha çok trabeküler kemiklerde, özellikle vertebralarda, kaburga ve kalça kemiklerinde yerleştiği görülmüştür (30). Oral glukokortikoid alan hastalarda kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan kemik ölçümlerinde trabeküler kemik dansitesinde % 8 kayıp tesbit edilirken, kortikal kemik dansitesinde ise % 2 kayıp tesbit edilmiştir. Yine glukokortikoid kullanan hastalarda, lomber vertebra kemik dansitesi ölçümlerinde kontrol grubuna göre % 15-20 azalma tesbit edilmiştir (31).

Normal şartlar altında bir denge içinde gelişen kemik rezorpsiyonu ve formasyonu, kortikosteroid kullanımından etkilenmekte, buna bağlı olarak bozulan

denge, trabeküler kemik duvarında incelme ile birlikte total kemik volümünde azalma ile sonuçlanmaktadır (32).

3.1.Steroide Bağlı Osteopeninin Oluşum Mekanizmaları:

Kortikosteroidlerin kemik üzerindeki etkilerinin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Fizyolojik konsantrasyonlarda düzenleyici ve destekleyici etkileri vardır. Ancak suprafizyolojik konsantrasyonlara çıktığında büyüme faktörleri ve hücresel fonksiyonlarda rolü olan regülatör sitokin ve lenfokinlerdeki değişiklikleri de içine alan farklı mekanizmalarla kemik metabolizması üzerinde etki gösterirler (33).

1) Osteoblastlar glukokortikoid reseptörü taşırlar. Glukokortikoidlerin osteoblast replikasyonu ve farklılaşması üzerine direkt inhibitör etkileri vardır. Ayrıca osteoblastların sentetik işlevlerini inhibe ederler (30). Uzun süre glukokortikoidlere maruz kalma sonucu matür osteoblastlarda hücre proliferasyonu ve kemik matriks sentezi azaldığı gösterilmiştir. Yüksek doz glukokortikoid alımı ile osteoblastlarda, kollajen tip-1 alfa mesajcı ribonükleik asid (m-RNA)'nın direk inhibisyonu ile kollajen sentezi dramatik olarak etkilenir (9,34). Kemik merkezindeki kollajen sentezinin inhibe edilmesi periostal öncü hücrelerin çoğalmasını azaltır (29). Glukokortikoidlerin osteokalsin, osteopontin, alkalın fosfataz ve diğer proteinlerin m-RNA transkripsiyonunu düzenlediğine dair kanıtlar mevcuttur (9).

Yapılan bir çalışmada *mouse calvaria*'sında kortizol ile kollajenaz üretiminde artma gösterilmiştir. Kemiğin kollajen içeriğinde azalmanın sebebi kollajenaz konsantrasyonunda artma olabilir (29). Yine kortizol uygulanması ile kemik kültürlerinde ve *mouse dermal fibroblast*larında, mukopolisakkaritler ve glukozaminoglikanlar gibi matriksin diğer komponentlerinin sentezi azalmıştır (35).

2) Osteoklastlarda glukokortikoid reseptörü gösterilememiştir. Osteoklastik etkinliğin direk etkinin yanında parathormon (PTH) salınımını artırmaları (sekonder hiperparatroidi) ile oluştuğu düşünülmektedir (21).

3) Kortikosteroidler 25 hidroksikolekalsiferolün (25-hidroksivitamin D₃, 25 (OH) D, kalsifediol); 1 alfa hidroksilasyonunu bozar (34). Glukokortikoidler bağırsak mukoza hücrelerine 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂ D₃)' nin bağlanmasını azaltır. Ayrıca mukozal bağlanma bölgelerinde 1,25 (OH)₂ D₃' nin ayrılma hızını artırır (29). Sonuçta relatif vitamin D (vit D) eksikliğine neden olur. Bu da sekonder hiperparatiroidizm ve kemik yıkımında artmaya yol açar (34).

4) Glukokortikoidler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte insanlarda ve hayvanlarda net intestinal Ca emilimini azaltır. Yapılan çalışmalarda Ca

absorbsiyonunda azalma ve fekal Ca'da artma bildirilmiştir. Bu etkiye neden olan çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (29,34,36).

Glukokortikoidlerin bağırsaklardan Ca transportu üzerine etki mekanizmaları (29):

-Kalsiyumun aktif transseluler transportunu azaltır.

-Kalsiyum bağlayan protein (CBP) sentezini azaltır.

-Mitokondrilerden Ca salınmasını azaltır.

-Sodyum, potasyum-adenozin trifosfaz (Na, K-ATP'az) pompasının uyarılması sonucu paraseluler alana Ca geri akışını artırır. Dolayısıyla bağırsak lümenindeki Ca artar (9).

5) Artmış iskelet kalsiyum mobilizasyonu ve azalmış *renal tubuler* Ca geri emilimi sonucu hiperkalsiüri gelişir (29,34,36). Glukokortikoid tedavisinden 5 gün sonra hiperkalsiüri görülebilir (9).

6) Uzun süre glukokortikoid tedavisi uygulanması sonrası gelişen negatif kalsiyum dengesi PTH sekresyonunu artırır ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir (5). Ayrıca direk etki ile de PTH'u artırabilirler. Ratlarda yapılan bir çalışmada kortizolün intravenöz infuzyonundan sonra, 15 dakika içinde serum PTH düzeylerinin aniden yükseldiği tesbit edilmiştir. Bu çalışma kortizolün PTH'yı direk stimüle ettiğini göstermiştir. PTH osteoklastlar üzerine etki ederek kemik yıkımını artırır (9,29).

7) Glukokortikoidler böbreklerde fosfatların tubuler reabsorbsiyonunu azaltarak fosfatüriye neden olur. Bu etkiye büyük oranda sekonder hiperparatiroidizm neden olur. Bununla beraber glukokortikoidlerin böbrekler üzerine direk etkisi vardır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada glukokortikoidlerin rat proksimal tubullerinde fosfat uptake bağımlı sodyum (Na) gradientini artırarak fosfatüri yaptığı tesbit edilmiştir (29).

8) Glukokortikoidler hipofizer gonadotropin sekresyonunun inhibisyonu ile ve overler ve testisler üzerindeki direk etkileri ile hormon sekresyonunu azaltırlar. Glukokortikoidler erkeklerde ve kadınlarda *luteinizing-hormone-releasing hormone* (LHRH)'a *luteinizing hormone* (LH) cevabını azaltır. *Follicle-stimulating-hormone* (FSH) uyarısına bağlı gonadal östrojen ve testosteron yapımını azaltır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH)'nın supresyonuna bağlı olarak dolaşımdaki sürrenal kaynaklı androstenedion ve estron düzeyleri düşer ve adrenal atrofi gelişir. Seks steroidlerinin azalması da osteoporoza neden olur (29).

9) Glukokortikoidler adolesanlarda büyüme hormonunun hipofiz bezinden salınımını azaltırken, hem adolesanlarda hemde çocuklarda insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in biyolojik etkisini azaltırlar. Aynı zamanda insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP) ve transforming büyüme faktörü- β (TGF- β)'nin

azalmasına neden olur. Bu etki nedeni ile kemik hücre fonksiyonları etkilenir. Büyüme geriliği oluşurken diğer hedef dokularda gelişme geriliğine neden olur (37). Glukozaminoglikan sentezi ve sülfatın kartilaj tarafından *uptaki* inhibe olur ve kemikte extraselüler matix ve kondrositlerin bozulmasına neden olur (9).

10) Kemikte üretilen ve kollajen, nonkollajen protein sentezini uyaran prostoglandin E₂ (PGE₂) yapımı glukokortikoidler tarafında inhibe edilir. Glukokortikoidlerle birlikte tedaviye PGE₂ eklendiğinde deoksiribonükleik asid (DNA) ve kollajen sentezindeki azalma tersine döner (29).

11) Interlökin-1 (IL-1)'in kemik yıkımına neden olup, kemik yapımını inhibe ettiği bilinmektedir. Bununla beraber invitro çalışmalarda glukokortikoidlerle T lenfositlerden sitokinlerin üretiminin inhibe olması nedeni ile, IL-1 in glukokortikoide bağlı osteoporozda oynadığı rol tam olarak bilinmemektedir (29,38).

12) Yüksek dozlarda glukokortikoidler kas fonksiyonlarını bozar, myopati nedeni ile hareketlerin kısıtlanması sonucu indirek olarak kullanılmamaya bağlı kemik kaybı gelişir (34,29).

13) Farelerde 1997 yılında yapılan bir çalışmada osteoprotegerin (OPG) adı verilen proteine sahip olmayan farelerde osteoklastogenezin hızlandığı ve şiddetli osteoporoz geliştiği gösterilmiştir. OPG'nin osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahip bir protein olduğu tesbit edilmiştir. *Invitro* olarak yapılan çalışmalar glukokortikoidlerin insan osteoblastik hücrelerinde OPG açığa çıkmasını azalttığını göstermektedir (8). Glukokortikoidlerin yıkım etkilerinin bir nedeni de OPG'yi azaltması ve OPG bağlayan protein üretimini artırmasıdır (39).

Sonuç olarak glukokortikoidler Ca transportunda defekt, gonadal hormonlarda azalma, büyüme hormonlarında azalma gibi indirek etkilerle ve kemik hücrelerine direk etki ile (Tablo 4), kemik mineral kitlesinde ve kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olurlar (9).

Tablo 4. Glukokortikodlerin Kemik Üzerine Etkileri (9).

İndirek Etkileri
Ca transport defekti -bağırsaklardan absorpsiyonunun azalması -renal atılımının artması -paratiroid bezlerde hücrel Ca transportunda değişme
Sekonder hiperparatiroidizm
Anabolik hormonlarda eksiklik -gonadal hormon sekresyonunda azalma -adrenal hormon sekresyonunda azalma sonucu ACTH'nin baskılanması -GH'a cevabın azalması ve IGF-bağlayan proteinde azalma
Direk Etkileri
-Osteoblastların çoğalmasında ve farklılaşmasında azalma -Tip-1 kollajen gen ekspresyonunun inhibisyonu -IGF-1, IGF-bağlayan protein ve PGE ₂ sentezinde azalma -TGFβ'nin anabolik etkilerinin inhibisyonu -Kemik matrix sentezinin azalması -Kemik yıkımının artması

4. Nefrotik Sendromda Kalsiyum, Fosfor ve D Vitamini Metabolizması

Nefrotik sendrom başlangıç yaşı olarak, çocukluk çağında kemik oluşumu ve mineralizasyonun aktif olarak devam ettiği, önemli bir döneme rastlar. Bu nedenle bu dönemde kemik metabolizmasını düzenleyen faktörlerde oluşan değişiklikler önemli sonuçlara yol açar. Nefrotik sendromlu hastalarda biokimyasal ve metabolik bozukluklarla birlikte kemik ve mineral metabolizmasında bazı önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin en önemli sebebi idrarla minerallerin ve farklı plazma proteinlerinin kaybıdır (33,40).

4.1.Hipokalsemi

Nefrotik sendromlu hastalarda vit-D metabolizması bozukluğu ile birlikte hipokalsemi tanımlanmıştır. Başlangıçta hipokalsemi yıllarca hipoalbuminemi ile açıklanmıştır. Albumine bağlı olan kalsiyum hipoalbuminemide düşerken, iyonize kalsiyum düzeyi normaldir. Bu nedenle NS'lu hastalarda iyonize Ca düzeyinin normal olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu hastalarda iyonize kalsiyum düzeyinin düşük bulunduğunu göstermiştir (41-43). Yapılan çalışmalarda

serum kalsiyum konsantrasyonu çeşitli faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Bunlar PTH, aktif vitamin D, kalsitonin, kemik metabolizması ve kalsiyumun böbrekten atılmasıdır (40).

Normal renal fonksiyonlu nefrotik sendromlu hastalarda bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonundaki bozukluk birçok kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Radyoizotop teknik ile yapılan kontrollü çalışmalarda intestinal kalsiyum absorpsiyonu düşük bulunurken, radyokalsiyum ile yapılan çalışmalarda normal bulunmuştur (40). Farrington ve arkadaşları (40) yaptıkları çalışmada nefrotik sendromlu hastalarda, bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunun kontrol grubuna göre belirgin azaldığını tesbit ettiler. Yine aynı çalışmada fosfor (P) absorpsiyonunun değişmediğini buldular.

Nefrotik sendrom olgularında görülen Ca metabolizma değişikliklerinin en önemli sebebi Ca'un barsaklardan emilimindeki azalmadır, renal Ca atılımı ise daha az bir etkidir. Yine bu hastalarda dışkı ile Ca atılımının arttığı gösterilmiştir ve bu durum D vitamini eksikliği ile açıklanmıştır (42).

4.2.Parathormon (PTH)

Nefrotik sendromlu hastalarda serum parathormon düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu hastalarda hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizm sonucu serum intakt parathormon (iPTH) düzeyinde artma tanımlanmıştır (40,44). Aynı zamanda, yapılan farklı çalışmalarda PTH düzeyleri hastaların bir kısmında normal bulunmuştur (41). Bunun nedenleri üzerine yapılan çalışmalarda PTH'nun idrarla kaybının arttığı tesbit edilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların idrarlarında PTH aktivitesi saptanmıştır (1).

4.3.D Vitamini metabolizması

D vitamini ve metabolitleri serumda, karaciğerde sentezlenen D vitamini bağlayıcı protein (DBP)'e bağlı halde bulunurlar. Bu protein ergokalsiferol, kolekalsiferol, 25 (OH) D (kalsidiol), 1,25 (OH)₂ D₃ (kalsitriol) ve 24,25 (OH)₂ D₃ metabolitlerini de bağlar. Vit-D metabolitlerinden, özellikle 25 (OH) D ve 24,25 (OH)₂ D₃'nin % 98'i serumda DBP'e bağlı olarak dolaşırlar (43).

Nefrotik sendromlu hastalarda vit-D ve metabolitlerinin kan düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. 25 (OH) D, 1,25 (OH)₂ D₃ ve 24,25 (OH)₂ D₃ düzeylerindeki düşüklük birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bu hastalarda DBP'nin idrarla kaybına bağlı olarak vit-D düzeyleri düşer (33,41). Mittal ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada NS'lu hastalarda 25 (OH) D ve 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri düşük bulunmuştur.

5. Osteoporoz Değerlendirilmesinde Kullanılan Biokimyasal Markırlar

Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunun oranı osteoblastik ve osteoklastik hücrenin bir enzimatik aktivitesini (alkalen ve asit fosfataz aktivitesi gibi) ölçerek tesbit

edilebilir. Ya da kemiğin yıkımı veya yapımı sırasında dolaşıma verilen kemik matriksin çeşitli komponentlerini (osteokalsin ve piridinolin gibi) ölçerek değerlendirilebilir (45,46).

5.1.Kemik Yapımının Biokimyasal Markırları

5.1.1.Serum Total Alkalen Fosfataz (T-ALP) ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz (B-ALP):

Serum T-ALP aktivitesi, osteoporozlu hastalarda sensitivitesi ve spesifitesi düşük olmakla birlikte halen en sık kullanılan kemik formasyon göstergesidir. Kemiğin yanında karaciğer, incebağırsak ve plasentada da sentezlenir. Bu nedenle spesifitesi düşüktür. Spesifiteyi artırmak için kemik spesifik izoenziminin ölçüm metotları geliştirilmiştir. Kemik spesifik izoenzimi osteoblastlarda üretilir. Bu enzimin serum aktivitesi kemik formasyonu ile ilişkilidir. Bu karaciğer ve kemik izoenzimlerinin ölçümü sırasında bir çapraz reaksiyon saptanabilmekle beraber (%15-20), B-ALP'nin kemik turnoverindeki artışı saptamada duyarlılığı fazladır (45,47,48).

5.1.2.Osteokalsin (*bone Gla-protein/BGP*)

Serum osteokalsin (OC)'i kemik Gla-protein olarak adlandırılır. Bu küçük ve nonkollajen protein kemik dokusu ve dentin için spesifiktir. Osteokalsinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Osteokalsin osteoblastlar tarafından yapılır ve kemiğin ekstraselüler matriksine katılır. Yeni sentezlenmiş OC'nin bir kısmı dolaşıma verilir ve bu kısım *radioimmunoassay* yöntemi ile ölçülür. Osteokalsin kemiğe özgül oluşu ile halen kemik yapımının en iyi biokimyasal göstergesidir (49, 50).

5.1.3.Prokollajen Tip-1 Uzantı Peptitleri

Tip 1 kollajen osteoblastlardan sentezlenirken önce prekürsör formu olan tip 1 prokollajen sentezlenir, spesifik peptidazlar ile amino ve karboksi uçlarındaki uzantı peptitleri koparılır ve kan dolaşımına katılırlar ve sonrasında kollajen oluşur. Tip 1 kollajen kemik matriksin organik komponentinin en büyük kısmını oluşturduğundan, dolaşımdaki bu peptitlerin kemik formasyonu için önemli bir gösterge olacağı düşünülmüş fakat bu karboksiterminal ve aminoterminal uzantı peptitlerinin osteoporoz ölçümlerinde düşük sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür. Günümüzde bunların idrardaki ürünlerinin kemik yıkım göstergesi olarak daha sensitif ve spesifik olduğu anlaşılmıştır (51).

5.2.Kemik Yıkımının Biokimyasal Markırları

5.2.1.Hidroksiprolin:

Kollajen yıkımı sonucu ortaya çıkan hidroksiprolin yeniden sentezde kullanılmayıp seruma verilir ve idrarla atılır. İnsan vücudundaki kollajenin yarısı kemiklerde, diğer yarısında yumuşak dokularda bulunur. Bu nedenle dolaşımdaki

hidroksiprolin kemik kollajenine özgü değildir. Aynı zamanda idrarla atılan hidroksiprolin total kollajen katabolizmasının ancak %'10 unu oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle üriner hidroksiprolinin kemik rezorpsiyonu ile zayıf korelasyonu nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır (32, 46, 51, 52).

5.2.2.Hidroksilizin Glikozidleri:

Hidroksilizin kollajen ve kollajen benzeri diziliş gösteren proteinlerde bulunan diğer bir aminoasittir. Hidroksiprolin gibi hidroksilizinde kollajen sentezinde yeniden kullanılmaz. Kollajen yıkımının potansiyel bir göstergesidir. Hidroksilizin kısmen galaktozil-hidroksilizin (GHL) ve kısmen de glukozil-galaktozil-hidroksilizin (GGHL) şeklinde bulunur. Galaktozil-hidroksilizin ve glukozil-galaktozil-hidroksilizin kemik ve yumuşak dokulardaki oranları farklıdır. GGHL deri kollajeninde daha baskın bulunurken, GHL kemik kollajeninde daha baskın bulunur. Bu nedenle idrarla GHL atılımı hidroksiproline göre kemik resorpsiyonunu göstermede daha duyarlı bir gösterge olabilir, ancak henüz klinik kullanımı yoktur (53, 54).

5.2.3.Tartrat-Resistan Asit Fosfataz (TRAP):

Asit fosfatazlar lizozomal enzimler olup başlıca kemik, prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunurlar. Tartrat rezistan formu kısmen kemiklerdeki osteoklastlardan kaynaklanır. Plazma tartrat rezistan asit fosfataz'ı kemik turnoverinin arttığı metabolik kemik hastalıklarında artmış olarak bulunur. Üriner hidroksiprolinden daha sensitif değildir (49, 51).

5.2.4.Kollajen Piridinyum Çapraz Bağları ve Tip 1 Kollajen Telopeptit Parçalanma Ürünleri:

Piridinolin (Pyr) ve deoksipiridinolin (DPD) extraselüler matriksteki kollajeni stabilize eden çapraz bağlardır. Piridinolin esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste, daha az miktarda da diğer bağ dokularında bulunur. Deoksipiridinolin sadece kemik kollajeninde bulunur. Piridinolin ve deoksipiridinolin miktarlarının oranları değişik türlerde farklılık gösterir. İnsanda Pyr/DPD oranı 2/3'tür. Bunlar, kemik matriksin osteoklastlar tarafından yıkımı ile seruma geçerler. Kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar ve vücutta metabolize edilmeyerek idrarla serbest formda (%40), peptide bağlı olarak (%60) atılırlar. Hidroksiproline göre rölatif olarak kemik turnoverine daha spesifiktir (53). İdrarla atılmadan önce vücutta metabolize olmazlar ve bağırsaklardan emilmediğinden diyetten etkilenmezler. İdrar örneği alınırken açlık şartı bulunmamaktadır. Ancak sirkadien ritm gösterdiklerinden idrar alma zamanı standardize edilmelidir (51, 54, 55).

Ayrıca idrar dilusyonuna bağlı bireye göre değişiklik gösterdiğinden idrar kreatinini ile düzeltilmelidir (49, 51).

5.3.Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Kemiğin sağlamlığı ile kemik mineral dansitesi (BMD) arasındaki ilişkiyi dayanarak özellikle fraktür riskinin saptanması için noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Tarama yapılan iskelet bölümünün mineral içeriğini gösterir. Kemik mineral dansitesi iskeletin dayanıklılığını ölçmekte ve gelecekte oluşabilecek osteoporotik kırık riskini göstermekte kullanılan en önemli belirteçtir. Kemik mineral dansitesi değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler; radyografi, nötron aktivasyonu, SPA (single photon absorptiometry), DPA (dual photon absorptiometry), QCT (kantitatif bilgisayarlı tomografi) ve DEXA (dual energy x-ray absorptiometry)'dir (56).

5.3.1. Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA):

Son yıllarda BMD'ni kantitatif olarak ortaya koyan en güvenilir metotlardan birisidir. Bu yöntem klinik olarak kesin sonuçlar vermekte olup, lomber vertebralarda trabeküler kemiklere ait yoğunluk ölçümlerinde % 1 den az hata içermektedir (57). Bu sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmaktadır. X ray uygulanması ile alınan radyasyon miktarı 2 mrad'ın altındadır. Vertebralardaki lomber 1-4 (L₁₋₄) arası ve total kalça üçgeni ve diğer anatomik bölgelerden ölçüm yapılabilir. Genellikle L₁₋₄ vertebralara seçilmektedir. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında bilgi verdiği için senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır (56).

Dual-Energy X-ray Absorptiometry ile yapılan ölçümlerde iki karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Bunlardan Z skorlaması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı gösterir. Yaş ve cinsle göre belirlenen ortalama normal Z değeri 0'dır. Diğer bir karşılaştırma parametresi T skorlamasıdır. Bu skorlama 20-35 yaş arası belirli bir cins ve ırktaki genç normal popülasyonun yine standart deviasyon cinsinden değerlerini yansıtır (56). T-skoru o anki kırık riskini belirlerken, Z-skoru gelecekte oluşabilecek kırık riskini belirtir (58).

Ölçüm süresinin kısa, radyasyon dozunun düşük ve hassasiyetinin yüksek olması nedenleriyle DEXA çocuklarda BMD ölçülmesi için en uygun yöntemdir (59).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından, Haziran 2002 - Mayıs 2004 tarihleri arasında NS tanısı alarak, poliklinikten veya serviste yatırılarak izlenen 20 çocuk dahil edildi. Masif proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem gibi tipik nefrotik sendrom bulguları ile başvuran, tanı anında hematüri ve hipertansiyonu olmayan, böbrek fonksiyonları ve kompleman düzeyleri normal olan ve sistemik başka bir hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Her hasta için hastanın yanında bulunan velisi bilgilendirilerek imzalı onayları alındı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce dahili etik kuruldan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Yaş: 1 - 13 yaş
2. Proteinüri > 40 mg/m²/saat
3. Hipoalbuminemi < 2.5 gr/dl
4. Böbrek fonksiyonlarının normal olması
5. Hipertansiyon olmaması
6. Makroskopik hematüri olmaması
7. Sekonder osteoporozu neden olacak başka bir kronik hastalığının olmaması
8. NS'a yol açacak sekonder bir hastalığın olmaması
9. Kemik mineralizasyonunu etkileyecek başka herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
10. İlk defa NS tanısı almış olması

Çalışmaya alınan tüm hastalar tuz kısıtlaması dışında normal diyetle beslendi. Steroid tedavisi başlanmadan önce tedavi öncesi değerlendirmeler yapıldıktan sonra tüm hastalara oral prednizolon başlandı. Prednizolon ilk 4 hafta boyunca 2 mg/kg/gün (max 60 mg/m²/gün) bölünmüş dozlarda verildi. İkinci 4 hafta 2 mg/kg/gün-aşırı tek dozda verildi. Üçüncü 4 hafta 1 mg/kg/gün-aşırı tedavi alan hastaların 12. haftadan itibaren prednizolon tedavisi azaltılarak kesildi. Tüm hastalara tedavi öncesi, tedavinin 4. haftasında (tedavi esnasında) ve tedavinin 12. haftasında (tedavi sonlandırılırken) serum Ca, P, T-ALP, B-ALP, PTH, OC, idrar Ca/Creatinin (Ca/Cr) oranı, idrar DPD düzeyleri ve BMD bakılarak kemik metabolizması değişiklikleri açısından değerlendirildi.

1. Total Protein, Albumin, Kolesterol, Trigliserit, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor ve Total Alkalen Fosfataz (T-ALP) Ölçümü:

En az 12 saat gece açlığından sonra 5 cc kan alındı ve vakumlu, jelli biyokimya (Beckman Dickson) tüplerine konuldu. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum örneklerinden istenilen testler, hiç bekletilmeden yaklaşık 30 dakika içinde çalışıldı. Tüm biokimyasal incelemeler "Bayer Advia 1650" marka otoanalizör ile hazır ticari "Bayer®" kitleri kullanılarak çalışıldı. Bütün tetkikler aynı gün, aynı yöntemlerle ve aynı laboratuarda çalışıldı.

Albumin değerleri 2,5 olan hastaların serum Ca değerleri şu formüle göre düzeltildi: Düzeltilmiş Ca (mg/dL) = Total Ca (mg/dL) + 0,8 x [4-albumin(gr/dl)] (60).

İdrarda kalsiyum ve kreatinin için ise, hastanın sabah idrarından 2 cc spot idrar örneği alındı. İdrar numuneleri 1/20 dilusyon yapıldıktan sonra çalışıldı. Çıkan idrar sonuçları dilusyon faktörü ile çarpılarak gerçek değerler elde edildi. Ca ve Creatinin çalışıldıktan sonra değerler birbirine oranlandı.

2. 24 Saatlik İdrarda Protein Ölçümü:

Sabah ilk idrar atıldıktan sonra gün boyunca temiz, kuru bir düz şişeye idrar toplandı ve ertesi gün sabah ilk idrarı da kaba eklendi, böylece 24 saatlik idrar toplanmış oldu. Numuneler 2-8 °C de saklandı. Ölçüm için toplanan numune yavaşça alt üst edildikten sonra içinden 10 cc idrar numunesi deney tüpüne alındı. İdrar 1/20 oranında dilüe edildikten sonra protein ölçümü yapıldı. Toplanan idrarda protein miktarı "Bayer Advia 1650" marka otoanalizör ile hazır ticari "Bayer®" kitleri kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar mg/m²/h olarak ifade edildi.

3. Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz Ölçümü (B-ALP):

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz ölçümü yapılırken basal ALP seviyesi belirlendikten sonra serum 56 °C de 10 dakika ısıtıldı ve geriye kalan ALP aktivitesi ölçüldü. Aradaki fark kemiğe spesifik ALP olarak ifade edildi. Karaciğer fraksiyonu kemik fraksiyonuna göre sığağa daha stabildir. Kemiğe spesifik ALP izoenzimi, diğer ALP izoenzimlerine göre sığağa daha dayanıksızdır. Bundan dolayı 56°C de ısıtılan numunede kemiğe spesifik ALP nin aktivitesi kaybolur, fakat diğerlerinin aktivitesi devam eder. Başlangıçta ölçülen total ALP den, ısıtıldıktan sonra ölçülen ALP aktivitesi çıkarılınca aradaki fark ALP olarak ifade edildi.

4. Serum İntakt PTH Düzeyi Ölçümü:

Hastalardan sabah saat 07:00'dan sonra hemolizsiz 2 cc kan örneği alındı ve EDTA'lı buzlu tüpe konuldu. Laboratuvara buzlu tüpte ulaştırılan kan örneklerinden soğutmalı santrifüj ile plazma ayrıldı. Ayrılan plazmadan hemen "IMMULITE

otoanalizör" cihazı ile DPC® firmasına ait ticari kitler (IMMULITE 1000 Intact PTH kitleri) kullanılarak intact PTH düzeyi çalışıldı. İkterik veya ağır kontamine örnekler çalışmaya alınmadı. Lipemik numunelere *lipoclear* tüplerde ön işlem yapılarak lipit muhtevası plazmadan ayrıldıktan sonra iPTH çalışıldı. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

5. Serum Osteokalsin Düzeyi Ölçümü

Hemolizsiz 2 cc kan örneği alındı ve heparinli buzlu tüplere konuldu. Tüpler buz içinde laboratuara ulaştırıldı. Hemen soğutmalı santrifüj ile plazma ayrıldı. Hemolizli numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Lipemik numuneler ön işleminden geçirildi. Ayrılan plazmadan "IMMULITE otoanalizör" ile DPC® firmasına ait ticari "IMMULITE Osteocalcin" kitleri kullanılarak ölçümler bekletilmeden yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

6. İdrar Deoksipiridinolin Düzeyi Ölçümü

Sabah saat 10:00'dan sonra, düz tüpe korumasız olarak alınan spot idrar örneklerinden rutin biokimya laboratuvarında kreatinin çalışıldı. Daha sonra DPD çalışılması için 5 cc numune ayrıldı ve hormon laboratuvarına gönderildi. Her hasta için tedaviden önce ve sonra alınan idrar örneklerinin aynı saatlerde alınmasına özen gösterildi. Ölçüm için "IMMULITE otoanalizör" cihazı ve "IMMULITE Pyrilinks-D" kitleri kullanıldı. Ölçümler idrarın alındığı aynı gün içinde yapıldı. Sonuçlar nanomolar (nM) olarak ifade edildi. İdrar akımı gün içinde varyasyon göstermesi nedeni ile DPD sonuçları üriner kreatinin konsantrasyonuna göre normalize edildi. Bu nedenle aynı idrar örneğinden kreatinin çalışıldı. Sonuçlar milimolar kreatinin başına nanomolar DPD (nM DPD/mM kreatinin) olarak ifade edildi.

7. DEXA Yöntemi ile Kemik Mineralizasyonunun Ölçümü:

Steroidlerin daha çok trabeküler kemiği etkiledikleri göz önüne alınarak hastaların tümünde ön-arka (A-P) spinal kemik mineral dansitesi L1-L4 düzeyinden ölçüldü. Ölçümler sırasında herhangi bir artefakt oluşmaması için giysiler çıkarıldıktan sonra, sırtüstü yatar pozisyonda ve fizyolojik lomber lordozu azaltmak için, yatayla kalça arasında 70-80° açı yapacak şekilde, bacakların altına 30 cm kalınlığında blok yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Ölçümler için DEXA yöntemi ile çalışan Hologic QDR®4500 Elite marka cihaz kullanıldı. Hastalarımız 20 yaş altında olması nedeni ile Z skoru belirlendi. Sonuçlar BMD (bone mineral density) g/cm² olarak elde edildi.

8. Verilerin İstatiksel Analizi

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında alınan biokimyasal değerleri ve BMD değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi esnasında 1. ay ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay istatiksel olarak birbiri ile

karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde paired student-t testi ve pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 7'si (% 35) kız, 13'ü (% 65) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $6,85\pm 3,25'$ ti. Hastalar tedavinin 4. haftasında iken almış oldukları kümülatif steroid dozu $1,5\pm 0,57$ gr, tedavinin 12. haftasında ise $2,6\pm 0,98$ gr idi. Tüm hastalar tedavi bitiminde remisyondaydı. Tüm hastaların kemik yapım ve yıkım markır sonuçları tedavi öncesi değerler tablo 5'de, tedavinin 4. haftasındaki değerler tablo 6'da, tedavinin 12. haftasındaki değerler tablo 7'de verildi. Hastaların kortikosteroid tedavisi öncesi ile tedavinin 4. haftasında bakılan ortalama BUN, Kre, TP, Alb, TG, Kol, Proteinüri, Ca, P, T-ALP, B-ALP, PTH, OC, DPD, Ca/Cr değerlerinin karşılaştırılması tablo 8' da, yine tedavi öncesi ile tedavinin 12. haftasında bakılan ortalama BUN, Kre, TP, Alb, TG, Kol, Proteinüri, Ca, P, T-ALP, B-ALP, PTH, OC, DPD, Ca/Cr değerlerinin karşılaştırılması tablo 9' da verildi.

1.Hastaların Ca, P, T-ALP, B-ALP, PTH, OC, DPD, Ca/Cre Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Tedavi öncesi ve tedavinin 4. haftasında hastaların serum albumin düzeyleri düşük olması nedeni ile Ca değerleri albumine göre düzeltildikten sonra değerlendirilme yapıldı. Tedavi öncesi ortalama serum Ca değerleri $9,93\pm 0,44$ mg/dl iken, tedavinin 4. haftasında $8,98\pm 0,71$ mg/dl idi. Tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında serum ortalama Ca değerlerinde anlamlı azalma mevcuttu ($p<0,001$). Tedavinin 12 haftasında hastaların ortalama serum Ca değeri $9,43\pm 0,73$ mg/dl idi ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edildi ($p<0,01$) (Tablo 8,9) (Şekil 1).

Tedavi öncesinde hastaların ortalama serum P düzeyi $4,89\pm 0,85$ mg/dl, tedavinin 4. haftasında $4,36\pm 0,51$ mg/dl, tedavinin 12. haftasında ise $4,89\pm 0,92$ md/dl olarak tesbit edildi. Hastaların tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftasında ve tedavi öncesi ile tedavinin 12. haftasında bakılan ortalama serum P düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bulundu.

Tedavi öncesi ortalama serum T-ALP düzeyleri $124,70\pm 59,27$ U/L iken, tedavinin 4. haftasında $147,65\pm 67,21$ U/L ile anlamlı arttığı ($p<0,05$), ve tedavinin 12. haftasında $239,95\pm 189,35$ U/L ile tedavi öncesine göre yine anlamlı olarak arttığı tesbit edildi ($p<0,01$). Tedavi öncesi serum B-ALP ortalama düzeyleri $102,90\pm 56,35$ U/L iken, tedavinin 4. haftasında ortalama $124,45\pm 63,18$ U/L ile istatistiksel olarak anlamlı arttığı ($p<0,05$), ve tedavinin 12. haftasında ortalama $208,9\pm 166,34$ U/L değerleri ile yine tedavi öncesine göre anlamlı yükseldiği tesbit edildi ($p<0,01$) (Tablo 8,9) (Şekil 2).

Tedavi öncesi ortalama PTH değerleri $52,97 \pm 39,38$ pg/ml iken tedavi esnasında 4. haftasında $57,01 \pm 28,07$ pg/ml ve tedavinin 12. haftasında $56,93 \pm 26,63$ pg/ml olarak tesbit edildi. Tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası ve tedavi öncesi ile tedavinin 12. haftası karşılaştırıldığında serum ortalama PTH değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 8,9) (Şekil 3).

Tedavi öncesi hastaların ortalama OC düzeyi $13,19 \pm 14,56$ ng/ml iken, tedavinin 4. haftasında ortalama $7,15 \pm 8,17$ ng/ml ile azalma tesbit edildi ($p < 0,05$). Tedavinin 12. haftasında ortalama OC düzeyi $3,6 \pm 3,8$ ng/ml olarak tesbit edildi. Tedavi öncesine göre tedavinin 12. haftasında ortalama serum OC düzeylerinde anlamlı düşme mevcuttu ($p < 0,01$) (Tablo 8,9) (Şekil 3).

Tedavi öncesi ortalama idrar DPD düzeyleri $28,79 \pm 22,79$ olarak tesbit edildi. Tedavinin 4. haftasında $33,65 \pm 21,31$ olarak ölçülen DPD düzeylerinde tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,05$). Tedavinin 12. haftasında $44,7 \pm 27,6$ olarak ölçülen ortalama idrar DPD düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı tesbit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 4). Bu artış tedavinin 12. haftasında 4. haftasına göre daha anlamlıydı.

Hastaların ortalama idrar Ca/Cr değerleri tedavi öncesinde $0,07 \pm 0,06$ olarak tesbit edildi. Tedavinin 4. haftasında ortalama idrar Ca/Cr düzeyi $0,12 \pm 0,13$ ile tedavi öncesine göre anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,01$). Tedavinin 12. haftasında $0,22 \pm 0,14$ olarak tesbit edilen değerler yine tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı ($p < 0,001$) (Tablo 8,9) (Şekil 5).

2.Kemik Mineral Dansitesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Tedavi öncesi BMD sonuçları değerlendirildiğinde, 8 (% 45) hastada osteopeni, 4 hastada osteoporoz (% 20) tesbit edildi. Tedavinin 4. haftasında 10 hastada (% 50) osteopeni, 7 hastada (% 35) osteoporoz varken, tedavinin 12. haftasında 6 hastada (% 30) osteopeni, 12 hastada (% 60) osteoporoz tesbit edildi. Hastaların ortalama BMD değerleri ise tedavi öncesi $-1,49 \pm 1,44$ gr/cm² iken, tedavinin 4. haftasında $-1,77 \pm 1,46$ gr/cm² olarak ölçülen ortalama BMD değerlerinde tedavi öncesine göre azalma tesbit edildi ($p < 0,001$). Tedavinin 12. haftasında ise $-2,25 \pm 1,5$ gr/cm² olarak ölçülen değerlerde yine tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttu ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası, ve tedavi öncesi ile tedavinin 12. haftasında bakılan değerler karşılaştırıldığında hastaların BMD değerleri anlamlı olarak düşmüştü (Şekil 6) (Tablo 8,9).

3.Parametreler Arasında Korelasyon:

BMD ile serum Ca, T-ALP, B-ALP, PTH, OC, idrar DPD, Ca/Cr arasında korelasyon araştırıldığında tedavi öncesi BMD değerleri ile idrar DPD değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu korelasyon tedavinin 4. haftasında ve 12 haftasında yoktu. BMD ile diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi (Tablo 10,11).

Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Kemik Turn-over Markır Değerleri

Hasta No	Ca mg/dl 8,1-10,4	P mg/dl 2,6-5,5	T-ALP U/L K:200-495 E:105-420	B-ALP U/L	PTH pg/ml 9-65	OC ng/ml 1,1-7,2	DPD nM DPD/mM kre K:3,0-7,4 E:2,3-5,4	Ca/Cr 0-0,21	BMD gr/cm ²
1	9,88	4,1	153	143	86,8	1,6	42,8	0,06	-3,56
2	9,64	6,4	93	54	16,1	5	10,4	0,06	- 0,95
3	9,74	4,4	107	94	56,5	7,3	36,03	0,01	-1,42
4	9,64	4,1	115	72	84,9	6,3	18,4	0,05	2,69
5	10,34	5,8	317	262	182	37	7,22	0,03	-2,71
6	10,24	5,2	112	96	51,7	10,8	34,1	0,01	- 0,06
7	10,14	4,7	102	96	39,8	35,4	15,2	0,08	- 0,3
8	10,44	3,4	147	145	84,7	18,3	22,5	0,21	-1,09
9	9,7	4,7	98	74	83	3,4	41,2	0,01	-2,59
10	9,4	5,7	66	50	18	5,7	109,1	0,07	- 4,3
11	9,6	4,5	96	78	18,7	4,2	32,1	0,08	- 0,76
12	9,62	4,5	55	55	65,8	4,7	14,2	0,01	-1,61
13	9,78	4	95	47	34,3	4,5	17,4	0,05	-1,08
14	9,96	4,1	172	151	21	2,7	20,5	0,01	-1,93
15	10,62	5,3	197	174	4,7	3,2	12,1	0,04	-2,81
16	9,74	6,4	92	66	50	18	55	0,02	-1,81
17	10,24	4,3	98	76	38,1	16,3	15,3	0,01	-1,56
18	8,92	5,7	124	48	53,8	5,54	36,1	0,21	-1,25
19	10,7	5,8	71	97	38,9	16,3	18	0,05	- 0,81
20	10,24	4,6	184	180	30,5	57,5	18,1	0,07	-1,78

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkalen fosfataz, B-ALP: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolin, Ca/Cre: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD: Kemik mineral dansitesi

Tablo 6. Hastaların Tedavinin 4. Haftasında Kemik Turn-over Markır Değerleri

Hasta No	Ca mg/dl 8,1-10,4	P mg/dl 2,6-5,5	T-ALP U/L K:200-495 E:105-420	B-ALP U/L	PTH pg/ml 9-65	OC ng/ml 1,1-7,2	DPD nM DPD/mM kre K:3,0-7,4 E:2,3-5,4	Ca/Cr 0-0,21	BMD gr/cm ²
1	7,8	3,8	157	133	82,3	3,2	43,2	0,09	- 3,44
2	10,2	4,5	105	81	62,1	2	25,7	0,09	- 1,56
3	8,2	3,7	116	112	48,9	6,2	42,1	0,06	- 1,35
4	9,3	4,7	102	67	90,8	5,1	27,5	0,08	2,62
5	10,06	5	346	335	51,5	33,7	9,3	0,05	- 3,0
6	8,6	3,6	104	98	47,8	6,3	39,2	0,26	- 0,49
7	7,9	3,9	98	63	68,2	2,7	19,8	0,15	- 1,09
8	8,9	4,1	262	198	81,3	16	34,1	0,21	- 1,11
9	8,3	4	123	90	84,2	3,11	42	0,03	- 2,72
10	9,78	4,8	103	86	43,3	3	107,1	0,02	- 4,67
11	8,2	4,8	181	125	26,5	3,9	32,8	0,11	- 1,03
12	9,4	4,6	139	123	22	7,17	23	0,07	- 2,27
13	9,1	4,6	86	70	53,2	3,5	28	0,14	- 1,18
14	9,1	3,8	180	146	129	1	33,6	0,02	- 1,84
15	9,2	4,4	160	146	20,8	3,2	11,3	0,09	- 3,5
16	9,4	4,2	86	79	78	9	38,5	0,09	- 1,74
17	9,5	4,1	226	183	46,5	8,6	13,9	0,01	- 1,98
18	9,7	4,5	128	79	17,6	0,57	60	0,58	- 1,84
19	8,3	4,4	81	108	33,6	2,3	19,4	0,04	- 0,96
20	8,6	5,7	170	167	52,6	22,4	22,4	0,14	- 2,27

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkalen fosfataz, B-ALP: Kemige spesifik alkalen fosfataz, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksiipridinolin, Ca/Cr: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD: Kemik mineral dansitesi .

Tablo 7. Hastaların Tedavinin 12. Haftasında Kemik Turn-Over Markır Değerleri

Hasta No	Ca mg/dl 8,1-10,4	P mg/dl 2,6-5,5	T-ALP U/L K:200-495 E:105-420	B-ALP U/L	PTH pg/ml 9-65	OC ng/ml 1,1-7,2	DPD nM DPD/mM kre K:3,0-7,4 E:2,3-5,4	Ca/Cr 0-0,21	BMD gr/cm ²
1	9,9	6,1	869	759	36	1,1	46,8	0,14	-3,51
2	9,3	5,2	112	99	56,8	1,3	32,3	0,18	-1,93
3	9,1	3,4	132	118	42,1	3,9	62,8	0,12	-1,56
4	9,6	4,2	280	168	53,5	3,3	33,5	0,22	2,36
5	9,2	5,7	363	356	81,2	15,2	18,4	0,12	-3,5
6	7,7	3,9	145	132	53,3	3,5	49,2	0,29	-0,98
7	8,8	4,1	119	108	71,8	1,83	22,9	0,23	-1,56
8	9,4	5,3	271	256	80,8	9,2	39,8	0,28	-1,46
9	9,1	4,5	138	102	80	2,8	49	0,28	-3,89
10	9,6	4,2	181	156	34,4	1,7	114,3	0,35	-4,58
11	10,4	5,1	603	536	82,4	1,4	45	0,19	-2,39
12	8,8	5,7	159	134	38,8	3,59	28,9	0,16	-2,99
13	9,5	3,7	168	154	56,3	0,95	36,4	0,05	-1,09
14	9,3	5,8	325	225	125	0,63	46,3	0,04	-2,0
15	10,3	4,3	159	148	21,4	9,3	15,6	0,23	-3,77
16	10,5	5,2	138	110	70	6,7	116,5	0,27	-2,71
17	9,5	4,5	221	204	47,1	3,1	21,9	0,22	-3,57
18	8,1	4,7	139	126	26,8	0,48	62,3	0,7	-2,05
19	10,3	4,9	97	111	10,6	0,88	20,6	0,18	-1,37
20	10,1	7,2	180	176	70,3	1,2	33	0,23	-2,5

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkalen fosfataz, B-ALP: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolin, Ca/Cre: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD: Kemik mineral dansitesi

Tablo 8. Nefrotik Sendromlu Hastalarda Kortikosteroid Tedavisi Öncesi ve Tedavinin 4. Haftasındaki Değerlerin Karşılaştırılması:

	Tedavi Öncesi		Tedavinin 4. Haftası		p
	Ortalama \pm S	Dağılım	Ortalama \pm S	Dağılım	
BUN	17,35 \pm 11,86	5 - 44	20,20 \pm 13,66	5 - 53	> 0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,62 \pm 0,21	0,3 - 1,1	0,66 \pm 0,22	0,2 - 1,0	> 0,05
Total protein (g/dl)	4,06 \pm 0,30	3,4 - 4,6	6,14 \pm 0,88	4,4 - 7,5	< 0,001
Albumin (mg/dl)	1,49 \pm 0,29	1,1 - 2,1	3,47 \pm 0,90	2,0 - 4,5	< 0,001
Trigliserid (mg/dl)	497,6 \pm 175,8	226 - 824	271,3 \pm 176,1	72 - 665	< 0,001
Kolesterol (mg/dl)	475,4 \pm 150,4	314 - 847	280,6 \pm 132,8	122 - 585	< 0,001
Proteinüri (mg/m ² /saat)	257,1 \pm 257,9	44 - 933	14,90 \pm 16,17	0,5 - 56	< 0,001
Ca (mg/dl)	9,93 \pm 0,44	8,9 - 10,7	8,98 \pm 0,71	7,8 - 10,2	< 0,001
P (mg/dl)	4,89 \pm 0,85	3,4 - 6,4	4,36 \pm 0,51	3,7 - 5,7	> 0,05
T - ALP (U/L)	124,70 \pm 59,27	55 - 197	147,65 \pm 67,21	81 - 346	< 0,05
B - ALP (U/L)	102,90 \pm 56,35	47 - 262	124,45 \pm 63,18	63 - 335	< 0,05
PTH (pg/ml)	52,97 \pm 39,38	4,7 - 182	57,01 \pm 28,07	20,8 - 129	> 0,05
OC (ng/ml)	13,19 \pm 14,56	1,6 - 57,5	7,15 \pm 8,17	0,57 - 33,7	< 0,05
DPD (nM DPD/mM cre)	28,79 \pm 22,79	7,22 - 109,1	33,65 \pm 21,31	9,3 - 107,1	< 0,05
Ca/Cr	0,07 \pm 0,06	0,01 - 0,21	0,12 \pm 0,13	0,01 - 0,58	< 0,01
BMD (gr/cm ²)	-1,49 \pm 1,44	-0,06 - 4,34	-1,77 \pm 1,46	-0,49 - 4,67	< 0,001

BUN: kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkalen fosfat, B-ALP: Kemige spesifik alkalen fosfat, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolün, Ca/Cr: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD: Kemik mineral dansitesi

Tablo 9. Nefrotik Sendromlu Hastalarda Kortikosteroid Tedavisi Öncesi ve Tedavinin 12. Haftasındaki Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi		Tedavinin 12. Haftası		p
	Ortalama \pm S	Dağılım	Ortalama \pm S	Dağılım	
BUN	17,35 \pm 11,86	5 - 44	16,6 \pm 8,66	3 - 28	> 0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,62 \pm 0,21	0,3 - 1,1	0,63 \pm 0,16	0,3 - 1	> 0,05
Total protein (g/dl)	4,06 \pm 0,30	3,4 - 4,6	6,71 \pm 0,67	5,5 - 7,9	< 0,001
Albumin (mg/dl)	1,49 \pm 0,29	1,1 - 2,1	4,22 \pm 0,70	2,8 - 4,9	< 0,001
Trigliserid (mg/dl)	497,6 \pm 175,8	226 - 824	160,6 \pm 52,6	72 - 275	< 0,001
Kolesterol (mg/dl)	475,4 \pm 150,4	314 - 847	198,6 \pm 57,98	138 - 399	< 0,001
Proteinüri (mg/m ² /saat)	257,1 \pm 257,9	44 - 933	6,12 \pm 7,8	0,5 - 31	< 0,001
Ca (mg/dl)	9,93 \pm 0,44	8,9 - 10,7	9,43 \pm 0,73	7,7 - 10,5	< 0,01
P (mg/dl)	4,89 \pm 0,85	3,4 - 6,4	4,89 \pm 0,92	3,4 - 7,2	> 0,05
T - ALP (U/L)	124,70 \pm 59,27	55 - 197	239,95 \pm 189,35	97 - 869	< 0,01
B - ALP (U/L)	102,90 \pm 56,35	47 - 262	208,9 \pm 166,34	99 - 759	< 0,01
PTH (pg/ml)	52,97 \pm 39,38	4,7 - 182	56,93 \pm 26,63	10,6 - 125	> 0,05
OC (ng/ml)	13,19 \pm 14,56	1,6 - 57,5	3,6 \pm 3,8	0,48 - 15,2	< 0,01
DPD (nM DPD/mM cre)	28,79 \pm 22,79	7,22 - 109,1	44,78 \pm 27,68	20,6 - 116,5	< 0,001
Ca/Cr	0,07 \pm 0,06	0,01 - 0,21	0,22 \pm 0,14	0,04 - 0,70	< 0,001
BMD (gr/cm ²)	-1,49 \pm 1,44	-0,06 - 4,34	-2,25 \pm 1,5	-0,98 - -4,58	< 0,001

BUN: kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkalen fosfat, B-ALP: Kemiğe spesifik alkalen fosfat, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolin, Ca/Cr: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD: Kemik mineral dansitesi

Tablo 10. Tedavi Öncesi ve Tedavinin 4. Haftasında Kemik Turnover Markerlarının BMD ile Korelasyonu:

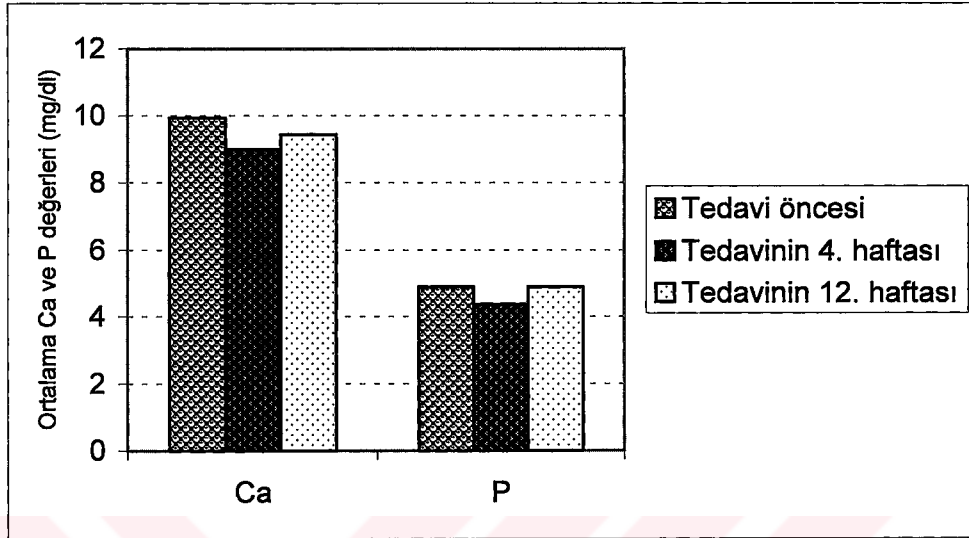
	Tedavi öncesi -r-	p	Tedavinin 4. haftası -r-	p
BMD - Ca	-0,008	>0,05	-0,131	>0,05
BMD - P	-0,205	>0,05	-0,397	>0,05
BMD - T-ALP	-0,232	>0,05	-0,244	>0,05
BMD - B-ALP	-0,278	>0,05	-0,306	>0,05
BMD - PTH	-0,010	>0,05	0,225	>0,05
BMD - OC	0,031	>0,05	-0,121	>0,05
BMD - DPD	-0,465	<0,05	-0,333	>0,05
BMD - Ca/Cr	0,097	>0,05	0,163	>0,05

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkale fosfataz, B-ALP: Kemiğe spesifik alkale fosfataz, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolin, Ca/Cre: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD:Kemik mineral dansitesi

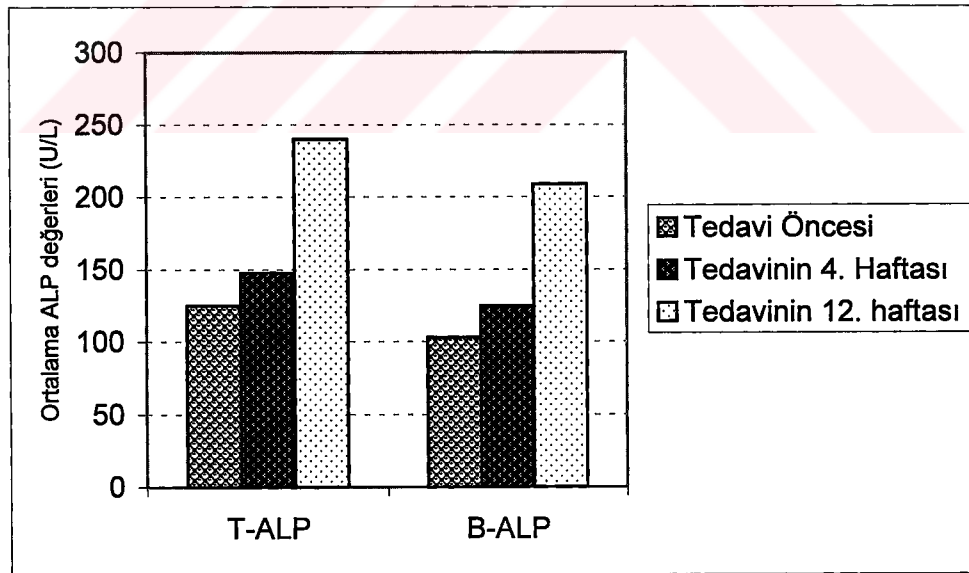
Tablo 11. Tedavi Öncesi ve Tedavinin 12. Haftasında Kemik Turnover Markerlarının BMD ile Korelasyonu:

	Tedavi öncesi -r-	p	Tedavinin 12. haftası -r-	p
BMD - Ca	-0,008	>0,05	-0,167	>0,05
BMD - P	-0,205	>0,05	-0,265	>0,05
BMD - T-ALP	-0,232	>0,05	-0,137	>0,05
BMD - B-ALP	-0,278	>0,05	-0,209	>0,05
BMD - PTH	-0,010	>0,05	0,061	>0,05
BMD - OC	0,031	>0,05	-0,184	>0,05
BMD - DPD	-0,465	<0,05	-0,210	>0,05
BMD - Ca/Cr	0,097	>0,05	-0,075	>0,05

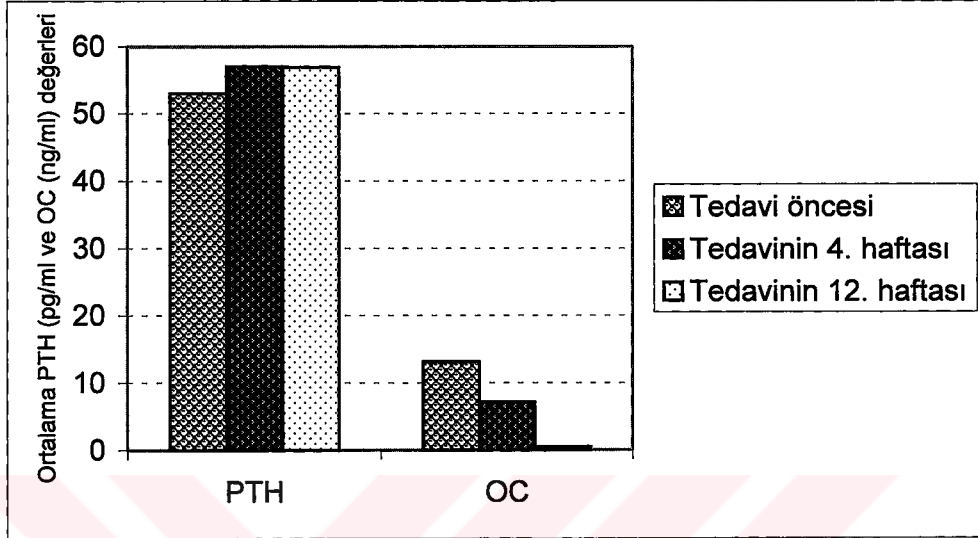
Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, T-ALP: Total alkale fosfataz, B-ALP: Kemiğe spesifik alkale fosfataz, PTH: Parathormon, OC: Osteokalsin, DPD: Deoksipiridinolin, Ca/Cre: Kalsiyum kreatinin oranı, BMD:Kemik mineral dansitesi



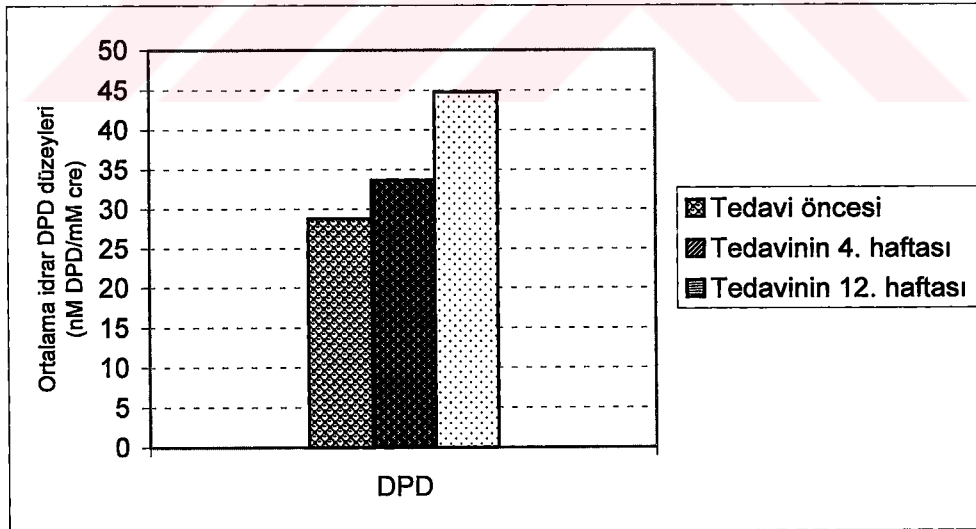
Şekil 1: Olguların Ortalama Serum Ca ve P Değerleri



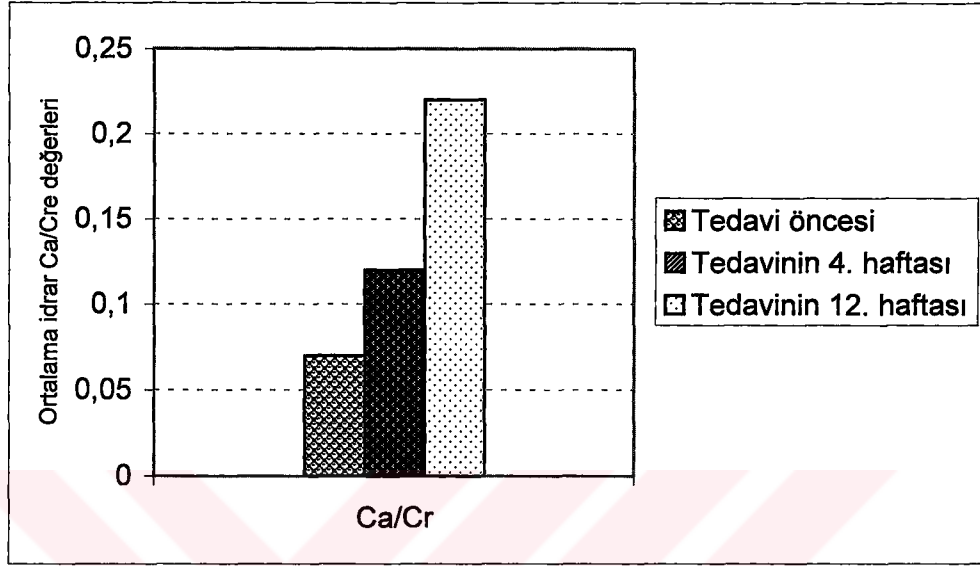
Şekil 2: Olguların Ortalama Serum T-ALP ve B-ALP Değerleri



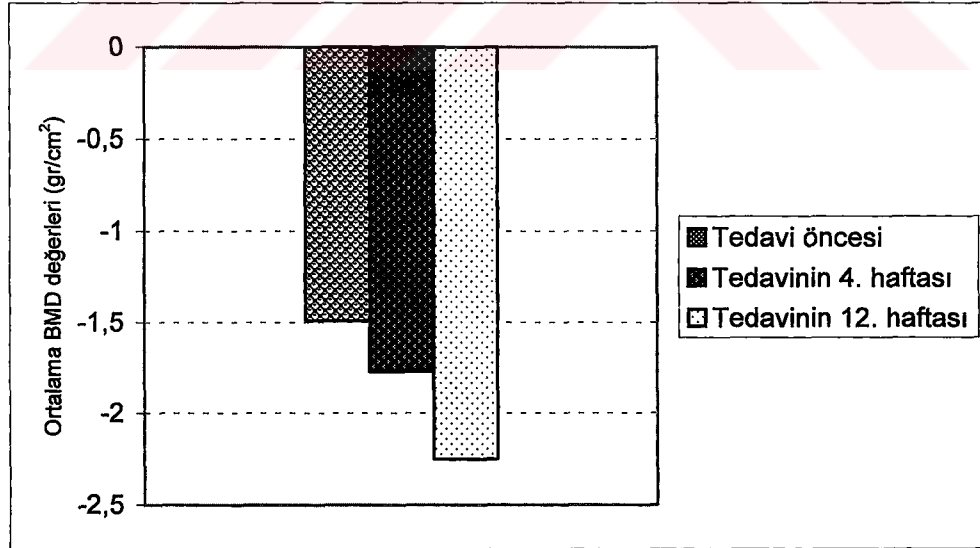
Şekil 3: Olguların Ortalama Serum PTH ve OC Değerleri



Şekil 4: Olguların Ortalama İdrar DPD Değerleri



Şekil 5: Olguların Ortalama İdrar Ca/Cr Değerleri



Şekil 6: Olguların Ortalama BMD Değerleri

TARTIŞMA

Nefrotik sendromun kendisinin kemik mineralizasyonu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (41). Aynı zamanda NS tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerde kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Kortikosteroidler kemik yıkımını artırırken kemik yapımını da azaltır (61). Steroidlerin kemik mineral metabolizması ve dansitesi üzerine etkileri ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak bu çalışmaların büyük bir kısmı astım, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, cushing gibi hastalıklarla alakalıdır ve genellikle erişkinlerde yapılmıştır (62-65). Nefrotik sendromlu hastalarda, özellikle çocuklarda kemiğin tedavi öncesinde, yani kortikosteroid kullanılmadan önce kemiğin durumunu gösteren prospektif çalışma sayısı son derece azdır (28,29,69).

Nefrotik sendromlu hastalarda intestinal Ca emiliminde azalma ve renal Ca geri emiliminde azalma nedeni ile hem total hemde iyonize Ca düzeyleri azalır ve sonuçta hipokalsemi nedeniyle sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi beklenir (2). Yapılan birçok çalışmada steroid kullanan veya kullanmayan NS'lu hastalarda serum total ve iyonize Ca düzeyleri düşük bulunmuştur (1,2,41). NS'da görülen hipokalsemi önceleri sadece hipoalbuminemi ile açıklanmışsa da, daha sonra barsaklardan Ca emiliminin azalması, dışkı ile Ca atılımının artması, renal Ca geri emiliminde azalma, vit D metabolizmasının bozulması, PTH'ya iskelet yanıtında azalma gibi multifaktöryel orjinli olduğu gösterilmiştir (41). Bizim çalışmamızda da albumine göre düzeltilmiş serum Ca düzeylerinde glukokortikoid tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme tesbit edildi. Bu düşüş tedavi esnasında daha anlamlıydı.

Onaltı nefrotik sendromlu çocuk hastada yapılan bir çalışmada hastalar steroid tedavisi almadan önce kemik markırları bakılmış ve toplam 6 ay prednizon tedavisi sonrası hastaların 14'ünde serum total Ca da azalma, bu 14 hastanın 13'ünde serum iyonize Ca düzeyinde azalma tesbit edilmiştir (1). Aynı çalışmada serum albumin ve total Ca arasında belirgin korelasyon tesbit edilmiştir. Mittal ve arkadaşlarının (33) steroid etkisine maruz kalmadan, 30 NS'lu erişkinde yaptığı çalışmada hastaların % 73,3'ünde serum Ca'u düşük bulunmuştur. İyonize Ca düşüklüğü ise sadece 2 olguda saptanmıştır. D vitamini metabolitlerinin de düşük bulunduğu bu çalışmada NS'lu hastaların osteomalazi açısından risk oluşturduğu tesbit edilmiştir. Malluche ve arkadaşlarının (66) erişkin NS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada yine hastalar steroid etkisine maruz kalmadan önce kemik markırları bakılmış ve iyonize Ca düzeylerinde düşmeye bağlı sekonder hiperparatiroidizm tesbit edilmiştir.

Hastalarımızın ortalama serum P düzeyleri tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası ile ve tedavi öncesi tedavinin 12. haftası ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik tesbit edilmedi. Farrington ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada NS'lu hastalarda P absorpsiyonunun bozulmadığı gösterilmiştir. Glukokortikoid kullanımı ile P düzeylerinde azalma olabileceği bildirilmişse de (67) Fujita ve arkadaşlarının (28) erişkin hastalarda yaptığı çalışmada 3 ay prednizolon tedavisi sonrası ile tedavi öncesi P değerleri arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Mittal ve arkadaşlarının (33) yaptığı çalışmada NS'lu hastalarda steroid verilmeden önce kemik markırları bakılmış ve hastaların % 93,3'ünde P düzeyleri, % 82,9'unda ALP düzeyleri normal bulunmuştur. Korkor ve arkadaşlarının (68) normal renal fonksiyonlu erişkin NS'lu hastalarda yaptığı çalışmada D vit, Ca ve P destekli diyet verilen hastalar ile prednizon tedavisi aldığı halde diyetle Ca, P ve D vitamini desteği almayan hastalarda markırlar bakılmış, takipte tüm hastaların serum iyonize Ca, P, T-ALP, B-ALP düzeyleri normal bulunmuştur.

Yapılan farklı çalışmalarda steroid kullanan hastalarda ALP düzeyleri ile ilgili düşük (69), normal (33, 68), veya artmış (70) olarak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli nedenlerle steroid tedavisi alan hastalarda, serum ALP düzeyi takip edilmiş, ALP'nin ilk 2 haftada yavaş yavaş düştüğü, 2-12. haftalar arasında sabit kaldığı, tedavi kesildikten sonra ise yavaş yavaş yükselerek normale geldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada kemik resorpsiyon parametrelerinde (üriner DPD, serum asit fosfataz) bir değişiklik tesbit edilmemiştir (69). Farklı nedenlerle osteomalazi gelişmiş olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada serum ALP düzeylerinde kontrol grubuna göre artma tesbit edilmiştir (70). Metabolik kemik hastalığına sahip erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların B-ALP ve T-ALP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (47). Yine bir çalışmada *invitro* ortamda kültürdeki kemik hücrelerine 4 hafta süre ile deksametazon uygulanmış ve 4 hafta sonunda bu hücrelerin kontrol grubuna göre büyüme hızlarının yavaşladığı, ALP aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (71). Hastalarımızın serum T-ALP ve B-ALP değerlerinin tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı tesbit edildi. Bu sonuç hastalarımızda kemik yapımının devam ettiğini düşündürmektedir, ancak bu konuyla ilgili literatürde bir çalışma bulunamadı.

Hastalarımızın tedavi öncesi, tedavinin 4. haftasında, tedavinin 12. haftasında bakılan serum ortalama PTH düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre, tedavinin 4. haftasında ve 12. haftasında ortalama PTH düzeylerinde hafif yükselme görüldü. Ancak bu sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nefrotik sendromlu hastalarda serum PTH düzeylerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Freundlich (1) çocuk yaş

grubunda NS'lu hastalarda PTH düzeylerinin arttığını bildirmektedir. Yüksek doz glukokortikoid kullanılması sonucunda hipokalsemi nedeni ile sekonder hiperparatiroidizm bildirilmesine rağmen (28), çalışmaların bir kısmında da belirgin hipokalsemi ve diğer Ca ve kemik metabolizması bozuklukları olmasına rağmen serum PTH düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur (2,33,74). Yapılan başka bir çalışmada steroid tedavisi sonrası PTH düzeylerinde azalma da bildirilmiştir (69). Böbrek yetmezliği olmayan NS'lu hastalarda iyonize Ca düzeylerinde düşme olmasına rağmen sekonder hiperparatiroidizm gelişmemesinin nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır. Serumdaki PTH'daki episodik yükselmelerin örnekleme esnasında tesbit edilememiş olması bunun bir nedeni olabilir. Yine karboksi terminal parçaların, eşlik eden proteinüri nedeni ile idrarla kaybedilmesi ve normal Ca-PTH *feedback* sistemini ve PTH'un periferik metabolizmasını bozan bazı bilinmeyen faktörler bu çelişkili sonuçları açıklayabilmektedir (1).

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama OC düzeylerinin steroid tedavisi ile azaldığı tesbit edildi. Glukokortikoid kullanılması ile oluşan kemik formasyonunda azalma bir kemik formasyon markırı olan OC ile belirlenebilir. Glukokortikoid tedavisi başlangıcından sonra 4 gün içinde OC düzeylerinde doza bağımlı olarak düşme bildirilmiştir. Günlük 20 mg prednizolon kullanılması OC seviyesinde % 50 düşmeye neden olur (67). Buna rağmen glukokortikoid tedavisi sonrası ölçülen OC düzeyleri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur (4). Wong ve arkadaşlarının (71) yaptığı *invitro* çalışmada kültürdeki kemik hücrelerine 4 hafta süre ile deksametazon uygulanması sonrasında bu hücrelerin OC düzeylerinin kontrol grubuna göre % 26,2 oranında düştüğü gösterilmiştir. Oral prednizolon tedavisi alan 12 tane astımlı çocukta yapılan bir çalışmada, oral prednizolon tedavisi sonrası OC düzeyleri bakılmış ve oral prednizolon alan grupta plasebo alan gruba göre serum OC düzeylerinde belirgin supresyon tesbit edilmiştir (65). Yapılan çalışmalarda kemik yapımında steroide bağlı değişikliklerin kesin olarak OC ölçümü ile saptanabileceği ve bunun kemik histolojik incelemesi ile de ilişkili sonuçlar verdiği bildirilmiştir (70). Iwasaki (72) tarafından yapılan bir çalışmada 24 NS'lu çocukta steroid tedavisinin kemik yapısına olan etkisi incelenmiş, 0,25 mg/kg/gün üzerinde dozda prednizolon alan hastalarda serum OC düzeyinde düşme saptanmıştır. Çocukları steroidin artırdığı osteoporoz riskinden korumak için steroid alması planlanan hastalarda OC incelenmesinin erken dönemde yapılarak risk gruplarındaki çocukların belirlenmesi önerilmektedir (72).

Çalışmamızda bir kemik yıkım markırı olan idrar DPD düzeylerinin tüm hastalarımızda, tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında ve 12. haftasında anlamlı

olarak arttığı tesbit edildi. 3 ay yüksek doz prednizolon tedavisi alan NS' lu erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre idrar DPD düzeylerinde anlamlı artma gösterilmiştir (28). Farklı nedenlerle osteoporoz tanısı almış olan erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada hastaların tümünde piridinolin ve deokspiridinolin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği tesbit edilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda ortalama Ca/Cr değerlerinde tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında anlamlı olarak arttığı görüldü. Steroid tedavisi sonrasında bir hasta dışında tüm hastaların idrar Ca/Cr oranı arttı. Mittal ve arkadaşlarının (33) NS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalara steroid tedavisi başlanmadan önce kemik mineralizasyon markırları bakılmış ve vakaların % 63'ünde hipokalsiüri saptanmıştır. Ancak glukokortikoid tedavisi alan hastalarda hiperkalsiüri tanımlanmıştır (4). Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan NS' lu çocuklarda yapılan bir çalışmada hastalarda tedavi sonrasında hipokalsemi ile birlikte hiperkalsiüri gösterilmiştir (73). 2 ay prednizon tedavisi alan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada steroid tedavisi sonrasında idrar Ca/Cr oranının arttığı görülmüştür (69). Yüksek Na alımı ile renal Ca kaybının arttığı ve Na kısıtlanması ile renal Ca kaybının azaldığı bildirilmiştir (29). Hastalarımızın diyetinde tuz kısıtlaması yapılması nedeni ile renal Ca atılımının Na alımından etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Nefrotik sendromlu hastalarda görülebilen bu metabolik bozuklukların, kemik bütünlüğü üzerindeki etkilerini tesbit etmek amacı ile birçok radyolojik, histomorfometrik (kemik biopsisi) ve dansitometrik kemik incelemeleri yapılmıştır. Böbrek fonksiyonları normal olan ve steroid tedavisi alan veya almayan NS'lu çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda hastaların çoğunda kemik mineral içeriğinde azalma, osteomalazi veya osteoporoz saptanmasına karşın (2, 28, 33) steroid tedavisi alan (1) ve almayan NS'lu hastalarda, kemik mineral içeriğinin normal olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Mittal ve arkadaşlarının (33) 30 NS'lu erişkin hastada yaptığı çalışmada steroid tedavisi almadan önce, hastaların % 33,3'ünde kemik histolojisi normal, % 56,7'sinde osteomalazi, %10'unda bozulmuş kemik mineralizasyonu ile ilişkili olarak artmış kemik yıkımı tesbit edilmiştir. 100 INS'lu çocukta yapılan prospektif bir çalışmada hastalara, 6 hafta 60 mg/m² /gün ve 6 hafta 40 mg/m²/günaşırı olmak üzere toplam 12 hafta prednizon tedavisi verilmiş, tedavi sonrası DEXA ile kemik mineral içeriği ölçülen bu hastalarda % 61 hastada osteopeni, % 22 hastada osteoporoz tesbit edilmiştir. Hiçbir hastada kırık görülmemiştir ancak hastaların ileriki yaşamlarında kırık riski taşımaları nedeni ile bu hastalara osteoporozun önlenmesi amacı ile tedavi planlanması gerektiği

belirtilmiştir (2). Fizyolojik dozlarda oral glukokortikoid replasman tedavisi alan konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda yapılan bir çalışmada BMD ve kemik turnover markerları bakılmış, biokimyasal kemik markerları normal sınırlar içinde bulunmuş, fakat BMD ile OC arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir (74). Broyer ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada deflazakort ve prednizon tedavisi alan 2 ayrı grup oluşturulmuş. Tedavi sonrası kemik mineral dansitesi kantitatif bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiş. Sonuçta her 2 grupta da kemik mineral dansitesinde azalma tesbit edilmiştir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada 3 ay veya daha fazla sadece prednizolon alan grup ile hem prednizolon hemde osteoporoz profilaksisi için tedavi alan hasta grubu karşılaştırılmış. Hastalara kemik mineral içeriği tesbit edilmek amacı ile DEXA çekilmiş, ancak osteoporoz profilaksisi alan grup ile almayan hasta grubu arasında fraktür açısından risk tesbit edilmemiş. Bu çalışmada steroid tedavisi alan hastalara osteoporozdan korunmak amacı ile profilaksi önerilmektedir. Ancak henüz çok az hekim steroid tedavisi ile birlikte osteoporoz profilaksisi içinde tedavi başlamaktadır (76). Yine farelerde yapılan bir çalışmada 3 hafta dexametazon verilmesi sonrasında mikro bilgisayarlı tomografi ile yapılan ölçümlerde distal femur trabeküler kemikte azalma tesbit edilmiştir (77).

Çalışmamızda tedavi öncesi, tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında 1 hasta dışında tüm hastaların kemik mineralizasyonu bozuktur. Bu hastalar sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmadığından, bu sonuçların toplumda normal sağlıklı Türk çocuklarına ait BMD değerlerimi, yoksa NS nedeni ile kemik mineralizasyonunda bozulma sonucu ortaya çıkan değerlerimi olduğu değerlendirilemedi. Ayrıca sağlıklı Türk çocuklarına ait ortalama BMD değerleri olmaması nedeni ile, DEXA ölçümü sırasında kullanılan Hologic QDR®4500 Elite marka cihazda American çocukların verileri olması ve cihazın hastalarımızın sonuçlarını bu verilere göre vermesi nedeni ile, tedavi öncesi elde edilen sonuçların kemik mineralizasyonunda bozukluk olarak değerlendirilmesi doğru olmayacaktır. Hastalarımızın ortalama BMD değerleri karşılaştırıldığında ise tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında BMD değerlerinde anlamlı azalma tesbit edildi. Ayrıca kortikosteroid tedavisi öncesinde idrar DPD değerleri ile BMD değerleri arasında negatif korelasyon tesbit edildi. Yapılan bir çalışmada 26 kronik renal yetmezlik tanısı ile izlenen erişkin hastalara kemik mineralizasyon markıkları ve BMD bakılmış, hastaların BMD değerlerinde belirgin azalma tesbit edilmiş ve BMD değerleri ile idrar DPD değerleri arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir. Yine BMD ile B-ALP arasında negatif korelasyon bulunurken, BMD ile serum Ca ve P arasında korelasyon tesbit

edilmemiştir (78). Bir başka çalışmada renal yetmezlik nedeni ile böbrek transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda kemik mineralizasyon markırları ve BMD bakılmış ve DPD ile BMD arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilirken BMD ile B-ALP ve OC arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir (79).

Yuksek doz glukokortikoid kullanımının fraktür riskini artırdığı bildirilmesine rağmen (31) bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur. Klinikte yürütülen bir başka çalışma nedeni ile 1 yıl takip edilen 6 hastamızda fraktür gelişmedi.

Sonuç olarak steroid tedavisi ile NS'lu çocuklarda kemik mineralizasyonunun olumsuz etkilendiği, kemik yapımının devam ederken kemik yıkımının anlamlı olarak arttığı bulundu.



SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Hastalarımızın tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında ortalama serum Ca değerlerinde tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı azalma tesbit edildi.
- 2) Serum P ve PTH seviyelerinde tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası ve tedavinin 12. haftasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.
- 3) Kemik yapım markırlarından T-ALP ve B-ALP'nin tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında arttığı tesbit edildi.
- 4) Kemik yapım markırlarından OC'nin, tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tesbit edildi.
- 5) Kemik yıkım markırlarından idrar DPD ve Ca/Cr değerlerinin, tedavi öncesine göre, tedavinin 4. haftasında ve 12. haftasında anlamlı arttığı tesbit edildi.
- 6) Hastaların BMD değerlerinin tedavinin 4. haftasında ve tedavinin 12. haftasında, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı azaldığı tesbit edildi.
- 7) Yüksek doz steroid tedavisinin NS'lu çocuklarda kemik yıkımına neden olduğu, ancak aynı zamanda bu hastalarda kemik yapımının devam ettiği sonucuna varıldı.
- 8) Glukokortikoid osteoporozunda en iyi tedavi glukokortikoid dozunu en düşük değere indirmek veya tamamen kesmektir. Ancak primer hastalığın kontrolü açısından bu mümkün değildir. Bu nedenle glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce hastalar osteoporoz riski açısından değerlendirilmeli, koruyucu önlemler alınmalı, ve 3 ay ve daha fazla süre ile glukokortikoid tedavisi gereken tüm hastalara kemik mineral markırları bakılmalı, kemik mineral dansitesi ölçülmeli ve osteoporoz riski açısından değerlendirilmelidir.
- 9) Bu hastaların daha uzun süre takip edilerek kırık riskinin belirlendiği ve uzun dönemde glukokortikoidlerin etkilerinin geriye dönüp dönmediği veya ne kadarının geriye döndüğü konusu tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ferundlich M, Bourgoigne JJ, Zileruelo G, et al. Bone modulating factors in nephrotic children with normal glomerular filtrasyon rate. *Pediatrics* 1985;76:280-285
2. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kid Dis* 2003;41:1163-1169
3. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolizm in glucocorticoid induced osteopenia. *Clin Invest* 1979;64: 655-665
4. Mazanec DJ, Grisanti JM. Drug induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med* 1989;56:297-303
5. Boling EP, Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004;29;1-12.
6. Bergstein JM. Conditions particularly associated with proteinuria. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Pennsylvania. WB Saunders Company, 2000: 1590-1596
7. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB: Low – dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-968
8. Oral A. Osteoporozda patofizyoloji. Kutsal YG. *Modern tıp seminerleri: 19, Osteoporoz*, Ankara, Güneş kitabevi, 2001:28-44
9. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patiens. *Calcif Tissue Int* 2002;70:384-889
10. Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;12:167
11. Karcic E, Karcic AA, Naganathan V, Sambrook P; et al. Osteoporosis and fracture risk prevention in long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:1780
12. Cooper C. Aihie A: Osteoporosis : recent advances in pthogenesis and treatment. *QJM* 1994;67:203-209
13. Sonel B, Dinçer G. Çocuklarda osteoporoz. Kutsal YG. *Modern tıp seminerleri: 19, Osteoporoz*, Ankara, Güneş kitabevi, 2001:164-170
14. Sindel D. Sekonder osteoporoz. Kutsal YG. *Modern tıp seminerleri: 19, Osteoporoz*. Ankara: Güneş kitabevi, 2001:66-81

15. Friedman AL. Böbrek hastalıkları. In: Behrman RE, Kliegmen RM. Nelson Essentials of Pediatrics. Çeviri: Tuzcu M, Tuzcu S. Nelson Essentials of Pediatrics Türkçesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 2001:634-636
16. Clark AG, Barratt TM. Steroid – responsive nephrotic syndrome. In Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology. Pennsylvania, Lippincott Williams & Wilkins 1999: 731-743
17. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629-639
18. Hodson EM. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. Pediatr Drugs 2003; 5: 335-349
19. Gür güven A. Çocuklarda nefrotik sendrom ve tedavisi. Antalya, Türk Böbrek Vakfı, 1996:1-44
20. Şirin A, Emre S. Glomerul Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2002;1181-1188
21. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe Taş kitapçılık, 2002;1221-1251
22. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. China: Churchill Livingstone, 1999: 417-426
23. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of adrenocortical Hormones. In. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001:1650-1674
24. Kaiser H, Kley HK. Cortisonderivate in Klinik und Praxis. Çeviri: Doğan SY. Kortison tedavisi. Ankara: Başkent ofset. 1993:81-85
25. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. İçinde, Kutsal YG. Modern tıp seminerleri: 19, Osteoporoz, Ankara, Güneş kitabevi, 2001:1-5
26. Hougardy DMC, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CTC. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? J Clin Pharm Ther 2000;25:227-234
27. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Horm Res 2003;60:77-79
28. Fujita T, Satomura A, Hidaka M, Ohsawa I, Endo M, Ohi H. Acute alteration in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephrotic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy. Calcif Tissue Int 2000;66:195-199

29. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364
30. Fine JB, Fine RM. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Inter J Dermatol*, 1998;37:343-349
31. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporosis Int* 2004; 15:323-328
32. Hodgson SF. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:95-111.
33. 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;55:1912-1919
34. Rackoff PJ, Rosen CJ. Pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Drugs & Aging* 1998; 12: 477-484
35. Kuroda M, Sasamura H, Shimizu R, et al. Glucocorticoid regulation of proteoglycan synthesis in mesangial cells. *Kidney Int* 2002;62:780-789
36. Hahn TJ, Halstead LR, Strates B, Imbimbo B, Baran DT. Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int.* 1980;31:109-115
37. Dong F, Ren J. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in nephrotic syndrome children on glucocorticoid. *Pharmacol Res* 2003;48:319-323
38. Delaney AM, Dong Y, Canalis E. Mechanism of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem* 1994; 56: 295-302
39. Saag KG, Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2003;32;135-157.
40. Farrington K, Newman SP, Varghese Z and Moorhead JF. Dissociation between calcium and phosphate absorption in nephrotic syndrome. *Clin sci* 1983; 65: 437-440
41. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney int* 1988;33:1184-1202
42. Grymonprez A, Proesman W, Dyck MW, et al. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:278-281
43. Chan YL, Mason RS, Parmentier M, et al. Vitamin D metabolism in nephrotic rats. *Kidney Int* 1983;24:336-341

44. Yonemura K, Hishida A, Kimura M, Watanabe T, Kumagai H. Prednisolone induces an increase in serum calcium concentration: possible involvement of the kidney, the bone, and the intestine. *Calcif Tissue Int* 1999; 65; 267-271
45. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endokrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-323
46. Peel N, Eastell R: Measurement of bone mass and turnover . *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993 ;7:479-498.
47. Garnero P, Delmas PD. Assesment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1046-1053
48. Farley J. Skeletal alkaline phophatase activity in serum. *Clin Chem* 1995;41:1551-1553
49. Garnero P, Delmas PD. Bone markers. *Bailliére's Clin Rheumatol* 1997; 11:519-527
50. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313:95-105
51. Peichl P et all. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clin Biochem* 2001;34: 131-139
52. Ohishi T, Kushida K, Takahashi M, et all. Urinary bone resorption markers in patients with metabolic bone disorders. *Bone* 1994; 15:15-20
53. Ataman Ş. Kemik döngüsü ve biokimyasal faktörler. Kutsal YG. Modern tıp seminerleri: 19, Osteoporoz. Ankara: Güneş kitabevi 2001:57-65
54. Seibel MJ, Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2003;32;83-113
55. Robins SP, Duncan A, Wilson N, Ewans BJ. Standardization of pyridinium crooslinks, pyridinoline and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem* 1996; 42:1621-1626
56. Güven Z. Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Kutsal YG. Modern tıp seminerleri:19, Osteoporoz. Ankara: Güneş kitabevi 2001:107-123
57. Demir M, Özmen Ö, Uslu İ. Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine ^{99m}Tc tüm vücut kemik aktivitesinin etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2000;31:196-201
58. Francis RM. Management of established osteoporosis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:95-99.

59. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1084-1093
60. Anderson SC, Cockayne S. *Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. United States of America 1993:526
61. Nishioka T, Kurayama H, Yasuda T, Udagawa J, Matsumura C, Niimi H. *J Pediatr* 1991;118:703-707
62. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal Women with autoimmune disease. *Autoimmun rev* 2003;2:224-228
63. Robinson RJ, Iqbal SJ, Wolfe R, Patel K, Abrams K, Mayberry JF. The effect of rectally administered steroids on bone turnover: a comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:213-217
64. Oliveri B, Gregoria SD, Parisi MS, Solis F, Mautalen C. Is ultrasound of bone relevant for corticosteroid treated patients? A comparative study with bone densitometry measured by DEXA. *Joint Bone Spine* 2002; 70:46-51
65. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Systemic bioactivity of oral prednisolone and Nebulized Budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998;114:1022-1027
66. Malluche HH, goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1979;63:494-500
67. Eastell R, Reid DM, Compston J et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-292
68. Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M et al. Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:496-500
69. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:382-386
70. Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: correlations with biochemical and histomorphometric findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1146-1151

71. Wong MM, Rao LG, Ly H et al. Long-term effects of physiologic concentrations of dexamethasone on human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1990;5:803-813 (abstract).
72. Iwasaki T. Effect of glucocorticoids on bone Gla protein values-BGP as good marker of osteoporosis. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:310-316 (abstract)
73. Chlebna-Sokol D, Kozlowski J, Jakubowska E, Spadlo A, Rusinska A, Bodalski J. Bone mineralization and calcium/phosphate metabolism in children with nephrotic syndrome. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000;46:228-230 (abstract).
74. Girgis R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3926-3929
75. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:418-422
76. Dolan AL, Koshy E, Waker M, Goble CM. Access to bone densitometry increases general practitioners prescribing for osteoporosis in steroid treated patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:183-186
77. McLaughlin F, Mackintosh J, Hayes BP, et al. Glucocorticoid osteopenia in the mouse as assessed by histomorphometry, microcomputed tomography, and biochemical markers. *Bone* 2002;30:924-930
78. Ha SK, Park CH, Seo JK, et al. Studies on bone markers and bone mineral density in patients with chronic renal failure. *Yonsei Med J* 1996;37:350-356
79. Malyzsko J, Wolczynski S, Malyzsko JS, Konstantynowicz J, Kaczmarski M, Mysliwiec M. Correlations of new markers of bone formation and resorption in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:1351-1354

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA STEROİD TEDAVİSİNİN KEMİK
TURN-OVER'İ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ganime Ayar

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 25/05/1999

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09/07/2004

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09/07/2004

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Celalettin Koşan

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nuri Bakan

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Naci Ceviz

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Celalettin Koşan

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Yakup Kumtepe

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu

Temmuz 2004
ERZURUM