

283874

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ  
AİLE SAĞLIĞI PROGRAMI  
1980 - 1981

**ANKARA, HASKÖY BÖLGESİNDE İLKOKUL  
ÖĞRENCİLERİ ARASINDA SİSTİNÜRİ VE  
ASEMPTOMATİK PROTEİNÜRİ PREVELANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ABDELRAZİK JARRAR**

ANKARA — 1981

33

## T E Ő E K K Ü R

Araştırma esnasında olumlu öneri ve katkılarda bulunan rehber öğretim üyesi Prof. Dr. Ergül Tunçbilek'e, çalışmada destek olan ve laboratuvar değerlendirilmesinde yardımlarını gördüğüm Metabolizma ve Beslenme Ünitesi Bölüm Başkanı Prof. Dr. İmran Özalp'a, laboratuvar çalışmalarında her türlü güç veren, metabolizma laboratuvarındaki Teknisyen Cahide Bilgen'e teşekkür ederim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sahife</u>
1 - TEŞEKKÜR .....	11
2 - GİRİŞ .....	1
3 - GENEL BİLGİLER .....	3
4 - MATERYAL ve METOD .....	16
5 - BULGULAR .....	20
6 - TARTIŞMA .....	25
7 - SONUÇ .....	28
8 - ÖZET .....	29
9 - KAYNAKLAR .....	30

## G İ R İ Ő

Sistinüri, sistin ve kalevi amino asitlerin (lizin, arginin ve ornithin) gastrointestinal sistem ve böbrek tubulus epitel hücrelerinden taşınmasındaki bozuklukla karakterize metabolizmanın doğuştan bir bozukluğudur.

Otosomal resesif bir hastalık olan sistinurili vakaların % 10'unda hayatın herhangi bir döneminde sistin taşı taş şekkölü ve buna bağılı komplikasyonlar izlenebilir (idrara yolları infeksiyonları, hidronefrozis v.s.) (1,2).

Akrabalar arasındaki evliliklerin sıklıkla izlendiğı Türkiye'de, otosomal resesif bir kalıtım şekli gösteren sistinurinin insadansının da diğere bazı metabolik hastalıklarda olduğı gibi yüksek olması beklenebilir (3).

Türkiye'de idrar yollarında taş oluşumu ve buna bağılı komplikasyonlar da sıklıkla görölmektedir (4). Bu nedenlerle Türkiye'de sistinürinin ne sıklıkta göröldüğü ve taş oluşumundan ne derece sorumlu olduğunun saptanması için yapı-

lan geniş çalışmanın bir parçası olarak, araştırmamızda, Hasköy Gecekonu bölgesinde yaşayan okul çocuklarının bu yönden incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu konuda 1977 senesinde yapılan bir araştırmada, Türkiye'de sistinürinin prevalansı diğer ülkelere nazaran daha yüksek olarak tesbit edilmiştir.

Ayrıca incelenen grubun idrarları proteinuri yönünden de incelenmiş ve asemptomatik proteinurinin bu yaş grubunda ne sıklıkla görüldüğü araştırılmıştır.

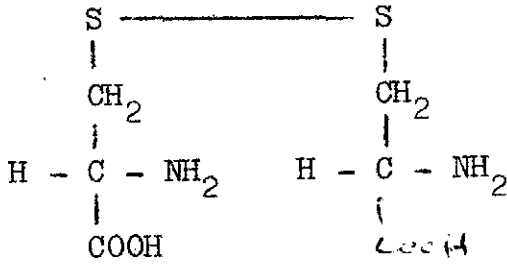
## G E N E L B İ L G İ L E R

A- Tarif : Sistinüri, amino asid metabolizmasındaki transport bozukluklarından birisi olup (6), otosomal resesif bir kalıtım gösterir. Homozigot olanların hepsi idrar ile fazla miktarda sistin ve diğer 3 dibazik amino asidlerin (arginin, lizin ve ornithin) kaybını gösterir.

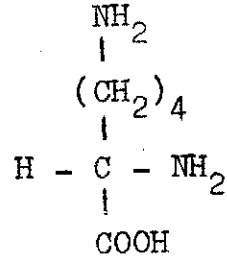
Sistin molekül ağırlığı büyük olan bir amino asidtir. 243 molekül gr, iki karboksil ve iki amino grubu ihtiva eder. Diğer dibazik amino asidler (lizin, arginin, ornithin) ise iki amino bir karboksil grubu ihtiva ederler (6).

Sistin ve kalevi amino asitlerin açık formülleri Şekil I de gösterilmiştir.

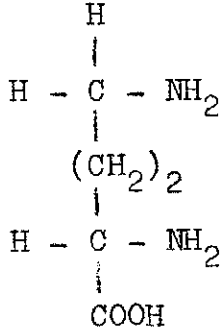
Şekil I



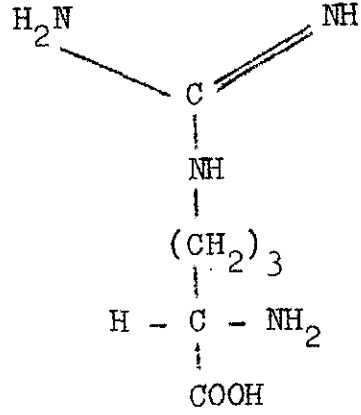
Sistin



Lizin



Ornithin



Arginin

İlk defa 1810 senesinde Wallaston bir mesane taşının sisteik oksitten oluştuğunu söylemiş ve tipik kristalleri göstermiştir (5).

