

Ara tırmalar

Bronş Astımlı Çocuklarda İn hale Steroidin, Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri ve Renal Kalsiyum Atılım Hızına Etkisi

İ. AKİL*, H. YÜKSEL*, V. ÜRK*, E. ONUR*, A. VAR**, Y. GÜVENÇ**

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, MANİSA

Son yıllarda çocukluk çağı bronş astımı tedavisinin birinci basamağında, inhale glikokortikoidler kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik glikokortikoidler kemikten kalsiyum (Ca) rezorpsiyonunu arttırdıkları için hiperkalsemiye neden olmakta ancak inhale glikokortikoidlerin renal kalsiyum metabolizmasına olan etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada inhale steroidlerin bronş astımlı çocuklarda renal kalsiyum atılımı ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin olup olmadığının ve renal Ca atılımının sodyum ve potasyum atılımı ile olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya bronş astımı tanısı ile izlenen ve ortalama 13.6 ± 8.8 aydır, günde 400-600 µg inhale budesonid tedavisi kullanan 20 çocuk (beş kız, 15 erkek, yaş ortalaması 9 ± 3.9 yıl) ve 22 sağlıklı çocuk (beş kız, 17 erkek, yaş ortalaması 10.1 ± 3.7 yıl) alındı. Her iki grubun plazma serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), "type-I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP)", osteokalsin, intakt paratiroid hormon düzeyi (PTH), sabah ilk idrar örneğinden kalsiyum/kreatininin

(Ca/Cr) ve sodyum/potasyum oranı (Na/K), 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ölçüldü. Çalışma gruplarında serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ALP, PTH düzeyleri normaldi. Serum ICTP düzeyi astım grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.043$) ve osteokalsin düzeyi ise kontrol grubuna oranla düşük bulundu ($p=0.045$). Günde bir idrar kalsiyum atılım hızı astımlı hastalarda, kontrol grubuna oranla düşük çıktı ($p=0.04$). Ca/Cr ve Na/K oranları ise her iki grupta benzerdi ($p=0.2$, $p=0.4$). Sonuç olarak; orta dozlarda inhale budesonid kullanımının astımlı çocuklarda sistemik etki göstermeksizin renal kalsiyum atılım hızında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bunun gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminin azalması sonucu gelişen bir kompensasyon mekanizmasına bağlı olabileceği ve bu kompensasyonun da kemik metabolizmasında artışla gerçeletilmiş olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler:Bronş astımı, inhale budesonid, Kalsiyum, Natriyum.

Biochemical Markers of Bone Metabolism and Renal Calcium Excretion in the Asthmatic Patients Treated with Inhaled Corticosteroid

In recently, inhaled glucocorticoids are the first-line treatment for asthma bronchiale in childhood. Systemic glucocorticoids cause hypercalciuria via increasing bone resorption; there is no knowledge about ef-

fects of inhaled glucocorticoids to renal calcium metabolism. We planned to investigate renal calcium excretion and the relationship between calcium and sodium, potassium excretion in asthmatic children

Yazışma Adresi: Dr. İ. AKİL

6345 Sokak, No: 50/10, Bostanlı, Karşıyaka, İZMİR

e-posta: ipek.akil@bayar.edu.tr

treated with inhaled budesonide. Twenty asthmatic children (5 female, 15 male, mean age 9 ± 3.9 years) treated with inhaled budesonide at the dose of 400-600 μ /day for 13.6 ± 8.8 months, and 22 healthy children (5 female, 17 male, mean age 10.1 ± 3.7 years) were enrolled in the study. Serum sodium, potassium, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), type-I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP), osteocalcin, intact PTH, first spot morning urine calcium/creatinine ratio, sodium/potassium ratio, and daily renal calcium excretion were measured in both study groups. Serum electrolytes, ALP, and PTH were found normal in both groups. ICTP was increased in the asthmatic patients compared the

controls ($p= 0.043$). Osteocalcin was found to decrease in the asthmatic patients ($p= 0.045$). There was no statistically difference for Ca/Cr and Na/K ratios between the asthmatic patients and the controls. As a conclusion, moderate doses of inhaled budesonide causes hypocalciuria without systemic effects, this finding may be explained with by a compensatory mechanism against to decreased absorption of calcium in gastrointestinal system due to topical effect of orally inhaled budesonide. Increased bone metabolism may have a role in this possible compensatory mechanism.

