



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

ÜROLİTYAZİSLİ ÇOCUKLARDA
İDRAR KALSİYUM, SİTRAT ORANLARININ BELİRLENMESİ

Dr. Okan AKACI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



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

ÜROLİTYAZISLI ÇOCUKLARDA
İDRAR KALSİYUM, SİTRAT ORANLARININ BELİRLENMESİ

Dr. Okan AKACI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman DÖNMEZ

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	36
Kaynaklar.....	42
Ekler.....	47
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	50

ÖZET

Bu çalışmada, ürolityazisli çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında idrar Na, K, kre, Ca ve sitrat düzeylerinin saptanması, spot idrar örneğinde Ca/kre, Na/kre, K/kre, sit/kre ve Ca/sit oranlarının belirlenmesi, idrar Ca/sit oranının ürolityazis ile olan ilişkisinin saptanması ve taşı olan çocuklar ile sağlıklı çocukların ayırt edilmesini sağlayacak Ca/sit sınır değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ekim 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çocuk Nefroloji polikliniği tarafından ürolityazis tanısıyla izlenmekte olan yaşları 1-18 yaş arasında değişen 121 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet bakımından benzer 107 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması 8.8 ± 5.0 yıl olup, 65 tanesi kız (%53.7), 56 tanesi erkek (%46.3) idi. UNa atılımı açısından hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark yok iken, UK, Ukre ve Usit atılımı sağlıklı grupta daha yüksekti. UCa atılımı ise hasta grubunda daha fazla idi. Ortalama Ca/kre, ve Ca/sit oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ortalama Na/kre, K/kre ve sit/kre oranları hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermedi. Hasta ve sağlıklı grubun her ikisinin de Ukre atılımı yaş ile birlikte artış gösterdi. Taşı olan hastaların UCa atılımı ile UNa atılımı arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Her 2 grupta da UCa/kre ve Usit/kre oranları yaşla birlikte azalma gösterirken, UCa/sit oranında yaşla birlikte değişiklik görülmedi. UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının her iki grupta da cinsiyetten etkilenmediği görüldü. UCa/sit oranının taşı olan çocuklar ile sağlıklı çocukları ayırmada kullanılabilecek sınır değeri 0.39 mg/mg olarak bulundu.

Sonuç olarak; UCa/kre oranı yaş başta olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir. UCa/sit oranı ise yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir. UCa/sit oranının UCa/kre oranına göre daha stabil bir belirteç olması

nedeniyle hiperkalsiürik taş oluşumu gözlenen çocuk hastaların tespitinde ve hastaların takibinde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Çocuk, ürolityazis, hiperkalsiüri, hipositratri.

SUMMARY

Determination of Urinary Calcium,Citrate Levels in Children with Urolithiasis

In this study, it is aimed to determine the urine Na, K, Cre, Ca and citrate levels, to establish the ratio of spot urine Ca/cre, Na/cre, K/cre, cit/cre and Ca/cit between the children with urolithiasis and normal healthy children, to evaluate the association of urine Ca/cit with urolithiasis and also to determine the cut-off level of Ca/cit for differentiating children with urolithiasis and normal healthy population.

This study was performed in Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology between October 2009 and February 2010. A total of 121 children aged between 1 and 18 years with urolithiasis who were followed up in Pediatric Nephrology Policlinic and 107 age and gender matched healthy children were included to this study.

The mean age of our patients was 8.8 ± 5.0 and 65 of them (53.7%) were female and 56 of them (46.3%) were male. Although there was no significant difference between the patient and control group in terms of U_{Na} excretion; U_K, U_{Cre} and U_{Cit} excretion were higher in the healthy population. U_{Ca} excretion was higher in the patient group. The mean Ca/cre and Ca/cit were significantly higher in the patient group compared with the control group. The mean Na/cre, K/cre and cit/cre levels did not show any difference between the patient and control groups. U_{Cre} excretion increased with age in both patient and control groups. In children with urolithiasis, there was a significant positive correlation between U_{Ca} excretion and U_{Na} excretion. In healthy children, there was a positive correlation between U_{Ca} excretion and both U_{Na} and U_{Cit} excretion. Although U_{Ca}/cre and U_{Cit}/cre ratios decreased with age in both healthy and patient groups, U_{Ca}/cit ratio did not show any difference with age. U_{Ca}/cre, U_{Cit}/cre and U_{Ca}/cit ratios were also not affected by gender in both groups. The cut off level of U_{Ca}/cit differentiating

the children with urolithiasis and healthy children was found to be 0.39 mg/mg.

In conclusion, UCa/cre ratio is affected by several factors, principally age. UCa/cit ratio is not affected by gender and age. We suggest that UCa/cit ratio, which is a more stabil marker than UCa/cre, can be used in determining and following the children with hypercalciüric stones.

Key words: Children, urolithiasis, hypercalciuria, hypocitraturia.

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığının (ÜTH) tarihçesi insanlığın ilk yıllarına kadar uzanmaktadır. Ürolityazis, genellikle erişkinlerin hastalığı olarak bilinmektedir (1). Buna karşın ÜTH tüm çocukluk yaş gruplarında görülebilen, sıklığı ve klinik bulguları yaşanan coğrafik yere göre geniş farklılıklar gösteren bir hastalıktır.

Tanım olarak ürolityazis kalıtsal veya kazanılmış çok sayıda faktörün beraber rol oynadığı idrar metabolitlerinin ve elementlerinin yoğunlaşarak üriner sistemde birikmesi ve klinik bulgular ortaya çıkarmasıdır. Dünya üzerinde birçok bölgede ÜTH'nin sıklığı ve klinik bulguları farklılıklar göstermektedir. Sosyoekonomik düzey, diyet alışkanlığı ve iklim gibi faktörler taş oluşumunun sıklığı ve kimyasal yapısı üzerine etkili faktörlerdir (2).

ÜTH çocuk hastaları ömür boyu etkileyecek önemli bir sorundur. Bu hastalarda son dönem böbrek yetmezliğini (SDBY) önlemek için hastalar dikkatli takip edilmelidir. Çocuklarda ÜTH'nin gerçek sıklığının belirlenmesi, ülkeler arasında farklılıklar olmasından dolayı oldukça zordur (3). Ürolityazis sıklığı gelişmiş ülkelerde %1-5, gelişmekte olan ülkelerde %5-15 olarak bildirilmektedir (4).

Taş hastalığının görülme sıklığı bölgelere göre de farklılar göstermektedir. Amerika'da hastaneye başvuran çocuklar arasında ürolityazis insidansının 1/1000 ile 1/7600 arasında değiştiği belirtilmiştir (5). Endemik taş kuşağı olarak bilinen Güney Doğu Asya, Orta Doğu, Türkiye ve bazı Avrupa bölgelerinde taş hastalığının sıklığı daha fazladır (3). İngiltere'de yılda 10-12 yeni vaka, Hindistan'da 2 yıl içinde 600 vaka bildirilirken ülkemizde Öner ve ark. (6) bu oranı yılda 18-19 vaka olarak belirtmişlerdir.

ÜTH, erişkin hasta grubunda olduğu gibi çocuk hasta grubunda da erkeklerde daha sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmaların verilerine göre taşı olan çocuk hastalarda erkek/kız oranı 1.2-4/1 olarak bildirilmiştir ve bu oranlar dünyadaki diğer literatür sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. (6-8).

ÜTH erişkinlerde daha çok orta yaşlarda görülürken, çocukluk döneminde her yaşta görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda 2 yaşın altındaki çocuklarda taş oluşumuna daha az rastlandığı bildirilmiştir (4, 5). Ülkemizde verilere bakıldığında, Altundere ve ark. (9) toplam 2897 taş hastası arasında %3.7 sinin 14 yaş altında olduğunu, Tellaloğlu ve ark. (10) ise ÜTH olan olguların %17'sinin 14 yaşın altında olduğunu belirtmişlerdir. Başaklar ve ark. (11) ise 5 yaşın üzerinde taşı olan hastaların oranını %54 olarak verirken Remzi ve ark. (12) ise taşı olan olguların %54.3'ünün 5 yaşın altında olduğu bildirilmiştir.

Patogenez

Taş oluşumu çevresel faktörler, metabolik süreçler, anatomik anormallikler ve enfeksiyonun tek başlarına ya da birlikte rol oynadığı kompleks bir süreçtir (13).

Taş oluşumunda temel mekanizma idrarın içindeki taş oluşumunu sağlayan maddeler ve bunu engelleyen faktörler arasındaki dengenin bozulmasıdır (3, 14).

Üriner sistem taşlarının oluşumunda ana faktör idrardaki kristallerin süpersatürasyonu ve presipitasyonudur. Süpersatürasyon terimi aşırı doygunluğa bağlı olarak kristalleşme olarak tanımlanır. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda solüsyon halde kalır. Ancak bu elementin miktarı arttırılırsa belirli bir seviyeden sonra (satürasyon noktası) artık eriyik halde kalmaz. Doymuş haldeki madde kristalize olmaya başlar. İdrar içerisinde süpersatürasyona uğrayarak taş oluşumuna neden olan başlıca maddeler kalsiyum (Ca), okzalat, fosfat ve ürat'dır. Kristalizasyonun ilk başlangıç basamağına nükleasyon denir. Kristalizasyon devam ettikçe ilk oluşan çekirdek giderek büyür ve taş oluşumuna neden olur (15). Nükleasyon homojen veya heterojen yapıda olabilir. Homojen yapılu nükleasyon tipinde tek bir madde birikimi varken heterojen yapılu nükleasyonda organik ve inorganik birçok madde bulunur. Günlük fiziksel aktiviteye bağlı olarak normal bir insanın idrarında kalsiyum

okzalat (CaOk), kalsiyum fosfat (CaP) ve sodyum urat gün içinde süper satüre olabilmesine rağmen idrarın kimyasal yapısının değişkenliğine bağlı olarak çoğu kişide taş oluşumu gerçekleşmez (16).

İdrar içindeki maddelerin süpersatürasyonu günlük su alımından da etkilenir (16). Sıvı tüketiminin arttığı durumlarda hem idrar yoğunluğunun azalması hemde idrar akım hızının artmasına bağlı olarak süper satürasyon azalır. Sıcak iklim bölgelerinde yaşayan insanlarda ve gece sıvı alımının azaldığı saatlerde idrarda yoğunluğu arttığı için kristal süpersatürasyonunda artar (3, 17).

İdrar içinde kristalizasyonu önleyen bazı maddeler de mevcuttur. Taş oluşturan pek çok insanda süper satürasyon ve kristalizasyon oluşumu ile birlikte inhibitör maddelerin eksikliği de beraber bulunmaktadır. Kristalizasyon inhibitörleri kristal oluşumunun arttığı durumlarda, aktif kristal büyüme bölgeleriyle etkileşime girerek kristal boyutunun artışını engeller. Tablo-1'de kristal oluşumunu önleyen inhibitör maddeler görülmektedir (17).

Tablo-1: Kristal oluşumunu önleyen inhibitör maddeler.

Kalsiyum fosfat kristal sistemi	Kalsiyum okzalat kristal sistemi
Magnezyum	Magnezyum
Fosfat	Fosfat
Pirofosfat	Tamm-Horsfall mukoproteini
	Kondroidin sülfat
	RNA parçaları
	Nefrokalsin

Taş oluşumuna neden olan diğer bir faktör ise idrar pH'ında olan değişikliklerdir. İdrar pH değişiklikleri, potansiyel olarak taş yapıcı solüt maddelerin çözünürlüğünü azaltarak veya artırarak söz konusu solütlerin idrardaki satürasyonunu etkilemektedir. Ürik asit ve sistin kristalleri asit idrarda oluşurken tersine pH'nın alkali tarafa kaydığı hallerde CaP kristallerinin oluşumu artar. CaOk kristallerinin oluşmasında ise pH değişikliklerinin çözünürlüğe etkisi yoktur (18).

Üriner sistem içinde idrar akımını engelleyen doğumsal ya da edinilmiş herhangi bir anatomik bozuklukta taş oluşumuna zemin hazırlayabilir (2). İdrar akımının engellendiği durumlarda, taş oluşumuna neden olan kristaller idrar ile dışarı atılamazlar. Dışarı atılamayan kristaller üriner sistem epiteline yapışarak büyüme gösterir.

Ayrıca idrar akımının engellenmesi ve epitel hasarı neticesinde oluşan enfeksiyonda taş oluşumunu hızlandırır (2, 15).

Etyoloji

Çocuklarda ÜTH'na neden olan birçok faktör mevcuttur. Bu nedenle taş oluşumu gözlenen çocuk hastalarda kapsamlı inceleme gerekmektedir.

