

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kortikosteroidler antienflamatuvar, antialerjik, immünesupresif ve hemen her organ üzerindeki etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaç grubudur. Kortikosteroidlerin bütün sistemler üzerine bilinen ve ispatlanmış birçok etkisi bulunmaktadır (1). Sistemik kortikosteroidlerin hiperkalsiüri (HK) ile ilgili etki mekanizması için tübüler geri emilimi önleme ve kemik rezorbsiyonuna neden olma gibi değişik varsayımlar vardır (2,3,4). Son yıllarda kullanılmaya başlanmış olan inhale kortikosteroidlerin idrarda kalsiyum (Ca) atılımına olan etkilerine yönelik az sayıda çalışma olsa da etkileri tam olarak bilinmemektedir.

İdrarda günlük olarak 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde Ca atılması veya tek idrar Ca atılımının kreatinin atılımına oranının (idrarda Ca/Cr) 0,21-0,24'ün (0,60-0,74 mmol/mmol) üstünde olması HK olarak tanımlanmaktadır (2,4,5). Hiperkalsiüri çocuklarda hematüri, sık yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, dizüri, yineleyen karın ve yan ağrısı, osteopeni, idrar inkontinansı ve enürezis gibi semptomlara neden olabilmektedir. Ayrıca Ca, paratiroid hormon (PTH), vitamin D ve kalsitonin metabolizmasını, kemik büyümesini etkiler ve üriner sistem taşı gelişme riskini artırır. Bu belirtilen yakınmalar ve hastalıklara neden olmasından dolayı HK'nin tanı ve tedavisi önemlidir (2-4,6).

Nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite, kortikosteroidlerin uzun dönem ve yüksek dozda sıkça kullanıldığı ve çocukluk çağında sık görülen hastalıklardır (7,8,9).

Nefrotik sendrom glomerüler kapiller geçirgenlik artışına bağlı proteinüri, hipalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile belirlenen birçok böbrek hastalığından oluşan tablodur (7). Patogenezinde, T-lenfositlerdeki fonksiyon bozukluğuna bağlı sitokinlerde değişiklik nedeniyle glomerüler kapiller membranda negatif yüklü glikoprotein kaybı bulunmaktadır. Tedavide esas ilaç, antienflamatuvar etkisi nedeniyle bir kortikosteroid olan ve genellikle ağız yoluyla kullanılan prednizolondur (8,10,11).

Bronş hiperreaktivitesi, solunum yollarının uyaranlara yanıtında artış olarak tanımlanmaktadır (12). Astım hava yollarının kronik yangısı sonucu bronş hiperreaktivitesi, öksürük, nefes darlığı, göğüste baskı hissi, hışıltı atakları ve geriye dönüşümlü hava yolu tıkanıklığının gözleendiği bir hastalıktır (13). Bronşial hiperreaktivitenin uzun dönem tedavisinde temel ilaçlardan birisi hava yolu yangısını azaltan inhale kortikosteroidlerdir (9).

Bu çalışmada amaç, nefrotik sendrom tanısıyla uzun süre ağızdan yüksek doz kortikosteroid ve bronşial hiperreaktivite tanısıyla uzun süre orta doz inhale kortikosteroid tedavisi almak zorunda olan çocuklarda, kortikosteroidlerin idrarda Ca atılımına etkisinin ve

idrarda Ca atılımına neden olan etkenlerin araştırılması, sonuç olarak inhale veya ağızdan kortikosteroid kullanımının idrar Ca atılımına etkilerinin gösterilmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri nedeniyle sık kullanılan, adrenal korteksten salgılanan, steroid yapılı hormonlar ve sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır (1). Kortikosteroidlerin salınımını adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzenlemektedir (14).

#### Farmakokinetik Özellikleri

Sistemik kortikosteroidler gastrointestinal sistemden tam emilmektedir. Maksimum kan düzeyine 2-8 saatte ulaşırlar. Plazmada yarılanma ömürleri 90-180 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilir ve böbrekten atılırlar. Rifampin ve fenobarbital gibi karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla inaktivasyonları artmakta ve etkinlikleri azalmaktadır (15).

Kortikosteroidlerin %95'i transkörtin, bir kısmı albumine bağlanmaktadır. Transkörtinin kortikosteroidlere karşı çekimi fazla, plazma miktarı ve bağlama kapasitesi azdır. Kortikosteroidler hücrelere basit difüzyonla girmektedir (15,16).

Kortikosteroidler, stresin indüklediği proteinler grubuna giren ısı şok proteini 90 ile birleşik halde bulunan sitoplazma içindeki glukokortikoid reseptörüne bağlanmaktadır. Reseptör aktivasyonu ile ısı şok proteini 90 ayrılır ve hücre çekirdeğinde özel DNA sekansları ile etkileşir. Enzim ve proteinleri kodlayan mRNA üretimi ve hormonal etkiler oluşur (15).

İnhale kortikosteroidlerin sistemik biyoyararlılığı ağızdan ve akciğerden emilmeleri ile olmaktadır. İnhalasyonla büyük kısmı (budesonidde %70) değişmeden dolaşıma alınmaktadır. Akciğer damarlarına alınan kısmı aracı cihaza ve tekniğe bağlı olup kuru toz inhalasyonunda, basınçlı ölçülü doz inhalasyona göre fazladır. İnhalasyonla kortikosteroidlerin karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle yarılanma ömrü (1,5-2 saat) kısadır (17).

#### Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

**1) Glikoz metabolizması:** Kortikosteroidler insüline zıt etki oluşturmaktadırlar. Transaminazları indükleyerek, protein sentezini engelleyerek ve proteolizi artırarak glikoneojenezi artırır. Yağ dokusu hücrelerine glikoz girişini azaltmaktadırlar. Glikojen sentetazı uyararak karaciğerde glikojen üretimi ve depolanmasını artırmaktadırlar (14,15).

**2) Protein Metabolizması:** Kortikosteroidler karaciğer dışındaki dokularda protein sentezini engeller ve çizgili kas ve bağ dokuda protein yıkımını artırır. Çizgili kas ve

karaciğer dışı dokulara aminoasit girişini engellemektedirler. Üre ve amonyak oluşumunu ve idrarla azot kaybını artırmaktadırlar (15).

**3) Lipid Metabolizması:** Lipolizi artırmaktadırlar. Yüksek dozlarda, insülin düzeyini ve iştahı artırarak lipogenik etki yaparlar. Yağın vücutta dağılımını değiştirmektedirler (15).

**4) Antienflamatuvar Etki:** Yangıyı baskılar ve yangının makroskopik ve histolojik belirtilerini önlerler. İntegrin ve adhezyon molekülleri yoluyla yangı hücrelerinin damar dışına göçünü engellerler. Akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, INF- $\gamma$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ ) sentezini engellerler. Makrofaj migrasyon inhibitörü yoluyla makrofajların yangı alanında birikmesini önlerler. Lipokortin-1 aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün sentez ve etkisini engellerler. Yangı hücrelerinin, yangı alanına gelebilmelerini sağlayan fibrinolizi azaltırlar ve lizozom zarlarını sabitleyler. Fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini engelleyerek eikozonoid oluşumunu azaltmaktadırlar (14-16).

**5) Hematopoetik Sistem:** Hemoglobin, eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombositin kemik iliği ve kandaki düzeyini artırmaktadırlar. Polimorfonükleer lökositlerin salınımını artırır, vasküler alandan çıkışını azaltır ve kandaki yarılanma ömrünü uzatırlar. Yeniden dağılımla kanda eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltırlar (14,15).

**6) Santral Sinir Sistemi:** Kortikosteroidler öfori, iştah artması, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz aktivasyonu ve depresyon yapabilir ve konvulziyon eşliğini düşürebilirler. GABA'erjik aşırımı güçlendirerek anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar. Endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önleyerek beyin ödemi azaltmaktadırlar (15).

**7) Böbrekler:** Toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum (Na) ve su emilimini, potasyum (K) ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemik alkaloz yaparlar. Serbest su temizlenmesi ve vücut su dengesi düzenlenmesinde rol oynarlar. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar; böbreklerden su atma kapasitesi düşer ve hemodilüsyon gelişir. Kortikosteroidler, Ca ve ürik asit atılımını artırır (14,15).

**8) Kardiovasküler Sistem:** Su ve tuz tutucu etkisine bağlı olarak hipertansiyon gelişebilmektedir. Kortikosteroidler damar düz kası ve myokardın adrenerjik sinir uyarımına ve damarların adrenalin ve anjiyotensine verdiği cevabı artırır. Kalp debisini ve damar tonusunu artırır. Endotoksin şokunda damar bozukluklarını ortadan kaldırır (15,16).

**9) Kemikler ve kalsiyum metabolizması:** Vitamin D tersi etkileri vardır. Kalsiyumun barsaktan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak paratiroid hormon (PTH)

salınımında ikincil artış yaparlar. Böbrekte fosfatların tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri yaparlar. Kemiklerde protein matriksin sentezini engellerler. Osteoblastik etkinliği azaltıp osteoklastik etkinliği artırırılar. Osteopeniye yol açmaktadırlar (1,15,16).

**10) Büyümenin inhibisyonu:** Uzun süre kullanımda epifizyel kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümei yavaşlatırlar. Günaşırı uygulama, büyüme üzerindeki baskılayıcı etkiyi hafifletmektedir (15).

**11) ACTH baskılanması ve korteks atrofisi.** Kortikosteroidler ACTH salgılanmasını azaltarak, uzun süre kullanımda adrenal korteks atrofisi oluşturmaktadırlar. Bunu önlemek için günaşırı, düşük dozda ve ACTH salgısının en çok uyarıldığı sabah verilmelidir (14,15).

**12) Endokrin Sistem:** Gonadotropin ve tiroid stimüle edici hormon salınımını baskılar ve tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltırlar (15).

**13) Diğer etkileri:** Ciltte atrofi, göz içi basınç artışı ve katarakt oluşturabilirler (1,15).

### **Kortikosteroid İlaç Türleri**

Kortikosteroid ilaç türleri kortizon asetat, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, flumetazon pivalat, flusinolon asetonid, diflukortolon valerat, prednikarbat, holometazon, beklometazon dipropionat, flunisolid, flutikazon propionat, deflazakort ve budesoniddir (15).

Prednizolon kimyaca  $\Delta 1$ -hidrokortizondur. Genellikle tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulama preparatları da vardır. Plazma yarılanma ömrü 3,2 saattir. Maksimum oral dozu 60-80 mg/gün'ü, maksimum intravenöz dozu 1 gr/gün'ü geçmemelidir (15,16).

Budesonid sadece lokal uygulanmaktadır. Astımda ölçülü aerosol ile, dermatolojik lezyonlarda topikal, alerjik rinitte ise burun spreyi formu kullanılmaktadır. Karaciğerde ileri derecede ilk geçiş eliminasyonuna uğradığından lokal uygulama yerinde emilse bile sistemik yan etki potansiyeli düşüktür. Günlük doz 1,2 mg'ı geçmemelidir (1,15).

### ***Kullanım Şekillerine Göre Kortikosteroidler***

**1) Lokal:** Lokal tedavide yan etkiler sistemik tedaviden azdır (1).

**a) Topikal:** Cilde uygulanır. Krem, jel ve losyon formları bulunur. Sistemik yan etkisi azdır. Nadiren sistemik emilime bağlı adrenal aks baskılanması görülebilmektedir (1,15).

**b) İntraartiküler:** Aynı ekleme uygulama aralıklarının altı haftadan uzun olması önerilir, etki süresi en uzun olan ve en etkin kortikosteroid triamsinolon hegzasetoniddir (1).

c) **Nazal:** Nazal kortikosteroidler alerjik rinit tedavisinde kullanılmaktadır (1).

d) **İnhalasyon:** Beklometazon dipropionat, budesonid, flunisolid, flutikazon dipropionat ve mometazon furoat inhalasyon yoluyla verilen kortikosteroidlerdir. Budesonidin düşük dozu 200-400 µg/gün, orta dozu 400-800 µg/gün, yüksek dozu ise 800 µg/gün'ün üstüdür (18,19).

e) **Sistemik:** Sistemik tedavi oral ve intravenöz şekilde uygulanabilir. Adrenal fonksiyon bozukluklarda yerine koyma tedavisi ve endokrin bir bozukluk olmayan hastalıklar olarak iki durumda kullanılmaktadır. Düşük doz tedavi (<5 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon) fizyolojik dozlarda uygulanan tedavidir. Günlük tedavi (5-20 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon) ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra yan etkileri azaltmak amacıyla gün aşırı tedaviye geçilir. Yüksek doz puşe uygulamada kısa bir zamanda (30 dakika) yüksek dozda kortikosteroid intravenöz yoldan uygulanmaktadır. Yüksek doz uygulama günlük uygulamaya göre daha az yan etki potansiyeline sahip olmakla birlikte ani ölüm, kardiyak ritim bozuklukları ve gastrointestinal sistem kanamaları gibi ciddi yan etkilerine sebep olabilmektedir (1,20).

Kortikosteroidler etki süresi, tedavi süresi, tedavi takvimi ve dozlarına göre sınıflandırılmaktadırlar (1,15,16,20):

***Etki Sürelerine Göre Kortikosteroidler:***

- Kısa etkili kortikosteroidler (12 saat): kortizol, kortizon
- Orta etkili kortikosteroidler (12-36 saat): prednizolon, metilprednizolon, prednizon
- Uzun etkili kortikosteroidler (>36 saat): deksametazon, betametazon, deflazakort

***Kortikosteroidlerin Tedavi Süreleri:***

- Kısa dönem (<10 gün)
- Orta dönem (10-30 gün)
- Uzun dönem (>30 gün)

***Kortikosteroidlerin Tedavi Takvimi:***

- Tek doz ağızdan (sabah veya akşam)
- Bölünmüş dozlarda ağızdan (2-4/gün)
- Günaşırı doz ağızdan (sabah)
- Mini pulse tedavi intravenöz yoldan (2,5 mg/kg metilprednizolon)
- Pulse tedavi intravenöz yoldan (10-20 mg/kg metilprednizolon, en fazla 1 gr/gün)

***Kortikosteroidlerin Tedavi Dozları:***

- Replasman (7-10 mg/m<sup>2</sup>/gün hidrokortizon)
- Düşük (<5 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon)

- Orta (5-20 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon)
- Yüksek (>20 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon)
- Çok yüksek (>50 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon, en fazla 60-80 mg/gün)

### **Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları**

Kortikosteroidlerin klinikte kullanım alanları şu şekildedir (1,14,15):

- Astım, bronşial hiperreaktivite, aspirasyon ve kimyasal pnömoni, krup kliniği
- Nefrotik sendrom, lupus nefriti
- Adrenokortikal yetmezlik
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Artrit, tenosinovit, bursit
- Vaskülitler
- Akut romatizmal kardit
- Dermatolojik hastalıklar (ekzema, sebore dermatit, pemfigüs)
- Alerjik hastalıklar (ürtiker, anjioödem, kontakt dermatiti, alerjik rinit)
- Anafilaksi, şok
- Nörolojik hastalıklar (intrakranial basınç artışı, beyin ödemi, akut omurilik zedelenmesi, serebrovasküler olay, polinörit, myotoni, ensefalit, Gullian Barre)
- Enfeksiyonlar (*Hemofilus influenza tip B* menenjitisi, Tüberküloz menenjitisi)
- Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, subakut hepatik nekroz, kronik aktif hepatit
- Diğer kullanım yerleri lösemi, lenfoma, otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, tiroidit, prematür doğum öncesi anneye uygulanım, organ nakli ve üveittir.

### **Kortikosteroidlerin Yan Etkileri**

Kortikosteroidlerin fizyolojik dozların üzerinde uygulanımları, uygulama süresi ve doza bağlı olarak bazı yan etkilere neden olmaktadır (1).

**1) Osteoporoz-Osteonekroz:** Kortikosteroidlerle olan kemik kaybı temelde trabeküler kemiktedir. Sırasıyla lomber omurga, proksimal femur ve distal radius etkilenmektedir. Fizyolojik dozun üstünde sürekli kullanıldığında epifizyel ve metafizyel infarktlara neden olmaktadır. İnhalasyonla 1 gr/gün'ü geçen dozlarda osteoporozdan bahsedilmiştir (1,15).

**2) Büyümenin baskılanması:** Kortikosteroid tedavisi ile epifiz metabolizması etkilenir, iskelet protein sentezi engellenir, osteoklastların kemiğe tutunması artar, kalsitonin ve vitamin D metabolitleri azalarak büyüme hızı baskılanır. Testesteron, östrojen, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 üretimini azalır. Sistemik 3-5 mg/gün veya 0,4 mg/kg/gün dozlarda büyüme etkilediği, gün aşırı tedavi ve deflazokortun büyümede daha az etkisi olduğu, inhalasyonla 1 gr/gün'ü geçen dozda büyüme baskıladığı bildirilmiştir (14,15).

**3) İyatrojenik Cushing sendromu:** Yüz, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz tutulumu sonucu ödem ve tansiyon yüksekliği, ciltte atrofi ve çizgiler, akne, kıllanma, saç dökülmesi ve osteoporozu içermektedir (15).

**4) Myopati:** Myopati pelvik kaslarda en şiddetli olup kortikosteroid dozunun azaltılması ile geri dönmektedir(1).

**5) Psikiyatrik etkiler:** Depresyon veya psikoza neden olabilmektedir (14).

**6) Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması:** Fizyolojik dozlar, konağın koruyucu mekanizmasını bozamaz. Günlük sabah tek doz ve gūnaşırı uygulanım enfeksiyon gelişimini daha az etkilemektedir. Mikobakteri, toksoplazma ve mantar enfeksiyonları riski artmıştır. Latent tüberküloz aktivasyonu olabilmektedir (1).

**7) Peptik ülser:** Kortikosteroid tedavisi alanlarda peptik ülser oluşumu ve peptik ülserle bağılı mide kanamaları bildirilmiştir (15).

**8) Oral monoliazis, ses kısıklığı:** Kortikosteroidlerin inhalasyon yoluyla verilmesi ile oral kandidiazis, üst solunum yolu tahrişine bağılı ses kısıklığı ve öksürük görülebilir. Bu etkiler ağız yıkama ve özel aracı cihaz kullanımı ile önlenmektedir (21,22).

**9) Yara iyileşmesinde gecikme, ciltte atrofi:** Kortikosteroidler, bu etkilerini protein ve kollajen sentezini baskılama yoluyla yapmaktadır (15).

**10) Diyabet oluşumu:** İnsülin tersi etki ile diyabet oluşumuna sebep olabilirler (15).

**11) Katarakt, glokom oluşumu:** Katarakt ve glokom oluşumuna neden olmaktadır (1).

**12) Adrenal yetmezlik:** Fizyolojik dozların üstünde kullanımda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılayarak adrenokortikal atrofi yapabilirler. Tedavi birden kesilirse adrenal yetmezlik bulguları ortaya çıkmaktadır (15).

**13) Ödem ve hipokalemi:** Kortikosteroidler böbrek toplayıcı kanal hücrelerinin aldesteron reseptörlerini aktive ederek Na ve su emilimini, K ve hidrojen kaybını artırarak ödem ve hipokalemik alkaloz yapmaktadırlar (15).



**14) Diğer:** Kortikosteroidlerin diğer etkileri intrakranial basınç artışı, hiperkoagulabilite, ateroskleroz riskinde artış, konvulziyon, başağrısı, impotans ve amenoredir (1,15,16).

**15) Hiperkalsiüri:** Kortikosteroidlerin Ca'un tübüler geri emilimini önleyerek ve kemik yıkımına neden olarak HK oluşturduğu bildirilse de kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına olan etkileri ve etki mekanizmaları halen araştırılmaktadır (2-4).

Sistemik kortikosteroidlerin belirtilen birçok yan etkisi gibi HK etkisi de oral kortikosteroidlerin deneysel ve klinik tecrübelerine dayanarak çıkarılmıştır (20,22). Oral kortikosteroidlerin yanında, günümüzde kullanımı daha yeni olan inhale kortikosteroidlerin yan etkilerini ve idrar Ca atılımına olan etkilerini araştıran çalışmalar yapılmaktadır (20,23).

Çocuklarda kortikosteroid tedavisi, hastalıkları nedeniyle uzun süre ve yüksek dozlarda olabilmektedir (20). Bu nedenle bu çocuklarda kortikosteroidlerin idrar Ca atılımı üzerine olan etkilerinin bilinmesi ve inhale ve ağızdan kortikosteroid kullanımının idrar Ca atılımına olan etkilerindeki farkın saptanması HK'ye bağlı uzun ve kısa dönemde oluşabilecek yakınma ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde faydalı olacaktır.

## **HİPERKALSİÜRİ**

### **Tanım ve Epidemiyoloji**

İdrarda günlük Ca atılımının 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde veya tek idrar Ca/Cr oranının 0,21-0,24 üstünde olması HK olarak tanımlanmaktadır (2,4,5).

