



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ

DOÇ. DR. YILDIZ DALLAR BİLGE

**İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİK ÇOCUKLARIN KEMİK
YOĞUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MERYEM ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ
DOÇ. DR. YILDIZ DALLAR BİLGE

İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİK ÇOCUKLARIN KEMİK
YOĞUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MERYEM ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. PINAR IŞIK AĞRAS
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Nefroloji Kliniği

ANKARA-2012

ÖNSÖZ

Hastanemizde bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz sayın Prof. Dr. Osman GÜLER'e;

Tüm ihtisasım boyunca bilgilerini ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yıldız DALLAR BİLGE'ye;

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, vaktini, emeğini ve eşsiz deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Pınar Işık AĞRAS'a;

Asistanlığım süresince her yönden desteklerini gördüğüm sayın Doç. Dr. Fatma İnci ARIKAN ve aramızdan ayrılrsa da hep yanımızda hissettiğimiz Uz. Dr. Ülkü TIRAŞ'a;

Bu süreçte her konuda bizlere rehberlik eden değerli tüm uzmanlarımıza;

Asistan arkadaşlarımdan, öncelikle, bu yola beraber başladığımız ancak benim erken veda ettiğim, Dr. Şükran YILDIRIM ve Zeynep EMEKSİZ'e; bu inişli çıkışlı zorlu yolda, kimi zaman ağlayıp kimi zaman güldüğümüz, uykusuz geceleri ve yorgun gündüzleri paylaştığımız ve yolun sonuna geldiğimde her birinden güzel anılarla ayrılacağım tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığımız, tüm hemşire, güvenlik ve diğer hastahane personellerine;

Tez çalışmam sırasında beni kırmayıp hastalarımın diyet analizlerini yapan diyetisyen Ülper KURT'a;

Beni bu günlere getiren ve uzakta olsalar da her konuda yanımda olduklarını bildiğim babam Abdullah BEYAZAL, annem Asiye BEYAZAL'a ve sevgili kardeşlerime;

Asistanlık yükümü yarı yarıya paylaşan değerli eşim Lütfullah ÖNDER'e ve bu süreçte en az benim kadar yorulan, hayatımın anlamı biricik oğlum M. Hayri'e sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZET

Önder M., İdiyopatik hiperkalsiürik çocuklarda kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2012

İdiyopatik hiperkalsiüri sekonder hiperkalsiüri nedenlerinin dışlanması sonrası, serum kalsiyum değerinin normal olup idrarla kalsiyum atılımının fazla olması ile karakterize bir hastalıktır. Hiperkalsiüri sonucu kemikten kalsiyum rezorbsiyonu ile zamanla kemik yoğunluğunda azalma olmaktadır. Toplam kemik kitlesinin önemli bir kısmının çocukluk döneminde kazanılması nedeni ile çocukluk çağında osteoporozun erken tanınip tedavisinin planlanması önemlidir.

Bu çalışmaya S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniğine başvuran idiyopatik hiperkalsiürlü 30 çocuk hasta ve 30 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çocuklar klinik olarak semptom, özgeçmiş, aile öyküsü açısından değerlendirildi. Üç günlük diyet analizlerinde günlük alınan kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, protein ve lif alımlarına bakıldı. Biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Serum alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin, kalsitonin, parathormon, 25 OH D vitamin ve idrar deoksipiridinolin, sitrat, oksalat düzeyleri çalışıldı. Tüm hasta ve kontrol grubunun kemik mineral yoğunluk ölçümleri, kantitatif ultrasonografik yöntemle yapıldı.

Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hiperkalsiürik grubun ortalama Z skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptandı. Ayrıca, hiperkalsiürik grupta, klinik olarak anlamlı bir şekilde, kemik mineral yoğunluğu osteoporoz düzeyde olan hasta oranının da yüksek olduğu gösterildi. Serum alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfat, osteokalsin, kalsitonin, kemik spesifik alkalen fosfataz ve spot idrar deoksipiridinolin düzeylerinin, idrar kalsiyum atılımı ve Z skor ile ilişkisi gösterilemedi. Parathormon düzeyinin hiperkalsiürik grupta anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi. D vitamin düzeyi ile Z skor arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı. Diyet analizlerinde, günlük alınan kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, protein ve lif miktarı ile idrar kalsiyum atılımı ve Z skor arasında anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç olarak, idiyopatik hiperkalsiürik çocukların kemik yoğunluğunda belirgin azalma olduğu ve kantitatif ultrasonografinin bu konuda kullanılabilirliği gösterilmiştir. Hiperkalsiürlü çocukların kemik yoğunluğu açısından izlenmesi ve tedavileri sırasında bu konuda uygun desteğin verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsiüri, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz

SUMMARY

Önder M., Evaluation of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. M.H. Ankara Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Thesis on Pediatrics, Ankara 2012.

Idiopathic hypercalciuria is a disease characterized by increase urinary calcium excretion associated with normal serum calcium levels and exclusion of secondary causes of hypercalciuria. Increased excretion of calcium in urine causes resorption of calcium from the bone and decrease in bone mineral density. Since an important part of total bone mass is acquired during childhood, early diagnoses and treatment of osteoporosis are important.

Thirty children with the diagnoses of idiopathic hypercalciuria who applied to Ankara Training and Research Hospital Pediatric Nephrology Department with no associated disease causing secondary hypercalciuria and osteoporosis and thirty healthy children were included in the study. All children were evaluated for the clinical symptoms, past and family history. Dietary analysis for the intake of calcium, phosphate, sodium, potassium, protein and fiber was performed for three days. Hematological and biochemical parameters were studied. Serum alkaline phosphates, bone specific alkaline phosphates, osteocalcin, calcitonine, parathormone and 25 OH vitamin D, and urinary deoxypyridinoline, citrate, oxalate levels were performed. Bone mineral density measurements were performed by quantitative ultrasonographic method for all children.

Patients in hypercalciuric group had significantly lower mean Z scores compared to that of control group. In addition, ratio of patients with osteoporosis was significantly higher in hypercalciuric patients. Serum alkaline phosphates, calcium, phosphate, osteocalcin, bone specific alkaline phosphates and urine deoxypyridinoline, urine calcium levels were not significantly correlated with Z scores. Parathormone levels were significantly lower in hypercalciuric patients. There was a significant positive correlation between the serum vit D levels and Z scores. Dietary analysis demonstrated no significant correlations between daily intakes of calcium, phosphate, sodium, potassium, protein and fiber.

In conclusion, a significant decrease in bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria and suitability of the method of quantitative ultrasonography in these patient group were demonstrated. The necessity of follow-up of patients with hypercalciuria for osteoporosis and suitable supportive treatment were emphasized.

Keywords: Hypercalciuria, bone mineral density, osteoporosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar ÇİZELGESİ.....	viii
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hiperkalsiüri	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Sınıflandırma	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.4.1. Kalsiyum	4
2.1.4.2. Parathormon	5
2.1.4.3. D vitamini.....	5
2.1.4.4. Kalsitonin	6
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.6. Tanı	6
2.1.7. Tedavi	7
2.2. Osteoporoz	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Patofizyoloji.....	8
2.2.2.1. Doruk Kemik Kütlesi	8
2.2.2.2. Kemik Yapım ve Yıkımının Kontrolü	8
2.2.3. Etiyoloji	9
2.2.4. Tanı	10
2.2.4.1. Öykü	10
2.2.4.2. Fizik Muayene.....	10

2.2.4.3. Laboratuvar	10
2.2.5. Tedavi.....	12
2.2.5.2. Korunma.....	13
2.2.5.3. İlaç Tedavisi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Vakaların Seçimi.....	14
3.2. Anket Formunun Oluşturulması	14
3.3. Verilerin Toplanması	15
3.4. İstatistiksel Analiz	16
4.BULGULAR	17
4.1. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki bulgular.....	17
4.1.1. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri özellikleri.....	17
4.1.2. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun klinik bulguları.....	18
4.1.3. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	21
4.1.4. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kemik yoğunluk ölçüm bulguları	24
4.1.5. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun diyet içeriklerinin değerlendirilmesi	25
4.2. Kemik yoğunluk ölçümüne göre hastaların bulguları.....	26
4.2.1. Kemik yoğunluk ölçümüne göre klinik bulgular.....	26
4.2.2. Kemik yoğunluk ölçümüne göre laboratuvar bulguları	27
4.2.3. Kemik yoğunluk ölçümüne göre diyet bulguları	31
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇLAR.....	45
7.KAYNAKLAR.....	47
8.EKLER	57
8.1. Ek 1: Etik kurul kararı	57
8.2. Ek 2: Tez çalışma formu	58

KISALTMALAR

İH	: İdiyopatik Hiperkalsiüri
Ca	: Kalsiyum
Na	: Sodyum
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
Uca/Ucr	: İdrar kalsiyum/İdrar kreatinin
PTH	: Parathormon
MEN	: Multipl Endokrin Neoplaziler
DKK	: Doruk Kemik Kütlesi
GH	: Growth Hormon
IGF1	: İnsülin Like Growth Faktör 1
IL1	: İnterlökin 1
IL6	: İnterlökin 6
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör alfa
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
DM	: Diabetes Mellitus
OI	: Osteogenezis İmperfekta
IJO	: İdiyopatik Juvenil Osteoporoz
LT4	: Lökotrien 4
SPA	: Single Photon Absorbsiometry
DPA	: Dual Photon Absorbsiometry
SEXA	: Single Energy X-ray Absorbsiometry
DEXA	: Dual Energy X-ray Absorbsiometry
KBT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KUSG	: Kantitatif Ultrasonografi
SOS	: Ses hızı
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vucüt Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
ALP	: Alkalen Fosfataz

TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
ALT	: Alanin Transaminaz
FeNa	: Fraksiyone sodyum ekskresyonu
TPR	: Tubuler fosfor reabsorbsiyonu
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa no
Tablo 1 : Yaşa göre idrar kalsiyum/kreatin oranları.....	2
Tablo 2 : Sekonder hiperkalsiüri nedenleri	3
Tablo 3 : Osteoporoz ve osteopeni nedenleri	9
Tablo 4 : Kemik yapım ve yıkım parametreleri	12
Tablo 5 : Çalışmaya alınma kriterleri	14
Tablo 6 : Çalışmaya alınan çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri.....	17
Tablo 7 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun anamnez bulguları	19
Tablo 8 : Hiperkalsiürik hastalardan ürolitiazisi olan ve olmayanların biyokimyasal parametreler ve Z skor bulguları	20
Tablo 9 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun aile öyküsü.....	21
Tablo 10 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametreleri	22
Tablo 11 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkikleri ...	23
Tablo 12 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun idrar tetkikleri	24
Tablo 13 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kemik yoğunluk ölçümleri	24
Tablo 14 : Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun KMY ölçümlerinin yüzdeleri	25
Tablo 15 : Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri	26
Tablo 16 : Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların anamnez bulguları	27
Tablo 17 : Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların laboratuvar bulguları	28
Tablo 18 : Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocuklarla biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	29
Tablo 19 : Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların diyet bulguları	31

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa no
Şekil 1 : Hiperkalsiürik hastaların cinsiyet dağılımı	18
Şekil 2 : Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	18
Şekil 3 : Hiperkalsiürik hastaların semptomlarının değerlendirilmesi.....	20
Şekil 4 : Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubunun Z skor değerleri.....	25
Şekil 5 : Çalışmaya alınan çocukların ortalama diyet içerikleri.....	26
Şekil 6 : Z skora göre D vitamin düzeyi ve idrar kalsiyum atılımı	29
Şekil 7 : Z skor ile idrar kalsiyum atılımı arasındaki korelasyon	30
Şekil 8 : Z skor ile D vitamin düzeyi arasındaki korelasyon	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiyopatik hiperkalsiüri (İH), hiperkalsiüriye neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi ile birlikte idrar kalsiyum atılımının normalin üstünde olması şeklinde tanımlanır. Normal serum kalsiyum değerlerine rağmen aşırı kalsiyum ekskresyonu ile karakterizedir. İnsidansı %2,5-9,6 arasında değişir ve klasik olarak renal ve absorptif olarak sınıflandırılır (1).

İdiyopatik hiperkalsiüriye neden olduğu öne sürülen temel mekanizmalar; Ca ve/veya fosforun renal tübüler geri Emiliminde primer bozukluk, kalsitriol aktivitesinde artışla sonuçlanan vitamin D reseptör anormallikleri, bağırsaklardan aşırı Ca Emilimi ve diyetle fazla miktarda Ca, protein ve sodyum'a yer verilmesidir. İdiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (2-3). Gelişmekte olan bir organizma için gerekli pozitif Ca dengesinin korunması, intestinal Ca Emilimi, renal Ca atılımı ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunu düzenleyen adaptasyon mekanizmaları ile gerçekleşir (3,4). Organizmanın temel amacı serum Ca düzeyini korumak olduğundan böbrekten Ca atılımı bağırsaktan Emilenden fazla olduğunda dengeyi sağlamak için kullanılacak tek kaynak kemikteki Ca deposudur. Bu nedenle aşırı Ca atılımı ile tanımlanan İH'nin kemikte demineralizasyon ile sonuçlanması beklenebilir.

Osteopeni ve osteoporoz kemik mineralizasyonunda azalma olarak tanımlanır ve ileri yaşlarda ciddi bir morbidite ile mortalite nedenidir. Toplam kemik kitlesinin önemli bir kısmının çocukluk çağında gerçekleştiği bilgisinden yola çıkarak bu hastalığa neden olan faktörlerin erken tanımlanması ve önleminin alınması ileride gelişecek problemlerin önüne geçilmesinde en önemli konu olarak görülmektedir (5).

İdiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğu erişkin döneme aittir. Çocuklarda yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte tümünde hiperkalsiürinin kemik yoğunluğunda azalma ile sonuçlanan etkisi gösterilmiştir (1-8). Bu çalışmada çocuklarda idiyopatik hiperkalsiürinin kantitatif USG yöntemi ile kemik yoğunluğuna etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hiperkalsiüri

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Çocuklarda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 4mg/kg'dan veya spot idrar kalsiyum/kreatin oranının yaşa göre belirlenen orandan yüksek olması hiperkalsiüri tanısını koydurur. Çeşitli çalışmalarda spot idrar kalsiyum/kreatin oranında farklılıklar bildirilmektedir (9-13). (Tablo 1)

Tablo 1: Yaşa göre idrar kalsiyum/kreatin oranları

	İdrar Ca/İdrar kreatin
0-6 ay	< 0.8 mg/mg kreatinin
7-12 ay	<0.6 mg/mg kreatinin
> 2 yaş	<0.21 mg/mg kreatinin

Çocuklarda yapılan prevalans çalışmalarında hiperkalsiüri sıklığı bölgesel farklılık göstermekle birlikte genel olarak %3–9 olarak bulunmuştur (12,14-16). Ülkemizde okul çağı çocuklarında yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda ise İH prevalansı %2,5 ile %9,6 arasında saptanmıştır (17,18).

İdrarla kalsiyum atılımının yaşla ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmaların yanında, yaşla birlikte azaldığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (14,15,19,20). Hiperkalsiürinin cinsiyetle ilişkisini araştıran bir çalışmada, hiperkalsiüri sıklığının erkek çocuklarda daha fazla olduğu saptanmışken (14-18), diğer çalışmalarda cinsiyetle arasında ilişki bulunamamıştır (21,22). Siyah ırkta yapılan çalışmalarda Uca/Ucr oranının beyazlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (19,23).

Beslenme alışkanlıkları da hiperkalsiüriyi etkilemektedir. Fosfat eksikliği idrarda kalsiyum atılımının artmasına neden olmaktadır. Sodyumdan kısıtlı ve potasyumdan zengin, düşük hayvansal proteinli veya yüksek lifli diyetle beslenen hiperkalsiürili olgularda idrarla atılan kalsiyum miktarının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (24,25).

2.1.2.Sınıflandırma

Hiperkalsiüri etiyolojiye göre primer (idiyopatik) olabileceği gibi çeşitli klinik ve patolojik durumlara sekonder olarak da gelişebilir. İdiyopatik hiperkalsiüri semptomatik ve asemptomatik olarak ayrılabilceği gibi, görülme şekline göre de ailesel ve sporadik

olarak da ikiye ayrılabilir. Ailesel tip daha sık görülmektedir ve otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir (26,27). İdiyopatik hiperkalsiüri patofizyolojik olarak, kalsiyumun artmış intestinal absorpsiyonu ile gözlenen 'Absorbtif Hiperkalsiüri' veya filtre edilen kalsiyumun defektif renal tübüler reabsorpsiyonu sonucu oluşan 'Renal Hiperkalsiüri' olmak üzere ikiye ayrılır (28,29).

