



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

**MERSİN İLİNDE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA ANLIK  
İDRARDA KALSİYUM VE SİTRAT DÜZEYİ TAYİNİ**

**DR. CİHAN ORAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. ALİ DELİBAŞ**

**MERSİN – 2017**



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

MERSİN İLİNDE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA ANLIK İDRARDA KALSİYUM  
VE SİTRAT DÜZEYİ TAYİNİ

DR. CİHAN ORAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. ALİ DELİBAŞ

Bu tez 2017-1-TP3-2270 kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN – 2017

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar tüm aşamalarında büyük desteğini ve yardımını gördüğüm, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Ali DELİBAŞ'a,

Eğitimim süresince bana emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimde yardımları olan Prof. Dr. Lülüfer TAMER ve Arş. Gör. Dr. Şenay BALCI FİDANCI'ya,

İstatistik konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN ve Ece Türker'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman, asistan ve intörn arkadaşlarıma,

Tezimde emeği geçen herkese,

Özellikle tüm kötü zamanlarımda desteğini her zaman hissettiğim, zorlu asistanlık sürecinde tüm kahrımı çeken, karnı burnunda haliyle bile gülümsemesini asla eksik etmeyen eşim, Gökçen'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Cihan ORAN

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>7</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyolojisi.....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Coğrafi Dağılım .....	9
2.1.2. Çevresel Faktörler .....	10
2.1.3. Etnik ve Ailesel Faktörler .....	10
2.1.4. Beslenme .....	10
2.1.5. Yaş ve Cinsiyet .....	12
2.1.6. Sıvı Alımı.....	12
<b>2.2. Taş Oluşumu .....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Süpersaturasyon Teorisi.....	15
2.2.2. Kristalizasyon ve Nükleasyon Teorisi .....	15
2.2.3. İnhibitör Eksikliği Teorisi.....	15
2.2.4. Anatomik Anormallikler .....	16
<b>2.3. TAŞ OLUŞUMU ETİYOPATOGENEZİ .....</b>	<b>16</b>
2.3.1. İdrar hacmi .....	16
2.3.2. Hiperkalsiüri .....	17
2.3.3. Hiperoksalüri.....	18
2.3.4. Hipositratüri .....	20
2.3.5. Hipomagnezüri.....	22
2.3.6. Hiperürikozüri.....	22
2.3.7. Sistinüri .....	23
<b>2.4. BÖBREK TAŞLARININ TIPLERİ .....</b>	<b>24</b>
2.4.1. Kalsiyum Taşları.....	24
2.4.2. Oksalat ve Üriner Taşlar .....	25
2.4.3. Ürik Asit Taşları .....	25
2.4.4. Enfeksiyon Taşları .....	26
2.4.5. Sistin Taşları .....	26
2.4.6. Ksantin Taşları .....	27
2.4.7. 2,8-Dihidroadenin Taşları .....	27
<b>2.5. TANI ve DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>27</b>

<b>2.6. TEDAVİ .....</b>	<b>28</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>34</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>72</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>73</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>74</b>
<b>Ek-1. Anket soruları.....</b>	<b>76</b>

## ÖZET

Hipositratürinin kalsiyum taşı oluşumu için risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir. Sitrat kalsiyum ile kompleks oluşturarak, idrarda kalsiyumun çözünürlüğünü arttırarak, kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat agregasyonunu engelleyerek kalsiyum taşı oluşumu için inhibitör rolü oynar. Çocuklarda tam anlamıyla kabul edilmiş idrar sitrat atılımı için geniş kapsamlı bir referans aralığı bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı 0-18 yaş aralığında sağlıklı çocuklarda anlık idrar örneklemede idrar sitrat, kalsiyum ve magnezyum atılımının Mersin ili 0-18 yaş nüfusu gözönüne alınarak Mersin ili için referans aralığını saptamaktır.

Çalışmamız kapsamında toplam 563 gönüllü katıldı. Kronik böbrek hastalığı, daha önce böbrek taşı hikayesi olan, nefrotik sendrom, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıkları bulunan ve kronik olarak ilaç kullanan 15 gönüllü çalışma dışında bırakıldı. Alınan anlık idrar örneklemede tam idrar tetkiki uygulanarak glukoz, protein, bilirubin, ürobilinojen, pH, hemoglobin, keton, nitrit, lökosit, dansite, renk ve görüntü tayini ve kalsiyum, kreatinin, magnezyum ve sitrat düzeyleri tespit edilmiştir.

Kız ve erkek grupları dört yaş grubunda (0-4,99, 5-9,99, 10-14,99, 15-18,99 yaş) karşılaştırmalı incelenmiş ve gruplar arasında bakılan idrarda sitrat, magnezyum, kalsiyum, kreatinin, sitrat/kreatinin, kalsiyum/sitrat, magnezyum/kalsiyum parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İdrarda sitrik asit atılımı erkeklerde 174,20 mg/L (28,92-413,80 mg/L), kızlarda 176,80 mg/L (19,20-419,90 mg/L) olarak saptanmıştır. Bununla beraber sitrik asit/kreatinin oranları erkeklerde 30,4 mg/mg kreatinin (2,9-344,7 mg/mg kreatinin), kızlarda ise 39,1 mg/mg kreatinin (03,6-331,1 mg/mg kreatinin) olarak saptanmıştır. İdrardaki kalsiyum/kreatinin atılımı erkeklerde 0,13 mg/mg kreatinin (0,00-0,48 mg/mg kreatinin), kızlarda 0,14 mg/mg kreatinin (0,00-3,31 mg/mg kreatinin) olarak saptanmıştır. Magnezyum/kreatinin oranı erkeklerde 0,09 mg/mg kreatinin (0,08-0,39 mg/mg kreatinin), kızlarda 0,09 mg/mg keratinin (0,03-2,21 mg/mg kreatinin) olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sitrat, Kalsiyum, Magnezyum, kreatinin, ürolitazis, nefrolitazis, çocukluk çağı

## ABSTRACT

Hypocitraturia is considered a major risk factor for calcium stone formation. Citrate acts as an inhibitor of calcium urolithiasis by forming complexes with calcium, increasing the solubility of calcium in the urine, and inhibiting the aggregation of calcium phosphate and calcium oxalate crystals. Hypocitraturia is a frequent co-occurring metabolic abnormality among children and adolescents suffering from renal stones, with a reported incidence of 10–64 %. Along with all these there is no widely accepted reference database of urinary citrate excretion in children.

The aim of our study is to determine the citrate, calcium and magnesium level in spot urine sample in children with age between 0-18 at Mersin province considering Mersin province population density.

A total of 563 volunteers participated in our study. Fifteen volunteers who had chronic kidney disease, previous kidney stone history, nephrotic syndrome, diabetes mellitus, and volunteers using furosemide, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, salicylate, amiodarone, steroid and urinary tract infection were excluded. Glucose, protein, bilirubin, urobilinogen, pH, hemoglobin, ketone, nitrite, leucocyte, density, color and image quality and calcium, creatinine and citrate levels were determined in urine samples taken from urine samples.

Citric acid excretion in the urine was 174.20 mg/L (28.92-413.80 mg/L) in males and 176.80 mg/L in females (19.20-419.90 mg/L). However, citric acid/creatinine ratio was found to be 30.4 mg/mg creatinine (2.9-344.7 mg/mg creatinine) in males and 39.1 mg/mg creatinine (03.6-331.1 mg/mg creatinine) in females. Calcium/creatinine excretion in the urine was determined as 0.13 mg/mg creatinine (0.00-0.48 mg/mg creatinine) in males and 0.14 mg/mg creatinine (0.00-3.31 mg/mg creatinine) in females. The ratio of magnesium/creatinine was 0.09 mg/mg creatinine (0.08-0.39 mg/mg creatinine) in males and 0.09 mg/mg creatinine (0.03-2.21 mg/mg creatinine) in females.

**Key words:** Citrate, Calcium, Magnesium, Creatinine, urolithiasis, nephrolithiasis, childhood

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda üriner taş oluşumu insidansı giderek artmaktadır; 1996'da semptomatik nefrolitiazis insidansı 10000'de 7,9 iken bu oran 2007'de yaklaşık iki katından daha fazla artarak 10000'de 18,5 düzeyine çıkmıştır<sup>1</sup>. Bu insidansın artması ve üriner taş oluşumunun sebepleri arasında iklimsel koşullar, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik faktörler ve genetik faktörler yer almaktadır.

Üriner sistem taşları oluşum içerikleri açısından yaklaşık %90'ı ana bileşen olarak kalsiyum içerir ve %60'ı kalsiyum oksalattan oluşmuştur. Böbrek taşı hastalığı olan çocukların büyük çoğunluğu, nörojenik mesane gibi hastalıklar dışında metabolik hastalık kökenlidir. Metabolik taşların insidansı erkek ve kız hastalarda hemen hemen aynıdır.

Taşların oluşumu için risk kristallerin konsantrasyonlarının artması ve üriner inhibitör konsantrasyonlarının azalması ile artar. Taş kaliks (çanak) denilen üstüne agregatların çökmesi ile gelişir. Mesane taşı ise genellikle böbrekte oluşan taşların düşmesi ile meydana gelirken nadiren primer mesaneden de kaynaklanabilir.

Düşük günlük idrar hacmi, düşük idrar pH'sı kalsiyum, sodyum, oksalat ve ürat taş oluşumunu desteklerken, birçok inorganik maddeler (sitrik asit, magnezyum) ya da organik maddeler (glikozaminoglikanlar, osteopontin) taş oluşumunu inhibe eder.

Taş oluşumu için 4 faktör; matriks (protein karışımı, amino olmayan şekerler, glukozamin, su ve organik toz), presipitasyon-kristalizasyon (idrara taş oluşturan elementle süpersaturasyonu), epitaksi (değişik kompozisyondaki kristallerin aynı yapı altında agregasyonu (heterojen taşlar) ve taş oluşumunu inhibe edici maddelerin (sitrat, difosfonat, magnezyum v.b.) yokluğudur.

Hipositratürinin kalsiyum taşı oluşumu için risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir. Sitrat kalsiyum ile kompleks oluşturarak, idrarda kalsiyumun çözünürlüğünü artırarak ve kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat agregasyonunu inhibe ederek kalsiyum ürolitiazisi için inhibitör rolü oynar. Sitrat, ayrıca Tamm-Horsfall proteininin kalsiyum oksalat agregasyonuna karşı üriner osteopontin ekspresyonunu azaltarak gösterdiği inhibitör etkisini de artırır<sup>1</sup>.

Sitrat iyonize kalsiyuma bağlanır ve saturasyonunu düşürür, kalsiyum oksalat kümelenmesini bozar ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller<sup>2</sup>. Birçok



çalışmada, sitratın kristal büyümesini, agregasyonu ve nükleasyonu önleyerek taş tekrarını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca sitrat, idrarı alkalileştirdiğinden dolayı kalsiyum oksalat, ürik asit ve sistin taşlarının önlenmesi için kullanılan en yaygın tedavi seçeneklerinden biridir<sup>3,4</sup>.

Çocuklarda idrarda sitrat düzeyi hakkında çok kısıtlı veri bulunmaktadır<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızın amacı sağlıklı çocuklarda anlık idrarda sitrat, kalsiyum ve magnezyum düzeyini tayin ederek idrarda, sitrat/kreatin, kalsiyum/kreatinin, magnezyum/kreatinin oranının belirlenmesi, bunların diyetle ilişkisini saptamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyolojisi

Çocuklarda üriner taş oluşumu iklimsel, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik faktörler ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Taş hastalığı insidansı giderek artmaktadır. 1996'da semptomatik nefrolitiazis insidansı 10000'de 7,9 iken bu oran 2007'de yaklaşık iki katından daha fazla artarak 10000'de 18,5 düzeyine çıkmıştır<sup>1</sup>.

#### 2.1.1. Coğrafi Dağılım

Taş hastalıklarının Amerika Birleşik Devletleri'ndeki artışın nedeni olarak obezite ve artmış sodyum ve fruktoz alımının yanında azalmış kalsiyum ve su alımı gibi beslenme alışkanlıklarının değişmesi gösterilmektedir<sup>1</sup>. Taş hastalığının coğrafi dağılımı ülkelerin bölgesel faktörleri yanında ekonomi ve gelişmesiyle de ilgilidir<sup>5</sup>. Taş hastalığı için hastaneye yatış oranı yalnızca ülkeler arası değil, ülkeler içindeki bölgeler arası da farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte ve üçüncü dünya ülkeleri ile karşılaştırıldığında endüstrileşmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda bulunmaktadır<sup>6,7</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İskandinav ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa ve Çin'de insidansı daha yüksekken Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Avustralya'da düşük bir insidansa sahiptir<sup>5</sup>. Ülkemizin özellikle güney ve güneydoğusunda daha fazla yoğunlaştığı bir coğrafi dağılım göstermektedir<sup>8</sup>.

Bazı araştırmacılar coğrafi dağılım çeşitliliğini diyetteki protein ve rafine karbonhidrat alımındaki farklılığa bağlamaktayken; diğerleri iklim şartları ve su kalitesindeki çeşitlilikten ileri geldiğini öne sürmektedirler<sup>9-14</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ülkenin güney bölgelerinde yaşayan kadın ve erkeklerin, kuzey bölgeleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek taş prevalansına sahip olduğu görülmüştür. Bu gözlemler sonucunda, kuzey ve güney bölgeler arasındaki renal taş hastalığı prevalansı açısından artış, çevre ısısı ve muhtemel güneş ışığına maruziyet yönünden farklı olma sonucuna bağlanmıştır<sup>15,16</sup>.

### **2.1.2. Çevresel Faktörler**

İklim ile taş oluşumu arasında direk ilişki bulmak oldukça zor ise de sıcaklığın yüksek olduğu yerlerde ve yaz mevsimlerinde daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni olarak sıvı kaybı ve süpersatürasyon gösterilebilir<sup>17</sup>.

Prince ve arkadaşları taş oluşumu insidansının kış aylarına kıyasla yaz aylarında daha yüksek olduğunu ve üriner taş hastalığı insidansının haziran, ağustos ve eylül aylarında zirveye çıktığını ve en yüksek insidansın çalışma alanlarında ortalama yıllık sıcaklığın çok yükselmesinden bir veya iki ay sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır<sup>18</sup>. Baker ve arkadaşları 1977–1991 yılları arasında Güney Avustralya'da renal taş oluşumuna eğilimi araştırmışlardır. Bu çalışmada kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat taşları ile mevsimsel değişim arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Ürik asit taşı insidansı yaz ve sonbahar aylarında anlamlı bir artış göstermiştir. Enfeksiyon taşları ise ilkbahar ve yaz aylarında anlamlı olarak azalmıştır<sup>19</sup>.

Bunların yanında, yaşam tarzı da üriner sistemde taş oluşumunu etkileyen bir diğer faktör olarak karşımıza çıkar. Taş hastalığının sedanter yaşam sürenlerde daha sık olduğu öne sürülmektedir. Sutor ve Wooley, 856 hastanın mesleğindeki efor ile üriner taş insidansı arasındaki ilişkiyi araştırdığında; idari personelde, fiziksel olarak çalışan işçilerden daha yüksek oranda üriner taş insidansının olduğunu saptamışlardır<sup>20</sup>.

### **2.1.3. Etnik ve Ailesel Faktörler**

Curhan ve arkadaşları 1997'de bildirdikleri çalışmalarında böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile hikâyesi olduğu, ailesinde taş hastalığı olanlarda, çevresel ve diyetel faktörler engellense de taş hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir<sup>21</sup>. Yapılan genetik çalışmalar, hastalığın parsiyel penetrans gösteren çok sayıda genin rol aldığı bir patoloji olduğunu göstermektedir<sup>22</sup>.

### **2.1.4. Beslenme**

Diyet faktörleri taş oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Güneydoğu Asya'da beslenme faktörlerine bağlı olarak üriner kalküli endemik görülür. Bebek mamalarının organik baz ile kontaminasyonu ve illegal eklenmiş nitrojen içerikli

melamin katkı maddesi Çin'de 2008'de raporlanmıştır. Çin'de böbrek taşı ile ilgili birçok araştırmanın kaynağını oluşturur<sup>1</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde taş hastalığının sıklığının artması obezite ve artmış sodyum ve fruktoz alımı, azalmış kalsiyum ve su alımı gibi beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile ilişkilidir<sup>1</sup>.

Diyetteki kalsiyum, potasyum ve sıvı alımı taş oluşum riskini azaltırken; takviye olarak alınan kalsiyum, sodyum, hayvansal protein ve sukroz taş riskini artırır<sup>23,24</sup>. Curhan ve arkadaşlar 1993'de 45,000'den fazla erkek katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada en düşük taş hastalığı prevalansını, yüksek kalsiyum diyeti alan hastalarda bulmuşlardır<sup>23</sup>.

Diyet ve böbrek taşı ilişkisi ile ilgili önceki yapılmış vaka-kontrol çalışmalarında, hasta ve kontrollerde kalsiyum alımı aynı miktarda olmasına rağmen böbrek taşı bulunan hastalarda üriner kalsiyum ekskresyonunun oranı daha yüksektir<sup>25,26</sup>. Taşların büyük kısmı kalsiyum içerdiğinden ve hiperkalsiüri taşların oluşumu ile ilişkili olduğundan kalsiyum kısıtlaması böbrek taş hastaları için rutin olarak tavsiye edilebilir. Bununla birlikte kalsiyum alınmasının kısıtlanması, böbrek taşı tekrarını azalttığına dair bir bilgi edinilmemiştir<sup>27</sup>. Malabsorpsiyonlu hastalar arasında normal miktarda kalsiyum alımlarında bile gastrointestinal kanalda yağ tarafından kalsiyumun bağlanması oksalatın absorpsiyonunu ve üriner ekskresyonunu artırır, gastrointestinal kanalda oksalatın kalsiyum ile bağlanmasının artması yüzünden böbrek taşı ve diyetdeki kalsiyum miktarı arasında ters ilişki olduğu ileri sürülmüştür<sup>27,28</sup>. Oksalat konsantrasyonunda küçük artışlar ile idrarın kalsiyum oksalat saturasyonu hızlı olarak artacağından üriner oksalat miktarı taş oluşması için üriner kalsiyumdan çok daha önemlidir. Bu yüzden, kalsiyum kısıtlaması üriner oksalat ekskresyonunda artmaya yol açacağından zararlı olabilir<sup>29,30</sup>.

Diyetle hayvansal proteinlerin alımı, direkt olarak taş oluşum riski ile doğru orantılı iken; potasyum ve sıvı alımı ters orantılıdır. Hayvansal protein alımı ürik asit ve kalsiyum ekskresyonunu artırırken; üriner sitrat ekskresyonunu düşürür. Potasyum takviyesi sağlıklı kişilerde kalsiyum ekskresyonunu azaltarak taş oluşum riskini azaltır<sup>28,31-33</sup>.

Diyette sodyumun artışı, natriüze ve kalsiyum atılımına sebep olur. Tekrarlayan taş hastalığı olan hastalar kontrollere göre büyük miktarda sodyum

tüketmezler fakat sodyuma normalden daha hassastırlar. Dolayısıyla tekrarlayan taş oluşumunu önlemek için aşırı sodyumdan kaçınmak gerekir. Bununla birlikte Curhan ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmada kadınlar arasında sodyum tüketimi ile taş oluşum riski artarken, erkekler arasında böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir<sup>23,24</sup>.

