





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجهٔ دکترای حرفه‌ای در رشتهٔ پزشکی

عنوان :

بررسی میزان شیوع هایپرکلسیوری در کودکان دختر (۱۲-۵ سال) مبتلا به مئانه

هایپرکتیو مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱

استاد راهنما :

دکتر پارسا یوسفی (فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشیار دانشگاه)

دکتر محمد رفیعی (دکترای آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه)

استاد مشاور :

دکتر حسن طاهر احمدی (متخصص کودکان، استادیار دانشگاه)

نگارش و پژوهش :

عاطفه عظیمی نژاد

سال تحصیلی ۹۳-۱۳۹۲

چکیده فارسی

عنوان: بررسی میزان شیوع هایپرکلسیوری در کودکان دختر (۵-۱۲ سال) مبتلا به مثنایه هایپراکتیو

مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱

استاد راهنما: دکتر پارسا یوسفی، فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشیار دانشگاه

دکتر محمد رفیعی، دکترای آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه

استاد مشاور: دکتر حسن طاهر احمدی، استادیار دانشگاه

نگارش و پژوهش: عاطفه عظیمی نژاد

مقدمه: مثنایه هایپراکتیو در کودکان مبتلا به مثنایه هایپراکتیو علائم به صورت تیپیک با فوریت دفع ادرار و بی‌اختیاری ادرار بروز می‌کند. گاهی دختران برای جلوگیری از بی‌اختیاری ادرار حالت چمباتمه زدن روی پاهایشان را به خود می‌گیرند، مثنایه در این کودکان کوچکتر و قویتر از حالت نرمال است. اجتناب از دفع ادرار یک اختلال شایع ادرار کردن است و معمولاً مرتبط با عفونت ادراری است. کودکان مبتلا اغلب دخترانی هستند که تنها دو بار در روز یعنی کمتر از حالت طبیعی که ۷-۴ بار است ادرار می‌کنند. به دنبال احتباس طولانی و دیستانسین شدید مثنایه، رشد باکتریال در مثنایه رخ داده و باعث UTI مکرر می‌شود.

روش کار: تمامی بیمارانی که با تابلوی مثنایه هایپراکتیو به بیمارستان امیرکبیر اراک مراجعه نمودند و همزمان کودکانی که به علت بررسی آزمایشگاهی و بدون بیماری خاصی مراجعه نموده بودند تحت مطالعه قرار گرفتند. از این دو گروه نمونه ادرار جهت بررسی Ca و Cr گرفته شد. در

تمامی بیماران در صورت وجود عفونت ادراری از مطالعه حذف شدند. نتایج بدست آمده وارد نرم افزار آماری SPSS شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: شیوع هایپرکلسیوری در گروه مثانه نرمال ۲۲/۶٪ و در گروه بیمار ۴۲/۹٪ بود. از ۱۳۳ فرد سالم مورد بررسی ۳۰ نفر (۲۲/۶٪) مبتلا به هایپرکلسیوری بودند و از ۱۳۳ فرد بیمار مورد بررسی ۵۷ نفر (۴۲/۹٪) مبتلا به هایپرکلسیوری بوده‌اند. با استفاده از آزمون Chi-square توزیع هایپرکلسیوری در دو گروه سالم و بیمار همگن نمی‌باشد (P value = ۰/۰۰۱).

میانگین نسبت کلسیم به کراتینین در گروه سالم $0/55694 \pm 2/384330$ و در گروه مبتلا $0/56714 \pm 2/186552$ بوده است و اختلاف آماری معناداری بین میانگین نسبت کلسیم به کراتینین در دو گروه وجود ندارد (P value = ۰/۹۷۶).

با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک ارتباط معناداری بین دو گروه و ایجاد هایپرکلسیوری وجود دارد و شانس ایجاد هایپرکلسیوری در گروه بیمار ۲/۵۸ برابر گروه سالم می‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر هایپرکلسیوری وجود دارد و هایپرکلسی اوری به عنوان علتی برای مثانه هایپراکتیو می‌باشد و شیوع بالای هایپرکلسی اوری در این بیماران نشان داد که با درمان هایپرکلسی اوری در درمان مثانه هایپراکتیو میتوانیم مؤثر باشیم.