Niemen (1876) de 52 böbrek taşı vakasını inceleyerek, idrarla sistinden başka lizin ve arginin de fazla ifraz edildiğini göstermiştir (5). Daha sonraları, çeşitli araştırmacılar idrarda lizin, ornithin ve arginin de sistin gibi fazla miktarda ifraz edildiğini göstermişlerdir.

Garrod 1908 senesinde sistinürinin doğuştan metabolik bir bozukluk olduğunu bildirmiş, aynı zamanda lizin ve arginin metabolizmasında bir yetersizlik bulmuştur (6).

Dent ve Rose (1951) sistinürik hastaların plazmasında yukarıda bahsedilen amino asitleri normal değerlerde bulmuşlardır. Önce sistinürinin yalnız böbrek tubuluslarında bir emilme bozukluğu olduğu düşünülmüş, fakat daha sonra yapılan çalışmalar, böbrek tubulusundaki transport mekanizmalarında bozukluk yanında, ince barsakta da benzer bozukluğun olduğunu göstermiştir (7).

#### B- KALITIM ŞEKLİ :

Otosomal resesif olan sistinürinin, Tip I, II, III olmak üzere 3 genetik tipi vardır. Ayrıca her tipin kendi aralarında homozigot ve heterozigot iki şekli vardır (9).

Harris, Mitwoch, Robson ve Warren 1950 de sistinürinin kalıtım şekillerini incelemişler, idrar yollarında taş oluşumu ile beraber görülen ve idrarında 300 mg veya daha fazla sistin, lizin, ornithin ve arginin bulunan vakaları homozigot olarak tarif etmişlerdir (9). Genel olarak sistinürilerin 3 ayrı genetik tipinin özellikleri Tablo I de gösterilmiştir.



Tablo I

Tip	Gastrointestinal emilimi			Heterozigotlarda idrarda sistin ve lizin miktarları
	Lizin	Sistin	Arginin	
I	Yok	Yok	Yok	Normal
II	Yok	Var	Deneme yapılmamış	Artmış
III	Var	Var	Var	Artmış

Harris ve arkadaşları, sistinürileri komplet ve inkomplet resesif sistinüri olarak ikiye ayırmışlardır. Bunlardan 2/3 yi teşkil eden birinci gruptaki heterozigotların idrar amino asidlerinin normal olduğu gösterilmiştir. İkinci gruptaki heterozigotlarında ise bilhassa sistin ve lizin olmak üzere adı geçen amino asidlerin idrarla atılan miktarlarının arttığını göstermişlerdir (11).

Rosenberg ve Segal ise homozigotları 3 gruba ayırmışlardır (12) :

Homozigot I grubu : İn vitro deneylerde sistin ve diğer dibazik aminoasidlerin transportunun olmaması ve canlı organizmada sistin emilme bozukluğu ile karakteristiktir. İdrarda atılan sistin ve kalevi amino asidler çok fazladır ve oral yükleme ile plazma sistin seviyesi yükselmez.

Homozigot II grubu : İn vitro deneylerde sistinin gastrointestinal ve renal epitel hücrelerinde az miktarda transportu olmakla birlikte, lizin taşınması hiç yoktur. Canlı organizmada sistin emilmesi bozuktur. İdrarla atılan sistin ve dibazik amino asitler normalden çok fazladır. Oral sistin yüklemesinde plazma sistin seviyesi hafif artmıştır.

Homozigot III grubu : İn vitro deneylerde sistin ve dibazik amino asitlerin taşınmasında bir miktar bozukluk vardır. Canlı organizmada ise sistin emilimi tamamen normaldir (12). 3 tipin özellikleri Tablo II de gösterilmiştir.

Tablo II

	<u>İn vitro deney-</u> <u>lerde transportu</u>	<u>Canlı organizma-</u> <u>da emilimi</u>	<u>İdrarla</u> <u>atılma</u>	<u>Oral Yükleme</u>	
Tip I	Sistin	Yok	Bozuk	Fazla	Plazma seviyesi yükselmez
	Kalevi amino asidler	Yok	-	Fazla	-
Tip II	Sistin	Az	Bozuk	Çok fazla	Plazma seviyesi hafif yüksek
	Kalevi amino asidler	Yok	-	Çok fazla	-
Tip III	Sistin	Az bozuk	Normal	-	-
	Kalevi amino asidler	Az bozuk	-	-	-

C- GÖRÜLME SIKLIĞI :

Ülkeden ülkeye görülme sıklığında farklılık vardır.

Bu farklılıklar kısmen tarama metodundaki farklılıklarla açıklanabilir. Tablo III de değişik ülkelerde sistinürinin görülme sıklığı gösterilmiştir.

Tablo III

Araştırmacı	Ülke	Vaka	Prevalansı	Metod
Lewis	A.B.D. 1932	10534	1:600	Sodyum-Siyanit-Nitroprusiyat
Bostrem	İsveç 1959	7793	1:2500	Kromatografi
Turner ve Brown	Australya 1972	200.000	1:3636	" "
Levy	İngiltere 1972	222.302	1:14.000	Sodyum-Siyanit-Nitroprusiyat
Sendern	A.B.D. 1911	35.000	1:9.000	İdrarda sistin kristalleri
Garrot	İngiltere 1923	20.000	1:20.000	" " "
Bostram ve Hamhraeus	İsviçre		1:100.000	
Özalp - Gültekin ve ark.	Türkiye 1977	8.572	1:2.155	Sodyum-Siyanit-Nitroprusiyat + Kantitatif değerler

### Sistinüri Semptomları :

Sistinüri, ancak uriner sistemde taş bulunduğu ve buna bağlı komplikasyonlar (bakterial infeksiyonlar, üremi, hipertansiyon, nefrit, hidronefroz, böbrek yetmezliği ve böbrek doku harabiyeti) görüldüğünde klinik belirti verir.