### **2.1.5. Yaş ve Cinsiyet**

Üriner sistem taşları en sık 20–40 yaşları arasında görülür. Birçok hasta hastalıklarının gençlik dönemlerinde başladığını bildirir. Erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir<sup>34-36</sup>. Çocukluk yaş grubunda erkek/kız oranı eşittir<sup>37</sup>. Bu gözlem ile yüksek serum testosteron seviyesinin karaciğer tarafından endojen oksalat üretimine sebep olduğunu gösteren verilerin birleştirilmesiyle; Finlayson, düşük testosteron seviyesinin kadınlarda ve çocuklarda oksalat taş hastalığını koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varmıştır<sup>38,39</sup>.

Bir çalışmada, Fan ve arkadaşları, östrojenlerin, üriner oksalat ekskresyonu, plazma oksalat konsantrasyonu ve böbrek kalsiyum oksalat kristal birikmesini azalttığı; androjenlerin ise artırdığı sonucuna varmışlardır<sup>40</sup>. Welshman ve McGeown, kadınların idrarında üriner sitrat konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu bildirek taş oluşumu riskini azalttığını göstermişlerdir<sup>41</sup>.

### **2.1.6. Sıvı Alımı**

Literatürde ürolitiazisi önleyici yaygın görüşlerden biri, taş için yatkınlığı bulunan hastalarda artan su alımı ve buna ikincil olarak artmış idrar atılımının üriner taş insidansını azalttığıdır. Sıvı alımının artmasına bağlı olarak idrarın dilusyonu kristalize olabilecek idrar komponentini seyreltmekte ve bunun yanında idrardaki serbest kristal partiküllerin yerleşmesi için gerekli ortalama zamanı azaltmaktadır.

Düşük idrar hacmi, başlıca sıvı alımının az olması veya solunumsal ya da ciltten sıvı kaybının artmasına bağlı olarak gelişir. Bir çalışmada, kronik dehidratasyon çalışılan hastaların %19'unda taş oluşumunun nedeni olarak bulunmuştur<sup>42</sup>. Isı stresine bağlı kronik dehidratasyona maruz kalan çalışanlarda,

normal sıcaklıklarda çalışan kontrollerle karşılaştırıldığında taş hastalığı prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur<sup>43</sup>.

Suyun mineral içeriği taş hastalığı oluşmasına katkıda bulunabilir. Caudrella ve arkadaşları, idiopatik kalsiyum oksalat taşı olan 22 hastada üç farklı tip mineral suyun idrar analizi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sertlik derecesi fazla su içiminin, oksalat atılımını düşürürken sitrat atılımını artırdığını sonuçta da kalsiyum içeriği fazla olsa dahi sıvı alımının arttığı durumlarda kalsiyum oksalat kristalizasyon eğiliminin azalacağını bildirmişlerdir<sup>44</sup>. Fakat diğer İtalyan araştırmacılar bu sonuçları elde edememişlerdir<sup>45</sup>.

Kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarına göre, alkalize edici sıvıların özellikle turunçgil sularının kalsiyum oksalat, ürik asit ve sistin taşlarının önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. 1,2 litre portakal suyu alımı üriner pH ve sitrat ekskresyonunda anlamlı bir artışa sebep olmaktadır<sup>46</sup>. Portakal suyundan yaklaşık beş kat daha fazla sitrat konsantrasyonuna sahip olan limon suyu, hipositratürik kalsiyum nefrolitiazisli hastalarda üriner sitrat düzeylerini iki kat artırmaktadır<sup>47</sup>. Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, kolanin üriner oksalat ekskresyonunu anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur<sup>48</sup>. Bikarbonattan zengin maden sularının sağlıklı kişilerde üriner pH ve sitrat ekskresyonunu anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur<sup>49</sup>. Bu etki sodyum-potasyum sitratın etkisine benzer bir etkidir. Bikarbonata bağlı alkalize edici etki kalsiyum oksalat, ürik asit ve sistin taşlarında istenen bir etki olmakla birlikte struvit taşlarında kontrendikedir. Çay, kafeinli ve kafeinsiz kahve, taş oluşum riskini %8,1 azaltabilirken, greyfurt suyu %44 artırabilmektedir. Araştırmacılar tarafından çay ve kahvenin koruyucu etkisi üriner dilüsyona, kafeinin antidiüretik hormonu inhibe etmesine bağlanmıştır<sup>50</sup>.

## **2.2. Taş Oluşumu**

Üriner taşların yaklaşık %90'ı ana bileşen olarak kalsiyum içerir ve %60'ı kalsiyum oksalattan oluşmuştur. Çoğu spontan taşlar kalsiyum, oksalat ya da fosfat kristallerinden oluşmuştur. Diğerleri, ürik asit, sistin, amonyum kristalleri, fosfat kristalleri veya bunların bir kombinasyonu olarak karşımıza çıkar<sup>1</sup>.

Tablo 1. Ürolitiazis Sınıflaması<sup>1</sup>

<b>KALSİYUM TAŞLARI (KALSİYUM OKSALAT VE KALSİYUM FOSFAT)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperkalsiüri</li><li>• Absorbtif (gut tip I ve II)</li><li>• Renal kaçak (tübüler ca geri emiliminin azalması)</li><li>• Resorbtif</li><li>• Primer hiperaldosteronizm</li><li>• İatrojenik</li><li>• Loop diüretikleri</li><li>• Ketojenik diyet</li><li>• Kortikosteroidler</li><li>• Acth alımı</li><li>• Metilksantinler</li><li>• Distal renal tübüler asidoz</li><li>• Hipositratüri</li><li>• Vitamin d fazlalığı</li><li>• İmmobilizasyon</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Cushing hast</li><li>• Hiperürükozüri</li><li>• Heterozigot sistinüri</li><li>• Primer hiperoksalüri (tip I ve II)</li><li>• Sekonder hiperoksalüri</li><li>• Enterik hiperoksalüri</li></ul>
<b>SİSTİN TAŞLARI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sistinüri</li></ul>
<b>SİTRÜVİT TAŞLARI (MAGNEZYUM AMONYUM FOSFAT)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Üriner sistem enfeksiyonu</li><li>• Yabancı cisim</li><li>• Üriner staz</li></ul>
<b>ÜRİK ASİT TAŞLARI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperürükozüri</li><li>• Lesch-nyhan sendromu</li><li>• Myeloproliferatif hastalıklar</li><li>• Kemoterapi sonrası</li><li>• İnflamatuvar barsak hastalıkları</li></ul>
<b>İNDİNAVİR TAŞLARI</b>
<b>MELAMİN</b>
<b>NEFROKALSİNOZİS</b>

Taş oluşumu 4 faktöre bağlıdır; Bunlar matriks, presipitasyon-kristalizasyon, epitaksi ve inhibitörlerin eksikliğidir<sup>1</sup>. Bununla benzer özellikte olarak taş hastalığı oluşması ve gelişmesini açıklamak için dört major teori önerilmiştir<sup>51</sup>.

### **2.2.1. Süpersaturasyon Teorisi**

Bu teori taş yapıcı tuzların belli konsantrasyonu aştıktan sonra bağlanmasına dayanır. Tuz konsantrasyonu az ise bileşik solüsyonda kalır, eğer tuz konsantrasyonu doygunluk seviyesini aşarsa bileşik çöker. Solüsyonun ısı ve pH'sı çözünürlüğü etkiler. İdrar, kompleks bir solüsyon olduğu için suya göre daha fazla maddeyi çözünmüş halde tutabilme özelliğine sahiptir. Ancak idrarda bu maddelerin miktarı artırılırsa kendiliğinden kristal çekirdekleri oluşur<sup>51</sup>.

### **2.2.2. Kristalizasyon ve Nükleasyon Teorisi**

Çözülmüş haldeki iyon veya moleküller bağlanarak kristalleri oluşturur, bu kristaller örgü yapısı oluşturmak için kümeleşerek çekirdekleşir ve bir araya gelerek büyür. Sıvı çözeltilerde madde yoğunluğu arttıkça kristalleşme başlar, kristalleşmeyi çekirdekleşme takip eder. İdrar ortamındaki yüzeylerin (hücre debris, epitel hücreleri, diğer kristaller ve eritrositler) üzerinde biriken kristaller, heterojen çekirdekleşmeyi oluşturur. Bunların büyümesi 'agregasyon (birikim)' olarak adlandırılır. Kristalleşme, çekirdekleşme ve birikim zincirini etkileyen faktörler; ısı, pH ve ortamdaki inhibitör, kompleksör ve promotör maddelerin varlığıdır. Beden ve dolayısıyla idrar ısı sabitken, diğer iki faktördeki değişimler taş oluşumunu doğrudan etkiler.

Taş oluşumu ile ilgili, papilla ucunda kristal (kalsiyum fosfat: CaP) birikimi ilk kez 1937'de Randall tarafından tarif edilmiş ve bu oluşumlar 'Randall plakları' olarak adlandırılmıştır<sup>52</sup>.

### **2.2.3. İnhibitör Eksikliği Teorisi**

İnhibitör maddeler kristal büyümesini engelleyerek taş oluşumunu önlerler. İdrar aynı zamanda sitrat, difosfanat, magnezyum iyonu gibi taş oluşumunu önleyiciler de barındırır<sup>1</sup>. İdrar taş yapıcı tuzlar ile süpersatüre olmasına rağmen bu inhibitörler taş oluşmasını önleyebilir. Robertson ve Peacock kalsiyum taşı oluşturan hastaların, normal hastalardan daha fazla oksalat ve kalsiyum ekskrete ettiklerini göstermiştir<sup>53</sup>. Bir çalışmada, kalsiyum oksalat monohidrat taşı olan hastaların bir kısmının idrarı, kontrollerden daha az süpersatüre bulunmuştur<sup>53,54</sup>. Normal kişilerin bir kısmı taşı olan hastalardan biyokimyasal olarak ayırt edilememektedir. Sistinürlü hastalarda idrarda yoğun miktarda sistin bulunmasına rağmen, hastaların çoğunda taş oluşmamaktadır. Birçok araştırmacı idrarı süpersatüre olan hastaların, idrarında



kristalleşme inhibitörleri taşıması sebebiyle kristalleşmenin izlenmediğini belirtmişlerdir<sup>5</sup>.

Kalsiyum oksalat kristallerinin başlıca inhibitörleri; sitrat, pirofosfat, glikozaminoglikanlar, RNA fragmanları ve nefrokalsindir<sup>55</sup>. En çok inhibisyonu gerçekleştiren, yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. İki idrar glikoproteini nefrokalsin ve Tamm-Horsfall proteini (THP) kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonunun ana inhibitörleridir<sup>56</sup>. Nefrokalsin proksimal tübüllerde ve Henlenin çıkan kulpunda sentezlenir ve kalsiyum oksalat monohidrat kristal büyümesinin en güçlü inhibitörüdür. Kalsiyum oksalat taşı oluşturanların idrar nefrokalsini, sağlıklı kişilere göre kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonunu 10 kat daha az inhibe eder.

Tamm-Horsfall mukoproteini, henlenin çıkan kulbunda ve distal tübülde sentezlenir; kalsiyum oksalat kristal gelişimini inhibe etmez ama agregasyonunu engeller. Tamm-Horsfall proteini en güçlü agregasyon inhibitörü olup fizyolojik konsantrasyonlarda nefrokalsin kadar güçlüdür. Ancak düşük konsantrasyonlarda, Tamm-Horsfall proteini nefrokalsinden 10 kat daha güçlü bir inhibitördür<sup>57</sup>.

#### **2.2.4. Anatomik Anormallikler**

Anatomik ve fonksiyonel anormallikler idrar akışında tıkanıklığa ve üriner kristallerin retansiyonuna neden olur. Bu kristaller epitele yapışır ve daha fazla kristalin taş oluşturmak için agregasyonuna neden olur.

### **2.3. TAŞ OLUŞUMU ETİYOPATOGENEZİ**

#### **2.3.1. İdrar hacmi**

Üriner taşların anlaşılmasında süpersatürasyonun fizyokimyası çok önemlidir<sup>58</sup>. İntestinal sistem veya terleme yoluyla fazla sıvı kaybı ya da yetersiz alım düşük idrar volümüne sebep olabilir, sonuçta oliguri üriner stazı artırır. Taş oluşması için kristalize olan solütlerin miktarından ziyade konsantrasyonu önemli olduğundan dolayı azalmış idrar volümü bütün solütlerin satürasyonunu artırır ve bütün taş formlarının hepsinin oluşma riski yükselir<sup>59</sup>.

### 2.3.2. Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri absorbtif, renal ya da resorbtif nedenli olabilir<sup>1</sup>. Kalsiyum oksalat taşı olan tüm hastaların % 30 ile % 60'ında serum kalsiyum düzeyi artmadan, idrar kalsiyum eksresyonunda artış vardır. Artmış idrar kalsiyum atılımı ve kalsiyum oksalat taşları arasındaki ilişki ilk olarak Flocks ve daha sonra Albright ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır<sup>60-62</sup>.

Hiperkalsiüri sağlıklı çocukların %4'üne varan sıklıkta görülür ve böbrek taşları olan çocuklarda en sık tespit edilen metabolik risk faktörlerinden birisidir<sup>2</sup>. Hiperkalsiüri nedenleri Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hiperkalsiüri nedenleri<sup>1</sup>

<ul style="list-style-type: none"><li>- İdiyopatik hiperkalsiüri</li><li>- Distal renal tübüler asidoz</li><li>- İlaçlar</li><li>- Dent hastalığı</li><li>- Bartter sendromu</li><li>- Ketojenik diyet</li><li>- Medüller sünger böbrek</li><li>- İdiyopatik infantil hiperkalsiüri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Primer hiperparatiroidizm</li><li>- D vitamini intoksikasyonu</li><li>- İmmobilizasyon</li><li>- Cushing sendromu</li><li>- Adrenal yemezlilik</li><li>- Metastatik kemik hastalığı</li><li>- Sarkoidoz</li></ul>
---	---

Hiperkalsiüri kalsiyum taşı oluşumuna idrardaki relatif süpersatürasyonu artırarak katkıda bulunur aynı zamanda sitrat ve glikozaminoglikanlar gibi taş oluşumunun anyonik inhibitörleri ile kompleks oluşturur. Ama paradoks olarak nefrokalsin inhibitör aktivitesini artırabilir.

Absorbtif hiperkalsiüride ana neden intestinal kalsiyum fazla emilimidir. Bazı çocuklarda 1,25-dihidroksi vitamin D'deki artış, artmış kalsiyum emilimi ile ilişkili olsa da diğer işlemler vitamin D'den bağımsızdır<sup>1</sup>.

Renal hiperkalsiüride sorun renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonundaki fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Böbrekteki bu kaçak hafif hipokalsemiye neden olur ve bu da paratiroid hormonun artmasını tetikler. Bununla beraber kalsiyumun artmış intestinal absorbsiyonu ve kalsiyum depolarının mobilizasyonu da eşlik eder<sup>1</sup>.

Resorbtif hiperkalsüri ise hiperparatiroidi olgularında gözlenmektedir. Parathormon yükselmesi, intestinal Ca emilimini arttırdığı gibi D3 vitamin sentezini de indükleyerek hiperkalsüriye katkıda bulunur<sup>1,63</sup>. Tablo 3'de hiperkalsürlü çocukların metabolik değerlendirilmesi mevcuttur.

Tablo 3. Hiperkalsürlü çocukların metabolik değerlendirilmesi<sup>1</sup>.

Tip	Serum kalsiyum	Kısıtlanmış kalsiyum (idrar)	Açlık kalsiyumu (idrar)	Kalsiyum yüklemesi (idrar)	Paratiroid hormon (serum)
Absorbtif	N	N yada A	N	A	A
Renal	N	A	A	A	N
Resorbtif	A	A	A	A	A

A: Artmış, N: Normal

Diyetle yüksek miktarda tuz alımı, yüksek nefrolityazis oranıyla ilişkilidir. Tuz kısıtlaması böbrek taşı riskini azaltmaktadır. Yüksek sodyum alımı, sitrat konsantrasyonlarını azaltarak kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu artırmasına rağmen aşırı sodyum alımı esas olarak hiperkalsüri aracılığıyla taş riski oluşturmaktadır. Üriner sodyum ve kalsiyum ekskresyonu arasında pozitif lineer bir korelasyon mevcuttur<sup>64</sup>.

Hiperkalsürinin diğer iki önemli nedeni sistemik asidoz ve protein yüküdür. Kronik metabolik asidoz hiperkalsüri ve hipositratüriye neden olarak kalsiyum nefrolityazisi oluşumuna yol açabilir. Distal renal tübüler asidoz gibi renal orijinli kronik asidozda, yüksek üriner pH kalsiyum fosfat taşı oluşumu için predispozisyon oluşturabilir<sup>65</sup>.

Daha az sıklıkla monogenetik bozukluklar da hiperkalsüriye neden olmaktadır. Örneğin kromozom Xp11.22'ye lokalize olan renal spesifik klor kanalı genindeki (CLCN5) bir mutasyon nedeni ile oluşan Dent hastalığı normokalsemik hiperkalsürinin nadir bir nedenidir<sup>2</sup>.

### 2.3.3. Hiperoksalüri

Hiperoksalüri kalsiyum taşı oluşumu için bir diğer önemli bir potansiyel nedendir. Oksalat, kalsiyum oksalat kristalizasyonu oluşumunu kalsiyumdan 7-10 kat

daha fazla arttırır<sup>1</sup>. Oksalat çay, kahve, ıspanak ve kuzukulağında yüksek oranda bulunur.

Primer hiperoksalüri (PH) tip I ve tip II olmak üzere iki şekilde görülür. Yenidoğanda oksalatın sentez yollarında oluşan genetik defektten kaynaklanır. Her iki tipde de belirgin hiperoksalüri vardır ve tip I PHde renal ve ekstrarenal dokularda oksalat depolanmaları bulunur<sup>66</sup>. Tip I PH; en sık altı yaş öncesi tekrarlayan böbrek kalsiyum oksalat taşları kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. Eğer tedavi edilmezse tekrarlayan taş oluşumu tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına ve kronik pyelonefrite yol açar. Sonunda oksalat depolanmaları kemik iliği, kalp, kapiller damarlar, göz ve merkezi sinir sistemi gibi ekstrarenal dokularda gelişmektedir. Oksalat depolanmalarına ve kronik pyelonefrite sekonder ciddi interstisyel nefritin sonucu olarak son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişir. Yirmi yaş öncesi ölüm meydana gelebilmektedir. Bazı hastalarda kalpte iletim bozukluğu deri ve periferik sinirlerde lökale iskemik lezyonlar gelişebilmektedir<sup>67</sup>. Tip I PHlı az sayıda hastada taş hastalığı yirmi yaşından sonra görülebilir ve klinik seyir hafiftir. Tip II PH çok az sayıda kişide tanımlanmış; dokularda oksalat birikmesine dair kanıta rastlanmamıştır. Her iki PH da otozomal resesif kalıtım gösterir; heterozigot taşıyıcılarda taş hastalığı ve hiperoksalüri görülmez. Bir diğer kaynakta glikolik asidüri ve l-gliserik asidüri şeklinde alt gruplara ayrılmıştı <sup>1</sup>.

Primer oksalüri tip I'in karaciğerdeki alanin-glioksalat aminotransferaz (AGT) enzimidaki bir bozukluk sonucu olduğu kesin olarak gösterilmiştir <sup>2,68</sup>. İnsanlarda AGT normalde karaciğerdeki peroksizomlarda bulunur ve glioksalatın glisine transaminasyonunu ya da detoksifikasyonunu katalizler; eksikliğinde glioksalat oksalata okside olur.