کلمات کلیدی: هایپرکلسیوری ، مثانه هایپراکتیو ، کودکان

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : مقدمه
۲	۱-۱- بیان مسئله.....
۴	۲-۱- کلیات.....
۴	۱-۲-۱- کلسیم.....
۴	۱-۱-۲-۱- کلسیم بدن.....
۵	۲-۱-۲-۱- تنظیم کلسیم.....
۹	۱-۲-۳-۱- شرایط پاتوفیزیولوژیک.....
۹	۱-۲-۴-۱- ارتباط کلسیم تام و یونیزه، با غلظت پروتئین‌ها.....
۱۰	۱-۲-۵-۱- روشهای آزمایشگاهی سنجش کلسیم.....
۱۱	۱-۲-۶-۱- فیزیولوژی.....
۱۳	۱-۲-۲-۱- ویتامین D.....
۱۶	۱-۲-۳-۱- هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک.....
۱۷	۱-۲-۴-۱- متابولیسم کلسیم و فسفر.....
۱۸	۱-۲-۴-۱- کلسیم.....
۱۹	۱-۲-۴-۲- هورمون پاراتیروئید و ویتامین D.....
۲۰	۱-۲-۵-۱- اختلالات ادرار کردن.....
۲۰	۱-۲-۵-۱- علت.....
۲۰	۱-۲-۵-۲- تظاهرات بالینی.....

فهرست مطالب

- ۲۱-۲-۵-۳- مطالعات تشخیصی..... ۲۱
- ۲۱-۲-۵-۴- درمان..... ۲۱
- ۲۲-۲-۵-۵- مثنانہ ناپایدار (بیش فعال) کودکان..... ۲۲
- ۲۳-۲-۵-۶- مثنانہ نروژنیک غیر نروژنیک (سندرم هایمنن)..... ۲۳
- ۲۴-۲-۵-۷- دفعات کم ادرار کردن..... ۲۴
- ۲۴-۲-۵-۸- ادرار کردن واژینال..... ۲۴
- ۲۵-۲-۵-۹- سایر علل بی اختیاری ادرار در کودکان..... ۲۵
- ۲۶-۲-۵-۱۰- اختلالات ادرار کردن بدون بی اختیاری..... ۲۶
- ۳-۱- اهداف..... ۲۷
- ۳-۱-۱- هدف اصلی..... ۲۷
- ۳-۱-۲- اهداف ویژه..... ۲۷
- ۳-۱-۳- اهداف کاربردی..... ۲۷
- ۴-۱- سوالات و فرضیات..... ۲۸
- ۴-۱-۱- سوالات..... ۲۸
- ۴-۱-۲- فرضیه..... ۲۸

فصل دوم: بررسی متون

- ۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده..... ۳۰

فصل سوم: مواد و روش کار

- ۱-۳- جامعه مورد آزمون، حجم نمونه و روش نمونه گیری..... ۳۳

فهرست مطالب

۳۳	۲-۳- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات
۳۳	۳-۳- روش و تکنیک کار
۳۴	۴-۳- تعریف متغیرها
۳۴	۵-۳- ملاحظات اخلاقی
۳۴	۶-۳- خطاهای تصادفی و سیستماتیک و روش حل آن ها

فصل چهارم : یافته‌ها

۳۶	۱-۴- نتایج
----	------------------

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۴۲	۱-۵- بحث و نتیجه گیری
----	-----------------------------

فهرست جداول

صفحه	عنوان
جدول ۴-۱ : توزیع فراوانی شیوع هایپرکلسیوری در کودکان دختر (۵-۱۲ سال) مبتلا و غیر مبتلا به مثانه هایپراکتیو مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱.....	۳۷
جدول ۴-۲ : میانگین و انحراف معیار کلسیم در کودکان دختر (۵-۱۲ سال) مبتلا و غیر مبتلا به مثانه هایپراکتیو مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱.....	۳۸
جدول ۴-۳ : میانگین و انحراف معیار کراتینین در کودکان دختر (۵-۱۲ سال) مبتلا و غیر مبتلا به مثانه هایپراکتیو مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱.....	۳۹
جدول ۴-۴ : مقایسه میانگین و انحراف معیار کلسیم به کراتینین در کودکان دختر (۵-۱۲ سال) مبتلا و غیر مبتلا به مثانه هایپراکتیو مراجعه کننده به درمانگاه امیرکبیر در سالهای ۹۲-۱۳۹۱.....	۴۰

فصل اول

مقدمه

۱-۱- بیان مسئله

مثانه هایپراکتیو در کودکان مبتلا به مثانه هایپراکتیو علائم به صورت تیبیک با فوریت دفع ادرار و بی اختیاری ادرار بروز می کند. گاهی دختران برای جلوگیری از بی اختیاری ادرار حالت چمباتمه زدن روی پاهایشان را به خود می گیرند، مثانه در این کودکان کوچکتر و قویتر از حالت نرمال است.