Sistinürili vakaların % 2.5 - 20 sinde taş teşekkül edebilir (2,8,19). Sistin taşları asid idrarda daha kolay teşekkül eder ve alkalın ortamda erirler (15). Sistinürili hastaların idrarında hegzogen sistin kristalleri de bulunabilir. Sistinürili hastaların % 20 sinde taş oluşumu ve komplikasyonları çocukluk yaşlarında görülür (Renander 1941) (10). Şikayetlerin şiddeti idrarla atılan amino asidlerin miktarı ile paraleldir (10).

Sistinüri erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Yalnız klinik şikayetleri erkekte daha şiddetlidir. Bir araştırmada böbrek yetmezliği halinde erkeklerde ölüm yaşı 37.3 kadınlarda ise 53.8 olarak bulunmuştur (15).

Andrews, sistinürili hastaların genellikle normalden 2-5 cm kadar kısa olduğunu göstermiştir.

Homozigot sistinüri prevalansı 4714 kişilik normal bir toplumda ve 1400 geri zekalı bir toplumda araştırılmış ve ikinci grupta birincisine göre 10 defa daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). Homozigot sistinüride böbrek ve bar-

sakta olduğu gibi beyin dokusunda da bir transport bozukluğu bulunduğu sanılmaktadır. Araştırmacılar bazı vakalarda beyin hücrelerinde sistin taşınmasında defekt olabileceğini ve bu nedenle nörolojik şikayetlere ve zeka geriliğine sebep olabileceğini düşünmüşlerdir.

#### TANI :

Sistinürinin varlığı idrarda siyanit nitroprussiat testi yapılarak pratik olarak araştırılabilir. Bu testle pozitif sonuç alındığında daha ileri tekniklerle teşhis kesinleştirilmelidir. Çünkü bu test sistinüriden başka, homosistinüri ve B-merkaptosistinüride pozitif sonuç verebilir (1).

#### TEDAVİ :

Sistinüride semptomatik tedavi 3 esas noktaya dayanır :

- 1- Sistinin idrardaki konsantrasyonunu azaltmak,
- 2- Sistinin erime yeteneğini artırmak,
- 3- Sistinin idrara atılmasını azaltmak (18).

I- Sistinin Konsantrasyonunu Azaltmak : Hastaya bol bol mayi vermekle olur. Hastanın, idrarının mümkün olduğu kadar sulu açık olması, koyu sarı renkte olmamasına dikkat etmelidir (20). Araştırmacılar idrar gece yatarken sistinle

çok fazla doyurulmuş olduğundan (idrarin akışı gece en düşük seviyede olduğu için), hastanın yatarken mesanesini boşaltıp, 2 bardak su (ortalama 400 ml), sabah erken saatlerde de 2 bardak su içmesini önermektedirler.

2- Sistinin kalevi ortamda eriyebilirliği daha fazla olduğundan, sistinin erime yeteneğini artırmak için idrarin asiditesini azaltmak tedavide denenegelmiştir (20). Alkali vermekle, hem idrarin pH sını 7.6 nin üstünde tutmak, hem de hastayı fazla susatarak su ve mayi alımını attırarak taş oluşumu önlenabilir (20,27).

İdrarı alkalileştirmek için Eisenberg ve arkadaşları aşağıdaki formülü önermişlerdir :

Citric asid	70 gr
Sodyum citrate	98 gr
Potasyum citrate	108 gr
Symp. Base-non-alcoholic	100 cc
S : 20-30 ml qi.d.	(18).

3- İdrara sistin atılmasını azaltmak ise, dietten sistinin ön maddesi olan methionini kısıtlamakla ve D-Penicillamin vermekle olmaktadır.

Yalnız bu şekilde tedavinin ne dereceye kadar faydalı olduğu tam açıklığa kavuşmamıştır.

### ASEMPTOMATİK PROTEİNÜRİ

TARİF : Her normal idrarda az miktarda protein bulunabilir. Normal idrarda protein miktarı % 20 mg altında ya da 24 saatte 150 mg dan azdır. İdrarda bu miktarın üstünde protein bulunduğu zaman klinikte proteinuri sözkonusudur. Bu proteinurinin dışında hiçbir patlojik bulgu tesbit edilmiş ise ve hiçbir hastalığa bağlı değilse "Asemptomatik proteinuri"den bahsedilir (24).

#### GENEL BİLGİLER :

İdrarda atılan protein miktarı <sup>24 saatte</sup> 3 gramdan fazla ise ağır proteinuri, 0.5-3 gr arası ise orta proteinuri, 0.5 gr dan az ise hafif proteinuri denir (25).

Normal idrardaki protein glomerüllerden süzülen proteine ilave olarak, idrar yolları epitel hücrelerinden, prostatan, meni bulaşmasından ve vajen salgısından gelebilir (24).