Primer hiperoksalüri Tip II ya da L-gliserik asidüri sendromunda; Hiperoksalüri ve hipergliserik asidüri görülmektedir. PH Tip II sitozolik enzim D-gliserat dehidrogenaz/glioksalat redüktaz enzimi eksikliği nedeniyle oluşmaktadır <sup>69</sup>. Primer hiperoksalüri bazı hastalarda oksalat üretimini azaltan, piridoksin (200–400 mg/gün) ile tedavi edilmektedir. Piridoksin glioksalatın glisine dönüşümünde kofaktör olarak rol oynar ve idrardan oksalat ekskresyonunu azaltır.

Enterik hiperoksalüri yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili olarak görülür. Sindirilmemiş yağ asitleri oksalat yerine kalsiyum ile bağlanırlar ve serbest oksalat düzeylerini arttıırırlar. Artmış enterik oksalat emilir ve böbrekten atılır<sup>2</sup>.

#### 2.3.4. Hipositratüri

Hipositratürinin kalsiyum taşı oluşumu için risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir. Sitrat kalsiyum ile kompleks oluşturarak, idrarda kalsiyumun çözünürlüğünü arttırarak ve kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat agregasyonunu inhibe ederek kalsiyum ürolitiazisi için inhibitör rolü oynar. Sitrat, ayrıca Tamm-Horsfall proteininin kalsiyum oksalat agregasyonuna karşı üriner osteopontin ekspresyonunu azaltarak gösterdiği inhibitör etkisini de arttırır<sup>1</sup>.

Sitrat düzeyi kronik diyare, intestinal malabsorbsiyon ve renal tubüler asidoz ile düşebilir. Hipositratüri sonucunda adölesan ve çocuklarda böbrekte taş oluşumu insidansı %10-64 arasında belirtilmiştir<sup>1</sup>.

Sitrat iyonize kalsiyuma bağlanır ve saturasyonunu düşürür, kalsiyum oksalat kümelenmesini bozar ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller<sup>2</sup>. Birçok çalışmada, sitratın kristal büyümesini, birikimini ve çekirdekleşmesini önleyerek taş tekrarını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca idrarı alkalileştirdiğinden dolayı kalsiyum oksalat, ürik asit ve sistin taşlarının önlenmesi için kullanılan en yaygın tedavi seçeneklerinden seçeneklerden biridir<sup>3,4</sup>.

Sitrat, NADPH oluşumunu artırarak hücrel endojen antioksidan defansın korunmasını sağlar<sup>70</sup>. Dışardan sitrat alındığında bu defansın güçlendirildiği, artan oksalat ve kalsiyum oksalat kristallerine maruz kalma sonucu oluşan oksidatif stresin meydana getirdiği hücrel hasarı azalttığı gözlenmiştir<sup>71</sup>.

İki değerlikli sitrat anyonu, kalsiyum-sitrat kompleksi oluşturarak yalnızca kalsiyum iyonlarının gerçek şelatörü olarak hareket etmez, aynı zamanda kristal yüzeyine bağlanabildiğinden (gerçek inhibisyon) “kristal zehiri” olarak da adlandırılır<sup>72,73</sup>. Özellikle 3 değerlikli sitrat iyonu kalsiyum oksalat kristal yüzeyine sıkı bir şekilde bağlanarak (CaOxcit)<sup>-3</sup> kompleksi oluşturur. Bu şekilde kristal büyümesi ve agregasyonu etkin bir şekilde azaltılır ve geride alan partiküller kristalüri olarak üriner sistemden atılabilir<sup>4</sup>.

Serumda sitratın konsantrasyonu 0,05 ve 0,3 mMol/dL aralığında nispeten sabit olup; büyük bir miktarı kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerlikli iyonlarla kompleks halinde bulunur. Glomerüllerden serbest olarak filtre edilir ve %65-90'ı proksimal tübüllerden absorbe edilmektedir<sup>74-76</sup>.

Böbrekteki sitrat tutulumunun ana belirleyicisi vücudun asit baz dengesi olup; tübüler pH'nın düşmesi sitrat<sup>2-</sup> nin konsantrasyonunu artırırken sitrat<sup>3-</sup> in konsantrasyonunu azaltır. Böylece sitrat<sup>3-</sup> ün kompetitif inhibisyonu sınırlandırılmış olur ve sitrat<sup>2-</sup> nin absorpsiyonu artar. Tübül pH'sında küçük miktardaki azalmalar bile (7.4-7.2) sitrat<sup>2-</sup> absorpsiyonu önemli miktarda artırır ve asidozda sodyum bağımlı dikarboksilat (NaDC) taşıyıcılarının aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Metabolik asidoz, sitrat reabsorpsiyonunu ve mitokondriyal oksidasyonu artırarak sitrat atılımını azaltırken; metabolik alkaloz, sitratın mitokondriyal alımını azaltır ve idrar sitrat ekskresyonunu artırır<sup>77,78</sup>.

Hipositratüri kalsiyum oksalat nefrolitiazisin en önemli ve düzeltilebilir bir sebebidir. 1930 yılına kadar üriner sitrat atılımında azalmanın, taş oluşum patogenezinde rolü olduğu düşünülmüş ve 1943'te yapılan bir çalışma ile, sitratın kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum taşlarını azalttığı anlaşılmıştır<sup>79</sup>. Nefrolitiazisi olan hastaların %15-63'ünde hipositratüri olduğu rapor edilmiştir. Hastaların %10'unda hipositratüri izole anomali olarak izlenirken, geri kalanlarda diğer metabolik anomalilere eşlik eder<sup>80</sup>. Üriner sitrat normalde kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Özellikle de postmenapozal kadınlarda, premenopozal kadınlardan daha yüksektir<sup>81</sup>. Hipositratüri hem bayan hem de erkekler için günlük idrardaki sitrat miktarının 320 mg/dL (1,67 mmol)' den az olması olarak tanımlanmıştır<sup>82</sup>. Çocuklarda bu düzey bazı kaynaklarda 180 mg/g kreatinin olarak belirtilmiştir<sup>83</sup>.

Hipositratürinin en önemli etyolojik faktörü asidozdur. Kronik ishali ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda intestinal alkali kaybı metabolik asidoza neden olur<sup>84</sup>. İdrardaki magnezyumun azalması, sitratın idrardaki kompleks oluşum miktarını azaltır ve sitratın proksimal tübülden daha fazla absorbe edilmesine yol açar.

### 2.3.5. Hipomagnezürü

Birçok araştırmada,  $Mg^{+2}$  tuzlarının taş oluşumunu engellediğini gösterilmiştir. Amaro ve arkadaşlarının 2005 yılında 158 kişi üzerinde yaptığı çalışmada, taş hastalarının % 21'inde hipomagnezürüye (<50 mg/kg/24 saatlik idrar) rastlanıldığı bildirilmektedir<sup>85</sup>.

Magnezyum, oksalata bağlanmak için kalsiyum ile yarışır. Mg oksalat ( $MgOx$ )'ın sudaki çözünürlüğü 0,07 g/100 mL iken,  $CaOx$ 'ın sudaki çözünürlüğü 0,0007 g/100 mL'dir. Böylece Magnezyum oksalat ( $MgOx$ ), kalsiyum oksalat ( $CaOx$ )'dan çok daha çözünür olduğundan  $MgOx$  fizyolojik idrar konsantrasyonlarında taş oluşurmaz.  $Mg^{+2}$ , oksalata bağlanmak için kalsiyum ile hem bağırsak hem de idrarda yarıştığından, idrardaki  $Mg^{+2}/Ca^{+2}$  oranı taş riskini hesaplamak için kullanılabilir<sup>85</sup>.

Rodgers ve arkadaşları, model sistemlerde  $CaOx$  kristalizasyonu üzerindeki yaptığı çalışmalarda  $Mg^{+2}$ 'un tek başına değil de sitrat ile birlikte kombine edildiğinde çok daha etkili olduğunu ve model sistemlerde Mg–sitrat kombinasyonunun kristal büyüme hızını, çekirdekleşme hızını ve süpersatürasyonunu yavaşlattığını göstermişlerdir<sup>86</sup>. Rodgers takip eden diğer çalışmasında, Mg–sitrat kombinasyonunun idrar pH'ını artırdığını ve idrardaki kalsiyum fosfatın göreceli olarak konsantrasyonunu azalttığını tespit etmiştir<sup>87</sup>.  $Mg^{+2}$  bağırsakda oksalata bağlanarak absorpsiyonunu azaltır. Ratlarda  $Mg^{+2}$  defisiti nefrokalsinozise ve taş oluşumuna sebep olmuştur ardından  $Mg^{+2}$  tedavisi nefrolitiazisi azaltmıştır<sup>88,89</sup>. Böylece hem teorik düşünceler hem de hayvan deneyleri nefrolitiazis tedavisinde  $Mg^{+2}$  ilavesini desteklemektedirler<sup>89</sup>.

### 2.3.6. Hiperürükozüri

Kalsiyum oksalat taş hastalığı bulunan 60 hasta üzerinde yapılan çalışmada normal idrar kalsiyumu ve artmış ürik asit düzeyi tespit edilmiş; allopurinol tedavisinden sonra taş büyümesi ve yeni taş oluşumunda %50 azalma ile birlikte idrar ürik asitinde %40 azalma tespit edilmiştir. Allopurinolün ürik asit üretimini azaltmanın ötesinde oksidatif stresi azalttığı ve endotelial disfonksiyonu düzelttiği de gösterilmiştir<sup>90</sup>.

Yapılan eski çalışmalarda gut ya da hiperürisemisi olan hastalarda, ürik asit taşlarının yanı sıra kalsiyum oksalat taşlarının da olduğu tespit edilmiştir. Fakat 2008 yılında yapılan Curhan ve Taylor'un 3350 kişiyi kapsayan çalışmasında, idrardaki yüksek miktardaki ürik asit ile kalsiyum oksalat taş oluşması riski artar şeklindeki hâkim olan inanış değişmiştir. Hatta genç kadın ve erkeklerde idrardaki ürik asit miktarı ile taş oluşum riski arasında ters ilişki varken, yaşlı kadınlarda önemli ilişkiye rastlanmamıştır<sup>91</sup>.

### 2.3.7. Sistinüri

Sistinüri sistin, ornitin, arjinin ve lizini içeren dibazik aminoasitlerin bozulmuş atılımı olan nadir kalıtsal bir hastalıktır<sup>2</sup>. Sistin idrarda yüksek oranda çözünmez. Sistinüri otozomal resesif bir hastalık olduğu için tüm homozigot bozukluğu olanların çok yüksek sistin atılımları ve yüksek taş tekrarlama oranları vardır. Heterozigotların dibazik aminoasit atılımları normal (Tip 1), yüksek (Tip 2), orta (Tip 3) olabilir.

Sistin transport proteininde mutasyonlar tanımlanmıştır. Heterozigotların etkilenmemiş olduğu (Tip 1) ailelerde SLC3A1 geninde mutasyonlar vardır; Tip 2 veya Tip 3 hastalığı olanların SLC7A9 geninde mutasyonları vardır<sup>2</sup>.

Tablo 4. Rastgele idrar örneği için normal değerler<sup>83</sup>

Kalsiyum/kreatinin (mg/mg)	<0,2
Oksalat/kreatinin (mg/mg)	<0,05
Ürik asit/kreatinin (mg/mg)	<0,65 (10-14 yaş) <0,60 (14-17 yaş)
Ürik asit/GFR	<0,56
Tübüler fosfat geriemiilimi/GFR (mg/dL)	4,1 +/- 0,6 (12-16 yaş) 3,3 +/- 0,3 (>16 yaş)
Magnezyum/kreatinin (mg/mg)	<0,05
Sodyum/potasyum (mEq/mEq)	<0,25
Sitrat/kreatinin (mg/mg)	>0,18 çocuklarda >0,14 yetişkin erkek >0,30 yetişkin kız
Sistin/kreatinin (mg/mg)	<0,075
Glikolat/kreatinin (mmol/mmol)	<0,013 (>12 yaş)
L-gliserat/kreatinin (mmol/mmol)	<28



Tablo 5. 24 saatlik idrarda normal değerler<sup>83</sup>

Hacim	20-25 ml/kg/24 sa
Kreatinin atılımı	15-20 mg/kg/24 sa adölesan erkek 12-15 mg/kg/24 sa adölesan kız
Kreatinin klirensi	>90 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>
Ürik asit atılımı	<815 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 sa <35mg/kg/24 sa
Kalsiyum atılımı	<4mg/kg/24 sa
Sodyum atılımı	<3 mEq/kg/24 sa
Potasyum atılımı	>3 mEq/kg/24 sa
Magnezyum atılımı	>88 mg/1,73m <sup>2</sup> /24 sa
Oksalat atılımı	<52 mg/1,73m <sup>2</sup> /24 sa <2 mg/kg/24sa
Sitrat atılımı	>180 mg/g kreatinin (çocuklarda) >128 mg/g kreatinin yetişkin erkek >300 mg/g kreatinin yetişkin kız
Protein atılımı	<4 mg/m <sup>2</sup> /st
Sistin atılımı	<60 mg/1,73m <sup>2</sup> /24st
İdrar glikolat	0,19+/-0,07 mmol/24st
Ksantin	20-60 mmol/24st
Hipoksantin	20-100 mmol/24st

## 2.4. BÖBREK TAŞLARININ TIPLERİ

### 2.4.1. Kalsiyum Taşları

Taşların yaklaşık % 85'i ağırlıklı olarak kalsiyumdan oluşur, kalsiyum taş oluşumunun yaygın nedeni hiperkalsiüridir <sup>59</sup>. Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklarda üriner sistem taşlarının büyük çoğunluğu kalsiyum oksalat ve/veya kalsiyum fosfat taşlarıdır. Kalsiyum taşı olan çocukların %30 ila %60'ı arasında hiperkalsemi olmadan hiperkalsiüri mevcuttur<sup>1</sup>.

Ülkemizde 2013 yılında yapılan ve hastalardan elde edilen 6453 taşın analizi sonrasında 11 farklı taş tipi tespit edilebilmiştir. Bunlar kalsiyum oksalat monohidrat (COM), kalsiyum oksalat dihidrat (COD), ürik asit, sistin, sitrövit, biüre, ksantin, kuartz, vitlokit, dahlit ve karışık tip olarak bulunmuştur. Mevcut taşların %80,4'ü kalsiyum oksalat (%55,7 COM, %5,9 COD, %18,8 COM + COD), %4,8 ürik asit, %3,1 sistin ve %3,3 fosfat taşları olarak sıralanmıştır<sup>92</sup>.

#### **2.4.2. Oksalat ve Üriner Taşlar**

Kalsiyum oksalat renal taşların major komponentidir ve onun üriner konsantrasyonu taş oluşumunda önemli rol oynar. Kalsiyum oksalat genellikle kalsiyum oksalat monohidrat (whewellit) veya kalsiyum oksalat dihidrat (whedellit) olarak bulunmaktadır. Kalsiyum oksalat monohidrat esas olarak primer hiperoksalürili hastalarda bulunurken, dihidrat formu hiperkalsiürili hastalarda bulunmaktadır<sup>93</sup>.

#### **2.4.3. Ürik Asit Taşları**

Ürik asit taşları, hiperürikoze ve asidik idrar pH'ı veya her ikisinden de kaynaklanabilir, sonuçta ürik asit presipitasyonu oluşmaktadır. İdiopatik gut, hiperürisemi, tekrar eden monoartrit, hiperürikoze ile karakterizedir ve hem hiperürikoze hem de çok asidik idrar pH'ı suçlanmaktadır<sup>59</sup>. Gut hastalarının %20'sinden fazlasında urat taşları gelişebilmektedir ancak ürik asit taşları idrar ve serum düzeyleri normal olan hastalarda da ortaya çıkabilir.

Hiperürikozeinin yokluğunda, yalnız düşük üriner pH da idrar ürati daha az çözünür olan ürik aside dönüşür. Ürik asit taşlarının nedeni olarak aşırı düşük idrar pH'ı hiperürikoziden çok daha yaygındır, düşük pH'ın sekonder nedeni ise; fazla miktarda asit yükü veya kronik diyarede olduğu gibi alkali kaybından kaynaklanabilir. İdiopatik ürik asit taş hastalarında çok düşük miktarlarda urat ekskresyonu vardır. Çalışmalar ürik asit taşlarının patogenezinde insülin rezistansının artan önemini vurgulamaktadır. Yüksek vücut-kitle indeksi, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet, ürik asit taş hastalarında sık olarak bulunmaktadır. 4000 den fazla hastanın retrospektif analizlerinde; yüksek vücut-kitle indeksli bireylerde idrar pH'ının düşük olma eğilimi gösterilmiştir<sup>94</sup>. Bu bulgular obezlerde ve tip 2 diyabet hastalarında ürik asit taşlarının

fazla görülme nedenini açıklamaktadır. Bunun yanında enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar genel popülasyonla kıyaslandığında daha yüksek ürik asit taşı görülme sıklığına sahiptir<sup>2</sup>.

#### **2.4.4. Enfeksiyon Taşları**

Enfeksiyon taşları, hastadaki intrensek metabolik anormalliklerle ilgili olarak değil de idrar biyokimyasını değiştirecek kadar yoğun mikrobik proliferasyon sırasında lümende gelişen olaylar sonucu ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon taşları daha çok struvit olarak bilinen magnezyum amonyum fosfattan ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ) oluşmaktadır. Buradaki primer bozukluk, sıklıkla kronik tekrarlayan üriner enfeksiyonlardır ve altta yatan anatomik yatkınlık ile ilişkilidir. Üreaz pozitif mikroorganizmalar (bazı proteus türleri, klebsiella türleri, bazı psödomonas türleri, Stafilokokkus saprofitikus, Ureaplazma urealitikum) bir üre molekülünden iki amonyum ve bir bikarbonat molekülü oluşturmaktadır. Yüksek üriner bikarbonat konsantrasyonu da karbonat miktarını artırmakta ve karbonat apatit taşlarının oluşumuna yol açmaktadır. Struvit hızlı ve yoğun bir şekilde büyüyebilmekte ve bu taş tipinin sık görülen şekli olan geyik boynuzu formasyonunu oluşturabilmektedir<sup>59</sup>. Struvit sıklıkla renal pelvis boyunca uzanır ve obstrüksiyona neden olur<sup>2</sup>.

#### **2.4.5. Sistin Taşları**

Sistin taşları sadece sistinürisi olan hastalarda görülür ve böbrek taşlarının %1'ini oluşturur. Sistinüri bağırsak ve böbrekte sistinin transmembran transportundaki bozukluk sonucu görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İnsidans ve prevalans oranları, coğrafi bölge ve metoda bağımlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir. Genel olarak görülme insidansı 1/20,000 olarak bildirilmektedir<sup>95</sup>. Böbrekteki aminoasit taşıyıcısının iki subünitinden birinde inaktivasyona yol açan mutasyonlar sistin, arjinin, lizin ve ornitin gibi bazı aminoasitlerin idrarla atılımına neden olur<sup>96</sup>. Sistinin çözünürlüğü pH'nın alkalileştirilmesi ve sistinin sisteine homodimerizasyonu ile artırılmaktadır. Erken yaşta ortaya çıkan, hafif radyopak görünümde taş oluşumuna neden olan, aile

hikâyesi olan ve karakteristik hegzogonal kristal oluşumu gözlenen taş hastalığında sistin taşlarından şüphelenilmelidir.