Erişkin hastalarda olduğu gibi çocukluk yaş grubunda da en sık CaOk ve CaP taşlarına rastlanır (3, 15). CaOk taşları %45-65, CaP taşları %14-30, struvit taşları (magnezyum amonyum fosfat) %13-24, ürik asit taşları %4-8, sistin taşları %5-6, endemik taşlar %2, mikst taşlar %2 sıklıkta görülmektedir (19, 20).

Etyolojik faktörlerin birlikteliği ile ortaya çıkan taşlar kimyasal bileşenlerine göre özel isimlerle adlandırılır. Tablo-2'de kimyasal bileşenlerine göre özel taş isimleri gösterilmiştir (1).

Tablo-2: Kimyasal bileşenlerine göre özel taş isimleri.

Kimyasal bileşim	
Kalsiyum okzalat monohidrat	Whewellite
Kalsiyum okzalat dihidrat	Weddelit
Pentakalsiyum okzalat trifosfat	Hidroksiapatit
Trikalsiyum fosfat	Whitlockit
Kalsiyum hidrojen fosfat trihidrat	Brushit
Magnezyum hidrojen fosfat trihidrat	Newberyit
Magnezyum amonyum fosfat heksahidrat	Struvit
Kalsiyum karbonat	Aragonit / kalsit
Ürik asit	Ürisit
L-sistin	Sistin
Ksantin	Ksantin

Taş oluşumuna neden olan etyolojik nedenler 5 ana başlık altında değerlendirilebilir.

1. Çevresel Faktörler ve Diyet: ÜTH'nin oluşmasındaki en önemli nedenlerden başında günlük alınan yetersiz sıvı miktarıdır. İdrarla ya da terleme yoluyla kaybedilen sıvının yerine konulmaması, tüm üriner sistem taşlarının oluşumu için önemli bir risk faktörüdür (16).

Ülkemizde özellikle yaz aylarında aşırı sıcak ve kuru iklimin hakim olduğu Güney Doğu bölgesinde ÜTH daha sık görülmektedir (6, 7).

Beslenme alışkanlığı da taş oluşumunu etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Diyetle alınan aşırı miktardaki sodyum (Na) idrarla atılan Ca miktarında artışa yol açarken aynı zamanda taş oluşumunu engelleyen sitratın idrarla atılımını azaltmaktadır. Taşı olan hastalarda diyet ile alınan Na miktarı azaltıldığında hiperkalsiürinin normal hale geldiği gözlenmiştir (21).

Hayvansal proteinlerden zengin diyetle beslenenlerde ise idrar pH'sının azalmasına bağlı olarak CaOk taşlarının oluşumu daha sık görülmektedir (16, 22).

Tayland başta olmak üzere Uzak Doğu, İran ve Türkiye'nin de yer aldığı ülkeler Endemik Taş Hastalığı (ETH) bölgesi olarak tanımlanmıştır. ETH patogenezinde diyetle fazla miktarda tahıl ve pirinç tüketiminin yanısıra, et tüketiminin az olmasına bağlı olarak protein eksikliğide rol oynamaktadır. Bu taşların yapısı genellikle amonyum asit urat ve okzalattan oluşmaktadır. ETH erkeklerde daha sık görülmektedir ve taşlar sıklıkla mesane yerleşimlidir (6). Ancak beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte ETH sıklığının bölgemizde azaldığı gösterilmiştir (23).

2. Anatomik Faktörler: Üriner sistemdeki anatomik patolojilere bağlı olarak taş oluşumu meydana gelebilir. İdrar akımının engellenmesine bağlı olarak hem kristal oluşumu hızlanmakta hem de enfeksiyona bağlı olarak taş oluşumu görülebilmektedir.

Atnalı böbrek, ektopik böbrek, üretero pelvik tıkanıklık, medüller sünger böbrek, ureterosele, posterior üretral valv, ekstrofi vezika gibi anatomik bozuklukların yanı sıra idrar sondası, sütür materyalleri ve pelvis kırıklarında idrar akımının engelleyerek taş oluşumuna neden olabilir.

Thomas ve ark. (24) ürolityazisin nedenleri içinde anatomik patolojilerin sıklığını %40 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde Bak ve ark. (13) ise anatomik nedenlere bağlı gelişen taş oranını %30 oranında saptamışlardır.

3. Metabolik Faktörler: Çocuklarda taş oluşumuna neden olan faktörler içerisinde ülkemizde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı ÜTH'nin etyolojisinde metabolik nedenlerin oranı %20-30 olarak bildirilmektedir (6-8). Araştırmacılar metabolik nedenlere bağlı taş oluşumu gözlenen hastaların %66-80'inde anatomik bir bozukluk olduğunu belirtmiştir (16).

a) Hiperkalsiüri: Kalsiyum üriner sistem taşlarındaki en önemli metabolik bileşendir ve idrar içinde kalsiyum yoğunluğunun artışına yol açan durumlar CaOk ve CaP taşlarının oluşumu için en büyük risk faktörüdür (3, 25). Sağlık çocukların %2.9-3.8'inde hiperkalsiüriye rastlanabilir (16). Bölgemizde Dönmez ve ark.'nın (26) sağlıklı çocuklarda idrar Ca atılımını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada hiperkalsiüri sıklığı %4.7 olarak bulunmuştur.

Hiperkalsiüri primer ya da sekonder nedenlere bağlı olarak idrarda kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün üzerinde olması durumudur (18).

Hiperkalsiüri nedenleri idiyopatik ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. İdiyopatik hiperkalsiüri klinik, biyokimyasal ve radyolojik araştırmalar neticesinde belirli bir neden olmaksızın serum kalsiyum düzeyi normal olmasına rağmen idrarda fazla miktarda kalsiyum atılmasıdır. İdiyopatik hiperkalsiürisi olan hastaların diğer aile bireylerinde de hiperkalsiüri saptanması nedeniyle genetik geçişli olabileceği düşünölmektedir (19). İdiyopatik hiperkalsiüri 3 alt grupta incelenebilir (27):

1- Absorptif Hiperkalsiüri

2- Renal Hiperkalsiüri

3- Rezorbtif Hiperkalsiüri

Absorptif tip hiperkalsiüride esas sorun kalsiyumun barsaklardan artmış emilimidir. Bu hastalarda açlık durumunda idrar kalsiyum/kreatinin (UCa/kre) oranı normal iken, oral kalsiyum alımını takiben UCa/kre oranında artış saptanır.

Renal hiperkalsiüride ise esas sorun kalsiyumun böbrek tubulüs hücrelerinden geri emilmesinde azalmaya bağlı olarak böbrekten fazla kalsiyum atılmasıdır. Renal hiperkalsiüride açlık durumunda da idrar kalsiyum (UCa) atılımı mevcuttur ve diyetle kalsiyum kısıtlamasına rağmen devam eder.

Rezorbtif hiperkalsiüri ise Parathormon ve D vitamini ile ilişkisiz olarak kemik dokusundan kalsiyum rezorbsiyonunda artış vardır.

Sekonder hiperkalsiüride ise hiperkalsemiye neden olan organik bir patoloji söz konusudur. Tablo-3'te çocuklarda hiperkalsiüri nedenleri gösterilmiştir (2).

Tablo-3: Çocuklarda hiperkalsiüri nedenleri.

İdiyopatik hiperkalsiüri	
Alimenter hiperkalsiüri	Aşırı vitamin D alımı Aşırı kalsiyum alımı
Renal hiperkalsiüri	Bozulmuş geri emilim Distal renal tubuler asidoz Dent hastalığı Bartter sendromu Ailevi hiperkalsiüri Ailevi hipomagnezemi Furosemid kullanımı
Kemik rezorpsiyonu	Hiperparatiroidizm Hareketsizlik Steroid kullanımı Neoplaziler
Renal tubüler fosfat kaçıışı	
Artmış vitamin D sentezi	Sarkoidoz Neoplaziler
Diyetle fazla tuz alımı	
Diyetle düşük potasyum alımı	

İdrarla atılan kalsiyum miktarı gün içinde değişiklik gösterebildiği için hiperkalsiüriyi tespit etmede temel yol 24 saatlik idrar toplanarak ölçüm yapılmasıdır. Ancak günlük idrarın toplanamadığı durumlarda veya bebekler ve küçük yaştaki hastaları değerlendirmede hasta aç iken alınan ilk veya ikinci spot idrar örneğinde kalsiyumun kreatinine (kre) oranlanması da yol göstericidir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı, hiperkalsiüri için iyi bir tarama testidir ve okul çağı çocuklarında bu değer 0,2'den düşük olmalıdır (3). İlk ölçümde sonuç 0,2'den büyükse test tekrarlanmalıdır.

Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde, yüksek kalsiyum ve düşük kreatinin atılımı nedeniyle bu değerler daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

idiopatik hiperkalsiüriye bağı kalsiyum taşları Türk çocuklarında en sık görülen taş türüdür (11, 12). Hiperkalsiüri tanısı olan olgularda taş oluşumu için geçen ortalama süre 13.1 (1-41ay) ay olarak saptanmıştır (19).

b) İnhibitör madde eksikliği: ÜTH'nin oluşmasında kalsiyumun fazla atılması ile birlikte kristalizasyonu önleyen inhibitör maddelerin eksikliği de önemli rol oynar. Sitrat taş oluşumunun en güçlü inhibitörlerindendir (28). Sitrat normal idrarın içeriğinde bulunur ve proksimal tubül hücrelerinden geri emilir (29). İdrardaki sitrat kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyumun oksalat ile birleşip taş oluşmasına engel olur. Hipositratüri, kalsiyum taşı bulunan hastalarda en sık belirlenen metabolik bozukluktur. Genellikle diğer metabolik bulgular ile birlikte vakaların %15-63'e eşlik edebilir ve hastaların %10'unda ise belirlenen tek anormalliktir (19, 30, 31). Kalsiyum taşı olan hastalarda hipositratürinin düzeltilmesi ile taşların tekrar oluşma sıklığı azalmaktadır (7).

Kalsiyum taşı olan bir çok hastada hipositratürinin mekanizması tam açıklanamamıştır. Okamoto ve ark. (32) yaptıkları bir çalışmada proksimal tubüde sitrat atılımını düzenleyen Na⁺/dicarboxylate cotransporter-1 (NaDC-1) gen polimorfizminin hipositratüri ve taş oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir.

Glikozaminoglikanlardan kondritin sülfat ve hyalüronik asitinde kalsiyum-okzalat presipitasyonunda etkili olduğunu gösterilmiştir (32). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise idrar glikozaminoglikan atılımının taş oluşumunu önlemede tek başına yararlı olmadığı, diğer faktörlerle birlikte incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (33). Hipomagnezüri durumlarında da kalsiyum oksalat presipitasyonunda artış saptanmıştır.

c) Hiperokzalüri: Okzalik asit, karaciğerde sentezlenen ve böbrekler tarafından atılan bir metabolittir. Vücutta büyük bir bölümü endojen yol ile askorbik asit ve gliksilat metabolizmasından elde edilir (2). Geri kalanı ise diyetle alınan okzalat ve C vitamininden sağlanır. İdrarla atılan okzalat kalsiyum ile birleşip CaOk taşlarını meydana getirir. Hiperokzalüri primer ve sekonder olarak iki alt grupta incelenir. Primer hiperokzalüri vücutta aşırı okzalat birikimine neden olan otozomal resesif geçişli, çocukluk çağı taş hastalığı gelişiminde önemli metabolik faktörlerden birisidir. Hastalık

oluşumuna neden olan gen kromozom 2q37.3 üzerinde lokalizedir. Tip-1 ve tip-2 olmak üzere iki formu vardır.

Hiperokzalüri tip-1 en sık görülen formudur (34). Tip-1'de sadece karaciğer peroksizomlarında sentezlenen ve kofaktör olarak piridoksin kullanan alanin glioksalat aminotransferaz (AGA) enzim aktivitesinin eksikliği vardır. (35). Tip-1 hiperokzalüri biyokimyasal ve genetik olarak birçok farklılıklar gösterebilir. Primer hiperoksalüri tip-1'in en belirgin özelliği erken dönemde böbrek yetmezliğine yol açmasıdır. Bazı hastalarda süt çocukluğu döneminde böbrek yetmezliği gelişirken, bazı hastalarda ise yetişkin dönemde böbrek taşı ile klinik bulgu vermektedir (3, 35).

Tip-2 hiperokzalüri ise sitozolde yerleşim gösteren D-gliserat dehidrogenaz enziminin eksikliği vardır. Tip-2'de renal hasar daha az belirgindir.