2.1.3. Etiyoloji

Hiperkalsiüri primer (% 80-90) veya sekonder olabilir (26-29). (Tablo 2)

Tablo 2: Sekonder hiperkalsiüri nedenleri

A.Asıl defektin gastrointestinal sistemden kaynaklandığı hastalıklar	B.Asıl defektin iskelet sistemden kaynaklandığı Hastalıklar
Konjenital laktaz eksikliği	Osteogenezis imperfekta
Konjenital sükröz izomaltaz eksikliği	MEN 1 sendromu ve hiperparatiroidizm
Glukoz/galaktoz malabsorpsiyonu	Geçici neonatal hiperparatiroidizm
Blue diaper sendromu	Metafizler kondrodisplazi
Hereditör hipofosfatemik rikets	İnfanıl hipofosfatazya
Williams Beuren sendromu	McCune-Albright sendromu
Hiperabsorbtif hiperkalsiüri	
Down sendromu	
C. Asıl defektin böbreklerden kaynaklandığı hastalıklar	D. Monogenik kalıtımla geçen ve hiperkalsiürinin kesin mekanizması tam olarak bilinmeyen hastalıklar
Dent's hastalığı	Kistik fibroz
Lowe sendromu	
Bilateral maküler kolobom ile birliktelik gösteren hiperkalsiüri	Beta talasemi
Wilson hastalığı	Beckwith Wiedeman sendromu
Distal renal tübüler asidozis (otozomal ressesif, Sağırılık)	Fenilketonüri
Distal renal tübüler asidozis (otozomal ressesif, işitme kaybı yok)	E. Diğer hiperkalsiüri nedenleri
Distal renal tübüler asidozis (otozomal dominant)	İmmobilizasyon
Miks renal tübüler asidoz	Cushing sendromu veya iyatrojenik
Otozomal dominant hipokalsemi	Steroid kullanımı
Psödohipoaldosteronizm tip 2	Sarkoidoz
Tirozinemi tip 1	D vitamini hipervitaminozu
Glikojen depo hastalığı tip 1	Diüretik kullanımı (furosemid)
Familyal hipomagnezemi	

2.1.4. Patofizyoloji

Hiperkalsiüri gelişimi kalsiyum, vitamin D ve PTH metabolizması ile yakından ilişkili olduğundan hiperkalsiürinin patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu maddelerin vücuttaki normal fizyolojilerini kısaca gözden geçirmek gereklidir.

2.1.4.1.Kalsiyum

Kalsiyum vücutta en fazla miktarda bulunan katyondur. Büyümeyle birlikte pozitif bir kalsiyum dengesi söz konusudur. Büyüme durduktan sonra kalsiyum miktarı genellikle değişmez. Yetişkin yaşlarda ise yaş ilerledikçe kalsiyum dengesi negatif seyreder. Dolayısıyla ileri yaşlardaki kemik kitlesi ve kalsiyum içeriği pozitif kalsiyum dengesinin olduğu büyüme dönemiyle doğrudan ilişkilidir. Vücuttaki kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde hidroksiapatit kristali $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde depolanır. Kalan kısmı ise dişlerin yapısında, yumuşak dokularda, hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur (29).

Serum kalsiyum düzeyi 9 ile 10,6 mg/dl arasında değişiklik gösterir. Serum kalsiyum konsantrasyonu çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Diyetle alınan kalsiyum vücudun en önemli kaynağıdır. Kalsiyum ince barsak boyunca esas olarak duodenum ve jejunumun başlangıç kısımlarından özellikle aktif transportla absorbe edilir. Yetişkinlerde diyetle alınan kalsiyumun %20-25'i emilir. Çocuklarda hızlı büyüme periyodunda, gebelikte, laktasyon esnasında ve düşük kalsiyumlu diyet alanlarda intestinal absorpsiyon artar (29). Vücuttaki kalsiyum dengesi, ince barsaklar, kemik ve böbrekler tarafından düzenlenir. Ekstrasellüler kalsiyum havuzu günlük alınan ve iskelet sisteminden resorbe edilen kalsiyumdan oluşur. Kalsiyum homeostazında D vitamini, PTH ve kalsitoninin büyük rolü vardır (29).

Glomerullardan filtre edilen kalsiyumun %98-99'u böbrek tubullerinden geri emilir. Kalsiyumun renal geri alımını etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır (33)

2.1.4.1.a.Diyet: Diyetle alınan kalsiyum miktarı kalsiyum ekskresyonunu önemsenmeyecek derecede etkilemektedir. Protein ve sodyumdan zengin diyet tekrarlayan taş olasılığını artırır. Ekstrasellüler sıvı hacminde artış kalsiyum ve sodyumun ekskresyonu ve absorpsiyonunu doğrudan etkiler. Parenteral fosfor alımı idrarla kalsiyum ekskresyonunu azalttığı gibi bağırsaklardan kalsiyum Emilimini de kısıtlamaktadır. Bu durum, fosfat yüklemesi sonrası meydana gelen PTH salınımının uyarılması, $1,25(OH)_2D$ sentezi ve serum konsantrasyonu azalması sonucu gerçekleşir. Tam tersine fosfat kısıtlaması idrarla kalsiyum atılımını artırır (25).

2.1.4.1.b. Hormonlar: PTH, renal kalsiyum reabsorpsiyonunda en önemli

hormondur. Glomerüler filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarını düşürür ve aynı zamanda tübüler reabsorbsiyonu artırır. Asıl etkisi, nefronun kortikal Henle kulbu ve distal tübül kısımlarında görülür. Aktive vitamin D'nin ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) esas etkisi, distal tübülüslerde kalsiyum reabsorbsiyonunu uyarmasıdır. Aynı zamanda epitelyal kalsiyum kanalı ekspresyonunu da artırır. Bunun yanısıra insülin, glukoz, glukagon, büyüme hormonu, tiroid hormonu ve kortikosteroidler idrar kalsiyum atılımını arttırırken, kalsitonin ve östrojen ise azaltır (33).

2.1.4.1.c. Metabolik durum: Kronik metabolik asidoz kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Tersine metabolik alkaloz, respiratuar asidoz ve alkaloz da kalsiyum atılımını azaltır. Hiperkalsemi glomerüler filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarının artmasına neden olarak kalsiyum atılımını arttırmaktadır (33).

2.1.4.1.d. Diüretikler: Mannitol, proksimal tübülüslere etki ederek kalsiyum emilimini azaltır. Furosemid ve etakrinik asit özellikle henle kulbuna etki ederek Na ile birlikte kalsiyumun pasif emilimini azaltır. Tiazid grubu diüretikler ve amilorid, distal tübülüslerde kalsiyumun geri emilimini arttırarak kalsiyum atılımını azaltır (33).

2.1.4.2.Parathormon

Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, paratiroid hücrelerinin plazma membranındaki kalsiyuma duyarlı reseptörler tarafından algılanır ve kalsiyum düzeyi düştüğünde paratiroid bezinden PTH salınımı artar. Parathormon ise böbreklerden kalsiyum emilimini ve fosfor atılımını, aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini arttırır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ise barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır. PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ birlikte, kemikten ekstrasellüler aralığa kalsiyum ve fosfor salınımını arttırır (34).

2.1.4.3.D Vitamini

Aktive vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) büyüme, gelişme ve kemik mineralizasyonu için oldukça önemli steroid yapılı bir hormondur. Bitkisel ürünlerden alınan ergokalsiferol (vitamin D₂), hayvansal ürünlerden alınan kolekalsiferol (vitamin D₃) ve 7-dehidrokolesterol'ün 290-320 nm dalga boyundaki ışıkla cilt altında kolekalsiferole dönüşmesiyle elde edilir. Bu formlar biyolojik olarak inaktif prohormon şeklindedir. Ancak önce karaciğerde 25 hidroksilaz, böbrekte 1α -hidroksilaz enzimi ile 25 ve 1 numaralı karbonların hidroksillenmesiyle aktif hormon haline dönüşür. 1α -hidroksilasyon işlemi başlıca aktif vitamin D ve PTH tarafından sıkı bir şekilde denetlenmekle birlikte kalsiyum, fosfor ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 tarafından da kontrol edilir (34).

2.1.4.4.Kalsitonin (Tirokalsitonin)

Kalsitonin plazma kalsiyum düzeyi yükseldiğinde devreye girerek kalsiyum düzeyini düşürür. Bunu kemikte osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi azaltarak kalsiyum rezorbsiyonunu baskılayarak yapar (28,30,33).

2.1.5.Klinik Belirti ve Bulgular

2.1.5.a.Hematüri: İdiyopatik hiperkalsiüriili çocuklarda rastlanan belirti ve bulgulardan en fazla önem verileni hematüridir. İdiyopatik hiperkalsiüriye bağlı mikroskopik hematüri asemptomatik seyrettiği halde makroskopik hematüride bazen dizüri ve suprapubik ağrı olabilmektedir (35-39).

2.1.5.b.Dizüri: Hiperkalsiürinin belirtilerinden biri de dizüridir. Özellikle enfeksiyöz olmayan dizürilerde hiperkalsiüri ayırıcı tanıda düşünülmelidir (11,35,40-42).

2.1.5.c.Üriner enfeksiyon: Piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonları bozarak hiperkalsiüriye neden olduğu ileri sürülmüştür. İdiyopatik hiperkalsiüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu için taş olmaksızın da önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, çocukluk çağında tanı konup tedavi edilmesi önemlidir. Renal hiperkalsiüriili hastaların çoğunda önceden geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu vardır (11,35,40,42-45).

2.1.5.d.Enürezis: Çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Enürezisin gelişimsel, genetik, psikojenik ve organik pek çok sebebinin olduğu bilinmektedir. Ancak son zamanlarda bazı enürezisli olguların hiperkalsiüri ile ilişkili olduğu saptanmaya başlanmıştır (11,34,39,40,46,47). İdiyopatik hiperkalsiüride oluşan enürezisten kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu irritasyona bağlı olarak mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla da istem dışı işemenin gerçekleştiği ileri sürülmektedir (46).

2.1.5.e.Karın ve yan ağrısı: Hiperkalsiürik çocuklarda karşılaşılan bir diğer semptom ise böğür ağrıları ve aralıklı karın ağrılarıdır (48).

2.1.6.Hiperkalsiüride Tanı

İdiyopatik hiperkalsiüri tanısı idrarla atılan kalsiyum miktarının ölçülmesi ile konur. Yirmidört saatlik idrarda ölçülen kalsiyum miktarının 4 mg/kg'ı geçmesi hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Ancak çocuklarda bu uygulama pratikte zordur. Bu nedenle, tanısal amaçlı olarak çeşitli laboratuvar testlerinin kullanılması ile ilgili çalışmalar

yapılmış ve sonuçta 24 saatlik idrardaki kalsiyum miktarını en iyi yansıtan yöntemin sabah ikinci kez yapılan spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranı olduğu görülmüştür (1, 49, 50). Bununla birlikte idrarda N- asetil glikozamin, sodyum/potasyum, üre/kreatinin ölçümleri ve idrar osmolaritesinin ölçülmesi gibi yöntemler de tanısal amaçlı kullanılabilir (9, 10, 49,51, 52).

Hiperkalsiüri tanısı konan hastaların ileri tetkik edilmesi gerekmektedir. Bu hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, üriner sistem enfeksiyonu veya taşının bulunup bulunmadığının araştırılması için serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, 1,25(OH)₂D, üre, kreatinin düzeyi belirlenmeli; tam idrar analizi ve böbrek ultrasonografisi yapılmalıdır. İdiyopatik hiperkalsiüriye bağlı kemik değişikliklerinin erken dönemde en iyi göstergesi N telopeptit düzeyine bakılması da tanısal amaçlı düşünülebilir (53).

2.1.7.Hiperkalsiüri Tedavisi

Hiperkalsiürinin tedavisi etiyolojisi ve idiyopatik hiperkalsiüri alt grupları ile yakından ilişkilidir. Bütün hiperkalsiüri olgularında fazla sıvı tüketimi genel bir prensiptir. Bunun yanında asemptomatik hiperkalsiüri olgularda medikal tedavi önerilmemektedir. Günümüzde tedavinin temelini diyet oluşturmaktadır. Buna rağmen, diyet tedavisine uyumsuz veya diyetten fayda görmeyen hastalara medikal tedavi uygulanmaktadır (12,54,55). Sekonder hiperkalsiüri bireylerde ise altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır.

Renal hiperkalsiüride böbrek tübülüslerinden kalsiyumun geri emilmesinde sorun olduğundan tedavi kalsiyumun geri emilimini arttırmaya yönelik distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini arttıran tiazid grubu diüretikler kullanılmaktadır (56,57). Kalsiyumun tübülüslerden emilimi sodyum ile paralellik gösterdiğinden diyetle sodyum kısıtlaması tedavide etkilidir. Diyetle kalsiyum kısıtlanmaz (12,58).

Bifosfonat tedavisi hiperkalsiüriye bağlı azalmış kemik mineral yoğunluğu olan hastalarda etkili bir tedavidir (59). Son yapılan çalışmalar tiazid grubu diüretiklerin kemik mineral yoğunluğunda da belirgin artış yaptığını göstermiştir (56,57).

2.2.Osteoporoz

2.2.1.Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikro yapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve kemik dokuda kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (60).

2.2.2. Patofizyoloji

Osteoporozda kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesidir. Kemik kütlesinde azalma ise 3 temel nedene bağlı olarak gelişmektedir: 1) Doruk kemik kütlesi (DKK)'ne ulaşmada yetersizlik, 2) Artmış kemik rezorpsiyonu, 3) Yetersiz kemik formasyonudur. Bu nedenlerin her biri değişik oranlarda genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır (60,61).

2.2.2.1.Doruk Kemik Kütlesi

İskelet sisteminde herhangi bir yaştaki kemik miktarı, intrauterin yaşamdan itibaren iskelet sisteminin maturasyonuna kadar kazanılan kemik miktarı ile daha sonra kayıp edilen kemik miktarına bağlıdır. Burada anahtar rolü oynayan DKK'dir. Kemik kütlesi lineer büyüme ile artar ve yaşamın ilk 3 yılı ve özellikle pubertal dönem DKK'nın kazanılmasında en önemli dönemlerdir. On sekiz yaşına kadar DKK'nin %90'ına ulaşılmaktadır (62). Pubertedeki bu artış gonadal steroidler, GH ve IGF-1 kaynaklıdır.

Çocukluk ve adolesan dönemde DKK'ne ulaşma genetik faktörler baskın olmak üzere, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Genetik olarak duyarlı kişilerde kötü çevresel koşullar osteoporoz riskini daha da artırmaktadır (62,63). Çevresel faktörlerden erken çocukluk ve adolesan beslenmesi, yeterli Ca desteği sağlanması önemlidir (64). Yine yüksek sodyum içerikli diyetler (hiperkalsiüri), yüksek protein alımı (hiperkalsiüri), diyetteki yüksek fitat ve fosfor içeriği, karbonatlı besinlerin ve kahvenin aşırı tüketimi, sigara içimi ve alkol alımının, ayrıca sedanter yaşamın kemik kütlesi üzerine negatif etki yaptığı bildirilmiştir (65).

2.2.2.2.Kemik Yapım ve Yıkımının Kontrolü

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu sürece çeşitli sistemik, lokal endokrin ve parakrin faktörler katılmaktadırlar. Lokal faktörler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir (65).

Bir sistemik hormon olan PTH, etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir ve osteoblastlardan kollajenaz sentez ve salgısını uyarır, osteoklast farklılaşmasını etkiler, osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur. Esas görevi barsaklardan Ca emilimini sağlamak olan D vitamini ise osteoklastojenezisi uyarmak suretiyle kemik yıkımına katkıda bulunur ve osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu artırır, hipertirodizmi

vakalarda ve uzun süre yüksek doz L- tiroksin tedavisi alanlarda artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir. Östrojen, rezorpsiyonu uyarıcı sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) açığa çıkmasını inhibe eder ve osteoklastojenezi baskılar. Kalsitonin, osteoklast aktivitesini inhibe ederek rezorpsiyonu geçici olarak inhibe eder. BH ve IGF-1 iskelet büyümesinin majör belirleyicisidir ve IGF-1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bildirilmiştir (62).