#### **2.4.6. Ksantin Taşları**

Ksantin taşları primer olarak ksantin dehidrojenaz enzim eksikliği nedeni ile ikincil olarak ise enzimi inhibe eden allopürinol tedavisi nedeni ile oluşur. Herediter ksantinüride enzim eksikliği hipoksantin ve ksantinin ürik asite parçalanmasında bozukluk şeklinde karşımıza çıkar. İdrarda turuncu-kahverengi sediment görüldüğünde ksantin taşlarından şüphelenmelidir. Ksantin taşları radyolüsendir.

Ksantin taşı için artmış sıvı alımından başka spesifik bir tedavi yoktur. Özellikle geceleri idrarın dilüsyonuna özel dikkat gösterilmelidir. Lesch-nyhan gibi hastalıklarda allopürinol tedavisine ikincil oluşan ksantin taşlarında ilaç dozu düşürülmelidir<sup>83</sup>.

#### **2.4.7. 2,8-Dihidroadenin Taşları**

Adenin fosforibozil transferaz eksikliği otozomal resesif bir hastalıktır ve yüksek 2,8 dihidroksi adenin oluşumuna yol açar. Bu taşların ürik asit taşlarından ayırımı oldukça güçtür. Bu çocuklar genellikle normal idrar ve kan ürik asit düzeylerine sahiptir. Tanıda allopürinola cevap vermesinden dolayı sıklıkla yanlış teşhis olarak ürik asit taşı şeklinde tanı alırlar. Bu hastalarda yine pürinden fakir diyet önerilir. Serumda ve kanda ürik asit yüksekliği olmadan ürik asit benzeri taş oluşumunda 2,8 dihidroksi adenin taşından şüphelenmelidir<sup>83</sup>.

### **2.5. TANI ve DEĞERLENDİRME**

Çocuklarda nefrolitiazisin ortaya çıkışı sıklıkla atipiktir. Nadiren, çocuklar erişkinlerde tarif edilen tipik kolik ağrı ile başvurabilir. Mikroskopik veya gros hematüri, acil idrar yapma hissi, dizüri, sık idrara gitme ve kesik kesik idrar yapma böbrek taşları ile ilişkili semptomlardır<sup>2</sup>. Küçük çocuklar özgül olmayan karın ağrısı, beslenme veya büyüme problemleri ile başvurabilirler<sup>97</sup>.

Nefrolitiazisin değerlendirilmesi tam bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Öykü hem taşlar ile ilişkili semptomlar, hem de tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, üriner bozuklukları, kronik barsak hastalığı ve ailede nefrolitiazis, gut ve böbrek

hastalığı öyküsü gibi taşlara yatkınlık yaratan faktörler üzerine odaklanmalıdır. Diyet öyküsü protein, tuz, kalsiyum, oksalat ve sıvı alımı üzerine odaklanmalıdır. Vitamin desteği ve ilaç kullanımı gözden geçirilmelidir.

İdrar tetkiki yapılarak hematüri gösterilebilir. Mikroskopik değerlendirmede düz hegzagonal sistin kristallerinin varlığı her zaman patolojiktir ve sistinüri için tanısaldır. Enfeksiyon dışlamak için idrar kültürü alınmalıdır. Kalsiyum, oksalat, ürat, sitrat ve sodyum atılımı açısından 24 saat idrar örneği toplanmalıdır. Alternatif olarak anlık idrarda solüt/kreatinin oranları hesaplanabilir.

Görüntüleme sıklıkla ilk basamakta direk karın filmi olarak istenir. Üriner yol boyunca kalsifikasyonlar kalsiyum içeren taşları akla getirir. Strüvit ve sistin taşları daha az radyoopaktır ve ürik asit taşları radyolüsendir. Abdominal ultrasonografi taşları ve/veya ilişkili üriner yol obstrüksiyonu veya nefrokalsinozisi gösterebilir<sup>2</sup>. Kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografi küçük taşların tanısı için yüksek oranda duyarlı ve özgüldür<sup>98</sup>.

Kan testleri başlangıçta elektrolitleri, böbrek fonksiyon testlerini, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve venöz kan gazını içermelidir. Hiperkalsiüri, hiperkalsemi veya hipofosfatemi varlığında serum paratiroid hormon ve D vitamini düzeylerine bakılmalıdır<sup>2</sup>.

## **2.6. TEDAVİ**

Çocuklarda renal veya üretral taş için tedaviye karar vermek açısından taşın lokalizasyonu, boyutu ve biliniyorsa kompozisyonu ve obstrüksiyon ve/veya enfeksiyonun varlığı önem taşır<sup>1</sup>.

Akut renal kolik ile gelen çocuklarda ağrı kontrolü, hidrasyon ve sıvı-elektrolit tedavisi başlatılmalı, radyolojik değerlendirme yapılmalı ve ihtiyaç olursa ürolojik müdahale düşünülmelidir<sup>2</sup>.

Taş hastalığının neredeyse tüm altta yatan nedenleri için kristalizasyon şansını ve kalküllerin büyümesini azaltmak için en az 2 L/1,73 m<sup>2</sup>/gün olacak şekilde artmış sıvı alımı desteklenmelidir. Taş tekrarı ve mevcut taşların boyutunda artışı önlemek için medikal tedavi altta yatan tanıya bağlıdır.

Ürolitiazisli çocukların altta yatan metabolik hastalıklarının tedavi önerileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hiperkalsiüri tedavisi sodyum ve kalsiyum geri emilimini destekleyerek üriner kalsiyum kaybını azaltan tuz kısıtlamasından oluşur. Potasyum sitrat eklenmesi kalsiyum tuzlarının çözünürlüğünü artırır. Bir tiazid diüretik normokalsemik hiperkalsiürik bir hastada kalsiyumun distal tübüler geri emilimini arttırmak için kullanılabilir<sup>2</sup>.

Primer hiperoksalürde tedavinin amacı oksalat üretimini azaltmak, idrar kalsiyum oksalat çözünürlüğünü arttırmak ve böbrekte kristal depolanmasını azaltmaktır. İdeal olarak oksalat atılımı 0,45 mmol/gün'den daha aza indirilmeli ve kalsiyum atılımı 4 mg/kg/gün'den aşağıda tutulmalıdır<sup>99</sup>. Potasyum sitrat ve ortofosfat idrar kalsiyum oksalat doyunluğunu azaltmak için kullanılabilir. Pridoksin denemesi primer hiperoksalüri tip 1'de verilmelidir. Primer hiperoksalüri tip 1'li hastaların yaklaşık %20'si idrar oksalat konsantrasyonunu normalize ederek pridoksin tedavisine yanıt verir ve yaklaşık %30'u kısmi olarak yanıt verir<sup>100</sup>.

Tablo 6. Metabolik anormallikler tarafından oluşan ürolitiazis için tedavi önerileri<sup>1</sup>

Metabolik anormallik	Başlangıç tedavisi	İkincil tedavi
Hiperkalsiüri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diyet sodyumunun azaltılması</li> <li>- Diyet kalsiyumunun kısıtlanması</li> <li>- Tiazid diüretikler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Potasyum sitrat</li> <li>- Nötral fosfat</li> </ul>
Hiperoksalüri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diyet oksalatının düzenlenmesi</li> <li>- Potasyum sitrat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nötral fosfat</li> <li>- Magnezyum</li> <li>- Pridoksin</li> </ul>
Hipositrik asidüri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Potasyum sitrat</li> <li>- Bikarbonat</li> </ul>	-
Hiperürikoze	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkalinizasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allopürinol</li> </ul>
Sistinüri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkalinizasyon</li> <li>- Diyet sodyumunun azaltılması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiopronin (tiola)</li> <li>- D – penisilamin</li> <li>- Kaptopril</li> </ul>

Primer hiperoksalüri tedavisinde probiyotiklerin rolü araştırılmaktadır. Bakteri tarafından parçalanabileceği barsak lümenine oksalat salgılanmasını arttıran oral Oksabakter formineges'in normal böbrek fonksiyonu olan hastaların çoğunda idrar oksalatını azalttığı gösterilmiştir<sup>101</sup>. Ancak, sadece başarılı karaciğer nakli primer hiperoksalüri tip 1 için olası kesin bir tedavi olarak karşımızdadır.

Hipositratürde potasyum sitrat verilmelidir. Sodyum sitrattan kaçınılmalıdır çünkü artmış tuz hiperkalsiüriyi arttırabilir. Sistinüri sistin ile çözünür bir dimer oluşturan ve sistin atılımını azaltmak için kullanılabilen D-penisilamin ve tiopronin ile tedavi edilir. Kaptopril de kullanılmıştır İdrar alkalizasyonu tedavinin önemli bir parçasıdır çünkü sistin çözünürlüğü pH'ya bağlıdır<sup>2</sup>. Hiperürikozüri idrar alkalizasyonu, pürinden zengin et veya aşırı proteinden kaçınma ve allopürinol ile tedavi edilir.

Taş oluşumu eğer herhangi bir spesifik solütün idrarda atılımında artışından kaynaklı ise yüksek sıvı alımı ile yüksek idrar çıkımının sağlanması sıklıkla başka taş oluşumunu engellemek için etkili bir yöntemdir. Yüksek sıvı alımına geceleri de devam edilmelidir ve hastanın gece kalkıp idrar çıkarması ve daha fazla sıvı alması bu konuda önemlidir<sup>1</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye İstatistik Kurumu verilerine dayanarak Mersin ili son nüfus örneklemi 2013 yılı baz alınarak 0-19 yaş arası 290929 erkek 275838 kız toplam 566767 nüfustan örneklem sayısı olarak 850 çocuktan idrar örnekleri alınması planlandı.

Yaş gruplarına göre.0-4,99 yaş, 5-9,99 yaş, 10-14,99 yaş, 15-18,99 yaş olmak üzere dört gruba ayrıldı

0-4,99 yaş arası kız 66049, erkek 69882 olmak üzere toplam 135931 kişiden 105 erkek, 99 kız toplamda 204 örnek alınması planlandı.

5-9,99 yaş arası 71691 erkek, 68095 kız olmak üzere toplam 139786 kişiden, 108 erkek, 102 kız toplam 210 örnek alınması planlandı.

10-14,99 yaş arası 74271 erkek, 70435 kız olmak üzere toplam 144706 kişiden, 111 erkek, 106 kız toplam 217 örnek alınması planlandı.

15-18,99 yaş arası 75085 erkek, 71259 kız olmak üzere toplam 146344 kişiden 113 erkek, 107 kız toplam 220 örnek toplanması planlandı.

Aşağıdaki şartları sağlayan çocuklardan örnek alınmadı ve çalışmadan dışlandı:

- Kronik böbrek hastalığı
- Diabetes mellitus
- Daha önce böbrek taşı hikayesi olanlar,
- İdrar yolu enfeksiyonu geçirenler
- Nefrotik sendromu nedeniyle izlenenler
- Kronik kalp hastalığı olanlar,
- Kronik ilaç kullanımı (amiodarone, steroid, sukralfat, furosemid, fenobarbital, karbamazepin, fenitoyin, salisilat)
- Ailenin ve kendi izni olmayan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Günlük diyetlerine yönelik özellikle süt ve süt ürünleri ve bunun yanı sıra ilimizde üretimi ve tüketimi yüksek olan ve sitrat düzeyine etki eden narenciye tüketimine yönelik 10 soruluk anket düzenlendi (Ek 1).

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu'ndan 26.05.2016 tarih ve 2016/166 sayılı kararı ile onay alındı.



Mersin Valiliği İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden yazılı izin alınarak Mersin ili Akdeniz, Toroslar, Mezitli ve Yenişehir ilçelerinde bulunan tüm resmi okullarda öğrenim gören öğrencilere yönelik gönüllülük esasına dayalı olarak ve velilerinden yazılı izin alarak idrar örneği ve anket sorularına cevap verilmesi istendi. Bunun yanında yine Mersin İli Tarsus ilçesi kırsalında aynı şekilde anket sorularına cevap ve sabah okulda ilk ders öncesinde idrar örnekleri alındı.

Örnekler steril idrar numune kabı içerisinde alınarak Mersin Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na steril şartlarda getirilen idrar örnekleri aynı gün içerisinde analiz edildi. Örneklerde glukoz, protein, bilirubin, ürobilinojen, pH, hemoglobin, keton, nitrit, lökosit, dansite, renk ve görüntü tayini idrar analiz stribi ile IRIS IQ 200 (Beckman Coulter, USA) cihazında gerçekleştirildi.

Sitrat, kalsiyum, magnezyum ve kreatinin analizleri Cobas c501 (Roche Diagnostics, USA) cihazında yapıldı.

Sitrat test prensibi: Sitrik asit, sitrat liyaz ile oksalasetat ve asetata çevrilir. Bu tepkime, oksalasetat ve onun dekarboksilatlanmış ürünü olan piruvatın oluştuğu, laktat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz ve NADH varlığında gerçekleştirilen ikincil bir reaksiyon tarafından sağlanır. 340 nm dalga boyundaki UV renginin yoğunluğu, test edilen numunedeki Sitrik asit konsantrasyonu ile orantılıdır.

Kalsiyum test prensibi: Schwarzenbach ile o-cresolphthalein komplekson yönteminde, kalsiyum iyonları alkalın koşullar altında o-cresolphthalein komplekson (o-CPC) ile reaksiyona girerek mor renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan kompleksin renk yoğunluğu kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

Kreatinin test prensibi: Kreatininaz, kreatinaz ve sarkosin oksidaz yardımıyla kreatininin glisin, formaldehit ve hidrojen peroksida dönüşümüne dayanan enzimatik bir yöntemdir. Peroksidaz ile katalize edilen serbest hidrojen peroksit 4-aminofenazon ve HTIBa ile reaksiyona girerek bir kuinon imin kromojen oluşturur. Oluşan kuinon imin kromojenin renk yoğunluğu reaksiyon karışımında kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Magnezyum test prensibi: Klorofosfonazo III ile kolorimetrik olarak ölçümü yapılır. Klorofosfonazo III (CPZ III) magnezyuma bağlanır ve emilimde bir artışa

neden olur. Spesifik olmayan absorban etkileşimleri, magnezyum-CPZ III kompleksinden magnezyumu uzaklaştıran ve boş numune ölçümünün doğru olmasını mümkün kılan EDTA'nın eklenmesiyle azaltılır. Magnezyum-CPZ III kompleksi ve EDTA ile işleme tabi tutulmuş kompleks arasında absorbanstaki fark tek başına magnezyumun neden olduğu absorbanstır.



## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadaki pH, dansite, yaş, boy ve kilo sürekli değişkenlerinin ortalama, standart sapma, ortalamanın standart hatası ve alt-üst değerleri hesaplanmış ve rapor edilmiştir. Tüm yaşlardaki kız ve erkek katılımcıların medyan değerleri hesaplanmış ve rapor edilmiştir. Ek olarak yaş değişkeni dört alt gruba ayrılarak her bir yaş grubu için parametrelerin medyan değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı ile yapılmıştır. Kız ve erkek grupları arasındaki farklar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Ayrıca korelasyonlar Spearman ile hesaplanmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 563 gönüllü katıldı. Bunlardan dışlanma kriterlerine göre idrar yolu enfeksiyonu, proteinüri, kronik hastalık nedenleri ile 15 gönüllü çalışma dışı bırakıldı. Mevcut örneklemin 239'u kız (%43), 309'u (%57) erkekti. Median yaş olarak 10,8 yaş, boy 142 cm, kilo 39,04 olarak saptandı. Kız ve erkek olarak kıyaslandığında yaş, boy ve kilo açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 7'de araştırmaya alınan gönüllülerin değişik parametlerdeki ortalama, standart sapma, en az-en fazla değerleri gösterilmiştir. Katılımcıların en küçük yaş değeri 2, en büyük yaş değeri 18 iken yaş ortalaması 10,81'dir. En düşük kilo değeri 8 kg, en büyük kilo değeri 113 kg ve kilo ortalaması 39,04'dir. Katılımcıların boy uzunlukları incelendiğinde; en küçük boy uzunluğu 85 cm, en büyük boy uzunluğu 191 cm'dir ve boy ortalaması 142,32 olarak bulunmuştur. Araştırmadaki idrar örneklerin pH değerleri en düşük 5,0 ve en büyük 8,0 olarak, pH ortalaması 6,34 şeklinde hesaplanmıştır.

Katılımcıların anlık idrar sitrik asit atılım değeri ortalama 183,05 mg/L (19,2-419,90 mg/L), sitrik asit/kreatinin ortalama değeri 7,73 mg/mg kreatinin, kalsiyum/magnezyum ortalama değeri ise 1,34 mg/mg olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Betimleyici İstatistikler

	Kişi Sayısı	Min.	Max.	Ortalama	Std. Ortalama Hata	Std. Sapma
pH	547	5,0	8,0	6,34	0,03	0,82
Dansite	548	1001	1031	1011,42	0,38	9,05
Yaş	548	2	18	10,81	0,15	3,68
Boy	548	85	191	142,32	0,89	21,04
Kilo	548	8	113	39,04	0,64	15,08
Sitrik asit	548	19,20	419,90	183,05	3,1	74,85
Ca	548	0,32	49,64	7,90	0,36	8,47
Mg	548	0,50	34,58	7,49	0,30	7,15
Kreatinin	548	5,20	396,59	81,39	3,7	87,27
Sit/Kr	548	0,29	34,47	7,73	0,37	8,77
Ca/Kr	548	0,01	3,31	0,15	0,006	0,15
Mg/Kr	548	0,03	2,21	0,12	0,004	0,10
Ca/Mg	548	0,05	4,14	1,34	0,03	0,80
Ca/Sitrat	547	0,00	0,52	0,04	0,002	0,05

Std: Standart, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat

Çocukların cinsiyetine göre demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 8'de değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan kız ve erkek öğrencilerin yaş, boy, kilo, idrar Ph, idrar dansitesi, idrardaki Ca, Mg, Sitrik asit, kreatinin, sitrat/Kr, Ca/Kr, Mg/Kr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ )

Kız ve erkek grupları karşılaştırıldığında anlık idrarda magnezyum atılımı erkeklerde kızlara göre hafif derecede artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,25$ ). İdrarda sitrik asit atılımı erkeklerde 174,20 (28,92-413,80) mg/L, kızlarda 176,80 (19,20-419,90) mg/L olarak saptanmıştır. Bununla beraber sitrik asit/kreatin oranları erkeklerde 30,4 (2,9-344,7) mg/mg kreatin, kızlarda ise 39,1 (03,6-331,1) mg/mg kreatin olarak saptanmıştır.

Tablo 8. Parametrelerin Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması

Parametreler	Erkek (n=309)	Kız (n=239)	p
Yaş	10,00 ( 2,00-18,00)	10,00 ( 2,00-18,00)	0,82
Boy	140,00 (88,00-191,00)	138,00 (85,00-180,00)	0,42
Kilo	37,00 (10,00-113,00)	36,00 (8,00-78,00)	0,59
pH	6,00 (5,00-8,00)	6,50 (5,00-8,00)	0,31
Dansite	1012 (1001-1031)	1010 (1001-1031)	0,66
Sitrik asit (mg/L)	174,20 (28,92-413,80)	176,80 (19,20-419,90)	0,97
Ca (mg/dL)	4,50 (0,32-49,64)	4,43 (0,37-49,49)	0,81
Mg (mg/dL)	5,74 (0,50-34,58)	3,86 (0,51-29,71)	0,25
Kreatinin (mg/dL)	62,16 (5,71-385,39)	42,40 (5,20-396,59)	0,21
Sit/Kr (mg/mg)	30,4 (2,9-34,47)	39,1 (3,6-331,1)	0,18
Ca/Kr (mg/mg)	0,13 (0,01-0,48)	0,14 (0,01-3,31)	0,21
Mg/Kr (mg/mg)	0,09 (0,08-0,39)	0,09 (0,03-2,21)	0,94
Ca/Mg (mg/mg)	1,13 (0,06-4,14)	1,27 ( 0,05-3,91)	0,16
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,2 (0,01-5,2)	0,2 (0,01-2,3)	0,98

Değerler medyan olarak, parantez içerisinde verilen (5 %–95 %) aralık ile sunulmaktadır.

Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat

Araştırmadaki kız ve erkek öğrencilerin dört farklı yaş grubuna ayrılarak çeşitli parametrelerdeki medyan ve ranj değerleri ile dört farklı yaş grubunun her birisi için ayrı ayrı kız ve erkek gruplar arası farkın anlamlılığını belirten p değerleri Tablo 9-12'de gösterilmiştir.

0-4,99 yaş grubundaki Ca/Kr parametresinde ve 14-18,99 yaş grubundaki boy parametresinde kız ve erkek grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Diğer parametrelerde kız ve erkek öğrenci grupları arasında  $p > 0,05$  çıktığı için anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 0-4,99 yaş grubunda sitrik asidin medyan değeri erkekler için 189,28 mg/L, kızlar için 175,63 mg/L ve %5-%95 güven aralığında erkekler için değer 117,64-260,73 mg/L, kızlar için 105,33-264,09 mg/L olarak saptanmıştır.

5-9,99 yaş grubunda sitrik asidin medyan değeri erkekler için 201,65 mg/L, kızlar için 204,43 mg/L ve %5-%95 güven aralığında erkekler için değer 28,92-349,18 mg/L, kızlar için 19,30-341,66 mg/L olarak saptanmıştır.

10-14,99 yaş grubunda sitrik asidin medyan değeri erkekler için 172,74 mg/L, kızlar için 166,26 mg/L ve %5-%95 güven aralığında erkekler için değer 78,99-413,80 mg/L, kızlar için 91,59-419,90 mg/L olarak saptanmıştır.

15-18,99 yaş grubunda sitrik asidin medyan değeri erkekler için 162,61 mg/L, kızlar için 169,65 mg/L ve %5-%95 güven aralığında erkekler için değer 88,28-241,84 mg/L, kızlar için 84,59-270,50 mg/L olarak saptanmıştır.

0-4,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız idrar sitrik asit / kreatinin medyan değeri ve %5-%95 güven aralığı değerleri sırasıyla 73,1 (8,8-145,7), 45,4 (8,8-147,2) mg/mg kreatinin.

5-9,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız idrar sitrik asit / kreatinin medyan değeri ve %5-%95 güven aralığı değerleri sırasıyla 21,9 (2,9-320,3), 28,3 (5,7-194,8) mg/mg kreatinin.

10-14,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız idrar sitrik asit / kreatinin medyan değeri ve %5-%95 güven aralığı değerleri sırasıyla 64,7 (4,6-344,7), 66,5 (5,7-331,1) mg/mg kreatinin.

15-18,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız idrar sitrik asit / kreatinin medyan değeri ve %5-%95 güven aralığı değerleri sırasıyla 39,3 (3,5-259,7), 75,0 (3,8-278,8) mg/mg kreatinin. Tüm bu parametrelerde kız ve erkek grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9. 0-4,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması

Parametreler (0-4.99 yaş)	Cinsiyet		
	Erkek (n=15)	Kız (n=10)	
Cinsiyet	Erkek (n=15)	Kız (n=10)	
Yaş	3,00 (2,00-4,00)	3,50 (2,00-4,00)	0,95
Boy	97,00 (88,00-110,00)	101,00 (85,00-105,00)	0,43
Kilo	15,00 (10,00-20,00)	16,00 (8,00-22,00)	0,73
PH	7,00 (5,00-7,50)	6,00 (5,00-7,50)	0,29
Dansite	1004 (1002-1025)	1010 (1002-1021)	0,12
Sitrik asit (mg/L)	189,28 (117,64-260,73)	175,63 (105,33-264,09)	0,54
Ca (mg/dL)	5,64 (1,83-34,27)	4,10 (1,82-9,48)	0,16
Mg (mg/dL)	2,59 (1,32-34,58)	3,99 (0,97-29,37)	0,69
Kreatinin (mg/dL)	27,59 (11,43-297,30)	39,23 (11,09-306,52)	1,00
Sit/Kr (mg/mg)	7,31 (0,88-14,57)	4,54 (0,88-14,72)	0,65
Ca/Kr (mg/mg)	0,19 (0,11-0,27)	0,13 (0,01-0,22)	0,01*
Mg/Kr (mg/mg)	0,09 (0,06-0,26)	0,09 (0,06-0,29)	0,82
Ca/Mg (mg/mg)	2,12 ( 0,99-2,84)	1,4 (0,13-2,39)	0,02*
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,2 (0,1-1,3)	0,2 (0,1- 0,9)	0,47

Değerler medyan olarak, parantez içerisinde verilen (5 %–95 %) aralık ile sunulmaktadır.

Sit: Sitrat, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat



Tablo 10. 5-9,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması

Parametreler (5-9.99 yaş)	Erkek (n=115)	Kız (n=91)	p
Cinsiyet			
Yaş	8,00 (5,00-9,00)	8,00 (5,00-9,00)	0,43
Boy	127,00 (100,00-166,00)	127,00 (107,00-150,00)	0,55
Kilo	30,00 (15,00-52,00)	29,00 (13,00-45,00)	0,88
PH	6,00 (5,00-8,00)	6,00 (5,00-8,00)	0,49
Dansite	1025 (1001-1030)	1025 (1001-1031)	0,82
Sitrik asit (mg/L)	201,65 (28,92-349,18)	204,43 (19,30-341,66)	0,51
Ca (mg/dL)	5,02 (0,32-40,37)	5,81 (0,37-37,82)	0,97
Mg (mg/dL)	8,67 (0,57-31,66)	7,84 (0,51-29,70)	0,62
Kreatinin (mg/dL)	90,39 (6,49-367,40)	74,39 (6,36-369,59)	0,31
Sit/Kr (mg/mg)	2,19 (0,29-32,03)	2,83 (0,57-19,48)	0,32
Ca/Kr (mg/mg)	0,11 (0,01-0,48)	0,11 (0,01-3,31)	0,45
Mg/Kr (mg/mg)	0,10 (0,03-0,39)	0,11 (0,03-2,21)	0,60
Ca/Mg (mg/mg)	0,78 ( 0,10-2,72)	0,75 (0,05-3,91)	0,93
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,03 ( 0,01-0,27)	0,03 ( 0,01-0,22)	0,77

Değerler medyan olarak, parantez içerisinde verilen (5 %–95 %) aralık ile sunulmaktadır.

Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat

Tablo 11. 10-14,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması

Parametreler (10-14,99 yaş)	Erkek (n=118)	Kız (n=95)	p
Cinsiyet			
Yaş	12,00 (10,00-14,00)	12,00 (10,00-14,00)	0,49
Boy	152,00 (119,00-175,00)	152,00 (128,00-165,00)	0,75
Kilo	40,00 (23,00-70,00)	40,00 (25,00-56,00)	0,67
pH	6,25 (5,00-7,50)	6,50 (5,00-8,00)	0,17
Dansite	1011 (1002-1031)	1008 (1002-1026)	0,37
Sitrik asit (mg/L)	172,74 (78,99-413,80)	166,26 (91,59-419,90)	0,94
Ca (mg/dL)	3,77 (0,57-46,31)	3,46 (0,83-49,49)	0,92
Mg (mg/dL)	2,78 (0,71-20,61)	2,45 (0,63-22,10)	0,46
Kreatinin (mg/dL)	21,21 (5,78-385,39)	26,88 (5,10-395,62)	0,44
Sit/Kr (mg/mg)	6,47 (0,46-34,47)	6,65 (0,57-33,11)	0,56
Ca/Kr (mg/mg)	0,16 (0,01-0,39)	0,16 (0,02-0,43)	0,30
Mg/Kr (mg/mg)	0,10 (0,04-0,37)	0,09 (0,04-0,35)	0,62
Ca/Mg (mg/mg)	1,27 (0,10-4,14)	1,50 (0,11-3,35)	0,06
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,1 (0,1-3,5)	0,1 (0,1-2,1)	0,57

Değerler medyan olarak, parantez içerisinde verilen (5 %–95 %) aralık ile sunulmaktadır.

Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat

Tablo 12. 15-18,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması

Yaş Grubu: 15-18,99 yaş	Erkek (n=61)	Kız (n=42)	p
Yaş	16,00 (15,00-18,00)	16,00 (15,00-18,00)	0,51
Boy	170,00 (145,00-191,00)	168,00 (145,00-180,00)	0,02*
Kilo	63,00 (40,00-113,00)	55,00 (40,00-78,00)	0,19
pH	6,50 (5,00-7,50)	6,50 (5,00-7,50)	0,92
Dansite	1006(1002-1026)	1005 (1002-1023)	0,35
Sitrik asit (mg/L)	162,61 (88,28-241,84)	169,65 (84,59-270,50)	0,25
Ca (mg/dL)	6,07 (0,79-49,64)	4,67 (0,75-33,94)	0,72
Mg (mg/dL)	4,02 (0,50-26,65)	2,16 (0,65-29,71)	0,37
Kreatinin(mg/dL)	55,12 (5,71-367,33)	26,69 (5,58-357,17)	0,52
Sit/Kr (mg/mg)	3,93 (0,35-25,97)	7,50 (0,38-27,88)	0,31
Ca/Kr (mg/mg)	0,13 (0,01-0,27)	0,14 (0,03-0,27)	0,30
Mg/Kr (mg/mg)	0,08 (0,05-0,18)	0,08 (0,03-0,27)	0,77
Ca/Mg (mg/mg)	1,21 (0,14-2,98)	1,30 (0,41-2,88)	0,32
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,3 (0,1-5,2)	0,2 (0,1-1,5)	0,66

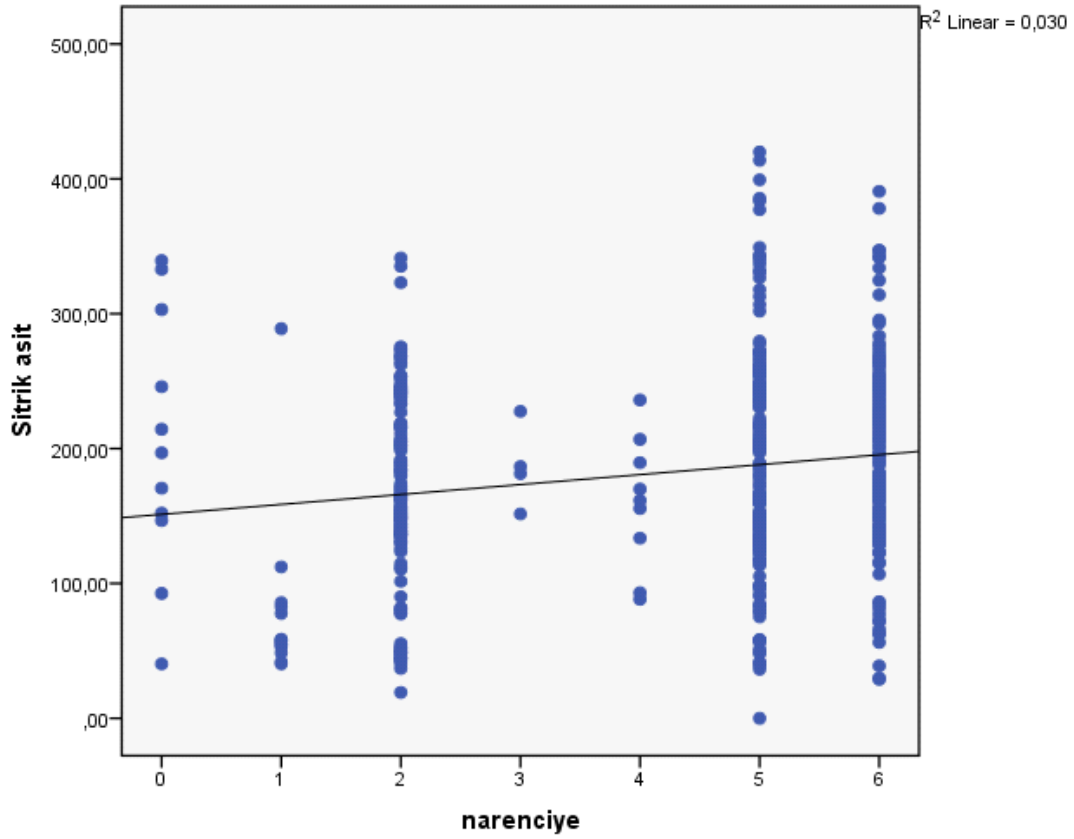
Değerler medyan olarak, parantez içerisinde verilen (5 %–95 %) aralık ile sunulmaktadır.

Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Kr: Kreatinin, Sit: Sitrat

Tablo 13. Sitrik asit ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

Spearman's rho	Sitrik asit	Sitrik asit	Narenciye	p
			0,155**	0,00
	Narenciye	0,155**		

Tablo 13'de sitrik asit ile narenciye tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre sitrik asit ile narenciye tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır.( $r=.155$ ,  $p=.000<.05$ ).

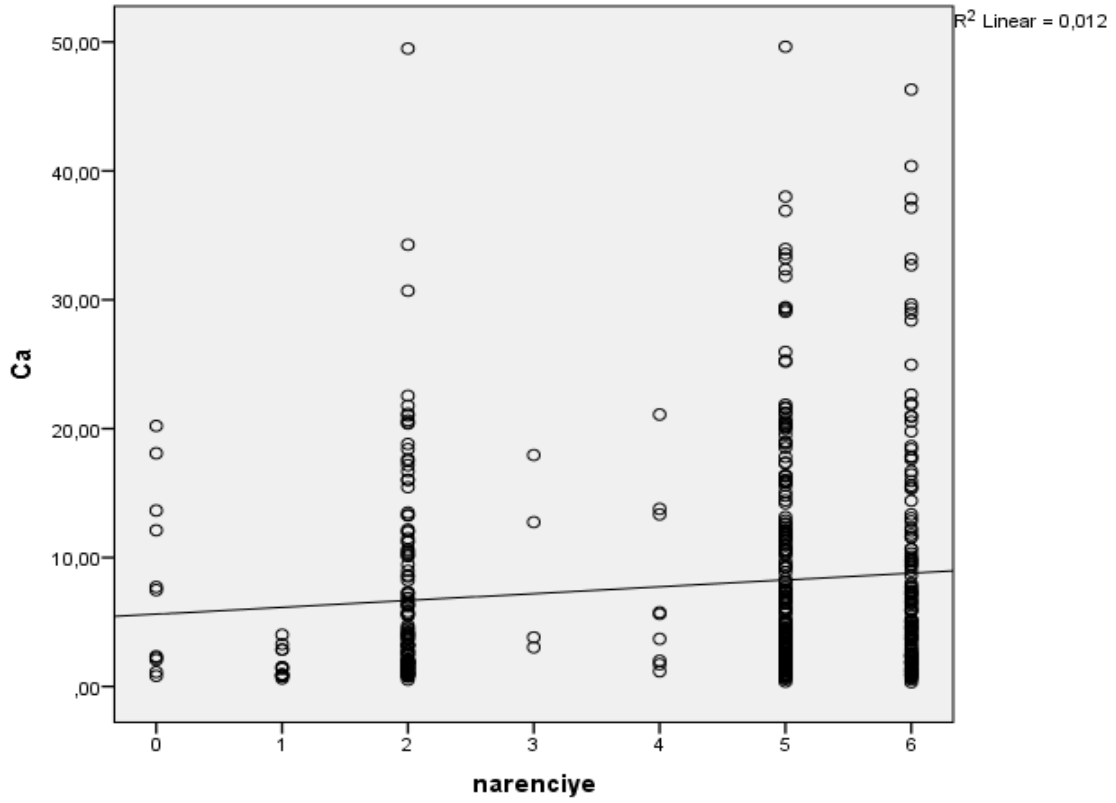


Şekil 1. Sitrik asit - Narenciye İlişkisi

Tablo 14. Kalsiyum ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Kalsiyum	Narenciye	p
Spearman's rho	Kalsiyum		0,149**	0,00
	Narenciye	0,149**		

Tablo 14'de kalsiyum ile narenciye tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kalsiyum ile narenciye tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,149$ ,  $p=0,000<0,05$ ).

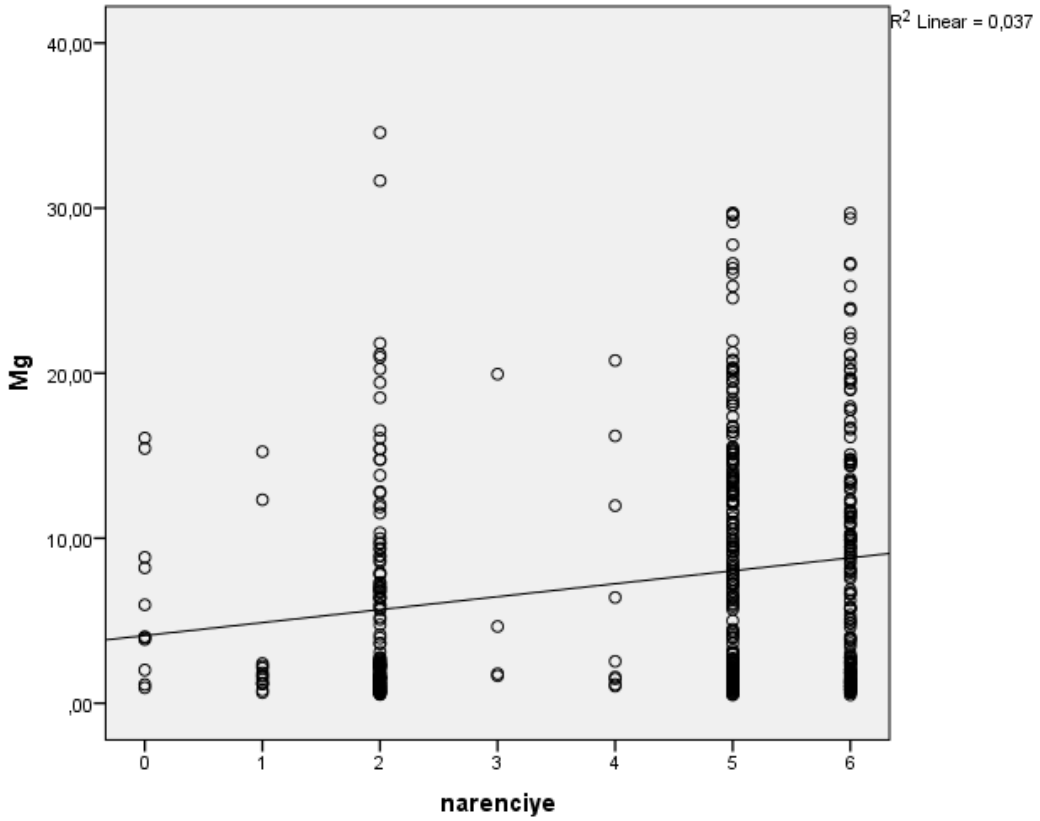


Şekil 2. Kalsiyum - Narenciye İlişkisi

Tablo 15. Magnezyum ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Magnezyum	Narenciye	p
Spearman's rho	Magnezyum		0,187**	0,00
	Narenciye	0,187**		

Tablo 15'de magnezyum ile narenciye tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre magnezyum ile narenciye tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,187$ ,  $p=0,000<0,05$ ).