İdrarda patlojik miktarda protein bulunduğu zaman, şu üç ihtimal düşünülebilir :

- a- Glomerülden süzülen protein artmıştır,
- b- Tubulus reabsorbsiyonu azalmıştır,
- c- Tubulustan veya böbrek lenfatığından idrara protein karışmaktadır (24).

### ASEMPTOMATİK PROTEİNÜRİ GÖRÜLME SIKLIĞI :

Adölesan yaştaki okul talebeleri arasındaki çoğu ortostatik, ve klinik bir şikayete neden olmadan % 12-15 kadar proteinuri görüldüğünün bildirilmiştir. İlkokul talebeleri arasında ise bundan çok daha az bir oranda rastlanır (25).

### Görüldüğü Haller :

1. Ortostatik Proteinuri : Normal insanların % 3 ünde gündüzleri hafif proteinuri saptanabilir. Bu proteinuri yatınca kaybolur, ayakta yeniden başlar. Yatar durumda bel altına bir yastık konduğu zaman yani lumbal lordoz arttığında proteinuri yeniden başlayabilir. Lomber lordozun artması muhtemelen böbrekten geçen kan akımını azaltmakta (vazokonstriksiyonla) ve venöz staz husule gelmektedir. İdrarda proteinuri dışında patolojik bulgu yoktur, sediment ve yoğunluk normaldir. Böbrek fonksiyon testleri ve biyopsinin bütün vakalarda normal olduğu görülür.

Normal kişilerin çoğunda ayakta iken idrarla atılan protein miktarı, yatar pozisyonundakinin 5-15 katı kadardır. Ortostatik proteinuri 5-10 yıl kadar uzun bir zaman devam edebilir. Bu durumda fikse ortostatik proteinuriden bahsedilir (26). Genç erişkinlerde % 1-5 (29) görüldüğü rapor edilmiştir. Ortostatik proteinurili 100 vakalık bir seride vakaların % 62 sinin erkek olduğu tesbit edilmiştir (17).



2. Febril Proteinuri : Bütün ateşli hastalarda bilhassa kızıl, difteri, tonsillitis, çiçek, yılançık, yüksek ateşli Tbc, sıtma ve dizanteri seyri esnasında fibril proteinuri tarif edilmiştir. Sedimentte seyrek hiyalen silendir olabilir, ateş düşünce proteinuri kaybolur (24).

3. Sıcak ve soğuğa maruz kalma sonucu,
4. Büyük egzersizleri takiben,
5. Stress sonucu,
6. Adrenalin ve noradrenalin perfüzyonlarında,
7. Kan ve plazma transfüzyonunda,
8. Deri hastalıkları ve geniş yanıklarda (26),
9. Travmalarda,
10. Kuvvetli protein içeren yemekten sonra (27), da proteinuri görülebilir.

11. Asemptomatik devamlı proteinuri : Yukarıda sayılan durumlardan hiçbirisi sözkonusu olmadan da proteinuri olabilir. Bu tip proteinuri önemsiz sayılmamalıdır. O tiplerde glomerülonefrit veya kronik pyelonefrit saptanan vakalar vardır (24).

Teşhis : İncelenen idrar numunesinde proteinuri saptanması halinde, buna patolojik veya asemptomatik olduğunu bilmek için şunlar yapılmalıdır :

- Örnek, bir kez daha incelenmelidir,

- Sabah erken alınan ilk idrarda protein (-) ise, 3 saat sonra idrar tetkiki tekrarlanmalıdır. Bu durumda (+) çıkarsa ortostatik proteinuri var demektir.
- Tam idrar incelenmesi yapılmalı, ayrıca 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi, idrar kültürü, serum albumin, globulin ve kolesterol düzeylerine bakılmalıdır (25).

Isıtmakla veya sulfosalisilik asitle muamelede, bazen yanlış pozitif sonuç alınabilir. Yabancı proteinler, tolbutamid (Rostinon, orinase), yüksek doz penicillin ve radiografi için kullanılan ampuller (Urografin, biligradin gibi), idrarlarda yanlış pozitif reaksiyona sebep olabilir. Bunun için idrarda albumin aranırken böyle bir durum mevcut olup olmadığına dikkat edilmelidir (24).

## M A T E R Y A L v e M E T O D

Sistinuri için :

A- Materyal ve Çalışma Düzeni :

Ankara, Hasköy Gecekondü bölgesinde 6-12 yaş arasında toplam 1076 ilkokul öğrencisi incelendi. Vakaların cinsiyete göre dağılımı şu şekilde idi : Vakaların 485 i kız (% 45), 591 i erkek (% 55) idi.

Alınan idrar numunelerinde sistin ilk olarak sodyum siyanit nitroprusiyat testi ile arandı (21). Bu testle pozitif çıkan idrar numunelerinde sülfür ihtiva eden amino asitleri birbirinden ayırmak için özel bir yönlü kağıt kromatografisi, diğer amino asitlerin idrardaki miktarını tayin etmek için bir ve iki yönlü kağıt kromatografisi kullanıldı (22). Ayrıca rutin idrar tetkiki de yapıldı.

İdrarında sistin saptanan vakaların ailelerine de aynı tarama yapıldı. Homozigot olduğu şüphelenen vakalara da boş batın grafisi çektilirdi.

Sodyum nitroprusiyad testi (+) olan vakalarda 24 saatlik idrarda kantitatif amino asidlerin miktarına bakıldı.

