T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

HİPOKALSEMİNİN PLAZMA RENİN, SERUM ALDOSTERON VE İDRAR PGE_2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Özlem ZİRAATÇI

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER……iii
ONAY SAYFASI……...iv
TEŞEKKÜR…… v
ÖZET……vi
ABSTRACT……vii
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ……...viii
ŞEKİLLER DİZİNİ…… .ix
TABLOLAR DİZİNİ…….. x
1. GİRİŞ VE AMAÇ ……...1
2. GENEL BİLGİLER……..2
2.1. Kalsiyum Metabolizması ……..2
2. 1.1. Hipokalsemi……...3
2. 2. D vitamini ve Rikets.....5
2. 3. Renin…..……...7
2. 4. Kalsiyum ve Renin Sekresyonu……..9
2. 5. Prostaglandin E_2……..10
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..12
4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ ……14
5. BULGULAR……15
6. TARTIŞMA…….....24
7. SONUÇ ve ÖNERİLER……27
8. KAYNAKLAR……...28
9. EK 1 Çalışma Formu

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 21,03,2006 tarih ve 5 no'lu kürsü kurulu kararı ile "Hipokalseminin Plazma Renin, Serum Aldosteron ve İdrar PGE_2 Düzeylerine Etkisi " adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Özlem Ziraatçı tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09,11,2007 tarih ve 8 no'lu karar toplantısında ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 28,11,2007 tarih ve 4 no'lu oturumunda 25 numaralı kararı ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimi sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu ve şahsında tüm hocalarıma, tezimin yöneticiliğini üstlenen ve çalışmalarımda desteğini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Döneray'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, laboratuar çalışmalarımda yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir Yıldırım'a ve biyokimya laboratuarı çalışanlarına ve diğer emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen sevgili annem Ulviye Ziraatçı, babam Faruk Ziraatçı, kardeşlerim Hatice ve Mehmet, yeğenlerim İhsan ve Mustafa'ya sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Özlem Ziraatçı

ÖZET

Sekretuvar hücrelerin çoğunda intrasellüler serbest kalsiyum (Ca) düzeyindeki artış ekzositozu uyarır. Bununla birlikte in vitro çalışmalardaki bulgular jukstaglomerüler hücrelerdeki renin sekresyonunun intracellüler Ca tarafından inhibe edildiğini düşündürmektedir. Literatürde ekstraselüler Ca düzeyinin plazma renin, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerine olan etkisini in vivo olarak araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı hipokalseminin plazma renin aktivitesi (PRA), serum aldosteron ve idrar prostaglandin E_2 (PGE_2) düzeyleri üzerine olan etkisini bir hasta ve kontrol grubunda in vivo olarak araştırmaktır.

Yaşları 2-15 ay arasında değişen ve hipokalsemi saptanan 26 hasta çalışma grubunu ve yaşları benzer 26 sağlam çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hipokalseminin nedeni tüm olgularda nutrisyonel rikets idi. Hastalar kalsiyum laktat ve D vitamini ile tedavi edildi. Hasta grubunda tedaviden önce ve sonra olmak üzere iki kez ve kontrol grubunda bir kez serum Ca, fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), magnezyum (Mg), sodyum (Na), potasyum (K), paratiroid hormon (PTH), 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], aldosteron, PRA, ve idrar PGE_2 düzeyleri ölçüldü.

Hasta grubunda tedaviden sonra tüm olgular normokalsemik idi. Tedaviden sonra serum Ca, Mg, 25(OH)D, PRA ve idrar PGE_2 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla, $p<0.00$, 0.00, 0.00, 0.025 ve 0.00), ALP, PTH ve K düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla, $p<0.00$, 0.00 ve 0.02). Aldosteron düzeyinde ise %31 oranında bir artış bulundu. Kontrol grubuna göre tedavi öncesi serum Ca, Mg, 25(OH)D, PRA ve idrar PGE_2 düzeylerinin anlamlı olarak düşük (sırasıyla, $p<0.00$, 0.00, 0.00, 0.05 ve 0.00) ve serum ALP ve PTH düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0.00$ ve 0.00). Kontrol grubuna göre tedavi sonrası serum Ca ve Na düzeyinin anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, $p<0.00$ ve 0.01) ve Mg düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p<0.03$).

Çalışmamızın bulguları hipokalseminin PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeyleri üzerine inhibitör etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu biyokimyasal belirteçler hipokalsemi anında dikkatle yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi, plazma renin aktivitesi, serum aldosteron, idrar PGE_2.

ABSTRACT

An increase in the free intracellular calcium (Ca) concentration promotes exocytosis in most secretory cells. However, the findings of in vitro studies suggest that renin release from juxtaglomerular cells is supressed by increased calcium. There is no any study investigating the effect of extracellular Ca concentration on plasma renin activity (PRA), serum aldosterone and urine prostaglandin E_2 (PGE_2) as in vivo in the literature. The present study aims to determining effect of hypocalcemia on PRA, serum aldosterone and urine PGE_2 in a patient and control group.

Twenty-six hypocalcemic patients aged 2-15 months and age-matched healty children constituted study and control groups respectively. The cause of hypocalcemia was nutritional rickets in all patients. The patients were treated with calcium lactate and vitamin D. Serum Ca, phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), magnesium (Mg), sodium (Na), potassium (K), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), aldosterone, PRA and urine PGE_2 levels were measured before and after therapy in study group and once in control group.

All patients in study group had normocalcemia after treatment. Serum Ca, Mg, 25(OH)D, PRA and urine PGE_2 levels significantly increased with therapy ($p<0.00$, 0.00, 0.00, 0.025, and 0.00, respectively), while ALP, PTH and K levels significantly decreased ($p<0.00$, 0.00 and 0.02, respectively). Aldosterone level increased as 31%. Compared to control group, pre-treatment serum Ca, Mg, 25(OH)D, PRA and urine PGE_2 levels were significantly low ($p<0.00$, 0.00, 0.00, 0.05, and 0.00, respectively), while serum ALP and PTH levels were significantly high ($p<0.00$ and 0.00, respectively). Compared to control group, post-treatment serum Ca and Na levels were significantly high ($p<0.00$ and 0.01, respectively), while Mg level was significantly low ($p<0.03$).

The findings of our study suggest that hypocalcemia has inhibitor effect on PRA, serum aldosterone and urine PGE_2 levels. These biochemical markers should be assessed carefully in hypocalcemic state.

Keywords: Hipocalcemia, plasma rennin activity, aldosterone, urine PGE_2.

KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ

$1,25(OH)_2D$	**:** 1,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D	**:** 25 hidroksivitamin D
PTH	**:** Paratiroid hormon
ALP	**:** Alkalen Fosfataz
Ca	**:** Kalsiyum
Mg	**:** Magnezyum
P	**:** Fosfor
Na	**:** Sodyum
K	**:** Potasyum
PGE_2	**:** Prostaglandin E_2
Cr	**:** Kreatinin
JG	**:** Jukstaglomerüler
RAS	**:** Renin angiotensin aldosteron sistemi
PRA	**:** Plazma Renin Aktivitesi
cAMP	**:** Siklik adenozinmonofosfat
cGMP	**:** Siklik guanozinmonofosfat
CRAC	**:** Calcium Release Activated Channels
AT II	**:** Angiotensin II
mg	**:** Miligram
pg	**:** Pikogram
ng	**:** Nanogram
SPSS	**:** Statistical Package for the Social Science
p değeri	**:** Olasılık değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum Ca düzeyindeki değişim	16
Şekil 2.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum Mg düzeyindeki değişim	17
Şekil 3.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum ALP düzeyindeki değişim	17
Şekil 4.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeyindeki değişim	18
Şekil 5.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum PTH düzeyindeki değişim	18
Şekil 6.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PRA düzeyindeki değişim	19
Şekil 7.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında idrar PGE_2 düzeyindeki değişim	20
Şekil 8.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum K düzeyindeki değişim	20

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1.	Hipokalsemi Nedenleri	4
Tablo 2.	Nutrisyonel Riketsde Klinik Bulgular	6
Tablo 3.	Laboratuar Bulgularına Göre Riketsin Evrelendirilmesi	7
Tablo 4.	PRA'yı Etkileyen Faktörler	8
Tablo 5.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayısı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, ateş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri	15
Tablo 6.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri	16
Tablo 7.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri	19
Tablo 8.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri	20
Tablo 9.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri	21
Tablo 10.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum aldosteron, plazma renin aktivitesi ve idrar PGE_2 düzeyleri	21
Tablo 11.	Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri	22
Tablo 12.	Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri	22
Tablo 13.	Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum aldosteron, plazma renin aktivitesi ve idrar PGE_2 düzeyleri	23
Tablo 14.	Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri	23

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Renin, glomeruler kapiller ağının renal afferent arteriollerinin duvarında lokalize olan jukstaglomerüler (JG) epitel hücrelerinde yapılmakta ve dolaşıma salınmaktadır. Vücudun tuz, volüm ve tansiyon homeostazisini düzenleyen renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin de bir parçasıdır. Renin sentez ve sekresyonunun sempatik sinirler ve prostaglandinlerle stimüle olduğu, anjiotensin II (AT II), yüksek tansiyon, tuz ve yüksek volumün ise renin sentez ve sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Tüm bu faktörler renin salınımını organ ve hücresel seviyede kontrol etse de, renin sentez mekanizması halen gizemini korumaktadır (1).