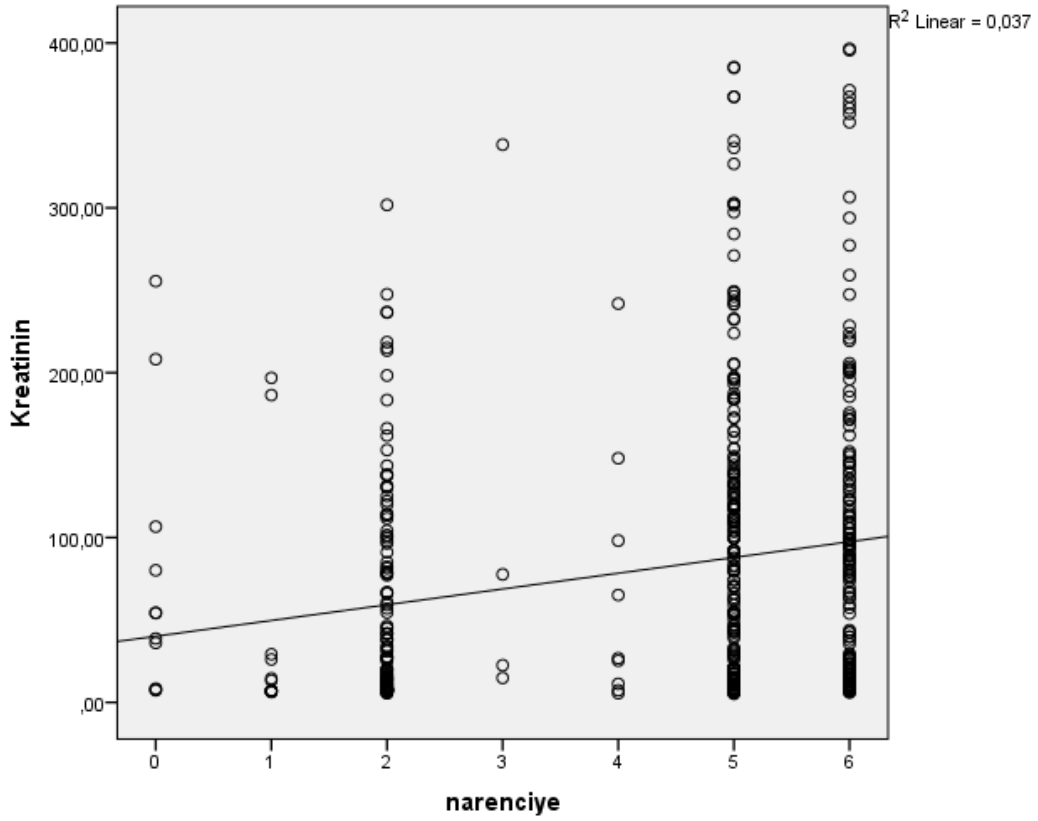


Şekil 3. Magnezyum - Narenciye İlişkisi

Tablo 16. Kreatinin ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

	Kreatinin	Narenciye	p
Spearman's rho	Kreatinin	0,179**	0,00
	Narenciye	0,179**	

Tablo 16'da kreatinin ile narenciye tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kreatinin ile narenciye tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,179$ ,  $p=0,000<0,05$ ).



Şekil 4. Kreatinin- Narenciye İlişkisi

Tablo 17. Su Tüketimi ile Sitrik Asit, Kalsiyum, Magnezyum ve Kreatinin Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

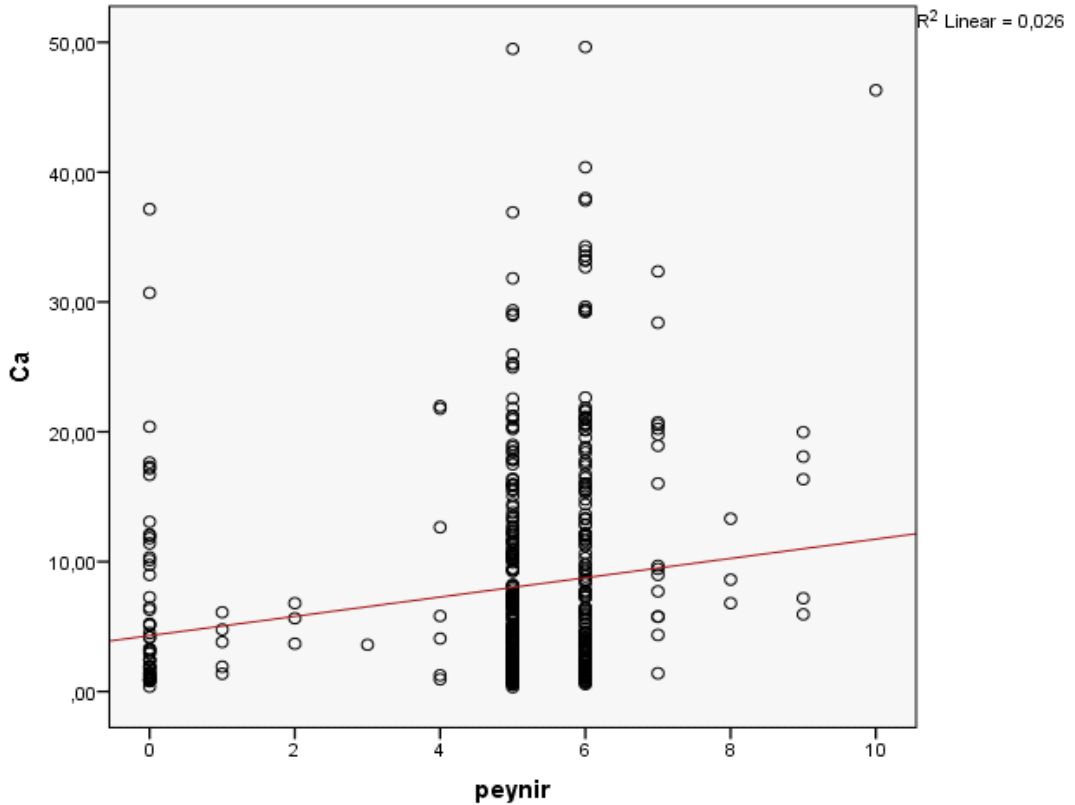
		Ca	Mg	Kreatininin	Sitrik asit	p
Spearman's rho	Su	-0,042	0,010	0,008	-0,045	p>0,05

Tablo 17'de su tüketimi ile sitrik asit, kalsiyum, magnezyum ve kreatinin arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre su tüketimi ile diğer parametreler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

Tablo 18. Kalsiyum ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

Spearman's rho	Ca	Ca	Peynir	p
	Peynir	0,214**	0,214**	

Tablo 18'de kalsiyum ve peynir tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kalsiyum ve peynir tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa , pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,214$ ,  $p=0,000<0,05$ ).



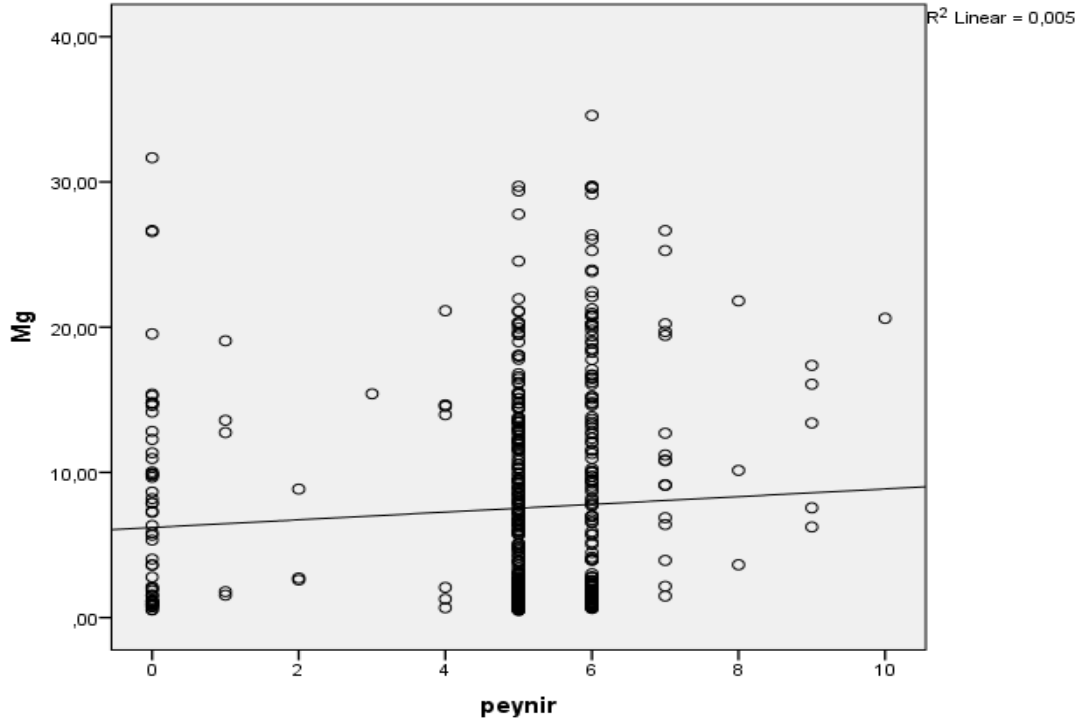
Şekil 5. Kalsiyum - Peynir İlişkisi



Tablo 19. Magnezyum ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

Spearman's rho	Magnezyum	Magnezyum	Peynir	p
	Peynir		0,114**	
			0,114**	0,007

Tablo 19'da magnezyum ve peynir tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre magnezyum ve peynir tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,114$ ,  $p=0,000<0,05$ ).

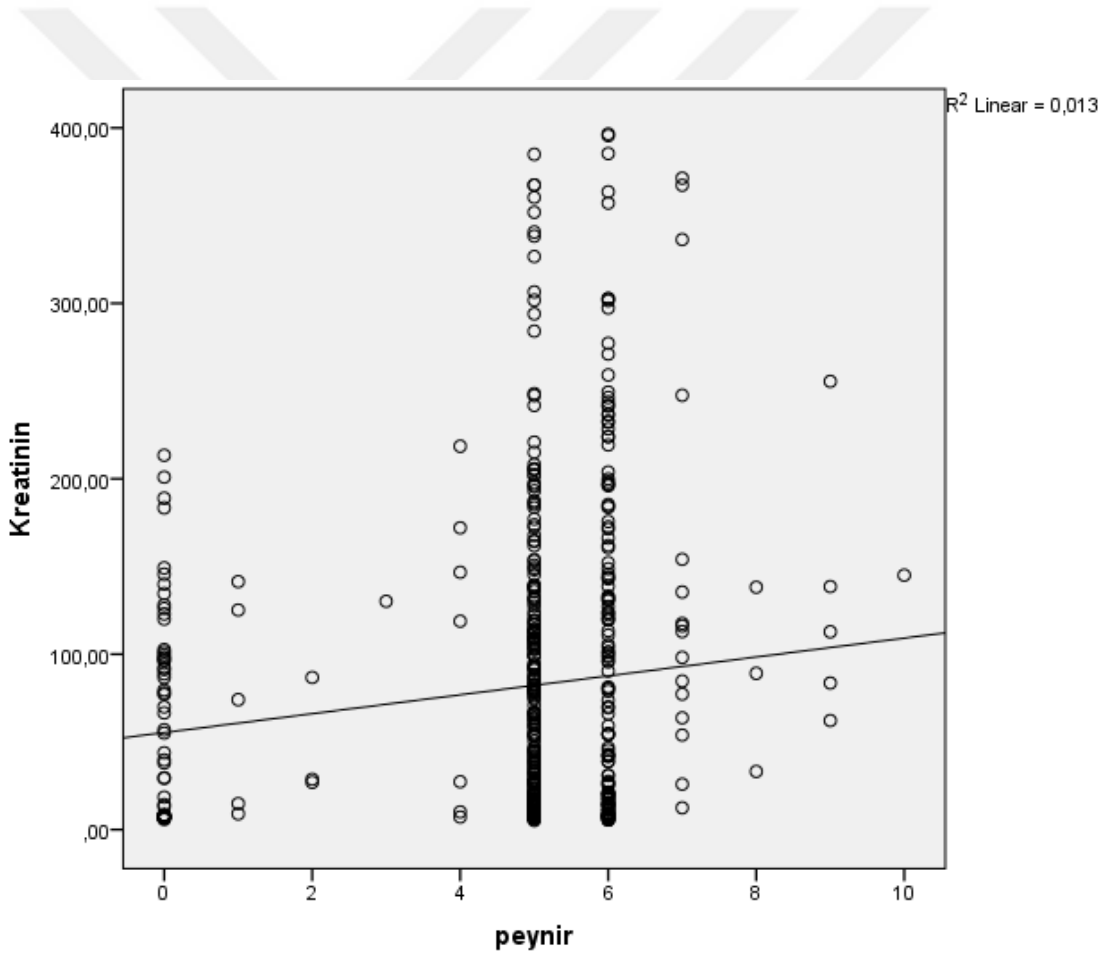


Şekil 6. Magnezyum - Peynir İlişkisi

Tablo 20. Kreatinin ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

	Kreatinin	Kreatinin	Peynir	p
Spearman's rho	Kreatinin		0,139**	0,001
	Peynir	0,139**		

Tablo 20’de kreatinin ve peynir tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kreatinin ve peynir tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,139$ ,  $p=0,000<0,05$ )



Şekil 7. Kreatinin - Peynir İlişkisi

Tablo 21. Sitrik asit ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Sitrik asit	Peynir	p
Spearman's rho	Sitrik asit		0,081	0,057
	Peynir	0,081		

Tablo 21’de sitrik asit ve peynir tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre sitrik asit ve peynir tüketimi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0,05$ ).

Tablo 22. Kalsiyum ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Ca	Yoğurt	p
Spearman's rho	Ca		0,101	0,019
	Yoğurt	0,101		

Tablo 22’de kalsiyum ve yoğurt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kalsiyum ve yoğurt tüketimi arasında çok zayıf, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,214$ ,  $p=0,000<0,05$ ).

Tablo 23. Magnezyum ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Magnezyum	Yoğurt	p
Spearman's rho	Magnezyum		0,016**	0,71
	Yoğurt	0,016		

Tablo 23’de magnezyum ve yoğurt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre magnezyum ve yoğurt tüketimi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

Tablo 24. Kreatininin ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

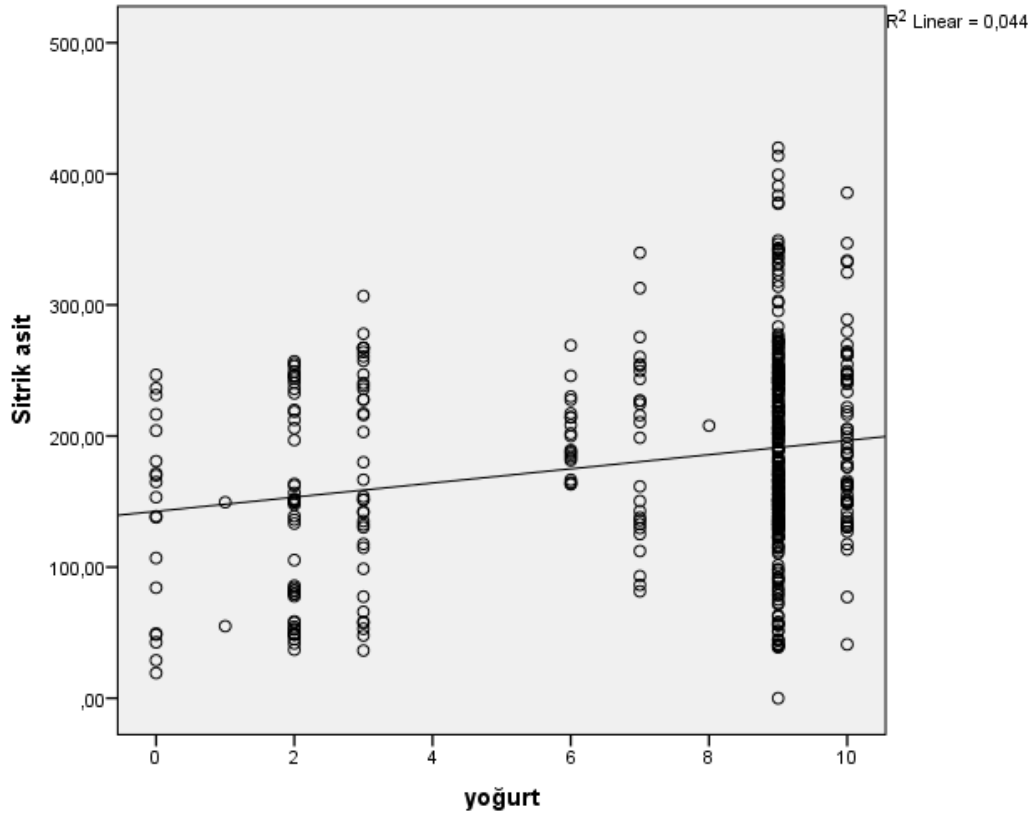
		Kreatinin	Yoğurt	p
Spearman's rho	Kreatinin		0,043	0,31
	Yoğurt	0,043		

Tablo 24'de kreatinin ve yoğurt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kreatinin ve yoğurt tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

Tablo 25. Sitrik asit ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon

		Sitrik asit	Yoğurt	p
Spearman's rho	Sitrik asit		0,152**	0,00
	Yoğurt	0,152**		

Tablo 25'de sitrik asit ve yoğurt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre sitrik asit ve yoğurt tüketimi arasında düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ( $r=0,152$ ,  $p=0,000<0,05$ ).



Şekil 8. Sitrık Asit-Yoğurt İlişkisi

Tablo 26. Kalsiyum ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi

	Ca	Süt	p
Spearman's rho	Ca	0,066	0,123
	Süt	0,066	

Tablo 26'da kalsiyum ve süt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kalsiyum ve süt tüketimi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Tablo 27. Sitrik asit ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi

		Sitrik Asit	Süt	p
Spearman's rho	Sitrik Asit		0,081	0,058
	Süt	0,081		

Tablo 27'de sitrik asit ve süt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre sitrik asit ve süt tüketimi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Tablo 28. Kreatininin ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi

		Kreatininin	Süt	p
Spearman's rho	Kreatininin		0,034	0,42
	Süt	0,034		

Tablo 28'da kreatininin ve süt tüketimi arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre kreatininin ve süt tüketimi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Böbrek taşı ve nefrokalsinozisli tüm çocuklar etiyolojisi belirlemek açısından metabolik açıdan tam bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Birçok çalışmada hipositratri yaygın ve en önemli neden olarak gözlenmektedir<sup>102-105</sup>. Üriner sistem taş hastalığı; üriner sistem hastalıkları arasında üçüncü sıklıkta yer almakta ve erkek cinsiyette iki kat daha fazla rastlanmaktadır<sup>85</sup>. 2005 yılında yapılan çalışmada buna ters olarak erkek cinsiyet (%46,3) üzerinde kadınların (%53,7) hafif dominant oldukları gösterilmiştir<sup>85</sup>. Taş hastalığının tekrarlama hızı yaklaşık %50 civarındadır ve on yıl içerisinde %70'e ulaşmaktadır<sup>85</sup>. Ülkemizde 2010 yılında yapılan bir çalışmada yaş olarak iki gruba ayrılarak takip edilmiş. Birinci grup 0-5 yaş, ikinci grup ise 6-15 yaş olarak belirlenen gruplarda ilk grupta taş tekrarlama %44 ikinci grupta ise %31 olarak saptanmıştır. Metabolik anormalliği olmayan çocuklarda taş tekrarlama %14 olarak saptanırken, tanımlanmış metabolik anormalliği olanlarda bu oran %50 olarak bulunmuştur<sup>106</sup>.