B. Laboratuvar Metodları :

1. Sodyum-siyanit-nitroprusiyat testi (21) : 5 damla idrar üzerine 1 damla % 10 luk sodyum siyanür konup bir dakika beklenir, üzerine 1 damla % 1 lik sodyum-nitroprusiyat damlatılıp okunur. Koyu pembe-mor rengi verirse pozitif kabul edilir.

2. Özel kağıt kromatografisi (22) : 15 mikrogram kreatinin içeren idrar numunesi ve sistin standardı, Whatman 3 mm kromatografi kağıdına damlatılır. Butanol-asetik asit-su (12:5:3) karışımında 15 saat bırakıldıktan sonra 120°C etüvde kurutulur. % 5 lik sodyum siyanür solusyonu pulvarize edilir. 5-10 dakika bekletildikten sonra tekrar kurutulur. Kromatografi kağıtları % 1 lik sodyum nitroprusiyat solusyonunda konarak boyandı. Standartların  $R_f$  değerleri ile karşılaştırılıp numunedeki sülfür içeren aminoasid tayin edildi. Meydana gelen renk koyuluğuna göre idrarla atılan sistin miktarı değerlendirildi.

3. İdrarın bir yönlü kağıt kromatografisi (22,23) :

15 mikrogram kreatini içeren idrar, Whatman 3 mm kromatografi kağıdına damlatıldı. Kromatografi kağıdı Butanol -

Asetik asit-su (12:5:3) karışımında 16 saat bırakılır. Etüvde 120°C de kurutulduktan sonra aseton ihtiva eden % 0.2 lik ninhidrin solusyonu ile boyandı. 90°C lik etüvde 5-10 dakika kurutuldu. Çeşitli aminoasitlere ait oluşan renklerin koyuluğuna göre normala göre kıyaslanarak değerlendirme yapıldı.

4. İdrarın iki yönlü kağıt kromatografisi (22,23) :

25x25 cm Whatman 3 mm kromatografi kağıdına damlatılan idrar ilk yönü, yukarıdaki solventte, ikinci yönü ise Fenol Amonyak-su (120:1:60) karışımında 16 saat bırakılarak amino asitleri ayırıldı. Açık havada kurutulduktan sonra aseton içinde hazırlanan % 0.2 lik ninhidrin solusyonu ile boyandı. Açıkta 3-4 saat bırakıldı. Renkler teşekkül ettikten sonra, sistin ve diğer dibazik amino asidlerin (lizin, ornithin, arginin) lekelerinin koyuluğuna bakarak değerlendirildi.

5- İdrar amino asidlerinin kantitatif değerlendirilmesi :

İdrardaki amino asitler modifiye Karl-Priez metodu ile iyon değiştiren kolon kromatografisinde kantitatif olarak ölçüldü.

İdrarda protein tayini için :

A- Ankara, Hasköy Gecekondu Bölgesinde 6-12 yaş arasında 1076 ilkokul öğrencisi incelendi. Vakaların cinsiyete göre dağılımı şu şekilde idi : Vakaların 485 i kız (% 45), 591 ini erkek (% 55) öğrenciler teşkil ediyordu.

Alınan idrar numuneleri kaynayınca kadar ısıtıldı. Sigara dumanı gibi bulutlanmış olan numune (albuminüri şüphelenerek) üzerine bir kaç damla % 10 asetik asid damlatıldı. Bulanıklığının kaybolması halinde (-), kaldığı veya şiddetlendiği durumda proteinüri (+) olarak kabul edildi (28).

Proteinüri pozitif olarak kabul edilen vakalarda proteinürinin patolojik olup olmadığını ayırdetmek amacıyla, çocuktan bir kez daha ve sabah erken, yataktan kalkmadan bir idrar numunesi istendi. Bu şartlar altında getirilen numunelerde bir kez daha protein arandı. Diğer rutin idrar incelemeleri yapıldı. Ayrıca genel bir muayeneye çağırıldı.

## B U L G U L A R

Sistinuri :

a. İdrar bulguları :

Araştırmamızda toplam 1076 vakanın idrarları sistinuri yönünden incelendi. İncelenen vakaların 3 ünde ilk test olarak yapılan sodyum-siyanit-nitroprussiyat testi ile sistin (+) bulundu. Bu 3 vakanın 2 si kız, 1 i erkek idi. Bu testte pozitif çıkan vakaların idrar amino asitleri özel bir yönlü, bir ve iki yönlü kağıt kromatografisi ile incelendi.

Özel bir yönlü kağıt kromatografisinde 3 vakada küçük-orta genişlikde sistin lekesi görüldü.

Bir ve iki yönlü kromatografilerinde ise sistin ve kalevi amino asitlerde, bir erkek ve bir kız çocuğun idrarında heterozigot seviyesinde artma izlendi. İkinci kız çocuğun idrarı normal bulundu. Ancak bu son kızın annesinin idrarı sistin yönünden incelendiği zaman nitroprussiyat testinin 3+ olduğu, özel ve iki yönlü kağıt kromatografilerinde sistin

ve kalevi amino asidlerde homozigot düzeyinde artma olduğu saptandı. Bu nedenle anne homozigot sistinüri ve kızı heterozigot olarak kabul edildi.