Çocuklarda HK sıklığı %0,6-12,7 arasında olup ülkemizde %2,8-12,5, ilimizde %9,6 olarak bildirilmiştir. Bu değerlerdeki farklılık yaş, ırk, iklim, güneş ışınları ile karşılaşma, içilen suyun mineral içeriği beslenme alışkanlıkları ve yaşanan coğrafi bölgeden kaynaklanmaktadır (2,4-6).

### **Etiyoloji**

Çocuklarda HK nedenleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır (2-4,24-26):

#### **1) Normokalsemik Hiperkalsiüri:**

- a) Absorbtif hiperkalsiüri
- b) Renal hiperkalsiüri
  - İdiopatik renal hiperkalsiüri (İHK)
  - İkincil renal hiperkalsiüri: İkincil HK nedenleri loop diüretikleri, fosfat

eksikliği, asidoz, hipofosfatemik riketsle birlikte olan herediter HK, böbrek klor kanal geni-5 mutasyonu (Dent hastalığı), prostaglandin E infüzyonu, Bartter sendromu, hiperprostoglandin E sendromu, ekstremite kırıkları, kurşun zehirlenmesi, Fankoni sendromu, uygunsuz ADH salınımı, ekstrasellüller sıvı artışı, jeneralize tübüler disfonksiyon, pyelonefrit, metilksantinler ve hipomagnezemidir.

- Bilinmeyen mekanizmalar: Juvenil kronik artrit, diabetes mellitus, kistik fibroz, medüller sünger böbrek, Wilson hastalığı, kortikosteroid tedavisi, total parenteral nütrisyon ve hipo-hipertiroidizmdir.

**2) Hiperkalsemik Hiperkalsiüri:** Hiperkalsemik HK nedenleri hareketsizlik, vitamin D entoksikasyonu, endokrin hastalıklar (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, hiperadrenal kortikoidizm), sarkoidoz, malinite, idiyopatik infantil hiperkalsemi, Ca glukonat tedavisi Williams sendromu, yenidoğanlarda subkutan yağ nekrozu, Jansen sendromu (rikets ve metafizyel displazi), vitamin A toksisitesi, süt alkali sendromu ve lityum tedavisidir.

### **Patofizyoloji**

Hiperkalsiüri vücuttaki Ca, vitamin D ve PTH metabolizması ile ilişkilidir. Tablo I’de idrarla Ca atılımına etki eden faktörler sunulmuştur (26).

#### ***Nefronda Kalsiyum Geri Emilimini ve Atılımını Etkileyen Faktörler***

##### **a) Kalsiyumun Artmış Filtrasyonu**

Kalsiyumun serum ve glomerüler filtratdaki düzeyi düştüğünde dakikada filtre olan Ca miktarı azalır ve Ca geri Emilimi %100’e yaklaşır. Kalsiyum serum düzeyi ve filtre olan miktarı arttığı zaman, idrarda Ca atılımı da artar (27,28).

Diyetle fazla Ca alımı, hareketsizlik, Ca tedavisi, vitamin A ve D toksisitesi, sarkoidoz, maliniteler, idiyopatik infantil hiperkalsemi, Williams sendromu, ekstremite kırıkları, Jansen sendromu, lityum tedavisi, süt alkali sendromu ve hiperparatiroidi durumlarında serum Ca düzeyi artmaktadır (6,26-30).

##### **b) Sodyum ve Su Atılımının Artması**

Kalsiyum Emiliminin büyük bölümünün olduğu proksimal nefronda Ca Emilimi Na ve su Emilimine paraleldir. Hücreler arası sıvının tuzlu sıvı infüzyonu ile genişletilmesi, Ca ve Na’un distal tübülde geri Emilimini azaltarak idrarda atılımını artırır (27,28,30).

##### **c) Asidoz**

Asid sekresyonu artışı ile tübüler Ca atılımı artar. Metabolik asidoz, PTH’nın Ca geri

Tablo I. İdrarda kalsiyum atılımını etkileyen faktörler ve mekanizmaları (26)

Etken	Ca atılımı	Mekanizma /nefron bölgesi
<b>Diyet</b>		
Volüm artışı	Artar	Azalmış distal geri emilim
NaCl	Artar	Azalmış distal geri emilim
Protein	Artar	Net asid ve sülfat atılımı artar
Fosfor	Azalır	Azalmış 1.25(OH) <sub>2</sub> D yapımı Barsaktan Ca emiliminin azalması Distal nefronda artmış geri emilim
<b>Metabolik</b>		
Asidoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Alkaloz	Azalır	Artmış proksimal distal geri emilim
Hiperkalsemi	Artar	Ca'un artmış filtrasyonu Azalmış proksimal, distal geri emilim
<b>Hormon</b>		
PTH	Azalır	Henle'nin çıkan kalın kolunda, distal tübülde, toplayıcı kanallarda artmış geri emilim
Vitamin D	Azalır	Artmış distal geri emilim
İnsülin	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Glukagon	Artar	?
Büyüme Hormonu	Artar	?
Tiroid Hormonu	Artar	Filtre edilen Ca'un artması
Kalsitonin	Azalır	Henle'nin çıkan kalın kolunda artmış geri emilim
<b>Diüretikler</b>		
Mannitol	Artar	Azalmış proksimal geri emilim
Furosemid	Artar	Henle'nin çıkan kalın kolunda azalmış geri emilim
Tiazid, amilorid	Azalır	Distal tübülde artmış geri emilim
<b>Diğer</b>		
Glikoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Glukokortikoidler	Artar	?, azalmış kemik rezorpsiyonu, volüm artışı
Östrojenler	Azalır	?, azalmış kemik reabsorpsiyonu

emilimini arttırıcı etkisini baskılayarak HK'ye neden olur. Diyetle yüksek protein alımı fazla asid üretim ve atılımı ile Ca atılımını artırır. Uzamış açlıkta idrar Ca atılımı artmaktadır (30).

#### **d) Hipofosfatemi**

Hipofosfatemi 1,25-dihidroksi D vitamini ( $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ ) artırıp gastrointestinal yoldan Ca emilimini arttırarak PTH yapımını baskılar. Böylece, tübüler Ca emilimi azalır ve HK oluşur (29).

#### **e) Prostaglandinler**

Prostaglandinlerin intrarenal infüzyonları doza bağlı olarak renal kan akımını ve Na, K, Ca ve Mg'un böbreklerden atılımını artırır. Prostaglandinlerin proksimal tübüldeki Ca emilimi üzerine etkileri olmayıp adenilat siklaz ve PTH'un fosfat atılımını arttırıcı etkilerini fazlalaştırdığı saptanmıştır. Prostaglandin  $\text{E}_2$ , 25-hidroksi-vitamin D- $1\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini arttırarak,  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  sentezini artırır. Bartter sendromu, hiperprostaglandin E sendromunda ve PGE infüzyonunda ikincil olarak HK meydana gelmektedir. İdiopatik HK'de, idrarda  $\text{PGE}_2$ 'ye benzer aktivitenin arttığı, bunun idrarla atılan Ca miktarı ve serum  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.  $\text{PGE}_2$ ,  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin sentezini arttırarak HK' de rol oynuyor olabilir (28,31).

#### **f) İlaçlar**

Loop diüretikleri olan furosemid ve etakrinik asit, Henle'nin kalın kolunda Cl geri emilimini baskılayarak Ca ve Na geri emilimini azaltarak idrarla atılımını arttırırlar. Tiazid diüretikler, Ca'un distal renal tübüler geri emilimini arttırarak idrarla atılımını azaltırlar. Karbonik anhidraz inhibitörleri natriürez ve idrar Ca atılımda artış yaparlar (28,31).

Kortikosteroidler, Ca'un tübüler rezorbsiyonunu önleyerek ve kemik rezorbsiyonuna neden olarak HK oluştururlar (2,3,4).

#### **g) Bilinmeyen Mekanizmalar**

Büyüme hormonu, idrarda Ca atılımını artırır. Akromegalide HK sıktır. Glukoz, tübüler Ca geri emilimini azaltarak idrarda Ca atılımını artırır. Juvenil kronik artritde, kemik rezorbsiyonu, hareketsizlik ve antienflamatuar tedaviye bağlı HK görülür. Östrojen, azalmış kemik geri emilimi nedeni ile idrarla Ca atılımını azaltır (2,4,6,26).

#### ***İdrarla Atılan Kalsiyum Miktarını Etkileyen Diğer Faktörler***

1) **İrk:** İdrarda Ca atılımında ırklar arasında farklılık bulunmaktadır. Zencilerin idrarla Ca atılımı ve HK görülme oranları beyazlara göre çok düşük bulunmuştur (30,33).

2) **Yaş:** Küçük yaş gruplarında idrarla Ca atılımının büyük yaş gruplarına göre yüksek

olduğu gösterilmiştir (5,33,34).

**3) Beslenme alışkanlığı:** Kalsiyum emilimini glukoz, laktoz, protein, C vitamini, Na ve asid ortam artırırken fitat, oksalik asid, lifler ve barsaktan emilmeyen yağlar azaltır (2,26). Günlük alınan sıvının artması idrar Ca yoğunluğunu ve idrar Ca/Cr oranını azaltır (4).

**4) İçilen suyun mineral içeriği:** İçilen suyun Ca miktarı da idrarda Ca atılımını etkilemektedir (2,3,26).

**5) Mevsim:** Vitamin D'nin biyoaktivasyonunda ilk basamak ultraviyole etkisi ile olmaktadır. Mevsimsel farklar Ca atılım farklılıklarına yol açmaktadır (2,4,26).

### **Semptom ve Bulgular**

Çocuklarda İHK %80-90 asemptomatiktir. İzole mikroskopik hematüri, nonglomerüler epizodik makroskopik hematüri, idrarda yanma, tekrarlayan karın ve yan ağrısı bulunabilir. Üriner sistem taşları, osteopeni, rikets, steril piyüri, kısa boy, proteinüri, yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, idrar kaçırma, poliüri, pollaküri görülebilir (2-4,6).

Hiperkalsiüri çocukların %50-67'sinde taş saptanmıştır (35). İdiopatik HK, mikroskopik ve makroskopik hematüri olgularında %28-35 oranında bildirilmiştir (36,37). Küçük taşların hematüri oluşturduğu ve idrar yolu enfeksiyonu için zemin hazırladığı ve pyelonefritin renal tübüler fonksiyonları bozarak HK'e neden olduğu ileri sürülmüştür (38).

İdrarla atılan Ca miktarı, barsaktan emileni dengelemezse kemikteki Ca depoları devreye girmektedir (26,39,40). İdiopatik HK'de idrarla atılan miktara katkısı oranında kemik minerilizasyonunda azalma beklenebilir. Kalsiyumdan kısıtlı diyet alanlarda osteoporoz görülmüştür (24). İdiopatik HK'de %30 oranında osteopeni gösterilmiştir (41).

Hiperkalsiürik çocuklar, normokalsiüriklere göre idrarlarında belirgin olarak daha çok fosfat atarlar ve serum PTH düzeyleri normokalsiüriklere göre daha yüksektir (26).

İdiopatik HK'li çocukların %23'ünde üriner inkontinans bildirilmiştir. Kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyona bağlı mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla istem dışı işeme olayının gerçekteştiği ileri sürülmektedir (42).

İdiopatik HK patogenezinde renal tübülde Ca geri emiliminde bozukluktan bahsedilmektedir. Bunun yanında Ca kristallerinin renal tübül hücrelerine hasar vererek tübülopatiye neden olduğu düşünölmektedir (43). N asetil  $\beta$ -D glukozaminidaz (NAG), bir hidrolaz grubu enzim olup böbreğin tüm kısımlarında özellikle de proksimal tübül hücre

lizozomlarında fazla miktarda bulunur. İdrar NAG düzeyinin artışı renal tübüler hasarlanmayı göstermektedir. Plazmadaki NAG, yüksek molekül ağırlığı nedeniyle sağlam glomerüler membrandan geçemediğinden idrar NAG düzeyi, renal tübüler hücrelerden salınan miktarı temsil etmektedir. Siklosporin, antikonvülzan ve D-penisilamin kullanımında, kontrast maddelere bağlı nefrotoksisitede, hiperokzalüri, HK, ürolitiazis ve primer glomerulonefritlerde idrar NAG atılımı artışından bahsedilmektedir (43-45). İdiopatik HK'de primer tübüler bozukluğa bağlı idrar NAG/Cr oranında artış saptanmıştır (45).

### **Tanı**

Hiperkalsiüri tanısı, 24 saatlik idrarda Ca atılımı veya spot idrar Ca/Cr oranına bakılarak yapılmaktadır. Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak güç ve sonuçlar güvenilir olmadığından son zamanlarda tarama testi olarak spot idrar Ca/Cr oranı kullanılmaktadır (36,46-48).

Sabah ikinci ve öğleden sonraki iki saatlik idrardan bakılan idrar Ca/Cr oranının 24 saatlik Ca atılımını en iyi yansıttığı bildirilmiştir (49,50). Bazı araştırmacılar rasgele alınan idrarda, bazıları sabah ilk idrarda, bazıları ise sabah ikinci idrarda Ca/Cr oranı bakılmasını önermektedir (49-51). Bölgemizde yapılan bir çalışmada ikişer defa alınan idrar Ca/Cr ile 24 saatlik idrar örneklerinin iyi bağıntı gösterdiği izlenmiştir (37).

Hiperkalsiüri sınırı için idrar Ca/Cr oranını 0,17-0,28 arasında kullanan araştırmacılar bulunmaktadır (46-48). Bir çok araştırmacı, idrar Ca/Cr'nin 0,21'in üzerinde olmasını HK olarak kabul etmektedir (2,4,5,32,37,49,51).

Hiperkalsiüri tanısı konan hastalarda, hazırlayıcı nedenleri ve HK'nin sebep olduğu durumları ortaya çıkarmak için serum Ca, fosfor (P), ALP, Mg, PTH ve idrarda Na atılımına bakılmalı, idrar kültürü, idrar tetkiki, batın grafileri, ultrason, intravenöz piyelografi ve kemik dansitometrisi yapılmalıdır (3,5,6,24). Hiperkalsiürinin absorbtif ve renal tiplerinin ayırıcı tanısı için, oral Ca yükleme testi (Pak testi) gerekmektedir (52).

### **Tedavi**

İdiopatik HK'nin tedavisi idrarla Ca atılımını normalleştirmeye yönelik olup tedavide önce sıvı alımının artırılması, tuzdan fakir diyet ve HK'e neden olan kola, çerez gibi abur cubur gıdaların yasaklanması önerilmektedir. Yanıt alınmazsa, tiazid grubu diüretikler ve K sitrat kullanılmaktadır. İkincil HK'ye yol açan durumlar saptanırsa tedavi edilmelidir (4,5,8).

Kortikosteroid tedavisinden kaynaklanan HK'nin tedavisi, genellikle steroidin gūnaşırı kullanımını ile sağlanmaktadır (15,24).

## **KALSİYUM VE KEMİK METABOLİZMASI**

### **Kalsiyum Metabolizması**

Kalsiyum vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaktadır. Kalsiyumun %99'u kemiklerde dir. Plazmada Ca'un %40'ı proteinlere bağlı, %12'si Ca bileşenleri, %48'i iyonize halde bulunur. Kalsiyumun %90'ını albumin bağlar. Normal serum Ca düzeyi 9-10,6 mg/dl'dir (26,39).

Kalsiyum dengesi böbrekler, kemik ve barsaklar arasında PTH, vitamin D ve kalsitonin ile düzenlenir (26). Kalsiyum dengesi alınan ve atılan Ca miktarı arasındaki farka eşit olup negatif olduğunda barsaktan Ca emilimi, renal tübüler geri emilimi ve iskelet havuzundaki Ca mobilizasyonu artar (53,54).

### **Kalsiyum Reseptörü**

İnsan kalsiyum-duyarlı reseptör böbrek, paratiroid ve tiroid bezinden salınan bir hücre yüzey proteini olup bir G protein ailesi ile birleşiktir. Reseptör aktivasyonu fosfolipaz C enziminin aktivitesini artırarak inositol 4,5 bifosfatın ikinci mesajcı olan inositol 1,4,5 trifosfata ve diaçil gliserole dönüşümünü katalizler. Inositol trifosfatın hücre içi birikmesi ile depo havuzdan Ca salınır, sitozolik Ca artar. Bu reseptör, hücre dışı Ca değişikliklerine göre PTH üretiminin kontrolünü ve renal tübüler Ca geri emilimini sağlar (55).

### **Paratiroid Hormon**

Ekstrasellüler iyonize Ca düzeyinin düşmesiyle paratiroid bezinden PTH salınımı artar. PTH böbrekten Ca atılımını azaltır, fosfor atılımını artırır ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D sentezini uyarır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D ile birlikte kemikten ekstrasellüler Ca havuzuna, Ca ve P salınımını uymaktadır. Artmış iyonize Ca düzeyine yanıt olarak PTH salınımı ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D yapımı azalır, kalsitonin salınımı artar (39). PTH arttığında Henle'nin çıkan kalın kolu ve distal tübülde Ca geri emilimi artar, idrar Ca atılımı azalır. Plazma Ca düzeyi ve böbrekten filtre olan Ca yükü arttığından böbrekten Ca atılımı artar. Hipofosfatemi, fosfatüri, renal tübüler asidoz, hiperkalsemi ve buna bağlı HK vardır (26,56,57).

### **Vitamin D**

Deride bulunan 7 dihidrokolesterol ultraviyole etkisi ile vitamin D'ye, bu da karaciğerde 25 hidroksilaz ile 25 hidroksi vitamin D'ye dönüşür. 25 hidroksi vitamin D, böbrekte 25 hidroksi vitamin D-1alfa hidroksilaz ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D'ye dönüşür. 1,25(OH)<sub>2</sub> D, Ca ve P' un barsaklardan emilimini artırır, PTH'nın salınımını baskılar. 1,25(OH)<sub>2</sub> D PTH, IGF-1 ve P eksikliği ile uyarılır, plazma iyonize Ca ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin kendisi ile baskılanır (39,57,58).

### ***Kalsitonin***

Tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanmaktadır. Kan Ca düzeyinin artışı kalsitonin salgısını uyarmaktadır. Kalsitonin plazmadaki Ca düzeyini düşürür, osteoklastların absorpsiyon etkisini, osteositik membranın osteolitik etkisini ve osteoprojenitör hücrelerden yeni osteoklast oluşumunu azaltır (39,53,58).

### ***Kalsiyumun Hücre İçi Metabolizması***

Hücre içinde Ca endoplazmik retikulum ve mitokondride depolanır veya kalmodülin ve kalbindine bağlı bulunur. Sitozol ve hücre dışı çevre arasındaki Ca gradienti organeller ve plazma membranında bulunan Ca pompaları ve Ca değiştiriciler ile meydana gelmektedir (58). Vitamin D barsaklarda kalbindin D sentezini uyararak Ca'un barsaktan bazal memrana geçişini kolaylaştırır. Hücreden Ca çıkışı, bazolateral membrandan elektrokimyasal gradiente karşı yüksek çekimli magnezyum bağımlı Ca-ATPaz ve elektrojenik 3Na-1Ca değiştiricilerle meydana gelmektedir (59).

### ***Nefronda Kalsiyum Nakli***

Kalsiyum metabolizmasında en fazla rol oynayan idrarla atılımıdır ve HK'ye karşı en önemli savunma mekanizmasıdır (26).

Plazma Ca'unun iyonize haldeki %50-60'ı glomerülden filtre edilir. Filtre edilen Ca'un %70'i proksimal tübülden emilir. Proksimal nefron Ca geri emiliminin en büyük bölümüdür. Ca emilimi Na ve su emilimine paralel, parasellüler difüzyonla ve Na'a bağlı olmayan elektrokimyasal gradiente karşı oluşan aktif mekanizmalarla emilir (59). Ca geri emiliminin %20'si Henle'nin çıkan kalın kolunda meydana gelir. Kalsiyum, NaCl'ün tübül dışı sıvıya sekonder aktif transportu sonucu oluşan büyük lümen pozitif transepitelyal voltaj farkı ile meydana gelen pasif difüzyon ile emilir. Filtre edilen Ca'un %5-10'u distal tübülden, %5'den azı ise toplayıcı kanallardan geri emilir, %1-3'ü idrarla atılır (4,26).

### ***Kemik Metabolizması***

Kemik organik ve inorganik kısımdan oluşan bir destek dokusudur. Organik bölümün %98'ini kollajen ve kolajen dışı proteinlerden oluşan matriks, %2'sini hücreler oluşturur. Osteoblastlar kemik yapımı, osteoklastlar kemik yıkımında görevlidir. Matriksin %95'ini tip I kollajen oluşturur. Kemiğin inorganik bölümü, kemiğin %70'ini kaplar ve çoğunu Ca hidroksiapatit kristalleri oluşturur (26,60,61).



### ***Kemik Yapım Belirteçleri***

Kemik yapım göstergeleri, aktif osteoblastlardan üretilmekte olup, osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu hakkında bilgi vermektedir. Tüm kemik yapım göstergeleri serum ve plazmada ölçülmekte ve yıkım testlerine göre üstünlük sağlamaktadırlar (62).

**1) Osteokalsin:** Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Sentezi K vitaminine bağlı olan, kollajen yapıda olmayan, kemiğe oldukça özgü ve kemikte en bol bulunan bir matriks proteindir. Osteokalsin mineral depolanması ve kemiğin yeniden yapılanmasında rol oynamaktadır. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapım hızını göstermektedir (62, 63).

**2) Kemik alkale fosfataz:** Alkale fosfatazın kemiğe özgü izoenzimi olan kemik alkale fosfataz osteoblast membranına yerleşik bir protein olup osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Kemik oluşumunu değerlendirmede değerlidir. Normal karaciğer fonksiyonu olan çocuklarda total alkale fosfataz düzeyinin %87'sinin kemik, %8,5'unun karaciğer ve %1,5'unun barsak fraksiyonuna ait olduğu gösterilmiştir. Karaciğer ve kemik izoformlarını ayırmak için ısı denatürasyonu ve presipitasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır (62,63).

**3) Tip-I kollajen karboksiterminal propeptid (PCIP) ve Tip I prokollajen aminoterminal propeptid (PNIP):** Kemikte esas protein olan tip I kollajenin öncül formudur. Osteoblastlar tarafından tip I kollajen sentezi sırasında amino ve karboksi uçlarından koparılır. PCIP ve PNIP düzeyleri kemikte osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlarda sentezlenen yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri, kemik oluşumunu ve çocuklarda büyüme hızını yansıtmaktadır (64).

### ***Kemik Yıkım Belirteçleri***

**1) Kollajen kroslinklerin idrar ile atılımı:** Kemikteki tip I kollajenin sabitlenmesi ve sağlamlaştırılması lizil oksidaz ile çaprazlama ile olur. Oluşan çapraz bağlar piridinolin ve deoksipiridinolindir. Deoksipiridinolin kemik (%90) ve dişte (%10) bulunurken piridinolin kemik, diş ve deride bulunur. Kollajen yıkımıyla dolaşıma salınır ve idrarla atılırlar (62,64).

**2) Açlık idrar kalsiyumu:** Yirmidört saatlik idrardaki Ca atılımı ve ilk idrardaki Ca/Cr oranı kemik yıkımının en önemli biokimyasal belirteçlerindedir. Sabah aç karnına atılan ilk idrar Ca/Cr oranı kemik yıkım ve yapım arasındaki farkı yansıtır, çünkü barsak Ca emiliminin etkisi minimaldir (63).

**3) İdrar hidroksiprolin:** Hidroksiprolin tüm kollajenlerde bulunan temel aminoasit olan prolinin hidroksilasyonu ile oluşur. İdrar hidroksiprolini kemik yıkımını gösteren bir belirteç olup kemik dışı dokular ve diyetten etkilenmez (62).

**4) Hidroksilizin:** Kemik yıkımında metabolize olmadan salınarak idrarla atılır (62).

**5) Tip 1 kollajen-N telopeptit ve Tip 1 kollajen-C telopeptit:** Tip I kollajen karboksiterminal çapraz bağlı telopeptit (ICTP) tip 1 kollajende yani büyük miktarda kemikte yer alır ve kollajen yıkımını ölçer. Kemik yıkımı sırasında, kollajene bağlı telopeptitler dolaşıma salınır ve idrarla atılır (62).

**6) Diğerleri:** Osteoprotegerin, tartarat dirençli asit fosfataz ve siyaloproteindir (63).

## NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom glomerüler kapiller geçirgenlik artışına bağlı ağır proteinüri ( $>40$  mg/m<sup>2</sup>/saat), hipoalbuminemi ( $<2,5$  gr/dl), yaygın ödem ve hiperlipidemi ile belirlenen birçok böbrek hastalığından oluşan tablodur. Çocuklarda yıllık insidans 2-7/100.000 olup %90'ı steroide duyarlı minimal lezyon hastalığıdır (7,8).

Ard arda üç gün idrar protein atılımının 40 mg/m<sup>2</sup>/gün'den fazla olması atak, ard arda üç gün idrar protein atılımının 4 mg/m<sup>2</sup>/gün'den az olması remisyon, başlangıç yanıtının altıncı ayında iki veya daha fazla atak olması veya 12 ayda dört veya üstünde atak olması da sık atak olarak tanımlanmaktadır (65).

### Etiyoloji

Nefrotik sendrom nedenleri idiyopatik ve sekonder olarak ikiye ayrılır. İdiyopatik nefrotik sendromlar minimal lezyon hastalığı (%85), fokal glomerulosklerozis (%10), diffuz mezengioproliferatif glomerulonefrit (%3-5), membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz glomerulonefrit ve konjenital nefrozdur. Sekonder nefrotik sendrom nedenleri postenfeksiyöz nedenler, kollajen vasküler hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, poliarteritis nodoza), Henoch Schönlein purpurası, orak hücreli anemi, diyabet, amiloidoz, maliniteler (lösemi, lenfoma), toksinler (arı sokması, yılan venomu), renal ven trombozu, ilaçlar (probenesid, kaptopril, lityum, civa, altın, trimetadion), ailevi akdeniz ateşi ve kalıtsal hastalıklardır (Alport sendromu) (7,8,10,11).

## **Tedaviye Yanıtına Göre Nefrotik Sendrom**

Nefrotik sendrom tedaviye yanıtına göre Uluslararası Çocukluk Çağı Böbrek Hastalığı Çalışmasında (International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC) steroidlere duyarlı, steroidlere dirençli ve steroidlere bağımlı nefrotik sendrom şeklinde tanımlanmıştır (7).

Steroidlere duyarlılık, 2 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisinden 4 hafta sonra remisyon sağlanması, steroid direnci 2 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisinden 4 hafta sonra remisyon sağlanamaması, steroidlere bağımlılık ise steroid tedavisi doz azaltılması sırasında veya tedavi bitimindeki 2 hafta içinde atak olmasıdır (8,10).

## **Patofizyoloji**

Nefrotik sendromun viral enfeksiyonlar ve atopik ataklarla başlaması veya tekrarlaması, HLA antijenleri ve Hodgkin lenfoma ile ilişkisi, steroid ve siklosporin A'ya yanıtının olması patogeneze hücrel immün düzensizliği düşündürmektedir (66).

Nefrotik sendromda glomerular kapiller membranda geçirgenlik artışına bağlı masif proteinüri ve hipoalbuminemi olmaktadır. Minimal lezyon hastalığında T-lenfositlerde fonksiyon bozukluğuna bağlı sitokinlerde değişiklik nedeniyle glomerular kapiller membranda negatif yüklü glikoprotein kaybı olmaktadır (7, 11).

Nefrotik sendromda idrarda albumin, immünglobulinler, kompleman, properdin, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin D bağlayıcı globulin, lipoprotein lipaz ve metaloproteinler kaybedilir. Ödem, hiperlipidemi, enfeksiyon ve tromboza yatkınlık, osteomalazi ve hiperparatiroidizm görülmektedir (8, 11,66).

## **İdiopatik Nefrotik Sendrom**

### **a) Minimal Lezyon Hastalığı**

İdiopatik nefrotik sendromun en sık görülen tipidir. Erkeklerde daha çoktur. Sıklıkla 1-6 yaş arasında görülmektedir. Minimal lezyon hastalığında glomerül normal görünür veya mesangial hücreler ve matrikste minimal artış vardır. İmmünfloresan mikroskopi negatif olup elektron mikroskopide epitelyal ayakları çıkıntılarda silinme gözlenmektedir. Kortikosteroidlere yanıt fazladır (8,10).

### **b) Mezangial Proliferasyon**

Işık mikroskopide mezangial hücreler ve matrikste artış, immünfloresan mikroskopide eser ve 1+ arasında değişen mezangial Ig M ve/veya Ig A boyanması gösterir. Olguların

%50'sinde kortikosteroide yanıt mevcuttur. Tedaviye yanıtızlarda fokal segmental glomerüloskleroz ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olur (7,8,11).

**c) Fokal Segmental Glomeruloskleroz**

Fokal segmental glomerulosklerozda ışık mikroskopunda glomerülde mezengial proliferasyon ve segmental skarlanma görülmektedir. Genelde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Olguların %20'sinde kortikosteroide yanıt vardır (7,8,11).

**d) Membranoproliferatif Glomerulonefrit**

Tüm glomerüller tutulmuştur. Elektron ve immünfloresan mikroskopide hücre proliferasyonu ve immün depolanmalar görülür. Olgular, nefrotik ve/veya nefritik sendrom kliniği ile başvurmaktadır. Hipokomplementemi ve serum immün komplekslerinde artış saptanır. Adolesan döneminde sık görülüp beş yaşından önce nadirdir. Uzun dönem kortikosteroid tedavisi faydalıdır (7,8,11).

**e) Membranöz Glomerulonefrit**

Hücresele proliferasyon olmadan glomerüler damarların bazal membranlarında yaygın kalınlaşma görülür. Tedavide kortikosteroidler ve siklofosfamid yer almaktadır (7,8).

**Tedavi**

Hipovolemi varsa düzeltilmelidir. Enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Yatak istirahati, tuzsuz diet, yeterli protein alımı önerilir. Hipoalbuminemi varsa albumin verilebilir (8,67).

Kortikosteroidler (prednizon ve prednizolon) antiinflamatuvar ve immün baskılayıcı etkileri nedeniyle tedavide esas ilaçtır. Persistan hipertansiyon, devamlı veya makroskopik hematüri, GFR'de azalma ve C<sub>3</sub> düşüklüğü yokluğunda tanı konar konmaz steroide başlanmalıdır. Nefrotik sendromda kortikosteroid tedavisi nefrotik sendrom tiplerine göre belirlenen tedavi protokollerine göre yapılmaktadır (7,8,66).

Minimal lezyon hastalığı başlangıç tedavisinde ağızdan prednizolon 2 mg/kg/gün hergün 2 doza bölünerek 4 hafta uygulandıktan sonra idrarda protein negatif ise 2 mg/kg/gün aşırı tek doz olmak üzere 4 hafta daha verilir. Bundan sonra doz haftada 0,5 mg/kg/g olmak üzere azaltılarak 8 haftada kesilir (65).

Minimal lezyon hastalığı atak tedavisinde tedaviye başlamadan 10 gün beklenmekte, enfeksiyonun tedavisi ile remisyona girmezse toplam sekiz haftalık ağızdan prednizolon uygulanır. İlk iki hafta 2 mg/kg/gün verilir idrar proteini negatifleştikten sonra iki hafta 2

mg/kg/gün aşırı, iki hafta 1mg/kg/gün aşırı, iki hafta 0,5 mg/kg/gün aşırı, iki hafta 0,25 mg/kg/gün aşırı verilerek tedavi kesilir. İlk iki haftalık tedaviden sonra proteinüri devam ediyorsa 2 mg/kg/gün uygulaması devam edilir ve dördüncü haftada proteinüri negatif ise gūnaşırı tedaviye geçilir (65).

Sık atak tedavisinde gūnlük 2 mg/kg/gūn ağızdan prednizolon tedavi ile remisyona sokulunca ilaç dozu azaltılır ve dūşük doz prednizolon (0,25 mg/kg/gūn aşırı) verilmeye altı ay gibi uzun sūre devam edilir (65).

Steroide baėımlı nefrotik sendrom tedavisinde 2 mg/kg/gūn prednizolon bařlanıp proteinüri ū gūn negatif olunca intravenöz metil prednizolon pulse uygulanır, 0,25 mg/kg/gūnaşırı ile altı aya tamamlanır. Ayda bir metil prednizolon pulse uygulanır. Yanıt alınmazsa siklofosfamid tedavisi verilir (65)

Membranoproliferatif glomerūlonefrit tedavisinde gūn aşırı pulse tedavisi iki hafta (toplam altı doz) verilir, sonra iki yıl 2 mg/kg/gūn aşırı prednizolon ağızdan tedavi ile devam edilir. Ardından iki yıl 1,75 mg/kg/gūn aşırı, dōrt yıl 1,5 mg/kg/gūnaşırı, dōrt yıl 1 mg/kg/gūnaşırı, beř yıl 0,6 mg/kg/gūn aşırı ile devam edilerek toplamda 17 yıl tedavi uygulanır (65).

Tedavideki diğer ajanlar levamizol, siklofosfamid, siklosporin A, takrolimus ve mikofenolat mofetildir (65,67)

## **BRONŞİAL HİPERREAKTİVİTE**

Bronşial hiperreaktivite, hava yollarının uyaranlara yanıtında artışı olup hava yolu tıkanıklığı ve kronik yangı temel özellikleridir (13).

Uyaranlar inhale ve sistemik alerjenler, dūşük molekūl aėırlıklı alerjenler, asetil salisilik asit, besinsel alerjenler, besin katkı maddeleri, histamin, kolinerjik agonistler, beta adrenerjik blokerler, alfa adrenerjik agonistler, prostaglandin F<sub>2-alfa</sub>, lōkotrienler, trombosit aktive edici faktör, bradikinin, tařikinin, serotonin, adenosin monofosfat, sūlfür dioksit, soėuk hava, hiperventilasyon, aerosoller ve tozlardır (68-70).

## **HİŐİLTİLİ ÇOCUK**

Hıőiltılı alt hava yollarında daralma ile oluřan, ekspiryumda duyulan uzamıř mūzikal bir sestir. Akciėer hastalıklarında yangı, mukoza ūdemi veya bronkospazm hava yolunu tıkayarak hıőiltılı oluřurmaktadır. Hıőiltılı solunum, sūt çocuklarında ve kūük çocuklarda sık gōrūlmesi

ve bronşial astım ile benzerlik göstermesinden dolayı önemlidir. Küçük çocuklarda hışıltı ataklarının yinelenmesi bronşial hiperreaktivite ile açıklanmaktadır (71,72).

Hışıltı nedenleri viral enfeksiyonlar, tüberküloz, paraziter ve mikotik enfeksiyonlar, astım veya reaktif hava yolu hastalığı, kistik fibroz, Kartegener sendromu, sol-sağ şantlı konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, gastroözofageal reflü, konjenital malformasyonlar (vasküler anomaliler, trakeobronşial anomaliler, akciğer kistleri), mediastinal lezyonlar, çevresel iritanlar, sigara, ilaç kullanımı ve tümörlerdir (72-74). Hışıltının en sık nedeni bebeklerde, oyun ve okul öncesi çağda reaktif hava yolu hastalığı, okul ve adolesan çağda ise astımdır (71,72).

## **ASTIM**

### **Tanım**

Astım, hava yollarının kronik yangısı sonucu oluşan; bronş hiperreaktivitesi, öksürük, dispne, göğüste baskı hissi, hışıltılı solunum atakları ve yaygın, geriye dönüşümlü hava yolu tıkanıklığının gözlemlendiği bir hastalıktır (13).

### **Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Çocukluk çağı astım gelişimi genetik ve çevresel etkileşimlere bağlanmaktadır. Astımı tetikleyen faktörler viral enfeksiyonlar, solunum alerjenleri, sigara içimi, hava kirliliği, kuvvetli kokular, aspirin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, beta adrenerjik reseptör blokerleri, mesleki maruziyetler, stres, perinatal faktörler, soğuk, kuru hava, hiperventilasyon, egzersiz ve rinit, sinüzit, gastroözofageal reflü, obezitedir (9,71,75).

Astım sıklığı %4-23'dür. Ülke, tanı yöntemleri, ırk, coğrafi bölge ve çevresel etkenlere göre değişmektedir (9, 76,77).

### **Patogenez**

**1. Hava yolu tıkanıklığı:** Küçük hava yollarındaki düz kas kasılması hava yolu akımını azaltır. Eozinofil, nötrofil, monosit ve lenfositler ile olan yangısal birikim epitel hasarı, lümen içine hücre dökülmesi, aşırı mukus üretimi ve doku ödemi ile hava yolu tıkanıklığını artırmaktadır (9,78).

**2. Hava yolu yangısı, aşırı duyarlılığı ve yeniden yapılanması:** Astımda hava yollarında mast hücre, aktive nötrofil ve yardımcı T hücrelerin sayısı artmıştır. Proallerjik ve proenflamatuvar sitokin ve kemokin üreten yardımcı T lenfositler yangıyı düzenler (9,78).

Hava yolu tıkanıklığı erken ve geç faz olarak iki aşamalıdır. Erken faz; 15-30 dakikada olup B-agonistler ile engellenir. Geç faz, 4-12 saat sonra ödem ve aşırı mukus üretimi, hücre infiltrasyonu ve doku yangısı olup antienflamatuvar ajanlarla engellenebilir (9, 78).

### **Fizik Muayene**

Takipne, interkostal, suprasternal ve infrasternal çekilme, burun kanadı solunumu gibi solunum sıkıntısı bulguları olmaktadır. Akciğerde ekspiriyum uzaması, solunum seslerinde azalma ve hışıltı duyulur. Akciğerin aşırı havalanması gözlenir. Bazen sadece öksürük olmaktadır (9,71).

### **Tanı**

Bronkodilatatör ve kortikosteroid tedavisine yanıt tanıyı doğrulamaktadır (9,79,80). Solunum fonksiyon testleri tanı, izlem, astım ağırlığı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir. Solunum fonksiyon testleri akciğer fonksiyon testi (spirometre), tepe akım monitorizasyonu (PEF ölçümü), metakolin veya histamin provakasyon testi, egzersiz testi, ökapnik hiperventilasyon ve ekspiriyum havasında nitrik oksid ölçümüdür (9,79-81). Akciğer grafileri, aşırı havalanma ve hafif peribronşial kalınlaşma dışında normaldir (9,71). Alerji testleri solunum alerjenlerine karşı duyarlanmayı göstermektedir (80).

### **Tedavi**

Hedeflenen, astım bulguları ve alevlenmeleri önlemek, normal akciğer fonksiyonu sağlamak ve ilaç yan etkilerini azaltmaktır. İlaçla tedavi, hasta eğitimi ve korunma önemlidir. Allerjen maruziyeti ve solunum yolu enfeksiyonlarından korunulmalıdır. Rinit, sinüzit ve gastroözofageal reflü tedavi edilmelidir (82,83).

Düzenli değerlendirme, yılda bir solunum fonksiyon testi ve evde PEF takibi önerilmektedir (9, 82,83).

Astım tedavi yönetimi, astım ağırlık sınıflamasına göre yapılır. GINA'nın (Global Initiative for Asthma) önerdiği astım ağırlık sınıflandırması tablo II'de, astım ağırlığına göre tedavi yönetimi tablo III'de görülmektedir (9,82,83).

Tablo II. Astım ağırlık sınıflaması

Astım Ağırlığı	Semptomlu Günler	Semptomlu Geceler	Akciğer Fonksiyonu
Hafif intermitan	<3/hafta	<3/ay	FEV <sub>1</sub> veya PEF ≥ % 80 PEF değişkenliği < % 20
Hafif Persistan	≥3/hafta	3-4/ay	FEV <sub>1</sub> veya PEF ≥ % 80 PEF değişkenliği %20-30
Orta Persistan	Günlük Semptomlar, Hergün kısa etkili B <sub>2</sub> agonist kullanımı	> 1/hafta	FEV <sub>1</sub> veya PEF % 60-80 PEF değişkenliği > % 30
Ağır Persistan	Devam eden semptomlar Fizik aktivitede azalma Sık alevlenmeler	Sık	FEV <sub>1</sub> veya PEF ≤ % 60 PEF değişkenliği > % 30

FEV<sub>1</sub>: Ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava miktarı

PEF: Tepe ekspiratuvar akım: Zorlu vital kapasite manevrasının ilk saniyesinin ilk %10' u

Astım tedavisinde hızlı etkili tedaviler, kısa etkili B<sub>2</sub>-agonistler (albuterol, levalbuterol, terbutalin), antikolinergik ajanlar (ipratropium bromid) ve sistemik glukokortikoidlerdir. Uzun dönem tedaviler steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (kromolin ve nedokromil), inhale kortikosteroidler (beklometazon dipropionat, budesonid, flunisolid, flutikazon dipropionat), sistemik kortikosteroidler (metilprednizolon, prednizolon, deksametazon), metilksantinler (teofilin), uzun etkili B<sub>2</sub> agonistler (salmeterol ve formoterol) ve lökotrien reseptör antagonistleridir (zileuton, zafirlukast ve montelukast). Diğer tedaviler heloks, intravenöz magnezyum sulfat ve mekanik ventilasyondur (9,84).

İnhale steroidler yakınmaları, atak gelişimini, acil başvurularını ve hastaneye yatışı engellemektedirler. Hava yollarında yangısal hücrelerin toplanmasını, küçük damarlardan sıvı sızıntısını ve hava yolunda ödem gelişimini engellemekte ve B<sub>2</sub> reseptörlerin B agonistlere karşı tolerans gelişmesini önlemektedirler (9,82, 83).



Tablo III. Astım ağırlığına göre tedavi yönetimi

Astım Ağırlığı	Uzun Dönem Tedavi	Kısa Dönem Tedavi
Hafif İntermitan	Günlük tedavi gereksiz	-Gerektiğinde veya egzersizden önce B <sub>2</sub> agonist -3/hafta'dan fazla kullanımı uzun dönem tedaviye başlamayı gerektirir
Hafif Persistan	-Düşük doz inhale kortikosteroid -Kromolin -Nedokromil -Lökotrien antagonisti -Uzun salınımlı teofilin	- Gerektiğinde veya egzersizden önce B <sub>2</sub> agonist - Günlük veya artan kullanım ilave uzun dönem tedavi gerektirir
Orta Persistan	-Düşük veya orta doz inhale kortikosteroid -Uzun etkili inhale B-agonist -Lökotrien antagonisti -Uzun salınımlı teofilin -Uzun etkili B-agonist tablet	- Gerektiğinde veya egzersizden önce B <sub>2</sub> agonist - Günlük veya artan kullanım ilave uzun dönem tedavi gerektirir
Ağır Persistan	-Düşük veya orta doz inhale kortikosteroid -Uzun etkili inhale B-agonist -Lökotrien antagonisti -Uzun salınımlı teofilin -Uzun etkili B-agonist tablet -Gerekirse oral kortikosteroid	- Gerektiğinde veya egzersizden önce B <sub>2</sub> agonist - Günlük veya artan kullanım ilave uzun dönem tedavi gerektirir

## GEREÇ VE YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda nefrotik sendrom tanısıyla izlenen ve ağızdan prednizolon tedavisi başlanması planlanan 19 olgu (Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 16 olgu, İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi'nden iki olgu, İzmir Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden bir olgu), Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Solunum ve Allerji Bilim Dalı'nda (Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi) bronşial hiperreaktivite tanısı ile inhale budesonid tedavisi başlanması planlanan 20 olgu ve sağlıklı 15 olgu olmak üzere toplam 54 olgu çalışmaya alındı. Çalışma 01.01.2007- 01.05.2008 tarihleri arasında yapıldı.

Olguların ebeveynlerine çalışma hakkında yazılı bilgi veren "Hasta bilgilendirme metni A ve B"(Ek-1 ve Ek-2) verildi ve yazılı izinlerinin olduğu "Bilgilendirilmiş olur formu"(Ek-3) okutularak imzalatıldı.

Her olgu için hastanın adı-soyad, cinsiyet, yaş, protokol numarası, adres ve telefon numaraları gibi kimlik bilgileri, yakınma, geçirmiş olduğu hastalıklar, almakta olduğu ilaç, aldığı diyet, ailede böbrek hastalığı, ailede üriner taş hastalığı, ailede nefrotik sendrom, ailede astım, alerjik rinit, ekzema, besin alerjisi varlığı, anne ve baba arası akrabalık ilişkisi, ailede göç olup olmadığı, yaşadığı yer, sosyoekonomik durumu, fizik muayene bulguları, tanısı, aldığı tedaviler, kortikosteroid başlama ve bitiş tarihi, kan ve idrar değerleri bilgilerini içeren hasta formu (Ek-4) dolduruldu.

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden izin alınarak yapıldı (Ek-5). Bu çalışma, ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından TPF 07009 sayı ile desteklendi.

### 1) Çalışma gruplarının oluşturulması:

- **Grup 1:** Nefrotik sendrom tanısı nedeniyle 1 ay 2 mg/kg/g ağızdan prednizolon tedavisi alması planlanan 1-15 yaş arasında 19 olgu
- **Grup 2:** Bronşial hiperreaktivite tanısı ile 3 ay inhale 2x200 µgr budesonid tedavisi alması planlanan 1-15 yaş arasında 20 olgu
- **Grup 3:** Grup 1 ve 2'deki olgulara benzer yaş ve cinsiyette 1-15 yaş arası sağlıklı 15 olgu

## 2) Çalışmaya alınma kriterleri

- **Grup 1:** Üç gün üst üste nefrotik düzeyde proteinürisi ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ) ve/veya ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemisi olan veya böbrek biyopsisi endikasyonu olan olgular.
- **Grup 2:** Klinik değerlendirmede, GINA kriterlerine göre orta persistan astımı (günlük astım semptomları olması, hergün kısa etkili B<sub>2</sub> agonist kullanımı, haftada birden fazla semptomlu geceleri olması) olan olgular.

## 3) Hasta dışlama özellikleri

- Kistik fibroz, kronik akciğer hastalığı ve bronşiolitis obliterans gibi diğer akciğer hastalıkları olması
- Nefrotik sendrom dışındaki renal hastalıklar, kardiyak, gastrointestinal ve kemik hastalıkları olması
- Diüretik, teofilin, kromolin, kalsiyum ve D vitamini preparatları alanlar
- Çalışmanın en az 3 ay öncesinde herhangi bir nedenle oral, parenteral, nazal veya inhaler kortikosteroid alanlar.

## 4) Çalışmanın yapılması

Nefrotik sendrom tanılı 1-15 yaş arası 19 çocuk, bronşial hiperreaktivite tanılı 1-15 yaş arası 20 çocuk, 15 sağlıklı kontrol olguları fizik muayene ve anket formu ile değerlendirildi, akut atak öncesi ve sonrası idrar ve kan örnekleri alındı.

Hastaların yaşadığı yer, Sönmez ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada belirlenen bölgelere göre sınıflandırıldı. Bu çalışmada, Aydın ili idrar Ca/Cr oranına göre üç bölgeye ayrılmış olup bu bölgeler şu şekildedir: birinci bölge idrar Ca atılımının yüksek olduğu ilçeler (Çine-Yenipazar-Bozdoğan-Karacasu-Söke), ikinci bölge idrar Ca atılımının orta düzeyde olduğu ilçeler (Kuyucak, Kuşadası, Nazilli, Didim, Koçarlı, Merkez), üçüncü bölge idrar Ca atılımının düşük düzeyde olduğu ilçelerdir (Germencik, İncirliova, Köşk, Buharkent, Sultanhisar).

Tüm olgular fizik muayene ile değerlendirildi. Olguların kortikosteroid tedavisi ve sonrasında poliklinik veya serviste boy, vücut ağırlığı, ateş, solunum sayısı, kardiyak nabızı ve kan basıncı değerleri alındı. Olgular, orofarenks ve otoskopik bakışı, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, ödem ve genitoüriner sistem, kas ve iskelet

sistemi ve nörolojik sistem muayeneleri ile değerlendirildi. Fizik muayene bulguları hasta formlarına tedavi öncesi ve sonrası olarak belirtilerek işlendi.

Loop diüretikleri, kortikosteroidler, prostoglandin E, vitamin D, furosemid, etakrinik asid, teofilin, Ca gibi birçok ilaç ikincil olarak HK'ye neden olmaktadır (28, 31). Bu nedenle çalışmamızda kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına olan etkisinin başka faktörler tarafından etkilenmemesi için bu ilaçları alan ve çalışma öncesindeki son üç ay herhangi bir yolla kortikosteroid tedavisi alan olgular çalışmaya alınmadı.

İdrarda kalsiyum atılımını etkileyen faktörlerin başında diyet gelmektedir (26,32). Tüm olguların örnek alım öncesi son üç günlük diyetinde kalori, protein ve kalsiyum değerleri hesaplanıp yaşa göre normal sınırlarda bulundu.

Tüm olgulardan idrar ve kan örnekleri alınarak, toplu halde çalışılmak üzere biriktirildi ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

## 5) Yöntem

Kan örneği sabah açlıkta venöz yoldan alındı. Alınan kanın iki ml'si soğuk EDTA'lı tüpe, iki ml'si kuru tüpe konuldu. Tüplerdeki kan Hettich Rotina 38R santrifüj cihazında 4000 rpm'de yedi dakika santrifüj edildi, plazma ve serum olarak süpernatantı alınarak ayrı ependorflara konuldu. Bunlar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum ve plazma aynı zamanda oda ısısında çözdürüldü. Serumda Na, K, Ca, P, ALP, osteokalsin, plazmada PTH çalışıldı.

Sabah açlıkta alınan ilk idrar örneğinde strip bakısı ve mikroskopi yapıldı. Bu idrarın santrifüj edilmeyen bir kısmı biyokimyasal değerlendirme yapmak amacıyla  $-80^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Eksi seksen derecede biriktirilmiş olan idrar ve kan örnekleri birlikte çalışıldı. Örnekler çalışma öncesi oda ısısında çözdürüldü. İdrar çözdürüldükten sonra Hettich Mikro 200R santrifüj cihazında 1500 rpm' de üç dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatantı çalışıldı. İdrarda Ca, P, Na, K, Cr, NAG, deoksipiridinolin kroslink,  $\text{PGE}_2$  çalışıldı.

Kalsiyum, Na, K, P, Cr ve ALP testleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan biyokimya otoanalizöründe yapıldı. İntakt PTH ve osteokalsin testleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan hormon analizöründe yapıldı.  $\text{PGE}_2$ , deoksipiridinolin kroslink testleri ELISA yöntemi yoluyla manuel olarak ticari kitler ile bakılıp, Biyokimya AD'nın araştırma laboratuvarında bulunan ELISA okuyucu ile saptandı.

**a) İdrar strip bakısı**

İdrar strip bakısı DIMA (DIMA GmbH industriestr. 8 37079 Goettingen Germany) markalı idrar test stripleri (lot no: G0791) ile yapıldı. İdrar stripleri idrarla dolu bardakların içine tam olarak daldırılıp çıkarıldıktan sonra bir dakika beklendi. İdrar strip kutusundaki renk göstergelerine uygun şekilde renk değişiklikleri tanımlanarak dansite ve pH sayısal olarak, lökosit, protein, glikoz, keton, urobilinojen, bilirubin, kan parametreleri renk değişikliğine göre (-), (+), (++) , (+++) , (++++ ) olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

**b) İdrar mikroskopisi**

Hettich marka santrifüjde 2500 rpm'de beş dakika santrifüj edildikten sonra dipte kalan idrar mikroskopta 40'lık büyütmede lökosit, eritrosit ve diğer bulgular açısından gözle değerlendirildi.

**c) İntakt Parathormon**

EURO DPC (UK) Siemens Medical Solutions Diagnostics Immulite 2000® cihazı ile katı faz iki kısımlı immunometrik kemiluminsans yöntemi ile plazmada ticari kit yoluyla (katalog no: L2KPQ2) çalışıldı. Normal durumlarda intakt PTH dolaşımdaki PTH benzeri aktivitenin en büyük kısmını oluşturur. Sonuçlar pg/ml olarak elde edildi. PTH'nın normal aralığı 15-65 pg/ml'dir.

**d) Osteokalsin**

EURO DPC (UK) Siemens Medical Solutions Diagnostics Immulite 2000® cihazında Biosource marka ticari kit ile (katalog no:KAQ1381) ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak elde edildi. Osteokalsinin normal aralığı 2-22 ng/ml olarak alındı.

**e) Kalsiyum**

Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C8000 cihazında serum ve idrarda çalışıldı. Arsenazo-III boyasının asit solüsyonda Ca ile reaksiyona girerek mavi-mor kompleks oluşturma prensibine dayanan yöntem kullanıldı. Sonuçlar mg/dl olarak elde edildi. Kan Ca normal aralığı 8,4-10,2 mg/dl dir, idrar Ca normal aralığı 100-300 mg/dl'dir.

**f) İdrar kalsiyum atılımı**

İdrarda Ca atılımı Ca'un (mg/dl), Cr'e (mg/dl) oranlaması ile idrar Ca/Cr oranı mg/mg olarak hesaplandı.

İdrar Ca/Cr oranı için 0.17-0.28 mg/mg arası değerleri veya toplumun idrar Ca/Cr oranlarının %95'inin üstü (20, 43) veya %97'sinin üstü (24) HK olarak değerlendirilmiştir.

Bir çok çalışmada HK sınırı olarak kullanılan 0.21 mg/mg değeri tüm çalışma grubunun %90 değerine uymaktadır (0.206) (46-49). Bizim çalışmamızda HK sınırı %90 üstü alındı. Tek bir kalsiyum atılımı sınır değeri yerine her ülkenin, hatta her bölgenin kendi sınır değerlerini belirlemesi önemlidir. Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasında (5) Aydın ili'nde 0-15 yaş arası 2500 çocuğun idrar Ca/Cr değerleri saptanıp ve yaşa göre idrar Ca/Cr persentil değerleri oluşturulmuştur. Çalışmamızda gruplardaki olguların Ca/Cr değerleri buna göre yorumlandı.

24 saatlik idrar toplamak özellikle idrar kontrolü kazanmamış küçük çocuklarda zor, ve güvenilir olmamaktadır. Bu nedenle çocuklarda bunun yerine spot idrar Ca/Cr oranı kullanılmaktadır (4,24,48). Yapılan çalışmalarda çocuklarda da bu iki yöntem arasında iyi bir bağıntı olduğu gösterilmiştir (6,24,50). Sabah aç karnına atılan ilk idrar Ca/Cr oranı kemik yıkım ve yapım arasındaki farkı yansıtır, çünkü barsak Ca emiliminin etkisi minimaldir (62). Ayrıca çalışmaya alınan olguların acil tedaviye başlanması gereken nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite gibi hastalıkları olması ve 24 saat idrar biriktirdikten sonra tedaviye başlamanın tedaviyi geciktireceği de göz önünde tutulmuştur. Çalışmamızda idrarda Ca atılımını belirlemek için yukarıda belirtilen nedenlerle sabah açlıkta alınan ilk sabah idrarında idrar Ca/Cr oranı kullanıldı.

#### **g) Kreatinin**

Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C8000 cihazında idrarda çalışıldı. Alkalin pH'da kreatininin sodyum pikrat ile bileşik oluşturma prensibine dayanan yöntemle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak elde edildi. Kreatinin normal aralığı kanda 0,7-1,3 mg/dl, idrarda 800-1800 mg/dl'dir.

#### **h) Fosfor**

Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C8000 cihazında serum ve idrarda çalışıldı. İnorganik fosfatın amonyum molibdat ile heteropoliasit bileşik oluşturma prensibine dayanarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak elde edildi. Kanda fosforun normal aralığı 2,3-4,7 mg/dl, idrar fosfor normal aralığı 400-1300 mg/dl'dir.

#### **ı) Alkalin fosfataz**

Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C8000 cihazında serumda çalışıldı. Alkalin fosfatazın renksiz p-nitrofenil fosfatın renkli olan p-nitrofenol ve inorganik fosfata hidrolizi prensibine

dayanan yöntemle çalışıldı. ALP'nin kemik kaynaklı olduğu ısıtma yoluyla saptandı. Sonuçlar IU/L olarak elde edildi. Çocuklarda kan alkalin fosfatazın normal aralığı 40-350 IU/L'dir.

#### **i) Sodyum ve Potasyum**

Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C8000 cihazında serum ve idrarda çalışıldı. İyon selektif elektrot yöntemi kullanıldı. Sonuçlar mmol/L olarak elde edildi. Kan sodyum normal aralığı 135-145 mmol/L, idrar sodyum normal aralığı 40-220 mmol/L'dir. Kan potasyum normal aralığı 3,5-5,5 mmol/L, idrar potasyum normal aralığı 25-125 mmol/L'dir. İdrar Na/K oranı mmol/mmol olarak alındı.

#### **j) İdrarda prostaglandin E<sub>2</sub> testi**

Cayman (Cayman Chemical Company 1180 E Ellsworth Rd. Ann Arbor) markalı prostaglandin E<sub>2</sub> monoklonal ticari kiti (katalog no:514010) ile ELISA yöntemi ile saptandı. Sonuçlar pg/ml olarak elde edildi. İdrar PGE<sub>2</sub> atılımı, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr oranı ile elde edildi. Sonuç pg/mg olarak elde edildi.

#### **k) İdrarda N asetil-B-D glukozaminidaz testi**

İdrar NAG düzeyi Diazyme N asetil-B-D glukozaminidaz ticari kiti (katalog no: DZ062A) ile spektrofotometrik yolla çalışıldı. NAG düzeyi NAG'ın mNPG1cNAc'yi hidrolize etmesi sonucunda oluşan 2-metoksi-4-(2' nitrovinil)fenol ürününe alkaline ekleme ile 505 nm'de renk geliştirmesi prensibine dayanarak saptandı. Spektrofotometrik ölçüm için 'Shimadzu UV-1604 UV visible recording spektrofotometre' cihazı kullanıldı. Sonuçlar IU/L olarak elde edildi. İdrar NAG düzeyi 0,3-12 IU/L (4IU/L) arası normal olup 200 IU/L üzeri lineerdir. İdrar NAG atılımı, idrar NAG/Cr oranı ile elde edildi. Sonuç IU/mg olarak elde edildi.

#### **l) İdrarda deoksipridinolin kroslink testi**

İdrarda deoksipridinolin kroslink testi Quidel firmasının (10165 Mckellar Court San Diego, CA 92121 USA) Metra PYD ELISA ticari kiti (lot no: 904014) ile ölçüldü. Ölçüm bir kompetitif enzim immünassay olup ölçümde mikrotitre çubuğu formatında monoklonal antipiridinum kros link antibody idrarda piridinium ve deoksipiridinium belirlenmesinde kullanılır. Örnekteki piridinium ve deoksipiridinium çubuğun üstündeki piridinium ile kaplı antikör ile yarışır. Reaksiyon pNPP substratı ile belirlenir. Metra PYD sonuçları idrar kreatinin düzeyi ile düzeltilir. Normal aralık kızlarda 0,2-0,46 nmol/mg, erkeklerde 0,16-0,32 nmol/mg'dır.

## İSTATİSTİKLER

Veriler SPSS 14.00 programına aktarıldı (Ek-6) ve istatistikleri bu programda yapıldı. Ortalamalar  $\pm$  standart sapma (SD) olarak belirlendi.

Tüm grupların (grup 1, 2 ve 3) tanımlayıcı ve sıklık analizleri yapıldı.

Grup 1 ve grup 2'deki olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

Grup 1'deki olguların idrar Ca/Cr oranı 90 persentilin üstü olanlar ve olmayanların tedavi öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Grup 1 ve grup 2'deki olguların tedavi öncesi değerlerinin grup 3'deki olguların değerleri ile karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Olguların biyokimyasal parametrelerinin olguların özellikleri ile karşılaştırılması One Way Anova testi ile yapıldı.

Olguların yaşının biyokimyasal parametrelerle bağıntı analizi Pearson korelasyonu ile yapıldı.

Olguların biyokimyasal parametrelerinin birbirleriyle bağıntı analizi Pearson korelasyonu ile yapıldı.

Grup 1 ve 2'deki olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası idrar Ca/Cr persentil değerlerinin karşılaştırması ki kare testi ile yapıldı.

$P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya 2,5-14 yaş arasında (ortalama 7,84±3,18 yıl) toplam 54 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların 24' ü (%44,4) kız, 30'u (%55,6) erkekti.

Nefrotik sendrom tanılı olgular grup 1, bronşial hiperreaktivite tanılı olgular grup 2, sağlıklı kontroller de grup 3 olarak sınıflandırıldı. Toplam 54 olgunun 19'u (%35,2) grup 1, 20'si (%37) grup 2, 15'i (%27,8) grup 3 idi.

Grup 1 ve 2'deki olguların tanıları tablo-IV ve tablo-V de gösterilmiştir.

Tablo IV. Grup 1'deki olguların nefrotik sendromu nedeni olan tanıları

Tanı	Olgu sayısı	Oran (%)
Minimal lezyon hastalığı	16	84,2
Henoch Schönlein vaskülit	1	5,3
Membrano proliferatif glomerülonefrit	2	10,5

Tablo V. Grup 2'deki olguların bronşial hiperreaktivite nedeni olan tanıları

Tanı	Olgu sayısı	Oran(%)
Astım	13	65
Astım+Gastroözofageal reflü	3	15
Reaktif havayolu hastalığı	3	15
Reaktif havayolu hastalığı+Gastroözofageal reflü	1	5

### 1) Gruplara göre olguların özellikleri ve kan ve idrar değerleri

#### Grup 1

Grup 1'deki olguların yedisi kız (%36,8) 12'si (%63,2) erkekti. Olguların yaşları 3-13 yaş (ortalama 7,07±3,07 yıl) arasında idi.

Yakınmalar değerlendirildiğinde, bir olguda kanlı idrar yapma ve döküntü (%5,3), 18 olguda vücutta şişlik ve idrarda azalma (%94,7) saptandı. Olguların sekizinin (%42,1) ilk nefrotik sendrom atağı olup geri kalan 11 olgunun (%57,9) öyküsünde daha önce nefrotik sendrom atağı mevcuttu.

Çalışmaya alındığında 15 olgu (%78,9) ilaç kullanmıyor, dört olgu (%21,1) sadece ağızdan betalaktam antibiotik kullanıyordu.

Ailede böbrek hastalığı öyküsü iki olguda (%10,5) vardı. Ailede taş hastalığı öyküsü üç olguda (%15,8) vardı. Olguların hiçbirinde ailede nefrotik sendrom öyküsü yoktu. Bir olguda (%5,3) ailede atopi öyküsü bulunuyordu. Bir olguda (%5,3) anne ve baba arasında akrabalık vardı.

Yaşam yerine göre değerlendirildiğinde iki olgu (%10,5) Aydın'ın ilçelerinin idrar Ca/Cr düzeyine göre ayrılan üç bölgeden birinci bölgeden, dokuz olgu (%47,4) ikinci bölgeden, üç olgu (%15,8) üçüncü bölgeden, beş olgu (%26,3) ise Aydın ili dışından idi.

Tüm olguların günlük olarak aldığı kalori, protein ve kalsiyum düzeylerinin yaşlarına göre normal sınırlarda olduğu saptandı.

Olguların üçü (%15,8) düşük sosyoekonomik düzeyde, 12'si (%63,2) orta sosyoekonomik düzeyde, dördü (%21,1) yüksek sosyoekonomik düzeyde idi.

Tedavi öncesi ve sonrası olguların yaşa göre boy ve vücut ağırlığı persentil değerleri normal sınırlarda idi.

İki olguda (%10,5) tedavi öncesinde ateş saptandı. Tedavi sonrasında hiçbir olguda ateş saptanmadı.

Bir olguda (%5,3) tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı 95 persentilin üstünde saptanırken diğer olgularda kan basıncı değerleri normal sınırlarda idi.

Tüm olgularda tedavi öncesinde ödem dışında fizik muayene bulgusu yoktu. Tedavi sonrasında tüm olguların fizik muayene bulguları normaldi.

Grup 1'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası kan ve idrar değerleri değerleri tablo VI'da gösterilmektedir.

Tedavi öncesi idrar bakısında 15 olguda (%78,9) protein pozitifliği, dört (%21,1) olguda kan ve protein pozitifliği saptandı. Tedavi sonrasında tüm olguların idrar bakıları normal saptandı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası idrar Ca/Cr persentil değerleri tablo VII'de belirtildiği gibiydi. Tedavi öncesi idrar Ca/Cr persentili bir olguda 90 persentilin üstünde iken tedavi sonrasında yedi olguda 90 persentilin üstünde idi. Tedavi öncesi idrar Ca/Cr 97 persentilin üstünde olan bu olgunun, tedavi sonrası idrar Ca/Cr persentili yine 97 persentilin üstündeydi.

Grup 1'deki olguların hiperkalsiürik olanlarla olmayanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan kan ve idrar değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo VI. Grup 1'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	En Düşük- EnYüksek	Ortalama	En Düşük- En Yüksek	Ortalama
Kan Na (mmol/L)	123-139	132±3,6	128-140	134,31±2,94
Kan K (mmol/L)	3,2-6,6	4,56±0,83	3,3-5,5	3,98±0,58
Kan Ca (mg/dl)	6,9-9,5	8,12±0,74	7,1-10,6	9,33±0,65
Kan P (mg/dl)	3,9-7	5,22±0,87	2,6-11,2	4,90±1,76
Kan PTH (pg/ml)	13,4-189	68,9±45,76	16,6-137	51,64±26,54
Kan osteokalsin (ng/ml)	1,9-101	38,17±28,8	2-111	24,54±29,61
Kan ALP (IU/L)	81-327	177,1±70,53	28-257	127,26±50,28
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,001-0,32	0,05±0,07	0,006-0,40	0,14±0,15
İdrar Na/K (mmol/mmol)	0,16-4,96	1,39±1,22	0,1-2,07	0,88±0,56
İdrar P (mg/dl)	7,5-187	64,48±58,19	4-187	63,87±46,66
İdrar deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	4,72-19,92	0,90±3,95	0,2-4,01	0,20±0,87
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,02-0,43	0,02±0,09	0,01-0,64	0,03±0,14
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	1,5-14,27	0,74±3,24	0,78-17,69	1,02±4,47

Tablo VII. Grup 1'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr persentil değerleri

İdrar Ca/Cr persentili	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Olgu sayısı	Oran (%)	Olgu sayısı	Oran (%)
3-5	4	21,1	0	0
5-25	6	31,6	6	31,6
25-50	4	21,1	1	5,3
50-75	4	21,1	2	10,5
75-90	0	0	2	10,5
90-95	0	0	2	10,5
95-97	0	0	2	10,5
97 üstü	1	5,3	3	15,8

## Grup 2

Grup 2'deki olguların 10'u (%50) kız, 10'u (%50) erkekti. Grup 2'deki olgular 2,5-13 yaş (ortalama 7,92±3,01 yıl) arasında idi.

Yakınmalar değerlendirildiğinde, 18 olguda solunum sıkıntısı (%90), iki olguda (%10) yalnızca öksürük saptandı. Olguların dördünün (%20) ilk atağı olup geri kalan 16 olgunun (%80) daha önce bronşial hiperreaktivite atağı mevcuttu.

Çalışmaya alındığında iki olgu (%10) inhale salbutamol, bir olgu (%5) oral betalaktam antibiyotik, iki olgu (%10) oral montelukast, üç olgu (%15) oral montelukast ve inhale salbutamol kullanıyordu.

Ailede böbrek hastalığı öyküsü iki olguda (%10) vardı. Ailede taş hastalığı öyküsü 10 olguda (%50) vardı. Olguların hiçbirinde ailede nefrotik sendrom öyküsü yoktu. Ailede atopi öyküsü 17 olguda (%85) vardı. Bir olguda (%5) anne ve baba arasında akrabalık vardı.

Yaşam yerine göre değerlendirildiğinde Aydın'ın ilçelerinin idrar Ca/Cr düzeyine göre ayrılan üç bölgesinden, dört olgu (%20) birinci bölgeden, 12 olgu (%60) ikinci bölgeden, dört olgu (%20) üçüncü bölgedendi.

Tüm olguların günlük olarak aldığı kalori, protein ve Ca düzeylerinin yaşlarına göre normal sınırlarda olduğu saptandı.

Olguların biri (%5) düşük sosyoekonomik düzeyde, 17'si (%85) orta sosyoekonomik düzeyde, ikisi (%10) yüksek sosyoekonomik düzeyde idi.

Tedavi öncesi ve sonrası olguların yaşa göre boy percentil değerleri normal sınırlarda idi. Tedavi öncesi ve sonrası yaşa göre kilo percentil değerleri 18 olguda (%90) normal percentillerde saptanırken, iki olguda (%10) 97 percentil üstü saptandı.

İki olguda (%10) tedavi öncesinde ateş saptandı. Tedavi sonrasında hiçbir olguda ateş saptanmadı.

Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri normal sınırlarda idi.

Tüm olgularda tedavi öncesinde fizik muayenede solunum sıkıntısı bulguları vardı. Tedavi sonrasında tüm olguların fizik muayene bulguları normaldi.

Grup 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerleri tablo VIII'de belirtildiği gibiydi.

Tedavi öncesi ve sonrası tüm olguların idrar bakıları normal saptandı.

Tablo VIII. Grup 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	En düşük- En yüksek	Ortalama	En düşük- En yüksek	Ortalama
Kan Na (mmol/L)	130-139	135,2±2,3	132-138	135,10±1,71
Kan K mmol/L)	3,4-5,5	4,07±0,50	3,5-5,1	4,01±0,46
Kan Ca (mg/dl)	8,3-10,3	9,3±0,53	8,9-10	9,38±0,32
Kan P (mg/dl)	3,2-6,4	4,92±0,70	3,5-5,3	4,66±0,54
Kan PTH (pg/ml)	8,9-68,5	46,86±15,25	10,9-90,4	50,08±23,53
Kan osteokalsin (ng/ml)	4,8-101	44,89±28,69	2-101	38,74±25,34
Kan ALP (IU/L)	71-926	233,15±179,07	65-303	184,05±64,65
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,01-0,17	0,07±0,05	0,008-0,139	0,06±0,04
İdrar Na/K (mmol/mmol)	0,28-5,6	2,20±1,22	0,33-3,69	2,05±1,16
İdrar P (mg/dl)	8,5-129,2	40,08±31,02	12,6-130,2	50,11±31,64
İdrar deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	3,5-38,35	1,69±7,51	0,28-1,95	0,009±0,43
İdrar NAG/Cr(IU/mg)	0,01-0,11	0,007±0,32	0,001-0,54	0,02±0,11
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	1,65-7,56	0,32±1,46	0,48-18,79	0,93±4,2

Tedavi öncesi idrar Ca/Cr percentili değerleri tablo IX'da belirtildiği gibiydi. Tedavi öncesi ve sonrasında hiçbir olguda idrar Ca/Cr düzeyi 90 percentilin üzerinde değildi.

Tablo IX. Grup 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr percentil değerleri

İdrar Ca/Cr percentili	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Olgu sayısı	Oran (%)	Olgu sayısı	Oran (%)
3-5	0	0	0	0
5-25	4	20	4	20
25-50	6	30	6	30
50-75	5	25	9	45
75-90	5	25	1	5
90-95	0	0	0	0
95-97	0	0	0	0
97 üstü	0	0	0	0

### Grup 3

Grup 3'deki olguların yedisi (%46,7) kız, sekizi (%53,3) erkekti. Grup 3'deki olguların yaşları 3-14 (ortalama 8,7±3,49 yıl) arasında idi.

Olguların hiçbirinde yakınma yoktu. Olguların özgeçmiş ve soygeçmişlerinde özellik yoktu. Olgular çalışmaya alındıklarında herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Yaşam yerine göre değerlendirildiğinde bir olgu (%6,7) Aydın'ın ilçelerinin idrar Ca/Cr düzeyine göre ayrılan üç bölgesinden birinci bölgeden, 13 olgu (%86,7) ikinci bölgeden, bir olgu (%6,7) üçüncü bölgeden idi.

Tüm olguların günlük olarak aldığı kalori, protein ve kalsiyum düzeylerinin yaşlarına göre normal sınırlarda olduğu saptandı.

Olguların yaşa göre boy ve vücut ağırlığı persentil değerleri normal sınırlarda idi.

Olguların hiçbirinde ateş yoktu. Fizik muayeneleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri normal sınırlarda idi.

Olguların bakılan kan ve idrar değerleri tablo X'da belirtildiği gibiydi.

Tablo X. Grup 3'deki olguların bakılan kan ve idrar değerleri

Parametreler	En düşük	En yüksek	Ortalama
Kan Na (mmol/L)	133	144	137,06±4
Kan K mmol/L)	3,4	4,5	3,78±0,30
Kan Ca (mg/dl)	8,7	9,9	9,3±0,36
Kan P (mg/dl)	3,3	6,1	4,7±0,76
Kan PTH (pg/ml)	20,9	154	61,89±31,67
Kan osteokalsin (ng/ml)	12,5	101	44,12±26,97
Kan ALP (IU/L)	75	281	202,6±52,69
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,01	0,35	0,07±0,08
İdrar Na/K(mmol/mmol)	0,47	4,98	2,17±1,49
İdrar P (mg/dl)	6,9	135,4	41,74±32,94
İdrar deoksipiridinolin kroslink/Cr(nmol/mg)	0,89	14,2	1,14±4,42
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,002	0,17	0,01±0,04
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	1,58	14,49	0,84±3,25

Tüm olguların idrar bakıları normal saptandı. İdrar Ca/Cr persentili değerleri tablo XI’de belirtildiği gibiydi.

Tablo XI. Grup 3’deki olguların idrar Ca/Cr persentili değerleri

İdrar Ca/Cr persentili	Olgu sayısı	Oran (%)
5-25	4	26,7
25-50	5	33,3
50-75	4	26,7
75-90	1	6,7
95-97	1	6,7

## 2) Grup 1 ve 2’deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

### a) Grup 1

Grup 1’deki olgularda tedavi öncesi ve sonrası kan ve idrar değerlerinin karşılaştırmasında (tablo XII):

- Tedavi sonrası idrar Ca/Cr değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- Tedavi sonrası kan ALP düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
- Tedavi sonrası idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.
- Diğer değerlerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

### b) Grup 2

Grup 2’deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırmasında (tablo XIII):

- İdrar deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeyi tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
- Diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo XII. Grup 1'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Z değeri	P değeri
Kan PTH (pg/ml)	68,42±46,76	51,64±26,54	-1,20	0,22
Kan osteokalsin (ng/ml)	38,17±28,80	24,54±29,61	-1,69	0,09
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,05±0,07	0,14±0,15	3,03	<b>0,002</b>
İdrar Na/K (mmol/mmol)	1,39±1,22	0,88±0,56	-1,046	0,29
Kan ALP (IU/L)	177,10±70,53	127,26±50,28	-2,95	<b>0,003</b>
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,02±0,09	0,03±0,14	1,75	0,08
Deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	0,90±3,95	0,2±0,87	-3,82	<b>0,001</b>
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	0,74±3,24	0,78±17,69	0,12	0,90

Tablo XIII. Grup 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Z değeri	P değeri
Kan PTH (pg/ml)	45,86±15,25	50,08±23,53	0,63	0,52
Kan osteokalsin (ng/ml)	44,89±28,69	38,74±25,34	-0,48	0,62
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,07±0,05	0,06±0,04	-1,02	0,3
İdrar Na/K (mmol/mmol)	2,20±1,22	2,05±1,16	-0,03	0,97
ALP (IU/L)	223,15±179,07	184,05±64,65	-0,22	0,82
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,007±0,32	0,02±0,11	0,03	0,97
Deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	1,69±7,51	0,09±0,43	-3,92	<b>0,001</b>
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	0,32±1,46	0,93±4,2	0,14	0,88

### 3) Grupların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

#### a) Grup 1 ve 2'deki olguların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

Grup 1 ve Grup 2'deki olguların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırmasında (tablo XIV):



- Grup 1’de grup 2’ye göre idrar Ca/Cr düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
- Grup 1’de grup 2’ye göre idrar Na/K düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
- Grup 1’de grup 2’ye göre idrar NAG/Cr düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- Grup 1’de grup 2’ye göre idrar PGE<sub>2</sub>/Cr düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo XIV. Grup 1 ve 2’deki olguların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin karşılaştırması

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Z değeri	P değeri
Kan PTH (pg/ml)	68,42±46,76	45,86±15,25	-1,9	0,5
Kan osteokalsin(ng/ml)	38,17±28,80	44,89±28,69	0,74	0,46
İdrar Ca/Cr (mg/mg)	0,05±0,07	0,07±0,05	2,5	<b>0,01</b>
İdrar Na/K (mmol/mmol)	1,39±1,22	2,20±1,22	2,52	<b>0,01</b>
ALP (IU/L)	177,10±70,53	223,15±179,07	0,47	-7,31
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,02±0,09	0,007±0,32	-4,01	<b>0,01</b>
Deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	0,90±3,95	1,69±7,51	0,78	0,44
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	0,74±3,24	0,32±1,46	-2,52	<b>0,01</b>

**b) Grup 1’deki olguların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerleri ile grup 3’deki olguların değerlerinin karşılaştırması**

- Grup 1’de grup 3’e göre idrar Ca/Cr değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, idrar NAG/Cr düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek, deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo XV).

Tablo XV. Grup 1’deki olguların tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin grup 3’deki olguların değerleriyle karşılaştırması

Parametreler	Grup 1	Grup 3	Z değeri	P değeri
Kan PTH(pg/ml)	68,42±46,76	61,89±31,67	-0,46	0,64
Kan Osteokalsin(ng/ml)	38,17±28,80	44,12±26,97	0,83	0,40
İdrar Ca/Cr(mg/mg)	0,05±0,07	0,07±0,08	2,03	<b>0,04</b>
İdrar Na/K(mmol/mmol)	1,39±1,22	2,17±1,49	1,64	0,09
ALP (IU/L)	177,10±70,53	202,60±52,69	1,37	0,17
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	0,02±0,09	0,01±0,04	-3	<b>0,01</b>
Deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	0,9±3,95	1,14±4,42	2,18	<b>0,02</b>
İdrar Prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	0,74±3,24	0,84±3,25	1,21	0,22

**c) Grup 2 tedavi öncesi kan ve idrar değerleri ile grup 3 değerlerinin karşılaştırması**

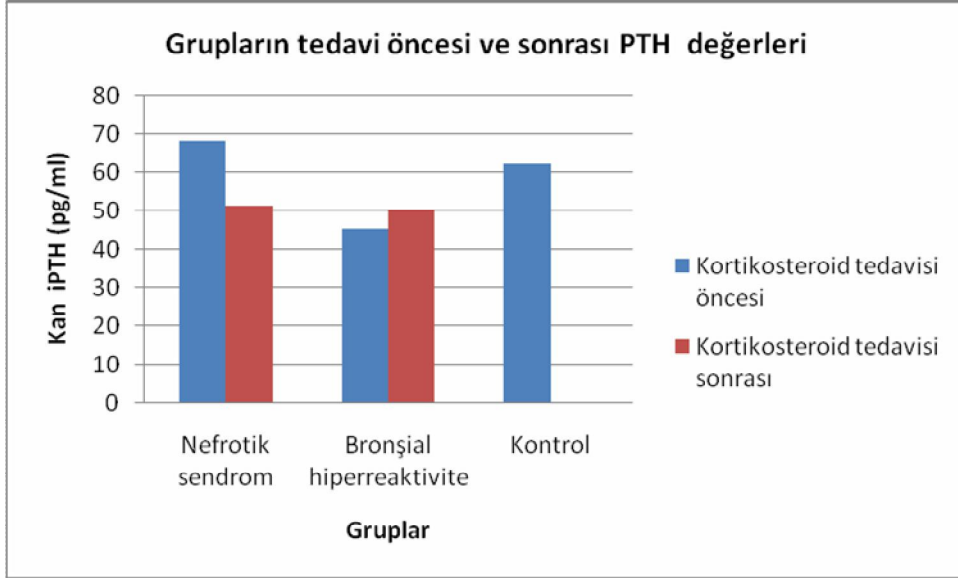
- Grup 2’de tedavi öncesi idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeyi grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo XVI).

Tablo XVI. Grup 2 tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerlerinin grup 3’deki olguların değerleriyle karşılaştırması

Parametreler	Grup 2	Grup 3	Z değeri	P değeri
Kan PTH(pg/ml)	45,86±15,25	61,89±31,67	1,8	0,07
Kan osteokalsin(ng/ml)	44,89±28,69	44,12±26,97	-0,13	0,89
İdrar Ca/Cr(mg/mg)	0,07±0,05	0,07±0,08	1,16	0,19
İdrar Na/K(mmol/mmol)	2,20±1,22	2,17±1,49	-0,2	0,84
ALP(IU/L)	223,15±179,07	202,60±52,69	-1,16	0,24
İdrar NAG/Cr(IU/mg)	0,007±0,32	0,01±0,04	0,4	0,70
Deoksipiridinolin kroslink/Cr (nmol/mg)	1,69±7,51	1,14±4,42	-1,96	<b>0,04</b>
İdrar prostaglandin E <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	0,32±1,46	0,84±3,25	0,50	0,63

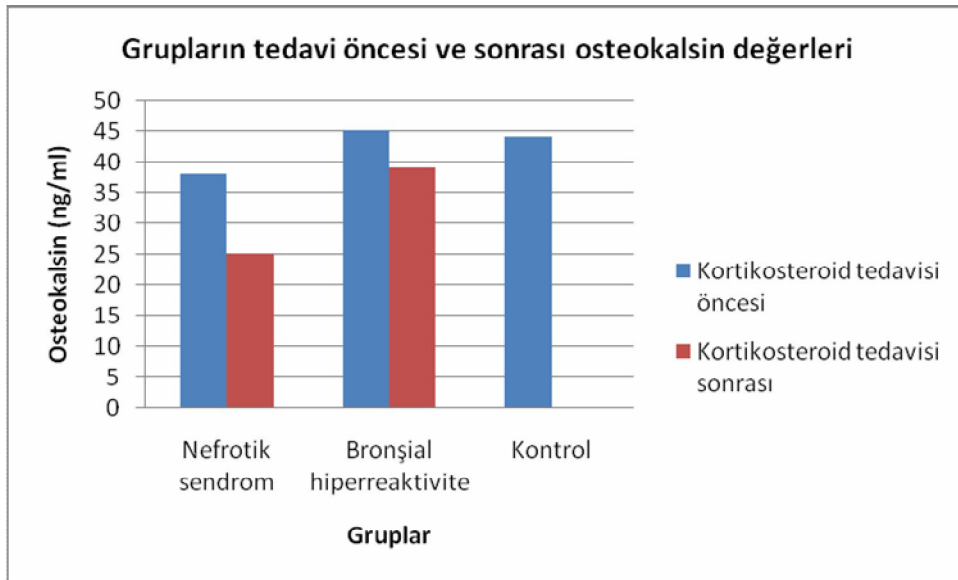
4) Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası PTH, osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar Na/K, ALP, idrar NAG/Cr, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar NAG/Cr değerlerinin karşılaştırması

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama PTH değerlerinin karşılaştırması şekil 1'de gösterilmiştir.



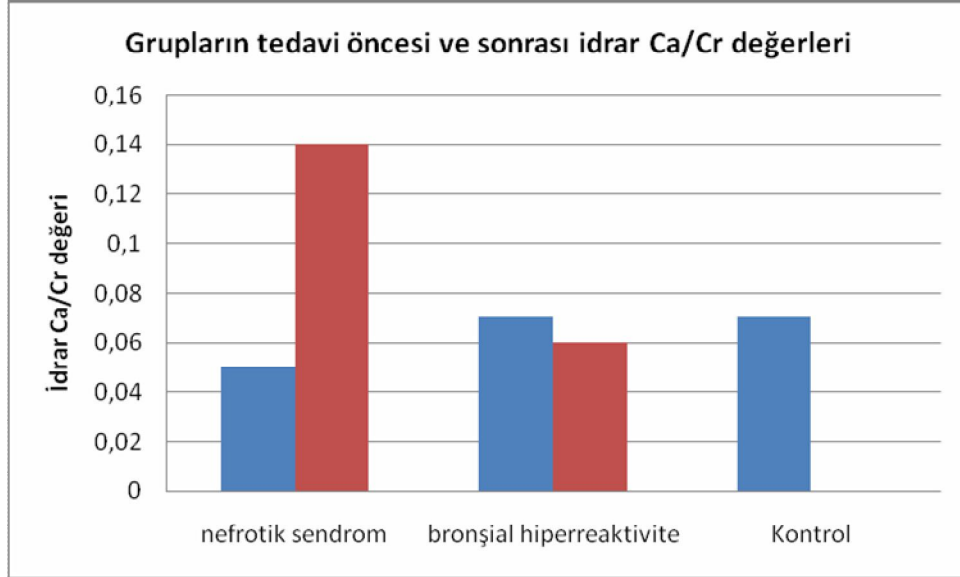
Şekil 1. Grupların tedavi öncesi ve sonrası PTH değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama osteokalsin değerlerinin karşılaştırması şekil 2'de gösterilmiştir.



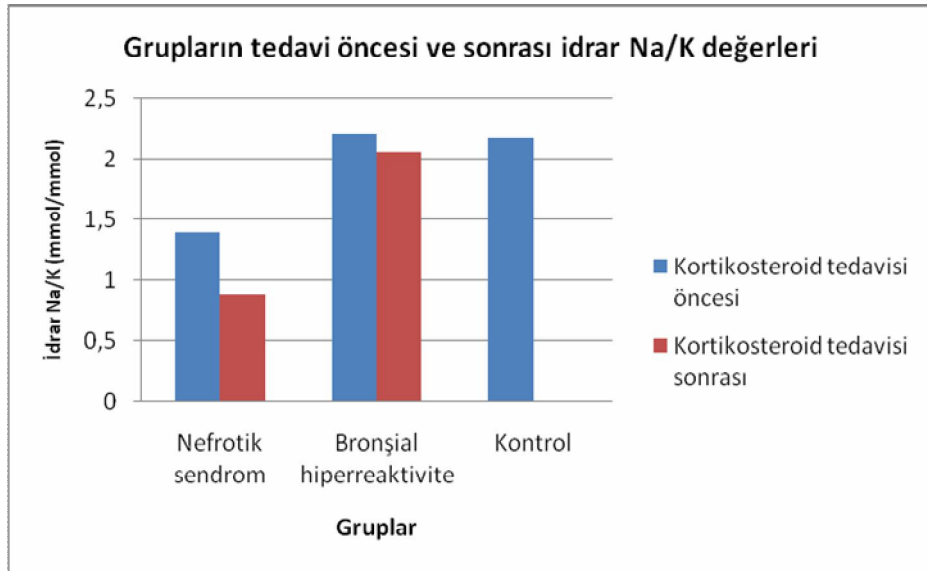
Şekil 2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası osteokalsin değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar Ca/Cr değerlerinin karşılaştırması şekil 3'de gösterilmiştir.



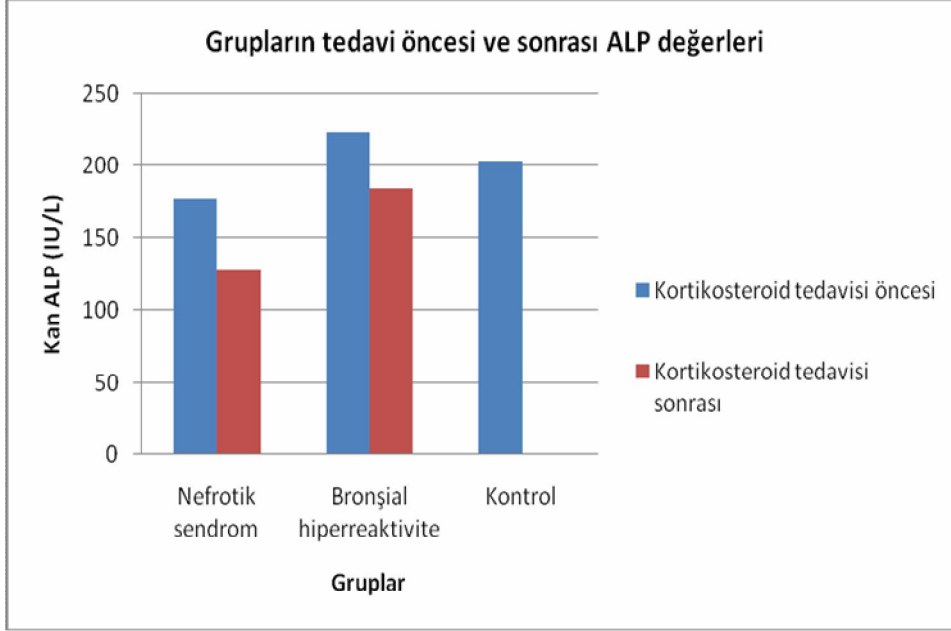
Şekil 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar Ca/Cr değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar Na/K değerlerinin karşılaştırması şekil 4'de gösterilmiştir.



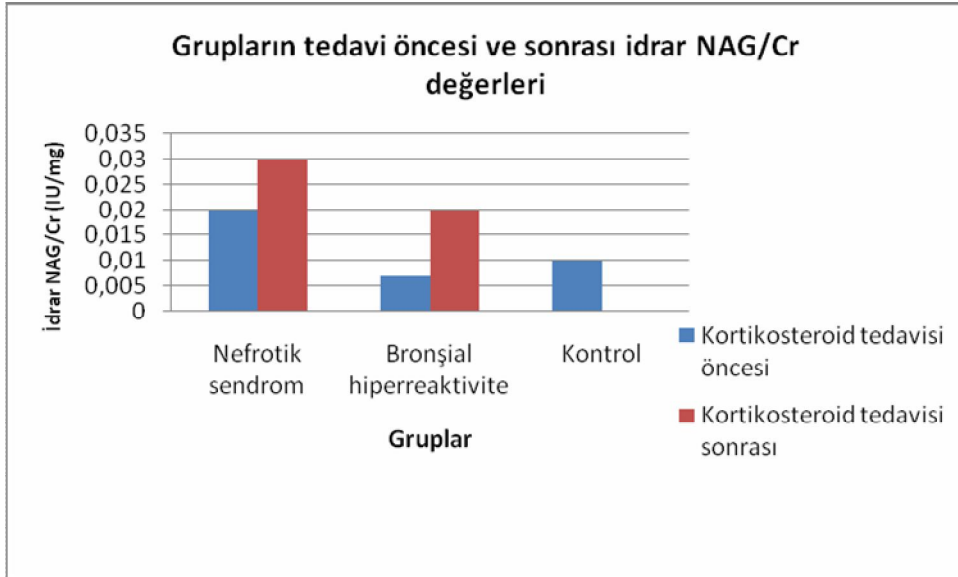
Şekil 4. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama osteokalsin değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ALP değerlerinin karşılaştırması şekil 5'de görüldüğü gibidir.



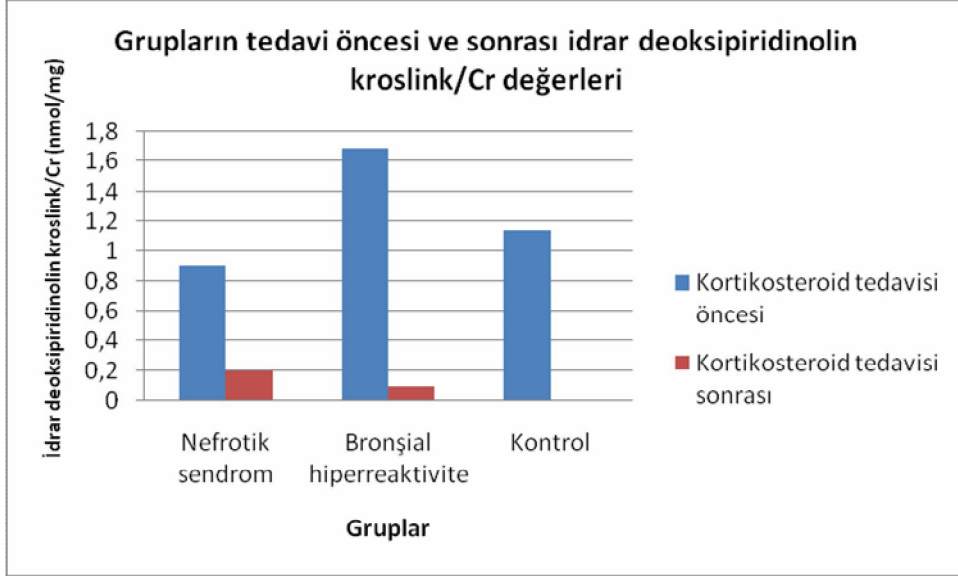
Şekil 5. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ALP değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar NAG/Cr değerlerinin karşılaştırması şekil 6'da gösterilmiştir.



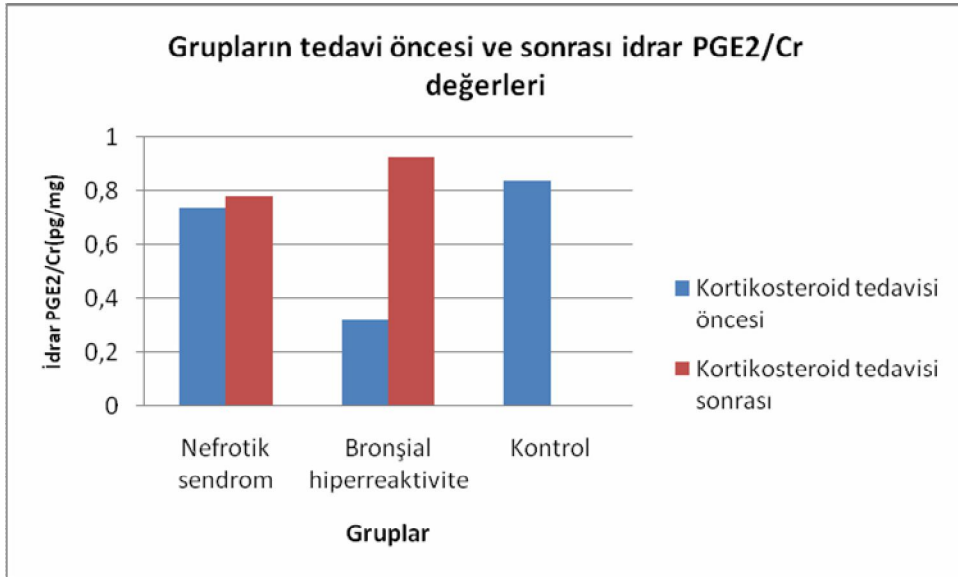
Şekil 6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar NAG/Cr değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama deoksipiridinolin kroslink/Cr değerlerinin karşılaştırması şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr değerleri

- Grup 1, 2 ve 3'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar prostoglandin E<sub>2</sub>/Cr değerlerinin karşılaştırması şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama idrar prostoglandin E<sub>2</sub>/Cr değerleri

**5) Olguların bakılan kan ve idrar değerlerinin olguların özelliklerine göre karşılaştırması**

**a) Olguların cinsiyetinin bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1'deki olguların hiçbirinde cinsiyet ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.
- Grup 2'deki olguların hiçbirinde cinsiyet ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Grup 2'de idrar NAG/Cr düzeyi kızlarda (4,54±3,38) erkeklere göre (1,8±1,67) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (f=5,26, p=0,03).

**b) Olguların yakınmalarının bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1 ve grup 2'deki olguların yakınmaları ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**c) Olguların özgeçmişlerinin kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1'deki olguların daha önce atak öyküsü olup olmaması ile kan PTH, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Daha önce atak geçirenlerde (208,18±69,54), daha önce atak geçirmeyenlere (134,37±47,74) göre kan ALP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (f=6,66, p=0,01).
- Grup 2'deki olguların daha önce atak öyküsü olup olmaması ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**d) Olguların ilaç kullanımlarının bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1 ve grup 2'deki olguların ilaç kullanımları ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**e) Olguların ailede böbrek hastalığı öyküsünün bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1'deki olguların ailede böbrek hastalığı öyküsü ile kan PTH, kan osteokalsin, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. İdrar Ca/Cr oranı, ailesinde böbrek hastalığı öyküsü olanlarda (0,20±0,15), olmayanlara (0,03±0,04) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (f=16,86, p=0,001).
- Grup 2'deki olguların ailede böbrek hastalığı öyküsü ile kan PTH, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. İdrar NAG/Cr düzeyi ailede böbrek hastalığı olanlarda (9,55±4,17), olmayanlara (2,46±1,84) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (f=21,55, p=0,001).

**f) Olguların ailede taş hastalığı öyküsünün bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1 ve 2'deki olguların hiçbirinde ailede taş hastalığı öyküsü ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**g) Olguların ailede atopi öyküsünün bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1'deki olguların hiçbirinde ailede atopi öyküsü ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.
- Grup 2'deki olguların hiçbirinde ailede atopi öyküsü ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. İdrar Ca/Cr oranı ailede atopi öyküsü olanlarda (0,6±0,05), olmayanlara(0,13±0,02) göre istatistiksel olarak istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (f=4,75, p=0,04).

**h) Olguların anne ve baba arasında akrabalık olmasının bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

- Grup 1'deki olguların anne ve baba arasında akrabalık olması ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar



deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

- Grup 2'deki olguların anne ve baba arasında akrabalık olması ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Grup 2'deki olguların idrar NAG/Cr düzeyi anne ve baba arasında akrabalık olanlarda (12,5±4,71), olmayanlara (2,67±2,03) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (f=22,18, p=0,00).

**i) Olguların yaşam yerlerinin bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

Grup 1 ve 2'deki olguların hiçbirinde yaşam yeri ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**j) Olguların sosyoekonomik düzeylerinin bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

Grup 1 ve 2'deki olguların hiçbirinin sosyoekonomik düzeyi ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**k) Olguların fizik muayene bulgularının bakılan kan ve idrar değerleri ile ilişkisi**

Grup 1 ve 2'deki olguların hiçbirinde fizik muayene bulguları ile kan PTH, kan ALP, kan osteokalsin, idrar Ca/Cr, idrar NAG/Cr, idrar Na/K, idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr, idrar PGE<sub>2</sub>/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**6) Olguların yaşının bakılan kan ve idrar değerleri ile bağıntısı**

**a) Grup 1 ve 2'deki olguların yaşının tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerleri ile bağıntısı (tablo XVII)**

Tablo XVII. Grup 1 ve 2'deki olguların yaşının tedavi öncesi bakılan kan ve idrar değerleri ile bağıntısı

		Kan iPTH	Kan Osteokalsin	Kan ALP	İdrar Ca/Cr	İdrar Na/K	İdrar NAG	İdrar PGE <sub>2</sub>	İdr. Deoksi Piridinolin
Grup-1	r	0,21	0,36	-0,10	0,12	0,44	0,04	-0,26	-0,07
Yaş	p	0,37	0,12	0,67	0,61	0,06	0,85	0,27	0,74
Grup 2	r	<b>0,47</b>	0,07	-0,02	-0,39	-0,02	0,34	-0,26	-0,19
Yaş	p	<b>0,03</b>	0,75	0,93	0,08	0,93	0,13	0,26	0,40

**b) Grup 1 ve 2'deki olguların yaşının tedavi sonrası bakılan kan ve idrar değerleri ile bağıntısı (tablo XVIII)**

- Grup 1'deki olguların yaşının tedavi sonrası kan ALP değerleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı bulunmadı.
- Grup 2'deki olguların yaşı ile tedavi sonrası kan ALP değerleri arasında zayıf pozitif bağıntı saptandı.
- Grup 1 ve 2'deki olguların yaşının tedavi sonrası diğer değerlerle istatistiksel olarak anlamlı bağıntısı bulunmadı.

Tablo XVIII. Grup 1 ve 2'deki olguların yaşının tedavi sonrası bakılan kan ve idrar değerleri ile bağıntısı

		Kan iPTH	Kan Osteokalsin	Kan ALP	İdrar Ca/Cr	İdrar Na/K	İdrar NAG	İdrar PGE2	İdr. Deoksi Piridinolin
Grup-1 Yaş	r	-0,28	0,14	0,05	-0,02	0,02	-0,28	0,23	-0,12
	p	0,24	0,55	0,84	0,92	0,93	0,24	0,92	0,62
Grup 2 Yaş	r	0,02	0,18	0,47	-0,29	-0,34	0,04	0,26	-0,02
	p	0,92	0,44	<b>0,03</b>	0,20	0,14	0,84	0,26	0,93

**7) Kan ve idrar değerlerinin birbirleri arasındaki bağıntı analizi**

**a) Grup 1 ve 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerlerinin birbirleriyle bağıntısı (tablo XIX)**

- Grup 1'deki olguların tedavi sonrası idrar Ca/Cr ile idrar deoksipiridinolin düzeyleri arasında iyi pozitif bağıntı saptandı ( $r=0,66$ ,  $p=0,001$ ).
- Diğer kan ve idrar değerleri ile idrar Ca/Cr arasında bağıntı saptanmadı.

Tablo XIX. Grup 1 ve 2'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr değerinin diğer kan ve idrar değerleri ile bağıntısı

Parametreler		Grup 1		Grup 2	
		Tedavi öncesi idrar Ca/Cr	Tedavi sonrası idrar Ca/Cr	Tedavi öncesi idrar Ca/Cr	Tedavi sonrası idrar Ca/Cr
Kan iPTH (pg/ml)	R	-0,35	-0,27	0,01	-0,19
	P	0,13	0,25	0,94	0,42
Kan osteokalsin (ng/ml)	R	-0,35	-0,20	0,07	-0,01
	P	0,13	0,39	0,74	0,95
Kan ALP (IU/L)	R	0,03	-0,17	0,00	-0,05
	P	0,87	0,48	0,97	0,82
İdrar Na/K (mmol/mmol)	R	0,26	0,20	0,25	0,28
	P	0,28	0,40	0,28	0,21
İdrar NAG/Cr (IU/mg)	R	-0,32	-0,30	-0,04	-0,1
	P	0,17	0,20	0,87	0,66
İdrar PGE <sub>2</sub> /Cr (pg/mg)	R	0,04	-0,21	-0,21	-0,23
	P	0,85	0,36	-0,36	0,31
İdrar deokspiridinolin kroslink/Cr (pg/mg)	R	0,30	<b>0,66</b>	0,35	-0,05
	P	0,19	<b>0,001</b>	0,12	0,82

## TARTIŞMA

Kortikosteroidler antienflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri ve hemen her organ üzerindeki etkileri nedeniyle sık kullanılmaktadır (1). Çocukluk çağında sık görülen hastalıklar olan nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivitede, hastalar uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroid tedavisi almak zorundadırlar (7-9). Sistemik kortikosteroidlerin Ca'un tübüler geri emilimini önleyerek ve kemik rezorbsiyonuna neden olarak HK oluşturduğu bildirilmiştir (2-4). Kortikosteroidlerin idrar Ca atılımı üzerine olan etkileri oral kortikosteroidlerin klinik ve deneysel deneyimlerinden çıkarılmıştır (17,20,22). Bronşial hiperreaktivitede kullanılan inhale kortikosteroidler akciğer ve gastrointestinal sistem yoluyla sistemik dolaşıma geçebilmesi nedeniyle, inhale kortikosteroidlerin kullanımında da oral kortikosteroidlerin kullanımına bağlı oluşabilecek sistemik yan etkilerin görülebileceği düşünülmektedir (9,17,85). İn hale kortikosteroid türlerine ve dozlarına bağlı yan etkilerin karşılaştırması ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup en çok araştırılan büyüme, adrenal baskılanma ve kemik mineral dansitesi üzerine etkileridir. İn hale kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına olan etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu etkiye yönelik çalışmalar az sayıda olmak üzere vardır (17,86,87).

Çalışmada, nefrotik sendrom tanısıyla uzun süre ağızdan kortikosteroid alan ve bronşial hiperreaktivite tanısıyla uzun süre inhale kortikosteroid alan çocuklarda, kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına etkisininin, idrar Ca atılımına neden olan etkenlerin, inhale veya oral yoldan kortikosteroid kullanımının idrar Ca atılımına etkilerindeki farklılıkların gösterilmesi amaçlandı.

Erişkinlerde yapılan az sayıda çalışmada inhale kortikosteroidlerin idrar Ca atılımını arttırdığı bildirilmektedir. Bu çalışmalardan birinde 2000 µg/gün inhale beklometazonun idrar Ca/Cr oranını başlangıca göre %33 arttırdığı saptanmış ancak 1800 µg/gün inhale budesonid alanlarda idrar Ca/Cr oranında değişiklik saptanmamıştır (88). Boulet ve arkadaşları (89) üç yıl süre ile ortalama 1140 µg/gün inhale kortikosteroid kullanımının sabah iki saatte toplanan idrar örneğinde Ca atılımında artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Bootsma (90) ve arkadaşları dokuz haftalık sürede 750 µg/gün flutikazon ve 1500 µg/gün beklometazon kullanımının spot idrar Ca atılımına etkisi olmadığını bulmuştur.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda König ve arkadaşları (91) 800 µg/gün beklometazon kullanan hastalarda inhale kortikosteroid tedavisi almayan astımlılara oranla Ca atılımını düşük bulmuşlardır. Toogood ve arkadaşları (92) budesonid inhalasyonu ile açlık idrar

Ca'unda azalma, Ca ve P renal tübüler maksimum geri emiliminde ve serum P'unda artma saptamış, günlük Ca atılımında değişiklik olmamasını inhale budesonidin Ca'un diürnal renal atılımını etkilemesine bağlamışlardır. Akil ve arkadaşları (86) astım tanısıyla izlenen 5-13 yaş arası  $13,6 \pm 8,8$  aydır 400-600  $\mu\text{g/gün}$  inhale budesonid tedavisi alan 20 çocuk ve 22 sağlıklı çocukta idrar Ca atılımını araştırmış, kontroller ile budesonid alanların idrar Ca/Cr oranları arasında fark bulmamıştır. Günlük idrar Ca atılımı astım grubunda kontrole göre düşük bulunup bu düşüklüğün orta doz inhale budesonid kullanımının gastrointestinal sistemden Ca emilimini azaltmasını dengelemek için oluşan kemik metabolizmasındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmüş. Bentur ve arkadaşları (23) 3-6 yaş arasında hafif-orta persistan astım tanısı ile iki ay 400  $\mu\text{g/gün}$  inhale budesonid alan 25 çocukta tedavi sonrasında olguların %68'inde idrar Ca/Cr oranında artış olup bunların %16'sında bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Altıntaş ve arkadaşları (93), inhale 400  $\mu\text{g/gün}$  budesonid veya 250  $\mu\text{g/gün}$  flutikazon tedavisi alan olguların kontrol grubu ile kıyaslamasında idrar Ca/Cr oranında fark saptamamıştır. Lin ve arkadaşları (94) respiratuvar distres tanılı yenidoğanlarda intravenöz deksametazon uygulananın idrar Ca atılımında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Deksametazonun gastrointestinal sistemden Ca emilimini azaltarak kompensatuvar olarak PTH'da artışa bu yolla da idrar Ca atılımında azalmaya neden olduğu düşünülmüştür.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların üç ay süreyle günde 400  $\mu\text{g}$  ( $2 \times 200 \mu\text{g}$ ) inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların, tedavi öncesi idrar Ca/Cr değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların yaşa göre idrar Ca/Cr persentilleri incelendiğinde tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr persentilleri 90 persentil altında saptandı. Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi ve sonrası yaşa göre Ca/Cr persentilleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bu bulgularla çalışmada inhale kortikosteroid kullanımı sonrasında tedavi öncesine göre idrar Ca atılımının değişmediği bulundu. Böylece inhale kortikosteroidlerin sistemik kortikosteroidlerin yaptığı gibi idrar Ca atılımını artırmadığı belirlendi. Bu sonuç bu konuda yapılmış çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Nefrotik sendrom tanılı olguların bir ay süreyle 2mg/kg/gün ağızdan prednizolon tedavisi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında idrar

Ca/Cr değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Kontrol grubundaki olgularla nefrotik sendrom tanılı olguların tedavi öncesi idrar Ca/Cr değerleri karşılaştırıldığında, nefrotik sendrom tanılı olgularda tedavi öncesi idrar Ca/Cr değeri daha düşük bulundu. Tedavi öncesi idrar Ca/Cr oranı nefrotik sendromlu olgularda bronşial hiperreaktivite tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Nefrotik sendrom tanılı olguların yaşa göre idrar Ca/Cr persentilleri incelendiğinde tedavi öncesinde bir olguda (%5,3) tedavi sonrasında ise yedi olguda (%36,8) 90 persentil üstünde değer saptandı. Nefrotik sendrom tanılı olguların yaşa göre Ca/Cr persentilleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Nefrotik sendrom tanılı olguların hiperkalsiürik olanlarla olmayanlarının bir ay ağızdan prednizolon kullanımı öncesi ve sonrası bakılan kan ve idrar değerleri karşılaştırıldığında, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu bulgular, sistemik kortikosteroidlere bağlı görülen HK etkisinin çalışmamızda, ağızdan kortikosteroid tedavisi alan olgularda izlendiğini gösterdi. Kontrol grubundaki ve inhale kortikosteroid tedavisi alan olguların idrar Ca/Cr değerlerinin oral kortikosteroid tedavisi alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olması nedeniyle ağızdan kortikosteroid tedavisi alan olguların tedavi sonrası idrar Ca atılımlarının tedavi öncesine göre fazla olması sadece kortikosteroidlerin etkisine bağlandı.

Nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite tanılı olguların kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası idrar Ca/Cr değerleri ile olguların özellikleri ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı saptanmadı.

Böbrek Ca atılımı, NaCl uygulaması ve diyetin fazla tuz içermesi durumlarında artar. Renal Ca ve Na emilimi yakın ilişkilidir. Tam olarak bilinmeyen böbrek içi nedenlere bağlı artmış böbrek Na yükü, proksimal ve özellikle distal tübülüsün son bölümünde Ca geri emiliminde azalma ile sonuçlanır. Hiperkalsiüri hastalarda, diyet ile tuz kısıtlaması Ca kısıtlamasına oranla daha az taş oluşumu ve HK'nin daha iyi kontrolünü sağlar. Sistemik kortikosteroidler böbrekten Na atılımını azaltır. Buna göre kortikosteroid tedavisi ile idrar Na/K oranında düşme beklenebilir (95). Akil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (86), inhale budesonid tedavisi alanlar ile kontrol grubu kıyaslandığında idrar Na/K oranında fark bulunmamış bu da inhale budesonid tedavisinin sistemik etkili olmadığı ve böbrek Na atılımına etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Bu çalışmada, idrar Na/K oranı kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası bakıldı. Nefrotik sendrom tanılı olguların bir ay süreyle 2mg/kg/gün ağızdan prednizolon tedavisi öncesi ve sonrası Na/K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların üç ay süreyle günde 400 µg (2x200 µg) inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrası idrar Na/K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kortikosteroid tedavisi öncesi idrar Na/K değerleri nefrotik sendrom tanılı olgularda, bronşial hiperreaktivite tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Kortikosteroid tedavisi öncesi idrar Na/K değeri nefrotik sendrom tanılı olgularda, kontrol grubundaki olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı.

Tedavi öncesi ve sonrasında, nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite tanılı olgularda idrar Na/K değerinin idrar Ca/Cr değeri ile bağıntı analizinde anlamlı bir bağıntı bulunmadı.

Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası idrar Na/K değerleri ile olguların özellikleri ve diğer değerler arasında bağıntı saptanmadı.

Bu sonuçlara göre sistemik ve inhale kortikosteroid kullanımının idrar Na/K değerinde değişiklik yapmadığı ve idrar Na/K değerlerinin idrar Ca/Cr değeri ile bağıntılı olmadığı saptandı.

İdiopatik HK patogenezinde renal tübülden Ca geri emiliminde bozuluktan bahsedilmektedir. Bunun yanında HK'de Ca kristallerinin renal tübül hücrelerine hasar vererek proksimal tübülopatiye neden olduğu düşünülmektedir (43).

N asetil β-D glukozaminidaz bir hidrolaz grubu enzim olup böbreğin tüm kısımlarında özellikle de proksimal tübüllerde hücre lizozomlarında fazla miktarda bulunur. Bu nedenle tübüler lümeninden NAG salınımı yalnız sitolitik tübüler lezyonlarda olur. İdrarda NAG düzeyinin artışı renal tübüler hasarlanmayı gösterir. Bu enzim dolaşımında da bulunabilir ancak plazma NAG yüksek molekül ağırlığı nedeniyle sağlam glomerüler membrandan geçemez. Bu nedenle idrar NAG düzeyi renal tübüler hücrelerden salınan miktarı temsil eder. Siklosporin, antikonvülzanlar, D-penisilamin, kontrast maddelere bağlı nefrotoksisitede, hiperokzalüri, HK, ürolitiazis ve primer glomerulonefritlerde idrar NAG atılımının artışından bahsedilir (43,44,45). İdiopatik HK'de primer tübüler bozukluğa bağlı idrar NAG/Cr oranında artış saptanmıştır (45).

Bu çalışmada idrar NAG/Cr düzeyleri tüm olgularda ağızdan prednizolon ve inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrasında bakıldı. Nefrotik sendrom tanılı olguların, 2 mg/kg/gün prednizolon tedavisi öncesi ve sonrası idrar NAG/Cr değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nefrotik sendrom tanılı olguların tedavi öncesi idrar NAG/Cr düzeyi bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi değerlerine ve kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların 400 µg/gün inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrası idrar NAG/Cr değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,97). Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi idrar NAG/Cr düzeyinde kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu sonuçlara göre inhale ve sistemik kortikosteroid kullanımıyla idrar NAG/Cr düzeyinde değişiklik saptanmadı. Bunun yanında idrar NAG/Cr düzeyinin nefrotik sendrom tanılı olgularda tedavi öncesinde de bronşial hiperreaktivite tanılı olgulara ve kontrollere göre yüksek olması idrar NAG atılımının nefrotik sendrom hastalarında arttığı gerçeğini yansıttığı düşünüldü. Nefrotik sendrom tanılı olguların tedavi sonrası NAG/Cr değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olmaması bize bu hastalarda idrarda NAG atılımı artışına sebep olan faktörün nefrotik sendrom hastalığı olduğunu ve kortikosteroidlerin proksimal tübülüsler etkisi olmadığını düşündürdü.

Prostaglandinlerin intrarenal infüzyonları doza bağlı olarak renal kan akımını ve Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> ve Mg<sup>2+</sup> un böbreklerden atılımını artırmaktadır. Prostaglandinlerin proksimal tübüldeki Ca emilimi üzerine etkileri olmayıp adenilat siklaz ve PTH'nun fosfat atılımını artırıcı etkilerini fazlalaştırdığı saptanmıştır. PGE<sub>2</sub> 25-hidroksi-vitamin D-1, α-hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak, 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin sentezini artırmaktadır. Bartter sendromu ve hiperprostaglandin E sendromunda, PGE infüzyonunda ikincil olarak HK meydana gelir. İdiopatik HK'de de idrarda PGE<sub>2</sub>'ye benzer aktivitenin arttığı, bunun idrarla atılan Ca miktarı ve serum 1,25(OH)<sub>2</sub> D seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PGE<sub>2</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub> D sentezini artırarak HK'de rol oynuyor olabilir (28,31).

Çalışmada olguların kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası idrarda prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeylerine bakıldı. Nefrotik sendrom tanılı olguların bir ay süreyle 2mg/kg/gün ağızdan prednizolon tedavisi öncesi ve sonrası prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların üç ay 400 µg/gün inhale budesonid tedavisi öncesi ve tedavi sonrası idrar prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmadı.

Nefrotik sendrom tanılı olguların tedavi ağızdan prednizolon tedavisi öncesi idrar prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeyleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların inhale budesonid tedavisi öncesi idrar prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeyleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Bu bulgularla kortikosteroidlerin hem inhale hem de ağızdan kullanımının idrar prostaglandin E<sub>2</sub>/Cr düzeyini arttırmadığı düşünüldü. Bu görüşle, kortikosteroidlerin idrar kalsiyum atılımına olan etkilerinin prostaglandin yoluyla olmadığı düşünüldü.

İnhale kortikosteroidlerin olası sistemik etkileri ve sistemik kortikosteroidlerin kemik metabolizmasına etkileri osteoporotik nitelikte olup hem kemik yapımının azalması hem de kemik yıkımının artması ile olmaktadır (86). Kortikosteroidler gastrointestinal sistemden Ca emilimini azaltır ve böbrekten atılımını artırarak PTH'nın kompensatuvar salgınımına, kemik yıkımına ve osteoklast aktivitesinde artışa sebep olurlar. Kemik yapım belirteçleri osteokalsin, alkalin fosfataz, tip-I kollojen karboksiterminal propeptid ve tip I prokollojen aminoterminal propeptididir. Kemik yıkım belirteçleri glikozile hidrosilizin, idrar deoksipiridinolin kros link, tartarat dirençli ALP'dir. Kan Ca, kan P, PTH ve vitamin D düzeyleri kemik metabolizması göstergeleridir (22).

Akil ve arkadaşları (86), inhale kortikosteroid alan olgularla kontrol grubunun PTH düzeyleri arasında fark bulmamıştır. Lin ve arkadaşları (94), respiratuvar distress tanılı yenidoğanlarda IV deksametazonun PTH'da düşmeye neden olduğunu bildirmiştir.

Çalışmada olguların kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrasında PTH değerleri ölçüldü. Nefrotik sendrom tanılı olguların bir ay süreyle 2 mg/kg/gün ağızdan prednizolon tedavisi öncesi ve tedavi sonrası PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Böylece sistemik kortikosteroid kullanımının PTH değerinde değişikliğe neden olmadığı düşünüldü.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların inhale budesonid tedavisi öncesi ve sonrası PTH değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Böylece inhale kortikosteroid kullanımının PTH değerinde değişikliğe neden olmadığı düşünüldü.

Kontrol grubu, nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite PTH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Alkalen fosfataz bir kemik yapım belirteci olup büyüme ve kemik gelişimi nedeniyle çocuklarda düzeyi yüksektir. Sistemik kortikosteroidlerin kemik yapım belirteci olan ALP'de azalmaya neden olacağı düşünülür (22,62). Akil ve arkadaşlarının çalışmasında inhale kortikosteroid alan olgularla kontrol grubu kıyaslandığında ALP düzeylerinde fark bulunmamıştır (86). Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 400 µg/gün inhale budesonid veya 250 µg/gün flutikazon tedavisi alan olguların kontrol grubu ile kıyaslamasında kan Ca, P ve ALP düzeylerinde fark saptanmamıştır (93). Konig ve arkadaşlarının çalışmasında 25 ay inhale beklametazon alan çocuklarda kontrol grubuna kıyaslandığında kan ALP değerlerinde farklılık bulunmamıştır (91).

Nefrotik sendrom tanılı olguların bir ay süreyle 2 mg/kg/gün ağızdan prednizolon tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kan ALP değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında kan ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan ALP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Nefrotik sendrom tanılı ve bronşial hiperreaktivite tanılı olguların kortikosteroid tedavisi öncesi ALP değerleri ve kontrol grubunun ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olguların kan ALP değerleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı bağıntı bulunmadı.

Bu bulgularla, inhale kortikosteroid kullanımının kan ALP değerlerinde değişikliğe neden olmazken ağızdan kortikosteroid kullanımının kan ALP değerinde düşmeye neden olduğu bulundu. Bu sonuç ağızdan steroid kullanımının kemik yapımını azalttığı şeklinde yorumlandı.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından üretilen bir kemik matriks proteini olup kemik yapım belirtecidir (62). Yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı ile osteokalsin düzeylerinde düşme bildirilmiştir (22). Akil ve arkadaşları (86), inhale kortikosteroid tedavisi alanlarda kontrollere göre osteokalsin düzeyini düşük saptamışlardır. Bir çalışmada inhale BDP tedavisi ile osteokalsin düzeyinde değişiklik saptanmamıştır (96). Bootsma ve arkadaşları (90) BDP alanlarda osteokalsin düzeyinde düşme saptarken, budesonid alanlarda değişiklik saptamamışlardır. Sistemik etkilenmeye ait değişik çalışmalardaki sonuçlar kullanılan kortikosteroid ve dozu ile ilgili bulunmuştur. Sistemik etkisi ve bioyararlanımı en

çok olan beklametazon dipropionatın bu etkisi flutikazon ve budesonide göre dört kat daha fazladır (90). Bazı çalışmalarda budesonid kullanımı ile osteokalsin düzeyinde değişiklik saptanmamıştır (22). Rao (97) ve Chay (98) ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda inhale kortikosteroid tedavisi ile osteokalsin düzeyinde düşme saptamışlardır.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi ve sonrası kan osteokalsin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı .

Nefrotik sendromlu olguların tedavi öncesi ve sonrası kan osteokalsin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Nefrotik sendrom tanılı ve bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi osteokalsin değerleri ve kontrol grubunun kan osteokalsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Olguların osteokalsin düzeyleri ile olguların özellikleri ve diğer parametrik değerleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunmadı.

Bu bulgularla oral ve inhale kortikosteroidlerin, kemik yapım belirteçlerinde osteokalsine etkisi olmadığı saptandı.

Oral kortikosteroid kullanımı ile kemik yapım belirteçleri olan kan ALP'nin düşmesi oral kortikosteroid kullanımının kemik yapımını azalttığını gösterdi. İn hale kortikosteroid tedavisi ile kan ALP ve osteokalsin düzeylerinin her ikisinin değişmemesi inhale kortikosteroidlerin kemik yapımını etkilemediğini gösterdi.

Ali ve arkadaşları (88) 4 hafta yüksek doz inhale budesonid ve beklametazon dipropionat alan olguların karşılaştırılmasında idrar hidroksiprolin düzeyinin beklametazon dipropionat alanlarda yükseldiğini, budesonid alanlarda ise değişmediğini saptamışlardır.

ICTP kemik matriksi tip-I kollajenin yıkımı sonucu dolaşıma geçen C-telopeptidleri gösteren bir kemik yıkım ürünü olup kemik rezorbsiyonunu yansıtır (62). Yapılan çalışmalarda düşük orta doz inhale budesonid ve flutikazon tedavisi ile ICTP düzeylerinde değişiklik görülmezken inhale beklametazon ve yüksek doz inhale budesonid alanlarda ICTP düzeylerinde düşüklük bildirilmiştir (22).

İnhale kortikosteroidlerin etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda idrar deoksipiridinolin kroslink düzeyi az sayıda çalışmada bakılmıştır. Rao ve arkadaşları (97) 5-10 yaşları arasında 20 ay inhale budesonid veya flutikazon alan 32 çocukta idrar deoksipiridinolin/Cr düzeylerini tedavi sonrasında, öncesine göre daha yüksek saptamıştır. Ancak Chay ve arkadaşları (98) inhale kortikosteroid tedavisi alan 24 olguda tedavi sonrasında idrar deoksipiridinolin/Cr

oranında azalma saptamışlardır. Kemik yıkım belirteci olan bu parametrenin diğer yıkım belirteçleri olan ICTP ve idrar hidroksilizin düzeyi ile paralellik göstereceği düşünüldüğünde kortikosteroid kullanımı ile idrar deoksipiridinolin düzeyinde artış olabileceği beklenmektedir.

Bu çalışmada idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeyleri kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrasında bakıldı. Nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite tanılı olguların idrar deoksipiridinolin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Nefrotik sendromlu olguların tedavi öncesi ve sonrası idrar deoksipiridinolin/Cr düzeyleri karşılaştırılığında tedavi sonrasında idrar deoksipiridinolin/Cr istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi ve sonrası idrar deoksipiridinolin/Cr düzeyleri karşılaştırılığında tedavi sonrasında idrar deoksipiridinolin/Cr düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Bronşial hiperreaktivite tanılı olguların tedavi öncesi idrar deoksipiridinolin/Cr düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Bu bulgularla oral ve inhale kortikosteroid kullanımının kemik yıkım belirteci olan idrar deoksipiridinolin atılımında artışa neden olmadığı saptandı. Kortikosteroidlerin kemik yıkımı oluşturması ve kemik yıkım ürünlerinin idrarda artışının olabilmesi için daha uzun süre kortikosteroid kullanımı gerekebileceği düşünüldü.

Çalışmada tüm olgulara bakılan bu parametrelerin sonuçları ışığında, oral kortikosteroidlerin idrar Ca atılımını artırdığı ancak bu etkinin inhale kortikosteroidlerde görülmediği belirlendi.

Kortikosteroidlerin Ca atılımına kemik yıkımını artırarak ve renal tübüler geri emilimi azaltarak neden olduğu belirtilmişti. Oral ve inhale kortikosteroidlerin hangi mekanizma ile etki ettiğinin saptanması amacıyla kemik yapım ve yıkım belirteçleri kemik üzerine olan etkiyi yansıtacağı, idrar prostaglandin ve NAG atılımının da tübüler mekanizmayı açıklayacağı düşünülmüş ve araştırılmıştı. Oral kortikosteroidleri kemik yapımını azalttığı tedavi sonrası ALP değerinde düşme gözlenmesiyle gösterilse de kemik yapım belirtisinin diğer belirteci olan osteokalsinde beklenen azalma ve kemik yıkım belirteci olan idrar deoksipiridinolin düzeylerinde tedavi ile beklenen artış olmadı. Kemik yapımında azalma ve yıkımında artma saptanmaması kortikosteroid tedavisinin kısa oluşuna bağlı olabileceği düşünüldü. İdrar NAG atılımının nefrotik sendrom tanılı olgularda tedavi öncesi ve sonrasında kontrol grubu ve

bronşial hiperreaktivite tanılı olgulara göre yüksek olması, nefrotik sendromda tedavi öncesi ve sonrası ile idrar NAG/Cr değerlerinde fark olmaması idrar Ca atılımının NAG'ında bir göstergesi olduğu tübüler bozukluk nedeniyle olmadığını düşündürdü.

İnhale kortikosteroid kullanımı ile idrar Ca atılımında artış olmadığı ve idrar Ca atılımına sebep olan faktörlerin incelenmesinde kullanılan, bahsedilen kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve tübülopati belirteçlerinin düzeylerinde anormallik olmadığı çalışmada gösterildi.

Bu bulgularla çalışmada idrar Ca atılımının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına olan etkilerinin, idrar Ca atılımına etkiyen faktörlerin, kortikosteroid dozu ve süresi daha fazla olan daha çok sayıda olgu ile araştırılmasının daha anlamlı olacağı düşünüldü.

## SONUÇLAR

- 1) Nefrotik sendrom tanılı olgularda 1 ay 2 mg/kg/gün ağızdan prednizolon kullanımı ile idrar kalsiyum atılımı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir.
- 2) Bronşial hiperreaktivite tanılı olgularda 3 ay 2x 200 µg/doz inhale budesonid kullanımı ile idrar kalsiyum atılımında artış veya azalma olmamaktadır.
- 3) İdrar NAG düzeyi nefrotik sendromlu olgularda istatistiksel anlamlı olarak normalden yüksek bulunmuştur.
- 4) Bronşial hiperreaktivite ve nefrotik sendrom tanılı olgularda kortikosteroid kullanımı ile idrar NAG düzeyinde değişiklik olmaması kortikosteroidlerin proksimal tübüler hasarlanmaya neden olmadığını düşündürmüştür.
- 5) Nefrotik sendrom tanılı olgularda 1 ay 2 mg/kg/g ağızdan prednizolon kullanımı ile kemik yapım belirteçleri olan kan ALP ve kan osteokalsin düzeylerine bakıldığında ALP azalmakta, osteokalsin değişmemektedir.
- 6) Kortikosteroid tedavisi çocukluk çağında özellikle ağızdan ve inhale şekillerinde birçok hastalıkta kullanılmakta olup tedavi süresinde ve sonrasında idrar kalsiyum atılımı, kemik yapım ve yıkımı üzerine olan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

## ÖZET

Kortikosteroidler antienflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif sık kullanılan bir ilaç grubudur. Çocukluk döneminde nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivitenin tedavisinde temel ilaç olup sık görülen bu kronik hastalıklar nedeniyle hastalar uzun süre ve yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisi olmak zorundadırlar. Sistemik kortikosteroidlerin Ca'un tübüler geri emilimini önleyerek ve kemik rezorpsiyonuna neden olarak hiperkalsiüri oluşturduğu bildirilmiş olup bu etki oral kortikosteoidlerin klinik ve deneysel deneyimlerinden çıkarılmıştır. İn hale kortikosteroidlerin sistemik emilimleri nedeniyle, oral kortikosteroidlerin kullanımında görülebilecek sistemik yan etkilerin görülebileceği düşünülmektedir ve günümüzde buna yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Çocuklarda hematüri, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, kemik gelişimine etkileri ve üriner sistem taş oluşumu gibi önemli sonuçlara neden olması nedeniyle idrarda Ca atılımı önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada nefrotik sendrom tanısıyla uzun süre ağızdan yüksek doz prednizolon tedavisi almak zorunda olan çocuklar ve bronşial hiperreaktivite tanısıyla uzun süre inhale budesonid tedavisi almak zorunda olan çocuklarda, kortikosteroidlerin idrarda Ca atılımına etkisininin, idrarda Ca atılımına neden olan etkenlerin, inhale veya oral yoldan kortikosteroid kullanımının idrar Ca atılımına etkilerindeki farklılıkların gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan olgular grup-1; nefrotik sendrom, grup-2; bronşial hiperreaktivite ve grup-3; sağlıklı kontroller olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Olgulardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan ve idrar tetkikinde idrar kalsiyum atılımı (idrara Ca/Cr), kemik yapım belirteçleri (ALP, osteokalsin), kemik yıkım ürünü olan idrar deoksipiridinolin kros link, kemik metabolizma belirteçleri (Ca, P, PTH), idrar prostaglandin E<sub>2</sub> ve tübülopati belirteci olan idrar NAG düzeyi araştırılmıştır. İdrar Ca atılımında, grup 1'deki olgularda tedavi sonrasında artış saptanırken grup 2'de tedavi sonrasında artış saptanmamıştır. Bu bulgu ile oral kortikosteroidlerin idrar kalsiyum atılımını artırırken, inhale kortikosteroidlerin idrar kalsiyum atılımını artırmadığı saptanmıştır. Nefrotik sendromda kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında tedavi sonrasında idrar NAG/Cr, kan ALP ve idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr düzeylerinde düşme saptanırken diğer parametrelerde değişiklik olmamıştır. İn hale kortikosteroid kullanımına bağlı tedavi sonrasında idrar deoksipiridinolin kroslink/Cr'de düşme dışında kan ve idrarda bakılan parametrelerde değişiklik bulunmamıştır.

Bu bulgularla oral kortikosteroid kullanımı ile idrar kalsiyum atılımının arttığı, inhale kortikosteroidin idrar kalsiyum atılımına etki etmediği saptanırken kortikosteroid kullanımının tam olarak hangi mekanizma ile idrar kalsiyum atılımına neden olduğu gösterilememiştir. Kortikosteroid tedavisinin idrar kalsiyum atılımına etkisi ve etki mekanizmasını göstermede daha uzun ve daha yüksek dozlarda kortikosteroidin kullanıldığı, olgu sayısının daha çok olduğu çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kortikosteroid, hiperkalsiüri, nefrotik sendrom, bronşial hiperreaktivite



## ABSTRACT

Corticosteroids are commonly used drugs due to antiinflammatory, antiallergic and immunosuppressive effects. They are the main drugs in treatment of nephrotic syndrome and bronchial hyperreactivity and can be used long periods in high doses. From clinical and experimental experiments, systemic corticosteroids are known to cause hypercalciuria by inhibition of tubular calcium reabsorption and increasing bone resorption. As inhaled corticosteroids absorbed via the lung and gastrointestinal system, like systemic corticosteroids can cause systemic side effects such as hypercalciuria. Recently, many researches are reported about the hypercalciuric effect of inhaled corticosteroids.

In childhood, hypercalciuria is important because it can cause hematuria, recurrent urinary tract infections, bone system influences and urinary stone disease. Therefore, in this study we aimed to show the excretion of calcium in the urine, mechanism of corticosteroids and the differences between children using high dose oral prednisolon (for nephrotic syndrome) and long term inhaled budesonide (for bronchial hyperreactivity).

The cases included to the study divided into three groups as group 1 nephrotic syndrome; group 2 bronchial hyperreactivity; group 3 healthy controls. All the cases are searched for urinary calcium excretion (spot urinary Ca/Cr ratio), bone formation markers (ALP, osteocalcin), bone resorption markers (urinary deoxypyridinoline cross link/Cr), bone metabolism markers (Ca, P, PTH), urinary prostaglandine/Cr ratio and urinary NAG/Cr ratio as a tubulopathy marker. In group 1, we detected significant increase in urinary Ca/Cr after oral prednisolone treatment. While, in group 2 there wasn't any significant change in urinary Ca/Cr after inhaled budesonide treatment. This showed us the hypercalciuric effect of oral corticosteroids is not observed in inhaled corticosteroids. In nephrotic syndrome, after corticosteroid treatment urinary NAG/Cr ratio increased, while ALP and urinary deoxypyridinoline cross link/Cr ratio decreased after oral prednisolone treatment. In bronchial hyperreactivity cases deoxypyridinoline cross link/Cr ratio significantly decreased after inhaled budesonide treatment while other parameters didn't change. In conclusion, in this study with these results, we found that oral corticosteroids increase urinary calcium excretion and we couldn't show the mechanism of urinary calcium excretion. In the future, different more studies are needed to determine the effect and mechanism of corticosteroids on urinary calcium excretion.

Key words: Corticosteroid, hypercalciuria, nephrotic syndrome, bronchial hyperreactivity

## KAYNAKLAR

- 1) Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. T klin tıp bilimleri 2006;21:131-40.
- 2) Noe HN, Stapleton FB. Hypercalciuria and calcium stone disease. O'Donnell B, Koff SA. Pediatric urology, Cambridge: Oxford University Pres, 1997:648-50.
- 3) Kelalis PP. Urolithiasis. In Kelalis PP, King RL, Belman AB. Clinical pediatric urology, United States of America: WB Saunders Company, 1992:1338-41.
- 4) Edelman CM. Hypercalcemia, hypercalciuria and renal disease. Pediatric kidney disease. United States of America, Little: Brown and Company, 1992:1675-77.
- 5) Sönmez F, Akçanal B, Altıncık A. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. Int urol nephrol 2007;39:917-22.
- 6) Langman B. Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology, Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins, 1999:529-40.
- 7) Davis ID, Avner ED. Nephrotic syndrome. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. USA: Elsevier Science, 2004:1752-3.
- 8) Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. Nicholas JA, Robert JP. Clinical pediatric nephrology, 3 th ed. Oxford University Press, 2003:341-66.
- 9) Andrew HL, Joseph DS, Donald YML. Childhood asthma. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics, 17th ed. USA: Elsevier Science, 2004:760-78.
- 10) Kevin EC, Meyers MB. Minimal change nephrotic syndrome. Kaplan BS, Meyers KE. Pediatric nephrology and urology, USA: Elsevier Science, 2004:163-184.
- 11) Hardcover, Macgrew Hill. Nephrotic syndrome. Kher KK. Clinical pediatric nephrology. Inc. 1992:137-174.
- 12) Çetinkaya F. Bronş hiperreaktivitesi. Güncel Pediatri 2007;5:23-26.
- 13) National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. National institutes of health 2006:7-13.
- 14) Adrenocortical steroids. Gilman Goodman A, Hardman JG, Limbird LE. The Pharmacological basis of theurapeutics 9th ed. 1998 59:1465-85.
- 15) Kayaalp SO. Glukokortikoidler. Tıbbi farmakoloji. 2000; 2:1301-16.

- 16) Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Glukokorticoids. *Pharmacology* 5th ed. 2003;27:410-20.
- 17) Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatric pulmonology* 2002; 33:208-20.
- 18) National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and prevention. National Institutes of Health; Management. 2006:35-63.
- 19) Erkan F. Astımda farmakolojik tedavi. *T Klin J Med Sci* 1997;17:318-25.
- 20) Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr* 2007;83:163-71.
- 21) Dubus JC, Marguet C, Deschildre A. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children. *Allergy* 2001;56:944-8.
- 22) Passalacqua G, Albano M, Canonica GW. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000;55:16-33.
- 23) Bentur L, Jarrous T, Bentur Y. The effect of inhaled corticosteroids on the urinary calcium to creatinine ratio in childhood asthma. *Therapie* 2003;58:313-6.
- 24) Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. *Clin pediatr* 1984;23:135-7.
- 25) Kanwal K. Kher. Urinary stone disease. Kanwal K. Kher, Sudesh P. Makker. *Clinical pediatric nephrology*, Hardcover: Macgrew Hill Inc. 1992: 699-721.
- 26) Portale AA. Calcium and Phosphorus. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric nephrology*, Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins 1999:191-9.
- 27) Sutton RAL, Dirks JH. Calcium and Magnesium: renal handling and disorders of metabolism. Brenner BM, Rector FC. *The kidney*, Philadelphia: Saunders co 1986;551-618.
- 28) Buck AC. The renal handling of calcium. Wickham JEA, Buck AC. *Renal tract stone* 1st ed. Churchill: Livingtone, Edinburg. 1990:165-82.
- 29) Barratt TM. Urolithiasis and nephrocalcinosis. Holliday MD, Barratt TM. *Pediatric nephrology*, Baltimore: Willims&Wilkins 1994:1070-9.
- 30) Disorders of renal calcium excretion (editorial review) *Kidney international*. 1983;23:665-73.

- 31) Hasanoglu A, Ercan Z S, Buyan N, Memioglu N, Hasanoglu E. Parathormone, 1,25 dihydroxyvitamin D and prostaglandin E2 correlation in children with idiopathic hypercalciuria. Prostaglandins leukotriens essential fatty acids. 1997;56:235-7.
- 32) Cura A, Mir S, Kabasakal C, Akil İ, Keskinoglu A. Böbrek ve üriner sistem hastalıkları. Cura A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı, İzmir: E.Ç.V.yayınları. 1999;6:493-6.
- 33) O'Brien K O, Abrams S A, Stuff JE, Liang KL, Welch TR. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 1996;23:8-12.
- 34) Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. Pediatr nephrol 2000;14:847-50.
- 35) Escribano J, Feliu A, Balaguer A. Symptomatology and development of urolithiasis in children with frequency-dysuria syndrome associated with hypercalciuria. Croat Med J 1999;40:80-4.
- 36) Stapleton FB, Roy S, Noe N. Hypercalciuria in children with hematuria. N Engl med 1984; 310:1345-8.
- 37) Sönmez F, Tosun A, Semerci N. Hematürili çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı. Ege pediatri bülteni 2003;10:27-30.
- 38) Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley Hr. İdiopathic hypercalciuria. N Engl Med 1958;259:802-7.
- 39) Guyton AC, Hall JE. Calcium and phosphorus. Textbook of medical physiology, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 1996;29:367-83.
- 40) Kaplan BS, Meyers KEC. Calculi. Milliner DS. Pediatric nephrology and urology. 2004;361-73.
- 41) Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. Pediatr nephrol 1997;11:578-83.
- 42) Vanchvenichsanong P, Malagon M, Moore E. Urinary incontinance due to idiopathic hypercalciuria in children. J urology 1994;152:1226-8.
- 43) Skalova S, Palicka V, Kutilek S,. Bone mineral density and urinary N-acetyl-B-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. Nephrology 2005;10:99-102.

- 44) Asami T, Soichiro O, Kasahara T. Asymptomatic primary hyper-N-acetyl-beta-D-glucosaminidaseuria. *Pediatr nephrol* 2002;17:560-5.
- 45) Sikora P, Glatz S, Beck Bodo. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis or risk of urolithiasis. *Pediatr nephrol* 2003;18:996-9.
- 46) Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri epidemiyoloji ve patogenezi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1989;32:43-50.
- 47) Çalışkan S, Ertan T, Sever L. İstanbul'da çocuklarda hiperkalsiüri taraması. *İst çocuk klin derg* 1992;24:36-8.
- 48) Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Archives of disease in childhood* 1974;49:97-101.
- 49) Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J pediatr* 1984;143:25-31.
- 50) Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *The Lancet* 1959;2:368-71.
- 51) Alconcher LF, Castro C, Quintana D. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr nephrol* 1997;11:186-88.
- 52) Pak C Y C. Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In Wickham JEA, Buck AC. *Renal tract stone* 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1990:3563.
- 53) Henry JB. Calcium metabolism. Clinical diagnosis and management by laboratory methods 18th ed. 1991:152-65.
- 54) Burtis CA, Ashwood ER. Mineral ve kemik metabolizması. Endres DB, Rude RK. Çeviren Köseoğlu M. *Tietz fundamentals of clinical chemistry* 2005;795-821.
- 55) Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor. *Biochim biophys acta* 1998;1448:166-70.
- 56) Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. Murray RK, Mayes PA *Harper's biochemistry*, Appleton&Lange 1991;492-8.
- 57) Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr nephrol* 1997;11:578-83.
- 58) Aurbach GD et al. Parathroid hormone, calcitonin and the calciferols. *Textbook of endocrinology*, Philadelphia: Saunders 1981:922.

- 59) Osorio AV, Alon US. Relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;4: 675-81.
- 60) Chay O, Goh A, LIM WH. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology* 1999;4:63-7.
- 61) Kutlu M, Odabaşı E. Kemik doku ve fizyolojisi. *Endokrinoloji dergisi* 2004; 2.
- 62) Tekin Y, Bozdemir E, Barutçuoğlu B. Osteopozda biyokimyasal göstergeler. *Türk klinik biyokimya dergisi* 2005;3:73-83.
- 63) Haspolat K, Söker M. Kemiğe ait biyokimyasal değerler ve onkoloji. *Dicle tıp dergisi* 2002; 29:3.
- 64) Çay FH, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. *Fiziksel tıp* 2002;5:177-84.
- 65) Saatçi Ü, Beşbaş N. Primer nefrotik sendromda tedavi yaklaşımları. Primer nefrotik sendrom tedavi yaklaşımları. *Çocuk nefrolojisi derneği yayınları-2* 1990;62-8.
- 66) Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005; 122:13-28 .
- 67) Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of American society of nephrology* 1996;10:772-778.
- 68) Gemicioğlu B. Bronş hiperreaktivitesi. *Tanımdan tedaviye astım* 2005;14:148-56.
- 69) Cockroft DW. Airway responsiveness. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. *Asthma Philadelphia-New york: Lippincott-Raven Pub*, 1997:1253-66.
- 70) Davis BE, Cockroft DW. Mechanism of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2004;118:551-9.
- 71) Öneş Ü. Bronşiyal astım. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 2002 10;616-25.
- 72) Ufuk Altıntaş D. Hışıltılı bebek. *Klinik pediatri*, 2002;1:73-8.
- 73) Erdur B, Tokgöz Y, Ören O. Hışıltılı çocuklarda etiyolojik faktörler. *Çocuk solunum dergisi* 2006;1:22-6.
- 74) Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;50:701.
- 75) Mungan D. Astım ve atopinin genetiği. *T klin J med sci* 1997;17:222-7.

- 76) Steering commity worldwide variations in the prevelance of symptoms of asthma, alerjik rhinoconjunktivitis and atopik eczema. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Lancet 1998:1225-32.
- 77) Bavbek S. Astım epidemiolojisi ve risk faktörleri. T klin J allergy-asthma 2000;2:57-66.
- 78) Türктаş H. Astma patogenezi. T klin J allergy-asthma 1997;17:228-32.
- 79) Babayiğit A. Çocukluk çağında astım tanısı. Çocuk solunum dergisi 2006;1;58-64.
- 80) Demirel SY. Astımda tanı yöntemleri. T klin J med Sci 1997;17:239-43.
- 81) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J respir crit care med 2000;161:309-29.
- 82) National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No. 97-4051. National Institutes of Health; 1997.
- 83) National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health; astma treatment: children 2006;35-41.
- 84) Canbakan S, Çapan N. Astımda kronik tedavi. Türkiye klinikleri allerji-astım 2000;2:90-6.
- 85) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. Arch intern med 1999;159:941-55.
- 86) Akil İ, Yüksel H, Ürk V. Bronş astımlı çocuklarda inhale steroidin kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri ve renal kalsiyum atılım hızına etkisi. Astım allerji immünoloji 2003;1:5-10.
- 87) F, Kaehry R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healty children and adolescents. Pediatr nephrol 1999;13:894-9.
- 88) Ali NJ, Capewell S, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. Thorax 1991;46:160-4.
- 89) Boulet LP, Milot J, Gagnon L. Long term influence of inhaled corticosteroids on bone metabolism and density. Are biological markers predictors of bone loss? Am J Crit Care Med 1999;159:838-44.
- 90) Bootsma P, Dekhuijzen RD, Festen J. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclametasone dipropionate. Am J respr crit care 1996;153:924-30.

- 91) König P, Hillman L, Cervantes C. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J pediatr* 1993;122:219-26.
- 92) Toogood JH, Crilly RG, Jones G. Effect of high dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am rev respr dis* 1988;138:57-61.
- 93) Altıntaş U, Bingöl G, Can S. The effects of long term use of corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol et immunopatol* 2005;33:204-9.
- 94) Lin YJ, Yeh TF, Lin HC. Effects of early postnatal dexamethasone therapy on calcium homeostasis and bone growth in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta paediatr* 1998;87:1061-5.
- 95) Borghi L, Schianchi T, Meschi T. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl. J med* 2002;10:77-84.
- 96) Meeran K, Hattersley A, Burring J. Inhaled corticosteroids reduce bone formation is shown by plasma osteocalcin level. *Am J resp crit* 2005;151:330-3.
- 97) Rao R, Gregson RK, Jones AC. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma. *Eur respr J* 1999;13:87-94.
- 98) Chay OM, Goh A, Lim WH. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology* 1999;4:63-7.