Sekretuvar hücrelerin çoğunda, Ca'nın, ekzositozu başlatma, destekleme veya devam ettirme gibi etkileri olmasına karşın, in vitro çalışmalardaki bulgular JG hücrelerdeki renin sekresyonunun Ca tarafından inhibe edildiğini düşündürmektedir (1-10). Ca ve renin sekresyonu arasındaki bu ters ilişki, JG hücrelerin haricinde bir de paratiroid bez hücrelerinde de bulunmaktadır ki, bu durum "renin salınımının kalsiyum paradoksu" olarak adlandırılmaktadır. Hücre içi kalsiyum düzeyi üzerinde yapılan birçok in vitro çalışmada, $Ca^{'}$nın renin salınımı üzerine inhibitör etkili olduğu bulunmuştur (2). Literatürde ekstrasellüler Ca düzeyinin plazma renin, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerine olan etkisini in vivo olarak inceleyen yalnızca bir olgu sunumu mevcuttur. 52 yaşındaki yetişkin bir diyabet hastasında malabsorbsiyona ikincil gelişen hipokalsemi anında düşük bulunan plazma renin aktivitesi ve idrar PGE_2 düzeylerinin normokalsemi sağlandıktan sonra arttığı saptanmıştır (3). Bu çalışmanın amacı hipokalseminin plazma renin, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeyleri üzerine olan etkisini bir hasta ve kontrol grubunda in vivo olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum, kanın koagülasyonu, hücresel ve nöromüsküler iletim, ekzositoz, endositoz, ve kas kontraksiyonunu içeren birçok fizyolojik mekanizmada rol oynamaktadır. İskelet mineralizasyonu yanında normal fizyolojik fonksiyonların yürütülmesi Ca homeostazisi ile sağlanır. Serum Ca konsantrasyonu 8,8–10,8 mg/dl arasında değişir (4). Serumdaki Ca'nın büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak, küçük bir bölümü ise fosfat, sitrat ya da sülfat gibi anyonlarla kompleks halde bulunur. Serbest Ca (iyonize Ca) ise hücre fonksiyonunda rol oynamaktadır (5).

Serum Ca konsantrasyonu karmaşık bir hormonal sistem tarafından düzenlenmektedir. Ca homeostazisi için erken dönemde kemikteki kalsiyum depoları kullanılırken, geç dönemde ise gastrointestinal sistemden Ca emilimi arttırılmakta ve böbrekten Ca atılımı azaltılmaktadır. Pozitif Ca dengesi iskelet mineralizasyonu için gereklidir.

Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma barsaktan Ca'nın aktif transport şeklinde olan emilimidir. Bu işlem için serum aktif D vitamini -1,25 dihidroksi vitamin D- (1,25-$(OH)_2$D) düzeyinin yeterli olması gereklidir. Bir ön hormon olan D vitamininin kalsiferol (vitamin D_2) ve ergokalsiferol olmak üzere iki kaynağı vardır. Kalsiferol hayvansal, ergokalsiferol ise bitkisel kaynaklı D vitaminidir. Ergokalsiferol vücutta kalsiferole dönüşmektedir. Kalsiferolden daha sonra kolekalsiferol (vitamin D_3) oluşmaktadır. Kolekalsiferol, ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden de yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağını oluşturur. Kolekalsiferol (D vitamini), karaciğerde hidroksillenerek 25-hidroksi vitamin D (25-(OH)D) oluşmaktadır. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle serum 25-(OH)D düzeyi organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (6). 25-(OH)D böbrekte 1-alfa-hidroksilaz enzimi sayesinde 1,25$(OH)_2$D'ye dönüştürülmektedir (11). 1,25$(OH)_2$D'nin temel görevi intestinal Ca ve fosfor (P) emilimini sağlayarak paratiroid hormon (PTH) ile birlikte organizmanın Ca/P dengesini korumaktır. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir.

Paratiroid hormon, düşük Ca düzeyine yanıt olarak paratiroid bezinden salgılanır. PTH kemikte osteoklastların hem sayısını hem de fonksiyonunu arttırarak kemikten Ca salınımını arttırır. Bu nedenle düşük serum Ca'ya akut cevap olarak kemik Ca depoları kullanılmaktadır. PTH, böbrekte 25-(OH)D'yi 1,25$(OH)_2$D'ye dönüştüren 1-

alfa-hidroksilaz enzimini uyarır ve oluşan aktif D vitamini sayesinde bağırsaklardan Ca emilimini artırır. PTH, üriner Ca atılımının ana düzenleyicisi olup, henle kulpunun çıkan koluna ve distal nefrona etki ederek Ca'nın geri emilimini artırır. Bu yüzden üriner Ca atılımı PTH yokluğunda artmaktadır (11).

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen bir hormondur ve hiperkalsemiye yanıt olarak sekrete edilir. Kalsitonin, kemikte osteoklastların fonksiyonunu inhibe ederek kemikten Ca salınımını önler. Kalsitonin ayrıca Ca'nın idrar yoluyla atılmasını artırır (11).

2.1.1 Hipokalsemi

Hipokalsemi serum Ca düzeyinin 8.8 mg/dl'nin altında olmasıdır. Hipokalseminin nedenleri Tablo 1 de sunulmaktadır.

Hipokalsemiye ikincil gelişen nöromüsküler irritabilite, hipokalsemide görülen bulguların çoğundan sorumludur. Büyük çocuklar ağız çevresi, eller veya ayaklarda hissedilen parestezideن yakınabilir. Tetanik kasılmalar, hipokalseminin klasik belirtisi olup karpopedal spazm, laringospazm ve nöbet tarzında belirtiler görülebilir. Asemptomatik hipokalsemili hastalarda Chvostek ve Trousseau manevraları ile tetanik kasılmalar tetiklenebilir. Hipokalseminin klasik elektrokardiografi (EKG) bulgusu QT mesafesindeki uzamadır. Dikensi T dalgalar, aritmiler, kalp bloğu ve ST mesafesindeki uzama diğer EKG anormallikleridir. Hipokalsemi sırasında kalbin kasılma fonksiyonu bozulabilir ve kan basıncı düşebilir. Bu bulgular özellikle sepsise bağlı hipokalsemili çocuklarda önem taşır (11).

Tablo 1. Hipokalsemi Nedenleri (11)

1) Yenidoğanlardaki spesifik nedenler
   - -Erken neonatal hipokalsemi
   - -Geç neonatal hipokalsemi
   - -Maternal hiperkalsemi

2) Hipoparatiroidi
   - -DiGeorge sendromu
   - -X'e bağlı hipoparatiroidi
   - -Paratiroid hormonu gen mutasyonları
   - -Kalsiyum duyarlı reseptörde mutasyon
   - -Dismorfik özellikleri olan otozomal resesif hipoparatiroidi
   - -HDR (veya Barakat) sendromu
   - -Otoimmün poliglandüler sendrom tip1
   - -Hemokromatozis
   - -Wilson hastalığı
   - -Cerrahi sonrası hipoparatiroidi
   - -Tiroid bezinin radyoaktif iyot ablasyonu
   - -Hipomagnezemi

3) PTH'ya yanıtsızlık
   - -Psödohipoparatiroidi tip 1A
   - -Psödohipoparatiroidi tip 2A
   - -Hipomagnezemi

4) D vitamini eksikliği
   - -Yetersiz alım
   - -Yetersiz güneş ışığı
   - -Malabsorbsiyon
   - -D vitamini metabolizmasında artış
   - -Karaciğerde 25(OH)D'nin oluşamaması
   - -D vitaminine bağlı raşitizm tip 1
   - -D vitaminine bağlı raşitizm tip 2
   - -Renal yetersizlik

5) Plazma Ca'nın yeniden dağılımı
   - -Hiperfosfatemi
   - -Rabdomiyoliz
   - -Tümör lizis sendromu
   - -Kan nakilleri
   - -Aç kemik sendromu
   - -Akut pankreatit
   - -Osteopetrozis, infantil tip

6) Yetersiz Ca alımı
   - -Ca'dan fakir diyet ya da total parenteral beslenme
   - -Diyetsel Ca şelatları
   - -Malabsorbsiyon

7) Bilinmeyen nedenler
   - -Septik şok
   - -Ağır hastalık

2.2 D Vitamini ve Rikets

Nutrisyonel rikets terimi ile diyetle yetersiz Ca, P ve D vitamini alımı sonucu ortaya çıkan rikets tablosu tanımlanmaktadır (11-17). D vitamini eksikliğine ikincil gelişen hipokalsemi, ülkemizde sık karşılaşılan ve önlenebilir olan bir halk sağlığı sorunudur. D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan yetersiz Ca emilimine bağlı olarak hipokalsemi gelişmektedir. Hipokalsemiye yanıt olarak PTH sekresyonu artar. PTH, kemiklerden Ca'nın serbestlenmesini, idrarla atılan Ca miktarının azalmasını ve aktif D vitamini sentezinin artmasını sağlar. Bu kompansasyon mekanizması sürecinde serum Ca düzeyi bağırsaklardan emilen Ca'dan ziyade kemiklerden serbestlenen Ca ile normal sınırlarda tutulur (7). Bu süreç kemik mineralizasyonunu olumsuz etkiler. Kemikteki Ca depolarının tükenmesi ile yukarıda bahsedilen kompansasyon mekanizması etkisiz kalır ve hipokalsemi yeniden gelişir. Bu süreçte PTH'nın etkisiyle P'nin idrarla atılımı artar ve bağırsaklardan emilimi azalır. Böylece serum P düzeyi düşer. PTH'nın etkisi ile kemik turnoverindeki artışa ikincil olarak serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi artar.

Çocuklarda D vitamini eksikliği için tanımlanmış bir "eşik değer" bulunmamakla birlikte serum 25(OH)D düzeyinin 27,5 nmol/L (10 ng/ml)'den düşük bulunması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (8,12).

Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre çocuklarda optimal kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimi 400 IU olarak belirlenmiştir (12,13). Bebeklerde D vitamini kaynakları plasenta yoluyla maternal D vitamini, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk 8 haftasında bebeklerin serum 25(OH)D düzeyleri annelerininki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (14). Sadece yanakları açık bir bebeğin 3–4 saat boyunca güneşlenmesi bile günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabilmektedir (5). Bebekler doğduktan sonra plasenta yoluyla geçen D vitamininden mahrum kalırlar. Anne sütü içerisindeki vitamin D miktarı da yetersizdir (15). Bu yüzden erken bebeklik döneminde D vitamini profilaksisi ve güneşlenme D vitamini yetersizliğini önleme bakımından son derece önemlidir (16).

Rikets, epifizlerin kapanmasına kadar yaşamın her döneminde gelişebilir. Bununla birlikte vakaların büyük bir çoğunluğu 1,5 yaşından küçüktür. Erzurum bölgesindeki 526 rikets tanılı olgunun %10,6'sının ilk 6 ayda, %42,6'sının 7–12 ay arasında, %26,9'unun 13–18 ay arasında ve %19,9'unun ise 19–36 ay içinde tanı aldığı saptanmıştır (17).

Riketse ait klinik bulgular Tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. Nutrisyonel Riketsde Klinik Bulgular

1) Hipokalsemik nöbet,
2) Kraniotabes: Parietal ve oksipital kemiklerde yumuşamaya bağlı gelişen ping-pong topu belirtisi,
3) Fontanelin yaşa göre beklenenden daha açık olması ve fontanel kenarlarında yumuşama,
4) Başın büyük, alının çıkık şekilde olduğu dört köşe kafa yapısı (kaput kuadratum),
5) Göğüs kafesinde değişiklikler; kosta tesbihleri, Harrison oluğu, çan şeklinde göğüs, pektus karinatus veya pektus ekskavatus ve hipotoniye bağlı kifoz,
6) Distal metafizlerde genişleme, alt ekstremitelerde genu valgum ve/veya genu varum deformiteleri,
7) Hipotoni nedeniyle şişkin ve yanlara doğru taşkın batın, rektus diastazı ve herniler,
8) Motor gelişimde gerilik, kol ve bacaklarda tonus azalması,
9) Özellikle başın yastığa temas ettiği yerlerde görülen aşırı terleme,
10) Uyku düzeninde bozulma, huzursuzluk ve kabızlık,
11) İnterkostal kaslarda hipotoni nedeniyle ventilasyonun bozulmasına sekonder gelişen bronkopnömoni,
12) Diş çıkarmada gecikme, kalıcı dişlerde yapısal bozukluk ve çürüme.

Erken bebeklik döneminde hastalar daha çok hipokalsemik nöbet ile başvurmaktadır. Bu nedenle ateşsiz konvülziyon yakınması ile getirilen olgularda serum Ca düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir (11,16,17).

El bileklerinde genişleme ve raşitik çıkıntıların nutrisyonel riketsi klinik olarak tanımadaki en duyarlı bulgu kombinasyonu olduğu belirtilmektedir (18). İlerlemiş rikets vakalarında yetersiz tartı artışı ve boy kısalığı önemli bir bulgu olabilir ve yürüme çağındaki çocuklarda hipotoni sık olarak görülmektedir. Ağır nutrisyonel riketsli olgularda nadiren miyelofibrozise bağlı hepatosplenomegali gelişebileceği bilinmektedir (19).

Biyokimyasal değişikliklere göre nutrisyonel rikets 3 evreye ayrılır (6). Laboratuvar bulgularına göre riketsin evreleri Tablo 3 de gösterilmiştir (14).

I. Dönem: D vitamini eksikliği nedeniyle bağırsaklardan Ca'nın emilmesindeki azalmaya ikincil olarak hipokalsemi gelişir. Hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizm normokalseminin birkaç gün içinde oluşmasını sağlar. Buna karşılık böbreklerde fosfat tutulumunun etkilenmemesi nedeniyle serum P düzeyi normal sınırlarda kalır. Kemik turnoverinin artması sonucunda serum ALP düzeyi ve idrar hidroksiprolin/kreatinin(Cr) oranı artar (5).

II. Dönem: Gelişen sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak hem kemiklerden dolaşıma Ca salınımı hem de böbreklerden Ca'nın reabsorbsiyonu artar. Böylece serum Ca düzeyi normal sınırlarda tutulur. Artan PTH'nın böbrek üzerindeki etkisi ile

idrarla P atılımı artar ve serum P düzeyi düşer. Serum ALP düzeyi daha da artmıştır (20).

III. Dönem: PTH düzeyleri yüksektir ancak kemikte Ca depoları tükendiği için PTH'ya Ca yanıtı alınamaz. Böylece hipokalsemi yeniden gelişir. Serum P düzeyindeki düşüklük belirginleşir. ALP düzeyindeki yükseklik ise artarak devam eder. Serum Mg düzeylerinde düşme gözlenebilir (5,21). Düşük Ca ve P düzeylerinin ve sekonder hiperparatiroidizmin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir. PTH düzeyindeki yükseklik, idrarla siklik adenozinmonofosfat (cAMP) atılımını arttırır bunun yanında glisin, serin, treonin, glutamin, lizin ve histidin gibi aminoasitlerin de idrarla atılmasına neden olur.

Büyüme çağındaki çocuklarda total ALP'nin %90'ı kemik dokudan kaynaklanmaktadır. Hastaların %60'ında hipokalsemi saptanırken bütün vakalarda ALP'nin yüksek olduğu gözlenmektedir (22) .

Riketse bağlı klasik radyolojik bulgular büyüme plağı bölgesindeki genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopenidir (7).

Tablo.3 Laboratuar Bulgularına Göre Riketsin Evrelendirilmesi (14)

Riketsin Dönemleri	Serum						İdrar		
	Ca	P	ALP	Mg	cAMP	PTH	P	cAMP	Aminoasidüri
Evre I	↓	N	N↑	N	N↑	N↑	N	N↑	N↑
Evre II	N↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↑	↑	↑
Evre III	↓↓	↓	↑↑	↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑

N: Normal, ↑: Artmış, ↓: Azalmış

2.3 Renin

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi hipovolemi, hiponatremi ve renal kan akımının azaldığı durumlarda aktive olan, böylece kan volümünün, kan basıncının, serum sodyum (Na) düzeyinin ve intraglomeruler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homeostatik mekanizmadır. Bu sistemin önemli elemanlarından birisi olan AT II, aldosteron sentezini uyararak vücutta su ve tuz tutulumuna yol açarken, K'nın

idrarla atılmasına neden olur. AT II vücutta bilinen en güçlü vasokonstriktörlerden birisidir. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin çalışması sonucunda su ve tuzun tutulması ve vazokonstrüksiyon kan basıncının yükselmesine neden olmakta böylece böbrek glomerüler filtrasyon hızının normal düzeyde devamı sağlanmaktadır (23). PRA'yı etkileyen faktörler Tablo 4 te sunulmuştur.

Tablo 4. PRA'yı Etkileyen Faktörler

1) PRA'yı arttıran faktörler

-Afferent arteriollerdeki basıncın azalması,
-Makula densadaki Na ve Cl düzeyinin azalması,
-JG hücreleri innerve eden renal sempatik sinirlerin stimülasyonu (adrenerjik Beta-1 reseptörler aracılığı ile),
-Katekolaminler, PTH, glukagon,
-Plazma Mg düzeyinin artması,
-Hiperkalemi,
-Yüksek proteinli diyet,

2) PRA'yı azaltan faktörler

-Anjiotensin,
-JG hücreleri innerve eden renal sempatik sinirlerin stimülasyonu (alfa-adrenerjik uyarı ile),
-Hipokalemi,
-Yaş (yaş ilerledikçe PRA azalır),
-Siyah ırk,
-Uykunun REM dönemi,

3) Renin Salınımını Artıran İlaçlar

-Antihipertansifler (diüretikler, mineralokortikoid antagonistleri, alfa blokerler, vazodilatörler, asetil kolinesteraz inhibitörleri),
-Hormonlar (glukagon, glukokortikoidler, ACTH, kalsitonin),
-Tuz azlığı,
-Prostasiklin,
-Anestetikler,
-Klorpropamid,
-Kafein,
-Teofilin,
-Opiat peptitleri,
-Kallikrein,
-Lityum (yüksek dozlarda),

4) Renin Salınımını Azaltan İlaçlar

-Antihipertansifler (reserpin, klonidin, beta-blokerler),
-Hormonlar (vasopressin, mineralokortikoidler),
-Tuz yüklenmesi,
-Kalp glikozidleri,
-Fenobarbital,
-Lityum (düşük doz),
-Prostaglandin sentez inhibitörleri,
-Endotelin,

Renin, üreme organları, adrenal bezler ve SSS gibi çeşitli organlarda lokal olarak da üretilmektedir. Bununla birlikte plazmada ölçülen renin konsantrasyonu esas olarak böbrekler tarafından üretilen renin miktarını yansıtmaktadır (2, 23).

Renin sekresyonunun kontrolünde gerekli ikincil habercilerin en iyi bilinenleri Ca ve siklik nükleotitler olan cAMP ve siklik guanozinmonofosfat (cGMP) dır.

AT II, endotelin, anti diüretik hormon (ADH) ve alfa-1-adrenerjik reseptör agonistleri JG hücrelerdeki etkilerini Ca ile gösterirler. Bu ajanlara maruz kalınması sonucu hücre içi Ca düzeyi artar ve renin sekresyonu inhibe edilir.

Beta-1-adrenerjik reseptör agonistleri, PGI_2, PGE_2, dopamin ve adrenomedullin JG hücrelerdeki etkilerini cAMP ile gösterirler. Bu ajanlara maruz kalınması renin sekresyonunda artışa yol açar.

Nitrik oksit ve atrial natriüretik peptit gibi natriüretik peptidler JG hücrelerdeki etkilerini cGMP ile gösterirler. Bu ajanlara maruziyet duruma göre renin salgısını uyarabilir veya inhibe edebilir (2, 23).

2.4 Kalsiyum ve Renin Sekresyonu

Sekretuvar hücrelerin çoğunda, Ca ekzositozu başlatma, destekleme veya devam ettirme gibi etkilerden sorumludur. Bununla birlikte in vitro çalışmaların bulguları JG hücrelerden renin salınımı üzerine Ca'nın farklı etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda renin salınımı hücre içine Ca girişi ile birlikte inhibe olmakta ve hücre içine Ca girişini önleyen antagonistler ile artmaktadır. Ca ve renin sekresyonu arasındaki bu ters ilişki, JG hücrelerin haricinde bir de paratiroid bez hücrelerinde de bulunmaktadır ki, bu duruma "renin salınımının kalsiyum paradoksu" denilmektedir (2). AT II, endotelin, noradrenalin ve ADH gibi Ca mobilize edici hormonlar, renin sekresyonunu inhibe etmektedir. İn vivo gerçekleştirilen farklı deneysel modellerde bu hormonların intrasellüler Ca artışına bağlı olarak renin salınımını inhibe ettikleri sonucuna varılmıştır (2).

Kültür ortamındaki JG hücreler kullanılarak yapılan deneysel modellerde, ekstrasellüler düşük Ca konsantrasyonunun renin sekresyonunu stimüle ettiği saptanmıştır. JG hücrelerde intrasellüler ve ekstrasellüler Ca konsantrasyonları pozitif yönde koreledir (2). Yapılan in vitro çalışmalarda ekstrasellüler Ca konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda dahi beklenenin tersine AT II'nin renin salınımını inhibe edebildiği bulunmuştur. AT II bu etkisini JG aparatustaki hücrelerin mebranında bulunan farklı bir Ca kanalı (CRAC-Calcium Release Activated Channels) aracılığıyla

göstermektedir. Bu kanal plazma membranının Ca'ya olan permeabilitesini geçici olarak artırarak ekstrasellüler aralıktan hücre içine Ca girişine izin vermektedir. Böylece hücre içi artan Ca sayesinde renin salınımı inhibe olmaktadır (2).

Ekstrasellüler Ca düzeyi ile renin salınımı arasında ters ilişki olması, JG hücrelerdeki renin salınımının, intrasellüler Ca konsantrasyonunu kontrol eden metabolik yollar tarafından düzenlenebileceği ihtimalini akla getirmiştir. İntrasellüler Ca konsantrasyonu sadece hücre içine Ca girişi ile değil, aynı zamanda sitozolden hücre dışına Ca çıkışı ile de düzenlenir. Ca sitozolden intrasellüler Ca depolarına sarko-endoplazmatik Ca-ATPaz tarafından, ekstrasellüler boşluğa ise plazma membranında bulunan Ca-ATPaz veya Na/Ca exchange mekanizması ile transport edilir. Sarko-endoplazmatik Ca-ATPaz'ın inhibisyonu ile sitozolden endoplazmik retikuluma Ca girişi azalırken CRAC yoluyla sitozole Ca girişi artar. Böylece renin salınımı güçlü bir biçimde inhibe edilir (2).

Kısacası hücre içinde Ca düzeyinin azalması renin sekresyonunun artmasına yol açmaktadır. Ca'nın hücre içinde düzeyini azaltan kalmodulin gibi spesifik moleküllere bağlanmasından sonra da renin sekresyonunun arttığı saptanmıştır (2,9,10,23,24).

Ca ve renin sekresyonu arasındaki bu ters yöndeki ilişkiyi ortaya koyan yukarıdaki çalışmaların aksine ekstrasellüler Ca konsantrasyonunun JG hücrelerin üzerine olan etkisini inceleyen bazı çalışmalarda ekstrasellüler yüksek Ca konsantrasyonlarının renin sekresyonu üzerinde gecikmiş stimülan etkiye sahip olduğu da saptanmıştır. Ca ile renin sekresyonu arasındaki bu çelişkili bulgulara rağmen, Ca'nın genel olarak renin salınımını üzerine daha çok inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (2).

2.5 Prostaglandin E2

PG'ler hemen hemen her doku ve organda bulunurlar. Bunlar otokrin ve parakrin etki gösteren ve platelet, endotel, uterin ve mast hücreleri üzerine etki eden lipid mediatörleridir. PGE_2, PGE-sentaz'ın PGH_2 üzerine etkisiyle oluşur. Mikrozomal PGE-sentaz1, PGE_2 sentezinde anahtar enzimdir (25,26,27). PGE_2, makula densa hücrelerinde üretilmektedir. PGE_2'nin Henle kulpu çıkan kolundaki düşük luminal NaCl'e cevap olarak uyarılan renin salınımında mediatör olduğu düşünülmektedir (26,28).

PGE_2 bronkokonstriksiyon, bronkodilatasyon, gastrointestinal kanal düz kas kasılması, gastrointestinal kanal düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon, gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu, gastrik mukus sekresyonunda artma, uterus kontraksiyonu (gebelikte), lipolizin inhibisyonu, otonomik nörotransmitterlerde artış, hiperaljezi ve ateş yükselmesinden sorumludur. Bunların yanı sıra PGE_2 ve PGI_2 JG hücrelerde renin sekresyonunu ve cAMP birikimini stimüle eder. İdrar PGE_2 düzeyi renin salınımını gösteren en güçlü belirteçtir (26, 28).

Prostaglandinlerin renin sekresyonuna önayak olduğu yönündeki stimulus-sekresyon mekanizması hakkında bilgiler yetersizdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2007 - Kasım 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Başvuru anında hipokalsemi saptanan çocuklar çalışma grubunu oluştururken, aynı yaşta ve sağlıklı 26 çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma grubunda kronik sistemik bir hastalığı bulunan, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olan, malnutrisyonlu, dehidratasyon bulgularına sahip, elektrolit imbalansı olan, ilaç kullanan, vital bulguları normal sınırlar dışında olan ve bilgilendirilmiş onam formunu onaylamayan ya da çalışmaya devam etmek istemeyen vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirmiş onam formu imzalatılarak onayları alındı. Tüm olguların tam fizik muayeneleri, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı ölçümü çocuklar çıplak haldeyken yapıldı. Ölçüm için 10 gram ağırlık hassasiyetine sahip "*Seca 727*" marka elektronik bebek terazisi kullanıldı. Çocukların boyları yatar pozisyonda ölçüldü. Ölçüm için standartlara uygunluğu kontrol edilmiş olan 1 mm hassasiyete sahip "*harpender*" marka stadiometre kullanıldı. Çocukların baş çevreleri bir mezura yardımı ile verteks ve galabella üzerinden ölçüldü. Kan alma işleminden önce çocukların 30-45 dk kadar yatar pozisyonda dinlenmeleri sağlandı. Kan ve idrar örnekleri yatar pozisyonda iken alındı.

Çalışma grubunda serum Ca, P, ALP, Mg, Na, K, PTH, 25(OH)D, idrar Ca, ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Sol el bilek grafileri çekildi. Tedavi öncesi serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyi için kan ve idrar örnekleri ayrıldı. Hipokalsemi başlangıçta 2cc/kg/doz, 4 dozda, IV Ca glukonat ile tedavi edildi. 25(OH)D düzeyi 10 ng/ml ve P düzeyi 3.8 mg/dl'den az, PTH düzeyi 65 pg/ml ve ALP düzeyi 400 IU/dl'den fazla ve çekilen sol el bilek grafisinde radius ve ulna distal ucunda rikets düşündüren radyolojik bulgulara sahip olan olgulara nutrisyonel rikets tanısı konuldu. Nutrisyonel rikets parenteral tek doz 300.000 IU D vitamini (D vit 3 ampul®) ve 50 mg/kg/gün dozunda elementer kalsiyum içeren on günlük oral kalsiyum laktat ile tedavi edildi.

Tüm vakalar yaklaşık 1 ay sonra kontrole çağrıldı. Tüm olguların tam fizik muayeneleri, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Kontrol anında vital bulguları normal olan, sistemik hastalık, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan hastaların serum Ca, P, ALP, Mg, Na, K, PTH, 25(OH)D, idrar Ca ve kreatinin

düzeyleri tekrar ölçüldü. Sol el bilek grafileri çekildi. Vakalar, tedaviye cevap yönünden değerlendirildi. Serum ALP ve PTH düzeylerinde azalma olan, normokalsemi saptanan, 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde olan ve el bileğinde radius ve ulna distal ucunda kalsiyum çökme bandı saptanan olgular tedavi edilmiş olarak değerlendirildi. Tedavi edilmiş olgulardan serum aldosteron, PRA, idrar PGE_2 için kan ve idrar örnekleri ayrıldı.

Kontrol grubunda serum Ca, P, ALP, Mg, Na, K, PTH, 25(OH)D, idrar Ca, ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Serum aldosteron, PRA, idrar PGE_2 için kan ve idrar örnekleri ayrıldı.

Tedavi öncesinde ve sonrasında vakalardan aldosteron, PRA, idrar PGE_2 için kan ve idrar ayrıldıktan sonra alınan kan örnekleri 3 adet hemogram tüpüne 2'şer cc ve 1 adet antikoagülan içeren (Na-sitrat) eppendorf tüpüne 1 cc kan konuldu. Hemogram tüpleri 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra her bir hemogram tüpünden elde edilen yaklaşık 1cc serum 3 adet eppendorf tüpüne konularak 5cc'lik idrar örnekleri ile beraber -20 ºC'de muhafaza edildi. Antikoagülan içeren (Na-sitratlı) eppendorf tüpüne konulan 1cc'lik kan örneği mikrosantrifüj aletinde 3500 rpm'de 5 dk çevrildikten sonra elde edilen serum örneği yeni bir eppendorf tüpüne konularak -80 ºC'de muhafaza edildi. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece +4 ºC'de bekletilerek çözülmeleri sağlandı. Çözünen örneklerde PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeyi ölçüldü.

PRA düzeyi ZenTech (Belgium) RIAZEN Renin Plasma Activity kiti ile RIA yöntemiyle saptandı. Aldosteron düzeyi Cayman Chemical's ACE EIA kiti ile yarışmalı enzymimmunoassay (EIA) yöntemi ile ölçüldü. İdrar örneklerinde PGE_2 düzeyi, Cayman Chemical's ACE Prostaglandin E2 EIA kiti ile yarışmalı EIA (enzymimmunoassay) yöntemiyle çalışıldı. Serum Ca, Mg ve ALP düzeyi ve idrar Ca konsantrasyonu kolorimetrik yöntemle Roche (Germany) Cobas 6000 analyzer cihazında ölçüldü. P düzeyi Roche (Germany) Cobas 6000 analyzer cihazında fotometrik yöntemle saptandı. Serum Na ve K düzeyleri ISE (Ion-selectıve electrode) yöntemiyle Roche (Germany) Cobas 6000 analyzer cihazında ölçüldü. Serum 25(OH)D konsantrasyonu MODULAR E170 cihazında ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemi kullanılarak saptandı. PTH düzeyi MODULAR E170 cihazında ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle ölçüldü.

4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Vaka-kontrol çalışmamızın verileri bilgisayar ortamında *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) *15.0* paket programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Elde edilen tüm sonuçlar %95'lik güven aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

İlk olarak çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler, daha sonra tedavi öncesi grup ile kontrol grubu ve tedavi sonrası grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması yapıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarının tüm verileri istatistiksel olarak analiz edilmeden önce veri dağılımları incelendi. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası veri karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler student T-test ile, normal dağılıma uymayan veriler ise Wilcoxon Signed Ranks test ile değerlendirildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu verileri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

5. BULGULAR

Hipokalsemisi bulunan 35 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastalardan 8'i kontrole gelmediği için ve 1 tanesi de kontrole geldiğinde dehidratasyon bulgularına sahip olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ve kontrol grubunda 26'şar çocuk olmak üzere toplam 52 olgunun verileri istatistiksel olarak analiz edildi. Çalışma grubunda 21 (%80.7) erkek ve 5 (%19.2) kız bulunurken, kontrol grubunda 18 erkek (%69.2) ve 8 kız (%30.7) vardı. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların yaşları 2 ay-15 ay (ortalama 8,7 ay) idi. Çalışma grubundaki tüm olgularda hipokalsemi nedeni nutrisyonel rikets idi. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası saptanan nabız sayısı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, ateş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri Tablo 5 de sunulmuştur.

Tablo.5 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayısı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, ateş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Nabız (/dk)	116,84 ± 18,15	109,84 ± 9,74	0,12
Sistolik TA (mmHg)	80,27 ± 11,05	85,31 ± 13,6	0,13
Diastolik TA (mmHg)	49,35 ± 12,21	54,61 ± 11,06	0,14
Ateş (C^o)	36,87 ± 0,62	36,83 ± 0,37	0,73
Vücut Ağırlığı (kg)	6,39 ± 1,41	8,21 ± 2,23	0,00
Boy (cm)	63,17 ± 6,79	67,80 ± 6,16	0,00
Baş çevresi (cm)	41,75 ± 3,39	44,09 ± 3,04	0,00

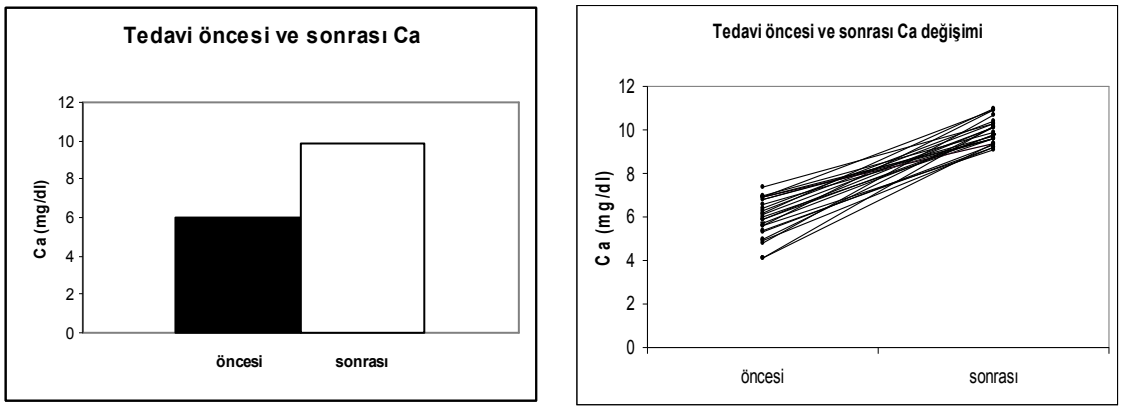
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılan nabız sayısı, ateş, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri Tablo 6 da sunulmuştur.

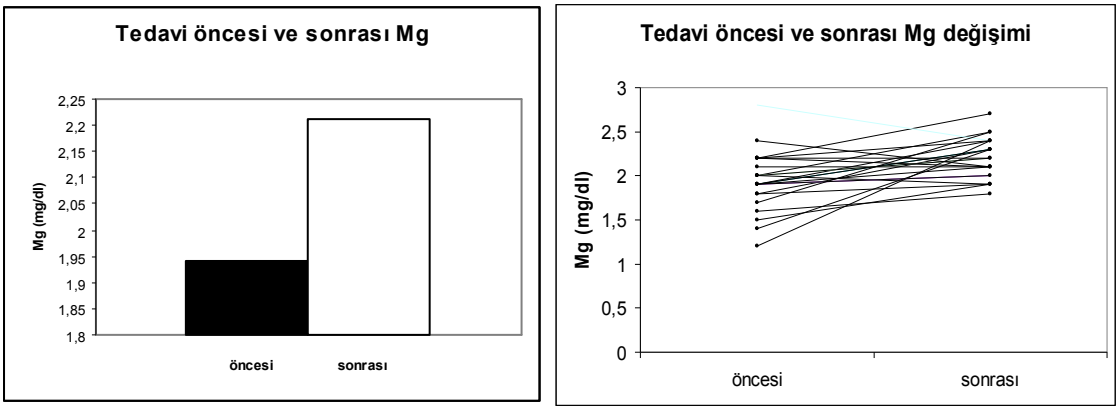
Tablo.6 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Ca (mg/dl)	5,98 ± 0,90	9,90 ± 0,55	0,00
P (mg/dl)	4,69 ± 1,78	5,28 ± 0,81	0,10
Mg (mg/dl)	1,94 ± 0,31	2,21 ± 0,22	0,00
ALP (IU/l)	705,23 ± 433,15	239,81 ± 75,96	0,00
25(OH)D (ng/ml)	6,82 ± 3,51	45,83 ± 16,22	0,00
PTH (pg/ml)	229,93 ± 139,92	30,03 ± 12,97	0,00

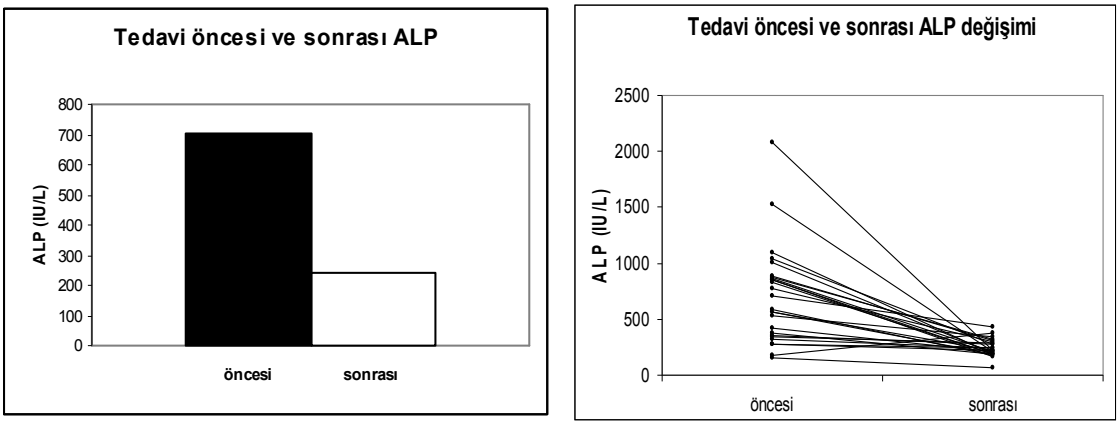
Çalışma grubunda tedavi sonrası Ca, Mg ve 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edilirken, ALP ve PTH düzeylerinde anlamlı bir düşüklük bulundu. P düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeylerindeki değişim Şekil 1-5 te gösterilmiştir.



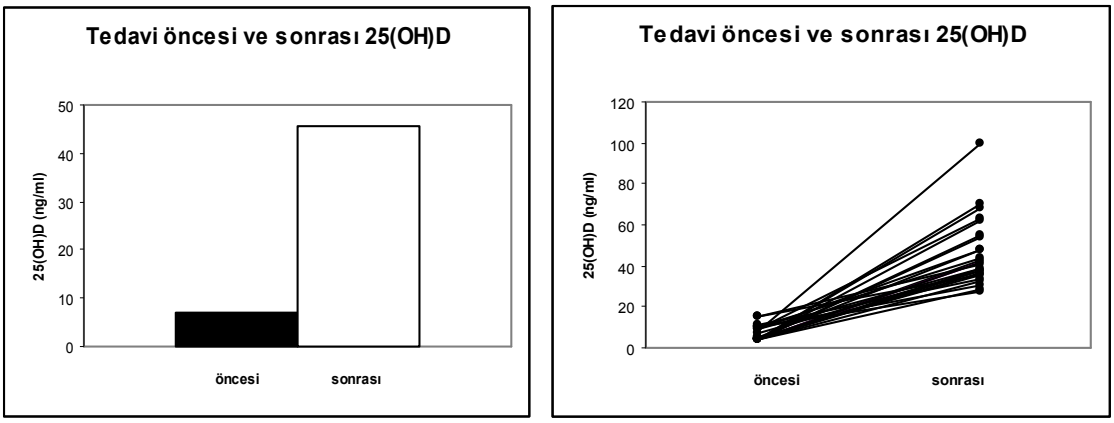
Şekil 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum Ca düzeyindeki değişim



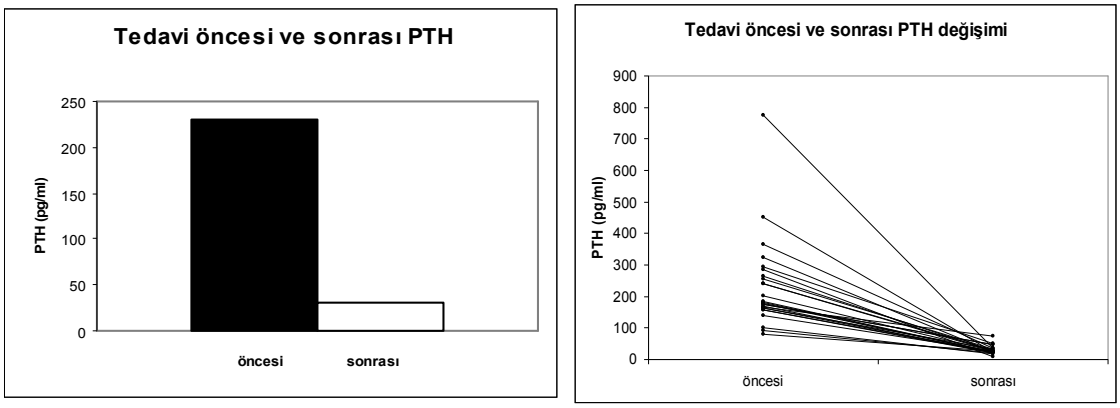
Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum Mg düzeyindeki değişim



Şekil 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum ALP düzeyindeki değişim



Şekil 4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeyindeki değişim



Şekil 5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum PTH düzeyindeki değişim

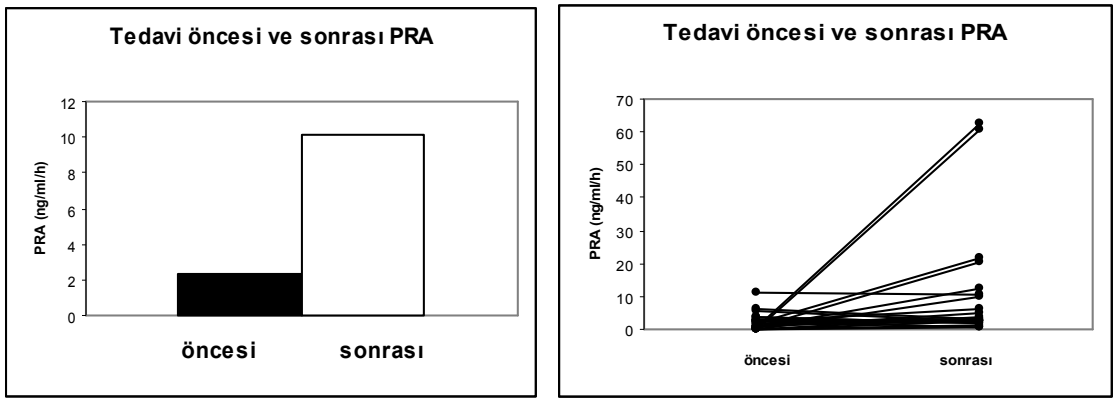
Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum aldosteron, plazma renin aktivitesi ve idrar PGE_2 düzeyleri Tablo 7 de sunulmuştur.

Tablo.7 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum aldosteron, plazma renin aktivitesi ve idrar PGE_2 düzeyleri

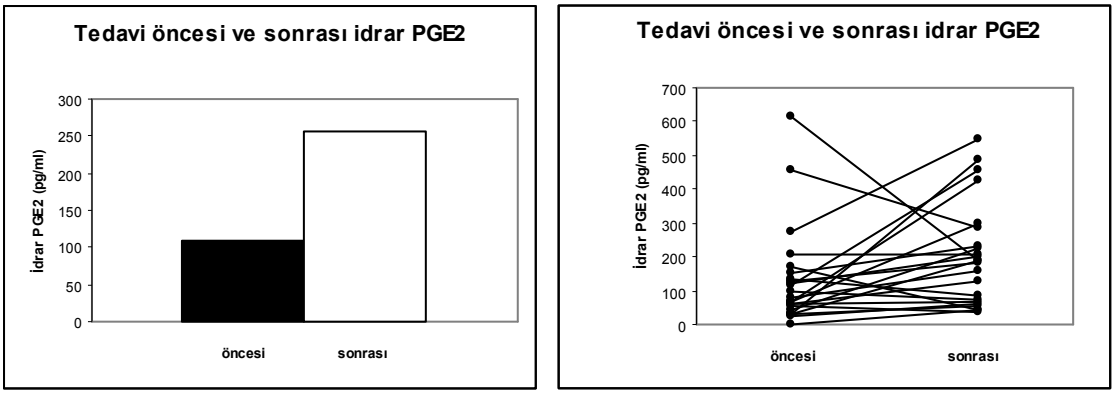
Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Aldosteron (pg/ml)	2053,60 ± 1258,52	2352,05 ± 1249,95	0,38
PRA (ng/ml/s)	2,28 ± 2,57	10,10 ± 16,50	0,025
İdrar PGE_2 (pg/ml)	109,07 ± 99,65	255,18 ± 291,59	0,00

Tedavi sonrası serum aldosteron düzeyinde %31 oranında artış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İdrar PGE_2 ve PRA düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeylerindeki değişim Şekil 6 ve 7 de gösterilmiştir.



Şekil 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PRA düzeyindeki değişim



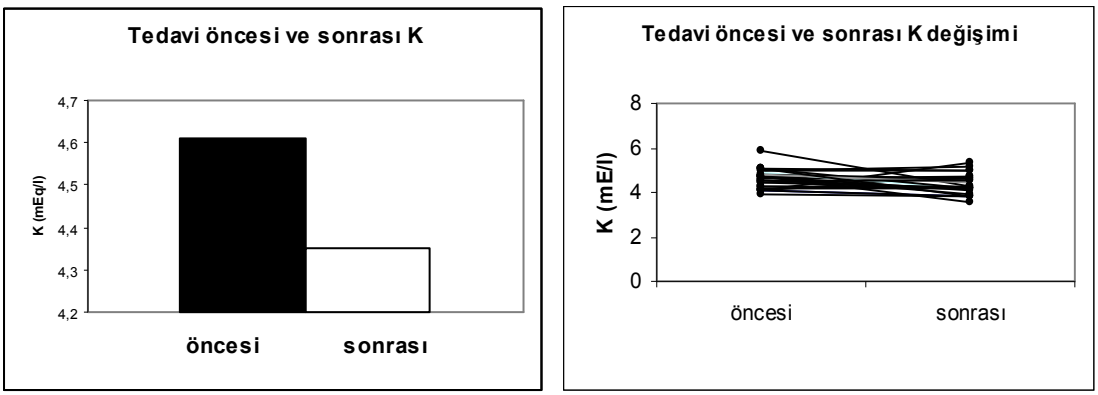
Şekil 7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında idrar PGE_2 düzeyindeki değişim

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri Tablo 8 de sunulmuştur.

Tablo.8 Çalışma Grubunda Tedavi Öncesi ve tedavi sonrası Serum K, Na ve İdrar Ca/Cr Düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
K (mEq/l)	4,61 ± 0,44	4,35 ± 0,45	0,02
Na (mEq/l)	136,84 ± 3,13	138,28 ± 3,14	0,23
İdrar Ca/Cr	0,24 ± 0,28	0,24 ± 0,21	0,66

Tedavi sonrasında idrar Ca/Cr oranı ve serum Na düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. K düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bulundu. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum K düzeyindeki değişim Şekil 8 de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum K düzeyindeki değişim

Hasta grubu ve kontrol grubunda elde edilen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırmaları Mann Whitney U test ile değerlendirildi.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri Tablo 9 da sunulmuştur.

Tablo.9 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Kontrol grubu	p
Ca (mg/dl)	5,98 ± 0,90	10,42 ± 0,72	0,00
P (mg/dl)	4,69 ± 1,78	5,46 ± 1,08	0,17
Mg (mg/dl)	1,94 ± 0,31	2,36 ± 0,19	0,00
ALP (IU/l)	705,23 ± 433,15	235,31 ± 79,92	0,00
25(OH)D (ng/ml)	6,82 ± 3,51	40,45 ± 15,89	0,00
PTH (pg/ml)	229,93 ± 139,92	29,53 ± 14,49	0,00

Tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında Ca, Mg, ALP, 25(OH)D, PTH düzeylerinde anlamlı farklılık bulunurken, P düzeyinde anlamlı bir farklılık yoktu.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri Tablo 10 da sunulmuştur.

Tablo.10 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Kontrol grubu	p
Aldosteron (pg/ml)	1994,01 ± 1267,53	2622,61 ± 1338,98	0,10
PRA (ng/ml/s)	2,28 ± 2,57	6,35 ± 11,83	0,05
İdrar PGE_2 (pg/ml)	130,15 ± 142,03	371,33 ± 435,70	0,00

Tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında PRA ve idrar PGE_2 düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunurken, serum aldosteron düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri Tablo 11 de sunulmuştur.

Tablo.11 Çalışma grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Kontrol grubu	p
K (mEq/l)	4,61 ± 0,44	4,52 ± 0,48	0,53
Na (mEq/l)	136,84 ± 3,13	135,76 ± 3,24	0,14
İdrar Ca (mg/dl)	3,32 ± 3,11	5,57 ± 4,33	0,01
İdrar Cr (mg/dl)	21,28 ± 17,78	36,73 ± 35,12	0,15
İdrar Ca/Cr	0,24 ± 0,28	0,30 ± 0,33	0,32

Tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında Na, K, idrar Cr ve idrar Ca/Cr düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, idrar Ca düzeyinde anlamlı bir farklılık saptandı.

Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri Tablo 12 de sunulmuştur.

.

Tablo.12 Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum Ca, P, Mg, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri

Parametreler	Tedavi Sonrası	Kontrol grubu	p
Ca (mg/dl)	9,90 ± 0,55	10,4 ± 0,72	0,00
P (mg/dl)	5,28 ± 0,81	5,46 ± 1,08	0,30
Mg (mg/dl)	2,21 ± 0,22	2,33 ± 0,17	0,03
ALP (IU/l)	239,81 ± 75,96	235,31 ± 79,92	0,88
25(OH)D (ng/ml)	45,83 ± 16,22	40,45 ± 15,89	0,24
PTH (pg/ml)	30,03 ± 12,97	29,53 ± 14,49	0,66

Tedavi sonrası ile kontrol grubun arasında P, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken Ca ve Mg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu.

.

Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri Tablo 13 de sunulmuştur.

Tablo.13 Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum aldosteron, PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri

Parametreler	Tedavi Sonrası	Kontrol grubu	p
Aldosteron (pg/ml)	2280,65 ±1274,65	2622,61 ± 1338,98	0,36
PRA (ng/ml/s)	10,10 ± 16,50	6,35 ± 11,83	0,29
İdrar PGE_2 (pg/ml)	255,18 ± 291,59	371,33 ± 435,70	0,16

Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında serum aldosteron, plazma renin aktivitesi ve idrar PGE2 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri Tablo 14 de sunulmuştur

Tablo.14 Çalışma grubunda tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum K, Na ve idrar Ca/Cr düzeyleri

Parametreler	Tedavi Sonrası	Kontrol grubu	p
K (mEq/l)	4,35 ± 0,45	4,52 ± 0,48	0,18
Na (mEq/l)	138,28 ± 3,14	135,76 ± 3,24	0,01
İdrar Ca (mg/dl)	4,84 ± 4,35	5,57 ± 4,33	0,50
İdrar Cr (mg/dl)	25,14 ± 18,99	36,73 ± 35,12	0,86
İdrar Ca/Cr	0,24 ± 0,21	0,30 ± 0,33	0,68

Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında serum idrar Ca, Cr ve Ca/Cr ve serum K düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, serum Na düzeyinde anlamlı bir farklılık bulundu.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda tedavi öncesi, tedavi sonrası PRA ve delta PRA düzeyi ile diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada normokalseminin sağlandığı tedavi sonrası dönemde PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerinin, hipokalseminin mevcut olduğu tedavi öncesi duruma göre arttığı saptandı. PRA ve idrar PGE_2 düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum aldosteron düzeyinde %31 oranında artış saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışma grubunda tedavi öncesi PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri ile kontrol grubundaki düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük bulunurken tedavi sonrası PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerinin kontrol grubundaki düzeylerden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı. Bu bulgular hipokalsemi esnasında PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerindeki düşüklüğün normokalsemi sonrası optimal düzeylere ulaştığını düşündürmektedir.

PGE_2, makula densa hücrelerinde üretilmekte olup renin salınımında mediatör olduğu düşünülmektedir (26,28). Buna uygun olarak idrar PGE_2 düzeyi, renin salınımını gösteren en güçlü belirteçtir (26, 28). Çalışmamızda normokalseminin sağlandığı tedavi sonrası dönemde hem plazma renin aktivitesi hem de PGE_2'nin anlamlı olarak artışı bu ilişkiyi desteklemektedir.

PRA'daki artışa ikincil olarak serum aldosteron düzeyindeki artma fizyolojik olarak beklenen bir durumdur (1,3,9,10). Çalışmamızda da normokalsemik dönemde hipokalsemik döneme göre PRA'da saptanan anlamlı artışın yanısıra serum aldosteron düzeyinde de %31 oranında olan bir artış bulundu. Serum Na düzeyinde artma ve K düzeyinde azalma ise aldosteron salınımının bilinen fizyolojik etkileridir (4,10). Buna uygun olarak, çalışmamızda da normokalsemik dönemde hipokalsemik döneme göre Na düzeyinde normal sınırlar içinde kalan, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanırken, serum K düzeyinde ise yine normal sınırlar içinde kalan ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir düşüklük saptandı.

İdrar PGE_2 ve serum aldosteron düzeyindeki artış ve artan aldosterona ikincil serum Na ve K düzeylerindeki değişikliklerin temelde PRA'daki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Çalışmamızda normokalsemik dönemde hipokalsemik döneme göre PRA'nın anlamlı olarak artmasının yanısıra PRA'daki artışa ikincil olarak beklenen diğer biyokimyasal değişikliklerin de saptanması hipokalseminin PRA'da azalmaya yol açtığını direkt ve indirekt bulgularla desteklemektedir.

Sekretuvar hücrelerin çoğunda Ca'nın ekzositozu başlatma, destekleme veya devam ettirme gibi etkileri olmasına karşın, in vitro çalışmaların bulguları Ca varlığının JG hücrelerdeki renin sekresyonunu inhibe ettiğini düşündürmektedir. İn vitvo gerçekleştirilen farklı deneysel modellerde renin sekresyonunu baskıladığı bilinen AT II, endotelin, noradrenalin ve ADH gibi hormonların etkilerini intrasellüler Ca artışına bağlı olarak gerçekleştirdikleri sonucuna varılmıştır (2). Ca'nın hücre içindeki düzeyini azaltan kalmodulin gibi spesifik moleküllere bağlanmasının ise renin sekresyonunda artışa yol açtığı bulunmuştur (2,9,10,23,24). JG hücrelerde intrasellüler ve ekstrasellüler Ca konsantrasyonları pozitif yönde korele olup deneysel modellerde, ekstrasellüler düşük Ca konsantrasyonunun renin sekresyonunu stimüle ettiği saptanmıştır (2). Bahsedilen in vitro çalışmaların bulguları dikkate alındığı zaman, çalışmamızda normokalsemik dönemde hipokalsemik döneme göre PRA'da azalma olması gerekirken, biz PRA'nın arttığını saptadık. Literatürde mevcut çalışmanın bulgularını destekleyen ve hipokalseminin PRA ve idrar PGE_2 düzeyleri üzerine olan etkisini in vivo olarak araştıran yalnızca bir olgu raporu mevcuttur (1). O yazıda malabsorbsiyona ikincil hipokalsemi gelişen 52 yaşındaki yetişkin bir diyabet hastasından bahsedilmektedir. Hipokalsemi anında ölçülen PRA ve idrar PGE_2 düzeylerinin normokalsemi sağlandıktan sonra arttığı bulunmuştur (1). Bu olgu raporu ve mevcut çalışmamızın bulguları in vivo olarak hipokalseminin PRA üzerine farklı bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda ekstrasellüler Ca konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda dahi beklenenin tersine AT II'nin renin salınımını inhibe edebildiği bulunmuştur. AT II bu etkisini JG aparatustaki hücrelerin mebranında bulunan farklı bir Ca kanalı (CRAC-Calcium Release Activated Channels) aracılığıyla göstermektedir. Bu kanal plazma membranının Ca'ya olan permeabilitesini geçici olarak artırarak ekstrasellüler aralıktan hücre içine Ca girişine izin vermektedir. Böylece hücre içinde artan Ca sayesinde renin salınımı inhibe olmaktadır (2). Mevcut çalışmada, çalışma grubunu oluşturan olguların büyük bir kısmı hipokalsemik tetani yakınması ile başvuran olgular olup, kan örnekleri akut hipokalsemi sırasında alınmıştı. Biz akut hipokalsemiye karşı adaptif bir mekanizma olarak hücre plazma mebranının Ca'ya olan permeabilitesi ve buna ikincil intrasellüler Ca düzeyindeki artışın PRA'daki düşüklüğe yol açmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda normokalsemi durumundaki idrar PGE_2 düzeyinin hipokalsemik duruma göre anlamlı olarak arttığını saptadık. Bu bulguyu destekleyen literatürde iki çalışma mevcuttur. Vıcente Lahera ve arkadaşlarının (2) köpekler üzerinde Ca infüzyonuna renal prostaglandin yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında intrarenal

Ca-glukonat infüzyonu ile PGE_2 ve 6-keto-PGF1α düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Diyet Ca'nın renal prostaglandinler üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada (29), düşük Ca alımının idrar PGE_2 düzeyini düşürdüğü, buna karşılık yüksek Ca alımının ise idrar PGE_2 düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PRA değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte idrar PGE_2 düzeyi, renin salınımını gösteren en güçlü belirteç olduğu için (26, 28) Ca alınımının PRA'da da artışa yol açmış olabileceği speküle edilebilir.

Çalışmamızda normokalsemi durumunda hipokalsemi durumuna göre PRA'da anlamlı bir artış tespit edilmesine rağmen, tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde PRA ile Ca düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde Ca ve PRA'daki değişimler (delta) arasında da korelasyon bulunmadı. Bu durum vaka sayımızın sınırlı olmasından ya da hipokalsemi ile PRA'daki azalma veya normokalsemi ile PRA'daki artışın Ca düzeyi ile birebir paralellik göstermemesinden de kaynaklanabilir.

Ca'nın renin salınımı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar daha çok intrasellüler Ca üzerine odaklanmıştır. Literatürde ekstrasellüler Ca düzeyinin PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 üzerine etkisini in vivo olarak inceleyen bir çalışma yoktur. Mevcut çalışmamız bu alanda in vivo olarak yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları hipokalsemi anında PRA ve serum aldosteron düzeylerinin dikkatle yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hipokalseminin nedeni tüm olgularda D vitamini eksikliğine ikincil nutrisyonel rikets idi. Hipokalsemiyi düzeltmek ve D vitamini eksikliğini tedavi etmek için tüm olgulara intravenöz ve oral Ca tedavisi yanısıra D vitamini tedavisi de verildi. Tedavi sonrası örneklerin alınma zamanı 1-3 ay idi. Bu nedenle çalışmada saptanan bulgular tek başına Ca eksikliğine bağlanamaz. Biz bu konunun aydınlatılması için olguların daha fazla sayıda olmasını ve PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerindeki değişimin yalnızca Ca tedavisi esnasında değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. SONUÇLAR

1. Hipokalsemi anında PRA ve idrar PGE_2 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı bulundu.

2. Hipokalsemi anında serum aldosteron düzeyinin %31 oranında azaldığı saptandı.

3. Hipokalsemi anında serum K düzeyinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı bir artışın olduğu bulundu.

4. Normokalsemi sağlandıktan sonra PRA, serum aldosteron ve idrar PGE_2 düzeylerinin kontrol grubuna benzer düzeylere döndüğü tespit edildi.

8. KAYNAKLAR

1- Pratt RE, Carleton JE, Richie JP, Heusser C, Dzau VJ. Human renin biosynthesis and secretion in normal and ischemic kidneys. Proc Natl Acad Sci. 1987; 84: 7837-7840.

2- Chen M, Schnermann J, Smart AM, Brosius FC, Killen PD, Briggs JP. Cyclic AMP selectively increases renin mRNA stability in cultured juxtaglomerular granular cells. J Biol Chem. 1993; 268: 24138-24144.

3- Bonnet F, Vincent M, Thivolet C. Calcium-dependent low renin syndrome in a diabetic patient with prostaglandin deficiency. J Endocrinol İnvest. 1998; 21: 64-66.

4- Nicholson JF and Pesce MA. Laboratory Medicine and Reference Tables, In Behrman RE (ed) "Nelson Textbook of Pediatrics", 15th Edition, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1996: 2037.

5- Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu Ş, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 345–386.

6- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 842–856.

7- Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. Pediatr Rev. 2000; 21: 296–302.

8- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov.

9- Churchill, 1985 Second messengers in renin secretion. Am J Physiol. 1985; 249: 175-184.

10- Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Tauqner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion Physiol Rev. 1990; 70: 1067-1116

11- Larry A. Greenbaum. Nelson Textbook of Pediatrics. Çeviri: Dr. Teoman AKÇAY. Nelson Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2007: 210

12- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr. 1992; 120: 733–739.

13- Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Horm Res. 2002; 58: 39–51.

14- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. J Pediatr. 1985; 107: 372–376.

15- Miller BE and Norman AW. Vitamin D. In Machlin LJ. (eds.) "Handbook of vitamins", New York, Marcel Dekker, 1984: 46–97.

16- Ozkan B. Vitamin D Eksikliğine Bağlı Raşitizm. 48. Milli Pediatri Kongresi Kongre Özet Kitabı, Samsun, 2004: 167.

17- Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0–3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 389–396.

18- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. Ann Trop Pediatr. 2002; 22: 229–237.

19- Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioglu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. J Pediatr. 1989; 114: 213–217.

20- Kruse K, Bartels H, Kracht U. Parathyroid function in different stages of vitamin D deficiency rickets, Eur J Pediatr. 1984; 141: 158–162.

21- Taşdemir HA. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmde serum Mg seviyeleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1982.

22- Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. N Z Med J. 2000; 113: 374–376.

23- Vandongen R. Peart WS. The inhibition of renin secretion by alpha-adrenergic stimulation in the isolated rat kidney. Clin Sci Mol Med. 1974; 47: 471-479.

24- Baumbach L, Leyssac PP. Studies on the mechanism of renin release from isolated superfused rat glomeruli: effects of calcium, calcium ionophore and lanthanum. J Physiol. 1977; 273: 745-764.

25- Yao C, Sakata D, Esaki Y, Li Y, Matsuoka T, Kuroiwa K, Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E(2)-EP4 signaling promotes immune inflammation through T(H)1 cell differentiation and T(H)17 cell expansion. Nat Med. 2009. [Epub ahead of print].

26- Friis UG, Stubbe J, Uhrenholt TR, Svenningsen P, Nüsing RM, Skott O, Jensen BL. Prostaglandin E2, EP2 and EP4 receptör activation mediates cAMP-dependent

hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289: 989-997.

27- Okahara T, Abe Y, İmanishi M, Yukimura T, Yamamoto K. Effect of calcium on prostaglandin E2 release in dogs. Am J Physiol. 1981; 241: F77-F84.

28- Peti-Peterdi J, Komlosi P, Fuson AL, Guan Y, Schneider A, Qi Z, Redha R, Rosivall L. Breyer MD, Bell PD. Luminal NACl delivery regulates basolateral PGE2 release from macula densa cells. J Clin İnvest. 2003; 112: 76-82.

29- Holick MF. Vitamin D. In Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross CA, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th edition. Baltimore: Williams & Williams, 1999: 329-345.

30- Kurtz A, Penner R. Angiotensin II induces oscillations of intracellular calcium and blocks anomalous inward rectifying potassium current in mouse renal juxtaglomerular cells. Proc Natl Acad Sci. 1989; 86: 3423-3427.

31- Andreas L, MD, Gundi T, MD, Bernhard Roth, MD, and Hannsjörg W. Seyberth, MD. Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. J Pediatr. 1992; 120: 546-554.

32- S. Katayama†, Y. Maruno, A. Itabashi, M. Inaba, S. Akabane, K. Tanaka, K. Tanaka, M. Shibuya, S. Kawazu, J. Ishii, R. Kusuhara, T. Wakabayashi ve Y. Kagawa. Effect of dietary calcium on renal prostaglandins. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1991; 42: 197-200.

33- Hasanoğlu A, Ercan Z.S, Buyan N, Memioğlu N, Hasanoğlu E. Parathormone, 1,25 dihydroxyvitamin D and prostaglandin E2 correlation in children with idiopathic hypercalciuria. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1997; 56: 235-237.

34- Ahmad A. Attallah . Lack of effect of verapamil on urinary prostaglandin E2 excretion in the rabbit. European Journal of Pharmacology. 1986; 132: 57-59.

35- Schweda f, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Physıology. 2007; 22: 310-319.

36- Klar J, Sigl M, Obermayer B, Schweda F, Kramer BK, Kurtz A. Calcium inhibits renin gene expression by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. Hypertension. 2005; 46: 1340-1346.

37- Skøtt O and Jensen BL. Celluler and renal control of renin secretion. Physiology and Pharmacology, University of Southern Denmark, Odense, Winslowparken 21, DK-5000 Odense C, Denmark E-mail:oskott@health.sdu.dk

38- Churchill PC. Cellüler mechanısms of renin release. Clin Exp Hypertens A. 1988; 10: 1189-1202.

39- Paul C. Churchill. Cellüler mechanısms of renin release. Clin. and exper. Hyper.-theory and practıce. 1988; 10: 1189-1202.

40- Grünberger C, Obermayer B, Klar J, Kurtz A, Schweda F. Calcium suppresses renin exocytosis by inhibition of calcium-dependent adenylate cyclases AC5 and AC6. Circulation Research. 2006; 99:1197-1206.

41- Kurtz A, Wagner C. Cellüler control of renin secretion-review. The journal of Experimental Biology 1999; 202: 219-225.

EK-1 Çalışma Formu

HİPOKALSEMİNİN PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ, SERUM ALDOSTERON VE İDRAR PGE2 DÜZEYLERİNE OLAN ETKİSİ

Olgu No:
Çalışmaya alınma tarihi:
Adı-Soyadı: Cinsiyeti: E------K Doğum tarihi: Takvim yaşı:
Adresi:
Tel:

Yaşadığı yer
a) Köy b) İlçe c) Şehir

Anne adı ve yaşı: **Baba adı ve yaşı:**

Annenin hamilelikte 1 haftada ortalama güneşlenme zamanı (h):

Hamilelik sırasında güneş gören yerler
a) Eller b) Bacaklar c) Kollar d) Ayaklar

Annenin giyim tarzı
a) Açık b) Başörtülü c) Çarşaflı

Anneye hamilelikte Ca verildi mi ? (E---H) Doz: Süre:

Anneye hamilelikte D vitamini verildi mi ? (E---H) Doz: Süre:

Anneye emzirme sırasında Ca verildi mi ? (E---H) Doz: Süre:

Anneye emzirme sırasında D vitamini verildi mi ? (E---H) Doz: Süre:

Çocuğun 1 haftada ortalama güneşlenme zamanı (h):

Çocuğun güneşlenirken güneş gören yerleri:
a) Eller b) Kollar c) Bacaklar d) Ayaklar

Anne sütü süresi: **İnek sütü başlama zamanı ve süresi:**

Hazır mama başlama zamanı ve süresi:

Çocuk D vitamini aldı mı: E------H Doz: Süre:

Tedavi öncesi tarih:				**Tedavi sonrası tarih:**			
Nabız:	TA:	Ateş:		Nabız:	TA:	Ateş:	
VA:	Boy:	BÇ:		VA:	Boy:	BÇ:	
Ca:	P:	ALP:	Mg:	Ca:	P:	ALP:	Mg:
Na:	K:	BUN:	Cr:	Na:	K:	BUN:	Cr:
25 OH vit. D:		PTH:		25 OH vit.D:		PTH:	
ALDOSTERON:				ALDOSTERON:			
P.RENİN:				P.RENİN:			
İD. PGE2:				İD. PGE2:			

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOKALSEMİNİN PLAZMA RENİN, SERUM ALDOSTERON VE İDRAR PGE2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Özlem ZİRAATÇI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :10.12.2003
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :16.06.2009
Uzmanlık Sınavı Tarihi :16.06.2009
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Hakan DÖNERAY
Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Behzat ÖZKAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Sedat KADANALI
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Haziran-2009
ERZURUM