Vakaların üçünde idrarlarındaki sistin heterozigot seviyesinde olduğu için, 24 saatlik idrar toplamak ve kantitatif değerlendirme yapmaya ve boş batın grafisi çekilmesine lüzum görülmedi. Boş batın grafisi ve 24 saatlik idrarın kantitatif değerlendirilmesi, homozigot olarak tesbit edilen anneye yapıldı ve günde 850 mg sistin çıkardığı saptandı. Boş batın grafisinde taş saptanmadı. Vakaların yaş ve cinsiyetleri ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde alınan neticeler Tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV : Sistinüri saptanan vakalar ve ailelerinde aminoasit çalışmalarının sonuçları.

Vaka	Na-Siy-Nitro-prusiyat test	Yaş-Cins	Özel bir yön. kağıt kroma.	Bir ve iki yönlü kağıt kromatogr.	24 saat idrardaki sistin miktarı
1) H.E.	+	E-11y	Orta geniş. sist.lekesi	Sistin ve kalevi amino asid Orta artma	Yapılmadı
↑ S.E.(anne)	+	K-33y	Küçük leke	Artma yok	Yapılmadı
2) A.A.	+	K-8y	Orta leke	Relatif artma	Yapılmadı
↑ G.A.(baba)	+	E-45y	Orta leke	Artma yok	Yapılmadı
3) B.Y.	+	K-10y	Küçük leke	Artma yok	Yapılmadı
↑ H.Y.(anne)	+++	K-35y	Geniş leke	Artma var	850 mg



b- Fizik Muayene :

Heterozigot vakalar fizik muayenelerinde normal bulundular. Ancak bir kız çocuğunda miyopi tesbit edildi. Çocukların hepsinin zekaları, öğretmenlerinden alınan bilgiye göre normal idi.

c- Aile incelemesi :

Vaka I (N.E.), annesinde sodyum-siyanit-nitroprussiyat testi ile (+) sistin lekesi tesbit edildi. Sistin-homosistin kromatografisinde küçük sistin lekesi izlendi, sistin ve kalevi amino asidlerde bir artma görülmedi. Babasında ve kardeşlerinde sodyum-siyanit-nitroprussiyat testi negatif idi. Anne ve baba arasında akrabalık ve ailede taş hikayesi yok idi. Ancak anne ve babada nefrit hikayesi vardı.

Vaka II (A.A.), babasında sodyum-siyanit-nitroprussiyat testi ile (+) sistin saptandı. Sistin-homosistin kromatografisinde orta genişlikte bir sistin lekesi izlendi. Sistin ve kalevi amino asidlerde bir artma görülmedi. Annesinde ve kardeşlerinde sodyum-siyanit-nitroprussiyat testi negatif bulundu. Anne ve baba arasında 2 nci derecede akrabalık vardır. Ailede taş hikayesi yoktu.

Vaka III (B.Y.), annesinde sodyum-siyanit-nitroprusiyat testi ile (+++) sistin bulundu. Özel sistin-homosistin kromatografisinde geniş bir sistin lekesi izlendi. İki yönlü kromatografisinde sistin ve kalevi amino asidlerde artma görüldü. İdrarın mikroskopik incelenmesinde az miktarda sistin kristalleri görüldü. 24 saatlik idrarda 850 mg sistin saptandı. Boş batin grafisinde taş görülmedi. Vakanın babasında ve kardeşlerinde sodyum-siyanit-nitroprusiyat testi negatif bulundu. Anne, baba arasında akrabalık ve ailede taş hikayesi yoktu ve daha ileriki nesilde de akrabalık saptanmadı.

### PROTEİNÜRİ :

Araştırmamızda toplam 1076 vaka proteinuri yönünden incelendi. İncelediğimiz vakaların 18 inin idrarında ilk taramada (idrarı kaynatmak) sigara dumanı gibi bir bulanıklık saptandı. Bunların 8 i erkek, 10 u kız idi. Kaynatmakla pozitif çıkan numunelerin üzerine birkaç damla % 10 luk asetik asid damlatıldıktan sonra vakaların 5 inde bulanıklık kayboldu. 13 ünün bulanıklığı devam etti ve +++ pozitif bir netice verdi. İkinci incelemede (asetik asid damlatmakla) pozitif kalan vakaların birkaç gün sonra sabah erken, yataktan kalkmadan alınan idrar örnekleri istendi. Bunlardan yalnız 1 vaka pozitif netice verdi. Geri kalan toplam 12 si ise negatif netice verdi.

İkinci defada getirilen 13 vakanın idrar numuneleri mikroskopik olarak da incelendi. Bu öğerenciler klinik muayeneden de geçirildiler. 7 si kız, 5 i erkek idi. Klinik muayenede 5 inde akut tonsillitis ve 38-38.5°C ateş olduğu saptandı. İkinci incelemede de proteinuri saptanan bir idrar numunesinde 5-6 eritrosit ve 8-9 lökosit tesbit edildi ve bu idrar patolojik olarak kabul edilerek idrar yolu enfeksiyonu bakımından ileri tetkikleri yapıldı. Geri kalan 12 idrar numunesinde 1-2 lökositte başka patolojik bulgu saptanmadı.

## T A R T I Ő M A

Ankara, Hasköy Gecekondu bölgesinde muayyen bir yaş grubunda (6-12 yaş arası) doğuştan metabolik bir hastalık olan sistinüri prevalansını saptamak amacıyla 1076 vaka üzerinde bir tarama yapıldı.