تقریباً ۲۵٪ کودکان با ناکچوری علائمی از مثانه هایپراکتیو هم دارند، تعداد زیادی از بچه ها بیان می کنند تا قبل از بی اختیار شدن احساس دفع نمی کنند.

در دختران سابقه ای از UTI مکرر شایع است اما بی اختیاری ادرار ممکن است مدت زیادی بعد از عفونت ادرار ادامه داشته باشد، البته مشخص نیست که در این کودکان voiding dysfunction عارضه UTI است یا خودش علتی برای UTI مکرر. در دختران در سیستم یورترولوگرافی گاهی دیلاته شدن یورترا و تنگ شدن گردن مثانه یا هایپرتروفی شدن جداره مثانه دیده می شود.

مثانه هایپراکتیو تقریباً همیشه بهبود میابد ولی زمان بهبودش خیلی متفاوت است و گاهی تا دوران جوانی هم طول می کشد.

درمان اولیه تعیین زمان ادرار کردن است، هر ۱/۵-۲ ساعت. درمان یبوست و UTI خیلی مهم است، درمان دیگر بیوفیدبک است، ورزش های کف لگن (Kegel exercises) هم مفید است

زیرا مدارکی وجود دارد که انجام روزانه این ورزش ها می تواند انقباضات مثانه را کم یا محدود کند.

درمان با آنتی کولینرژیک ها شامل (oxybutynin chloride, hyoscyamine, tolterodine) فعالیت مثانه را کم می کند و درمان با بلاک کننده های آلفا آدرنرژیک مانند (trazosin, doxazosine) می توانند به ریلکس شدن گردن مثانه کمک کنند. (۱۹)

هایپرکلسی اوری ایدیوپاتیک هایپرکلسی اوری ممکن است به صورت AD به ارث برسد، می تواند به صورت هماچوری آشکار، هماچوری میکروسکوپی پایدار، دیزوری یا درد شکم ظاهر کند، همچنین می تواند همراه اختلالاتی مثل : هایپاراتیروئیدیسم، مسمومیت با Vit D و سارکوئیدوز باشد یا با سندرم کوشینگ، مصرف کورتیکواستروئید، توبولار اسیدوز یا سندرم باتر همراهی داشته باشد. مکانیسم دقیق این که هایپرکلسی اوری علت هماچوری یا دیزوری است نامشخص است.

اجتناب از ادرار کردن یا infrequent voiding یکی از مشکلات مراجعه کنندگان به متخصصین اطفال است که فاکتورهای متعدد مثل کاهش ظرفیت عملکردی مثانه، مسائل اندوکراین و بیماریهای عصبی با آن مرتبط است (۱).

اجتناب از دفع ادرار یک اختلال شایع ادرار کردن است و معمولاً مرتبط با عفونت ادراری است. کودکان مبتلا اغلب دخترانی هستند که تنها دو بار در روز یعنی کمتر از حالت طبیعی که ۷-۴ بار است ادرار می کنند. به دنبال احتباس طولانی و دیستانسیون شدید مثانه، رشد باکتریال در مثانه رخ داده و باعث UTI مکرر می شود. برخی از کودکان دچار یبوست نیز هستند، برخی نیز دوره هایی از بی اختیاری به علت سرریز شدن ادرار یا فوریت ادراری دارند که عامل آن اختلال رفتاری است. در سن ۴-۲ سالگی کودکان از نظر تکاملی آماده یادگیری آموزش توالی هستند. برای رسیدن به کنترل آگاهانه چندین عامل باید داشته باشند. ۱. آگاهی از پرشدن مثانه ۲.

مه‌ار کورتیکال انقباضات رفلکسی م‌انه ۳. توانایی انقباض آگاهانه اسفنکتر خارجی م‌انه ۴. رشد نرمال م‌انه ۵. تشویق کودک برای خشک ماندن (۲۱)

دفع بیش از ۴ mg/kg کلسیم در ادرار ۲۴ ساعته یا نسبت ca/cr ادرار رندوم بیش از ۰/۲ را هایپرکلسیوری می‌گویند و با توجه به احتمال هایپرکلسی اوری به عنوان علتی برای م‌انه هایپراکتیو و در صورت شیوع بالای هایپرکلسی اوری در این بیماران ، با درمان هایپرکلسی اوری در درمان علائم فوق می‌توانیم مؤثر باشیم.