Key Words: Asthma bronchiale, nhaled budesonide, Calciuria, Natriuria.

Son yıllarda bronş astımlı çocukların tedavisinin birinci basamağında inhale glikokortikoidler kullanılmaya başlanmıştır. İn hale glikokortikoidlerin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksına olan baskılayıcı etkileri, sistemik glikokortikoidlere oranla çok daha azdır. Bununla beraber inhale glikokortikoidlerin erişkinlerde 800 μ g/gün ve çocuklarda 400 μ g/gün üzerindeki dozlarının sistemik dolaşıma geçen miktarlarının, kemik metabolizmasına olumsuz etkileri olabileceği ve çocuklarda büyümeyi baskılayabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle inhale kullanılmalarına rağmen, olası sistemik etkileri büyüyen bir organizma olan çocuklar için en sık tartışılan yan etki profilini oluşturmaktadır^[1-3].

İnhale glikokortikoidlerin olası sistemik etkileri ve sistemik glikokortikoidlerin kemik metabolizmasına olan etkileri, osteoporotik niteliktedir. Bu hem kemik yapımın azalması hem de yıkımın artması yolu ile olmaktadır. Sistemik glikokortikoidler kemikten kalsiyum (Ca) rezorbsiyonunu arttırdıkları için hiperkalsiüriye neden olmaktadır. Ancak inhale glikokortikoidler için çocuklarda sıklıkla kullanılan doz 400-600 μ g/gün budesonid eşdeğeri olup, bu dozlarda bildirilmiş sistemik yan etki yoktur. Bildirilen yan etkilerin bazıları ise tartışmalıdır. Gelişen çocuk organizması için en önemli yan etki, büyümenin gerçekleştiği sistem olan kemik dokusu ve dolayısıyla kalsiyum metabolizması üzerine olası yan etkilerdir^[4-6].

Çocuklarda inhale glikokortikoid kullanımının dinamik kemik metabolizması ve renal kalsiyum metabolizmasına olan etkileri net

olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada inhale steroid kullanan bronş astımlı çocuklarda, bu ilaçların kemik döngüsü, renal kalsiyum (Ca) atılımı üzerine etkilerinin olup olmadığının araştırılması ve ayrıca renal kalsiyum atılımının, sodyum (Na) atılımı ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Düzeni

Çalışmada en az altı aydır inhale steroid kullanan astımlı çocukların kemik ve renal kalsiyum metabolizması ve bu çocuklar ile homojen demografik özelliklere sahip sağlıklı çocukların sonuçları kesitsel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışma grubuna alınan çocuklarda astım tanısı "Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberine" uygun kriterlere göre konulmuştur^[7]. Olguların tümü, deri testleri ile en az bir çevresel allerjene karşı pozitif sonuç elde edilen, allerjik bronş astımlı çocuklardır. Tümünde başlangıçta erken reverzibilite pozitif olarak elde edilmiş ya da "Peak Expiratory Flow (PEF)" izlemi ile hava yolu hiperreaktivitesi tanısı konulmuştur. Çalışmaya altı ayın altında ve 400 μ g/gün budesonidden daha az dozda inhale steroid alan ve son bir ay içinde inhale ya da sistemik steroid almış sağlıklı çocuklar alınmamıştır. Ayrıca, çalışmaya girmeyi kabul etmeyen aile ve çocuklar da çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma ve Kontrol Grubu

Çalışmaya bronş astımı tanısı ile izlenen ve ortalama 13.6 ± 8.8 aydır inhale budesonid tedavisi kullanan 20 çocuk (beş kız, 15 erkek, yaş ortalaması 9 ± 3.9 yıl) alındı. Kullanılan bude-

sonid dozu ortalama 400-600 µg/gün idi. Sağlıklı kontrol grubu olarak da sistemik hastalığı olmayan, sağlıklı 22 çocuk (beş kız, 17 erkek, yaş ortalaması 10.1 ± 3.7 yıl) alındı. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, cins ve diğer demografik özellikler açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Kemik ve Renal Kalsiyum Metabolizması

Her iki grubun açlık serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri ölçüldü. Günlük kalsiyum atılımı 24 saatte toplanan idrar örneğinden ölçüldü. Sabah ilk idrar örneğinden kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı ve sodyum/potasyum (Na/K) oranı ölçüldü.

Kemik metabolizmasının durumunun gösterilmesi amacıyla, rezorbsiyonunun değerlendirilmesi ve belirleyicisi olarak kemik tip-1 kollajenin fragmentasyon ürünü olan C-terminal telopeptidleri gösteren "type-I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP)", kemik mineralizasyonunun belirleyicisi olarak osteokalsin ve ALP düzeyleri çalışıldı. Kemik regülasyon parametresi olarak intakt paratiroid hormon düzeyi (PTH) için kan örneği alındı.

PTH, ICTP ve osteokalsin ölçümü için alınan kan örnekleri çalışma tamamlanana kadar -70°C'de saklandı. Sodyum ve potasyum düzeyi iyon selektif elektrot, kalsiyum, fosfor, ALP, kreatinin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Mega automatic analyzer (Merck) cihazında ölçüldü. PTH, osteokalsin, ICTP ölçümleri immuno-kemiluminesans yöntem ile Modular Analytcs E170 immunoassay analyser (Roche Elecsys 1010/2010) cihazında yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun sonuçları SPSS 10.0 paket programına kaydedildi. İki grubun istatistiksel karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. p< 0.05 olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verildi.

BULGULAR

Astımlı ve kontrol grubunda serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ALP düzeyleri normaldi ve iki grup arasında fark bulunmadı (Tablo 2). Serum PTH düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p= 0.2). Kemik yapımının belirleyicisi olan osteokalsin düzeyi astım grubunda kontrol grubuna oranla düşük bulundu (p= 0.045) (Tablo 2).

Tablo 1. Astımlı ve kontrol grubunun bazı demografik özellikleri.

Özellik	Astım (n= 20)	Kontrol (n= 22)	p*
Yaş (yıl)	9 ± 3.9	10.1 ± 3.7	> 0.05
Cinsiyet (K/E)	5/15	5/17	> 0.05
Ağırlık (kg)	34.2 ± 15.8	37.5 ± 14.9	> 0.05
Boy (cm)	132.5 ± 22.2	141.2 ± 20.7	> 0.05

* p< 0.05 ise anlamlıdır.

Tablo 2. Astımlı ve kontrol grubunun serum biyokimyasal değerleri.

	Astım (n= 20)	Kontrol (n= 22)	p
Sodyum (mEq/L)	139.0 ± 4.0	139.7 ± 3.0	0.2
Potasyum (mEq/L)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.3
Kalsiyum (mg/dL)	9.5 ± 2.1	9.9 ± 0.6	0.19
Fosfor (mg/dL)	5.3 ± 1.8	4.7 ± 0.8	0.2
ALP (U/L)	488.4 ± 311.8	392.7 ± 276.0	0.4
PTH (pg/mL)	25.6 ± 12.0	23.1 ± 18.5	0.2
ICTP (pg/mL)	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.6	0.043
Osteokalsin (ng/mL)	65.7 ± 39.9	88.9 ± 41.8	0.045

Yirmidört saatte idrarla kalsiyum atılımı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna oranla düşük bulundu ($p= 0.04$). Spot idrar örneğinde Ca/Cr ve Na/K oranları iki grup arasında istatistiksel olarak fark göstermedi ($p= 0.2$, $p= 0.4$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, inhale budesonid kullanımının renal kalsiyum atılımında azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Budesonid inhalasyonu yapılan hastalarda kemik yapımının göstergesi olan osteokalsin düzeyleri azalmış ve kemik rezorbsiyonunun göstergesi olan ICTP yüksek bulunmuştur. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından üretilen bir matriks proteindir. Erişkin ve çocuklarda yapılan birçok çalışmada, inhale glikokortikoid kullanımının kemik metabolizmasında baskılanma ve osteokalsin düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir^[6,8-12]. Bununla beraber inhale glikokortikoidlerin kemik metabolizmasını etkilemediğini öne süren yayınlar da bulunmaktadır^[13-19]. Sistemik etkileneleme ait değişik çalışmalardaki sonuçlar, kullanılan glikokortikoid türü ve dozu ile ilişkilidir. Biyoyararlanımı ve sistemik etkileri en fazla olan inhale glikokortikoid beklometazon dipropionattır. Flutikazon ve budesonidin sistemik biyoyararlanımı beklometazon dipropionata oranla yaklaşık dört kat daha azdır^[4,12].

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ilk iki ay 800 µg/gün budesonid ve 500 µg/gün flutikozon kullanılmış, budesonid dozu 400 µg/gün, flutikozon 200 µg/gün olarak tedavi altı ay sürdürülmüştür. Dördüncü ayda budesonid grubunda osteokalsin düzeyinin başlangıca göre %23 oranında azaldığı, flutikazon kullanımı ile ikinci ayda osteokalsin düzeyi %19 azalırken, dördüncü ay kontrolünde normale döndüğü bulunmuştur. Düşük doz ACTH testi ile gösterilen adrenokortikal baskılanmanın osteokalsin düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^[6]. Bir başka çalışmada ise 300

µg/gün budesonid inhalasyonu uygulanan astımlı çocuklarda altıncı ayın sonunda kemik mineral dansitesinde ve kemik metabolizması ile ilişkili parametrelerde değişiklik olmadığı saptanmıştır^[3]. Çalışmamızda ortalama bir yılın üstünde ve 400 µg/gün dozda budesonid inhalasyonu yapılan çocuklarda, sağlıklı çocuklara oranla osteokalsin düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş ve kemik metabolizmasında yapımın azalması yönünde etkilenmenin olduğu düşünülmüştür. Ancak bunun sistemik bir etkiden kaynaklanması mutlak değildir. Laboratuvar bulgularımızda kemik yapımı, kalsiyum atılım hızının azalması serum kalsiyum düzeyinin homeostazisine bağlı olabilir. Bu da yutulan inhale steroidin gastrointestinal topikal etkilerine bağlı olabilir.

ICTP, kemik matriksi tip-1 kollajenin yıkımı sonucu dolaşıma geçen C-telopeptidleri gösteren bir kemik yıkım ürünüdür, kemik rezorbsiyonunu yansıtır. Astımlı çocuklarda flutikazonun 500 µg/gün dozda kullanımı ICTP'yi %21 oranında azaltmış, dördüncü ayda dozun 200 µg/gün olarak devam etmesi ile normale dönmüştür. Aynı çalışmada budesonid inhalasyonu ICTP düzeylerinde değişikliğe neden olmamıştır^[6]. Bir başka çalışmada 300 µg/gün dozda budesonid kullanılan çocuklarda ICTP düzeyinin, kontrol grubu veya inhale glikokortikoid kullanmayan astımlı çocuklardan farklı olmadığı saptanmıştır^[3]. Bu çalışmada ise 400 µg/gün dozda budesonid inhalasyonu yapılan astımlı çocuklarda, sağlıklı çocuklara oranla ICTP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçta göre budesonid inhalasyonuna bağlı kemik rezorbsiyonunda artma olduğu düşünülmüştür.

Erişkinlerde yapılan az sayıda çalışmada inhale glikokortikoidlerin idrar kalsiyum atılımını arttırdığı bildirilmektedir. Bu çalışmalardan birinde 2000 µg/gün beklometazon ve 1800 µg/gün budesonid kullanımının etkileri karşılaştırılmış, beklometazonun kalsiyum kreatinin ora-

Tablo 3. Astımlı ve kontrol grubunun idrar kalsiyum, sodyum, potasyum atılımı.

	Astım (n= 20)	Kontrol (n= 22)	p
Ca atılımı (mg/kg/gün)	1.18 ± 0.92	1.7 ± 0.96	0.04
Ca/Cr (mg/mg)	0.11 ± 0.1	0.09 ± 0.1	0.2
Na/K (mg/mg)	1.6 ± 1.2	1.5 ± 1.1	0.4

nını başlangıca göre %33 oranında arttırdığı saptanmıştır^[12]. Diğer bir çalışmada Boulet ve arkadaşları, üç yıl süre ile ortalama 1140 µg/günlük inhale glikokortikoid kullanımının sabah iki saatte toplanan idrar örneğinde kalsiyumun atılımında artmaya yol açtığını bildirmektedir^[13]. Bootsma ve arkadaşları, dokuz haftalık sürede 750 µg/gün flutikazon ve 1500 µg/gün beklometazon kullanımının spot idrar örneğinde kalsiyum atılımına etkili olmadığını bulmuştur^[10]. Pauwels ve arkadaşları da inhale steroid kullanımının ağızta alınan ikinci idrar örneğinde kalsiyum kreatinin oranına etkili olmadığını bildirmektedir^[11].

Çocuklarda ise König ve arkadaşları, toplam 15 hastanın bulunduğu iki grupta kalsiyum kreatinin oranını ölçmüşler ve istatistiksel farklılık bulunmasa da 800 µg/gün beklometazon kullanan hastalarda inhale tedavi kullanmayan astımlılara oranla kalsiyum atılımının düşük olduğunu bulmuşlardır^[15]. Toogood ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde budesonid inhalasyonuna bağlı kalsiyum ve fosfor metabolizmasını incelemiş ve tedaviye bağlı ağız idrar kalsiyumunda azalma, kalsiyum ve fosforun renal tübül maksimum reabsorpsiyonunda artma ve serum fosforunda artma saptamışlardır. Günlük kalsiyum atılımında değişiklik bulmamışlar ve inhale budesonidin kalsiyumun diurnal atılımını etkilediğini düşünmüşlerdir^[20].

Bu çalışmada günlük kalsiyum atılımının inhale budesonid kullanan astımlı hastalarda azaldığı bulunmuştur. İdrar kalsiyum atılımının değerlendirilmesinde en uygun yol, 24 saatlik toplanan idrarda yapılan ölçümlerdir. Ancak idrar toplamanın zor olacağı küçük çocuklarda sabah ağızta alınan ilk veya ikinci idrarda kalsiyum kreatinin oranı değerlendirmeye yardımcı olmaktadır^[21]. Çalışmamızda kalsiyum kreatinin oranı astım ve kontrol grubunda farklı bulunmamış ancak 24 saatlik ölçümde astımlı hastalarda hipokalsiüri saptanmıştır. Serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, ALP ve PTH'de budesonide bağlı etkilenme olmamış, yani budesonid inhalasyonuna bağlı sistemik bir etkilenme söz konusu değildir. Bu nedenle sistemik glikokortikoidlerin kullanımında olduğu gibi kemik rezorpsiyonunda artma sonucu hiperkalsiüri gelişmemiştir. Sistemik glikokortikoidler, gastrointestinal sistemden kalsiyum

emiliminde azalma ve renal kalsiyum atılımında artmaya yol açtıkları için kalsiyum dengesinin sağlanması amacıyla sekonder hiperparatiroidizm gelişmekte ve serum kalsiyumunu korumaya çalışılmaktadır. Smith ve arkadaşları, beklometazonun topikal etki ile gastrointestinal kalsiyum emiliminde azalmaya yol açtığını göstermiştir^[22]. Bu çalışmada ise inhale glikokortikoidin topikal etki ile gastrointestinal kalsiyum emiliminde azalmaya yol açtığı, sistemik etkilenmenin olmadığı, buna karşılık oluşan hipokalsiürinin serum kalsiyum dengesini sağlamaya yönelik renal kompensasyon mekanizmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sistemik etkilenme olmaksızın kemik yapımındaki ılımlı azalma ve rezorpsiyon göstergesindeki ılımlı yükselmenin ise normal serum kalsiyumun dengesinin sağlanmasına yönelik olduğu düşünülmüştür.

Renal kalsiyum atılımı sodyum klorür uygulaması veya diyetin fazla tuz içermesi durumlarında artar. Renal kalsiyum ve sodyum emilimi yakın ilişkilidir. Tam olarak açıklanamayan intrarenal nedenlere bağlı olarak artmış renal sodyum klorür yükü proksimal ve özellikle distal tübülüsün son bölümlerinde kalsiyum geri emiliminde azalma ile sonuçlanır^[21]. Hiperkalsiüri hastalarda diyet ile tuz kısıtlaması, kalsiyum kısıtlamasına oranla daha az taş oluşumu, hiperkalsiürinin daha iyi kontrolünü sağlar^[23]. Sistemik glikokortikoidler, renal sodyum atılımında azalmaya neden olur. Bu çalışmada serum sodyumunda ve idrar sodyum potasyum oranında inhale budesonid ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Renal kalsiyum ve sodyum atılımı arasında ilişki yoktur. Bu sonuç, inhale budesonid tedavisinin sistemik etkili olmadığını, renal sodyum atılımına etkisi olmadığını düşündürdüren bir bulgu olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, orta dozlarda inhale budesonid kullanımının astımlı çocuklarda sistemik etki göstermeksizin renal kalsiyum atılım hızında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak, inhale edilen steroidün yutulmuş miktarının gastrointestinal sistemde topikal etkisiyle kalsiyum emilimini azaltması sonucu gelişen bir kompensasyon mekanizmasına bağlı olabileceği ve bu kompensasyonun da kemik metabolizmasında artışla gerçekleştirilebildiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Saravi FD, Guirao MA, Elias PC, Guarnieri PJ. Influence of inhaled glucocorticoids on bone mineral density and bone metabolism. *Rev Panam Salud Publica* 2000;7:211-8 (ispanyolca).
2. Pedersen S. Long-term outcomes in paediatric asthma. *Allergy* 2002;57(Suppl 74):58-74.
3. Valeri PM, Gomez EM, Valeri E ve ark. Effect of budesonide on bone density and metabolism in asthmatic children. *Salud Publica Mex* 2000;42:309-14 (ispanyolca).
4. Allen DB. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: Growth issues. *Pediatrics* 2002;109:373-80.
5. Delacourt C, Dutau G, Lefrancois G, Clerson P. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma. *Respir Med* 2003; 97(Suppl B):27-33.
6. Kannisto S, Korppi M, Arikoski P ve ark. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res* 2002;52:258-62.
7. Ulusal astım tamı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;3:Ek 1.
8. Rao R, Gregson RK, Jones AC ve ark. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: A comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13:87-94.
9. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P ve ark. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2000;29:188-93.
10. Bootsma P, Dekhuijzen RD, Festen J ve ark. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:924-30.
11. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
12. Ali NJ, Capewell S, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 1991;46:160-4.
13. Boulet LP, Milot J, Gagnon L ve ark. Long-term influence of inhaled corticosteroids on bone metabolism and density. Are biological markers predictors of bone loss? *Am J Crit Care Med* 1999;159: 838-44.
14. Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA ve ark. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma* 2002;39:151-7.
15. Konig P, Hillman L, Cervantes C ve ark. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-26.
16. Chay OM, Goh A, Lim WH ve ark. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology* 1999;4:63-7.
17. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
18. Martinati LC, Sette L, Chiocca E ve ark. Effect of beclomethasone dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23: 986-91.
19. Harris M, Hauser S, Nguyen TV ve ark. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:67-71.
20. Toogood JH, Crilly RG, Jones G ve ark. Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:57-61.
21. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999:191-213.
22. Smith BJ, Phillips PJ, Pannall PR ve ark. Effect of orally administered beclomethasone dipropionate on calcium absorption from the gut in normal subjects. *Thorax* 1993;48:890-3.
23. Borghi L, Schianchi T, Meschi T ve ark. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;10; 346:77-84.