Bu taramada 3 vakada idrarla atılan sistin miktarında artma tesbit edildi. Vakaların hepsi heterozigot seviyede artma gösterdiler. Bu nedenle ailedeki homozigot bireyi tanımlıyabilmek amacıyla aile incelemeleri de yapılmıŐ ve bir vakanın annesinin idrarına atılan sistin ve diğer kalevi amino asidlerin homozigot seviyesinde olduğu tesbit edilmiştir. Diğer vakaların anne ve babalarının idrarlarına atılan sistin ve diğer kalevi amino asidler ise onların da heterozigot olduklarını gösterir miktarlarda idiler. Bir önceki nesilden herhangi bir kiŐiyi incelemek imkanımız olmadığından bu mutasyonun nereden baŐladıđı hakkında bir fikir ileri sürmek mümkün olmamaktadır. Ayrıca daha ileriki nesillerde akrabalık tesbit edilmemiŐtir.

Vakaların birisinde, idrarla atılan kalevi amino asitlerde bir artma görülmediği için bunun tip I heterozigot, diğer 2 vakanın idrarlarında sistin ve diğer kalevi amino asitlerinde artma olduğundan bunların tip II veya tip III heterozigot olduğu düşünülebilir. Ancak ağızdan yükleme testi yapılmadığı için bu iki tipten hangisi olduğu hakkında kesin bir şey söylenemez.

Türkiye'de yenidoğan - 20 yaşlar arasındaki 8572 kişide sistinüri prevalansı 1:2155 olarak bulunmuştur (16). Değişik ülkelerde sistinüri prevalansının oldukça farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir (Tablo III). Okul talebeleri arasında elde ettiğimiz değer, Bostern ve Tattiv'in İsveç'te yaptıkları araştırmada buldukları prevalansa (1:2500) yakındır (13).

Ülkeler arasında mutasyonların görülme oranında farklılıklar beklenebilmekle beraber sistinüri prevalansındaki bu değişikliklerde tanımlamada kullanılan laboratuvar yöntemleri ve araştırılan vaka sayısındaki farklılıkların da önemli faktörler olduğu düşünülebilir.

Araştırmamızda incelenen vaka sayısı çok az olduğundan, prevalansı için kesin rakamlar verilmez. Ancak 1076 vakada 3 heterozigot vakanın tesbit edilmiş olması Türkiye'de sistinürinin oldukça sıklıkla görülebileceğini düşündürmektedir.

Bu nedenle özellikle tekrarlanan taş oluşumu olan vakaların sistinüri yönünden incelenmeleri gerekir.

Araştırmamızda aynı çocukların idrarlarında asemptomatik proteinüri de incelenmiştir. 6-12 yaş grubunda yapılan bu çalışmada 1076 öğrenci arasında 12 vakada ilk idrar örneğinde proteinüri tesbit edilmiştir. Bunlardan 5 inin febril olduğunu saptanmış olup, 7 sinin nedenleri bulunamamıştır. Tekrarlanan idrar incelemesinde herhangi bir patoloji ve protein bulunmadığından vakalar normal olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonu saptanan bir çocuk da tedaviye alınmıştır.

Diğer bazı ülkelerde yapılan benzeri araştırmalarda genel olarak erişkin insanlarda asemptomatik proteinüri görülme sıklığı % 1-5 olarak belirtilmiştir ( 29). İlkokul talebeleri arasında ise çok daha az miktarda görüldüğü bildirilmiştir.

Bu nedenle incelediğimiz 1076 öğrencide asemptomatik proteinüri bulmamış olmamız doğal olarak karşılanmalıdır.

## S O N U Ç

Ankara, Hasköy Gecekonu bölgesindeki 1076 ilkokul öğrencisi sistinüri ve asemptomatik proteinüri yönünden incelendi. Bunlar arasında, 3 vakada sistinüri tesbit edildi.

Sistinüri olan vakaların hepsi heterozigot sınırlar içinde bulundu. İdrarda kantitatif sistin miktarı tayini, 24 saatlik idrar toplaması ve boş batın grafisi yapılmasına gerek görülmedi. İdrarın mikroskopik incelemeleri normal idi. Fizik incelemede bir vakada myopi dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Vakalardan birinin annesinde homozigot sistinüri saptandı.

Proteinüri yönünden incelenen ve ilk idrar örneğinde protein saptanan çocuklarda 1 inde idrar yolu infeksiyonu, 5 inde akut tonsillitis teşhis edildi. Bu nedenle proteinürinin bu 5 vakada febril olduğuna karar verildi. Diğer 7 vakada proteinüriye neden olacak herhangi bir patoloji saptanmadı. Tekrarlanan tetkiklerde de protein saptanmadığından idrarlar normal olarak değerlendirildi.

## Ö Z E T

Çalışmamızda 6-12 yaş arasındaki 1076 ilkokul talebesi sistinüri ve asemptomatik proteinüri yönünden incelendi. Çocuklardan üçünde heterozigot ve bunlardan birinin annesinde homozigot sistinüri tesbit edildi. Çocuklarda ~~homozigot~~ <sup>Heterozigot</sup> sistinüri tesbit edildiği için sistin kantitatif miktarına bakılmadı ve boş batın grafisi çektilmedi. Annenin boş batın grafisi normaldi.

Bu 1076 ilkokul öğrencisinde hiç asemptomatik proteinüri saptanmadı.



## K A Y N A K L A R

1. Drummond, K.N.; Cystinuria; Nelson Textbook of Pediatrics.  
Ed. by Nelson, W.E., : Tenth Ed., W.B. Saunders Company,  
Philadelphia, London, Toronto. Cilt 3, 1979. s: 1522.
2. Özalp, İ., Hasanoğlu, A., Tanzer, K. : The prevalances of  
Hereditary Amino acidopathy and Galactosemia in 937  
Turkish High Risk Members. Turk J. of Ped. (in Press).
3. Say, B., Tunçbilek, E., Balcı, S., Yalçın, Z. : Türk hal-  
kında çeşitli malformasyonların görülme sıklığı. Hacet-  
tepe Üniversitesi Yayınları N.C. 12, 1971.
4. Eckstein, H.B. : Endemic Urinary Lithiasis in Turkish Child-  
ren. Arch. Dis. Child. 36: 137, 1961.
5. Mellar, D.L. : Cystinuria, Canad. J. Med. Tech. 31: 104,  
1969.
6. Crawhall, J.C., Watts, R.W.E. : Cystinuria, Am. J. of Med.  
45: 736, 1968.
7. Asataor, A.M., Lacey, B.W., London, D.R. : Aminoacid Meta-  
bolism in cystinuria. Clin. Scien. 23: 285, 1962.

8. Günalp, İ. : Sistinuri ve sistin taşı. Modern Üroloji - Semptomatoloji - Teşhis - Tedavi. Yargıçoğlu Matbaası Yayınları, Ankara. 1975. S: 323.
9. Rosenberg, L.E., Downing, S., Durant, L.J., Segal, S. : Cystinuria; Biochemical Evidence of three genetically distinct disease. J. Clin. Invest. 45: 365, 1966.
10. Collis, J.E., Levi, A.J., and Milne, M.D. : Stature and nutrition in cystinuria and Hartnup disease. Brit. Med. J. 1: 590, 1963.
11. Harris, H., Mittwoch, U., Robson, E.B., and Warren, F.L. : Phenotyps and genotyps in cystinuria. Ann. Hum. Genet. 20: 57, 1955.
12. Smith, L.H. and Williams, H.E. : Kidney stones. Disease of the kidney adlı kitaptan. Vol: 2, Straus, M.B. and Welt, L.G. Second Ed. Little, Brown and Company, Boston, 1971. S: 973.
13. Smith, A. and Procopies, P.G. : Cystinuria and its relationship to mental retardation. Med. J. Aust. 2: 932, 1975.
14. Charles, R. Scriver, Donald T. Whelan, C.L. Clow and Louis Dallaire : Cystinuria increased prevalance in Patient with Mental disease. New Eng. J. Med. 283: 783, 1970. No. 15.
15. Crawhall, J.C., Watis, W.E.R. : Hereditary Basis of Cystine and the distinction Between Homozigot and Heterozigot. Am. J. Med. 45: 742, 1968.

16. Gültekin, A., Özalp, İ., Tanzer, F., Hasanoğlu, A. : Türk çocuklarında sistinürinin görülme sıklığı. Çocuk Sağ. ve Hast. Derg. 23: 1, 1980.
17. Lewis, H.B. : The occurrence of cystinuria in healthy young men and women. Ann. Intern. Med. 6: 183, 1932.
18. Smith, D.R., Kalb, F.O., and Harper, A.A. : Management of cystinuria and cystine stones disease. J. Urol. 81: 61, 1959.
19. Oral, N.S. : Çocukluk yaşlarında idrar yolları taşları. Çocuk Sağ. ve Hast. Derg. 2: 44, 1959.
20. Dent, C.E., Friedman, M., Green, H., Watson, L.C.A. : Treatment of Cystinuria. Brit. Med. J. 1: 403, 1965.
21. Helen, K.B., Leonard, C., Peters, H., Granger, M. and Chunokamrai, N. : Detection of Metabolic disorders Chromatographic procedures and interpretation of results. J. Clin. Chemist. 14: 1633, 1968.
22. Smith, I. : Chromatographic and electrophoretic techniques. Vol: I. Third Ed. Interac - Publishers. New York, 1969, S: 104.
23. Efron, L.M., Young, D., Moster, W. and Maccready, A.R. : A simple chromatographic screening test for the detection of disorders of amino acid metabolism. New Eng. J. Med. 270: 1378, 1964.

24. Abaoğlu, C., Aleksanyan, V. : Proteinüri, Semptomdan Teşhise. 7. baskı. Filiz Kitabevi Yayınlarından. Beyazıt, İstanbul. 1974. S: 1378.
25. Janes, A.J. : Proteinüria and hematuria in children. Diagnosis and assesment. Pediat. Clin. North Am. 23: 807, 1976.
26. Caires, G.F.Do. : Proteinüria; Nelson Textbook of Pediatrics, Ed. By Nelson, W.E., : Tenth Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Cilt 3. 1979. S: 1480.
27. Günalp, İ., : Proteinüri, Modern Üroloji (Semptomatoloji)-Tişhis - Tedavi). Yargıçoğlu Matbaası Yayınları, Ankara, 1975. S: 61.
28. Krupp, A.M., Sweet, J.N., Jawets, E., Biglieri, G.E., Roe, L.R., Camargo, A.C. : Urinalysis and Renal Function test. In Physician's Handbook 9th Edit. Lange Medical Publication, Los Altos, California, 1979. S: 134.
29. Kazancıgil, A. : Semptomlar ve sendromlar. İdrar hacmi ve itrahındaki anormallikler. Semptom-Tişhis-Tedavi-Güven Kitabevi Yayınları, Ankara. Cilt 2, 1981. S: 188.