۱-۲-۲- کلیات

۱-۲-۱- کلسیم

از عناصر معدنی عمده بدن است که به مقدار قابل توجهی افراد بالغ یافت می‌گردد که ۹۸٪ آن به صورت هیدروکسی آپاتیت در استخوان جای داشته که نیمی از آن در مایعات خارج سلولی و نیم دیگر در سایر بافتهای بدن از جمله عضلات انتشار دارد.

۱-۱-۲-۱- کلسیم بدن

در تمام مراحل زندگی، ۹۹٪ از کلسیم بدن در استخوان قرار دارد. از آنجایی که تراکم ماده معدنی در استخوانهای نوزادان نسبت به بالغین کمتر می‌باشد، لذا محتویات کلسیم بدن نوزادان و بالغین بسیار متفاوت است. بدن نوزادان محتوی ۴۰۰ meq کلسیم به ازای هر کیلوگرم وزن و بالغین ۹۵۰ mEq کلسیم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است (۴).

در شرایط طبیعی، مخزن خارج سلولی کلسیم به طرز چشمگیری ثابت می‌ماند. علی‌رغم آنکه تبادل نسبتاً آزادانه‌ای با منبع عظیم آن در استخوان وجود دارد غلظت کلسیم سرم نیز در محدوده نسبتاً ثابتی حفظ می‌شود و مقدار متوسط آن (۱۰ mg/dL ، ۲/۵ mM/L) است. حدود

۰/۴۰٪ از کلسیم سرم متصل به پروتئین و ۰/۶۰٪ باقیمانده قابل عبور از صافی گلومرولها می‌باشد. از آنجایی که ۱ گرم آلبومین به ۰/۸ میلی‌گرم کلسیم و ۱ گرم گلبولین فقط به ۰/۱۶ میلی‌گرم کلسیم متصل می‌شود، لذا ۹۰-۸۰٪ از کلسیم متصل به پروتئین‌ها، به آلبومین متصل است و کاهش غلظت آلبومین سرم منجر به کاهش میزان کلی کلسیم سرم می‌شود. ۰/۱۴٪ از کلسیم قابل عبور از صافی گلومرولها با آنیونهای مثل فسفات و سیترات ترکیب می‌شود و ۰/۴۶٪ باقیمانده آن (mM/L یا ۴/۸mg/dL) به شکل یون کلسیم آزاد است (۴).

کلسیم یونیزه با کلسیم متصل به پروتئین در تعادل می‌باشد. تغییر در فعالیت یون هیدروژن پلاسما، درصد کلسیم یونیزه را تغییر می‌دهد. به عنوان مثال، تغییر pH به میزان ۰/۱ واحد، غلظت کلسیم یونیزه را ۰/۱۰٪ تغییر می‌دهد. اسیدوز، نسبت کلسیم یونیزه را افزایش می‌دهد و آلکالوز موجب کاهش آن خواهد شد. فرم یونیزه کلسیم از نظر فیزیولوژیک اهمیت بیشتری دارد. یون کلسیم در بسیاری از روندهای اساسی بیولوژیک، نقش مهمی به عهده دارد. مثالهایی از این روندها شامل تشکیل استخوان، تقسیم و رشد سلول، انعقاد، شروع پاسخ سلولی به دنبال تماس با هورمون، شروع پاسخ سلولی به صورت انقباض عضلانی و آزاد شدن نوروترانسمیترها در پی تماس با تحرک الکتریکی می‌باشد. غلظت یون کلسیم را می‌توان اندازه گرفت اما برای مقاصد بالینی، در صورتی که وضعیت اسید باز بیمار مشخص باشد، می‌توان آن را با تقریب قابل قبولی تخمین زد. به این منظور همچنین باید در نظر گرفت که هر ۱gr/dl کاهش غلظت آلبومین سرم، باعث کاهش کلسیم کل و یونیزه سرم به میزان ۱mg/dl می‌شود (۴).