Türkiye'de üriner sistem taş hastalığında erkek/kadın oranı Akıncı ve arkadaşları tarafından 1,5:1 olarak bildirilmiştir<sup>8</sup>. Ülkemizde taş oluşumunda olasılıkla hipositratri önemli bir risk faktörü gibi görünürken, dış ülkelerde aksine hiperkalsiüri predominant risk faktörüdür<sup>107</sup>.

Böbrek taşları, proteinler ile inorganik ve organik kristallerin birleşmesinden meydana gelir. Kristalizasyon ve arkasından taş oluşması idrarda bulunan yüksek miktardaki solüt yükten kaynaklanır<sup>59</sup>. Taşların yaklaşık %80'i kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat, %10 struvit (magnezyum amonyum fosfat), %9' u ürik asit ve kalan %1'i sistin, amonyum asit urat, ksantin, 2,8-dihidroksiadenin, protein matriks, indinavir ve triamteren gibi ilaçlardan kaynaklanır<sup>59,108</sup>. Böbrek taşlarının büyük çoğunluğunu oluşturan kalsiyum oksalat taşlarının oluşum mekanizması tam anlaşılmasına rağmen taş oluşumunun birinci aşamasını kristalizasyon basamağı oluşturmaktadır. Kristalizasyon, idrardaki kalsiyum oksalat saturasyonunun yanı sıra üriner kristalizasyonu uyaran ve inhibe eden maddelerin konsantrasyonları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Yüksek üriner oksalat ekskresyonunun kalsiyum oksalat taş oluşumunu artırıcı etkisi ve sitratin inhibitör etkisi hem deneysel hem de klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır<sup>109,110</sup>. İdrarda ekskrete edilen oksalat ve sitratin üriner

konsantrasyonları kalsiyum oksalat böbrek taşlarının gelişmesi için önemli risk faktörüdür <sup>111</sup>. Üriner oksalat ve sitratın analizi kalsiyum oksalat taşı bulunan hastaların klinik takip ve tedavisinde çok önemlidir<sup>112,113</sup>. 24 saatlik idrar örneklemesinin özellikle çocuklarda ve ayaktan tetkik edilen hastalarda oldukça güç olduğundan anlık idrardan elde edeceğimiz değerlerle takip ve tedavinin düzenlenmesi veya tanıya yaklaşım açısından bize oldukça yarar sağlayacaktır.

Bununla birlikte, klinik geçerlilik açısından idrar sitrat atılımı ile ilgili normal veriler, yaş ve cinsiyete göre genel anlamda belirlenememiştir. Çocuklarda cinsiyet farkı gözetmeksizin hipositratüri 24 saatlik idrarda <400 mg/g kreatinin ya da <180 mg/g kreatinin olarak tanımlanmıştır<sup>114,115</sup>. Başka bir çalışmada ise cinsiyet bağımlı farklar gözönünde bulundurularak 24 saatlik idrarda 125 mg/g kreatinin erkeklerde, 300 mg/g kreatinin kızlarda alt limit olarak belirlenmiştir <sup>116</sup>. Bir başka çalışmada Kirejczyk ve arkadaşları 24 saatlik idrarda hem cinsiyet hem de belirli yaş gruplarına göre idrarda sitrik asit atılımını tespit etmeye çalışmışlardır. Yaş grupları olarak 2-6,99, 7-12,99, 13-18 olarak tespit etmişler ve 24 saatlik idrarda sitrat değerini yaş gruplarına göre sırasıyla ilk grupta erkeklerde 40,99 mg/dL (11,21-127,69), kızlarda 52,09 mg/dL (15,22-135,34), ikinci grupta erkeklerde 50,06 mg/dL (11,28-127,41), kızlarda 64,19 mg/dL (18,81-210,35) ve son grupta erkeklerde 43,96 mg/dL (10,11-142,79), kızlarda 70,77 mg/dL (21,30-211,46) olarak tespit etmişler ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır <sup>117</sup>.

Bizim çalışmamızda Mersin ilinde toplam 548 anlık idrar örneği incelenmiş olup yaş grupları Türkiye İstatistik Kurumu'nun nüfus örnekleri göz önüne alınarak 0-4,99, 5-9,99, 10-14,99, 15-18,99 olarak gruplanmıştır. İki grubumuz olan 5-9,99 ve 10-14,99 yaş aralıkları örneklemleri toplum tabanlı örneklemler olup bu yaş gruplarının her ikisinde de kız erkek gruplarının karşılaştırılmasında sitrat/kreatin oranında kız grubunda hafif yükseklik tespit edilse de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arasında yaş ile beraber sitrat/kreatin oranında artış sözkonusudur. Diğer çalışmalarda kızlarda yüksek sitrat oranının saptanmasının dışı seks hormonları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür <sup>117</sup>. Yine yapılan diğer çalışmalarda premenapozal ve menapozal kadınlar arasında östrojenin üriner sitrat atılımında değişikliklere yol açtığı ve menapoz dönemindeki kadınlarda düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir <sup>118,119</sup>.



Çocuklar için üriner sitrat referans değerleri üriner kreatin ile ilişkilidir <sup>114-116</sup>. Bizim saptadığımız medyan değerlerde kız erkek grupları içerisinde herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır (3,04 ve 3,91 mg/mg kreatinin). Yapılan diğer çalışmalarda 24 saatlik idrar örneklerinde bu değerlerin yaş ile artış gösterdiği bir eğilim göze çarpsa da bizim çalışmamız anlık idrar örnekleme ile çalışması dolayısı ile gruplar arasında böyle bir yükselme eğilimine rastlanmamıştır. Tüm diğer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda hipositratüri ile ilgili tek bir değer (örn. <180 mg/g kreatinin ya da <400 mg/g kreatinin) pediatrik popülasyonda her iki cinsiyet açısından problemlili olacaktır. Hem diğer çalışmalarda cinsiyetler arasında anlamlı fark olması hem de bizim çalışmamızdaki yaş grupları arasındaki farklar gözönüne alındığında bu öngörüü desteklemektedir. Çocuklarda üriner sitrat/kreatinin oranı ile ilgili benzer gözlemler Borawski ve ark. tarafından bildirilmiştir <sup>120</sup>.

Çalışmamızda anlık idrar örneklemelelerinde sitrat düzeyi ve sitrat/kreatinin düzeylerinin alt limiti belirlenmiştir. Bunlar tüm yaş gruplarında sitrik asit atılımı olarak erkeklerde 28,92 mg/L, kızlarda 19,20 mg/L; sitrat/kreatinin olarak erkeklerde 2,9 mg/mg kreatinin kızlarda ise 3,6 mg/mg kreatinin'dir. Literatürde anlık idrarda düzey tayini olmadığından bu değerler kıyaslanamamıştır. Sonuçlarımız özellikle iki yaş grubumuzda (5-9,99, 10-14,99 yaş) sağlıklı çocuklarda toplumu temsil eden nitelikte olup normali belirlemek adına örnek oluşturan veriler içermektedir.

Kalsiyum/magnezyum ve kalsiyum/sitrik asit düzeyleri sırasıyla erkeklerde 1,13 (0,06-4,14) mg/mg, 0,2 (0,00-5,2) mg/mg, kızlarda 1,27 ( 0,05-3,91) mg/mg, 0,2 (0,00-2,3) mg/mg olarak saptandı. Bilindiği üzere MgOx fizyolojik idrar konsantrasyonlarında taş oluşturmaz. Mg<sup>+2</sup>, oksalata bağlanmak için kalsiyum ile hem bağırsak hem de idrarda yarıştığından, idrardaki Ca<sup>+2</sup>/Mg<sup>+2</sup> oranı taş riskini hesaplamak için kullanılabilir<sup>85</sup>.

Bunun yanısıra katılımcıların beslenme düzeni hakkındaki anketssel bilgilerden yola çıkarak elde ettiğimiz verilerle narancıye tüketimi ile sitratın korelasyon gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Daha önce buna benzer üriner sitrat atılımının artmasında taze domates suyunun etkisi araştırılmış olup, portakal ve limon ile benzer sonuçlar tespit edilmiştir <sup>121</sup>.

Yine narenciye tüketimi ile magnezyum, kalsiyum ve kreatinin oranları karşılaştırıldığında birbirleri arasında pozitif korelasyon gösterdiği ve zayıf da olsa istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıktığı gözlenmiştir.

Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada taze domates suyunun içerdiği sitrat oranı taze portakal, limon, mandalina ile kıyaslanmış ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine kendi içinde taze portakal, limon ve mandalin suyunun içerikleri birbirine yakın olarak bulunmuştur<sup>121</sup>. Yöremizde üretiminin yüksek olması nedeni ile narenciye (portakal, mandalin, limon) tüketimi yüksek seviyededir. Çalışmamızda tüketim oranları ile anlık idrar sonuçları kıyaslandığında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Limonata ile potasyum sitrat tedavisinin kıyaslandığı bir çalışmada limonata terapisinin benzer sonuçlar doğurduğu göz önüne alındığında bu korelasyonun sonuçlarının paralel gelmesi normal karşılanmaktadır<sup>122</sup>.

Kalsiyum atılımını etkileyebilecek peynir, yoğurt ve süt tüketimi ile benzer korelasyonlar araştırılmış olup peynir ve yoğurt tüketimi ile anlık idrarda kalsiyum atılımının istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiş fakat süt ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda sağlıklı çocuklarda idrarda sitrik asit atılımı erkeklerde 174,20 mg/L (28,92-413,80 mg/L), kızlarda 176,80 mg/L (19,20-419,90 mg/L) olarak saptanmıştır. Bununla beraber sitrik asit/kreatinin oranları erkeklerde 30,4 mg/mg kreatinin (2,9-344,7 mg/mg kreatinin), kızlarda ise 39,1 mg/mg kreatinin (03,6-331,1 mg/mg kreatinin) olarak saptanmıştır. İdrardaki kalsiyum/kreatinin atılımı erkeklerde 0,13 mg/mg kreatinin (0,00-0,48 mg/mg kreatinin), kızlarda 0,14 mg/mg kreatinin (0,00-3,31 mg/mg kreatinin) olarak bulunmuştur. Magnezyum/kreatinin oranı erkeklerde 0,09 mg/mg kreatinin (0,08-0,39 mg/mg kreatinin), kızlarda 0,09 mg/mg kreatinin (0,03-2,21 mg/mg kreatinin) olarak tespit edilmiştir. Çocuklarda anlık idrar sitrik asit düzeyinin normal değerlerinin Türkiye için saptanması konusunda hem bölgesel, hem iklimsel, hem de beslenme alışkanlıklarına göre saptanmasına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Mersin ilinde toplam 563 gönüllü çalışmaya katıldı, bunlardan 15'i dışlanma kriterlerine göre çalışmadan çıkarıldı.
2. Katılanların en düşük yaşı 2, en yüksek ise 18, ortalama yaş 10,81'di. Erkek ve kız grupları yaş, kilo, boy açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Anlık idrarda sitrik asit atılımı erkeklerde 174,20 (28,92-413,80) mg/L, kızlarda ise 176,80 (19,20-419,90) mg/L olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,97$ )
4. Sitrik asit/kreatinin oranı erkeklerde 30,4 (2,9-34,47) mg/mg kreatinin, kızlarda 39,1 (3,6-331,1) mg/mg kreatinin olarak saptandı.
5. Kalsiyum/magnezyum ve kalsiyum/sitrik asit düzeyleri sırasıyla erkeklerde 1,13 (0,06-4,14) mg/mg, 0,2 (0,00-5,2) mg/mg, kızlarda 1,27 (0,05-3,91) mg/mg, 0,2 (0,00-2,3) mg/mg olarak saptandı.
6. 0-4,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız gruplar arasında yaş, boy ve kilo açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
7. 0-4,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit düzeyleri erkeklerde 189,28 (117,64-260,73) mg/L, kızlarda 175,63 (105,33-264,09) mg/L olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,54$ ).
8. 0-4,99 yaş grubu sitrik asit/kreatinin oranı erkeklerde 7,31 mg/mg kreatinin (0,88-14,57 mg/mg kreatinin), kızlarda 4,54 mg/mg kreatinin (0,88-14,72 mg/mg kreatinin) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,65$ ).
9. 0-4,99 yaş grubu anlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı erkek ve kız gruplarında anlamlı olarak farklı saptandı ( $p=0,01$ ). Kalsiyum/magnezyum oranı erkeklerde 2,12 mg/mg (0,99-2,84 mg/mg), kızlarda 1,4 mg/mg (0,13-2,39 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,02$ ).
10. 0-4,99 yaş grubu anlık idrar kalsiyum/sitrat oranı erkeklerde 0,2 mg/mg (0,1-1,3 mg/mg), kızlarda 0,2 mg/mg (0,1-0,9 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,47$ ).
11. 5-9,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız gruplar arasında yaş, boy ve kilo açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

12. 5-9,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit düzeyleri erkeklerde 201,65 (28,92-349,18 mg/L) mg/L, kızlarda 204,43 mg/L (19,30-341,66 mg/L) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,51).
13. 5-9,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit/kreatinin oranı erkeklerde 2,19 mg/mg kreatinin (0,29-32,03 mg/mg kreatinin), kızlarda 2,83 mg/mg kreatinin (0,57-19,48 mg/mg kreatinin) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,32).
14. 5-9,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/magnezyum oranı erkeklerde 0,78 mg/mg (0,10-2,72 mg/mg), kızlarda 0,75 mg/mg (0,05-3,91 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,93).
15. 5-9,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/sitrat oranı erkeklerde 0,03 mg/mg (0,00-0,27 mg/mg), kızlarda 0,03 mg/mg (0,00-0,22 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,77).
16. 5-9,99 yaş grubumuz örneklem itibarı ile Mersin ili açısından toplum tabanlı verileri sunma özelliği taşımaktadır.
17. 10-14,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız gruplar arasında yaş, boy ve kilo açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
18. 10-14,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit düzeyleri erkeklerde 172,74 mg/L (78,99-413,80 mg/L), kızlarda 166,26 mg/L (91,59-419,90 mg/L) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,94).
19. 10-14,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit/kreatinin oranı erkeklerde 6,47 mg/mg kreatinin (0,46-34,47 mg/mg kreatinin), kızlarda 6,65 mg/mg kreatinin (0,57-33,11 mg/mg kreatinin) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,56).
20. 10-14,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/magnezyum oranı erkeklerde 1,27 mg/mg (0,10-4,14 mg/mg), kızlarda 1,50 mg/mg (0,11-3,35 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,93).

- 21.10-14,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/sitrat oranı erkeklerde 0,1 mg/mg (0,1-3,5 mg/mg), kızlarda 0,1 mg/mg (0,1-2,1 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,57$ ).
- 22.10-14,99 yaş grubumuz sayı itibarı ile Mersin ili açısından toplum tabanlı verileri sunma özelliği taşımaktadır.
- 23.15-18,99 yaş grubu içerisinde erkek ve kız gruplar arasında yaş ve kilo açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
- 24.Boylar kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,02$ ).
- 25.15-18,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit düzeyleri erkeklerde 162,61 mg/L (88,28-241,84 mg/L), kızlarda 169,65 mg/L (84,59-270,50 mg/L) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,25$ ).
- 26.15-18,99 yaş grubu anlık idrarda sitrik asit/kreatinin oranı erkeklerde 3,93 mg/mg kreatinin (0,35-25,97 mg/mg kreatinin), kızlarda 7,50 mg/mg kreatinin (0,38-27,88 mg/mg kreatinin) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,31$ ).
- 27.15-18,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/magnezyum oranı erkeklerde 1,21 mg/mg (0,14-2,98 mg/mg), kızlarda 1,30 mg/mg (0,41-2,88 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,32$ ).
- 28.15-18,99 yaş grubu anlık idrarda kalsiyum/sitrat oranı erkeklerde 0,3 mg/mg (0,1-5,2 mg/mg), kızlarda 0,2 mg/mg (0,1-1,5 mg/mg) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,66$ ).
- 29.Sitrik asit, kalsiyum, magnezyum ve kreatinin ile narenciye tüketimi arasındaki korelasyon incelendiğinde düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptandı sitrik asit-narenciye:( $r=0,155$ ,  $p=0,000<0,05$ ), kalsiyum-narenciye: ( $r=0,149$ ,  $p=0,000<0,05$ ), magnezyum-narenciye: ( $r=0,187$ ,  $p=0,000<0,05$ ), kreatin-narenciye: ( $r=0,179$ ,  $p=0,000<0,05$ ).
- 30.Su tüketimi ile sitrik asit, kalsiyum, magnezyum ve kreatinin arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi

sonuçları göre su tüketimi ile diğer parametreler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

31. Peynir tüketimi ile kalsiyum, magnezyum, kreatin, sitrat arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçlara göre kalsiyum ve peynir tüketimi arasında ( $r=0,214$ ,  $p=0,000<0,05$ ), magnezyum ve peynir tüketimi arasında ( $r=0,114$ ,  $p=0,000<0,05$ ), kreatinin ve peynir tüketimi arasında ( $r=0,139$ ,  $p=0,000<0,05$ ) düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptansa da peynir tüketimi ile sitrat arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ )
32. Yoğurt tüketimi ile kalsiyum, magnezyum, kreatin, sitrat arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçlara göre kalsiyum ve yoğurt tüketimi arasında ( $r=0,214$ ,  $p=0,000<0,05$ ) ve sitrik asit ve yoğurt tüketimi arasında ( $r=0,152$ ,  $p=0,000<0,05$ ) düşük düzeyde de olsa, pozitif yönde ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptansa da kreatinin ve yoğurt tüketimi ve yoğurt tüketimi ile magnezyum arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).
33. Süt tüketimi ile karşılaştırılan kreatin, kalsiyum ve sitrat korelasyonunda herhangi bir anlamlı sonuç elde edilememiştir.
34. Mersin ili genelinde yürüttüğümüz mevcut çalışmamız sonucunda 5-9,99 ve 10-14,99 yaş grupları için toplum tabanlı anlık idrarda sitrat, sitrat/kreatinin, kalsiyum/sitrat ve kalsiyum/magnezyum sonuçlarını elde etmiş olup bunların alt ve üst limitlerini belirledik.
35. Narenciye tüketiminin sitrik asit, magnezyum, kalsiyum ve kreatinin ile korelasyonu dikkat çekicidir. Bununla beraber su ve süt tüketiminin aynı korelasyonları göstermemesi bir diğer önemli husus olarak karşımıza çıkmaktadır.
36. Çocuklarda anlık idrar sitrik asit düzeyinin normal değerlerinin Türkiye için saptanması konusunda hem bölgesel, hem iklimsel, hem de beslenme alışkanlıklarına göre saptanmasına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Elder, J.S., Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Urinary Lithiasis, ed. R.M. Kliegman. 2015: Elsevier - Health Science. 2600-5.
2. Langlois, V., Rudolph's Pediatrics, 22nd Edition. Urinary System Stone Disease, ed. C. Rudolph, et al. 2011: McGraw-Hill Education. 1738-41.
3. Parks JH, Ruml LA and Pak CYC: Hypocitraturia In: Kidney stones: Medical and Surrigical Management. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996; Part IV, 905-920.
4. Laube N, Jansen B and Hesse A.: Citric acid or citrates in urine: which should we focus on in the prevention of calcium oxalate crystals and stones? Urol Res. 30: 336. 2002.
5. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis. Campbell's Urology. Walsh PC. Retik ABetal. 8th edition. W.B. Saunders. Philadelphia 2002; 3, 3229-3297.
6. Boyce WH, Garvey FK, Strawcutter HE. Incidence of urinary calculi among patients in general hospitals. 1948 to 1952. JAMA 1956; 161:1437-42.
7. Andersen DA. Historical and geographical differences in the pattern of incidence of urinary stones considered in relation to possible aetiological factory. J A Churchill Ltd. 1969:7-32.
8. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary Stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. Eur Urol. 1991; 20:200–203.
9. Andersen DA. Environmental factors in the etiology of urolithiasis. In: Cifuentes-Delatte A, Hodgkinson A. eds. Urinary calculi. Basel: Karger. 1973: 130- 44.
10. Robertson WG. Diet and calcium stones. Miner Electrolyte Metab. 1987; 13: 228-34.
11. Blacklock NJ. Epidemiology of renal lithiasis. In: Wickham JEA. ed. Urinary calculous disease. London: Churchill Livingstone. 1976: 20- 39.
12. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW et al. Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone- formation. Clin Sci Mol Med 1975; 49: 597- 602.
13. Churcill D, Bryant D, Fodor G. et al. Drinking water hardness and urolithiasis. Ann Intern Med 1978: 88: 513-14.