2.2.3.Etiyoloji

Çocukluk yaş grubunda osteoporoz, primer veya sekonder olarak karşımıza çıkmaktadır (65-69). (Tablo 3)

Tablo 3: Osteoporoz ve osteopeni nedenleri

Hastalık	Fizyopatoloji
Bağ dokusu hastalıkları (JRA, SLE, Dermatomyozit, Skleroderma)	Proinflatuar sitokinler, glukokortikoid kullanımı, büyüme geriliği, gecikmiş puberte, inaktivite, yetersiz Ca ve D vit.
Gastrointestinal sistem hastalıkları(Çölyak, inflammatuar bağırsak hastalıkları)	Ca ve D vitamini malabsorpsiyonu, ilave olarak yukarıda belirtilenler
Respiratuar sistem hastalıkları (Kistik Fibrozis,steroide bağımlı astım)	Yukarıda ilk sırada belirtilenler
Endokrinolojik bozukluklar (Tip 1 DM, hipertiroidizm, Cushing ,BH eksikliği ve rezistansı, östrojen rezistans sendromu ve tüm hipogonadizm)	Hormon eksiklikleri ve fazlalıkları kemik metabolizmasında anahtar rol oynamaktadırlar
Kan hastalıkları (Talasemi)	Hormon eksikliği, kemik iliği genişlemesi, beslenme yetersizliği, desferal toksisitesi
Malignensiler ve Kemik iliği transplantları	Kemoterapi ve radyoterapi, glukokortikoidler, büyüme geriliği, beslenme bozukluğu, PTH "related" peptit, lokal sitokinler
Renal hastalıklar (Kronik böbrek yetmezliği, Nefrotik sendrom)	Büyüme geriliği, pubertal gecikme beslenme bozukluğu, PTH, D vitamini, Ca ve P metabolizma bozuklukları
Beslenme bozukluğu ile giden hastalıklar (Anoreksiya nervoza, blumia, malnütrisyon, D vitamini, C, K, bakır eksiklikleri,total parenteral nutrisyon)	Düşük vücut kütle indeksi, hipogonadizm, düşük Ca ve D vitamini, kortizol yüksekliği
Metabolik bozukluklar (Homosistinuri, Gaucher hastalığı, lizinurik protein intoleransı,)	Tip 1 kollajen çapraz bağlarında azalma (homosistinuri), Gaucher hücresinin infiltrasyonu
Nörolojik ve nöromüsküler hastalıklar (Serebral palsy, konvulzif bozukluklar, spina bifida, miyopatiler)	İmmobilizasyon, azalmış güneş maruziyeti, beslenme bozuklukları, büyüme geriliği, pubertal gecikme, antikonvulzan tedavi
Prematurite Primer osteoporoz (Kemik hastalıkları) (Osteogenezis imperfekta (OI), idiopatik juvenil osteoporoz (IJO), hipofosfatazya, osteoporozis psodoglioma sendrom)	Yetersiz mineral alımı ve yetersiz büyüme Kollajen tip 1 defekti (OI), bozulmuş osteoblast fonksiyonu (IJO)
Fizyolojik durumlar (Yapısal büyüme puberte gecikmesi, laktasyon osteoporozu)	Gecikmiş gonadal hormon sekresyonu, parsiyel BH eksikliği, relatif östrojen eksikliği, immobilizasyon,
İlaça bağlı nedenler	Glukokortikoidler, (sistemik veya inhaler), Antikonvulzan(fenitoin, fenobarbital), kemoterapi (metotreksat) LT4 ile uzun süreli ve yüksek doz tedavi, heparin uygulanması

2.2.4.Tanı

2.2.4.1.Öykü

Osteoporozlu çocuklar, genellikle minimal travmanın yol açtığı kırık nedeni ile veya başka bir nedenle çektilen düz radyografide osteopeniden şüphe edilerek teşhis edilmektedirler. Çocuk ve adolesan döneminde lineer büyümede azalma, aktivite ile artan sırt veya ekstremita ağrısı, yürümede zorlanma ve sırtta deformite osteoporozun habercisi olabilir (66,67).

Osteoporoz düşünülen bir çocukta akraba evliliği, ailede osteoporoz veya kırık öyküsü, bebeğin doğum şekli, çocuğun beslenme durumu (kafein alımı, yüksek fosfor içeren içecekler, kalori durumu, düşük kalsiyum, yüksek Na ve protein içeren diyet) ve yaşam tarzı (sigara, alkol kullanımı, sedanter yaşam), büyüme geriliği, pubertal gecikmeyi düşündüren belirti ve bulgular, travma ile açıklanamayan kırık öyküsü, kronik sistemik hastalıkları düşündüren belirti ve bulgular, steroid gibi kemik dansitesini negatif etkileyen kronik ilaç kullanımı öyküde sorgulanmalıdır (70-72).

2.2.4.2.Fizik Muayene

Sekonder osteoporoz nedenlerini ekarte etmek için tam bir fizik inceleme yapılmalıdır. Antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, büyüme hızı, kulaç uzunluğu, üst alt oranı vb.) etioloji dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Buna göre, önikoid vücut yapısı (hipogonadizm), obezite (Cushing sendromu), kaşeksi (anoreksiya nervoza, malignensi) veya kısa boy ve büyüme hızında azalma klinikte osteoporoz için basit tanısal ipuçları olabilir. Kemik ağrısı ve özellikle spinal bölgedeki ağrı ve deformitenin bulunması daha önceki kırığın bir belirtisi olabilir. Özellikle vertebralar palpasyon ile değerlendirilmelidir (72).

2.2.4.3.Laboratuvar

a. Kemik Yoğunluğu Ölçümü

Osteoporoz tanısında ve kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan KMY ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede en etkin ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir. Tablo 3'te gösterilen her bir osteopeni veya osteoporoz nedeni, KMY ölçümü için bir endikasyon oluşturmakla birlikte, bu konudaki karar klinisyenin deneyimine bırakılmalıdır (73).

Single Photon Absorbsiometry (SPA): İyot 125'in kullanıldığı bir yöntem dir. Bu yüzden distal radius, kalkaneus gibi yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut

bölgelerinde kullanılabilir. Kemik mineral içeriği gr/cm^2 olarak değerlendirilir. Kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edememekte ve prognoz hakkında yeterli bilgi de verememesi dezavantajdır (74).

Dual Photon Absorbsiometry (DPA): Radyasyon kaynağı Gadalinium'dur. Bu yöntemle lumbal omurga, femur boynu ve tüm vücut KMY ölçülebilmekle birlikte, kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapılamamaktadır. Sonuçlar gr/cm^2 olarak ifade edilir. Duyarlı ve özgün bir yöntemdir. Dezantajları yalancı negatif sonuçlar verebilmesi, radyoizotop maliyetinin yüksekliği, yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı hata payının artmasıdır (74).

Single Energy X-ray Absorbsiometry (SEXA): SPA'dan farklı olarak X ışınının kullanıldığı bir yöntemdir. Yumuşak dokuların kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için kalkaneus ve ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılır. SPA'dan üstün olduğu nokta kaynağın uzun ömürlü olmasıdır (74).

Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA): Prensipleri DPA ile benzeşen bu yöntemde kaynak olarak X ışını kullanılmaktadır. Kısa sürede daha kesin sonuç vermesi yöntemin avantajıdır. Tüm vücutta ölçüm yapılabilir. DEXA günümüzde en çok tercih edilen ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir. Yöntemin yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması çocukluk çağında kullanım için önemli avantajlar sağlamaktadır (75). DEXA'nın yüksek maliyeti ve çalışmanın yapılabildiği merkezlerin sınırlı olması ise dezavantajlarıdır. DEXA ile kemik yoğunluğunun gr/cm^2 olarak ifade edilmesi böylece üç boyutlu bir kemik için iki boyutlu bir okuma yapılması, özellikle büyüyen çocuklar için bir başka dezavantajdır. Çünkü farklı boyuttaki iki kemik karşılaştırıldığında, daha küçük olan kemik daha düşük kemik yoğunluğuna sahipmiş gibi bir sonuç elde edilmektedir (75).

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT): Tam hacimsel mineral yoğunluk ölçümü (gr/cm^3) yapabildiği için eşsiz bir yöntemdir ve en güvenilir sonuçlar bu metotla elde edilmektedir. Bununla birlikte işlemin uzun sürmesi, yüksek radyasyon dozuna maruz kalınması ve pahalı olması yöntemin dezavantajlarıdır (75).

Kantitatif Ultrasonografi (KUSG): Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan en yeni yöntemlerden birisidir ve osteoporoz tanısının yanında kırık riskinin saptanmasında da kullanılmaktadır. Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonize radyasyona maruz kalınmaması, kemiğin yapısı ve elastisitesi hakkında da fikir verebilmesi yöntemin avantajlarıdır. QUSG kemikten geçen bir ultrason dalgasının hızını ölçerek

kemiği değerlendirir ve ölçüm tekniği ultrason dalgalarının bir ortamda yayılımı esnasında ortamın fiziksel özelliklerinden etkilenerek sinyal gücünü azalması esasına dayanır (76).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile ifade edilmektedir. Hastadan elde edilen kemik kütle değerinin yaş ve cinse göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile standart sapma cinsinden "Z skoru" elde edilir. -1 SD ile -2 SD arasındaki Z skoru osteopeni ve -2 SD'den daha düşük Z skoru osteoporoz olarak değerlendirilmektedir (77,78).

b. Biyokimyasal Parametreler

Son zamanlarda kemiğin yapımı ve yıkımı esnasında ortama salınan kemik döngüsü parametreleri osteoporoz tanısı ve takibinde klinik kullanıma dahil edilmiştir. (79). (Tablo 4) Yapılan çalışmalarda kemik kaybının ve dolayısıyla kırık riskinin tahmininde kemik döngüsüne ait biyokimyasal parametrelerin, kemik mineral yoğunluk ölçümlerine göre daha faydalı bilgiler verdiğini göstermektedir. Biyokimyasal göstergeler, tüm vücuttaki kemik yapımı ve yıkımı konusunda bilgi verirken, KMY ön kol ve kalça gibi spesifik bölgeler hakkında fikir vermektedir (80-83). Kemik yapım göstergelerinden ziyade, kemik yıkım göstergeleri ile kırık riski arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise unkarboksile osteokalsin ve kemiğe spesifik alkale fosfataz gibi kemik yapım parametreleri fraktür riskinin tahmininde etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, osteoporotik fraktür riskinin tahmininde KMY ölçümü dikkate alınsın veya alınmasın kemik yıkım parametreleri (Kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağları, serbest Deoksipiridinolin) yüksek bir özgünlüğe sahiptirler (81).

Tablo 4: Kemik yapım ve yıkım parametreleri

Yapım parametreleri	Yıkım parametreleri
Serumda Kemik spesifik alkale fosfataz Osteokalsin Tip 1 kollajenin karboksi terminal propeptidi Tip 1 kollajenin amino terminal propeptidi	Serumda Tip 1 kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağı Tartarata dirençli asit fosfataz İdrarda Hidroksipiridin, Pridinolin, Deoksipiridinolin Kollajenin N telopeptid çapraz bağı

2.2.5.Tedavi

Tedavinin amacı; kemik kütlelerinin artırılarak kırıkların önlenmesi veya azaltılması, ağrının ortadan kaldırılması, kırıkların yol açabileceği deformitelerin önlenmesi, hareket yeteneğinin artırılması ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır. Sekonder osteoporozda kemik kütlelerinin kazanılması altta yatan hastalığın tedavisine bağlıdır (84).

2.2.5.1.Korunma

Çocukluk çağı ve adolesan dönem boyunca büyüme ve gelişme takibi yapılmalı, sağlıklı bir beslenme programı izlenmelidir. Böylece kronik hastalıklar erken dönemde saptanabilecek ve kemik sağlığını olumsuz etkileyen aşırı zayıflık ve şişmanlık da önlenebilecektir. Öncelikle, diyetle yeterli Ca ve D vitamini sağlanmalıdır. Diyetin içeriği önemli olup, protein, Na, fitat, kafein ve karbonat içeren besinlerin aşırı tüketilmemesi, bunların yerine kalsiyumdan zengin gıda alımının özendirilmesi ve sigara ve alkol kullanımının önlenmesi gerekmektedir (84).

Düzenli egzersizlerin osteoporozdan korunmada önemli olduğu gösterilmiştir. İskeletin sisteminde direnç oluşturan, kasların gerilmesine neden olan ve yerçekimine karşı yapılan aktiviteler (ip atlama, ağırlık kaldırma, basketbol) önerilmelidir. Buna karşılık, kemik sağlığını olumsuz etkileyen ağır egzersizlerden de kaçınılmalıdır. Glukokortikoid tedavisinin kaçınılmaz olduğu durumlarda ise hastaya etkili en düşük dozun verilmesi, mümkünse inhaler veya topikal glukokortikoidlerin kullanılması ve sistemik tedavi gerekliyse gün aşırı tedavinin tercih edilmesi, kemik kütlesindeki kayıpları en aza indirebilir. Ayrıca yeterli kalsiyum ve D vitamini önerilmelidir (84).

2.2.5.2.İlaç tedavisi

a. Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, osteoklastları inhibe eder, osteoblastları uyarırlar. Böylece kemik yapımını uyarıp, yıkımını önleyerek kemik kütlesinde artışa neden olurlar. İkinci jenerasyon bifosfonatlardan pamidronat ve alendronatın çocukluk ve adolesan dönemde güvenli ve etkili kullanımları ile ilgili deneyimler gün geçtikçe artmaktadır (84-86).

b. Kalsitonin: Osteoklastların aktivitesini inhibe eden ve analjezik etkiye sahip olan bir hormondur. Bifosfonatların kullanılmadığı böbrek ve karaciğer hastalıklarında tercih edilmektedir (84).

c. Thiazid grubu diüretikler: Bu ilaçlar, böbreklerden Ca geri Emilimini artırarak kemik yapımına katkıda bulunurlar. Glukokortikoidler böbreklerden Ca atılımına neden olduğu için steroid tedavisine sekonder osteoporozun tedavisinde önerilmektedirler (84).

d. Büyüme Hormonu (BH): BH anabolik bir hormon olup tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle sadece büyüme geriliği bulunan çocuklarda kullanılması önerilir (84).

e. PTH: PTH'nun devamlı infüzyonu daha büyük kemik yıkımına yol açarken, intermitan uygulama biçimi kemik kütlesinde artmaya neden olmaktadır (87,88)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniğine Haziran 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran İdiyopatik Hiperkalsiüri tanılı hastalar ile yapıldı.

Çalışma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

3.1.Vakaların Seçimi

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran 3-18 yaş arası idiyopatik hiperkalsiüri tanısı almış 30 hasta alındı. Sekonder hiperkalsiüri ve osteoporoza neden olabilecek metabolik ve endokrinolojik hastalığı olan, D vitamini ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 5).

Kontrol grubu olarak alınan 30 çocuk, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel çocuk polikliniğine aktif bir enfeksiyon, kronik hastalık ve böbrek hastalığı öyküsü olmadan başvuran hastalar arasından seçildi.

Tablo 5: Çalışmaya Alınma Kriterleri

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1.Üç yaşından büyük çocuklar2.Hiperkalsirük grup için idrar kalsiyum atılımı >4mg/kg/gün olanlar3.Şu durumların olmaması;<ol style="list-style-type: none">a. Sekonder hiperkalsiüri yapan nedenler: D vitamin hipervitaminozu, distal renal tubuler asidoz, hiperparatiroidi, hipofosfatemik riketsb. Osteoporoz yapan nedenler: Hipotiroidi, Tıp 1 DM, karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, immobilizasyon, nörolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıc. Son iki yıl içinde kalsiyum metabolizmasına etkili D vitamini, oral kalsiyum, steroid, fenitin, fenobarbital vb. ilaç kullanımının olmasıd. Aktif enfeksiyon: İdrar yolu enfeksiyonu, ateşli hastalık vb. |
|---|

3.2.Anket Formunun Oluşturulması

İdiyopatik hiperkalsiüri ve osteopeni nedenleri göz önüne alınarak bir sayfadan ve beş bölümden oluşan bir anket formu hazırlandı (Ek 2). Birinci bölümde çalışmaya

katılacak bireylerin kimlik bilgileri, adres ve telefon numaralarını içeren sorular bulunmaktaydı. Ayrıca hastaların boy kilo tansiyon ölçümleri yapıldı; Vücut kitle indeksleri hesaplandı. İkinci bölüm ise hiperkalsiüri ve osteopeni etiyolojisi ve klinik bulguları ile ilgili toplam 17 sorudan oluşmaktaydı. Üçüncü bölümde kemik yıkım ve yapımı ile ilgili biyokimyasal parametreler, sekonder hiperkalsiüri ve osteoporoz nedenlerine yönelik laboratuvar testleri yer almaktaydı. Dördüncü bölümde hastalardan alınan 3 günlük diyet öyküleriyle hazırlanan günlük kalsiyum sodyum fosfor potasyum lif ve protein alımları bulunmaktaydı. Beşinci bölümde Kantitatif USG ile ölçülen kemik yoğunluğu değerleri (Z skor, SOS) bulunmaktaydı.

Anket soruları ile hiperkalsiürinin sebep olduğu klinik bulguların ortaya konması (idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan karın ağrısı ve böbrek taşı öyküsü, idrar kaçırma v.b) ve çalışmaya katılmayı dışlayacak bazı faktörlerin (kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi) saptanması amaçlandı. Ayrıca ailede birinci derecede akrabalarda renal taş, osteoporoz ve hiperkalsiüri varlığı sorgulandı.

Hastaların diyet öykülerini beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapmadan üç günlük detaylı olarak miktar ve içerik belirterek yazmaları istendi. Diyet öyküleri diyetisyen tarafından incelendi ve bebek 7 versiyonu ile analiz edilerek günlük alınan elektrolit, lif ve protein miktarları belirlendi. Hastaların yaşa göre günlük almaları gereken miktarlar ile karşılaştırılarak diyetle alınanın yüzde kaçını karşıladığı belirlendi (89,90).

3.3.Verilerin Toplanması

Bu çalışma için 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 4 mg/kg /gün 'den yüksek olan hastalar Tablo 5'te verilen kriterlere göre çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan çocuklardan hematolojik ve biyokimyasal testlerden hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, kan gazı, biyokimyasal parametreler, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, spot idrar deoksidridinolin, 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatin, protein, fosfor, sodyum, oksalat, sitrat, serum kalsitonin, osteokalsin, PTH, D vitamin, TSH, sT4 çalışıldı. Tüm hastaların kantitatif ultrasonografi ile kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Biyokimyasal testler Olympus 2700, kemik spesifik ALP İnterlab 626 cihazı ile çalışıldı. Spot idrarda deoksidridinolin HPLC cihazında çalışıldı. 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatin, protein, fosfor ve sodyum Olympus AU 400 cihazı ile çalışıldı. 24 saatlik idrarda sitrat kolorimetrik yöntemle spektrofotometrik olarak çalışıldı. 24 saatlik idrarda oksalat asitli kapta toplandı ve Trinity Biotech cihazında çalışıldı. PTH soğuk zincir kurallarına

uygun bir şekilde taşındı ve İmmulite cihazı ile çalışıldı. TSH,T4 Advia cihazında çalışıldı. Kalsitonin ve Osteoklasın ELİSA yöntemi ile, 25 OH vit D RİA yöntemi ile çalışıldı

Kantitatif Ultrasonografi yöntemi ile kemik yoğunluk ölçümü Sunlight Omnisense Pediatri 7000 cihazı ile distal radius bölgesinden yapıldı ve sonuçlar Z skor ve SOS değerleri şeklinde kaydedildi. Hastalar kemik ölçümlerinde elde edilen Z skor parametresine göre üç gruba ayrıldı (76-78).

- 1.grup: Z skor >-1 (normal grup)
- 2.grup: Z skor ≤ 1 ve <-2 (osteopenik grup)
- 3.grup: Z skor ≤ 2 (osteoporotik grup)

Kontrol grubunun anamnez formları, diyet öyküleri, laboratuvar testleri ve kemik yoğunluk ölçümleri hasta grubu ile aynı şekilde ve aynı yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

3.4.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi 'SPSS for Windows 17 Paket Programı'nda yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Simirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25-25 çeyreklik) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin grup ortalamaları arasındaki fark için 'Bağımsız örnekler t testi' kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin grup ortanca değerleri için 'Mann-Whitney U' ve 'Kruskal-Wallis H' testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler 'ki-kare' testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için 'Pearson korelasyon' uygulandı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji polikliniğine başvuran 30 hasta ve çocuk polikliniğine başvuran 30 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

4.1. Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki bulgular

4.1.1. Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümler

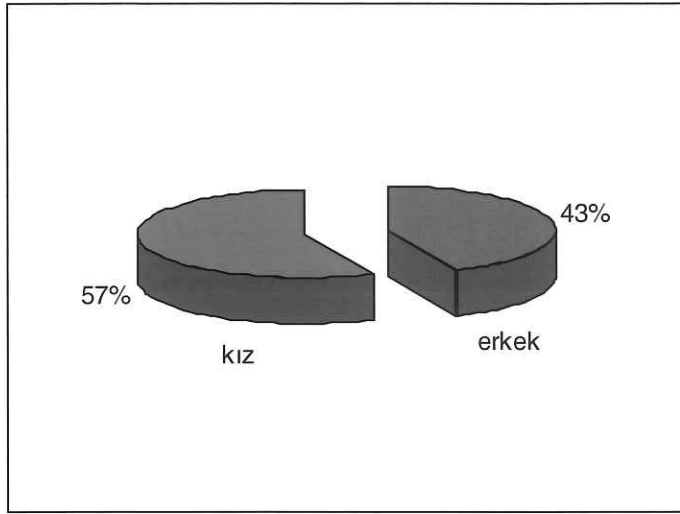
Hiperkalsiürik gruptaki hastaların 13'ü (%43) erkek, 17'si (%57) kız idi. Kontrol grubunda ise 12 (%40) erkek, 18 (%60) kız hasta bulunmaktaydı (Şekil 1, 2). Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi açısından benzer bulunmuştur ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6: Çalışmaya alınan çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri*

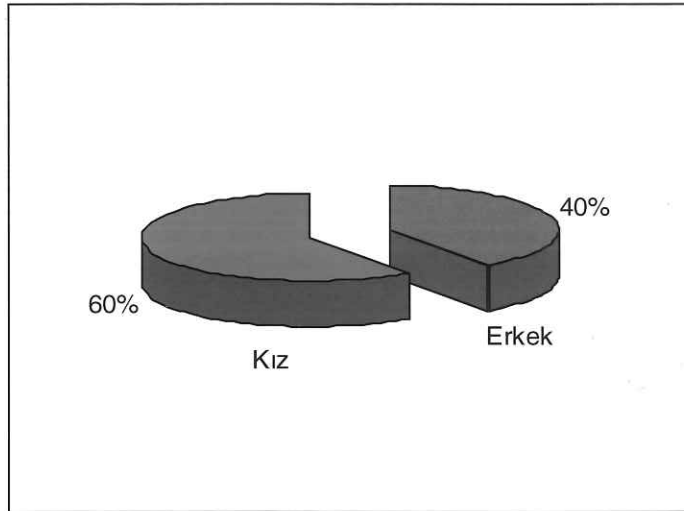
	Hiperkalsiürisi olan hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	8,7 (5-11)	9 (6,7-13)	0,17
Cinsiyet (sayı%)			
Erkek	13 (43)	12 (40)	0,79
Kız	17 (57)	18 (60)	
Vücut ağırlığı (kg)	25,2 (18,5-33,7)	28,7 (23,7-51)	0,05
Boy (cm)	128 (106-139)	133 (118-155)	0,10
VKI**(kg/m ²)	0,9 (0,7-1,1)	1,0 (0,8-1,4)	0,13

*Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

**VKI: Vücut kitle indeksi



Şekil 1: Hiperkalsiürik hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 2: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

4.1.2. Hiperkalsiüri Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun Klinik Bulguları

Hastalar prematüre doğum öyküsü, süt çocukluğu döneminde vitamin kullanımı, pasif ve aktif sigara içiciliği açısından sorgulandığında hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubu arasında prematüre doğum öyküsü, D vitamin ve multi vitamin kullanımı ve sigara içme öyküsü açısından bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 7)

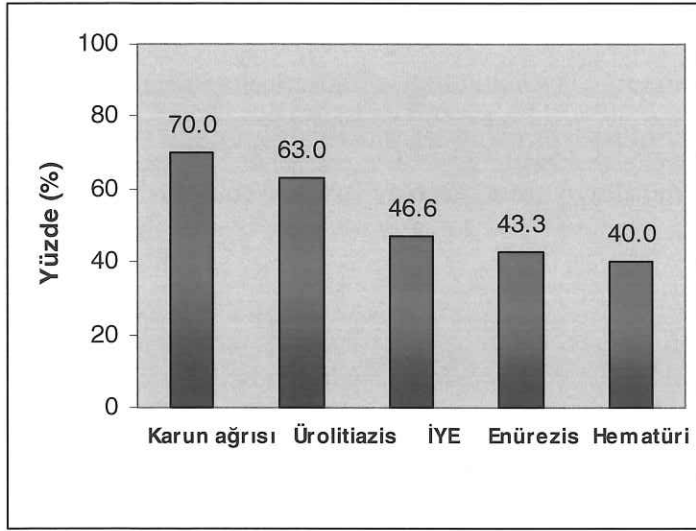
Tablo 7: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun anamnez bulguları

	Hiperkalsiüri olan hastalar (sayı %)	Kontrol grubu (sayı %)	P değeri
Prematürite öyküsü	6 (20,0)	2 (6,6)	0,12
D vitamin kullanımı	20 (66,6)	21 (70,0)	0,78
Multivitamin kullanımı	6 (20,0)	9 (30,0)	0,37
Pasif sigara içiciliği	12 (40,0)	13 (43,3)	0,35
Aktif sigara içiciliği	2 (6,6)	-	0,35
Kronik ilaç kullanımı			
Potasyum sitrat	2 (6,6)	-	0,00
Tiazid	2 (6,6)		
Nifedipin	1 (3,0)		
Metilfenidat	1 (3,0)		

Sistemik steroid kullanımı çalışmaya alınmama kriteri olarak alınmıştır. Sadece bir hasta kısa süreli inhaler steroid kullanım anamnezi vermiştir. Hasta grubunda beş hastanın daha önce anemi nedeniyle tedavi gördükleri ancak çalışmaya katıldıkları dönemde bakılan hemoglobin değerlerinin normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir. Hastaların çalışma esnasında bilinen bir bağırsak hastalığı olmadığı belirlenmiştir.

İlaç kullanımı ile ilgili yapılan sorgulamada hiperkalsiüri nedeniyle hasta grubunda dört hastanın daha önceden taş oluşumunu önlemeye yönelik potasyum sitrat ve tiazid grubu ilaçlardan kullandıkları, bir hastanın antihipertansif tedavi aldığı, bir hastanın metilfenidat kullandığı ancak çalışma esnasında ilaç kullanmadıkları öğrenilmiştir. Kontrol grubunda kronik ilaç kullanımı saptanmamıştır.

Hiperkalsiürik grubun semptomlarının değerlendirilmesinde, 21 hastada (%70'inde) aralıklı karın ağrısı, 19 hastada (%63'ünde) ürolitiazis, 14 hastada (%46,6'sında) idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, 13 hastada (%43,3'ünde) enürezis, 12 hastada (%40'ında) hematüri olduğu görülmüştür (Şekil 3). Kontrol grubunda sadece iki hastada enürezis öyküsü bulunmuştur.



Şekil 3: Hiperkalsiürik hastaların semptomlarının değerlendirilmesi

Hiperkalsiürik hastalar ürolitiazisi olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldığında, gruplar arasında biyokimyasal parametreler ve Z skor açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 8)

Tablo 8: Hiperkalsiürik hastalardan ürolitiazisi olan ve olmayanların biyokimyasal parametreler ve Z skor bulguları*

	Ürolitiazisi olan hiperkalsiürik hastalar (n=19)	Ürolitiazisi olmayan hiperkalsiürik hastalar (n=11)	P değeri
Kalsiyum(mg/dl)	9,9±0,5	10,0±0,5	0,63
Fosfor(mg/dl)	4,5±0,5	4,5±0,8	0,77
Alkalen fosfataz(U/L)	215,0±76,0	254,0±97,0	0,22
Osteokalsin(ng/dl)	32,8±16,2	33,2±22,3	0,96
Kalsitonin(pg/ml)	16,0±13,3	15,6±12,6	0,61
Parathormon(pg/ml)	36,3±16,1	37,1±15,4	0,19
25 OH D vitamin(ng/ml)	27,3±16,5	24,2±10,5	0,85
İdrar kalsiyum atılımı (mg/kg/gün)	6,5±1,3	6,7±1,8	0,80
KMY Z skor	-1,0±1,5	-1,3±0,9	0,45

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

Hastaların aile öyküleri sorgulandığında her iki grupta da ailede birinci derecede akrabalarda böbrek hastalığı bulunmadığı öğrenilmiştir. Aile öyküsünde hiperkalsiüri grubunda ailede ürolitiazis olması anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında ailede hiperkalsiüri ve osteoporoz öyküsü arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun aile öyküsü

Aile öyküsü	Hiperkalsiüri olan hastalar (sayı %)	Kontrol grubu (sayı %)	P değeri
Ailede ürolitiazis öyküsü	11 (36,6)	3 (10,0)	0,01
Ailede hiperkalsiüri öyküsü	3 (10,0)	-	0,76
Ailede osteoporoz	1 (3,0)	-	0,28

4.1.3. Hiperkalsiüri Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları

Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubu arasında kan hemoglobin, beyaz küre, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, klor, glukoz, ALT, alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz, ürik asit düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Kan pH, bikarbonat ve klor düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte hiperkalsiürik çocuklarda daha yüksek pH ve klor düzeyi ile daha düşük bikarbonat olduğu görülmüştür ($p<0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri

	Hiperkalsiüriisi olan hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Hemoglobin*(gr/dl)	13,1 ±0,90	13,1±1,08	0,76
Beyaz küre**(µl)	7650 (6175-8675)	7250 (6450-9500)	0,81
Trombosit* (µl)	322600±90898	282100±73215	0,07
Eritrosit sedimentasyon hızı**(mm/saat)	6,0 (3,7-13,2)	4,5 (2,0-11,2)	0,20
Kan pH**	7,36 (7,33-7,38)	7,37 (7,35-7,39)	0,03
Bikarbonat**	24,0 (22,4-25,2)	22,4 (22,0-22,9)	0,01
Kan üre azotu*(mg/dl)	26,5 ±7,6	24,2 ±5,4	0,27
Kreatinin*(mg/dl)	0,6 ±0,1	0,6 ±0,1	0,11
Sodyum*mmol/l	139,5±3,0	140,1±2,8	0,30
Potasyum**(mmol/l)	4,3 (4,1-4,5)	4,3 (4,0-4,4)	0,65
Kalsiyum*(mg/dl)	10,0 ±0,5	10,0 ±0,3	0,82
Magnezyum**(mmol/l)	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,78
Fosfat*(mg/dl)	4,5 ±0,7	4,4 ±0,4	0,38
Klor*(mmol/l)	103,6 ±2,4	105,6 ±2,3	0,01
Glukoz*(mg/dl)	86,6 ±11,6	91,5 ±9,4	0,12
ALT**(U/L)	13,0 (11-18)	15,0 (12-19)	0,26
Alkalen fosfataz*(U/L)	236,2 ±88,7	246,9 ±83,9	0,30
Kemik spesifik ALP**(%)	87,2 (80,4-91,0)	85,3 (79,6-89,7)	0,47
Ürik asit*(mg/dl)	3,5 ±1,0	3,9 ±0,9	0,10

*Ortalama ± standart sapma

**Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkiklerinden PTH ve TSH düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, hiperkalsiürik grupta düşük PTH ve yüksek TSH şeklinde bir fark gözlenmiştir.($p<0,05$) Kan serbest T4, kalsitonin, osteokalsin ve 25 hidroksi D vitamin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p >0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11: Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkikleri

	Hiperkalsiüriisi olan hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Parathormon*(pg/ml)	30,5 ±20,6	47,2 ±21,5	0,04
TSH** (μIU/ml)	2,5(1,8-3,6)	1,8 (1,5-2,5)	0,03
sT4*(ng/dl)	1,1 ±0,1	1,1 ±0,1	0,58
Kalsitonin**(pg/ml)	10,1 (6,0-23,0)	8,1 (4,4-14,8)	0,08
Osteokalsin*(ng/dl)	33,0 ±19,4	28,4 ±11,6	0,33
25 OH D vitamin (ng/ml)	25,7 ±13,5	28,3 ±10,4	0,28

*Ortalama ± standart sapma

**Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki idrar kalsiyum atılımına bakıldığında, kontrol grupta idrar kalsiyum atılımı normal sınırlarda olup, gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p<0,05$). İdrar pH, idrar dansite, spot idrarda deoksipridinolin, 24 saatlik idrarda protein, FeNa, TPR, GFR, 24 saatlik idrarda sitrat, oksalat değerleri bakımından hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 12)

Tablo 12: Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubunun idrar bulguları*

	Hiperkalsiüriisi olan hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
İdrar pH	6 (5-6)	6 (5-6)	0,51
İdrar dansite	1017 (1010-1025)	1017 (1015-1025)	0,71
Spot idrarda deoksipiridinolin ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol cr}$)	44,6 (32,2-55,0)	35,3 (30,5-45,8)	0,10
24 saatlik idrarda kalsiyum(mg/kg/gün)	6,6 (5,4-7,3)	1,1 (0,8-2,4)	0,00
24 saatlik idrarda protein(mg/m2/saat)	3,9 (2,7-5,9)	3,2 (2,1-5,5)	0,11
FeNa**(%)	8,4 (6,4-13,9)	9,1 (6,7-10,5)	0,92
TPR***(%)	99,5 (99,1-99,6)	99,0 (98,7-99,6)	0,06
Glomeruler Filtrasyon Hızı(ml/dk/1,73 m2)	117,6 (106,6-127,9)	117,9 (105,5-137,0)	0,85
24 saatlik idrarda oksalat(mmol/gün)	0,2 (0,1-0,3)	0,22 (0,1-0,3)	0,52
24 saatlik idrarda sitrat(mmol/gün)	2,6 (1,6-4,2)	2,4 (1,5-3,7)	0,41

*Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

**FeNa: Fraksiyone sodyum ekskresyonu

***TPR: Tubüler fosfor reabsorbsiyonu

4.1.4. Hiperkalsiüriisi Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun Kemik Yoğunluk Ölçüm Bulguları

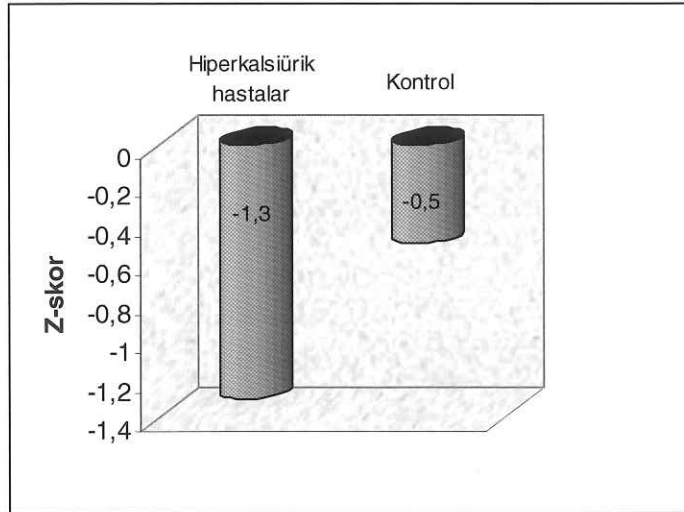
Bu çalışmada hiperkalsiürik ve normal gruplar arasında kemik yoğunluk ölçümlerinde hiperkalsiürik grubun Z skor ve SOS parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 13, Şekil 4)

Tablo 13: Hiperkalsiüriisi olan hastalar ve kontrol grubunun kemik yoğunluk ölçümleri *

	Hiperkalsiüriisi olan hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Z skor	-1,3 (-2,0 / -0,3)	-0,5 (-1,3 / 0,0)	0,03
SOS** (mm/sn)	3638 (3557-3719)	3699 (3667-3750)	0,01

*Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

**SOS: Speed of Sound (ses hızı)



Şekil 4: Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubunun Z-skor değerleri

Çalışmamızda hiperkalsiüri olan hastaların %36,6'sının kemik yoğunluk ölçümünün normal, %33,3 'ünün osteopenik, %30'unun osteoporotik olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun ise KMY ölçümlerine bakıldığında %63'ünün normal, %33,3'ünün osteopenik, %3,3'ünün osteoporotik olduğu gösterilmiştir. Hiperkalsiürik grupta osteoporotik hastaların, kontrol grubunda Z skoru normal olan hastaların anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). (Tablo 14)

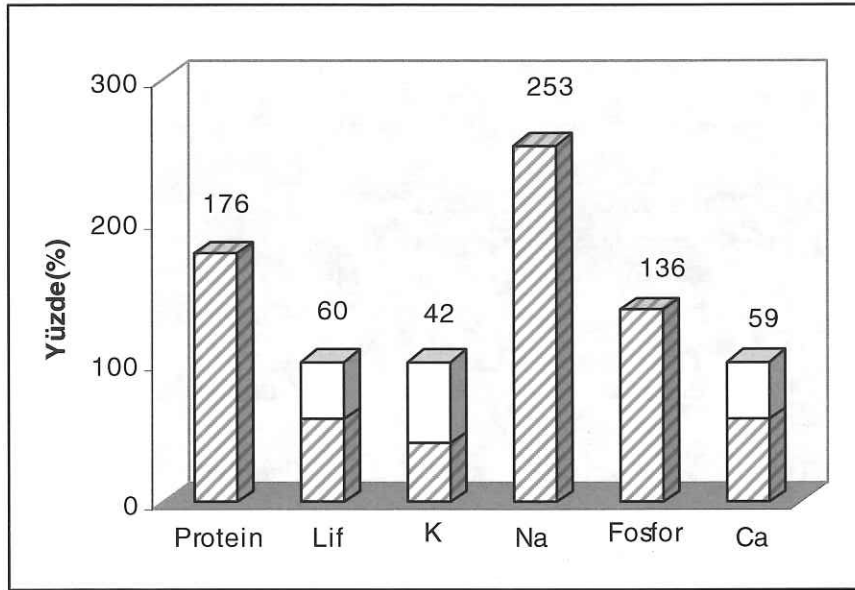
Tablo 14: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun KMY ölçümlerinin yüzdeleri

	Hiperkalsiüri olan hastalar (sayı %)	Kontrol grubu (sayı %)
Z skor >-1	%36,6	%63,3
Z skor ≤-1 >-2	%33,3	%33,3
Z skor ≤-2	%30,0	%3,3

4.1.5. Hiperkalsiüri Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun Diyet İçeriklerinin Değerlendirilmesi

Hiperkalsiürik hasta ve kontrol grubunun beslenme analizlerinde günlük sodyum, fosfor, protein alımı %100'ün üstünde gözlenirken; günlük kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımının %40-60 civarında olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta da diyetle sodyum,

protein, fosfat, kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Şekil 5)



Şekil 5: Çalışmaya alınan çocukların ortalama diyet içerikleri

4.2. Kemik Yoğunluk Ölçümüne Göre Hastaların Bulguları

4.2.1. Kemik Yoğunluk Ölçümüne Göre Klinik Bulgular

Kemik yoğunluğu normal, osteopenik, ve osteoporotik olan gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ölçümü açısından bir fark bulunmamıştır ($p >0,05$). (Tablo 15)

Tablo 15: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri*

	Normal (Z skor >-1) (n=30)	Osteopenik (Z skor $\leq -1 >-2$) (n=20)	Osteoporotik (Z skor ≤ -2) (n=10)	P değeri
Yaş (yıl)	8,7 (5,8-12,0)	9,2 (6,0-12,5)	8,7 (4,7-11,2)	0,54
Cinsiyet				
Kız (sayı %)	17 (56)	14 (70)	4 (40)	0,28
Erkek (sayı %)	13 (44)	6 (30)	6 (60)	
Vücut ağırlığı(kg)	26,5 (20,0-34,2)	33,5 (21,6-50,3)	24,5 (16,0-33,7)	0,17
Boy(cm)	128 (112-144)	133 (119-156)	127 (104-138)	0,29

*Sürekli değişkenler ortanca ve çeyrekler arası genişlik olarak verilmiştir.

Kemik yoğunluğu normal, osteopenik, ve osteoporotik olan gruplar arasında prematürite öyküsü, süt çocukluğunda D vitamin ve multivitamin kullanımı, sigara içme öyküsü, ürolitiazis bulunması, ailede ürolitiazis, hiperkalsiüri ve osteoporoz öyküsü açısından bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların anamnez bulguları*

	Normal (Z skor >-1) (n=30)	Osteopenik (Z skor $\leq$1 >-2) (n=20)	Osteoporotik (Z skor $\leq$2) (n=10)	P değeri
Prematürite öyküsü	3 (10)	2 (10)	3 (30)	0,24
D vitamin kullanımı	24 (80)	11 (55)	6 (60)	0,15
Multivitamin kullanımı	8 (26)	4 (20)	3 (30)	0,97
Sigara içme öyküsü				
Pasif	11 (37)	9 (45)	5 (50)	0,97
Aktif	2 (7)	-	-	
Ürolitiazis	24(80)	14 (80)	8 (80)	0,69
Ailede ürolitiazis	8 (26)	4 (20)	2 (20)	0,83
Ailede hiperkalsiüri	1(3)	1 (5)	1 (10)	0,70
Ailede osteoporoz	-	1 (5)	-	0,36

*Sayı ve % olarak verilmiştir

4.2.2. Kemik Yoğunluk Ölçümüne Göre Laboratuvar Bulguları

Bu çalışmada KMY normal, osteopenik, ve osteoporotik olan grupların, kemik yapım ve yıkımı ile ilgili parametreler arasındaki ilişkisine bakıldığında, idrar deoksipiridinolin, kan kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kalsitonin, osteokalsin ve PTH düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). D vitamin düzeyi, Z skoru normal olan gruba göre, osteopenik/osteoporotik grupta daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 17)

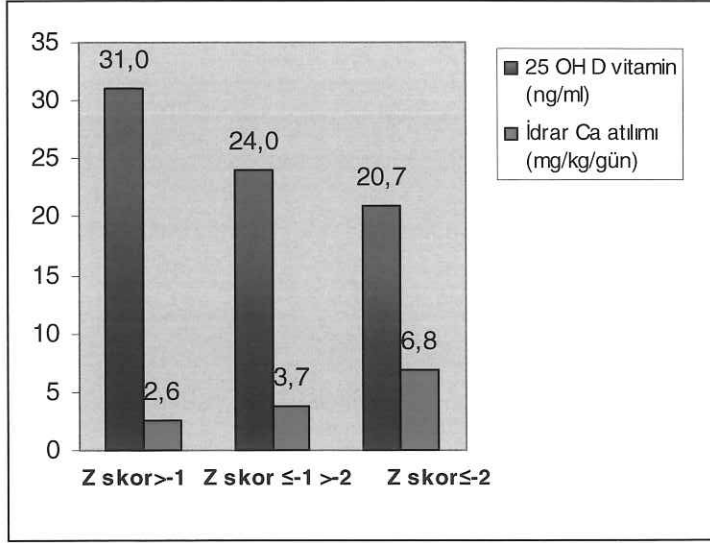
Tablo 17: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların laboratuvar bulguları

	Normal (Z skor >-1) (n=30)	Osteopenik (Z skor ≤1 >-2) (n=20)	Osteoporotik (Z skor ≤2) (n=10)	P değeri
Kan kalsiyum*(mg/dl)	10,0 ±0,4	10,0±0,4	10,0±0,5	0,96
Fosfor*(mg/dl)	4,4 ±0,4	4,6 ± 0,7	4,4±0,7	0,37
Alkalen fosfataz*(U/L)	239,1 ± 92,0	240± 71,5	252,2±100,1	0,98
Kemik spesifik alkalen fosfataz**(%)	85,0 (76,4-88,5)	88,1 (80,2-91,6)	88,3 (84,1-90,3)	0,11
Spot idrarda deoksipiridinolin** (pmol/μmol cr)	35,7 (30,7-45,2)	40,2 (32,7-56,7)	50,9 (32,5-55,0)	0,20
Kalsitonin**(pg/ml)	11,2 (4,4-19,3)	6,2 (4,7-12,1)	12,1 (8,3-22,29)	0,07
Osteokalsin*(ng/dl)	28,6 ±13,5	30,6 ±16,4	37,3±21,4	0,48
Parathormon*(pg/ml)	44,7 ± 23,0	33,0 ± 19,5	33,0±24,3	0,16
25 OH D vitamin*(ng/ml)	31,0 ± 12,6	24,0±8,7	20,7±12,4	0.03
24 saatlik idrarda kalsiyum**(mg/kg)	2,6 (1,0-5,6)	3,7 (0,9-6,8)	6,8 (4,9-8,6)	0,02

*Ortalama ± standart sapma

**Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik çocuklarda, D vitamin düzeyi Z skoru normal olan grupta, idrar kalsiyum atılımı osteoporotik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 6).



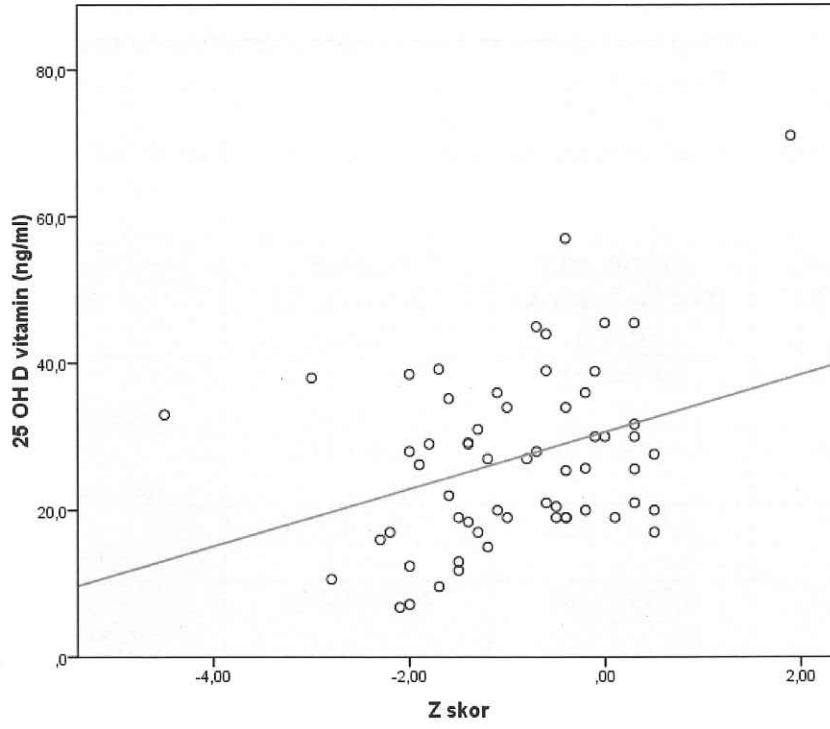
Şekil 6: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik çocuklarda D vitamin düzeyi ve idrar kalsiyum atılımı

Çalışmaya alınan hastaların Z skor değerleriyle D vitamin düzeyi ($p < 0,05$, $r: 0,34$) ve PTH ($p < 0,05$, $r: 0,26$) arasında pozitif yönde, idrar kalsiyum atılımı ($p < 0,05$, $r: -0,32$) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Z skor ile ALP, Ca, fosfat değerleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. (Tablo 18 ve Şekil 7,8)

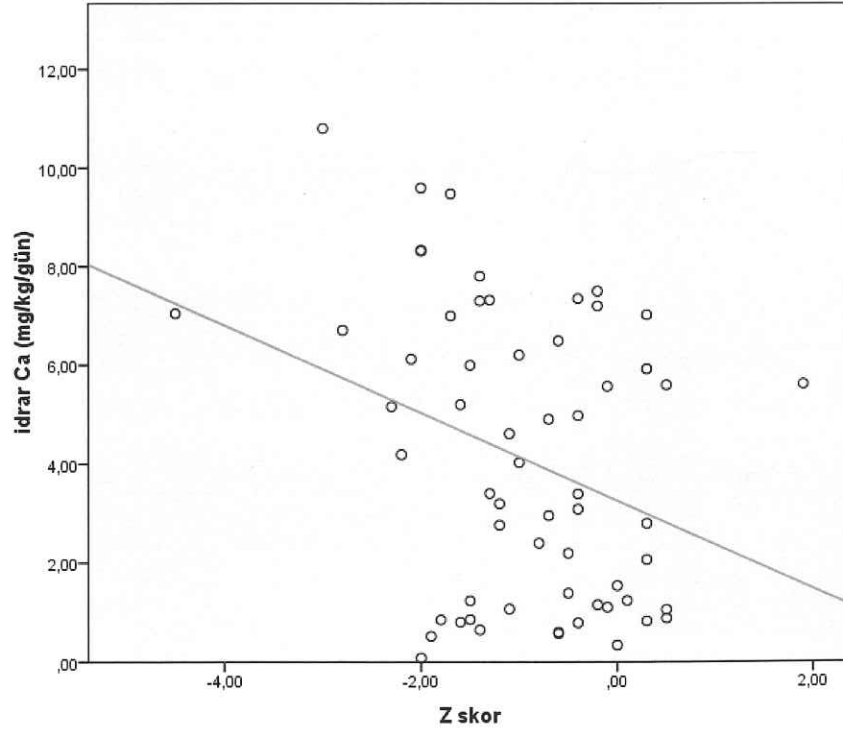
Tablo 18: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocuklarla biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	Z skor	
	Korelasyon katsayısı (r)	p
25 OH D vitamin(ng/ml)	0,34	0,008
Parathormon(pg/ml)	0,26	0,03
İdrar kalsiyum atılımı(mg/kg/gün)	-0,32	0,01
Alkalen Fosfataz	-0,09	0,47
Kalsiyum	-0,12	0,33
Fosfat	-0,09	0,45

Şekil 7: Z skor ile D vitamin arasındaki korelasyon



Şekil 8: Z skor ile idrar kalsiyum atılımı arasındaki korelasyon



4.2.3. Kemik Yoğunluk Ölçümüne Göre Diyet Bulguları

Bu çalışmada diyet değişikliklerinin kemik yoğunluğu ile ilişkisine bakıldığında gruplar arası ortalamalarında bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (tablo 19)

Tablo 19: Kemik yoğunluğu normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocukların diyet bulguları*

	Normal (Z skor >-1) (n=30)	Osteopenik (Z skor $\leq$ 1 >-2) (n=20)	Osteoporotik (Z skor $\leq$ 2) (n=10)	P değeri
Diyet kalsiyum(%)	59,6 $\pm$ 26,3	56,0 $\pm$ 29,6	61,7 $\pm$ 13,0	0,54
Diyet sodyum(%)	257 $\pm$ 84,6	248,5 $\pm$ 113,9	248,7 $\pm$ 138,4	0,82
Diyet Fosfor(%)	135,9 $\pm$ 66,7	129,0 $\pm$ 70,8	152,2 $\pm$ 50,7	0,49
Diyet protein(%)	178,2 $\pm$ 67,4	141,3 $\pm$ 73,6	240,2 $\pm$ 61,0	0,03
Diyet potasyum(%)	43,6 $\pm$ 12,6	40,8 $\pm$ 13,6	40,5 $\pm$ 14,1	0,56
Diyet lif(%)	56,9 $\pm$ 14,5	59,5 $\pm$ 20,5	68,8 $\pm$ 25,9	0,28

*Diyet içerikleri günlük alınması gereken miktarın yüzdesi olarak ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

5. TARTIŞMA

İdiyopatik hiperkalsiüri sıklığı %2,9-6,4 arasında değişen, kan kalsiyumunun normal olup idrarda kalsiyum atılımının fazla olması ile karakterize bir hastalıktır. Hiperkalsiüri tanısı spot idrar kalsiyum/kreatin oranının yaşa göre belirlenen orandan yüksek olması veya 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 4mg/kg'dan fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır. Her iki yöntem arasında korelasyon iyi olmakla birlikte 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılması daha anlamlıdır. Birçok çalışmada çocukların spot idrar Uca/Ucr oranına veya 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümlerine bakılmış olmasına rağmen çalışmamızda tüm hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılmıştır (2-4).

Hiperkalsiürik hastalar makroskobik ve mikroskobik hematüri, enürezis, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, üriner taş hastalığı şikayetleri ile başvurabilirler. Bizim çalışmamızda hastalarda başvuru esnasında ve/veya daha öncesinde bu semptom ve bulguların görülüp görülmediği sorgulandığında, %70 hastada aralıklı karın ağrısı, %63 hastada ürolitiazis, %46,6 hastada üriner enfeksiyon, %43,3 hastada enürezis, %40 hastada hematüri olduğu gözlenmiştir. Penido MG. ve arkadaşlarının (7) yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürik çocukların semptomları incelenmiş, %47 hastada hematüri ve karın ağrısı, %31 hastada izole hematüri, %14 hastada izole karın ağrısı, %8 hastada üriner enfeksiyon olduğu gösterilmiştir. Stajanovic ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada, ilk idrar yolu enfeksiyonunda %10, tekrarlayan üriner enfeksiyonlarda %44 oranında hiperkalsiüri olduğu gözlenmiştir. Bıyıklı ve arkadaşları (44) ise tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan çocukların %43'ünde hiperkalsiüri olduğunu bulmuşlardır. Şener D. ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir çalışmada da hiperkalsiürik çocukların başvuruındaki semptomları incelenmiş, %45 vakada ateş, %45 vakada karın ağrısı, %35'inde hematüri, %10 vakada dizüri ve enürezis olduğu bildirilmiş, %25 vakada hiperkalsiüri hiçbir yakınma olmadan rutin kontrolde saptanmıştır. Aynı çalışmada vakaların %75'inde ürolitiazis olduğu gösterilmiştir. Vachvanichsanong ve arkadaşları (46) idiyopatik hiperkalsiürlü çocukların %23'ünde üriner inkontinans görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Polito C. ve arkadaşları (37) yaptığı çalışmada ise, yaş ortalamaları 8,6 yıl olan 74 idiyopatik hiperkalsiürlü hasta klinik özellikleri açısından incelenmiş, başvuruda hastaların %51'inde normal idrar bulguları, %49'unda mikroskobik hematüri, %27'inde makroskobik hematüri, %43'ünde karın ve/veya böğür ağrısı, %28'inde dizüri olduğu gösterilmiştir. Literatürde bildirilen bu çalışmalarda üriner taş hastalığı, hematüri

ve üriner enfeksiyon oranları çalışmamız ile benzer bulunmuştur. Ancak, çalışmamızda karın ağrısı semptomunun benzer çalışmalara göre daha fazla görülmesi, hastalarda henüz tanımlanmamış çocukluk çağının diğer tekrarlayan karın ağrısı nedenlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yine çalışmamızda enürezis şikayetinin benzer çalışmalardan daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

Hiperkalsiürik ve /veya ürolitiazisli hastaların aile öyküsünün olması genetik yatkınlık olduğunu desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda ailesel tipte aile bireyleri ve birinci derece akrabalarda üriner sistem taşı ve hiperkalsiüri görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (26,27). Bizim çalışmamızda hiperkalsiüri olan hastaların %36,6'sında ailede ürolitiazis olduğu görülmüştür. Benzer çalışmalarda bu oran %52 ve %59 olarak bulunmuştur (37,45).

Çalışmamızda biyokimyasal ve hematolojik parametreler incelendiğinde, idiyopatik hiperkalsiüri tanımı gereği hiperkalsiürik çocukların hepsinin serum kalsiyum düzeylerinin normal olduğu gözlenmiştir. Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu kan kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından benzer bulunmuştur. Sekonder hiperkalsiüri ve sekonder osteoporoz nedenlerini dışlamak amacıyla çalışmaya alınan hastalardan çeşitli hematolojik ve biyokimyasal testler istenmiştir. Buna göre, çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, kan gazı incelemesi, kan şekeri, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan ürik asit düzeyi ve tam idrar tetkikinin normal olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu parametreler açısından hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, Şener D. ve arkadaşlarının (1) ve Çamurdan M. ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmalarda da biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle hiperkalsiüri arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda hiperkalsiürik hastalar ve sağlıklı çocukların kan pH, bikarbonat ve TSH düzeylerine bakıldığında, kan pH ve klor düzeyi kontrol grubunda, TSH düzeyi hiperkalsiürik grupta daha yüksek bulunmuştur. Fakat, istatistiksel olarak gösterilen bu fark, kan pH, bikarbonat ve TSH değerleri tüm çocuklarda normal sınırlar içinde olduğundan klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Kemik yapım ve yıkım göstergeleri, hiperkalsiüriye bağlı gelişebilecek olan osteopeni veya osteoporozun laboratuvar olarak saptanması açısından önem arz etmektedir. Bu bilgiye dayanarak çalışmamızda, kemik yapım parametrelerinden kanda ALP, kemik spesifik ALP ve osteokalsin; kemik yıkım parametrelerinden kan kalsitonin ve spot idrarda deoksipiridinolin testleri çalışılmıştır. Çalışmamızda

hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kan ALP, kemik spesifik ALP, kalsitonin ve spot idrarda deoksipiridinolin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Literatürlerde hiperkalsiürik çocuklarda serum alkalen fosfataz düzeyi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çamurdan M. ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışmada 33 hiperkalsiürik çocuk ve 25 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde serum kalsitonin ve alkalen fosfataz değerleri açısından hiperkalsiüri ve kontrol gruplarında fark gösterilememiştir. Yine benzer şekilde Şener D. ve arkadaşlarının(1) yaptığı çalışmada da renal hiperkalsiürlü 20 çocuk hastanın serum alkalen fosfataz düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Penido ve arkadaşları (7) yaptığı çalışmada ise, 88 hiperkalsiürik çocuk ve 29 kontrol grubunu karşılaştırmış, hiperkalsiürik çocukların kontrol grubuna göre serum alkalen fosfataz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğunu göstermişlerdir. Hiperkalsiürik çocuklarda alkalen fosfataz düzeyinde kemik rezorbsiyonuna bağlı artış olabileceği bilinmektedir. Ama hiperkalsiürik hastalarda yapılan tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Çalışmalardaki hasta sayısı ve yaş ortalamasının bu sonuçlarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Osteokalsin kemik spesifik bir proteindir ve osteoblastik aktiviteyi ölçer. Özellikle büyüme sırasında sağlıklı bireylerde kemik yapımının göstergesi olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda hiperkalsiürik çocuklarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, osteokalsin düzeyi hiperkalsiürik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Bir çok çalışmada hiperkalsiürik çocukların serum osteokalsin düzeylerine bakılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Garcia-Nieto V. ve arkadaşları (2) yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürik grupta sağlıklı çocuklara göre, osteokalsin düzeylerini daha yüksek olarak bulmuşlar ancak istatistiksel anlamlılık gösterememişlerdir. Çamurdan M. ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışmada ise osteokalsin düzeyi, renal İH grubundaki dört hastada ve absorbtif İH grubundaki bir hastada yüksek bulunmuştur. Ancak hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Şener D. ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada ise, renal hiperkalsiürik 20 çocuk hastanın osteokalsin düzeyinin normalin üstünde olduğu saptanmıştır. Kemik yapım parametresi olan osteokalsin düzeyinin hiperkalsiürik çocuklarda yüksek saptanmasının nedeni, artmış kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda kemik yıkım göstergesi olarak idrarda deoksipiridinolin atılımına bakılmıştır. Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında spot idrarda deoksipiridinolin atılımı açısından gruplar arasında bir fark gösterilememiştir. Penido MG. ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada 24 saatlik idrarda deoksipiridinolin düzeyine bakılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, spot idrara göre daha duyarlı olan bu testte de hiperkalsiürik çocuklarla kontrol grubu arasında bir fark gözlenmemiştir.

Hiperkalsiürinin PTH düzeyi ile ilişkisine bakıldığında, literatürlerde hiperkalsiürinin alt tipine göre serum PTH düzeylerinin değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Absorbtif hiperkalsiüride esas anormallik kalsiyumun barsaklardan aşırı emilimi olduğu için, dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu arttığında filtre olan kalsiyum miktarı da artar ve paratiroid fonksiyonları baskılanır. PTH kalsiyumun renal reabsorbsiyonunu arttıran bir hormon olduğundan, PTH düzeyi düştüğünde kalsiyumun renal atılımı artmaktadır. Artmış renal kalsiyum atılımı genellikle yüksek intestinal kalsiyum absorbsiyonu ile kompanse edilir ve böylece serum kalsiyumu normal düzeyde tutulur (28,29). Ancak, renal hiperkalsiüride esas anormalliğin kalsiyumun renal reabsorbsiyonundaki yetersizlik olması nedeniyle, kalsiyumun renal yolla kaybedilmesi sonucu düşen serum kalsiyum düzeyi paratiroid fonksiyonlarını uyarır. Parathormonun artmasına bağlı olarak kemikten aşırı kalsiyum mobilizasyonu ve bağırsaktan kalsiyum emilimi olur. Artan PTH renal 1,25(OH)₂D sentezini uyarır ve 1,25(OH)₂D bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Bu olayların sonucunda serum kalsiyumu normale döner (32). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hiperkalsiürik hastaların PTH düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu da çalışmamızdaki İH'li hastaların hiperkalsiürilerinin absorbtif tipte olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, Şener D. ve arkadaşları (1) yaptıkları çalışmada, normal sınırlarda kan PTH düzeyleri olsa da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hiperkalsiüri dereceleri artarken PTH düzeylerinin azalmakta olduğunu göstermişlerdir. Parathormon düzeyinin azalmasının, çocuklarda normal sınırlarda olsa da kısmen artmış kalsitriol sentezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aynı şekilde Tenenhouse HS. ve arkadaşları (91) hiperkalsiürik farelerde yaptıkları çalışmada, kalsitriol sentezinin arttığı, PTH sentezinin baskılandığı, sonuçta kalsitriol seviyelerinin yüksek, PTH seviyelerinin düşük olduğunu belirtilmişlerdir. Parathormon düzeyinin hiperkalsiürik hastalarda arttığını gösteren çalışmalardan, hiperkalsiürik çocukların özellikle renal hiperkalsiüri (RIH) alt grubunda belirgin PTH artışı olduğu

gösterilmiştir. Bu da renal hiperkalsiürideki PTH artışını bildiren etyopatogenetik mekanizmaları destekler niteliktedir (1,3).

D vitamini bir çok sentez basamağından sonra aktif şekline dönüşür ve aktive vitamin D distal tübülüslerde kalsiyum reabsorbsiyonunu uyararak etki gösterir. Aynı zamanda epitelyal kalsiyum kanalı ekspresyonunu da arttırdığı bilinmektedir (33). Çeşitli literatürlerde kalsiyumun renal reabsorbsiyon defektine sekonder olarak kalsitriol düzeyinin artabileceği bildirilmektedir (91-93). Bizim çalışmamızda çocukların 25 OH D vitamin düzeylerine bakılmıştır ve hiperkalsiürik hastalar ile kontrol grubu arasında bir fark gözlenmemiştir. Her iki grubun D vitamin düzeyi açısından benzer olması, grupların kemik yoğunluğu açısından değerlendirilmesi ve bulunan farkların hiperkalsiüriye atfedilebilmesi açısından önemlidir. Şener D. ve arkadaşları (1) yaptıkları bir çalışmada renal hiperkalsiürlü 20 çocuk hastanın kalsitriol düzeylerine bakmışlardır. Çocukların hepsinde normal kalsitriol düzeyleri olsa da hiperkalsiüri dereceleri artarken kalsitriol düzeylerinin de artmakta olduğu gösterilmiştir. Garcia Nieto V. ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada ise hiperkalsiürik hastalar sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmıştır ve İH grubunun kalsitriol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hiperkalsiüriye eşlik edebilecek renal tübüler bozuklukları değerlendirmek amacıyla, çocukların tübuler fosfor reabsorbsiyunu, fraksiyone sodyum atılımı, renal protein atılımı ve GFR ölçümleri yapılmıştır. Hiperkalsiürik hastalar ve sağlıklı çocuklarda bu parametreler açısından bir fark gözlenmemiş, tüm çocuklarda değerler normal sınırlarda bulunmuştur. İdiyopatik hiperkalsiürlü çocuklarda üriner kalsiyum atılımı ile birlikte sitrat, oksalat ve ürik asit atılımı da olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda çocukların 24 saatlik idrarda ürik asit, sitrat ve oksalat ölçümleri yapılmıştır ve hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu arasında bir fark gözlenmemiştir. Garcia Nieto V. ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada da benzer şekilde, yirmi dört saatlik idrarda ürik asit, sitrat ve oksalat atımları açısından hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubunda bir farklılık gösterilmemiştir. Penido MG. ve arkadaşlarının (7) yaptığı bir çalışmada ise hiperkalsiürik çocukların idrar sitrat atımları kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hiperkalsiürik çocukların ürik asit atımları kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır. İdrar oksalat atımları ise istatistiksel anlamlılık gösterilmemekle birlikte hiperkalsiürik çocuklarda daha yüksek bulunmuştur.

Hiperkalsiürik çocukların ortalama %60-70'inde ürolitiazis görülmektedir. Çalışmamızda hiperkalsiürik hastalardan ürolitiazisi olan ve olmayanların biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Serum ALP, Ca, fosfor, PTH, D vitamin düzeyleri ve idrar kalsiyum atılımları açısından bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Penido MG. ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada, ürolitiazisi olan ve olmayan hastalar, kan parametreleri açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun aksine, Şener D. ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada ise ürolitiazisle 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve spot idrar kalsiyum/kreatin oranlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın temel amacı hiperkalsiürik çocukların KMY bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde Kantitatif Ultrasonografik yöntem kullanılmıştır. Çocuklarda hiperkalsiürinin kemik yoğunluğuna etkisinin araştırıldığı çalışmalarda DEXA yöntemi ile kemik yoğunluk ölçümü yapılmıştır (1-8).

Kantitatif Ultrasonografi ile kemik yoğunluğu ölçümü yeni bir yöntemdir. Dual energy X-ray absorptiometri(DEXA) en sık kullanılan kemik yoğunluğu ölçüm yöntemi olmakla birlikte, pahalılığı, radyasyon içermesi gibi dezavajları sebebiyle ultrasonografik ölçüm yöntemleri gündeme gelmiştir. KUS kemikten geçen bir ultrason dalgasının hızını ölçerek kemiği değerlendirir. KUS'nin ardındaki teori, ultrason dalgalarının bir ortamda yayılımı esnasında ortamın fiziksel özelliklerinden etkilenerek sinyal gücünün azalmasıdır. Kemikteyse, yayılım hızı, kemik yoğunluğu, elastisite modülü ve kemiğin mikroyapı ve makro yapısından etkilenmektedir. KUS kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için geniş bantlı bantlı ultrason atenuasyonu ve ses hızını (speed of sound=SOS) kullanır (94,95).

Bir çok çalışmada KUS ile DEXA yöntemi karşılaştırılması yapılmıştır. Bu konuda yapılan yetişkin çalışmalarına bakıldığında; Hartl F. ve arkadaşları (96) çoklu vertebra kırığı olan 65-75 yaş arası 500 postmenapozal kadında KUS ile kalkaneus ve proksimal falanx ölçümlerini DEXA ölçümleri ile karşılaştırmış, KUS'un DEXA ile kıyaslanabilir olduğu gösterilmiş, pediatrik kullanımı da düşük maliyet ve radyasyon maruziyetinin olmaması nedeniyle önerilmiştir. Çocuklarda KUS ile DEXA metodunun karşılaştırıldığı çalışmalardan 2001 yılında ülkemizde Omar A. ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada, osteopenik 40 çocuk hastanın SOS ölçümleri DEXA Z skorları ile karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte, bu iki yöntemin kemiğin farklı özelliklerini değerlendirdiği, KUS'un kolay uygulanabilir, ucuz ve taşınabilir olması nedeniyle kitlesel taramalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalardan Fielding KT. ve arkadaşları (98) 9-21 yaş arası 42 hastada DEXA ile birlikte kalkaneus ultrasonografik KMY ölçümleri yapmışlardır. Bu çalışmada KUS'un kırılabilirliğe bağlı kırıkları olan genç hastalarda kemik mineral düşüklüğü saptadığı bildirilmiş ve KUS'un osteopenisi olan çocuklarda uygulanabilir bir tarama aracı olduğu sonucuna varılmıştır. Hartman C. ve arkadaşlarının (99) yaptığı bir çalışmada ise romatolojik hastalığı olan ve yaş ortalamaları $9,9 \pm 4,3$ olan 40 çocuk alınmış, KUS ölçümleri DEXA ile karşılaştırılmış, lomber DEXA ve radius SOS ölçümünün anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, SOS ölçümünün antropometrik verilerden daha az etkilendiği, bu yüzden seçkin iskeletsel niteliklerin bu yöntemle daha iyi değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Tüm bu çalışmalarda kantitatif ultrasonografik yöntemin DEXA gibi güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük maliyetli, taşınabilir, radyasyon maruziyetinin olmaması gibi üstünlükleri dolayısıyla çocuk hastalarda kullanımı önerilmiştir.

Kantitatif ultrasonografi ile kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemlerinin karşılaştırılması amacıyla Fricke O. ve arkadaşlarının (76) yaptığı bir çalışmada 216 sağlıklı çocuğun kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmıştır. Her iki yöntem arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. KUS, kemik gelişimi ve kemik kırığı riski değerlendirilmesi için uygulanacak olursa, ölçümün antropometrik ölçümler dikkate alınarak yapılması önerilmiştir.

Ayrıca, Altuncu E. ve arkadaşları (100) yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal parametrelerle kantitatif ultrasonografi'nin karşılaştırılması ve prematüre bebeklerde osteopeninin değerlendirilmesini amaçlamışlardır. Gestasyon yaşı 34 haftadan küçük olan preterm bebeklerin 1. haftalarında ve postkonsepsiyonel 40. haftalarında tibiadan KUS incelemesi yapılmıştır. Tibia Z skoru ve ultrason hızları (SOS-m/s) ile birlikte serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri ölçülmüş, sonuç olarak; KUS, biyokimyasal parametrelerle paralellik gösteren ve prematüre osteopenisinin izleminde invaziv olmayan, ucuz ve kolay bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu literatür bilgileri ışığında, KUS'un özellikle tarama amacı ile çocuklarda KMY'nin değerlendirilmesinde kolay, noninvaziv ve güvenilir bir metod olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamız, hiperkalsiürik hastaların KUS yöntemi ile KMY ölçümünün yapıldığı literatürde bildirilen ilk çalışmadır.

Hiperkalsiüri ile kemik mineral yoğunluğunun azalması arasındaki ilişki çocuk ve erişkinlerde gösterilmiştir. Bilindiği üzere, kemik yoğunluğundaki birikimin en yüksek

olduğu dönem çocukluk ve adolesan dönemdir ve yaşamın ikinci dekadının sonunda zirveye ulaşır. Erişkin dönemde optimal bir kemik yoğunluğuna ulaşabilmek için, bu sürecin herhangi bir engelleme olmadan tamamlanması gerekir. Çocuğun kemik metabolizmasını engelleyen herhangi bir durum, erişkin dönemde osteoporoz ve fraktür geliştirme riskini artıracaktır. İdiyopatik hiperkalsiüri'deki azalmış kemik mineral yoğunluğunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. İdiyopatik hiperkalsiürinin bir kemik hastalığının sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu da bir tartışma konusudur (7). Literatürlerde, İH patogenezinde rol oynayan etkenlerin kemik rezorpsiyonu veya artmış kemik döngüsüne yol açabileceği bildirilmektedir. Artmış protein alımı kalsiyumun tubuler reabsorpsiyonunu azaltma ile birlikte kemikten Ca mobilizasyonuna da yol açabilir. Aynı şekilde kalsiyum reabsorpsiyon defekti kalsitriol artımına neden olarak sonuç etkisi ile kemik mineralizasyonunun azalmasına yol açabilir (5). Çeşitli çalışmalarda kemik kitle kaybının interlökin aktivitesi, prostoglandin yapımında artış ve artmış kalsiyum ve protein alımı ile ilişkisi gösterilmiştir. İH'li hastalarda artmış olan sitokinlerin, primer olarak kemik rezorpsiyonu ve/veya kemik döngüsünde artmaya neden olabileceği bildirilmektedir (7,101).

Çalışmamızda hiperkalsiürik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hiperkalsiürik hastaların Z skor değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Z skor ile idrar kalsiyum atılımı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular hiperkalsiürik hastaların kemik yoğunluğunun kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu göstermektedir ve hiperkalsiüri etyopatogenezinin kemik yoğunluğu üzerine olan negatif etkisini desteklemektedir.

Bu konuda yapılan erişkin çalışmalarına bakıldığında Zanchetta JR. ve arkadaşları (53) hiperkalsiürik 30 premenapozal kadın 20 erkek hastada KMY ölçümü yapmışlardır. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, hiperkalsiürik erişkinlerin kemik yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan çalışmalara bakıldığında, Penido MG. ve arkadaşları (7) ortalama yaşları 9,4 olan 88 hiperkalsiürik hasta ile ortalama yaşları 9,8 olan 29 sağlıklı çocuğu karşılaştırmıştır. Buna göre hiperkalsiürik çocukların KMY ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır. Ülkemizde Çamurdan M. ve arkadaşları (3) yaptıkları bir çalışmada ortalama yaşları $8,0 \pm 3,5$ yıl olan 33 hiperkalsiürik hasta ile ortalama yaşları $8,2 \pm 3,4$ yıl olan 25 sağlıklı çocuğu karşılaştırmışlardır. Hiperkalsiürik çocukların femur ve vertebradan DEXA ile ölçülen

KMY değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık sadece renal hiperkalsiüri alt grubu ile kontrol grubunun kıyaslamasında gösterilmiştir. Misael da Silva AM. ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmada ise, yine hiperkalsiürik ve normokalsirik hastalar karşılaştırılmış ve hiperkalsiürik hastaların DEXA ile ölçülen kemik yoğunluğunda belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. şener D. ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir çalışmada ise 3-10 yaş arası renal hiperkalsirili 20 ocuk hasta değerlendirilmiş, 24 saatlik idrar atılımı ve spot idrar kalsiyum/kreatin oranı ile DEXA ile ölçülen kemik yoğunluğu arasında negatif yönde güçlü ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda hiperkalsiürik hastaların %36,6'sının normal, %33,3'ünün osteopenik ve %30'unun osteoporotik olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %63 normal, %33,3 osteopenik ve %3,3 osteoporotik ocuk olduğu gösterilmiştir. Hiperkalsiüri grubunda osteoporotik hastaların, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Buna göre, hiperkalsiürik grupta, sadece ortalama Z skor daha düşük olmakla kalmayıp, osteoporoz düzeyinde klinik olarak anlamlı KMY düşüklüğü olan hasta oranının da yüksek olduğu gösterilmiştir. şener D. ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir çalışmada, renal hiperkalsirili 20 hastanın %55'inin kemik mineral yoğunluğunun normal, %25'inin osteopenik, %20'sinin ise osteoporotik olduğu gösterilmiştir. Schwader AL. ve arkadaşlarının (102) yaptığı bir çalışmada, 110 hiperkalsirili ve /veya nefrolitiazisli hastanın kemik yoğunluk ölçümleri yapılmıştır. Hastaların %47'sinde Z skor -1'nin altında, %26'ında Z skor -2'nin altında bulunmuştur. Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada ise Garcia-Nieto V. ve arkadaşları (2) ortalama yaşları $8,07 \pm 3,6$ yıl olan 73 hiperkalsiürik hasta ile ortalama yaşları $7,9 \pm 2,8$ yıl olan 57 kontrol hastası almışlardır. Hiperkalsiürik hastaların %30'u osteopenik bulunmuş, hiperkalsiürik çocukların kemik yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Hiperkalsiüri süresi ile kemik yoğunluğundaki azalma daha belirgin olabilir. Bunun için hastanın ne zamandan beri hiperkalsiürik olduğu bilinmeyeceğinden, yaş baz alınarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda hiperkalsiürik çocuklarda yaş ile kemik yoğunluğu arasında bir ilişki gösterilememiştir. Garcia-Nieto V. ve arkadaşlarının (2) yaptığı bir çalışmada ise hiperkalsiürik ocukların KMY lmlerinin yaş ile negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hiperkalsiürik çocuklarda, ürolitiazis olan ve olmayanlar arasında kemik yoğunluğunda anlamlı bir fark saptanmamıştır. şener D. ve arkadaşları da (1) alışmamızla benzer şekilde ürolitiazisi olan ve olmayan çocuklar arasında lomber vertebra

kemik yoğunluğunda anlamlı bir fark bulamamışlardır. Schwader AL. ve arkadaşları (102) ise yaptığı bir çalışmada nefrolitiazisli hastalarda kemik yoğunluğunu daha düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda hiperkalsiüri ile birlikte sitrat atılımı ve ürik asit atılımının KMY ile ilişkisine bakıldığında Z skoru normal olan çocuklar ile osteopenik veya osteoporotik olan çocuklar arasında bir fark gözlenmemiştir. Penido MG. ve arkadaşları (6) ise yaptıkları bir çalışmada hipositratürik hiperkalsiürik hastaların kemik yoğunluğunu daha düşük bulmuşlardır. Sitrat atılımının az olmasının hiperkalsiürik çocuklarda osteopenide risk faktörü olduğu söylenmiştir. Polito C. ve arkadaşları, (103) 26 nefrokalsinozisi olmayan idiyopatik hiperkalsiürik hastayı retrospektif olarak incelemişler ve hiperürikozüri ile osteopeninin ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bilindiği gibi çocukluk ve adolesan dönemde doruk kemik kütesine ulaşma genetik faktörler baskın olmak üzere, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamıza alınan tüm çocuklar Z skor değerlerine göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre çocukların %50'sinin normal, %33,4'ünün osteopenik, %16,6'sının osteoporotik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda çocukların Z skor değerlerini etkileyen faktörler de irdelenmiştir. Bunun için, boy, kilo ve vücut kitle indeksi parametreleriyle KMY Z skor karşılaştırılmıştır. Buna göre antropometrik ölçümler ile kemik yoğunluğu arasında benzer diğer çalışmalar gibi anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (3,102). Ancak Omar A. ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada, 0-16 yaş arasında sağlıklı 452 çocuğun KUS yöntemi ile kemik yoğunluk ölçümleri yapılmıştır. Boy SDS ile kemik SOS Z skor arasında ilişki saptanmamış, ağırlık SDS ile tibia SOS Z skoru arasında kızlarda negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada DEXA yöntemi ile 110 idiyopatik hiperkalsiüri hastanın kemik yoğunluk ölçümleri yapılmış, vücut kitle indeksi daha yüksek olanlarda daha düşük kemik yoğunluğu olduğu gösterilmiştir (102). Hasta sayısının artırılmasıyla, antropometrik ölçümlerle KMY arasındaki ilişkinin gösterilebileceği düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmamızda KMY Z skorlarının laboratuvar parametrelerle olan ilişkisi irdelenmiştir. Bu amaçla çeşitli kan hormon düzeylerine, kemik yapım ve yıkım

parametrelerine bakılmıştır. Kemik döngüsü parametrelerinden ALP, kemik spesifik ALP, kalsitonin, osteokalsin düzeyleri açısından Z skoru normal, osteopenik ve osteoporotik olan çocuklar arasında bir fark gösterilememiştir. Bu konuda yapılan çalışmalardan Omar A. ve arkadaşları (97) çocuklarda kantitatif USG ile Z skor ölçümü yapmışlardır ve ALP ile tibia Z skor arasında erkek hastalarda negatif ilişki saptanmış, serum osteokalsin düzeyi ile Z skor arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda Z skora göre gruplanan çocuklarda, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, Z skoru normal olan grupta PTH düzeyinin, osteopenik ve osteoporotik gruptan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu bildirilmektedir. Freundlich M. ve arkadaşları (8) kemik yoğunluğu ile PTH düzeyleri arasında bir ilişki saptamazken, Misael da Silva AM. ve arkadaşları (4) ise yaptıkları bir çalışmada PTH ile kemik yoğunluğu arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Parathormonun osteoklastik rezorpsiyonu uyarak kortikal kemik üzerine katabolik bir etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, PTH verilmesinin trabeküler kemik üzerine anabolik etki gösterdiği ve kemik kitlesini arttırdığı gözlenmiştir (7). Çalışmamızda Z skoru normal olan çocuklarda PTH değerinin yüksek olması, bu grupta mekanizmanın PTH'yı yükseltme yönünde işlediğini ve PTH'nın anabolik etkisinin Z skor üzerine pozitif etki gösterdiğini düşündürmektedir.

D vitamin eksikliğinin osteopeni ve osteoporoz ile ilişkisi iyi bilinen bir gerçektir. D vitamini düzeyi düştükçe gelişen kemik mineralizasyonunda azalma osteopeni veya osteoporoz ile sonuçlanabilir (94,104). Çalışmamızda osteopenik ve osteoporotik gruplarda D vitamin düzeyi, kemik yoğunluğu normal olan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca D vitamin düzeyi azaldıkça kemik yoğunluğunda da azalma olduğu gösterilmiş ve Z skor ile 25 OH D vitamin düzeyi arasında pozitif güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bir çok çalışmada da benzer sonuçlar olduğu görülmektedir. Bowden SA. ve arkadaşlarının (105) yaptığı bir çalışmada D vitamin düzeyi düştükçe kemik yoğunluğunda azalma, PTH düzeyinde artma gösterilmiş, D vitamin replasmanının osteopeni ve osteoporoz tedavisinde önemi vurgulanmıştır. Morris HA. ve arkadaşlarının (106) yaptığı bir çalışmada ise D vitamin eksikliğinde kemik rezorpsiyonu, yetersiz kemik oluşumu olduğu vurgulanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da D vitamin eksikliğine bağlı kemik yoğunluğunda azalma gösterilmiş, bu nedenle deri yoluyla sentez için güneş ışığından faydalanmanın ve diyetle yeterli alımın önemi vurgulanmıştır (107,108). Karalus

J. Ve arkadaşlarının (109) yaptığı bir çalışmada osteoporozlu ve D vitamin düzeyi 35 ng/ml altında olan 76 çocuk hastaya bir yıl süre ile 655 IU/gün D vitamini verilmiş ve hastaların lomber kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Garcia-Nieto V. ve arkadaşları (2) hiperkalsiüresi olan osteopenik çocuklarla kalsitriol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Hiperkalsiürik çocukların beslenme özelliklerinin de, idrar kalsiyum atılımını etkilediği bilinmektedir. Bu faktörlerden diyetle alınan kalsiyum miktarı kalsiyum ekskresyonunu önemsenmeyecek derecede etkilemektedir. Ancak, protein ve sodyumdan zengin diyet tekrarlayan taş öyküsü olan hastaların sıklığını artırır. Ekstrasellüler sıvı hacminde artış kalsiyum ve sodyumun ekskresyonu ve absorpsiyonunu doğrudan etkiler. Ayrıca fosfor alımı idrarla kalsiyum ekskresyonunu azalttığı gibi bağırsaklardan kalsiyum emilimini de kısıtladığı bildirilmektedir. Tam tersine fosfat kısıtlaması idrarla kalsiyum atılımını artırır.

Çalışmamızda diyet sodyum, potasyum, kalsiyum, protein, fosfor ve lif içeriklerinin, hiperkalsiüri ve kemik yoğunluğu ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, Misael da Silva AM. ve arkadaşları (4) yaptıkları bir çalışmada hiperkalsiürik grupta yüksek protein ve sodyum alımı ile düşük kalsiyum alımı olduğunu göstermişlerdir. Hiperkalsiürik çocuklarda diyetle sodyum alımının kısıtlanması önerilmektedir, ancak yakın bir zamanda Schwaderer AL. ve arkadaşlarının (110) yaptığı bir çalışmada diyet değişikliklerinin ilaç tedavisi olmaksızın tek başına hiperkalsiürinin kemik yoğunluğundaki azaltıcı etkisini önlemediği gösterilmiştir. Yine hiperkalsiürik ve/veya ürolitiazisli çocukların kemik yoğunluk ölçümünün yapıldığı bir çalışmada, diyetle sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor, klor, sülfat, protein alımlarının kemik dansitesi ile bir ilişkisi bulunmamış, ancak diyet amonyum alımları daha az olanlarda Z skorun daha düşük olduğu gösterilmiştir (102).

Literatürlerde diyet kalsiyum alımı ile kemik yoğunluğunda azalma şeklinde bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda da olduğu gibi Omar A. ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada da diyetle kalsiyum alımı ile kemik yoğunluğu arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda tüm çocukların beslenme özelliklerine bakıldığında, günlük önerilen miktarın yüzde kaçını aldıkları hesaplanmıştır. Buna göre günlük sodyum alımının gereken miktarın %253'ü olduğu, günlük protein alımının gereken miktarın %176'sı ve fosfor alımının gerekenin %136'sı olduğu saptanmıştır. Çocukların sodyum, protein ve fosfor

bakımından almaları gereken miktarın çok üstünde bir beslenme özelliği gösterdikleri gözlenmiştir. Çalışmamızda diğer nutrisyonel değerlere bakıldığında, günlük gerekli miktarın lif içeriği bakımından %60'ını, kalsiyum alımında %59 ve potasyum alımında %42'sini günlük olarak tükettikleri saptanmıştır. Çocukların lif, kalsiyum ve potasyum bakımından yetersiz beslendikleri gözlenmektedir. Kısıtlı sayıda bir grupta da olsa, çalışmamızdaki çocukların beslenme özelliklerinin, önerilmeyen besinlerde fazla, önerilen besinlerde az olduğu dikkat çekicidir. Beslenme konusunda, aile ve çocukların bilinçlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, idiyopatik hiperkalsiürik çocukların kemik yoğunluğunda belirgin azalma olduğu ve kantitatif ultrasonografik yöntemin bu hasta grubunda kullanılabilirliği gösterilmiştir. Hiperkalsiüri çocukların kemik yoğunluğu açısından izlenmesi ve tedavilerinde bu konuda uygun desteğin verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniğine Haziran 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran İdiyopatik Hiperkalsiüri tanılı 30 çocuk hasta ve genel çocuk polikliniğine başvuran 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmada hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisinin, kantitatif ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesi planlandı.