۱-۲-۱-۲- تنظیم کلسیم

هموستاز کلسیم توسط سیستم پیچیده‌ای تنظیم می‌شود که شامل جذب روده‌ای، دفع کلیوی و تنظیم هورمونی این روندها است. دو متغیر مهم یعنی کلسیم کل بدن و توزیع کلسیم بین

استخوان و محیط خارج سلولی، هموستاز کلسیم را حفظ می‌کنند. کلسیم کل بدن عمدتاً توسط مقدار کلسیم جذب شده در روده و مقدار کلسیم دفع شده از طریق کلیه‌ها و توزیع کلسیم نیز عمدتاً توسط تعادل تنظیم هورمونی تعیین می‌شوند.

محتوای کلسیم بدن عمدتاً به وسیله جذب روده‌ای کلسیم تنظیم می‌شود. مقدار کلسیم توصیه شده در رژیم غذایی روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم در ۶ ماه اول زندگی، ۵۴۰ میلی‌گرم در ۶ ماه دوم، ۸۰۰ میلی‌گرم در سنین ۱۰-۱ سالگی و ۱۲۰۰ میلی‌گرم در سنین ۱۸-۱۱ سالگی است.

محصولات لبنی مهمترین منبع غذایی کلسیم هستند. کلسیم موجود در غذا در طول روده کوچک جذب می‌شود. قسمت اعظم جذب، در دوازدهه و ابتدای ژژنوم صورت می‌گیرد. برای این منظور یک مکانیسم انتقال فعال وابسته به ناقل وجود دارد که محرک آن او ۲۵- دی هیدروکسی باعث تحریک آزاد شدن هورمون پاراتیروئید (PTH) شود. PTH به نوبه خود تبدیل کلوی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D₃ به شکل فعالتر آن یعنی او ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D₃ را افزایش می‌دهد.

در کودکان در حال رشد و زنان حامله‌ای که کلسیم کافی دریافت نمی‌کنند و همینطور در شرایطی که ذخایر کلسیم بدن تحلیل رفته است، کارایی جذب روده‌ای کلسیم موجود در غذا افزایش می‌یابد. مکانیسم‌های مسئول این تطابق‌ها شناخته نشده‌اند. تجویز ویتامین D و PTH نیز جذب کلسیم را افزایش می‌دهد. PTH احتمالاً از طریق تأثیر بر روی متابولیسم ویتامین D عمل می‌کند.

در سارکوئیدوز، کارسینوماتوز و میلوم مولتیپل، جذب کلسیم افزایش می‌یابد و لذا هیپرکلسمی بروز می‌کند. وجود فیتات، اگزالات و سترات در دستگاه گوارش، جذب کلسیم را کاهش می‌دهد چون همه این مواد با کلسیم موجود در رژیم غذایی ترکیب می‌شوند. افزایش حرکات معده، کاهش طول روده و تحلیل ذخایر پروتئینی بدن نیز جذب کلسیم را کاهش

می‌دهند. تحلیل ذخایر پروتئینی، احتمالاً باعث کاهش پروتئین متصل شونده به کلسیم در مخاط روده می‌شود. مقداری کلسیم توسط روده‌ها به داخل مجرای روده ترشح می‌شود اما این روند احتمالاً اثر تنظیم‌کنندگی ندارد (۴).

برای حفظ تعادل کلی کلسیم، دفع کلیوی کلسیم یا مقدار جذب روده‌ای برابری می‌کند. کلسیم غیر متصل به پروتئین پلاسما (یعنی کلسیمی که قابل انتشار و قابل عبور از صافی گلومرولی است) در گلومرول فیلتر می‌شود معمولاً حدود ۹۹٪ از این کلسیم فیلتر شده، توسط لوله‌ها باز جذب می‌گردد. انتقال کلسیم یونیزه، آسانتر از انتقال شکل مرکب آن است. بازجذب در سراسر طول نفرون اتفاق می‌افتد. احتمالاً کلسیمی که در توبول پروگسیمال (۵۵-۵۰٪) و قوس هنله (۳۰-۲۰٪) بازجذب می‌شود با میزان بازجذب سدیم برابر است.

عواملی که روی انتقال یکی از این کاتیونها تأثیر می‌گذارند، بر دیگری هم تأثیر خواهند گذاشت. انتقال کلسیم در توبول پیچ خورده دیستال (۱۵-۱۰٪) و مجاری جمع‌کننده (۸-۲٪) می‌تواند از انتقال سدیم مستقل باشد. این قسمتها احتمالاً محل استقرار مکانیسم‌هایی هستند که به طور خاص عمل کلسیوریک دارند. به عنوان مثال دیپورتیک‌های تیازیدی بازجذب توبولی سدیم را کاهش می‌دهند و باعث ناتریوز می‌شوند، اما اگر به طور مزمین تجویز شوند بازجذب کلسیم را افزایش و دفع ادراری کلسیم را کاهش می‌دهند. بازجذب کلسیم در توبول دیستال، به خصوص توسط $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ویتامین D_3 تحریک می‌شود.

مهمترین هورمونی که دفع کلیوی کلسیم را تنظیم می‌کند، PTH است. PTH بازجذب کلسیم از طریق بازوی ضخیم صعودی قوس هنله و لوله دیستال را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. با افزایش PTH کلسیم ادرار کاهش می‌یابد و با کاهش PTH، این وضعیت بر عکس می‌شود. کاهش حجم مایع خارج سلولی و آلكالوز متابولیک نیز بازجذب توبولی کلسیم را تحریک می‌کنند و دفع ادراری کلسیم را کاهش می‌دهند.

بسیاری از مکانیسم‌های غیر اختصاصی نیز دفع ادراری کلسیم را افزایش می‌دهند. این مکانیسم‌ها شامل افزایش حجم مایع خارج سلولی، تجویز دیورتیک‌های اسموتیک، فوروسماید، هورمون رشد، هورمون تیروئید و گلوکاکون، اسیدوز متابولیک، ناشتا ماندن به مدت طولانی و افزایش میزان فسفات سرم می‌باشند.

دفع کلسیم یک ریتم روزانه دارد و در وسط روز به اوج خود می‌رسد. تغییر در میزان کلسیم رژیم غذایی، موجب بروز تغییرات ناچیزی در دفع ادراری کلسیم می‌شود که احتمالاً نشان دهنده پیدایش تطبیق در جذب روده‌ای کلسیم است. فقدان فعالیت بدنی موجب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود و اگر به طول بینجامد، ممکن است باعث تشکیل سنگ‌های کلیوی گردد.

تعادل بین رسوب کلسیم در استخوان و برداشت آن عمده‌ترین تعیین کننده غلظت کلسیم یونیزه خون است. توزیع کلسیم، بین استخوان و مایع خارج سلولی، توسط تنظیم هورمونی تعیین می‌شود. PTH و $1,25-(OH)_2D_3$ دی هیدروکسی ویتامین D_3 کلسیم پلاسما را افزایش می‌دهند. هایپرکلسمی و یا افزایش فسفر پلاسما، هر دو می‌توانند باعث تحریک آزاد سازی PTH شوند. PTH با تحریک آزاد سازی کلسیم از استخوان یا با تحریک تولید $1,25-(OH)_2D_3$ دی هیدروکسی ویتامین D_3 ، کلسیم پلاسما را افزایش می‌دهد. $1,25-(OH)_2D_3$ دی هیدروکسی ویتامین D_3 ، جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد و آزاد سازی کلسیم از استخوان را نیز تحریک می‌کند. PTH بازجذب کلیوی کلسیم را نیز افزایش می‌دهد. تیروکلسیتونین که در سلول‌ها پارافولیکولار غده تیروئید تولید می‌شود، در پاسخ به هایپرکلسمی آزاد می‌گردد. عمل اصلی تیروکلسیتونین، کاهش کلسیم پلاسما به وسیله منع جذب استخوانی است. این هورمون دفع ادراری کلسیم را نیز افزایش می‌دهد (۴).

تیروکلسیتونین که در سلولها پارافولیکولار غده تیروئید تولید می‌شود در پاسخ به هیپرکلسمی آزاد می‌گردد. عمل اصلی تیروکلسیتونین، کاهش کلسیم پلاسما به وسیله منع جذب استخوانی است. این هورمون دفع ادراری کلسیم را نیز افزایش می‌دهد.

pH پلاسما، غلظت کلسیم یونیزه پلاسما را تغییر می‌دهد. همچنین به میزان کمتری بر روی جذب کلسیم از مایعات تبولی کلیه و از روده نیز تأثیر می‌گذارد. ممکن است که غلظت سرمی سدیم و پتاسیم در تعادل بین رسوب و برداشت کلسیم از استخوان نقش داشته باشد و لذا گاهی اوقات درمان هیپرناترمی با مایعات حاوی پتاسیم کم، منجر به پیدایش هایپرکلسمی می‌شود(۴).

۱-۲-۱-۳- شرایط پاتوفیزیولوژیک

هایپرکلسمی علامتدار ممکن است به علت پایین بودن غلظت کلسیم یونیزه در پی کمبود ویتامین D باشد. علل کمبود ویتامین D شامل کمبود آن در رژیم غذایی و سوء جذب یا متابولیسم غیر طبیعی ویتامین D می‌باشد. هایپرکلسمی می‌تواند به علت هایپرپاراتیروئیدیسم سودوهایپرپاراتیروئیدیسم، هیپر فسفاتمی، کمبود منیزیم و پانکراتیک حاد نیز ایجاد شود. از آنجایی که اسیدوز، کلسیم یونیزه را افزایش و آلكالوز آن را کاهش می‌دهد، هایپرکلسمی علامتدار می‌تواند نتیجه آلكالوز یا اصلاح سریع یا بیش از حد اسیدوز باشد(۵).

۱-۲-۱-۴- ارتباط کلسیم تام و یونیزه، با غلظت پروتئین‌ها

همانطور که اشاره شده، سه فرم مختلف کلسیم در حالت طبیعی، در حال تعادل با یکدیگر می‌باشند، که در صورت تغییر pH و تغییر پروتئین‌های پلاسما (بخصوص آلبومین) بهم خورده؛ و بر میزان کلسیم یونیزه که شکل فعال آن از نظر فیزیولوژیکی است؛ تأثیر می‌گذارد.

بیماری‌های مختلف و درمان دارویی و ترکیبات شلات کننده نظیر EDTA، از عوامل مهم تغییر، در تعادل مزبور می‌باشند.

از آنجا که میزان کلسیم متصل به آلبومین، با تغییر در کلسیم تام پلاسما همراه است، اختلالات متابولیسمی آلبومین (بعنوان مثال در سندرم نفروتیک) در مقدار کلسیم تام دخالت داشته؛ و تغییر چندانی در میزان کلسیم یونیزه نمی‌دهند. به طور کلی به ازاء هر ۱۰۰g کاهش ۰/۱ آلبومین، ۰/۰۹mg به کلسیم پلاسما اضافه می‌شود (و بالعکس).

با کاهش غلظت یون هیدروژن، اتصال کلسیم به پروتئین افزایش یافته و میزان کلسیم یونیزه کاهش می‌یابد، که در صورت تجویز بیکربنات با علائم تتانی ظاهر می‌گردد. در صورت افزایش یون هیدروژن، کلسیم کمتری به آلبومین اتصال یافته، و غلظت یون کلسیم افزایش می‌یابد.

۱-۲-۵- روشهای آزمایشگاهی سنجش کلسیم

سنجش کلسیم تام با استفاده از سرم و پلاسماهای هپارینه انجام می‌گیرد. و نمونه‌های حاوی EDTA و اگزالات، به علت تداخل شیمیایی (جذب و یا رسوب کلسیم) برای این منظور متناسب نیستند.

از روشهای متداول سنجش کلسیم در دستگاههای آنالیزور کاربرد دارند، به روشهای O-crcsolphtalein والیزارین می‌توان اشاره نمود، که با تشکیل کمپلکس رنگین، متناسب با غلظت کلسیم همراه بوده؛ و با استفاده از اسپکتروفتومتر قابل محاسبه و ارزیابی است.

از روش کرزول فتالین جهت سنجش کلسیم ادرار نیز می‌توان استفاده نمود. از آنجا که منیزیم موجود در سرم در روش فوق تداخل می‌کند، استفاده از کوئینولین جهت خنثی کردن آن ضروری است استفاده از آب مقطر دوبار تقطیر و شستشوی کووت و پی‌پت‌های شیشه‌ای با آب مقطر بدون یون و اسیدکلریدریک برای این منظور توصیه می‌گردد.

از روشهای شیمیایی سنجش کلسیم به روش کلارک و کالیپ می توان اشاره نمود، که از قدیم به عنوان مرجع شناخته شده؛ و بر اساس رسوب کلسیم توسط اکسالات و حل مجدد آن با اسید بنا شده است. اسیداکسالیکی حاصل با استفاده از پرمنگنات پتاسیم و تغییر رنگ آن از ارغوانی به بیرنگ، قابل سنجش خواهد بود.

روش مستقیم سنجش کلسیم بر اساس تیتراسیون آن توسط EDTA و با استفاده از شاخص فلورسنت کلسئین همراه است. کمپلکس مزبور به روش فلئومتریکی قابل سنجش بوده؛ و به علت حساسیت بالای آن روش مناسبی در سنجش کلسیم اطفال خواهد بود.

روش نورسنجی شعله به علت تداخل حاصل با سدیم و پتاسیم و ترکیبات فسفات، چندان رضایتبخش نیست. روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی برای این منظور متناسب می باشد؛ که از نظر سرعت، صحت و دقت، به عنوان مرجع و روش انتخابی اندازه گیری کلسیم پذیرفته شده است (۵).

۱-۲-۱-۶- فیزیولوژی

کلسیم داخل سلولی در تنظیم واکنش های سلولی نقش اساسی ایفاء می نماید در فعالیت آنزیم های آدنیلات سیکلاز و فسفودی استراز دخالت داشته و اثر خود را از طریق اتصال به پروتئین کوچکی به نام کالمودیولین اعمال می کند. ترشح تعدادی از هورمون های اندوکرینی تحت کنترل کلسیم یونیزه صورت می گیرد. به عنوان مثال PTH مترشحه از غده پاراتیروئید، در اثر کاهش کلسیم یونیزه ترشح می شود. در جریان انعقاد خون کلسیم یونیزه نقش حیاتی داشته و در اتصال پلاکت ها نیز مؤثر است (۵).

قسمت اعظم کلسیم از طریق مدفوع و ادرار و مقدار ناچیزی هم از طریق عرق دفع می شود. میزان کلسیم مورد نیاز در غذای روزانه با سن، حاملگی و برای مادران شیرده متفاوت

است. به طور متوسط روزانه حدود ۸۰۰ میلی گرم کلسیم برای یک فرد بالغ و کودک بالای یکسال لازم است به علاوه ۴۰۰ میلی گرم اضافه بر کلسیم فوق برای افراد مسن، خانم‌های حامله و خانم‌های شیرده پیشنهاد شده است. مقدار کلسیم موجود در فرآورده‌های لبنی نسبت به سایر مواد غذایی بیشتر است. میزان کلسیم جذب شده ۲۵ تا ۳۰٪ کلسیم مصرفی است.

پمپ‌های کلسیمی وابسته به ATP، غلظت پایین کلسیم را در داخل سیتوزول حفظ می‌نمایند. غلظت سیتوزولی Ca_2^+ عموماً در حدود 100 Nm می‌باشد که به مراتب کمتر از محیط اطراف، آب استخر و یا پلاسمای خون، می‌باشد. وجود غلظت‌های میلی مولار فسفات‌های معدنی (PPi, Pi) در سیتوزول، سبب می‌گردد تا غلظت سیتوزولی Ca_2^+ لزوماً در حد پایین نگه داشته شود، زیرا فسفات معدنی می‌تواند با کلسیم ترکیب شده و تولید فسفات‌های کلسیم تقریباً نامحلول نماید.

یون‌های کلسیم توسط یک ATPase نوع P، بنام پمپ کلسیم غشاء سلولی، به خارج سیتوزول پمپ می‌گردد. پمپ دیگر کلسیمی نوع P در شبکه آندوپلاسمی سبب می‌گردد تا Ca_2^+ به طور طبیعی در داخل شکل اختصاصی از شبکه آندوپلاسمی، بنام شبکه سارکوپلاسمی مخفی می‌گردد.

پمپ‌های کلسیمی شبکه سارکوپلاسمی و آندوپلاسمی (SERCA) از نظر ساختمانی و مکانیسم، شباهت زیادی با یکدیگر دارند و هر دو توسط تاپسی‌گارگین مهار می‌گردند؛ این عامل تسریع‌کننده-تومور اثری بر روی پمپ کلسیمی غشاء پلاسمايي ندارد. پمپ کلسیمی غشاء پلاسمايي و پمپ‌های SERCA، پروتئین‌های داخلی هستند که در مکانیسمی مشابه مکانیسم $Na^+K^+ATPase$ ، بین دو کونفورماسیون در حال چرخش می‌باشند. پمپ کلسیمی شبکه سارکوپلاسمی که ۸۰٪ پروتئین موجود در غشاء را تشکیل می‌دهد، کاملاً شناخته شده بوده و