

İdiyopatik Hiperkalsiürik Çocukların Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Density in Children with Idiopathic Hypercalciuria

Meryem ÖNDER¹, Pınar Işık AĞRAŞ², F. İnci ARIKAN¹, Ülper KURT³, Yıldız DALLAR¹

¹ Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara.

² Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara.

³ Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyetisyen, Ankara.

ÖZET

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 mineral yoğunluğunda azalma olmaktadır. Toplam kemik kitlesinin önemli bir kısmının çocukluk döneminde kazanılması nedeni ile çocukluk çağında osteoporozun erken tanınım tedavisinin planlanması önemlidir.

Bu çalışmaya S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniğine başvuran, idiyopatik hiperkalsiüri 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 alkalin fosfataz, kemik spesifik alkalin 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 düzeyinde olan hasta oranının da yüksek olduğu gösterildi. Serum alkalin fosfataz, kalsiyum, fosfat, osteokalsin, kalsitonin, kemik spesifik alkalin 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 mineral yoğunluğunda belirgin azalma olduğu ve kantitatif ultrasonografinin bu konuda kullanılabilirliği gösterilmiştir. Hiperkalsiüri çocukların kemik mineral yoğunluğu açısından izlenmesi ve tedavileri sırasında bu konuda uygun desteğin verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsiüri, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz

ABSTRACT

Idiopathic hypercalciuria is a disease characterized by increased 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 diagnosis 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 ALP, bone specific alkaline phosphates, osteocalcin, calcitonine, PTH and 25 OH vitamin D, and urinary deoxypyridinoline, citrate,oxalate levels were measured. 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 ALP, calcium, phosphate, osteocalcin, bone specific ALP and urine deoxypyridinoline, urine calcium levels were not significantly correlated with Z scores. PTH 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

GİRİŞ

İdiyopatik hiperkalsiüri, hiperkalsiüriye neden olabilecek; D vitamin intoksikasyonu, steroid kullanımı, renal tubuler hastalıklar vb. gibi durumların ekarte edilmesi ile birlikte, normal serum kalsiyum değerlerine rağmen aşırı kalsiyum ekskresyonu ile karakterizedir. Çocukluk çağında insidansı % 2.5-9.6 arasında değişmektedir (1,2). Sıklıkla ilerleyen yaş ile azaldığı ve erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (3,4). İdiyopatik hiperkalsiüri, klasik olarak renal ve absorptif olarak sınıflandırılır. Absorbtif hiperkalsiüride esas anormallik kalsiyumun barsaklardan aşırı emilimidir. Renal hiperkalsiürideki aşırı renal kalsiyum kaybının mekanizması tam bilinmemekle birlikte esas anormalliğin kalsiyumun renal reabsorbsiyonundaki yetersizlik olduğu düşünülmektedir (5). Semptomatik olgularda üriner taş hastalığı, hematüri, dizüri, inkontinans, karın ağrısı ve üriner enfeksiyon görülebilir (6).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikroyapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve kemik dokuda kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. İdiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğu erişkin döneme aittir. Çocuklarda yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, tümünde DEXA ile yapılan ölçümlerde hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğunda azalma ile sonuçlanan etkisi gösterilmiştir (7-11). 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.

Bu çalışmada, çocukluk çağında idiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğuna etkisini kantitatif ultrasonografi yöntemi kullanılarak araştırmak ve bu hastalarda osteoporozun erken tanı, önlem ve tedavisine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniğine Haziran 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran 3- 16 yaş arası 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 4mg/kg/ gün üzerine olan idiyopatik hiperkalsiüri tanısı almış 30 hasta alındı (8). Sekonder hiperkalsiüri ve osteoporozu neden olabilecek metabolik ve endokrinolojik hastalığı olan, D vitamini ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar

çalışma dışı bırakıldı. 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. Çalışma için çocukların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı.

Çocukların başvuruda antropometrik ölçümleri yapıldı. Amannezde idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan karın ağrısı ve böbrek taşı öyküsü, idrar kaçırma v.b hiperkalsiürinin sebep olduğu klinik bulgular ve çalışmaya katılmayı dışlayacak bazı faktörlerin varlığı, ayrıca ailede birinci derecede akrabalarda renal taş, osteoporoz ve hiperkalsiüri olup olmadığı sorgulandı. Çalışmaya katılmayı dışlayacak faktörlerden sekonder hiperkalsiüri yapan D vitamin hipervitaminozu, distal renal tubuler asidoz, hiperparatiroidi, hipofosfatemik rikets ve sekonder osteoporoz yapan nedenlerden hipotiroidi, Tıp 1 DM, karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, immobilizasyon, nörolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Son iki yıl içinde kalsiyum metabolizmasına etkili D vitamini, oral kalsiyum, steroid, fenitin, fenobarbital vb. ilaç kullanımının olmaması ve aktif enfeksiyonun bulunmaması da çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi.

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 (12).

Çocuklardan başvuruda tam kan, kan gazı, eritrosit sedimentasyon hızı, ürik asit, glukoz, serum elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfat, alkalin fosfataz (ALP), kemik spesifik ALP, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, parathormon (PTH), kalsitonin, osteokalsin, spot idrarda deokspiridinolin, 25-OH vitamin D, idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve elektrolitler, oksalat, sitrat testleri çalışıldı.

Çocukların kemik mineral yoğunluk ölçümleri kantitatif ultrasonografik olarak Sunlight Omnisense Pediatri 7000 cihazı ile distal radius bölgesinden yapıldı. Sonuçlar Z skore ve SOS ('speed of sound') değerleri şeklinde kaydedildi. Hastalar kemik ölçümlerinde elde edilen Z skore parametresine göre üç gruba ayrıldı (13-15).

1. grup: Z skore >-1 : normal grup
2. grup: Z skore ≤ -1 ve < -2 : osteopenik grup
3. grup: Z skore ≤ -2 : osteoporotik grup

Verilerin analizi 'SPSS for Windows 17 Paket Programı'nda yapıldı. 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.

BULGULAR

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. Hiperkalsiürik hastaların yaş ortanca değerleri 8,7 iken, kontrol grubunun yaş ortanca değeri 9 olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi açısından benzer bulundu ($p > 0,05$).

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. Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun aile öyküsünde hiperkalsiüri grubunda ailede ürolitiazis olması anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Gruplar arasında ailede hiperkalsiüri ve osteoporoz öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0,05$).

Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubu arasında kan hemoglobini, 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 ($p > 0,05$).

Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkiklerinden parathormon ve TSH düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olarak, hiperkalsiürik grupta düşük parathormon ve yüksek TSH şeklinde bir fark gözlemlendi.

Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kan serbest T4, kalsitonin, osteokalsin ve 25 hidroksi D vitamin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$).

İdrar pH, idrar dansite, spot idrarda deoksipridinolin, 24 saatlik idrarda protein, fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa), tubuler fosfor reabsorpsiyonu (TPR), glomerüler filtrasyon hızı (GFR), 24 saatlik idrarda sitrat, oksalat değerleri bakımından hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Hiperkalsiürik ve normal gruplar arasında kemik yoğunluk ölçümlerinde hiperkalsiürik grubun Z skore ve SOS parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu.

Hiperkalsiüri olan hastaların % 36,6'sının kemik yoğunluk ölçümünün normal, % 33,3'ünün osteopenik, % 30'unun osteoporotik olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise KMY ölçümlerine bakıldığında % 63'ünün normal, % 33,3'ünün osteopenik, % 3,3'ünün osteoporotik olduğu gösterildi. Hiperkalsiüri grubunda osteoporotik hastaların, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

Hiperkalsiürik hasta ve kontrol grubunun beslenme analizleri karşılaştırıldığında, diyetle sodyum, protein, fosfat, kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0,05$).

Çalışmadaki tüm çocuklara bakıldığında, günlük sodyum, fosfor, protein alımı % 100'ün üstünde; günlük kalsiyum, potasyum ve lifli gıda alımının % 40-60 civarında olduğu gözlemlendi.

Tüm çocuklarda KMY normal, osteopenik, ve osteoporotik olan grupların, kemik yapım ve yıkımı ile ilgili parametreler arasındaki ilişkisine bakıldığında, idrar deoksipridinolin, kan kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kalsitonin, osteokalsin ve parathormon düzeyleri arasında bir fark bulunmadı. D vitamin düzeyi, Z skoru normal olan gruba göre, osteopenik/osteoporotik grupta anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 1: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hematolojik parametreleri

	Hiperkalsiüri hastalar (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Hemoglobin*(gr/dl)	13,1 ±0,9	13,1±1,0	0,76
Beyaz küre**(µl)	7650 (6175-8675)	7250 (6450-9500)	0,81
Trombosit* (µl)	322600±90898	282100±73215	0,07
E. sedimentasyon hızı**(mm/saat)	6,0 (3,7-13,2)	4,5 (2,0-11,2)	0,20
Kan pH**	7,3 (7,3-7,3)	7,3 (7,3-7,3)	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±3,05	140,1±2,88	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 (11-18)	15 (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 ±1,08	3,9 ±0,91	0,10

*Ortalama ± standart sapma **Ortanca ve çeyrekler arası genişlik

Tablo 2: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun idrar bulguları*

	Hiperkalsiüri 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
İdrar (spot) Deoksipiridinolin (pmol/µmol cr)	44,6 (32,2-55,09)	35,3 (30,5-45,8)	0,10
24 h idrarda kalsiyum (mg/kg/gün)	6,6 (5,4-7,3)	1,12 (0,8-2,49)	0,00
24 h 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
GFH**** (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)	0,24 (0,12-0,33)	0,22 (0,17-0,32)	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

Glomeruler Filtrasyon Hızı

Tablo 3: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun kan hormon tetkikleri

	Hiperkalsiüri 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

Tablo 4: Hiperkalsiüri olan hastalar ve kontrol grubunun KMY ölçümlerinin yüzdeleri

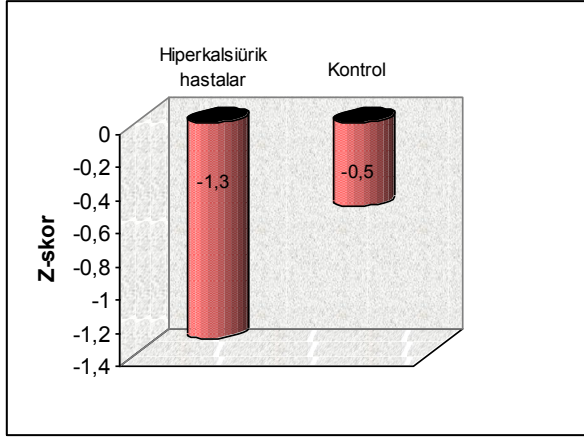
	Hiperkalsiüri hastalar (%)	Kontrol grubu (%)
Z skor >-1	36,6	63,3
Z skor ≤-1 >-2	33,3	33,3
Z skor ≤-2	30,0	3,3

Tablo 5: Kemik yoğunluk ölçümüne göre hastaların laboratuvar bulguları

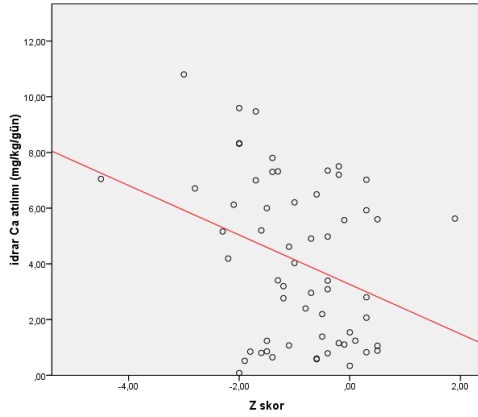
	Normal (Z skor >-1) (n=30)	Osteopenik (Z skor ≤-1 >-2) (n=20)	Osteoporotik (Z skor ≤-2) (n=10)	p değeri
Kan kalsiyum* (mg/dl)	10,0 ±0,4	10,0±0,4	10,0±0,5	0,96
Fosfor* (mg/dl)	4,4 ±0,4	4,6 ± 0,7	4,4±0,7	0,37
Alkalen fosfataz* (U/L)	239,1 ± 92,0	240± 71,5	252,2±100,1	0,98
Kemik spesifik ALP **(%)	85,0 (76,4-88,5)	88,1 (80,2-91,6)	88,3 (84,1-90,3)	0,11
Spot idrarda deoksipiridinolin** (p/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 Ca** (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

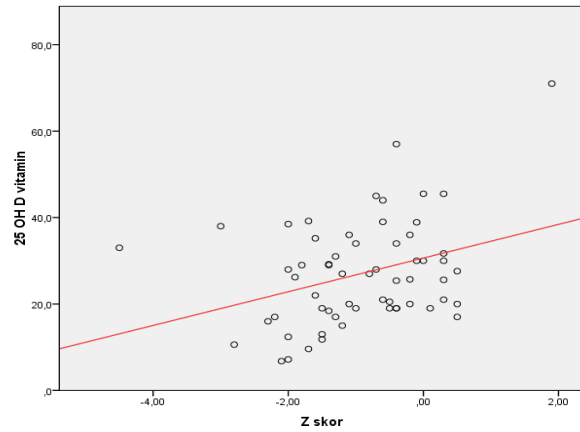
**Ortanca ve çeyrekler arası genişlik



Şekil 1: Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu Z-skor değerleri



Şekil 2: Z skor ile idrar kalsiyum atılımı arasındaki korelasyon



Şekil 3: Z skor ile D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

Hiperkalsiürik hastalar makroskobik ve mikroskobik hematüri, enürezis, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, üriner taş hastalığı şikâyetleri 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 hastada enürezis, % 40 hastada hematüri olduğu gözlenmiştir. Literatürde bildirilen bu çalışmalarda üriner taş hastalığı, hematüri ve üriner enfeksiyon oranları çalışmamız ile benzer bulunmuştur (7,17). Ancak, çalışmamızda karın ağrısı semptomunun benzer çalışmalara göre daha fazla görülmesi, hastalarda henüz tanımlanmamış çocukluk çağıının diğer tekrarlayan karın ağrısı nedenlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yine çalışmamızda enürezis şikâyetinin benzer çalışmalardan daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

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.

Osteokalsin kemik spesifik bir proteindir, osteoblastik aktiviteyi ölçer ve kemik yapım parametresi olarak kullanılır. Çalışmamızda hiperkalsiürik çocuklarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, osteokalsin düzeyi hiperkalsiürik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Birçok çalışmada hiperkalsiürik çocukların serum osteokalsin düzeylerine bakılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Garcia-Nieto, Çamurdan ve Şener ve ark yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürik grupta sağlıklı çocuklara göre, osteokalsin düzeylerini daha yüksek olarak bulmuşlardır (7-9). 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 deoksipridinolin atılımına bakılmıştır. Hiperkalsiürik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında spot idrarda deoksipridinolin atılımı açısından gruplar arasında bir fark gösterilememiştir. Penido MG. ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada 24 saatlik idrarda deoksipridinolin 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 parathormon düzeylerinin değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Absorbtif hiperkalsiüride paratiroid fonksiyonları baskılanır (18,19). Ancak, renal hiperkalsiüride esas anormalliğin kalsiyumun renal reabsorbsiyonundaki yetersizlik olması nedeniyle, kalsiyumun renal yolla kaybedilmesi sonucu düşen serum kalsiyum düzeyi paratiroid fonksiyonlarını uyarır (20). 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.

Çeşitli literatürlerde kalsiyumun renal reabsorbsiyon defektine sekonder olarak kalsitriol düzeyinin artabileceği bildirilmektedir (21-23). 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 mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmesi ve bulunan farkların hiperkalsiüriye atfedilebilmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızın temel amacı hiperkalsiürik çocukların KMY bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde Kantitatif Ultrasonografik yöntem kullanılmıştır. Çocuklarda hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin araştırıldığı çalışmalarda DEXA yöntemi ile kemik yoğunluk ölçümü yapılmıştır (7-12). Kantitatif Ultrasonografi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yeni bir yöntemdir. Klacaneus ve patellada trabeküler kemiği, tibia ve radiusta kortikal kemiği değerlendiren teknikleri vardır. Ultrason dalgasının yayılım hızı veya ses hızı ölçülen vücut kısım genişliğinin geçiş süresine oranı (m/sn) ile hesaplanır ve SOS ('speed of sound') şeklinde adlandırılır. Dual energy X-ray absorbtometri (DEXA) en sık kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemi olmakla birlikte, pahalılığı, radyasyon içermesi gibi dezavatajları sebebiyle ultrasonografik

ölçüm yöntemleri gündeme gelmiştir. Literatürde çeşitli 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 (24-26). 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 mineral yoğunluğundaki birikimin en yüksek olduğu dönem çocukluk ve adolesan dönemdir. Çocuğun kemik metabolizmasını engelleyen herhangi bir durum, erişkin dönemde osteoporoz ve fraktür geliştirme riskini artıracaktır. Literatürlerde, İH patogenezinde rol oynayan etkenlerin kemik rezopsiyonu veya artmış kemik döngüsüne yol açabileceği bildirilmektedir. Artmış protein alımı kalsiyumun tubuler reabsorbsiyonunu azaltma ile birlikte kemikten Ca mobilizasyonuna da yol açabilir. Aynı şekilde kalsiyum reabsorbsiyon defekti kalsitriol artımına neden olarak sonuç etkisi ile kemik mineralizasyonunun azalmasına yol açabilir (11). 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 rezopsiyonu ve/veya kemik döngüsünde artmaya neden olabileceği bildirilmektedir (12,27). 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 mineral yoğunluğunun kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu göstermektedir ve hiperkalsiüri etyopatogenezinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan negatif etkisini desteklemektedir. Penido (12), Çamurdan (9), Misael de Silva (10) yaptıkları çalışmaların sonuçları destekler niteliktedir.

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. 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 (7) yaptığı bir çalışmada, renal hiperkalsiüri 20 hastanın %55'inin kemik mineral yoğunluğunun normal, %25'inin osteopenik, %20'sinin ise 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 mineral yoğunluğu arasında benzer diğer çalışmalar gibi anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (9,28). Yine, 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 ve arkadaşları 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 (24).

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. Çalışmamızda osteopenik ve osteoporotik gruplarda D vitamin düzeyi, kemik mineral yoğunluğu normal olan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca D vitamin düzeyi azaldıkça kemik mineral yoğunluğunda da azalma olduğu gösterilmiş ve Z skor ile 25 OH D vitamin düzeyi arasında pozitif güçlü bir ilişki saptanmıştır. Birçok çalışmada da benzer sonuçlar olduğu görülmektedir. Bowden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamin düzeyi düştükçe kemik mineral yoğunluğunda azalma, parathormon düzeyinde artma gösterilmiş, D vitamin replasmanının osteopeni ve osteoporoz tedavisinde önemi vurgulanmıştır (26). Çalışmamızda beslenme özelliklerinin hiperkalsiüri ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak, idiyopatik hiperkalsiürik çocukların kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir ve kantitatif USG'nin bu konuda kullanılabilirliği gündeme getirilmiştir. Hiperkalsiüri çocukların kemik mineral yoğunluğu açısından izlenmesi ve tedavilerinin, bu konuda uygun desteğin verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ersoy B, Ertan P, Uyanık B, Kasırğa E. Sağlıklı okul çocuklarında idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. Türk Klinik Pediatri Dergisi 2002; 11: 6–9.
2. Berçem GA. Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında Hiperkalsiüri Prevalansı, İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Enürezis Olgularında Görülme Sıklığı (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.
3. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894–9.
4. Ozkaya O, Buyan N, Erol I, Atalay Y, Beyazova U, Şahin F. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion in full-term healthy newborns. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 39–45.
5. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1659–73.
6. 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.
7. Şener D, Ekmekçi Ş, Nayır A, Cantez S. Renal Hiperkalsiürik Çocuklarda Osteoporoz Sıklığı. *Çocuk Dergisi*. 2010; 33-37.
8. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11: 578- 83.
9. Çamurdan M, Hasanoğlu E, Hasanoğlu A, Çocukluk çağında idiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğuna etkileri, *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 33- 7
10. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol*. 2002; 57: 183- 91.
11. Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr nephrol*. 2010; 25: 395- 401.
12. Penido MG, Lima EM, Marino VS. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatri Nephrol*. 2003; 18: 133- 9.
13. Krause's Food & Nutrition Therapy L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump 12.edition Saunders elsevier, International edition, 2008.

14. Çoker M. Çocuk kemik sağlığı, Journal of Current Pediatrics, 2008; 8: 86- 9.
15. 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.
16. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 833- 59.
17. Lopez MM, Chavez LA, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. Pediatr Nephrol 1999; 13: 433-7.
18. Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1082-95.
19. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1659-73.
20. 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. J Clin Invest 1997; 99: 967-74.
21. Tenenhouse HS, Gauthier C, Chau H, St-Arnaud R. α -hydroxylase gene ablation and Pi supplementation inhibit renal calcification in mice homozygous for the disrupted Npt2a gene. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 286: 675-81
22. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 811-24.
23. Coe FL, Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria. Am J Physiol 1984; 247: 1- 13.
24. Omar. A. Turan S. Bereket A. Reference Data For Bone Speed of Sound (SOS) Measurement by Quantitative Ultrasound in Healthy Children and Its comparison with DEXA in Children with Metabolic Bone Disease. Marmara Üniv. Tıp Pediatric Endocrinol 2011.
25. 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.
26. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, et al. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy x-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. J Rheumatol 2004; 31: 981- 985.
27. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 394-402
28. Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. Pediatric nephrol. 2008; 23: 2209-14.
29. 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; 121: 1585- 90.

Yazışma Adresi:

Dr. Meryem Önder

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Tel: 0 312 595 3256

E-posta: drmeryemce@hotmail.com