Sekonder hiperokzalüri diyetle artmış alım, barsaklardan aşırı emilim (inflamatuar barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu), pankreatit gibi intestinal nedenlerle meydana gelir. Diğer sekonder hiperokzalozis nedenleri arasında sarkoidoz, siroz, etilen glikol zehirlenmesi ve aşırı C vitamini alınması sayılabilir (19). İdrarla yüksek miktarda atılan okzalit Ca taşlarının oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde yapılan bir araştırmada Ca taşı saptanan çocuk hastalar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında ürolityazisli çocuklarda hiperokzalüri üç kat daha fazla saptanmıştır (36).

d) Sistinüri: Sistinüri dibazik aminoasitler olan sistin, lizin, arjinin ve ornitinin artmış üriner atılımı ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal, metabolik bir hastalıktır (2). Bu dört aminoasit içerisinde sadece sistin'in çözünürlüğünün düşük olmasına bağlı olarak üriner sistemde sistin taşları oluşmaktadır (37). Sistinüri üriner sistemde taş oluşumuna neden olan kalıtsal metabolik hastalıklar arasında en sık görülenidir. Sistinüri'nin tüm dünya'da görülme sıklığı yaklaşık 1:7000'dir ve çocukluk çağında görülen üriner sistem taşların %2-6'sından sorumludur (38).

Hastalığa neden olan patoloji böbrek proksimal tubulus ve barsak epitelyum hücrelerinde sistin ve diğer dibazik aminoasitlerin taşınmasındaki defektir (39). Patogeneze sorumlu olan yapı bir transport molekülü olan

rBAT proteini dir. Proteini kodlayan gen 2 kromozomun kısa kolunda (2p-) yer almaktadır (39). 1994'te rBAT proteinini kodlayan SLC3A1 genindeki mutasyonun sistinüri tip-1'den sorumlu olduğu saptanmıştır. Hastalarda en sık gözlenen mutasyon 467. pozisyondaki M467T mutasyonudur ve ülkemizde %8.3 sıklıkta görülür (40).

Sistinüri her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın genelde puberte sonrası dönemde ortaya çıkan renal koliğin araştırılması sırasında altta yatan taşın saptanması ile tespit edilir. Hastaların öz geçmişlerinde sık tekrarlayan taş öyküsünün bulunması tipiktir. Sistinüri tanısı idrarda sistin kristallerinin görülmesi, taş analizinde sistin varlığının gösterilmesi ve idrarda sistinürinin gösterilmesi ile konulur.

Sistin taşları genelde asidik idrara oluşur ve yüzeyleri sarı-kahve renktedir. Mikroskopik olarak genelde şeffaf, yassı görünümlü ve altıgen yapılı kristaller olarak gözükür. Alkali idrarda sistin kristallerinin görülme şansı düşüktür (1, 3, 19). Sistin taşlarının radyo opasitesinin düşük olması nedeniyle direkt grafilerde görülmesi zordur.

e) Ürik asit taşları: Vücutta ürik asit üretiminin arttığı ya da diyetle fazla miktarda pürin içeren gıdaların tüketilmesine bağlı idrarla atılan ürik asit miktarı artar. Ürat taşları çocukluk çağı üriner sistem taşlarının %2-4'ünü oluşturur (2). Akdeniz bölgesi ve Güney Doğu Asya'da ürat taşları endemik taşlardır. Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada taş analizi yapılan 69 hastanın 4'ünde (%5.8) ürik asit taşı tespit edilmiştir (41).

Ürik asit taşlarının oluşumundan 3 faktör sorumludur: düşük idrar volümü, asidik idrar pH'ı ve ürik asit miktarında artmadır. Ürik asitin çözünebilirliğini etkileyen başlıca faktör idrar pH'dır. Ürik asit taşı oluşturan hastaların idrarları asidiktir ve genelde pH 5,5'un altında olduğu durumlarda saf ürik asit oluşumu artar. Ketojenik diyet almak zorunda olan çocuklarda idrarla ürik asit atılımı normal olmasına karşın idrar pH'sının düşmesi sonucu taş oluşumu sık görülür. İdrar pH'sı alkali tarafa doğru kaydığında ürat taşlarının oluşma riski azalır.

Vücutta endojen ürik asit yapımını arttıran nedenler idiopatik olabileceği gibi Lesch-Nyhan sendromu, tip I glikojen depo hastalığı gibi

metabolik hastalıklar, hücre yapım yıkım hızının arttığı miyelo proliferatif hastalıklar, lösemiler ve polisitemi gibi hastalıklarda görülebilir. Çocuklarda özellikle lenfoma ve lösemi gibi hastalıklarda kemoterapi sonrası artan ürik asit miktarına bağlı olarak taş oluşumu gözlenebilir. Et, balık ve tavuk etinden zengin beslenenlerde, probenecid gibi ürikozürük ilaç kullananlarda ürik asit taşları görülebilir. Kanda ürik asit seviyesinin normal olmasına karşın böbrek tubulus hücrelerinin fonksiyon bozukluklarında da hiperürükozüri görülebilir.

Ürik asitin 10 mg/kg/gün'den fazla atılımı hiperürükozüri olarak kabul edilir. İki yaşından sonra ürik asit indeksinin 0.56'nın üzerinde olması hiperürükozüri lehinedir ve yaş arttıkça ürat/kreatinin oranı da azalır (2, 3, 19). Hiperürükozüri sadece ürat taşlarına neden olamaz, Ca taşı oluşturan çocukların idrarlarında ürik asit miktarının fazla olduğu saptanmıştır (2). Ürat taşları opak olmadıkları için direkt grafilerde görülemez.

f) Ksantin taşları: Vücutta Ksantin Oksidaz enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan, ksantin ürik aside dönüştürülemediği metabolik bir durumdur. İdrarla hipoksantin ve ksantin atılımı artarken idrarla atılan ürik asit düzeyinde azalma vardır. Primer olarak enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olabileceği gibi, ürik asit oluşumunu azaltan ilaçların kullanımı gibi sekonder nedenlerle de oluşabilir (19).

4. Enfeksiyon Taşları (Struvit Taşları): Ürolityazisli çocukların %2-3'ünü enfeksiyona bağlı taşlar oluşturmaktadır (2). Enfeksiyon taşları küçük çocuklarda daha sıktır. Enfeksiyon taşlarının bileşiminde magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ve karbonat apatit mevcuttur. Bu tip taşların oluşumuna alkali idrarda daha sık rastlanmaktadır. Üriner sisteme yerleşmiş ve üreaz aktivitesine sahip olan bakteriler üreyi parçalayarak amonyum ve bikarbonat oluşumuna neden olurlar. Bikarbonata bağlı oluşan alkali ortamda struvit ve karbonik apatit kristalleri toplanarak taş oluşumu gerçekleşir. Üreaz aktivitesine sahip ve taş oluşumuna neden olan bakteriler başta Proteus olmak üzere Klebsiella, Psödomonas, Stafilokoklar ve Mikoplazma türleridir (3). Oluşan bu taşlar zamanla büyüyerek renal pelvisin şeklini alıp Staghorn taşlarını (geyik boynuzu) oluşturmaktadır. Enfeksiyon taşları tüm ırklarda görülebilir. Gelişmiş Avrupa ülkelerinde sıklığı oldukça azalmıştır (2). Enfeksiyon taşlarının yıllık insidansı bir milyon nüfusta 1-

2'dir. Daha çok erkek çocuklarında görülür ve çoğunlukla üst üriner sistemde yerleşirler (3).

5. Genetik Faktörler: Taş oluşumunda genetik faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Değişik çalışmalarda üriner sistem taşı olan bireylerin ailelerinde %12.5 ile %37 arasında değişen aile hikayesi mevcut olduğu bildirilmiştir (42). Ülkemizde sağlıklı okul çağı çocuklarının ailelerinde taş öyküsü %35.2 bulunmuştur (33).

Amerika yerlilerinde, İsraili ve Zencilerde hastalığa nadir rastlanması, genetik faktörlerin önemini gösteren bir başka bulgudur.

Klinik

Ürolityazisli çocuklarda saptanan klinik bulgular genelde ağrı, ateş, hematüri, bulantı-kusma ve üriner sistem enfeksiyonu şeklinde olmaktadır. Hastalığının başvuru semptomları yaşa göre değişir.

Büyük çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi klasik yan ağrısı ve hematüri gibi şikayetler gözlenebilir. Küçük yaştaki çocuklarda ise kramp tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk gibi semptomlar daha sık görülür.

Ağrı: Kaliks veya renal pelviste yerleşmiş taşlar kısmi tıkanıklık yaparsa böğür bölgesinde künt bir ağrıya neden olur. Eğer taş tam bir tıkanıklık yaparsa kolik vasıflı ağrıya neden olur. Genellikle 1 cm'den büyük taşlar genellikle üretero pelvik bileşkede tıkanıklık yaparlar. Renal kolik üreter ve toplayıcı sistemin gerilmesi sonucunda oluşurken kolik olmayan künt vasıflı ağrı ise böbrek kapsülünün gerilmesi sonucu oluşur.

Karın ağrısı, yan ağrısı ve huzursuzluk çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığındaki en yaygın bulgulardır (41, 43). Ülkemizde yapılan çalışmalarda 3-10 yaş arası çocukların daha çok karın ağrısı, 10 yaş üstü çocukların ise böğür ağrısı yakınması ile başvurduğu saptanmıştır (8, 23).

Hematüri: İdrarda eritrosit bulunması hematüri olarak tanımlanır. Normal idrarda her bir büyük büyütme sahası içinde dörtten daha az kan hücresi saptanır. Bunun üzerindeki değerler hematüri olarak değerlendirilir.

Hematüri, gross (çıplak gözle görülen) ve mikroskopik (sadece mikroskop altında görülen) olarak sınıflandırılır ve taşın renal pelvis veya kaliks mukozasında yaptığı travmaya bağlı olarak ortaya çıkar. Çoğu hastada mikroskopik hematüri mevcuttur.

Hematüri atakları ağrılı veya ağrısız olabilir ve sıklıkla yaşı büyük olan çocuklarda görülür. Küçük yaşlarda ağrı, kusma gibi semptomlar daha ön plandadır (2, 20).

Enfeksiyon: Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tek semptom olarak ortaya çıkabilir. Özellikle tekrarlayan İYE olan hastalarda taş yönünden ileri inceleme yapmak gerekir (43). Hiperkalsiüri ile İYE arasında pozitif bir korelasyon olduğundan tekrarlayan İYE olan çocuklarda taş yönünden ileri idrar analizleri yapılmalıdır (44). Ülkemiz de Bıyıklı ve ark.'nın (45) yaptığı bir çalışmada, tekrarlayan İYE olan 5 yaş üzerinde 75 çocuk hastanın %43 ünde idiyopatik hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Başka bir araştırmada ise ilk kez İYE geçiren çocukların %10'unda, tekrarlayan İYE olan hastalarinsa %44'ünde idiyopatik hiperkalsiüri tespit edilmiştir (46).

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları üriner sistem taş hastalığının belirtisi olabileceği gibi aynı zamanda taş oluşumuna da neden olur. Tekrarlanan kültür örneklerinde üreyen mikroorganizma proteus ise üriner sistem taşları mutlaka akla getirilmelidir.

Bulantı ve kusma: Mide ve böbreklerin otonomik innervasyonu ortak olarak çölyak ganglionundan sağlandığından hastalarda renal kolikle beraber bulantı kusma görülebilir.

Tanı

Öykü: Ürolityazisli bir çocuk hastanın öyküsünde öncelikle şikayetlerin başlangıç yaşı, taşa bağlı oluşabilecek semptomlar ve sıklığı, ailede taş öyküsü, yaşadığı yerin iklim koşulları, beslenme alışkanlıkları, yaşam biçimi, kronik hastalık öyküsü, uzun süreli ilaç kullanımı yönünden sorgulanmalıdır.

Soy geçmişinde ürolityazis olan hastalarda renal tubuler asidoz (RTA), sistinüri, primer hiperokzalüri gibi genetik geçişli hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (2). Sıcak iklim kuşaağında yaşayan çocuklarda özellikle ülkemizin güneydoğu bölgelerinde üriner sistem taş hastalığı daha sıktır ve yetersiz sıvı alımı ile beraber hastanın hareketsiz bir yaşam sürme öyküsünün olması hiperkalsüriye bağlı taş oluşumunu düşündürmelidir (7, 18).

Fenitoin, triamteren, furosemid, sodyum-bikarbonat gibi ilaçların yanı sıra aşırı A ve D vitamini kullanma öyküsü hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: Üriner sistem taş hastalığı düşünölen bir olguda ayrıntılı muayene yapılmalıdır. Muayene esnasında çocuk hastalarda yaşa bağlı olarak semptomların değişebileceği unutulmamalıdır.

Üriner sistemde taşı olan ve renal kolik ile başvuran çocuk hastaların çoğu ergenlik dönemine yakın ve daha büyük çocuklardır. Kolik ağrısı olan hastaların bir çoğunda huzursuzluk vardır. Akut batın tablosu olan hastaların aksine bu hastalarda ağrı esnasında kıvranma ve belirli bir pozisyonda sabit duramama görülür. Taşın lokalizasyonu böbrekte ise taş olan tarafta kosto-vertebral açı hassasiyeti ve palpasyonla böbrekte hassasiyet belirgindir. Tıkanıklığa bağlı hidronefroz durumlarında böbrek palpe edilebilir. Karın ve lomber bölge kasları gergindir. Hastalarda terleme, taşikardi ve takipne sık görölen klinik semptomlardır (3, 16). Ateş yüksekliği enfeksiyon birlikteliği haricinde genellikle görülmez. Kolik ağrıya ve tıkanıklığa bağlı olarak idrar retansiyonu oluşacağından mesane mutlaka değerlendirilmelidir.

Çocukluk çağında üriner sistemde taş oluşumu pek çok sistemik hastalığın bulgularından biri olabileceğinden sistem muayeneleri ayrıntılı değerlendirilmelidir. Taşa sahip olan çocukların ağırlık ve boy persentilleri mutlaka değerlendirilmelidir. Taş oluşumuna neden olan RTA ve inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi sistemik hastalıklar büyümeyi engeller. Fabry hastalığı ve primer hiperokzalüride oküler opasiteler açısından değerlendirme yapılmalıdır (2). Enzim eksikliği ile giden kalıtsal metabolizma hastalıklarında üriner taş ile beraber motor mental retardasyon görölebilir. Taşı olan

çocuklarda hipertansiyonun nedeni tıkanıklık, skarlı böbrek ve bazı hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) bir sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Ülkemizde KBY'yi olan 459 çocuk hastada etyolojik neden olarak üriner sistem taşları %8 oranında saptanmıştır (50). Güneydoğu Anadolu bölgesinde bu oran %22 olarak bulunmuştur (51).

Laboratuvar Bulguları: Laboratuvar incelemelerinin başında tam idrar tetkiki (TİT) yapılmalıdır. İyi bir idrar örneği içindeki hücre ve diğer maddelerin iyi değerlendirilebilmesi için mümkün olduğunca konsantre olmalıdır. Bunun için sabah alınan ilk idrar en uygun örnektir. Analiz için alınan idrar en kısa sürede işleme tabi tutulmalıdır.

Normal taze idrar berrak ve açık sarı renktedir. İdrar yoğunlaştıkça rengi koyulaşır. Hematüri varlığında rengi kırmızı, okzalat, ürat ve fosfat atılımında bulanık olabilir. İdrar pH' sı böbreğin idrarı asidifiye etmesinin bir göstergesidir. Normal idrar pH değeri 4.5-8.0 arasında ve ortalama 6.0'dır. Üriner sistemde taş düşünülen bir çocukta tekrar edilen TİT'de idrar pH'sı 7.0'nin üzerindeyse üreyi parçalayan bakterilere bağlı olarak alkali idrarda oluşan kalsiyum fosfat ve amonyum magnezyum fosfat taşlarının oluşabileceği akla gelmelidir (45, 46). Tersine ürik asit ve sistin taşları olan vakalarda idrar pH'sı düşüktür.

ÜTH olan çocuklarda idrarın mikroskopik analizi genelde patolojiktir ve hematüri sık görülen bir bulgudur. Dipstik testi ile hematüri saptanan bir hastada mikroskopik analizle de eritrosit varlığı doğrulanmalıdır. Dipstik testi idrarda hemoglobinin varlığında renk değişim esasına dayanır bu nedenle miyoglobinüri varlığında yanlış pozitif sonuçlar görülebilir.

Mikroskopik analizde kristallerin varlığı sağlıklı insanlarda da görülebilen bir durumdur. En sık görülen kristal tipleri okzalat, ürat ve fosfat kristalleridir. Kristalüri yoğun olmadıkça önemli olmayabilir fakat asidik bir idrarda hegzogonal sistin kristallerinin görülmesi sistinüri tanısını kolaylaştırır.

İdrarda sistin atılımını saptamak için siyanid-nitroprussid reaksiyonu kullanılır. İdrarı asit hale getirmek için asetik asit damlatılması sistin kristallerinin çökmesini ve testin duyarlılığını artırır. Test sonucu müsbet olduğunda ileri inceleme yapılmalıdır.

İdrardaki solüt yüklerin atılımının değerlendirilmesi özellikle küçük yaşta çocuklarda 24 saatlik idrar toplanması güç olduğundan elde edilen idrar solüt düzeyinin kreatinine oranlanması çocuk hastalarda pratikte en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Spot idrarda solüt/kreatinin oranları tablo-4'te belirtilmiştir (16).

Tablo-4: Çocuklarda spot idrarda solüt/kreatinin oranlarının normal değerleri.

Solüt	Normal değer
Kalsiyum/kreatinin (mg/mg)	
0-6 ay:	<0.8
7-12 ay:	<0.6
12 ay üzeri:	<0.21
Okzalal/kreatinin (mmol/mmol)	
0-12 ay:	0.15- 0.26
1-5 yaş:	0.11- 0.12
5-12 yaş:	0.006- 0.15
>12yaş:	0.002- 0.083
Magnezyum/kreatinin (mg/mg)	<0.12
Sitrat/kreatinin (mg/g)	
Normal bireyler	>180
Taş riski olanlar	>400
Sistin /kreatinin (mg/g)	<75

ÜTH olan olguların metabolik olarak değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda solüt miktarının hesaplanması en değerli testlerden birisidir. 24 saatlik idrar toplanmasında dikkat edilecek en önemli nokta hastanın günlük beslenme ve aktivitesi esnasında toplanmasıdır. Üriner sistemi ilgilendiren herhangi bir rahatsızlık, tedavi ve diyet durumunda tetkik normal fiziksel aktivite durumu sağlanana kadar ertelenmelidir. Toplanan 24 saatlik idrar miktarı ile kalsiyum, sitrat, kreatinin, okzalal, ürik asit, sistin, magnezyum,

fosfat düzeyleri ölçülür. 24 saatlik idrarda atılan solüt miktarlarının normal değerleri tablo-5'te gösterilmiştir (2, 16).

Tablo-5: Çocuklarda 24 saatlik idrarda solüt atılımının normal değerleri.

Kalsiyum	4mg/kg/gün
Sitrat	> 2 mg/g/kg/gün > 320 mg/1.73m ² /gün
Kreatinin Yenidoğan Çocuk	8-10 mg/kg/gün 10-12 mg/kg/gün
Okzalat	<0.57 mg/kg/gün <50 mg/1.73m ² /gün <0.46 mmol/1.73m ² /gün
Ürik asit	<10.7 mg/kg/gün <815 mg/1.73m ² /gün
Sistin Homozigot olgular	<60 mg/1.73m ² /gün > 400 mg/1.73m ² /gün
Magnezyum	> 1.2 mg/g/kg/gün
Fosfat	<15 mg/kg/gün

Tanısal amaçlı kan tetkikleri içinde üre, kreatinin, kan elektrolitleri, Alkalen Fosfataz, Parathormon, kan gazı, D vitamin düzeyi, ürik asit ve gerekirse enzim eksikliğini ortaya koymak için ileri tetkikler yapılabilir.

Tanıda düşürülen veya cerrahi olarak çıkartılan taşın analizinin yapılması önemli testlerden birisidir. Taşın kimyasal analizi etyolojinin aydınlatılması ve nüksü önlemek için verilecek tedavi ve diğer işlemler için önemli bir yol göstericidir. Kimyasal, polarize mikroskop, z-ray difraksiyon, kızılötesi spektrofotometri ve termoanalitik işlemler ile taş analizi yapılabilmektedir. Bu yöntemlerden en sık kullanılan yöntem kızılötesi spektrofotometridir.

Radyolojik Bulgular: ÜTH'nin tanısında en çok kullanılan tanı yöntemi radyolojik incelemelerdir. Radyolojik değerlendirme sadece tanı için

değil aynı zamanda taşın yeri, sayısı, boyutları varsa üriner sistem obstrüksiyonunu göstererek tedavide önemli rol oynar.

Radyolojik değerlendirme içinde öncelikle direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), karın ultrasonografisi (USG) kullanılır. İkinci aşamada intravenöz piyelegrafi (İVP) ve kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografi (BT) yer alır. Üriner sistem taşlarının yaklaşık %90'a yakını opak olduğu için DÜSG ve karın USG'si ile birçok hastada ürolityazis tanısı konulabilir. DÜSG ile opak olan kalsiyum fosfat, kalsiyum oksalat, struvit taşları ve sistin taşları görülebilirken opak olmayan ürik asit taşları görülemez. DÜSG de safra kesesi taşları, kalsifiye mezenter lenf bezleri ve dalak veni kalsifikasyonu gibi batin içinde kalsifikasyona yol açan diğer patolojiler üriner taşlarla karıştırılabilir. Bu durum yan grafi çekilerek böbrek ve ureter taşlarının vertebra korpuslarının önünde yer aldığı görülmesiyle ayırt edilebilir. Diğer patolojilere ait kalsifikasyonlar ise daha önde görülür. Karın USG ise opak olmayan taşların ve özellikle üst üriner sistem taşlarının değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir. DÜSG ve karın USG'nin beraber kullanımı oldukça duyarlıdır. Bu sayede İVP gibi invaziv girişimlere nadiren gereksinim duyulur (18).

Akut semptomları olan, yoğun gaz ve gaita nedeniyle DÜSG ve USG'nin yetersiz kaldığı hastalarda ya da hastalığın semptomları olmasına rağmen taşın saptanamadığı durumlarda kontrastsız spiral BT kullanılır. Üriner sistem taşlarının tanısında altın standart yöntem kontrastsız spiral BT'dir. Bu yöntem hızlı, güvenilir ve yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan bir testdir (18). BT'de tüm taş tipleri aynı radyo opasitede görülürler. Bu yöntemin dezavantajı hastaların radyasyona maruz kalması ve kesitler arası uzun olduğunda taşın görülmemesi olasılığıdır.

İVP taşın lokalizasyonu, böbreğin fonksiyonu ve anatomisi hakkında bilgi verir. İVP kontrast madde alerjisi ve böbrek fonksiyon testleri bozuk olan hastalarda kullanılmaz (18). İVP özellikle cerrahi girişim uygulanacak hastalarda girişim öncesi taşın yeri ve büyüklüğünü ortaya koymada faydalıdır.

ÜTH'nin tanı ve izleminde daha az olarak kullanılan diğer yöntemler Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve renal sintigrafi'dir. MRG özellikle radyasyon içermemesi ve kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle çocuklarda ve gebelerde alternatif bir görüntüleme yöntemi olabilir. Sintigrafi ise böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve küçük taşların tespitinde faydalıdır.

Tedavi

ÜTH olan hastalarda tedavi taşın yeri, büyüklüğü, sayısı, üriner sistemin yapısal özellikleri ve taş oluşumuna neden olan metabolik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Tedavide esas amaç; akut dönemin hızla atlatılması, üriner sistemden taşın eliminasyonu ve yeni taş oluşumunun engellenmesidir. Tedavi 4 ana başlık altında sınıflandırılabilir:

1. Spesifik olmayan tedaviler
2. Medikal tedavi
3. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)
4. Cerrahi girişim

1. Spesifik olmayan tedaviler: ÜTH'da tedavinin en önemli basamağı taş oluşumunun ve mevcut taşın büyümesinin önlenmesidir. İlk kez taş düşüren bir hastada medikal tedavi başlamadan önce basit diyet önerileriyle nöksler önenebilir.

Tüm taş hastalarında uygulanabilecek en etkili yöntem günlük alınan su miktarının artırılmasıdır. Bu amaçla sıvı alımı idrarın berrak olmasına yatacak miktarda veya normalin 2 katı artırılmalıdır (2, 50). Uygun olmayan diyet ÜTH'nin patogenezinde rol oynayan en önemli faktörlerden birisidir (5). Taşı olan çocuklar için sodyum, okzalat ve hayvansal proteinden fakir buna karşılık yeterli kalsiyum alımı ile birlikte potasyumdan zengin bir diyet önerilmelidir. Kalsiyumun diyetteki miktarının azaltılması çocuklarda büyüme ve gelişmeyi engellemesi ayrıca osteopeniye yol açması nedeniyle önerilmemektedir. (16,19).

2. Medikal tedavi: Artmış sıvı alımı ve diyetin düzenlemesi ile taş oluşumu ve mevcut taşın büyümesi kontrol altına alınmayan çocuklarda, akut renal kolik döneminde, taş ile birlikte İYE varlığında ve taş oluşumuna neden olan metabolik faktörlerin engellenmesi amacıyla medikal tedavi kullanılabilir.

Renal koliği olan çocukların medikal tedavisinde intravenöz hidrasyonun sağlanması ve beraberinde analjezik tedavi verilmesi önceliklidir. Bu hastaların mutlak istirahat sağlanmalıdır. Hastalarda İYE bulguları varsa kültür alındıktan sonra antibiyoterapi başlanmalıdır. Lomber bölgeye uygulanan sıcak uygulama analjezik tedavinin etkinliğini arttırabilir.

Medikal tedaviler yeni taş oluşumunu önlemede ve çocuk hastalar için invaziv girişimlerden korunmada önemli bir tedavi yöntemidir. Metabolik nedenlere bağlı oluşan taşların medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo-6'da gösterilmiştir (51).

Tablo-6: ÜTH'nin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç adı	Dozu	Endikasyonları
Potasyum Sitrat	0.5 – 1.5 mEq /kg/gün	Hipositratüri Hiperkalsiüri Hiperürikozüri Sistinüri
Klorotiazid	10–20 mg/kg/gün	Hiperkalsiüri Hiperokzalüri
Hidroklortiazid	1–2 mg/kg/gün	Hiperkalsiüri Hiperokzalüri
Piridoksin (vit.B6)	25–200 mg/gün	Primer hiperokzalüri tip-1
D-Penisilamin	30 mg/kg/gün	Sistinüri
Kaptopril	0.5–1.5 mg/kg/doz (2-4 defa)	Sistinüri
Allopurinol	10 mg/kg/gün	Hiperürikozüri

ÜTH'na neden olan metabolik nedenlerin başında hiperkalsiüri gelir. Hiperkalsürinin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar potasyum sitrat ve

hidroklortiazid'dir. Sitrat üriner sistemde taş oluşumunu önleyen en önemli inhibitör maddelerden birisidir ve potasyum sitrat ya da potasyum magnezyum sitrat verilen olgularda taş oluşumunun azaldığı belirtilmiştir (52). Tiazid grubu diüretikler de renal hiperkalsürinin tedavisinde etkili ilaçlardır. Hidroklortiazid distal tübulus hücrelerinde kalsiyumun geri emilimini artırarak kalsiyumun idrar içindeki yoğunluğunu azaltır. Hidroklortiazid'in uzun süreli kullanımında intrasellüler asidoza bağlı olarak hipositratüri ayrıca diüretik etkisinden dolayı hipokalemi oluşabilmektedir. Bu nedenle tiazid tedavisiyle beraber hastalara potasyum sitrat tedavisi verilmelidir. Tiazid grubu ilaçlar hiperkalsemiyi provoke edebileceğinden hiperparatiroidisi olan olgularda kullanılmamalıdır. Abzorptif hiperkalsürinin tedavisinde tiazid grubu ilaçların faydası yoktur (51).

Primer hiperokzalüri olgularda tedavinin temeli diyetteki okzalat içeriğinin azaltılması ve sıvı alımının artırılmasıdır. Primer hiperokzalüride eksik enzimin kofaktörünün piridoksin olması nedeniyle enzim aktivitesi tam olarak kaybolmamış yaklaşık %10 kadar olgu piridoksin tedavisinde fayda görmektedir (53). Tüm bu koruyucu önlemler ve medikal tedavilere rağmen primer hiperokzalüri sistemik bir hastalık olduğu için esas tedavi tanı konulduktan kısa süre sonra karaciğer ve böbrek transplantasyonunun yapılmasıdır (53).

Sistinüri tedavisindeki esas amaç ise idrardaki sistin miktarının azaltılması veya sistinin idrardaki çözünürlüğünün artırılmasıdır. Bu amaçla günlük alınan sıvı miktarının artırılması, metioninin ve sodyumdan fakir diyet gibi genel önlemler uygulanabilir (16). Sistin alkali idrarda daha fazla çözüldüğü için idrar pH'sını 7.0 düzeyinde tutmak amacıyla potasyum sitrat ve bikarbonat tedavisi kullanılabilir. Bu önlemlerle rağmen klinik iyileşme sağlanamayan olgularda sistinin çözünürlüğünü arttırmak amacıyla şelatör ajanlar olan D-penisilamin ve Alfa-merkaptopropionilglisin tedavileri kullanılabilir. D-penisilamin'in yan etkisinin fazla olması (nefrotik sendrom, kemik iliği baskılanması, dermatit gibi) nedeniyle yada tolere edilemediği hastalarda kaptopril ve N-asetil sistein tedavisi kullanılabilir (19, 51).

Hiperürükozüriye bağılı oluşan kalsiyum okzalat taşlarının tedavisinde öncelikle pürinden ve sodyumdan fakir diyet, idrar alkalizasyonu ve ürik asit yapımını azaltmak amacıyla allopurinol tedavisi kullanılabilir (19, 51).

Çocuklarda ÜTH'nin tedavisinde günlük sıvı alımının artırılması, uygun diyet ve medikal tedavi ile birlikte taş oluşumunun önüne geçilebilir. Çoğu çocuk hastada özellikle distal üreterde yer alan boyutu 4 mm'den küçük taşlar 2 hafta içinde kendiliğinden düşer (54). Düşürülen taşın kimyasal analizi mutlaka yapılmalıdır.

3. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL): ESWL vücut dışından gönderilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip taşa odaklanması esasına dayanır. Kalsiyum okzalat dihidrat ve ürik asit taşları ESWL'ye iyi yanıt verirken, kalsiyum okzalat monohidrat ve sistin taşlarının ESWL ile parçalanması zordur (2, 50). Genelde 2 cm'den küçük ve renal pelvis ile proksimal üreterde yerleşimli taşların tedavisinde etkilidir. ESWL komplikasyonları nadir görülür ve ciddi yan etkilere sahip değildir. Böğür ağrısı, taşın yetersiz kırılması, hematüri, böbrek dışı dokularda hasarlanma, renal veya perinefritik hematom görülebilir (2).

4. Cerrahi girişim: ÜTH'da cerrahi endikasyonlar yetişkinlerden farklı değildir. Büyük, semptomlara neden olan, enfeksiyona ve anüriye sebep olan taşlar cerrahi müdahale gerektirir. Bu amaçla perkütan nefrolitotomi, üreteroskopik veya sistoskopik litotripsi ve açık taş cerrahisi yöntemleri uygulanabilir.

ÜTH'da Metabolik Değerlendirme

Hiperkalsiüri ve hipositratüri ÜTH'nin gelişmesinde karşımıza çıkan en önemli risk faktörleridir. Bugün için tüm dünya da hiperkalsürik taşı olan hastaların tanısında en önemli parametre 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının belirlenmesidir (18). Bu yöntemin bebek ve küçük çocuklarda uygulamasının zor olması nedeniyle çocukluk döneminde spot idrarda UCa/kre oranının hesaplanması hiperkalsiürinin tespitinde en sık kullanılan belirteç olmuştur. Yapılan araştırmalarda spot idrar örneğinde hesaplanan UCa/kre oranının 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ile iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (49, 55-57). İran'da Safarinejad'ın (49) yaptığı bir

çalışmada ise 24 saatlik idrarda gösterilen tüm solüt/kreatinin oranlarının, spot idrar örneğinde hesaplanan solüt/kreatinin oranları ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir.

UCa/kre oranının yaşa oldukça bağımlı olması, özellikle küçük yaşta çocuklar için bildirilen değerlerin farklılık göstermesi nedeniyle taşı olan hastaların tespit edilmesinde UCa/kre oranına alternatif bir çok belirteç üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (12, 23, 26, 41, 57, 58). UCa/sit oranının yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmemesinden dolayı taşı olan hastaların belirlenmesinde iyi bir belirteç ve potasyum sitrat tedavisinin izlenmesinde iyi bir kılavuz olabileceği belirten yeni görüşler mevcuttur (59). Sağlıklı çocuklar ile taşı olan çocuklarda üriner kalsiyum/sitrat oranları üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (59, 60).

Erişkin hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise sağlıklı bireyler ve taş oluşumu olan hastalar arasındaki ayrımın idrar kalsiyum/sitrat oranıyla yapılabileceği belirtilmiştir (61).

Bu çalışmanın amacı; merkezimizde ürolityazis tanısıyla izlenen çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında;

- 1- İdrar sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), sitrat (sit) ve kreatinin (kre) düzeylerinin saptanması,
- 2- Spot idrar örneğinde Ca/kre, Na/kre, K/kre, sit/kre ve Ca/sit oranlarını belirlemek,
- 3- İdrar Ca/sit oranının ürolityazis ile olan ilişkisini saptamak ve idrar Ca/sit oranıyla bölgemizdeki taşı olan çocuklar ile sağlıklı çocukları ayırmak için sınır değer belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Ekim 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (09.06.2009 tarih, 2009-11/100 no'lu etik kurul kararı).

Çalışmaya yaşları 1 yaş ile 18 yaş arasında değişen ürolityazis tanısıyla izlenen 121 hasta alındı.

Kontrol grubu olarak ise yaş ve cinsiyet bakımından benzer, bilinen herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmayan ayrıca ailesinde ürolityazis öyküsü bulunmayan 107 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın yapıldığı sırada ürolityazis için tedavi alan hastalarımızın tedavileri idrar örneği alınmadan 1 hafta önce kesildi ve normal diyet yapmaları sağlandı.

Toplam 228 olgunun hepsine TİT ve spot idrarda Na, K, kre, Ca ve sitrat analizi yapıldı. Tüm çocuklardan sabah 2. idrar örnekleri alındı.

Tam idrar tetkiki, santrifüje edilmemiş idrar örneği fotometrik yöntemle (UriSed LabUmat 77 Elektronik Kft, Hungry) çalışılarak değerlendirildi. Spot idrarda çalışılan parametreler içerisinde Na, K, kre ve Ca otoanalizörde (Aeroset-1, Abbott) çalışıldı.

Sitrat analizi manuel yöntem ile değerlendirildi. Enzimatik reaksiyona sokulan sitratın son ürünün 340 nm dalga boyunda absorbanı ölçüldü (Shimadzu UV-1601, UV-Visible Spectrophotometer). Sitrat ayırıcı olarak ise BEN-Biochemical Enterprise-Code CI8820 kullanıldı.

İşlem öncesi sitrat için ayrılmış idrar örneği 3000 devir/dakika hızda 5 dakika santrifüj edildi. Sitrat ayırıcı olarak kullanılan sıvı haldeki R1 solüsyonundan 20 ml. alınarak toz haldeki R2'ye eklendi ve köpük yapmadan çözünene kadar karıştırıldı. Elde edilen bileşimden 1000µl. alınarak 25 µl. idrar örneği ve kontrol amacıyla distile su ile karıştırılarak 37°C'de 3 dakika inkübe edildi ve 340 nm dalga boyunda quartz tüp ile absorban ölçümü

yapıldı. Elde edilen değerler idrar numunesi için Numune-A1 ve kontrol değer için Kontrol-A1 olarak kaydedildi. İkinci aşamada sıvı haldeki R1 solüsyonundan 0.5 ml. alınarak toz halinde olan R3 ile karıştırıldı. Elde edilen bileşimden 25 µl. alınarak idrar örneği ve distile su ile karıştırıldı ve 37°C'de 5-10 dakika inkübe edilerek absorbans ölçümü yapıldı. . Elde edilen değerler idrar numunesi için Numune-A2 ve kontrol değer için Kontrol-A2 olarak kaydedildi. Hesaplama için kullanılan formül aşağıda gösterilmiştir:

$$\text{Sitrik asit konsantrasyonu (g/L)} = \frac{V}{v} \times \frac{1}{\epsilon d} \times \frac{MW}{100} \times \Delta AS$$

V: toplam test hacmi=1.050 ml.

v: idrar örneğinin hacmi= 0.025 ml.

d: pathlength= 1 cm

ϵ : molar coeff. NADH= 6.3 L/ mmol x cm

MW: sitrik asit MW= 192.1

ΔAS : (NumuneA1-NumuneA2)- (KontrolA1-KontrolA2)

$$\text{Sitrik asit konsantrasyonu (g/L)} = 1281 \times \Delta AS$$

Üriner sodyum (UNa), potasyum (UK), kreatinin (Ukre), kalsiyum (UCa) ve sitrat (Usit) ölçümleri yapıldıktan sonra UCa/kre ve UCa/sit oranları mg/mg, Usit/kre oranı mg/g, UNa/kre ve UK/kre oranı ise mEq/mg olarak belirtildi.