- Hiperkalsiürik gruptaki hastaların 13'ü (%43,3) erkek, 17'si (56,7) kız idi. Kontrol grubunda ise 12 (%40) erkek, 18 (%60) kız hasta bulunmaktaydı.
- Hiperkalsiürisi olan hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi açısından benzer bulundu.
- Hiperkalsiürik grubun semptomlarının değerlendirilmesinde, 21 hastada (%70'inde) aralıklı karın ağrısı, 19 hastada (%63'ünde) idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, 14 hastada (%46,6'sında) ürolitiazis, 13 hastada (%43,3'ünde) enürezis, 12 hastada (%40'ında) hematüri olduğu görüldü. Literatürdeki benzer çalışmalara göre, karın ağrısı ve enürezis daha sık idi.
- Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubunun aile öyküsünde hiperkalsiüri grubunda ailede ürolitiazis olması anlamlı şekilde yüksek bulundu. Gruplar arasında ailede hiperkalsiüri ve osteoporoz öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
- Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında kan hemoglobin, beyaz küre, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, klor, glukoz, ALT, alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz, ürik asit düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı.
- Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkiklerinden PTH ve TSH düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte, istatistiksel olarak bir şekilde hiperkalsiürik grupta düşük PTH ve yüksek TSH şeklinde bir fark gözlemlendi.
- Hiperkalsiürisi olan hastalar ve kontrol grubunun kan serbest T4, kalsitonin, osteokalsin ve 25 hidroksi D vitamin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı.
- İdrar pH, idrar dansite, spot idrarda deoksihidroksipridinolin, 24 saatlik idrarda protein, FeNa, TPR, GFR, 24 saatlik idrarda sitrat, oksalat değerleri bakımından hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.
- Hiperkalsiürik ve normal gruplar arasında kemik yoğunluk ölçümlerinde hiperkalsiürik grubun Z skor ve SOS parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu.

- Kemik yoğunluk ölçümü, hiperkalsiürisi olan hastaların %36,6'sında osteoporotik düzeyde iken, kontrol grubunda bu oran %3,3 olarak saptandı. Buna göre, hiperkalsiürik grupta, sadece ortalama Z skor daha düşük olmakla kalmayıp, osteoporoz düzeyinde klinik olarak anlamlı KMY düşüklüğü olan hasta oranının da yüksek olduğu gösterildi.
- Hiperkalsiürik hasta ve kontrol grubunun beslenme analizleri karşılaştırıldığında, diyetle sodyum, protein, fosfat, kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- Çalışmadaki tüm çocuklara bakıldığında, günlük sodyum, fosfor, protein alımı %100'ün üstünde; kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımının %40-60 civarında olduğu gözlemlendi.
- Bu çalışmada, tüm çocuklarda KMY normal, osteopenik, ve osteoporotik olan gruplarda, idrar deoksipiridinolin, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kalsitonin, osteokalsin ve PTH düzeyleri arasında bir fark bulunmadı. D vitamin düzeyi, Z skoru normal olan gruba göre, osteopenik/osteoporotik grupta anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.
- Çalışmaya katılan hastaların Z skor değerleriyle D vitamin düzeyi ve PTH arasında pozitif yönde, idrar kalsiyum atılımı arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Z skor ile ALP, Ca, fosfat değerleri arasında bir korelasyon bulunamadı.
- İdiyopatik hiperkalsiürik çocukların kemik yoğunluğunda belirgin azalma olduğu ve kantitatif USG'nin bu konuda kullanılabilirliği gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Şener D, Ekmekçi Ş, Nayır A, Cantez S. Renal Hiperkalsiürik Çocuklarda Osteoporoz Sıklığı. Çocuk Dergisi 2010; 10: 33-37.
2. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 1997 Oct; 11: 578-83.
3. Çamurdan M, Hasanoğlu E, Hasanoğlu A, Çocukluk çağında idiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğuna etkileri, Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007; 16: 33-37.
4. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol*. 2002 Mar; 57: 183-91.
5. Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr nephrol*. 2010 Mar; 25: 395-401.
6. Penido MG, Lims EM, Souto MF, Marino VS. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria?. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jan; 21: 748.
7. Penido MG, Lima EM, Marino VS. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol*. 2003 Feb; 18: 133- 9.
8. Freundlich M, Alanzo E, Bellorin-Font E. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Aug; 17: 396-401.
9. Sikora P, Glatz S, Stapenhorst B, Hesse M, Hoppe B. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 996-9.
10. Mir S, Serdaroglu E. Quantification of hypercalciuria with the udine calcium osmolality ratio in children. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1562-5.
11. Esfahani ST, Madani A, Siadati AA, Nabavi M. Prevalence and symptoms of idiopathic hypercalciuria in primary school children of Tehran Iran. *J Pediatr*. 2007; 17: 353-8.

12. Kaneko K, Chiba M, Hashizume M, Kunii O, Sasaki S, Shimoda T et al. Extremely high prevalence of hypercalciuria in children living in the Aral Sea region. *Acta Pediatr.* 2002; 91: 1116–20.
13. Öner A, Erdogan Ö, Çamurdanoglu D, Demircin G, Bülbül M, Delibas A. Reference values for urinary calcium and uric acid excretion in healthy Turkish children. *International Pediatr.* 2004; 19: 154–7.
14. Sonmez F, Akcanal B, Altincik A, Yenisey Ç. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39: 917–22.
15. Rath MK, Aggarwal TK, Mishra B, Talukdar NS, Murthy BC, Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatrics* 1994; 31: 311–6.
16. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894–9.
17. Ersoy B, Ertan P, Uyanık B, Kasırğa E. Sağlıklı okul çocuklarında idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. *Türk Klinik Pediatrı Dergisi* 2002; 11: 6–9.
18. Berçem GA. Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında Hiperkalsiüri Prevalansı, İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Enürezis Olgularında Görölme Sıklığı (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Faköltesi; 1997.
19. Stephen WL. Hypercalciuria. *Medicine Urology* [serial online]. 2002. <http://www.emedicine.com/med/TOPIC1069.HTM>
20. Ozkaya O, Buyan N, Erol I, Atalay Y, Beyazova U, Şahin F et al. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion in full-term healthy newborns. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 39–45.
21. Bitlisli H. Erzurum Merkez İlkokul Çocuklarında Asemptomatik Hiperkalsiüri Prevalansı (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Faköltesi; 1995.
22. Gül A. Polikliniğe Başvuran 4–15 Yaş Arası Çocuklarda Hiperkalsiüri Sıklığının Spot İdrarla Araştırılması (tez). Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2001.
23. Natalie P, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 133–9.

24. Rotily M, Lionetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P, Vazı A. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney International*. 2000; 57: 1115–23.
25. Heilberg I, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50: 823–31.
26. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 729–45.
27. Polito C, Manna A, Villani BN, Toro R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 1102–4.
28. Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1082–95.
29. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1659–73.
30. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med*. 1975; 292: 497.
31. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Carbonare L, Ciuffreda M, Corro P et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 267–71.
32. Lloyd SE, Pearce SHS, Gunther W, Kawaguchi H, Igarashi T, Jentsch TJ. Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal chloride channel (CLCN5). *J Clin Invest*. 1997; 99: 967–74.
33. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds.). *Pediatric nephrology* 5th ed. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2004; 209–17.
34. Yao JJ, Bai S, Alexander J. David AK, Favus JM. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25 Dihydroxyvitamin D3 in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1300–9.

35. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 2001; 35: 112–6.
36. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol*. 2006; 2: 453–8.
37. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi RB, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 211–4.
38. Youn T, Trachtman BSH, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clinic Pediatr* 2006; 45: 135–41.
39. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Pediatr* 2001; 90: 643–8.
40. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinamba AL, Franca A, Andrade BH et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr* 2001; 77: 101–4.
41. Fivush B. Irritability and dysuria in infants with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 262–3.
42. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1291–5.
43. Escribano J, Feliu A, Balaguer A, Espax R, Soler L. Symptomatology and development of urolithiasis in children with frequency-dysuria syndrome associated with hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 40: 780–4.
44. Bıyıklı NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1435–8.
45. Lopez MM, Chavez LA, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 433–7.
46. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; 152: 1226–8.
47. Neveus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. *BJU Int* 2002; 90: 725–9.

48. Schwaderer A, Srivastava T. Complications of hypercalciuria *Front Biosci* 2009 Jun 1; 1: 306-15.
49. Hess B, Strub UH, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1362-8.
50. Ceran O, Akin M, Aktürk Z, Ozkozaci T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. *Indian Pediatrics* 2003; 40: 884-7.
51. Amaro RC, Golberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005; 31: 29-33.
52. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-24 Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron*. 1996; 73: 557-60.
53. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron*. 1996; 73: 557-60.
54. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 516-20.
55. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2007; 16: 827-33.
56. Garcia Nieto V, Monge Zamorano M. Effect of thiazides on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatric Nephrol*. 2011 Aug 28.
57. Reusz GS, Dobos M, Vasarhelyi B. Sodium transport and bone mineral density in hypercalciuria with thiazide treatment. *Pediatric Nephrol*. 1998 Jan. ; 12; 30-4.
58. Sellers AC, E, Sharma A, Rodd C. Adaptation of Inuit children to a low-calcium diet. *CMAJ* 2003; 168: 1141-3.
59. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatric Nephrol* 2008 Dec; 23: 2215-20.
60. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. WWW. upto Date. Com Vol. 9. No. 1. 2001
61. Oral A. Osteoporozda patofizyoloji. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz, Modern Tıp Seminerleri, 2001; 186-96

62. Mora S. , Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2003; 32: 39-63.
63. Ralstone SH. The Impact of Human Genome on Endokrinology; Special Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2460-8.
64. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-7.
65. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5: 509-15.
66. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in Childhood: Bone Density of children in health and disease. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 817-32.
67. Saggase G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents; Diagnosis, Risk Factors and Prevention. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14: 833-59.
68. Lorenc LS. Idiopathic Juvenile Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 395-7.
69. Norman ME. Juvenil osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 275-8.
70. Rauch F, Glorieux Fh. Osteoporosis in children. In: Hendersson J and Goltzman, editors. *The primer osteoporosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000; 186-96.
71. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory Jw, Savage MO. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*. London: Blackwell Science Ltd. 2001; 154-60.
72. Kandemir N, Alikaşifoğlu A. Özön A, Gönç N. Çocuk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz ve endokrinolojik yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 64-8.
73. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescent. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005; 34: 521-35.
74. Kutsal YG. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, editor. *Osteoporoz*. İstanbul: 1998; 81-103.

75. Sartoris DJ, Resnick d. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 241-46.
76. Fricke O, Tutlewski B, Schwahn B, Schoenau E. Speed of Sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr* 2005; 146: 764-768.
77. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Heart and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1893-8.
78. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 833-59.
79. Khosla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. In Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: 1999; 128-34.
80. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Ciganta L, DiNero G. Twenty-four osteocalcin, carboxyterminal propeptide of type 3 procollagen rhythms in normal and growth-retarded children. *Pediatr Res* 1994; 35: 409-15.
81. Gertz BJ, Clemens JD, Holand SD, Yuan W, Greenspan S. Application of a new serum assay for type 1 collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 102-6.
82. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986; 275-8.
83. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytic aspects. *Osteoporosis Int(suppl)*. 2000; 6: 18-29.
84. Bas F. Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz: Tedavi yaklaşımı, prognoz ve korunma. 26. pediatri günleri ve 5. pediatri hemşireliği günleri, 20-22 Nisan 2004, İstanbul.
85. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the biphosphonate olpadronate. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 792-4.

86. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-50.
87. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 377-81.
88. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280: 1340-4.
89. Türkiye'ye özgü beslenme rehberi, Ankara 2004. sağlık gov. tr.
90. Krause's Food & Nutrition Therapy L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump 12. edition Saunders elsevier, International edition, 2008.
91. Tenenhouse HS, Gauthier C, Chau H, St-Arnaud R. 1alpha-hydroxylase gene ablation and Pi supplementation inhibit renal calcification in mice homozygous for the disrupted Npt2a gene. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F675-F81.
92. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-24.
93. Coe FL, Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol* 1984; 247: F1-13.
94. Çoker M. Çocuk kemik sağlığı, *Journal of Current Pediatrics*, 2010; 8: 86-9.
95. Baroncelli GI, Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application, 2008 Mar; 63: 220-8.

96. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 321-30.
97. Omar. A.Turan S. Bereket A. Referance Data For Bone Speed of Sound (SOS) Measurement by Quantitative Ultrasound in Healthy Children and Its comparision with DEXA in Children with Metabolic Bone Disease. *Marmara Üniv. Tıp Pediatric Endocrinol* 2011.
98. Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK. Comparison of calcaneus ultrasound and dual x-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. *J Clin Densit* 2003; 6: 7-15.
99. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, et al. Assesment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy x-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2004; 31: 981-985.
100. Altuncu E. , Akman i. ,Özdoğan T. Prematüre osteopeni tanısında kantitatif Ultrasonografi ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması, *Marmara Üniv. Tıp. Yenidoğan Ünitesi*-2005.
101. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 394-402.
102. Schwaderer AL. Cronin R. Mahan JD. Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatric nephrol.* 2008 Dec; 23: 2209-14. Epub 2008 Aug 12.
103. Polito C, Iolascon G, Andreoli BNS, Mana A. Growth and bone mineral density in long- lasting idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 545–7.
104. Szabo A. Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency. *Orv Hetil.* 2011 Aug; 152: 1312- 9.
105. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics.* 2008 Jun; 121: e1585-90.
106. Morris HA, Turner AG, Anderson PH. Vitamin-D regulation of bone mineralization and remodelling during growth. *Front Biosci.* 2012 Jan; 4: 677- 89.

107. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS: Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child*. 2007 Apr; 92: 373-4.
108. Hatun S, et al: Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005 Feb; 135: 279-82.
109. Karalus J, Chlebna-Sokolo D. The clinical efficacy of vitamin D in children with primary low bone mass. *Pediatr Endocrinol*. 2011; 17: 35-40.
110. Schwaderer AL, Srivastava T, Schueller L, Cronin R. Dietary modifications alone do not improve bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Clin nephrol*. 2011 Nov; 76: 341-7.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
"Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Karar Defteri"

Toplantı No: 0372

25.05.2010

BAŞKAN
Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz
Başhekim

EPKK ASIL ÜYELERİ

EPKK YEDEK ÜYELERİ

Doç.Dr.Yalçın Aral Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şefi	Doç.Dr.Yıldız Dallar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi
Op.Dr.Erdal Samim I. K.B.B. Hastalıkları Klinik Şefi	Dr.Uğur Koşar I. Radyoloji Klinik Şefi
Doç.Dr.Gül Gürsoy III. İç Hastalıkları Klinik Şefi	Prof.Dr.Uğur Koçer I. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinik Şefi
Doç.Dr.Rüştü Cankon Germiyanoglu II. Üroloji Klinik Şefi	Doç.Dr.Gürcan Aslan II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinik Şefi
Doç.Dr.Hüseyin Üstün Patoloji Laboratuvarı Klinik Şefi	

KARAR:

3030.İdiopatik Hiperkalsiürik hastaların osteopeni sıklığı ve derecesinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Klinik Şefliği (Dr.Meryem Önder, Doç.Dr.Pınar Işık Ağras, Doç.Dr.Yıldız Dallar) çalışması. Prospektif çalışma. Çalışmanın protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "ETİK" değerlendirmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA" / "OLMADIĞINA" "OYÇOKLUĞU" "OYBİRLİĞİ" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına "İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "VERİLMEMİŞTİR".

Doç.Dr.Yalçın Aral

Op.Dr.Erdal Samim

Doç.Dr.Gül Gürsoy

Doç.Dr.R.Cankon Germiyanoglu

Doç.Dr.Hüseyin Üstün

Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz (96096)
Başhekim

8.2. Tez Çalışma Formu

İDİOPATİK HİPERKALSIÜRİK HASTALARIN KEMİK YOĞUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Protokol No:

Tarih:

Ad:	Tel:		
Soyad:	Adres:		
DT/ yaş:			
VA:	BOY:	VKİ:	TA:

Özgeçmiş	Soygeçmiş	Semptom
Prematürite	Anne,Baba,Kardeşte;	Karın ağrısı
Pasif/Aktif sigara içiciliği	Ürolitiazis ?	Ürolitiazis
Steroid kullanımı	Böbrek hastalığı?	Enürezis
Kronik ilaç kullanımı	Hiperkalsiüri?	İdrar yolu enfeksiyonu
Anemi	Osteoporoz?	Hematüri
Kronik bağırsak hastalığı		

Günlük diyetinde;	
Ca alımı:	Fosfor alımı:
Na alımı:	Protein alımı:
Potasyum alımı:	Lif alımı:

CBC/ESR	Biyokimya	TİT	24 saatlik İdrar	Hormon
Hb:	BUN: Krt:	pH:	Ca:	PTH:
WBC:	Na: K:	Dansite:	Kreatin:	TSH:
Plt:	Ca: Mg:	İdrar Mik:	Protein:	sT4:
ESR:	P: Cl:		Fosfor:	Kalsitonin:
Kan Gazı	KŞ: ALT:		Na:	Osteokalsin:
pH:	ALP: KsALP:	İ. Kültürü:	Sitrat:	25OHvit D:
HCO3:	Ürik asit:	idrar deoxipridinolin:	Oksalat:	

KUS ile KMY ölçümü:
Z skor:
SOS: