

İDİOPATİK HİPERKALSIÜRİLİ ÇOCUKLARDA PARATHORMON, 1.25 DİHİDROKSİ VİTAMİN D DEĞERLERİNİN HİSTAMİN VE PROSTAGLANDİN E₂ İLE İLİŞKİSİ

PARATHORMON, 1.25 DIHYDROXY VİTAMİN D AND HISTAMİN,
PROSTAGLANDİN CORRELATION IN HYPERCALCIURIC CHILDREN

Dr.Alev HASANOĞLU, Dr.Nihal MEMİOĞLU, Dr.Sevim ERCAN*,
Dr.Necla BUYAN, Dr. Enver HASANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı - Hastalıkları ve Farmakoloji* Anabilim Dalları,
Ankara, Türkiye

Gazi Tıp Dergisi 3 : 213-217, 1992

ÖZET: Bu çalışmada idiopatik hiperkalsiüri olan 20 hasta ve 11 kontrol olgusunda kan- da kalsiyum, fosfor, parathormon, 1.25 dihidroksivitamin D histamin ve prostaglandin E₂, idrarda kalsiyum, fosfor, kreatinin, histamin ve prostaglandin E₂ çalışıldı. İdiopatik hiperkalsi- üri olgularda idrar prostaglandin E₂ değeri yüksek bulundu. Parathormon ve kan histamin düzeyleri arasında negatif, 1.25 dihidroksivita- min D ile kan prostaglandin E₂ düzeyleri ara- sında ise pozitif bir ilişki bulunarak bu ilişkinin prostaglandin E₂'nin böbrekte 1 α hidrosilaz enzimi aktive etmesine bağlı olabileceği düşü- nüldü.

Anahtar Kelimeler : İdiopatik Hiperkalsiü- ri, Histamin, Prostaglandin E₂.

SUMMARY: In this study, serum calcium, phosphorus, parathormon, 1.25 Dihydroxyvita- min D, histamin, prostaglandin E₂ and urinary calcium, phosphorus, creatinin, histamin and prostaglandin E₂ levels were determined in 20 patients with hypercalciuria and in 11 healthy children. Urinary prostaglandin E₂ values we- re higher than controls in hypercalciuric pati- ents. There was a negative correlation between parathormon and histamin levels. A positive correlation between serum 1.25 Dihydroxyvita- min D and prostaglandin E₂ in hypercalciuric patients suggests that one alpha hydroxylase enzyme activity in kidney is increased by pros- taglandin E₂.

Key Words: Idiopathic Hypercalciuria, Histamin, Prostaglandin E₂.

GİRİŞ

Hiperkalsiüri, idrarda 24 saatte 4 mg/kg'dan fazla kalsiyum atılımı şeklinde tanımlanır (Coe ve ark. 1979; Moore ve ark. 1978; Stapleton FB ve ark. 1982). Hiperkalsiüri hiperkalsemi ile birlikte bu- lunmuyor veya hastada hiperkalsiüri yapacak baş- ka bir neden yoksa idiopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılır. Yetişkinlerde oluşan böbrek taşlarının % 90'ı kalsiyum içermekte ve bunların ortalama %

30-40'ına idiopatik hiperkalsiüri neden olmaktadır. Çocuklarda ise böbrek taşı olgularındaki hiperkal- siüri prevalansı %7-53 arasında bulunmuştur (Mo- ore ve ark. 1978; Stapleton ve ark. 1982).

Hiperkalsiüri mekanizmalarını açıklayabilmek için, öncelikle kalsiyum metabolizmasının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Kalsiyum metabolizması incelendiğinde, D vitamini, parathormon (PTH) ve kalsitonin başta olmak üzere pekçok hormon, doku

hormonu ve enzimin rolü olduğu görülmektedir.

Renal prostaglandinin intrarenal hemodinamiğe ve tubuler elektrolit atılımına etkisi gösterilmiştir. Kalsiyum ve sodyumun renal kullanımları çok yakın ilişkili olduğundan, hiperkalsiürinin altında yatan mekanizmanın prostaglandinle ilişkili olma olasılığı da kuvvetlidir (Buck ve ark. 1983).

Bazı araştırmalarda simetidin parathormon salgısı üzerine etkisi saptanmış olup, halen histamin ile parathormon ve histamin ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişki üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Williams ve ark. 1981).

Bu çalışmada, çocukluk çağı idiyopatik hiperkalsiürisinde parathormon, D vitamini, prostaglandin ve histaminin etkileri ve birbirleri ile ilişkilerinin gösterilmesi amacı ile, idiyopatik hiperkalsiüri tanısı konulan hastalar ve sağlıklı çocukların idrar

Kanda Ca analizi Technican R-A 1000 otoanalizyer ile Technican marka kit kullanılarak, kan kreatinini Jaffe metodu ile çalışıldı (Bauer, 1974). Histamin bioassay yöntemi ile tayin edildi. Assay organı olarak kobay terminal ileumu kullanıldı. PGE₂ Vane tarafından tanımlanan bioassay metodu kullanılarak çalışıldı ve assay organı olarak sıçan mide fundusu kullanıldı (Vane, 1957). PTH düzeyi Medgenix firmasının PTH-IRMA kiti ile, serum 1.25 Dihydroxyvitamin D radioreseptör bağlama yöntemi ile tayin edildi (Eisrin ve ark. 1976). Bulguların istatistiksel değerlendirmeleri regresyon ve korelasyon analizleri ile yapıldı.

BULGULAR

Olguların yaş ve cins dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

	Olgu sayısı	Kız	%	Erkek	%	Yaş (Yıl) Ortalama
Idiyopatik						
Hiperkalsiüri grup	20	6	30	14	70	10.00
Kontrol grubu	17	6	35	11	65	9.61

Tablo-1: Olguların cinsiyetleri ve yaş ortalamaları.

ve eş zamanlı kanlarında histamin, prostaglandin E₂ değerleri ile serumlarında parathormon ve 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂ D) düzeylerinin tayin edilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği ve Pediatrik Nefroloji Ünitesine başvuran, yaşları 4 ile 15 arasında değişen ve hiperkalsiüri tesbit edilen 20 hasta ve 11 kontrol olguda yapıldı. Kontrol grubu aktif bir enfeksiyonu olmayan ve son 48 saatte analjezik, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç almamış çocuklardan seçildi.

Hastaların sabah aç iken ikinci idrarlarında UCa/UCr oranına bakıldı. Bu şekilde hiperkalsiüri tesbit edilmediği halde yakınmalarının özelliği olan hastaların 24 saatlik idrarları toplanarak idrar kalsiyumu mg/kg/gün cinsinden hesaplandı. Olgular 4 mg/kg/gün'den fazla idrar kalsiyumu mevcutsa hiperkalsiüri olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubu olguların kanlarında Ca, fosfor, alkalin fosfataz, BUN, sodyum, kreatinin, histamin, PGE₂, PTH, 1,25(OH)₂D, idrarlarında Ca, fosfor, kreatinin, sodyum, histamin, PGE₂ çalışıldı.

Yakınma ve öykülerinden hiperkalsiüri olma olasılığı düşünülen hastaların 24 saatlik idrarlarında 4 mg/kg/gün'den fazla idrar kalsiyum atılımı olan 20 hastanın 14'ünde U Ca/U Cr değerleri de hiperkalsiüriyi destekliyordu. Kontrol grubunu oluşturan 11 olgunun hepsinin U Ca/U Cr oranları 0,21'den düşük, 24 saatlik idrar Ca değerleri de normal sınırlarda idi. İki grubun idrar UCa/UCr ve 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri arasındaki değerleri arasındaki fark önemli idi (P < 0,001) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubu olguların sabah ikinci idrarlarındaki ve eş zamanlı alınmış kan örneklerindeki histamin değerleri Tablo 3'de gösterildi. Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol grubu olguların kan ve idrar histamin düzeyleri arasında bir fark bulunmadı (P>0,05).

İdiyopatik hiperkalsiüri ve kontrol grubu olguların sabah ikinci idrar ve eş zamanlı kanlarındaki PGE₂ miktarlarına bakıldığında hasta grubunun idrar PGE₂ değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0,05). Kan PGE₂ değerlerindeki fark ise önemli değildi (P>0,05) (Tablo 4).

Hiperkalsürlü Grub			Kontrol Grubu		
Sayı	UCa/UCr	İdrar Ca mg/kg/gün	Sayı	UCa/Ucr	İdrar Ca mg/kg/gün
20	0,24 ± 0.13	7.18 ± 2.43	11	0.09 ± 0.06	2.77 ± 1.19

Tablo-2: Olguların idrar kalsiyum değerleri.

	Hiperkalsüri Grubu (ng/ml) n:20	Kontrol Grubu (ng/ml) n:11	P
Kan	0.62 ± 0.08	0.51 ± 0.01	>0.05
İdrar	0.33 ± 0.05	0.35 ± 0.11	>0.05

Tablo-3: Olguların kan ve idrar histamin değerleri.

	Hiperkalsürlü Grub (ng/ml)	Kontrol Grubu (ng/ml)	P
Kan	13.38 ± 1.65	18.25 ± 7.88	> 0.05
İdrar	22.08 ± 5.43	9.9 ± 1.23	< 0.05

Tablo-4: Olguların kan ve idrar PGE₂ değerleri.

Tablo-5'de görüldüğü gibi PTH ve 1.25 (OH)₂ D düzeylerinde hasta ve kontrol grubu olgular arasında anlamlı bir fark bulunmadı (P > 0.05).

	Hiperkalsürlü Grub	Kontrol Grubu	P
PTH (pg/ml)	8.82 ± 1.25	8.62 ± 1.42	>0.05
1.25(OH) ₂ D (pg/ml)	61.8 ± 10.1	62.9 ± 8.3	>0.05

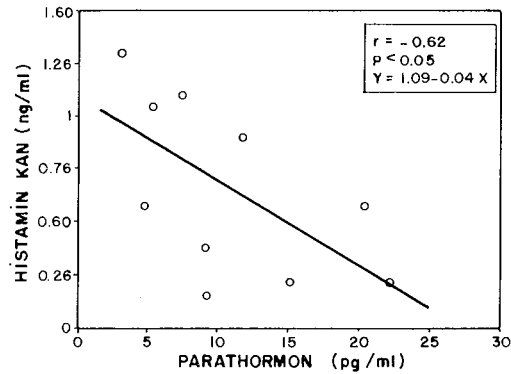
Tablo-5: Olguların PTH ve 1.25 (OH)₂ D değerleri.

Parathormon ve histaminin kandaki değerlerinin karşılaştırılmasında, aralarında negatif ilişki olduğu gözlemlendi (r=-0.62, P<0.05), (Şekil-1).

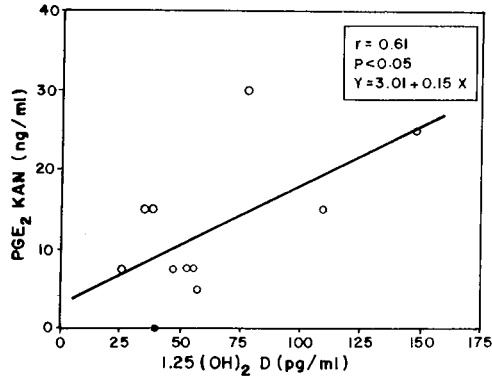
Kan ve idrar PGE₂ ile 1.25(OH)₂ D değerleri arasındaki ilişkilere bakıldığında, kan PGE₂ ile 1.25(OH)₂ D düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu görüldü (r=0.61, P<0.05), (Şekil-2). Kanda 1.25(OH)₂ D düzeyi yükseldikçe, kan PGE₂ değeri artmakta idi. İdrar PGE₂ ile 1.25 (OH)₂ ile 1.25(OH)₂D düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı (r=-0.17).

Aynı istatistiksel yöntemler ile kontrol hastaların histamin, PGE₂, PTH ve 1,25(OH)₂D değerleri de incelendi, ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA



Şekil - 1 : İdiopatik hiperkalsürlü olgularda parathormon ve kan histamin değerleri arasındaki ilişki.



Şekil - 2 : İdiopatik hiperkalsiüri olgularda 1,25 (OH)₂D ve kan PGE₂ değerleri arasındaki ilişki.

Hiperkalsiüri, idrarda 24 saatte 4 mg/kg'dan fazla kalsiyum bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Oluş mekanizmalarına göre hiperkalsiüri 1. Resorbtif, 2. Absorbtif, 3. Renal olmak üzere 3 grupta incelenir. Hiperkalsiüri yapacak herhangi bir neden mevcut değilse idiopatik hiperkalsiüri söz konusudur. Bu çalışmada değerlendirmeye alınan 20 olgu vital ve fizik inceleme bulguları, üriner sistem grafileri, kan ve idrardaki biyokimyasal değerleri normal ve idrar Ca atılımı günde 4 mg/kg'dan fazla bulunduğundan idiopatik hiperkalsiüri olarak kabul edildi.

H₂ reseptör aktivasyonlu histaminin doza bağımlı olarak parathormon sekresyonunu stimüle ettiği ve bu etkinin H₂ reseptör antagonisti olan sime-tidin ile bloke edilebileceği düşünülerek, hasta ve kontrol grupta kan ve idrarda histamin tayini yapıldı, ancak kontrol grubuna göre idiopatik hiperkalsiüri olgularda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 3).

İdiopatik hiperkalsiüride, histamin ve parathormon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkilidir. Bu nedenle histaminin parathormon sekresyonunu stimüle edip etmediğini araştırmak ve idiopatik hiperkalsiüri hastalarda sekonder hiperparatiroidizmin gelişip gelişmediğini göstermek amacıyla histamin yanında parathormon değerleri de çalışıldı. Çalışmanın sonucunda parathormon değerlerinde hasta ve kontrol olguları arasında farklılık saptanamadı. Bu sonuçlar idiopatik hiperkalsiüride parathormon ve histamin değerlerinin rolü olmadığını görüşünü telkin etmektedir.

Parathormon ve kan histamin düzeyleri istatis-

tiksel olarak değerlendirildiğinde, aralarında negatif ilişki olduğu görüldü. Histamin H₂ reseptör aracılığı ile parathormon salınımını artırdığı bilinmektedir (McIntyre, 1973; Palmer ve ark. 1980; Sherwood ve ark. 1980; Williams ve ark. 1981). Parathormon salınımını arttırdığında histamin düzeyi azalmaktadır. Bu azalma, histamin sentezini sağlayan histidin dekarboksilaz enziminin artan parathormon ile inhibisyonuna veya histamin metabolizmasının artmasına bağlı olabilir. Parathormon artması sonucu kan kalsiyum düzeyi yükselmektedir. Kalsiyum artışı ise, mast hücrelerinden histamin salınımını azaltırken, diğer taraftan sentezde ve metabolizmada rol oynayan enzimleride etkileyebilir. Çalışmada gerek histidin, gerekse histamin metabolizmasının son ürünü olan imidazol asetik asit düzeyleri ölçülmediğinden hangi mekanizmanın etken olduğunu söylemek zordur.

Renal prostaglandinin intrarenal hemodinamiğe ve tubuler elektrolit atılımına etki ettiği iyi bilinmektedir. Kalsiyum ve sodyumun renal kullanımları yakın ilişkili olduğundan, idiopatik hiperkalsiüride prostaglandinlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Renal tubuslar için model olarak kabul edilen kurbağa derisinde, prostaglandinlerin kalsiyum, sodyum ve su transportuna etkileri gösterilmiştir (Lote ve ark. 1974). Daha sonra yapılan araştırmalarda prostaglandin E₂'nin renal kalsiyum atılımını etkilediği ve prostaglandin sentez inhibisyonu ile idrarla kalsiyum kaybında azalma olduğu gösterilmiştir (Buck ve ark. 1981; Buck ve ark. 1983; Rocco ve ark. 1985; Roche ve ark. 1988). Bu bilgilerin ışığında, çalışmada idiopatik hiperkalsiüri çocuklarda kan ve idrar prostaglandin E₂ aktivitesinin ölçülmesi amaçlandı. Çalışma sonucunda, idiopatik hiperkalsiüri çocuklarda prostaglandin E benzeri aktivite, idrarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu, Roche ve arkadaşlarının bulguları ile uyum göstermekte idi (Roche ve ark.1988).

Prostaglandin E₂'nin kuvvetli diüretik ve natriüretik etkileri dikkate alındığında, prostaglandin aktivitesi ile idrarla kalsiyum atılımının etkilenebileceğini gözden uzak tutmamak gerekmektedir. Prostaglandin sentez inhibitörlerinin oral yoldan verilmesiyle, idiopatik hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum atılımının azaldığının bildirilmesi de, hiperkalsiürisi olan hastalarda tekrarlayan taş oluşumunu azaltmak amacı ile prostaglandin sentezini inhibe etmenin yararlı olabileceği görüşünü telkin

etmektedir (Buck ve ark.1981; Buck ve ark. 1983; Rocco ve ark. 1985).

İdiopatik hiperkalsiüri ve kontrol grubu hastaların 1,25(OH)₂ D ve PTH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı.Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. İdiopatik hiperkalsiürde D vitamini düzeyinin arttığını savunanlar yanında, düzeyinin normal sınırlarda olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (Coe ve ark. 1982; Shen ve ark. 1977). D vitamininin absorbtif hiperkalsiürde yüksek olduğu görüşünü savunan araştırmacılar, bu yüksekliğin hastalardaki düşük serum fosfor düzeyine sekonder gelişebileceğini belirtmektedirler.Bu çalışmada, idiyopatik hiperkalsiüri tüm hastalarda kan fosfor ve 1,25 (OH)₂ D miktarı normal sınırlar içerisinde bulunduğundan,idiopatik hiperkalsiürde D vitamini düzeyinin rolü olmadığı kanısına varıldı.Bu durum, idiyopatik hiperkalsiüriyi renal ve absorbtif tip olarak ikiye ayırma konusunun yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

İstatistiksel çalışmalarda, 1,25(OH)₂D ile idrar prostaglandin E₂ değerleri arasında korelasyon görülmezken, 1,25(OH)₂D ile kan prostaglandin E₂ değerleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Serum 1,25(OH)₂D ve serum prostaglandin E₂ değerleri arasındaki pozitif ilişki daha önce yapılmış bir çalışmada da gösterilmiştir (McIntyre, 1973). Prostaglandin E₂'nin böbrekte 1 α hidroksilaz enzimini aktive ettiği bilindiğinden,bu iki madde arasındaki pozitif ilişki beklenen bir durumdur. Bir çalışmada hidroklorotiazid verildikten sonra da bu ilişkinin devam ettiği gösterilmiştir (Calo ve ark. 1990).

Bu bilgiler ışığında idiyopatik hiperkalsiüri fizyopatolojisini yeniden gözden geçirmek; fizyopatolojinin açıklığa kavuşması ve tedavi yönünden büyük yararlar sağlayacaktır.

Yazışma Adres :

Dr.Alev HASANOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 65 65 / 225

KAYNAKLAR

1. Bauer JD : Textbook of clinical laboratory methods. The C.V. mosby co saint louis. 1974, pp. 413-414
2. Buck AC, Sampson WF, Lote CJ, Blacklock NJ : The influence of renal prostaglandins on glomerular filtration rate (GFR) and calcium excretion in urolithiasis, Br J Urol 53 : 485-491, 1981
3. Buck AC, Lote CS, Sampson WF : The influence of renal prostaglandin on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. J Urol 129 : 421-426, 1983
4. Calo L, Cantaro S, Marchini F : Is hydrochlorothiazide - Induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E₂ synthesis ? Clin Sci 78 : 321-325, 1990
5. Coe FL, Parks IH, Moore ES : Familial idiopathic hypercalciuria. N Eng J Med 300 : 337-340, 1979
6. Coe FL, Favus MJ, Crockett T : Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 (OH)₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. Am J Med 72 : 25-32, 1982
7. Eisman JA, Hamstra AJ, Kream BE, DeLuca NF : A sensitive, precise and convenient method for the determination of 1,25 dihydroxyvitamin D in human plasma. Arch Biochem Biophys 176 : 235-243, 1976
8. Lote CJ, Rider JB, Thomas S : The effect of prostaglandin E₁ on the short circuit current and sodium, potassium, chloride and calcium movements across isolated frog skin. Pflugers Arch 352 : 145-153, 1974
9. McIntyre FC : Histamine release by antigens - antibody reactions. In Schater M (ed) : International Encyclopedia of pharmacology and therapeutics (Vol 1) Section 74 Pergamon press Ltd, oxford. 1973, pp. 45-99
10. Moore ES, Coe FI, Mann B, Favus MJ : Idiopathic hypercalciuria in children : Prevalance and metabolic characteristics. J Pediatr 92 : 906-910, 1978
11. Palmer FJ, Sawyers TM, Wierzbinski SJ : Cimetidine and parathyroidism. N Eng J Med 302 : 692, 1980
12. Rocco VK, Sakhace K, Pak CYC, Brater C : Lack of effect of prostaglandin inhibition on calcium excretion in normal volunteers. J Urol 133 : 1093-1094, 1985
13. Roche CH, Rodriguez B, Herrera J, Parra G : Increased urinary excretion of prostaglandin E in patient with hypercalciuria Clin Sci 75 : 581-587, 1988
14. Shen FH, Baylink DJ, Nielsen RL : Increased serum 1,25 dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. J Lab Clin Med 90 : 955-962, 1977
15. Sherwood JK, Achroyd FW, Garcia M : Effect of cimetidine on circulating parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. The Lancet 22 : 616-619, 1980
16. Stapleton FB, Noe NN, Roy S, Jerkins G : Hypercalciuria in children with urolithiazis Am J Dis Child 136 : 675-680, 1982
17. Vane JR : A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine Br J Pharmacol 12 : 334-337, 1957
18. Williams GA, Longley RS, Bowser EN : Parathyroid secretion in normal man and in primary hyperparathyroidism : Role of histamin H₂ receptors. J Clin Endocrinol Metab 52 : 122-127, 1981