

Juvenil Renal Osteodistrofi

Necmiye TÜMER *

Kronik böbrek hastalıklarının seyrinde iskelet bozuklukları ilk kez 1883 yılında Lucas tarafından tanımlanmıştır (18). Renal osteodistrofi (ROD) terimi kronik glomeruler ve tubuler yetersizlikler sonucu gelişen tüm kemik lezyonlarını belirlemede kullanılır. Kemikteki lezyonlar: Osteoporos (kemik yoğunluğunda azalma), rikets-osteomalasi (kemik dokusunun yetersiz mineralizasyonu), osteitis fibroza (subperiostal resorpsiyonla birlikte korteksin incelmesi-hiperparatroidik kemik hastalığı), osteosklerozis den (kemik yoğunluğunda artma) oluşmaktadır (1,2,6,9,18,24,25,26).

Çocukluk evresinde kemik yapun-yıkım hızının daha süratli oluşu nedeni ile, renal osteodistrofiye, erişkinlere oranla daha sık rastlanmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) çocuklarda % 41-57'e varan oranlarda renal osteodistrofi bildirilmektedir. Kimi çalışmalarda bu oran % 79'a dek yükselmektedir (14). Osteodistrofinin derecesi, hastalığın primer nedeni, süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Örneğin; kronik pyeonefrite bağlı yetmezliklerde osteodistrofi daha erken ortaya çıkmaktadır (1,2, 6, 9,18, 21, 24, 29,14).

Azomatik osteodistrofinin patogenezi kompleksdir. Primer fonksiyonel bozukluk defektif mineralizasyondur. Kemik lezyonlarından sorumlu üç önemli faktör vardır.

1. Üremik hastalarda böbreklerde yetersiz 1.25 (OH)₂D₃ yapımı sonucu barsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) absorpsiyonunun azalması ve sonuçta gelişen hipokalsemi.

2. Glomerular filtrasyon hızının (G.F.H.) azalması sonucu gelişen fosfat retansiyonu,

3. Hipokalsemi, yetersiz 1.25 (OH)₂D₃ ve hiperfosfatemiyeye (ileri evre böbrek yetmezliklerinde) yanıt olarak gelişen sekonder hiperparatroidizm.

Bu üç ana nedenin yanı sıra, parathormonun (PTH) kalsemik etkisine iskelet direnci, metabolik

asidoz, üremik toksinlerin sellüler biyokimyasal mekanizmalara etkisi, parathormonun degradasyonunda azalmada defektif mineralizasyondan sorumludur. Vitamin D (Vit.D) yetersizliğinde kemik dokusu kollagen fibrillerin normal konfigürasyonunda bozulmaktadır (1, 2, 8, 9, 10, 11, 18, 21, 24, 25, 26, 29). (Şekil - 1).

İz elementlerin (Alüminyum, fluoride) kemik dokusunda birikmeside defektif mineralizasyona ve kollagen yapımında bozukluğa neden olmaktadır. Dializ sırasında gelişen, dializ kemik hastalığı ya da dializ osteomalasisi, dializ sıvısında bulunan alüminyumun kemik dokusunda birikmesi sonucu oluşmaktadır. Bu hastalarda serum PTH ve serum Ca düzeyleri normal sınırlardadır.

Aluminium osteomalasisi, P'un barsaktan absorpsiyonunu engellemek için kronik biçimde kullanılan oral aluminium preparatlarla bağlı olarak da gelişmektedir. Aluminiumun kemik dokusunda birikme nedeni, aluminium intestinal permeabilitesinde artma ya da kemik matriksinde var olan bozukluğun, aluminiumun birikmesine neden olmasıdır (5, 6, 7, 9,11, 12,21).

Tablo - I'de böbrek yetmezliğinde Ca homeostasında değişikliğe ve kemik hastalığına neden olan durumlar toplu olarak gösterilmektedir.

KLİNİK

ROD'nin klinik bulguları, böbrek hastalığının süresine, Ca, P, Vit. D ve parathormon metabolizmasındaki bozukluğun derecesine göre değişiklik gösterir.

Üremik çocukların yaklaşık 2/3'ünün boyları % 3 percentilin altındadır. Böbrek hastalığının başlangıcı geç olduğunda kraniotabes ve fontanel kapanmasında gecikme, raşitik Rosari ve Harrison olduğundan daha az sıklıkta görülür. El ve ayak bileklerinde genişleme başlangıç belirtisi olabilir. Ekstremitelerde deformiteleri örneğin; çarpık ayak, çarpık diz (genu

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı.

Tablo – I

K.B.Y.'de Ca Homeostasında Değişikliğe ve Kemik Hastalığına Neden Olan Durumlar

- A. Hipokalsemi ve Sekonder Hiperparatiroidizm:
1. Fosfat retansiyonu
 2. Vit. D'nin bioaktivasyonunda değişiklik
 3. PTH'a iskelet direnci
 4. PTH degradasyonunda azalma
- B. Kemikğin Detektif mineralizasyonu:
1. Anormal kallogen sentezi (olasılıkla Vit.D'ye bağlı)
 2. Anormal kristal büyüme ve olgunlaşma.
 3. Kemikte magnezyum ve fosfat birikmesi
 4. Kemikğin karbonat içeriğinde azalma.
- C. Değişken ve Roller Kesin Olmayan Faktörler:
1. Heparin alımı
 2. Asidoz
 3. Fosfat yetersizliği
 4. Kemikte iz elementlerin (fluoride, aluminium) birikmesi.
 5. Tedaviye bağlı;
 - a) Antikonvulsan ilaçlar
 - b) Paratroidektomi
 - c) Vit. D
 - d) Dializat Ca, Mg vs.

Kaynak 9'dan alınmıştır.

valgul, genu varum) olağandır. Metafizial kırıklara ve femur, humerus, diz, kalça ve ayak bileği epifiz kaymalarına eğilim fazladır.

Ağır vakalarda kemik ağrıları, adale zayıflığı gelişir. Kemik ağrıları generalize ya da sıklıkla lokalizedir (sırt, kalça ve kaburgalarda). Ağrı pozisyonunda ani değişikliklerle artar. Epifiz kaymaları, koks, vara ve myopatiler ve adale zayıflığı nedeni ile ördekvari yürüyüş görülebilir. Diş gelişmesi bozuktur.

Hiperparatiroidili hastalarda deride kaşıntı, kırmızı göz sendromu, kornea! kalsifikasyon oluşur. Vasküler ve kemik dışı tümoral kalsifikasyonlar çocuklarda sık görülmez (1, 2, 3, 6, 9,10,14,18, 21, 24,25,26,29).

BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

ROD kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde GFH'ı 45-50 ml/dk/1.73 m² ya da daha düşük düzeylerde görülebilmektedir.

İzlenen biokimyasal değişiklikler Ca, P, Vit. D ve parathormonla ilgilidir. Üremik hastalarda Ca malabsorbsiyonu aktift. D metabolit malabsorbsiyonu aktif Vit. D metabolitinin yetersiz yapımı sonucudur ve 2 mg/100 ml. gibi serum kreatinin düzeylerinde bile gösterilmiştir. Besi ile yetersiz Ca alımı, yetersiz intestinal absorpsiyon, hiperfosfatemi, kemikğin PTH'nun kaisemik etkisine direnç

göstermesi hipokalsemiye neden olmaktadır. Üremi- nin evresi ile ilgili olarak serum Ca düzeyleri normal, düşük ya da yüksek olabilir. İdrarda Ca düzeyleri azalmıştır ve çoğunlukla 0.5 mg/kg/24 saatden azdır. Düşük Ca düzeylerine rağmen tetani ve konvülsiyonlar nadirdir, ancak alkali tedavi ile ortaya çıkabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde serum P düzeyleri GFH normalin % 25'ine inince yükselmektedir. Hastaların çoğunda 6 mg/100 ml'den çoktur. Kimi kez 18 mg/100 ml'ye dek yükselmektedir. Serum P düzeyinde artma, serum Ca düzeyinde azalmaya ve sekonder hiperparatroidisme neden olmaktadır.

Serum alkalin fosfatez düzeyi artmaktadır. Normalin 2-6 katı yükselebilir. Kemik yapımının hızlandığı durumlarda, yıkımın ve yapımının birlikte arttığı durumlarda kemik kökenli alkalin fosfataz düzeyleri yükselmektedir. Serum alkalin fosfataz ve parathormon düzeyleri ile kemik resorpsiyonu ve osteitis fibroza arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır.

BUN ve serum kreatinin düzeyleri yükselmiş, HC₀ düzeyi azalmıştır.

Serum parathormon düzeyleri yüksektir, özellikle karboksil terminal fragmanı yükselmiştir. GFH'ı 80 ml/dk/1.73 m² altına düşünce PTH düzeyi yükselmeye başlar. (1, 2, 6, 8,9, 18, 24, 25, 26, 29).

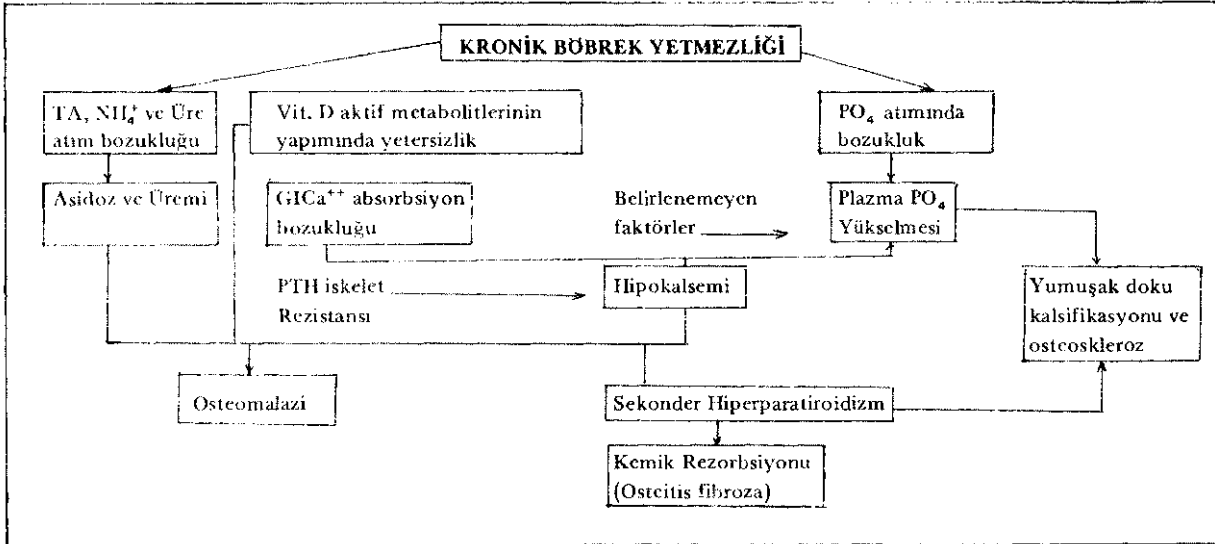
1.25 (OH)₂D₃ böbrekte yapımı ve plazma düzeyi, fonksiyon gören renal kitle ile doğrudan ilgilidir. GFH 40-50 ml/dk/1.73 m² altına düştüğünde, plazma 1.25 (OH)₂D₃ düzeyi de azalmaya başlar. Plazma 25 hidroksivitamin D₃ düzeyi ise normal sınırlarda sürer. Plazma 24, 25 dihidroksi vitamin düzeyi de 1.25 (OH)₂D₃ gibi GFH'ı ile korelasyon gösterir. Hastalar son evre böbrek yetmezliğine girdiklerinde bu metabolitlerin tüm yetersizlikleri gelişir. Böbrek yetmezliğinde 24, 25 ve 1.25 dihidroksi vitamin D₃ arasında normal dönüşümlü ilişkide kaybolur (4,5,21,22).

ROD'de serum ve idrar hidrosiprolin düzeyleri yükselmektedir (1,10,11,18, 21, 25).

RADYOLOJİK VE HİSTOLOJİK BULGULAR

ROD, radyolojik ve klinik bulguların gözlenmediği erken evrelerde kemik biyopsilerinin histolojik ve kantitatif incelenmeleri ile tanınabilmektedir. Kemik dokusunun histolojik incelemelerinde 3 örnek gözlenebilmektedir: 1. Osteomalasi: Osteodde artma ve osteoidin mineralizasyon hızında defekt ile karakterizedir. 2. Osteitis fibroza, aşırı PTH etkisini aksettirir ve endosteal fibrozis ve osteoklast resorpsiyon yüzeyinde artma ile karakterizedir. 3. Osteomalasi ve osteitis fibrozanın karma bulguları birlikte bulunmaktadır (16,17, 20, 21, 23).

Photon absorptometri ve kantitatif kemik histo-



Şekil-1. Renal Osteodistrofi Patogenesi

morfometri gibi yeni tekniklerle kemik dokusunun mineral içeriği değerlendirilebilmektedir (9, 14, 20, 21).

Radyolojik incelemelerde: Osteoporozda kemik yoğunluğunda azalma izlenir. Osteomalasinin radyolojik bulguları; kemik yoğunluğunda azalma, kaba trabeküler yapı ve korteks, deformiteler, distal femur, proksimal ve distal tibia, distal radial ve ulnar metafizlerde epifiz plağında harabiyet, genişleme ve çanaklaşmadır (Şekil -1,2).

Osteitis fibrozada röntgende korteksin incelenmesi, parçalanması ile birlikte subperiostal rezorpsiyon görülür. Subperiostal rezorpsiyon, hiperparatiroidizm için çok olağan bir radyolojik bulgudur. Genellikle orta falanklarda (özellikle 2.3. parmak orta falanklarının radyal yüzlerinde), klavikuların distal yüzlerinde, humerusun üst iç yüzünde, tibianın üst iç yanında, femur başı altında, kalkaneusun arka ve iç yüzünde ve kaburgaların üst yüzlerinde görülür.

Osteosklerozda (çocuklarda nadirdir, görülmez) kemikte kortekste bandlar biçiminde yoğunluk artımı görülür. Kemik sklerotik ve daha opaktır. Özellikle vertebral cisimlerde izlenir (1, 2, 8, 9,10,11,14, 18, 24,25,26).

TEDAVİ

Tedavide amaç; 1. Kan Ca ve P düzeylerini normal sınırlara yakın sürdürmek, 2. Paratiroid hiperplasinin gelişmesini önlemek, sekonder hiperparatiroidizm gelişen hastalarda serum PTH sekresyonunu baskılamak, 3. İskeletteki bozuklukları gidermek, 4. İskelet dışı Ca toplanmalarını önlemek ya da tedavi etmek, 5. Metabolik asidozu tedavi etmektir (1, 2, 9, 21,25,29).

Serum P düzeyinin kontrolü için diyetle P alımı kısıtlanır. Tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda P bulunduğu diyetle yeterli kısıtlama sağlanamamaktadır. Serum üre düzeyi 100 mgZdl'yi geçince uygulanan diyetle protein kısıtlaması (0.5-1 gr/kg/24 saat) bir dereceye kadar P alımını azaltmaktadır. Fosforun barsaktan absorpsiyonunu önlemek için ağız yolu ile alüminyum hidroksit ya da alüminyum karbonat (1-2 gr/gün) verilmelidir. Tedavi serum P düzeyini 4.5-6 mg/dl arasında tutacak dozda sürdürülmelidir (1,2,9,21,25,29).

Üremik hastalarda Ca alımı iştahsızlık ve protein kısıtlaması nedeni ile 300-500 mg/gün arasında değişir. Bu nedenle diyetle yeterli Ca alımı sağlanmalıdır. Ayrıca ağız yolu ile 0.5-2 gr/gün elementer Ca bağlanmalıdır.

Kalsiyum tuzlarının içerdiği elementer kalsiyum miktarı şöyledir:

Ca glukonat	% 9
Ca laktat	% 13
Ca karbonat	% 40

1 gr elementer Ca verebilmek için, 8 gr Ca laktat vermek gerekir. Kimi kez 2-3 gr'a ihtiyaç duyulur. Ca glukonat oral yolla alındığında diyare yapar, bu nedenle kullanılmaz. Kalsiyum uygulanmasında P düzeyi kontrol edildikten sonra başlanmalıdır. Dializat Ca yoğunluğunda 6.0-6.5 mg/dl. (3.0-3.25 mEq/Lt) de sürdürülmelidir (1, 2, 9, 21, 25, 29).

Renal osteodistrofide Vit. D tedavisinin amacı. 1. İntestinal Ca ve P absorpsiyonu arttırmak, 2. İskeletin PTH'a yanıtını normale döndürmek, 3. Sekonder hiperparatiroidismi baskılamak, 4. Osteodin normal mineralizasyonunu sağlamaktır.



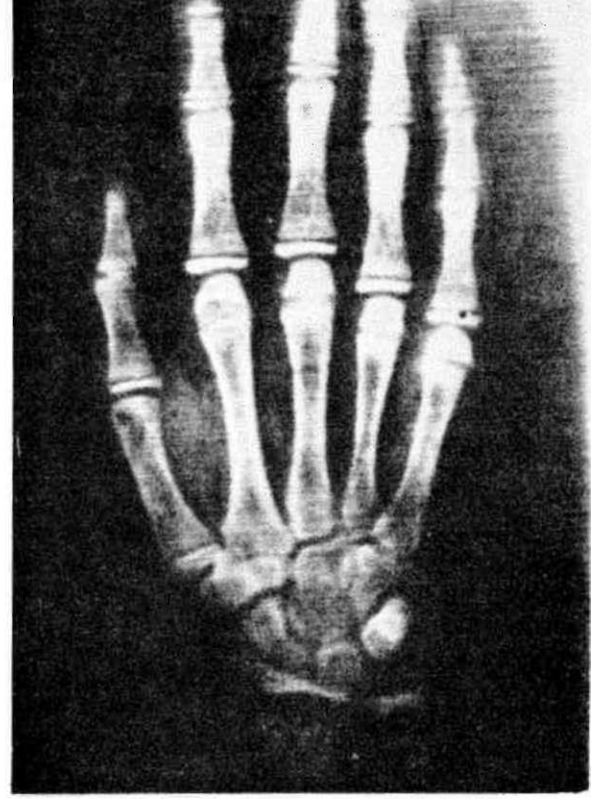
Şekil-2. Z.D. 13 yaşında (KBY + CROD tanısı ile kliniğimizin nefroloji bölümünde izlenen hastanın el-bilek grafisi).

Vitamin D tedavisi serum P düzeyi kontrol edildikten sonra başlanmalıdır (9, 21).

Vit. D₂-D₃: Vit. D'nin farmakolojik dozları etkilidir (25.000 - 75.000 U/gün). Bu dozlarda vit. D, serum Ca düzeyini yükseltir ve PTH düzeyini baskılar. Tedavi dozu serum ve idrar Ca düzeyleri kontrol edilerek ayarlanır ve sürdürülür. Vit. D adipoz dokuda depolandığından, uzun süre seruma verilerek 25 (OH) D₃'e dönüşüp, intoksikasyon belirtilerini (hiperkalsemi, hiperkalsüri, yumuşak doku kalsifikasyonu) sürdürür (1, 4, 8, 9,10,11,18,19, 21, 24, 25, 28,29).

DHT (dihidrotakisterol) Ergosterolun iirradiasyonu sonucu oluşan sentetik bir üründür. Karaciğerde 25 hidroksilasyona uğradıktan sonra, 25-hidroksi DHT'e dönüşür ve böbrekte metabolize edilmeden, biyolojik olarak aktif hale gelir. DHT yarılama ömrü Vit. D'den daha kısadır. Bu nedenle, ancak çok yüksek dozlarda verildiğinde hiperkalsemi oluşturabilir. Günlük tedavi dozu 0.05-0.5 mg'dır. Juvenil renal osteodistrofide en sık kullanılan Vit. D metabolitidir (9,13, 19,21,27).

1.25 (OH)₂D₃: Vit. D'nin ek aktif metabolitidir. Hiçbir değişikliğe uğramadan etkilidir. Günlük tedavi dozu 0.25-1.0 ugr'dır.



Şekil-3. G.D. 12 yaşında (KBY + CROD tanısı ile kliniğimizin nefroloji bölümünde izlenen hastanın el-bilek grafisi)

1 Alfa-hidroksi Vit. D₃: Karaciğerde 25-hidroksilasyona uğradıktan sonra aktivite kazanır, günlük tedavi dozu 0.50-2.0 ugr'dır.

1.25-dihidroksi Vit. D₃ ve 1-hidroksi vitamin D₃ yarılama ömürlerinin kısa olmaları, kesilince vücuttan çabuk itrah edilmeleri ve küçük dozlarda etkili olmaları nedeni ile çok avantajlıdır. Bu metabolitler intestinal Ca absorpsiyonunu artırır, serum Ca düzeyini yükseltir. Rikets ve osteitis fibrozada radyolojik iyileşme oluşturur, serum alkalin fosfataz ve PTH düzeylerini azaltır. Normal plazma 25 ve 24, 25-dihidroksi vitamin D₃ varlığında kemik mineralizasyonda düzeltme oluşturabilmektedirler (3, 5, 9, 13, 14, 19, 20,21, 22,23).

25 (OH) D₃: Vit. D'ye göre 2-3 kez daha aktiftir ve yanlama ömrü daha kısadır. Osteomalasinin tedavisinde 1.25 (OH)₂ D₃'e oranla daha etkilidir. Tedavi dozu 25-200 ugr/gündür. Bu dozda verildiğinde, serum Ca düzeyini yükseltir ve raşitik röntgen bulgularını düzeltir (9,15,19, 21).

24-25 (OH)₂ D₃: Tek başına kullanıldığında faydalı bir etkisi görülmemektedir. Kimi araştırmacılar kemik yapımını stimüle ettiğini ve DHT ve 1.25 (OH)₂D₃ ile birlikte verildiğinde, kemik mineralizasyonunda iyileşme oluşturduğunu bildirmektedirler.

Serum Ca düzeyinde düşmeye neden olduğundan, DHT ve 1.25 (OH)₂D, un hiperkalsemi oluşturmalarını önlemekte ve bu metabolitlere toleransı arttırmaktadır (5,9, 21, 27).

Metabolik asidozun tedavisi: Protein kısıtlaması ile H⁺ yapımı da kısıtlanmış olur. Ayrıca alkali solüsyonu verilerek metabolik asidoz tedavi edilir. Kullanılan alkali solüsyonları, sodyum bikarbonat, sodyum laktat ve sodyum sitratdır. Bizim tercih ettiğimiz alkali;

- Na citrate **100** gr.
- K citrate **100** gr.
- Eau distile **0 S 1000** ml
- 1** ml = **2** mEq bikarbonat

Öteki tedaviler: Dializat mg yoğunluğunu hiper-magnesemi oluşturmayacak düzeylerde tutmak (1.4 mEq/Lt) Fluoride ve aluminiumu elimine etmek için dializati hazırlamada sıvı tedavisi kullanmak. Gereksiz barbiturat, phenytoin ve benzer etkili ilaçlar kullanmamak. Asid-baz dengesinin normal sınırlarda sürmesini sağlamaktır (9,21).

Sekonder hiperparatiroidinin belirgin bulguları (Subperiostal erosion ve serum PTH düzeylerinde önemli derecede artma) geliştiğinde, ayrıca sürekli hiperkalsemi ve yüksek serum Ca x P varlığında ve ilerleyici ve semptomatik iskelet dışı kalsifikasyonlar saptandığında paratroidektomi endikasyonu doğmaktadır (9,21).

KAYNAKLAR

1. Beak- MG et al.: Renal osteodystrophy. *Pediatr. Clin. North Am.* 23: 873, 1976.
2. Chan JCM: Renal osteodystrophy in children: Progress in its management. *Clin. Pediatr.* 15: 996, 1976.
3. Chan JCM, MB Kodroff, DM Landwehr: Effects of 1.25 dihydroxy-vitamin D₃ on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. *Pediatrics* 68: 559, 1981.
4. Chesncy RW, AT Hamstra, et al.: Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal diseases. *Kidney Int.* 21: 65, 1982.
5. Christiansen C. ve Ark.: Mineral metabolism in chronic renal failure with special reference to serum concentrations of 1.25 (OH)₂D₃ and 24.25 (OH)₂D₃. *Clin. Nephrol.* 13: 18, 1981.
6. Coburn JVV: Renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 17: 677, 1980.
7. Coburn JW, et al.: Defective skeletal mineralization in uremia without relation to vitamin D, serum Ca or P. *Kidney Int.* 12: 455, 1977 (abst.).
8. Coburn JW, DL Hartenbower, AS Brickman: Advances in vitamin D metabolism as they pertain to chronic renal disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1283, 1978.
9. Cohen JJ, JT Harrington, JP Kassirer: Renal osteodystrophy (Nephrology Forum) *Kidney Int.* 17: 677, 1980.
10. Favus MR: Vitamin D physiology and some aspects of the vitamin D endocrine system. *Med. Clin. North Am.* 62: 1291, 1978.
11. Hanley DA, LM Sherwood: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathophysiology and treatment. *Med. Clin. North Am.* 62: 1319, 1978.
12. Hodsman AB, et al.: Bone aluminium in osteomalacic renal osteodystrophy, correlation with excess osteoid. *Kidney Int.* 19: 127, 1981 (abs.).
13. Hodson EM, RA Evans: Treatment of childhood renal osteodystrophy with calcitriol or ergocalciferol. *Clin. Nephrol.* 24: 192, 1985.
14. Hsu AC ve ark.: Renal osteodystrophy in children with chronic renal failure: An unexpectedly common and incapacitating complication. *Pediatrics* 70: 742, 1982.
15. Langman CG, AT Muzar: 25 hydroxy vitamin D₃ (calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: Beneficial effect of linear growth velocity. *J. Pediatr.* 100: 815, 1982.
16. Latorzeff S, et al.: Quantitative study of bone biopsy in 81 uremic patients. *Kidney Int.* 9: 522, 1976 (abs.).
17. Malluche HH, et al.: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int.* 9: 355, 1976.
18. Mankin HJ: Rickets, osteomalacia and renal osteodystrophy. Part II, *J. Bone Joint Surg.* 56: 352, 1974.
19. Massry SG: Requirements of vitamin D metabolites in patients with renal disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 1530, 1980.
20. Norman ME, et al.: Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J. Pediatr.* 97: 226, 1980.
21. Norman ME: Vitamin D in bone disease. *Ped. Clin. North Am.* 29: 947-960, 1982.
22. Portale AA, et al.: Reduced plasma concentration of 1.25 dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int.* 21: 627, 1982.
23. Robitaille P, et al: Renal osteodystrophy in children treated with 1.25 dihydrocholecalciferol (1.25 (OH)₂D₃). Histologic bone studies. *Acta, Pediatr. Scand.* 73: 315, 1984.
24. Royer P, et al.: Renal osteopathy. *Pediatric Nephrology* WB Saunders Co., p: 395, Phil-London-Toronto 1974.
25. Rubin MI, TM Baratt: *Pediatric Nephrology*, The Williams and Wilkins Co, Baltimore p: 740, 1975.
26. Stanbury SW: Bone disease in uremia. *Am. J. Med.* 44: 714, 1968.
27. Steenvoorde R Van Diemen, et al.: Treatment of renal osteodystrophy in children dihydroxyvitamin D₃ and 24.25 dihydroxyvitamin D₃. *Clin. Neph.* 24: 292, 1985.
28. Teitelbaum SL: Morphological effects of vitamin D and its analogs on bone. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1300, 1976.
29. Vaughan VC, RJ McKay, WE Nelson: *Textbook of Pediatrics*, WB Saunders Co. Phila-London-Toronto, p: 1661, 1983.