İstatistiksel Analiz

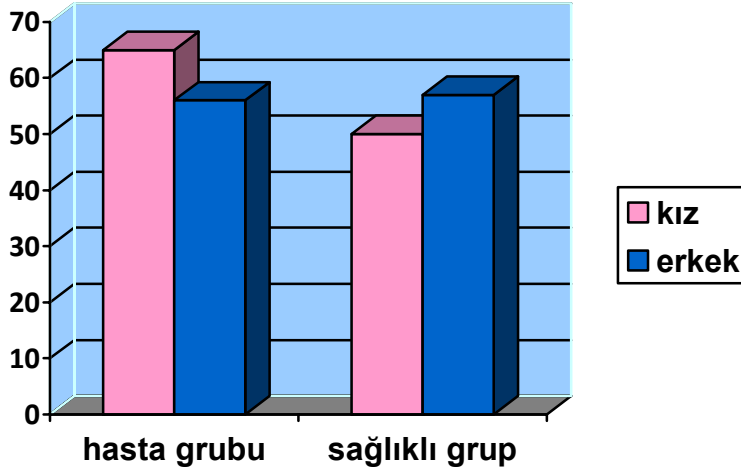
Tüm analizler SPSS 16.0 ve Med Calc programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart hata (ort \pm SH) değerleri verildi. Hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırma için sürekli verilerde non parametrik testlerden Mann–Whitney U ve çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis testi kullanılırken, kategorik veriler için ise Pearson Ki–kare testi uygulandı. UCa/sit oranının sensitivite, spesifite ve sınır değerlerinin hesaplanmasında ROC (Receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı farkın belirtilmesi için p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın yaş ortalaması \pm SD (standart deviasyon) 8.86 ± 5.01 (1 yaş –18 yaş arasında) olup, 65'i kız (%53.7), 56'sı erkekti (%46.3).

Kontrol grubunda ise yaş ortalaması \pm SD 9.12 ± 4.61 yıl (1 yaş–18 yaş arasında) olup, 50'si kız (%46.7), 57'si erkekti (%53.3).

Çalışma grubunun cinsiyetlere göre dağılımı şekil–1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Çalışma grubunun cinsiyetlere göre dağılımı.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda kız/erkek oranı 1.1/1 olarak hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan olgulara ait spot idrardaki ortalama Na, K, Ca ve sitrat değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo–7'de gösterilmiştir.

Tablo–7: Hasta ve kontrol grubuna ait spot idrardaki ortalama Na, K, Ca ve sitrat değerleri.

	Hasta	Kontrol	p
UNa±SD (mEq/L)	121.66±64.98	139.43±71.27	0.084
UK±SD (mEq/L)	52.62±37.58	63.61±36.88	0.014
Ukre±SD (mg/dL)	76.91±52.18	94.37±57.57	0.015
UCa±SD (mg/dL)	10.89±8.95	7.67±7.30	0.002
Usit±SD (mg/L)	222.16±222.94	300.98±263.02	0.006

Hasta ve kontrol grubuna ait idrar Na, K, kre, Ca ve sitrat değerleri karşılaştırıldığında, UNa atılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p:0.084).

Ortalama UK, Ukre ve Usit atılımları kontrol grubunda istatistiksel olarak hasta grubundan daha yüksek bulundu (p<0.05).

UCa atılımı ise farklı olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p:0.002).

Hasta ve kontrol grubuna ait olguların ortalama UCa/kre, UNa/kre, UK/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranları Tablo–8’de gösterilmiştir.

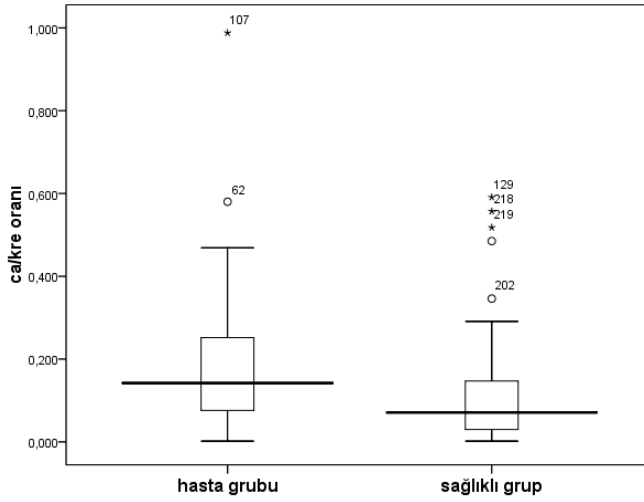
Tablo–8: Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama UCa/kre, UNa/kre, UK/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranları.

	Hasta	Kontrol	p
UCa/kre±SD (mg/mg)	0.17±0.14	0.10±0.11	<0.0001
UNa/kre±SD (mEq/mg)	0.21±0.14	0.20±0.16	0.568
UK/kre±SD (mEq/mg)	0.08±0.06	0.08±0.06	0.933
Usit/kre±SD (mg/gram)	368.76±494.26	388.53±383.90	0.231
UCa/sit±SD (mg/mg)	1.28±2.87	0.63±1.51	<0.0001

Hasta grubunda UCa/kre ve UCa/sit oranları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

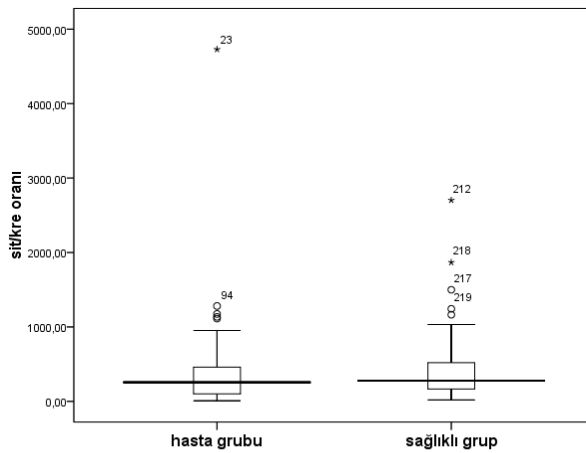
UNa/kre, UK/kre ve Usit/kre oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun UCa/kre değerlerinin dağılımı şekil-2’de gösterilmiştir.



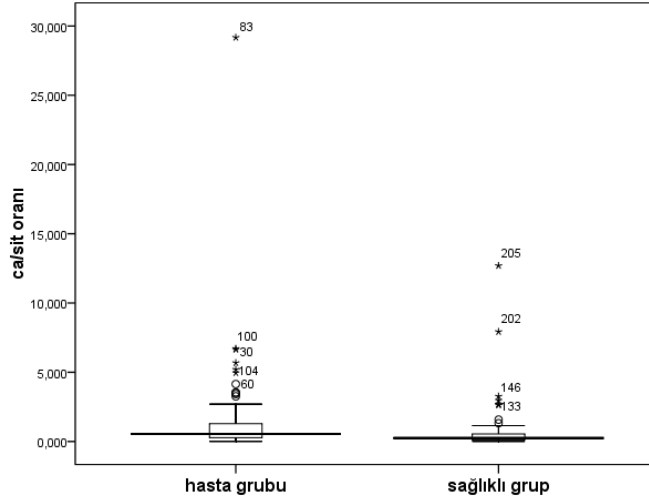
Şekil-2: Hasta ve kontrol grubunun UCa/kre değerlerinin dağılımı.

Hasta ve kontrol grubunda Usit/kre değerlerinin dağılımı şekil-3’de gösterilmiştir.



Şekil-3: Hasta ve kontrol grubunun Usit/kre değerlerinin dağılımı.

Hasta ve kontrol grubunun UCa/sit değerlerinin dağılımı şekil-4’de gösterilmiştir.



Şekil-4: Hasta ve kontrol grubunun UCa/sit değerlerinin dağılımı.

Hasta ve kontrol grubunda idrar kreatinin miktarının yaş ile değişimi incelendi. Sonuçlar Tablo-9’da gösterilmiştir.

Tablo-9: Hasta ve sağlıklı grupta idrar kreatinin miktarının yaşla değişimi.

	r değeri	p değeri
Hasta grubu	0.526	<0.0001
Kontrol grubu	0.562	<0.0001

Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde idrar kreatinin miktarı yaş ile birlikte artış gösteriyordu ve aralarında anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu ($p < 0.0001$).

Hasta grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının yaşa göre değişimleri incelendi. Sonuçlar Tablo-10’da gösterilmiştir.

Tablo-10: Hasta grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının yaş ile ilişkisi.

Oran	r değeri	p değeri
UCa/kre	-0.262	0.004
Usit/kre	-0.283	0.002
UCa/sit	-0.061	0.509

Hasta grubunda yaş ile UCa/kre oranında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki vardı (r:-0.262, p:0.004). Usit/kre oranıyla da istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki vardı (r:-0.283, p:0.002). UCa/sit oranı ile yaş arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05).

Kontrol grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının yaşa göre değişimleri incelendi. Sonuçlar Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Kontrol grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının yaş ile ilişkisi.

Oran	r değeri	p değeri
UCa/kre	-0.371	<0.0001
Usit/kre	-0.296	0.002
UCa/sit	-0.137	0.161

Kontrol grubunda ise yaş ile UCa/kre oranı arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı negatif bir ilişki mevcuttu (r:-0.371, p<0.0001).

Usit/kre oranında yaş ile birlikte giderek azalıyordu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (r:-0.296, p:0.002).

UCa/sit oranı ise hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da yaş ile değişiklik göstermiyordu (p>0.05).

Sağlıklı olgularımız arasında UCa/kre oranlarının yaş aralıklarına göre değişimlerini incelemek için olgularımız yaşlarına göre 13-24 ay arası grup-1,

25 ay-6 yaş arası grup-2, 7-12 yaş arası grup-3 ve 13-18 yaş arası grup-4 olmak üzere göre 4 gruba ayrıldı. Sağlıklı olgularımızın yaş gruplarına göre ortalama UCa/kre oranları Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Sağlıklı olgularımızın yaş gruplarına göre ortalama UCa/kre oranları.

Yaş aralığı	n	UCa/kre±SD (mg/mg)
Grup-1 (13-24 ay)	7	0.28±0.19
Grup-2 (25 ay-6 yaş)	25	0.14±0.11
Grup-3 (7 yaş-12 yaş)	37	0.09±0.10
Grup-4 (13 yaş-18 yaş)	37	0.07±0.06

Kalsiyum taşlarının oluşmasında, idrar elektrolitlerinin korelasyonunu değerlendirmek için hasta olan grupta UCa atılımının UNa, UK ve Usit atılımı ile ilişkisi incelendi. Sonuçlar Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Hasta grubunda UCa atılımının UNa, UK ve Usit atılımı ile ilişkisi.

	r değeri	p değeri
UNa	0.378	<0.0001
UK	-0.073	0.425
Usit	0.146	0.110

Hasta grubunda UCa atılımı ile UNa atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü (r:0.378, p<0.0001).

UCa atılımı ile UK atılımı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r:-0.073, p>0.05).

UCa atılımı ile Usit atılımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (r:0.146, p>0.05).

Hasta ve kontrol grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının cinsiyetlere göre değişimleri incelendi. Sonuçlar Tablo-14 ve Tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo–14: Hasta grubunda UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının cinsiyetlere göre değişimi.

	Kız	Erkek	p
UCa/kre±SD	0.18±0.14	0.15±0.13	0.162
Usit/kre±SD	411.13±609.36	319.59±310.38	0.123
UCa/sit±SD	0.97±1.20	1.64±4.01	0.909

Hasta grubunda cinsiyetler arasında UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

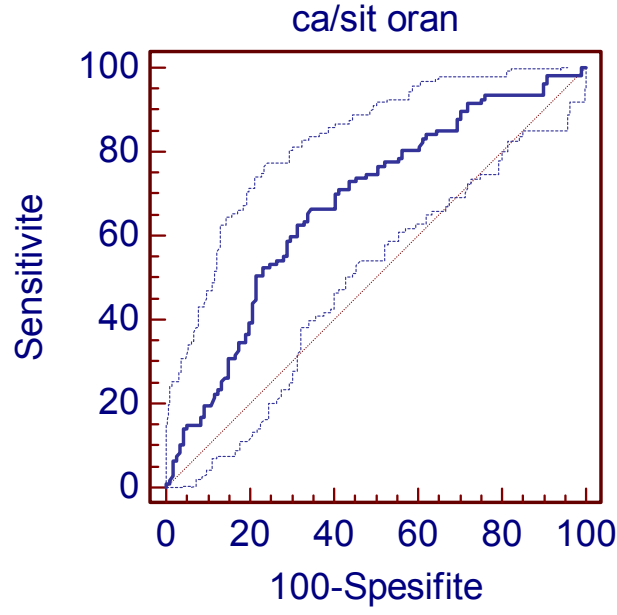
Tablo–15: Sağlıklı grupta UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranlarının cinsiyetlere göre değişimi.

	Kız	Erkek	p
UCa/kre±SD	0.10±0.13	0.10±0.09	0.446
Usit/kre±SD	414.75±360.62	365.53±405.01	0.248
UCa/sit±SD	0.65±1.85	0.61±1.15	0.136

Sağlıklı grupta da hasta grubuna benzer şekilde cinsiyetler arasında UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit oranları anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0.05$).

Hasta ve sağlıklı grup arasında ayırımı yapabilecek sınır değerlerinin belirlenmesi amacıyla UCa/sit oranı için ROC eğrisi yapıldı.

şekil-5'de hasta ve sağlıklı olguların UCa/sit oranları için ROC eğrisi görülmektedir.



Şekil-5: Hasta ve sağlıklı olguların UCa/sit oranı için ROC eğrisi.

ROC analizi sonucunda hasta ve kontrol grubunun ayrımı UCa/sit oranının kullanılabilir olduğu görüldü (sensitivite:%66.3, spesifite:%65.2, AUC: 0.675, p:0.0001)

Hasta ve sağlıklı çocukların ayırımında kullanılacak UCa/sit oranı için sınır değerler tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Hasta ve sağlıklı çocukların ayırımında UCa/sit oranı için ROC analizi belirlenen sınır değerler.

UCa/sit oranı (mg/mg)	sensitivite (%)	spesifite (%)
<=0.381	64.4	74.7
<=0.386	65.4	74.7
<=0.390	66.3	65.2
<=0.394	66.3	66.4
<=0.396	66.3	63.4

Verilerimizin neticesinde 1-18 yaş grubunda üri ner sistem taşı olan çocuk hastalar ile sağlıklı çocukların ayırımında UCa/sit oranının sınır değerini 0.390 mg/mg olarak bulduk.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı ÜTH'ı her yaş grubunda görülebilen ciddi bir sağlık sorunudur. Ürolityazis semptomlarının çocuklarda daha silik olması nedeniyle tanı geç konulmakta ve taşa bağlı olarak son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir. Şirin ve ark. (47), Türk çocuklarında SDBY'nin sebepleri arasında ÜTH'nin sıklığını %8 olarak bildirilmişlerdir.

Yapılan çalışmaların çoğunda ürolityazisin erkek çocuklarda daha sık olduğu bildirilse de (8, 10, 12, 62) bu oranlar farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kız/erkek oranı sırası ile 1.8/1 ve 1.1/1 olarak bildirilmiştir (7, 63). Çalışmamızda ise kız/erkek oranı 1.1/1 olarak diğer çalışmalara benzer saptandı. Genel olarak erkek çocuklarda taş sıklığının daha fazla olmasının nedeni idiopatik hiperkalsiürinin ve posterior üretral valv'in erkek çocuklarda daha sık görülmesine bağlı olabilir.

Tedavinin ve takibin başarılı bir şekilde yapılabilmesi için ÜTH'ı olan çocuklarda etyolojinin tam olarak bilinmesi önemlidir (13). Çocuk ve erişkinlerde ÜTH'nin gelişmesindeki en önemli metabolik faktör hiperkalsiüridir (3, 13, 16, 25).

Spot idrar örneğinde Ca/kre oranının hesaplanması çocuk hastalarda hiperkalsiürinin tespit edilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir (49,64). Özellikle bebek ve küçük çocuklarda 24 saatlik idrar biriktirmenin zorluklarından dolayı spot idrar analizlerinin kullanılması gerekmektedir. UCa/kre oranı birçok faktörden etkilenmekte ve literatürde bildirilen sonuçlar farklılık göstermektedir.

UCa/kre oranını etkileyen en önemli faktör yaştır. Küçük yaştaki çocuklarda UCa/kre oranı daha yüksek iken yaş arttıkça bu oran belirgin olarak azalmaktadır (16, 26, 49, 65). Yakın zamanda çalışmamızın yapıldığı merkezde, Dönmez ve ark. (26) toplam 614 sağlıklı çocukta, UCa/kre oranını 2-6 yaş için ortalama 0.13 mg/mg (95. persantil değeri: 0.26), 7-12 yaş için ortalama 0.09 mg/mg (95. persantil değeri: 0.23) ve 13-18 yaş arası için ortalama 0.08 mg/mg (95. persantil değeri: 0.23) olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da benzer şekilde UCa/kre oranı hem sağlıklı grupta hem de hasta grubunda yaşla birlikte anlamlı oranda azalma göstermiştir ve bu bulgu da literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda; UCa/kre oranının belirlenmesinde yaşın yanında coğrafik bölgenin de önemli olduğu gösterilmiştir (65, 66). Ülkemizde Ceran ve ark. (58), UCa/kre oranı için 95. persantil değerini 19 ay-6 yaş arası çocuklar için 0.69 mg/mg, 7-14 yaş için ise 0.24 mg/mg olarak bildirmişlerdir. Lübnan'da Sargent ve ark. (65), UCa/kre oranının 95.persantil değerini 19 ay-6 yaş arası çocuklar için 0.42 mg/mg, daha büyük çocuklar için ise 0.22 mg/mg olarak bildirilmişlerdir. İsveç'te Esbjörner ve Jones'un (55) 2-18 yaş arası çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise UCa/kre oranının 97.persantil değerleri 2-6 yaş arasında 1.8 mg/mg, 7-10 yaş arasında 1.2 mg/mg ve 11-18 yaş arasında 1.0 mg/mg olarak bulunmuştur ve bu değerler bizim sonuçlarımıza göre oldukça yüksektir. Tayland'da yapılan bir çalışmada ise UCa/kre oranının 95.persantil değerleri 2-5 yaş arası çocuklar için 0.38 mg/mg, 5-10 yaş arası çocuklar için 0.29 mg/mg ve 10-15 yaş arası çocuklar için 0.26 mg/mg olarak bulunmuştur (67). Bu çalışmalar UCa/kre oranı üzerine coğrafi farklılığın önemini göstermiştir. Tablo-17'de farklı coğrafi bölgelerde gerçekleştirilen çalışmalarda bildirilen UCa/kre oranları gösterilmiştir.

Tablo-17: Farklı coğrafi bölge çalışmalarında bildirilen UCa/kre oranları.

Ülke	n	Yaş aralığı	UCa/kre 95 p.
Bursa/ Türkiye (Dönmez ve ark.)	201	2-6 yaş	0.26
	166	7-12 yaş	0.23
	148	13-18 yaş	0.23
İstanbul/Türkiye (Ceran ve ark.)	58	19 ay-6yaş	0.69
	90	7-14 yaş	0.24
Lübnan (Sargent ve ark.)	41	19 ay-6yaş	0.42
	31	Ergen	0.22
İsveç (Esbjörner ve Jones)	32	2-6 yaş	1.8
	79	7-10 yaş	1.2
	42	11-18 yaş	1.0
Tayland (Vachvanichsanong ve ark.)	129	2-5 yaş	0.38
	149	5-10 yaş	0.29
	91	10-15 yaş	0.26

UCa/kre oranının özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda oldukça yüksek ve farklı değerlerde olmasının nedeni küçük çocuklarda vücut kitle indeksinin (VKİ) daha düşük olması ve buna bağlı olarak idrarla atılan kreatinin miktarının az olmasıdır (9, 58, 65). Çalışmamızda da hasta ve sağlıklı olgularımızın idrar kreatinin miktarlarının yaş ile birlikte artış gösterdiği görüldü ve sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

UCa/kre oranının bebeklik ve süt çocukluğu döneminde yüksek olmasının diğer nedeni de böbrek tubulus hücrelerindeki olgunlaşma sürecinin 2 yaşına kadar devam etmesidir. Bu veriye uygun olarak sağlıklı olgularımızın UCa/kre oranlarının yaş ile değişimi incelendiğinde, UCa/kre oranındaki azalmanın 2 yaşın bitiminde pik yaptığı ve yaşla beraber devam ettiği görüldü.

Beslenme ile UCa/kre oranı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, özellikle diyetteki yüksek kalsiyum miktarı ile birlikte alınan fazla protein ve sodyumun UCa/kre oranını artırarak taş oluşumunu hızlandırdığı bildirilmiştir (55, 67-73). Ayrıca Sakhaee ve ark. (21), artmış UNa atılımının idrarla atılan sitrat miktarını azalttığını bildirilmişlerdir. Hasta olan olgularımızda UCa atılımı ile UNa atılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, UCa atılımı ile UNa atılımının birbirine paralel olduğu izlenirken UCa atılımı Usit atılımı arasında ilişki olmadığı görüldü. Bu sonuçlar diyetle alınan tuz

miktarının ÜTH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve tedavide besinlerle alınan tuzun kısıtlanmasının önemini göstermiştir.

Taşı olan birçok olguda önemli diğer bir faktör, idrarla atılan potasyum miktarının azlığıdır. Hiperkalsürisi olan hastaların UCa atılımı ile UNa atılımı arasında pozitif ilişki olduğu kadar, UCa atılımı ile UK atılımı arasında ise negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (74, 75). Sonuçlarımıza bakıldığında hastalar ve sağlıklı olgular arasında UK atılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı. Taş oluşumu gözlenen grupta UCa atılımı ile UK atılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde UCa atılımı ile UK atılımı arasında negatif bir ilişki olduğu görülse de farklılık anlamlı düzeyde değildi. Bu sonuçlar kalsiyum taşı gelişen çocukların tedavisinde diyetle alınan sodyum miktarının azaltılmasının, potasyumdan zengin diyetle beslenmeye göre daha fazla yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

UCa/kre oranının özellikle yaştan, beslenmeden ve çeşitli çevresel faktörlerden etkilenmesi nedeniyle ürolityazisli hastaların tanısında ve takibinde kullanılabilecek daha stabil belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

Çocuklarda UCa/sit oranı üzerine bildirilmiş çok az çalışma vardır. Erişkin hastalar arasında yapılan çalışmalarda, UCa/sit atılımı için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Parks ve Coe (76), kalsiyum sitrat indeksinin taşı olan hastaların değerlendirilmesinde önemli olduğunu ve bu hastalarda idrarla atılan kalsiyum ve sitrat miktarlarının normal referans aralıkta olsa bile kalsiyum atılımının sitrat atılımını geçtiği durumlarda taş oluşumunun ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Welshman ve ark. (77), sağlıklı olgular ve taş oluşumu gözlenen olgularda UCa/sit oranlarının farklı olduğunu ve cinsiyetler arasında da fark olduğunu bildirmişlerdir. Nikkila ve ark. (78), Usit/Ca oranının ürolityazisli olgularda daha yüksek olduğunu ve erkeklere göre kızlarda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hobarth ve ark. (61) ise UCa/sit oranının tekrarlayan taşı olan hastalarda daha yüksek olduğunu ve cinsiyetler arasında fark olmadığını belirtmişlerdir.

Miyake ve ark. (79), spot idrarda Usit/kre atılımının çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Srivastava ve ark. (59), 5-18 yaş arasındaki çocuklarda Usit/kre oranınının yaş ile birlikte azaldığını bildirmişlerdir. İskoçya'da yapılan bir çalışmada ise yaşamın ilk birkaç günü içinde preterm ve term bebeklerin Usit/kre oranları karşılaştırıldığında bu oranın preterm bebeklerde term bebeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (80). Çalışmamızda da pek çok çalışmaya benzer şekilde Usit atılımı sağlıklı grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hasta ve sağlıklı grubun her ikisinde de Usit/kre oranı yaşla birlikte anlamlı olarak azalmaktaydı.

Çocukluk çağında yapılan araştırmalarda cinsiyetin UCa/kre, Usit/kre ve UCa/sit üzerine bir etkisi gösterilmemiştir (68, 81). Çalışmamızda hem hasta grubunda hem de sağlıklı grupta UCa/kre ve Usit/kre oranlarının cinsiyetlerle ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Literatürde Usit/kre oranı üzerine yapılan çalışmalarda sonuçlarımıza benzer şekilde hem Matos ve ark. (68) hem de Ratan ve ark. (81) Usit/kre oranının kız ve erkek cinsiyette farklı olmadığını bildirmiştir. Bizim ve diğer pediatri çalışmalarında Usit/kre oranının kız ve erkeklerde farklı olmamasının nedeni olarak henüz östrojen etkisinin çocukluk yaş grubunda yetişkinler kadar belirgin olmayışından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

UCa/kre ve Usit/kre oranlarının her ikisi de yaştan etkilenmiş ve yaş arttıkça azalmış olmasına rağmen, UCa/sit oranında değişiklik gösterilmemiştir (56, 68). Yakın zamanda Srivastava ve ark. (59), UCa/sit oranının normal çocuklarla taş gözlenen olguları ayırt edebileceğini ve erişkinlerde yapılan çalışmaların tersine yaştan, cinsiyetten ve kas kitlesinden etkilenmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda UCa/kre ve Usit/kre oranlarında yaşla birlikte azalma görülürken, hasta ve kontrol grubunda UCa/sit oranında yaş ve cinsiyet ile değişiklik olmadığı görüldü.

Hasta ve sağlıklı çocukların ayırımında UCa/sit oranının kullanılabilirliğinin gösterilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. ROC analizleri sonucunda sağlıklı çocuklar ile taşı olan çocukları birbirinden ayırmada

UCa/sit oranının kullanılabilir test olduğunu ve 0.390 mg/mg değerinin iyi bir sınır değeri olduğunu bulduk.

Srivastava ve ark. (59) ise, UCa/sit oranının sınır değerini 0.326 mg/mg olarak bildirmişlerdir. Bulunan sınır değerlerinin farklı olmasının nedenin coğrafi farklılıklar yanında çalışma gruplarındaki hasta sayısının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; verilerimiz çocukluk yaş grubunda UCa/sit oranının yaştan ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermiş olup, UCa/sit oranının literatürle uyumlu olarak taşı olan çocuklar ile sağlıklı çocukları ayırmada kullanılabileceğini düşündürmektedir. UCa/sit oranının UCa/kre oranına göre daha stabil bir belirteç olması nedeniyle hiperkalsürik taşı olan hastaların tespitinde ve takibinde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca hipositraturisi olan çocuklarda potasyum sitrat tedavisi ile oluşabilecek alkali idrarın taş oluşumuna neden olma olasılığı nedeni ile tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek iyi bir belirteç olacağı ön görülebilir.

UCa/sit oranının klinik kullanımı için literatürde çok fazla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları UCa/sit oranının klinik kullanımı için öncül çalışmalardan birisidir ve sonuçlarımızın daha geniş katılımlı ve çok merkezli araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Laufer J, Pomeranz A. Renal stone disease in childhood. Drukker A, Gruskin AB (eds) Pediatric Nephrology. Pediatr Adolesc Med. Basel: Karger; 1994. 79-91.
2. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds). Clinical Pediatric Nephrology. 2nd edition. London: Informa Health Care; 2007. 539-51.
3. Barratt TM, Duffy PG. Nephrocalcinosis and urolithiasis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 933-45.
4. Rizvi SAH, Naqvi SAA, Hussain A, Hussain M, Zafar MN. Pediatric urolithiasis: Developing nation perspectives. J Urol 2002;168:1522-25.
5. Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. Urol Clin North Am 1997;24:173-84.
6. Oner A, Demircin G, Ipekçioğlu H, Bulbul M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. Eur Urol 1997;31:453-8.
7. Ece A, Ozdemir E, Gurkan F, Dokucu AI, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. Int J Urol 2000;7:330-4.
8. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z, Kabaklioglu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. Pediatr Surg Int 2000;16:60-3.
9. Altundere F, Tefekli AH, Baykal M ve ark. Çocuk üriner sistem taş hastalığının tedavisinde klinik deneyimlerimiz. Türk Üroloji Dergisi 2006;32:349-54.
10. Tellaloğlu S, Ander H. Stones in children. Turk J Pediatr 1984;26:51-60.
11. Başaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiazis. Report of 196 case. Br J Urol 1991;67:203-5.
12. Remzi D, Bakkaloğlu MA, Erkan I, Ozen HA. Pediatric Urolithiasis. Turk J Pediatr 1984;26:43-9.
13. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. Int Urol Nephrol 2009;41:453-60.
14. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL. Nephrolithiasis. In: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's the kidney. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 1996. 1893-935.
15. Langman CB, Moore ES, Edelmann CM Jr. Pediatric urolithiasis. In: Edelman CM (eds). Pediatric Kidney Disease Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1992. 2005-14.
16. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Pediatric nephrology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 1091-112.
17. Kher KK. Urinary stone disease. In: Kher KK, Makker SP (eds). Clinical Pediatric Nephrology. New York: McGraw Hill Inc;1992. 699-723.
18. Polinsky MS, Kaiser BA. Urolithiazis in childhood. Ped Clin North Am 1987; 34:683-710.
19. Stapleton FB. Childhood stones. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31: 1001-15.

20. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 241-8.
21. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK et al. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993;150:310-2.
22. Pak CYC, Smith LH, Resnick MI, et al. Dietary management of idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1984;131:850-2.
23. Baysal YE, Koyun M, Akman S, Güven AG, Güntekin E. Çocuklarda ürolitiazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 254-59.
24. Thomas SE, Stapleton FB. Urolithiasis in children. In: Gonzales ET, Bauer SB (eds) *Pediatric urology practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 607-19.
25. Levin RK, Hensle TW: Pediatric urolithiazis. In: Ashcraft KW (ed). *Pediatric urology*. Philadelphia: W.B. Company; 1990. 461-88.
26. Dönmez O, Yüce N, İlçöl YÖ ve ark. Sağlıklı çocuklarda idrar kalsiyum atılımı. *Türk Pediatri Arşivi* 2009;44:131-4.
27. Pak CYC, Oata M, Lawrence EC. The hypercalciurias. Causes, parathyroid function, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387-400.
28. Bizas S, Felix R, Neuman WF, Fleisch H. Quantitative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urine. *Miner Electrolyte Metab* 1978;1:74-83.
29. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009;11:134-44.
30. Menon M, Mahle CJ. Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 1983;129:1158-60.
31. Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:257-66.
32. Kohri K, Garside J, Blacklock NJ. The effect of glycosaminoglycan on the crystallisation of calcium oxalate. *Br J Urology* 1989;63:584-90.
33. Cemil T, Baskın E, Ağras PI ve ark. Çocukluk çağında üriner sistem taş hastalığının epidemiyolojisi ve taş oluşumunda idrarda glikozaminoglikanların yeri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:118-25.
34. Johnson SA, Rumsby G, Cregeen D, Hulton SA. Primary hyperoxaluria type 2 in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:597-601.
35. Ernst L, Bernd H. Disease of the month the primary hyperoxalurias. *Am Soc Nephrol* 2001;12:1986-93.
36. Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Sabin A, Özen H, Bakkaloğlu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164:162-5.
37. Segal S, Their SO. Cystinuria. In: Scriver CH, Beudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th edition. New York: Mc Graw-Hill; 1995. 3581-601.
38. Levy HI. Genetic screening. In: Harris H, Hirschhorn K (eds). *Advances in human genetics*. New York: Plenum;1973. 1.
39. Pickel VM, Nirenberg MJ, Chan J, et al. Ultra structural localization of a neutral and basic amino acid transporter in rat kidney and intestine. *Proc Nat AcadSci USA* 1993;90:7779-83.

40. Dayangaç D, Kalkanoğlu HS, Aydoğdu SD et al. Molecular genetic analyses of cystinuria type in 24 Turkish patients. *Turk J Pediatr* 2001;43:110-3.
41. Bozkurt Y, Ece A, Yolbaş İ ve ark. Pediatrik Ürolitiazis: 342 Hastaya Ait Verilerin Değerlendirilmesi Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11:21-5.
42. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1568-73.
43. Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol* 2005;174:1711-4.
44. Acar B, İnci Arikan F, Emeksiz S, Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol* 2008;26:627-30.
45. Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1435-8.
46. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1291-5.
47. Sirin A, Emre S, Alpay H, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish Children. *Ped Nephrol* 1995;5:549-52.
48. Bircan Z, Kervancioğlu M, Katar S, Onur A, Onur H. The etiology of renal failure in South-East Anatolia. *Pediatr Nephrol* 2000;14:87-8.
49. Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:140-4.
50. Minevich E. Pediatrics urolithiasis. *Pediatr Clin. North Am.* 2001;48: 1571-85.
51. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2129-2135.
52. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;158:2069-73.
53. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003;18:986-91.
54. Van Savage JG, Palanca LG, Andersen RD. Treatment of distal uretral stones in children: Similarities to the American Urological Association guidelines in adults. *J Urol* 2000;164:1089-93.
55. Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Pediatr* 1995; 84:156-9.
56. So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:133-9.
57. Mir S, Serdaroglu E. Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1562-5.
58. Ceran O, Akin M, Aktürk Z, Ozkozacı T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. *Indian Pediatr* 2003;40:884-7.
59. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009;66:85-90.

60. Tiselius HG. Urinary excretion of citrate in subjects and patients with urolithiasis. In: Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds). *Urolithiasis clinical and basic research*. New York: Plenum Pres; 1981. 39-44.
61. Hobarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1991;19:165-8.
62. Shahta HA, Usama NR. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1453-7.
63. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *M. Int Urol Nephrol* 2008;40: 3-9.
64. Janda J, Feber J, Sikut M et al. Determination of the calcium/creatinine index in urine in healthy neonates, infants and children. *Cesk Pediatr* 1992;47:353-6.
65. Sargent JD, Stukel T, Kresel J, Kelin RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123:393-397.
66. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;14:325-31.
67. Vachvanichsanong SG, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:847-50.
68. Matos V, Van Melle G, Boulat O, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252-7.
69. Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Causes of hypercalciuria. In: Henry JB (ed). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. 450.
70. Ohgitani S, Fujii Y, Fujita T. Correction of urinary calcium levels for urine osmotic pressure. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1997;34:409-14.
71. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115:598-608.
72. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, et al. Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. *Urol Int* 2004;72:29-33.
73. Parivar F, Low RK, Stoller ML. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996;155:432-40.
74. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-81.
75. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Front Biosci* 2003;8:1084-106.
76. Parks JH, Coe FL. Urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30:85-90.
77. Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol* 1976;48:7-11.
78. Nikkila M, Koivula T, Jokela H. Urinary citrate excretion in patients with urolithiasis and normal subjects. *Eur Urol* 1989;16:382-5.
79. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, Koide T, Okuyama A. High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis. *Urol Res* 1998;26:209-13.

80. White MP, Aladangay N, Rolton HA, McColl JH, Beattie J. Urinary citrate in preterm and term babies. *Early Hum Dev* 2005;81:319-23.
81. Ratan SK, Bhatnagar V, Mitra DK, Basu N, Malhotra LK. Urinary citrate excretion in idiopathic nephrolithiasis. *Indian Pediatr* 2002;39:819–25.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

Bilgisayarlı Tomografi	BT
Direkt üriner sistem grafisi	DÜSG
Endemik Taş Hastalığı	ETH
Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy	ESWL
İdrar kalsiyum/kreatinin oranı	UCa/kre
İdrar kalsiyum/sitrat oranı	UCa/sit
İdrar potasyum/kreatinin oranı	UK/kre
İdrar sitrat/kreatinin oranı	Usit/kre
İdrar sodyum/kreatinin oranı	UNa/kre
İdrar yolu enfeksiyonu	İYE
İnflamatuvar barsak hastalığı	İBH
İntra venöz piyelografi	İVP
Kalsiyum	Ca
Kalsiyum Fosfat	CaP
Kalsiyum Okzalat	CaOk
Kreatinin	kre
Kronik böbrek yetmezliği	KBY
Manyetik Rezonans Görüntüleme	MRG
Potasyum	K
Renal tubuler asidoz	RTA
Receiver operating characteristic	ROC
Renal tubuler asidoz	RTA
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	SDBY
Sitrat	sit
Sodyum	Na
Tam idrar tetkiki	TİT
Ultrasonografi	USG

Üriner Sistem Taş Hastalığı	ÜTH
Üriner Kalsiyum	UCa
Üriner Kreatinin	Ukre
Üriner Potasyum	UK
Üriner Sitrat	Usit
Üriner Sodyum	UNa
Vücut Kitle İndeksi	VKİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Nihat SAPAN olmak üzere, asistanlık dönemim boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Prof.Dr. Osman DÖNMEZ'e,

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Melahat DİRİCAN'a, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Bülent Ediz'e ayrıca Uz.Dr. Taner Özgür, Uz.Dr. Merih Çetinkaya ve Uz.Dr. Hilal Özkan'a

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim tüm uzmanlarıma,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Şahin Sincar, Dr. Kenan İstanbullu, Dr. Melek Özdener ve Dr. Berfu Yüceer'e

Biyokimya Laboratuvar çalışanları Oya Zazoğlu Akbayrak, Gülay Yılmaz ve Makbule Tezcan'a

İyi kötü günleri beraber paylaştığımız, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum başta Dr. Bülent Kayık ve Dr. Mehmet Ağın olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere ulaşmamda büyük emeği olan anneme ve babama,

İhtisas sürem boyunca desteğini ve sabrını benden esirgemeyen sevgili eşim Çiğdem Akacı ve yoğun çalışma temposu içinde ilgimi ve sevgimi yeterince gösteremediğim neşe kaynağım, biricik kızım Zeynep Rana'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

15 Eylül 1978 yılında Niğde'de doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Niğde'nin Bor ilçesinde Cumhuriyet İlkokulu ve Cumhuriyet Ortaokulunda, lise eğitimimi Mersin Tevsik Sırrı Gür Lisesi'nde tamamladım.

1996 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım. 2002 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aralık 2002 ve Aralık 2004 yılları arasında Aksaray Merkez 7'nolu Sağlık Ocağı ve SSK Aksaray Dr. Şahap Kocatopçu Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım.

Eylül 2004 TUS sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ocak 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.