14. Barker DJP, Donan SPB. Regional variations in the incidence of upper kidney track stones in England and Wales. *Br Med J*. 1978; 1: 67-70.
15. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ et al. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994; 46: 893-9.
16. Soucie JM, Coates RJ. Relation between Geographic Variability in Kidney Stones Prevalence and Risk Factors for Stones. *Am J Epidemiol*. 1996; 143 (5).
17. Anafarta K, Ünal S. Uriner sistem taş hastalığı ve yeni gelişmeler. 1981.
18. Prince CL, Scardino PL, Wolan CT. The effect of temperature. Humidity and dehydration on the formation of renal calculi. *J Urol*. 1956 Feb; 75:209-15.
19. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM. Influence of season, age and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust*. 1993 Sep 20; 159 (6):390-2.
20. Sutor DJ, Wooley SE, Illingworth JJ: Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. *Br J Urol* 1974;46:275-288.
21. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB: Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1568-1573.
22. Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO: Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N Eng J Med* 1968; 278: 1313-1318.
23. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*. 1993; 328:833-838.
24. Curhan G, Willett W, Speizer F, Spiegelman D, Stampfer M. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*. 1997; 126:497-504.
25. Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B. Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects. *Br J Urol* 1989; 63:575-580.
26. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol*. 1991; 67:230-236.



27. Curhan G C, Willett WC, Rimm E B. A Prospective Study of Dietary Calcium and Other Nutrients and the Risk of Symptomatic Kidney Stones. 1993; 328:833-838.
28. Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admirand WH. Hyperoxaluria in patients with ileal resection: an abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology* 1974; 66:1114-1122.
29. Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CYC. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias: effect of calcium and magnesium. *Am J Med.*1978; 64:579-585.
30. Goldfarb S, Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1988; 34:544-555.
31. Coe FL, Moran E, Kavalich AG. The contribution of dietary purine overconsumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J Chronic Dis* 1976; 29:793-800.
32. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:140-146.
33. Lemann J Jr, Pleuss JA, Gray RW, Hoffman RG. Potassium administration increases and potassium deprivation reduces urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991; 39:973-983.
34. Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13:257-66.
35. Pak CY. Medical management of urinary stone disease. *Nephron Clin Pract.* 2004; 98(2):c49-53.
36. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM: Influence of season, age and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust* 1993; 159: 390- 392.
37. Malek RS, Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. *J Urol.* 1975 Apr; 113:545-51.
38. Liao LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys.* 1972; 153:438–448.
39. Finlayson B: Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974; 1:181–212.

40. Fan J, Chandhoke PS, Grampas SA. Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov;10 Suppl 14:S376-80.
41. Welshman SG, McGeown MG. The relationship of the urinary cations. Calcium, Magnesium, Sodium and Potassium, in patients with Renal Calculi. *Br J Urol.* 1975 Jun; 47:237-42.
42. Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T. Chronic dehydration stone disease *Br J Urol.* 1990; Oct; 66:357-62.
43. Siener R, Hesse A. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr.* 2003; Dec;57 Suppl 2:S47-51.
44. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A et al: Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol.* 1998; 159:658–663.
45. Bellizzi V, De Nicola L, Minutolo R et al: Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron.* 1999;81:66–70.
46. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol.* 1993 Jun;149:1405-8.
47. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1996 Sep; 156:907-9.
48. Rodgers A. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res.* 1999; 27:77-81.
49. Hesse A, Siener R, Heynck H, Jahnen A. The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc.* 1993; Sep;7:1119-27.
50. Leonardo R, Rabanal R .Clinical epidemiology of urolithiasis in tropical areas. Instituto de Nefrología. Havana. Cuba. 2003.
51. Vaishali MM, Satish AP, Manish SW, Kamble RM. Urolithiasis. *Pharmaceutical Reviews.* 2008.
52. Randall A: The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.*1937; 105: 100.

53. Robertson WG, Peacock M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clin Sci*. 1972; Oct; 43:499-506.
54. Asplin JR, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Parks JH, Coe FL. Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones *J Urol*. 1998 Mar; 159:664-8.
55. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones: *J Urol*. 1988 Feb;139:418-22.
56. Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S, Coe FL. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin. a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. *J Clin Invest*. 1987; Jun; 79:1782-7.
57. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Tamm-Horsfall mucoprotein reduces promotion of calcium oxalate crystal aggregation induced by urate in human urine in vitro. *Clin Sci (Lond)*. 1994; Aug; 87:137-42.
58. Kok DJ. Clinical implications of physicochemistry of stone formation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 855-67.
59. Moe OW. Kidney Stones. *Lancet* 2006 367:333-44.
60. Flocks RH: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteric calculi. *JAMA*. 1939; 113: 1466.
61. Albright F, Reifenshtein EC: *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*. Baltimore. Williams & Wilkins. 1948a.
62. Albright F, Suby H, Sulcowitz H: In Albright F. Reifenshtein EC Jr (eds): *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*. Baltimore. Williams & Wilkins. 1948b.
63. Pak CY. Medical Management of nephrolithiasis in. *Dallas J Urol*. 1988 140: 461-7.
64. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. The potential role of salt abuse on the risk of kidney Stone formation. *JUrol*. 1993; 150:310-12.

65. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium Stone formation with potassium citrate therapy in patient with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985 134: 20-23.
66. Williams HE, Smith LH J: Primary hyperoxaluria in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Edited by Stanbury JB. Wyngaarden JB. Fredrickson D. New York. McGraw-Hill. 1978.
67. Moorehead PĪ, Cooper DĪ, Timperley WR: Progressive peripheral neuropathy in patient with primary hyperoxaluria. *Br Med J.* 1975; 2:312-313.
68. Danpure CJ, Jennings PR: Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: Glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with hyperoxaluria type 1. *Clin Sci* 1988; 75: 315-322.
69. Servier CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease* Seventh edition Mc Graw Hill. inc 1995; 2:2385-2413.
70. Mallet R and Sun j: Antioxidant properties of myocardial fuels. *Molecular Cell Biochem.* 2003; 253: 103.
71. Byer K, Khan S: Citrate provides protection against oxalate and calcium oxalate crystal induced oxidative damage to renal epithelium. *The Journal of Urology.*2005; 173, 640-646.
72. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int.* 1990; 37: 51.
73. Scurr DS, Robertson WG. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. II. Studies on their mode of action in an artificial urine. *J Urol.* 1986; 136: 128.
74. Minisola S, Rossi W, Pacitti MT et al. Studies on citrate metabolism in normal subjects and kidney stone patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1989; 15:303-308.
75. Brennan TS, Klahr S, Hamm LL. Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol.* 1986; 251: F683-F689.
76. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int.* 1990; 38:728-735.
77. Brennan S, Hering SK, Hamm LL. Effect of pH on citrate reabsorption in the proximal convoluted tubule. *Am J Physiol.* 1988; 255:F301-F306.

78. Jenkins AD, Dousa TP, Smith LH. Transport of citrate across renal brush border membrane: effects of dietary acid and alkali loading. *Am J Physiol.* 1985; 249:F590-F595.
79. Scott WW, Huggins C, Selman BC: Metabolism of citric acid in urolithiasis. *J Urol* 1943; 50: 202.
80. Pak CY: Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In Resnick MI. Pak CY: *Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference.* Philadelphia. WB Saunders. 1990. pp 79-88.
81. Chow K, Dixon J, Gilpin S et al. Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Int.* 2004; 65:1724-1730.
82. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT et al: Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med.* 1980; 303:657-661.
83. Uri S. Alon, T.S., *Clinical Pediatric Nephrology, Third Edition.* Urolithiasis in Children, ed. K. Kher, H.W. Schnaper, and L.A. Greenbaum. 2016: CRC Press. 1005-24.
84. Pak CY, Peterson R, Sakhaee K, Fuller C, Preminger G, Reisch J. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med.* 1985 Sep; 79:284-8.
85. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int. braz j urol.* Rio de Janeiro Jan/Feb. 2005; 31, 1.
86. Rodgers A. Aspects of calcium oxalate crystallization: Theory in vitro studies and in vivo implementation. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: S351-S354.
87. Allie S, Rodgers A. Effects of calcium carbonate, magnesium oxide and sodium citrate bicarbonate health supplements on the urinary risk factors for kidney stone formation. *Clin Chem Lab Med* 2003 ; 41 : 39-45.
88. Ko KW, Fellers FX, Craig JM. Observations on magnesium deficiency in the rat. *Lab Inv* 1962; 11 : 294-305.
89. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1993 ; 149 : 412-6.

90. Farquharson CA, Butler R, Hill A et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-226.
91. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008; 73:489-496.
92. Karabacak, O.R., et al., Stone compositions in Turkey: an analysis according to gender and region. *Urology*, 2013. 82: p. 532-8.
93. Ogawa Y, Miyazato T. Oxalate and Urinary Stones. *World J. Surg.* 2000; 24, 1154-1159.
94. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1422-25.
95. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS and Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20, 19–24.
96. Chillaron J, Roca R, Valencia A, Zorzano A and Palacin M. Heteromeric amino acid transporters: biochemistry, genetics and physiology. *Am J Physiol.* 2001; 281, F995–F1018.
97. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* . 2003;88:962-965.
98. Nicoletta JA, Lande MB. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:479-491.
99. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* . 2008;28:152-162.
100. Toussaint C. Pyridoxine-responsive PH1: treatment. *J Nephrol* . 1998;11:49-50.
101. Hoppe B, Beck B, Gatter N, et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* . 2006;70:1305-1311.
102. Tefekli A, Esen T, Ziyilan O, Erol B, Armagan A, Ander H, Akinci M (2003) Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate stone formers: is there any differences? *Urol Int* 70:273–277.

103. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Trachtman H (2007) Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 177: 2300–2305.
104. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B (2003) Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int* 63:2194–2199.
105. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, Sadaps M, Lakshmanan Y (2012) From hypercalciuria to hypocitraturia—a shifting trend in pediatric urolithiasis. *J Urol* 188:1623–1627.
106. Koyuncu, H., et al., Clinical course of pediatric urolithiasis: follow-up data in a long-term basis. *International urology and nephrology*, 2011. 43: p. 7-13.
107. Armağan Ö. Üriner Sistem Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2009;2:6-8.
108. Coe FL, Evan A and Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2598-2608.
109. Cupisti A, Morelli E, Lupetti S, Meola M and Barsotti G. *Nephron.* 1992; 61, 73-76.
110. Kok DH, Socrates E, Papaouls S.E and Bijvoet OLM. *Kidney Int.* 1990; 37, 51-56.
111. Holmes RP, Kennedy M. Urinary Oxalate and Citrate. *Clinical Applications of Capillary Electrophoresis.* 1999; 27: 21.
112. Beutlere M, Yeh MKY: a simplified method for the determination of citric acid. *J Lab Clin Med.* 1959; 54: 125-131.
113. Petrarulo M, Facchini P, Cerelli E. Citrate in Urine Determined with a New Citrate Lyase Method. *Clin. Chem.* 1995; 41/10. 1518-1521.
114. Stapleton FB, Kroovand RL (1996) Stones in childhood. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM *Kidney stones: medical and surgical management.* Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 1065–1080.
115. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US (2009) Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 66:85–90.

116. NormanME, Feldman NI, CohnRM, Roth KS,McCurdyDK (1978) Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 92:394–400.
117. Kirejczyk, J.K., et al., Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. *Pediatric Nephrology*, 2014. 29: p. 1575-82.
118. Kato Y, Yamaguchi S, Kakizaki H, Yachiku S (2005) Influence of estrus status on urinary chemical parameters related to urolithiasis. *Urol Res* 33:476–480.
119. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CY (2002) Etiological role of estrogen status in renal stone formation. *J Urol* 168:1923–1927.
120. Borawski KM, Sur RL, Miller OF, Pak CY, Preminger GM, Kolon TF (2008) Urinary reference values for stone risk factors in children. *J Urol* 179:290–294.
121. Yilmaz, E., et al., Citrate levels in fresh tomato juice: a possible dietary alternative to traditional citrate supplementation in stone-forming patients. *Urology*, 2008. 71: p. 379-83; discussion 83-4.
122. Penniston, K.L., T.H. Steele, and S.Y. Nakada, Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. *Urology*, 2007. 70: p. 856-60.



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ROÜ</b>	Reaktif Oksijen Ürünleri
<b>CaP</b>	Kalsiyum Fosfat
<b>CaOx</b>	Kalsiyum Oksalat
<b>THP</b>	Tamm-Horsfall Proteini
<b>PH1</b>	Primer Hiperoksalüri Tip I
<b>PH2</b>	Primer Hiperoksalüri Tip II
<b>NaDC-1</b>	Sodyum Bağımlı Dikarboksilat Taşıyıcı
<b>MgOx</b>	Magnezyum Oksalat
<b>SAT-1</b>	Sulfat/Bikarbonat/Oksalat Değiştirici
<b>GAO</b>	Glikolik Asit Oksidaz
<b>XO</b>	Ksantin Oksidaz
<b>PP</b>	Pridoksal Fosfat
<b>TPP</b>	Tiaminprofosfat
<b>L-MDH</b>	L-Malatdehidrogenaz
<b>L-LDH</b>	L-Laktatdehidrogenaz
<b>NAD</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>NADH</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit (redükte form)
<b>MBTH</b>	3-Metil 2-BenzoTiazolinon Hidrazon
<b>DMAB</b>	3 (Dimetil Amino) Benzoik Asit
<b>TTAB</b>	Tetra-desilamonyumbromid
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
<b>PH</b>	Primer hiperoksalüri
<b>COD</b>	Kalsiyum oksalat dihidrat
<b>COM</b>	Kalsiyum oksalat monohidrat
<b>CPZ III</b>	Klorofosfonazo III

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sitrik asit - Narenciye İlişkisi .....	43
Şekil 2. Kalsiyum - Narenciye İlişkisi .....	44
Şekil 3. Magnezyum - Narenciye İlişkisi .....	45
Şekil 4. Kreatinin- Narenciye İlişkisi.....	46
Şekil 5. Kalsiyum - Peynir İlişkisi .....	47
Şekil 6. Magnezyum - Peynir İlişkisi .....	48
Şekil 7. Kreatinin - Peynir İlişkisi.....	49
Şekil 8. Sitrik Asit-Yoğurt İlişkisi.....	52

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ürolitiazis Sınıflaması <sup>1</sup> .....	14
Tablo 2. Hiperkalsüri nedenleri <sup>1</sup> .....	17
Tablo 3. Hiperkalsüri çocukların metabolik değerlendirilmesi <sup>1</sup> . .....	18
Tablo 4. Rastgele idrar örneği için normal değerler <sup>83</sup> .....	23
Tablo 5. 24 saatlik idrarda normal değerler <sup>83</sup> .....	24
Tablo 6. Metabolik anormallikler tarafından oluşan ürolitiazis için tedavi önerileri <sup>1</sup> . .....	29
Tablo 7. Betimleyici İstatistikler.....	36
Tablo 8. Parametrelerinin Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması .....	37
Tablo 9. 0-4,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması .....	39
Tablo 10. 5-9,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması .....	40
Tablo 11. 10-14,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması .....	41
Tablo 12. 15-18,99 Yaş Aralığı Kız ve Erkek Katılımcılarda Karşılaştırılması .....	42
Tablo 13. Sitrik asit ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	42
Tablo 14. Kalsiyum ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	43
Tablo 15. Magnezyum ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	44
Tablo 16. Kreatinin ile Narenciye Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon.....	45
Tablo 17. Su Tüketimi ile Sitrik Asit, Kalsiyum, Magnezyum ve Kreatinin Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	46
Tablo 18. Kalsiyum ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon.....	47
Tablo 19. Magnezyum ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	48

Tablo 20. Kreatinin ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	49
Tablo 21. Sitrik asit ile Peynir Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	50
Tablo 22. Kalsiyum ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	50
Tablo 23. Magnezyum ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon.....	50
Tablo 24. Kreatininin ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	51
Tablo 25. Sitrik asit ile Yoğurt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon .....	51
Tablo 26. Kalsiyum ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi.....	52
Tablo 27. Sitrik asit ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi.....	53
Tablo 28. Kreatininin ile Süt Tüketimi Arasındaki İlişkiye Korelasyon Matrisi .....	53

## Ek-1. Anket soruları

Yaş:

Boy:

Kilo:

Cinsiyet:

1. Bilinen bir hastalığınız var mı? (kronik böbrek yetmezliği, kalp hastalığı, karaciğer hastalığı ve benzeri)
  - Var
  - Yok
  - Var ise adını yazınız:
2. Daha önce böbrek taşı düşürdünüz mü?
  - Evet
  - Hayır
3. Kullandığınız bir ilaç var mı?
  - Evet
  - Hayır
  - Evetse isimlerini yazınız:
4. İdrar yaparken yanma, ağrı gibi bir şikayetiniz var mı?
  - Evet
  - Hayır
5. İdrar yaparken kırmızı renkte idrar yapıyor musunuz?
  - Evet
  - Hayır
6. İdrar yolu enfeksiyonu açısından ilaç kullanıyor musunuz?
  - Evet
  - Hayır
  - Evetse kullanılan ilaç adını yazınız:

7. Günlük su tketiminizi belirtiniz.

- Bir su bardağından az
- Günde 1 su bardağı
- Günde 2 su bardağı
- Günde 4 su bardağı
- Günde 6 su bardağı
- Yukardakilerden farklı ise belirtiniz:

8. Narenciye (portakal, mandalina, greyfurt, limon) tketiminizi belirtiniz.

- Hiç
- Ayda 1 adet
- Haftada 1 adet
- Günde 1 adet
- Günde 1 adetten fazla
- Yukardakilerden farklı ise belirtiniz:

9. Günlük peynir ve yoğurt tketiminizi belirtiniz.

Peynir dilim olarak yazınız:

Yoğurt kase olarak yazınız:

10. Günlük süt tketiminizi belirtiniz.

- Hiç
- Ayda 1 su bardağı
- Haftada 1 su bardağı
- Günde 1 su bardağı
- Günde 1 su bardağından fazla
- Yukardakilerden farklı ise belirtiniz: