

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. LALE SEVER

**0 – 2 YAŞ ARASI ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA METABOLİK DEĞERLENDİRME**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

DR. ONUR BAĞCI

İSTANBUL 2010

Tez çalışması Türk Pediatri Kurumu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Lale SEVER'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Nil ARISOY, Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU ve Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ'a,

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve tezimin oluşum sürecinde her zaman yol gösteren Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a,

Tezimin tüm aşamalarında destek olan TÜRK PEDIATRİ KURUMU'na,

Tez çalışmamda değerli zaman ve emekleri ile bana yardımcı olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D öğretim üyesi Doç. Dr. İbrahim ADALETLİ ve asistanı Dr. Yiğit ÖZPEYNİRCİ'ye,

Laboratuar çalışmalarımda yön gösteren ve değerli yardımlarıyla yanımda olan Doç. Dr. Mine KUÇUR, Biyo. Özlem BAĞLAMA ve Biyo. Serpil ERGİN'e,

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve emeğini esirgmeden çok değerli katkılarda bulunan Uzm. Dr. NUR CANPOLAT'a,

Asistanlığım boyunca yanımda olan ve tezimin hazırlanma sürecinde yardımcı olan arkadaşlarım Dr. Ayça KIYKIM, Dr. Ertuğrul KIYKIM, Dr. Sonay ALDIRMAZ, Dr. Mahmut ALDIRMAZ, Dr. Esra ÖZEK, Dr. İlker Kemal YÜCEL ve Ünsal BAYINDIR'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar	V
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	9
2.2 PATOGENEZ	10
2.3 ETİYOLOJİ	11
2.3.1 METABOLİK FAKTÖRLER	11
2.3.1.1 Hiperkalsüri	11
2.3.1.2 Hipositratüri	14
2.3.1.3 Hiperoksalüri	14
2.3.1.4 Hiperürikozüri	15
2.3.1.5 Sistinüri	16
2.3.2 ÜRİNER ENFEKSİYONLAR	16
2.3.3 ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	17
2.3.4 İLAÇ KULLANIMI	18
2.3.5 DİYET	18
2.3.6 DİĞER HASTALIKLAR	19
2.3.7 SÜT ÇOCUKLARINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Olgu Seçimi:	21
3.2 Sorgulama:	21

3.3 Görüntüleme yöntemleri:	21
3.4 Laboratuar Çalışmaları:	22
3.5 İstatistiksel değerlendirme:	22
4. BULGULAR	24
4.1 Klinik Bulgular	24
4.2 Laboratuar Bulguları	25
4.3 Ultrasonografik bulgular	26
4.4 Metabolik risk faktörleri	26
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
7. KAYNAKLAR	37
8. ÖZET	44
9. ABSTRACT	45

TABLÖLAR

Tablo 1: İdrar metabolitleri için kabul edilen referans değerler

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri

Tablo 3: Hastaların başvuru yakınmaları

Tablo 4: Taşların boyut ve lokalizasyonlara göre dağılımı

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun idrar metabolit düzeylerinin ortalamaları

Tablo 6: Çoklu metabolik bozuklukların dağılımı

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında metabolik bozuklukların dağılımı

KISALTMALAR

kr: Kreatinin

Ca: Kalsiyum

PTH: Parathormon

RTA: Renal tübüler asidoz

AGT: Alaninglioksalat aminotransferaz

ADH: Antidiüretik hormon

GFR: Glomerular filtration rate (glomeruler filtrasyon hızı)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda üriner sistem taşı hastalığı erişkinlere oranla daha az görülmesine karşın önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1). Hastalığın etiolojisinde üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem anomalileri, metabolik bozukluklar, ilaç kullanımı, altta yatan bazı sistemik hastalıklar ve beslenme özellikleri gibi birçok faktör yer almaktadır. Hastalığın sıklığı ve taş özellikleri, coğrafya ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak farklılık göstermektedir (2,3,4,5).

Daha önceki yıllarda Türkiye, Uzakdoğu ve Asya ile birlikte özellikle mesane taşları için endemik bir ülke olarak kabul edilmekteydi (6,7,8). Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışmada çocuklarda üst üriner sistem taşlarının baskın hale geldiği ve etiolojide metabolik bozukluklara daha sık rastlandığı görülmektedir (6,8,9,10).

Beslenme koşullarının gelişmesi ve üriner sistem enfeksiyonu kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak çocuklarda taş görülme sıklığı azalmıştır (2,6,11). Ancak ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak süt çocuklarında üriner sistem taş hastalığına daha sık rastlanmaktadır (12). Süt çocuklarında beslenme özellikleri ve metabolik değişimler büyük çocuklara oranla daha fazla farklılık göstermektedir. Özellikle idrar metabolitlerinin referans değerleri de bu yaş grubu için değişik kaynaklarda birbirinden farklıdır. Çocukluk çağı üriner sistem hastalığını konu alan birçok seride bu yaş grubunda hastalar bulunmasına karşın özellikle bu yaş grubuna yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır (12,13).

B1 prospektif çalışmanın amacı, 0-2 yaş arasında üriner sistem taş hastalığında rol oynayan metabolik faktörleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığının insidansı, taş bileşimi ve taş hastalığının kliniği dünyanın birçok bölgesinde farklılıklar göstermektedir (14,15). Bu farklılıklar iklim, beslenme özellikleri, genetik ve sosyoekonomik faktörlerle açıklanmaktadır (5,16). Gelişmekte olan ülkelerde alt üriner sistem taşları daha yaygın iken gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha sık görülmektedir (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukların üriner sistem taş hastalığından çoğunlukla metabolik bozukluklar sorumludur (14,16,18,19). İngiltere'de daha öncesinde taş hastalığının en sık sebebi üriner sistem enfeksiyonu iken son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik bozuklukların etiyolojide daha yaygın hale geldiği görülmüştür (20). Bu değişiklikler gelişmiş ülkelere giderek düzelen beslenme standartlarına bağlanmaktadır (14,21).

Çocukluk çağında üriner sistem taş hastalığı erişkinlere oranla daha nadirdir. Dünyanın çoğu bölgesinde epidemiyolojik veriler kesin değildir, ancak değişik serilerden alınan verilere göre çocukluk çağında prevalans %2-2,7 arasındadır (22,23).

Çocukluk çağında üriner sistem taş hastalığı sıklığı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye üriner sistem taş hastalığı açısından endemik ülkeler arasındadır. Ülkemizde üriner sistem taşlarına en sık Güney ve Güneydoğu bölgelerinde rastlanmaktadır (24). 1984 yılında yapılan bir çalışmada 14 yaş altındaki çocukların %17'sinde üriner sistem taşı görüldüğü bildirilmiştir (25). Remzi ve arkadaşları 1980 yılında okul çağı çocuklarında taş hastalığı insidansını %0,8 bulunmuşlardır (26). Cemil ve arkadaşlarının 2005 yılındaki araştırmalarında ise 6-17 yaş arasında üriner sistem taşı prevalansı %1,3 olarak bildirilmiştir (24).

Çocukluk çağında üriner sistem taş hastalığında erken çocukluk döneminde (özellikle 5 yaşın altında) prevalans daha yüksektir. Bu yükseklik bu yaş grubunda üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık görülmesine bağlanmaktadır. Taş insidansı

erkek çocuklarda kızlara göre iki kat fazladır, en sık görülme yaşı kızlarda 4 erkeklerde 3 olarak bildirilmiştir (20).

Süt çocukluğunda üriner sistem taş hastalığına ilişkin yayınlar oldukça kısıtlıdır, ancak çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı olgularının %20'sinin bu yaş grubunda olduğunu ileri süren yayınlar bulunmaktadır (13,27). Bu yaş grubunda taşların en sık nedenlerinin üriner sistem enfeksiyonları ve metabolik bozukluklar olduğu ileri sürülmektedir (13).

2.2 PATOGENEZ

Taş oluşumu için risk etmenleri metabolik bozukluklar, idrar yolu enfeksiyonları, üriner sistemin yapısal bozuklukları, altta yatan üriner sistem dışı hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, yetersiz sıvı alımı, sıcak iklim kuşağında yaşamak, ilaç kullanımı ve genetik faktörlerdir.

Üriner sistemde taş oluşumu için başlıca bozukluk idrarda kristalizasyonu engelleyen ve destekleyen faktörler arasındaki dengenin bozulmasıdır (28,29,30). Kristalizasyona neden olan başlıca maddeler kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit, sistin ve amonyumdur (16). Taş oluşumunu engelleyici maddeler arasında ise sitrat, difosfanat, magnezyum iyonları ve glikozaminoglikanlar sayılabilir (16,31). Taş oluşumu, kristal oluşumunu destekleyen faktörlerin konsantrasyonundaki artış ve/veya taş oluşumunu engelleyen maddelerin konsantrasyonlarındaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca idrar miktarındaki azalma, idrar akımında bozulma ve pH değişiklikleri de taş oluşumunda rol oynamaktadır (16,31).

Taş oluşumu için öncelikle idrar içerisinde taş oluşturan maddelerin doyma konsantrasyonuna ulaşması gerekmektedir. Bu noktadan sonra kristalizasyon başlar. Oluşan kristaller bir çekirdek görevi görerek maddenin kendi etrafında daha fazla kristal toplulukları halinde çökmesini kolaylaştırır, kristal toplulukları da birleşerek taş oluşturur. (28,29,30,32).

2.3 ETİYOLOJİ

2.3.1 METABOLİK FAKTÖRLER

Çocuklardaki üriner sistem taşı hastalığının patofizyolojisi son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Bu hastaların çoğunda altta yatan bir metabolik bozukluk saptanmaktadır, en sık görülen metabolik bozukluk hiperkalsiüridir (7,19). Son yıllara kadar hipositraturinin üriner sistem taş hastalığı için nadir bir risk faktörü olduğu düşünülmekte idi (33). Buna karşılık son yıllarda Avrupa ve Amerika'da yapılan birçok çalışmada hipositraturinin sık rastlanan metabolik risk faktörlerinden biri olduğu dikkati çekmeye başlamıştır (7,27,34,35). Ülkemizde de Tefekli ve arkadaşları üriner sistem taşı olan çocuklarda en sık metabolik bozukluğun hipositraturü olduğunu saptamışlardır (36). Hipokalsemi ve hipositraturiden sonra en sık rastlanan metabolik bozukluklar hiperoksalüri ve hiperürükozüridir. Hiperoksalüri ve hiperürükozüri sıklığı birçok çalışmada değişkenlik göstermektedir.

2.3.1.1 Hiperkalsiüri

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığına neden olan metabolik bozukluklardan en sık görüleni hiperkalsiüridir (20). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı etiyolojisinde metabolik bozuklukların yerini konu alan birçok çalışmada taşlı çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı %7-53 arasında verilmektedir (37,38). Sağlıklı çocuklarda da %5-10 oranında hiperkalsiüri bildirilmektedir (39). 2009 yılında Bursa bölgesinde yapılan 1 ay - 16 yaş arasındaki 614 çocuğu kapsayan çalışmada hiperkalsiüri sıklığı %4,7 olarak bulunmuştur (40).

Hiperkalsiüri, 24 saatlik idrarda 4 mg/kg'ın üzerinde kalsiyum atılımı olarak tanımlanır (41,42,43,44,45). Ancak özellikle küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplama güçlükleri nedeni ile tek bir idrar örneğinde kalsiyum (Ca) / kreatinin (kr) ölçümü ile belirlenen Ca/kr oranı da günlük uygulamada yaygın kullanılmaktadır. Çalışmalar bu iki ölçüm arasındaki korelasyonun güvenilir olduğunu göstermiştir. Spot idrarda Ca/kr ölçümü, hızlı, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeni ile özellikle çocuk hastalarda hiperkalsiürinin belirlenmesinde sık tercih edilen bir yöntemdir (41,43,46,47,48,49,50,51). Buna karşılık yaş, beslenme alışkanlıkları ve coğrafi

bölgelere göre değişen oranların saptanması ve çalışma gruplarındaki farklılıklar hiperkalsiüri tanısı için kesin üst sınırların belirlenmesinde zorluklara neden olmaktadır.

Genel olarak, erişkinlerde ve büyük çocuklarda idrar Ca/kr oranının 0,21'den büyük olması hiperkalsiüri olarak kabul edilmektedir. Bu oranın bir yaş altındaki çocuklarda daha yüksek olduğu bilinmektedir (37,41,52,53,54). Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda idrar Ca/kr için 95. persentil değerleri 0,7-0,86 mg/mg olarak saptanmıştır (49,50,51,55). Dönmez ve arkadaşlarının çalışmasında 95.persentil değerleri 0-6 ay için 0,57 mg/mg, 7-12 ay için 0,40 mg/mg olarak hesaplanmıştır (40). Prematüre yenidoğanlarda idrarda kalsiyum atılımının term yenidoğanlara kıyasla daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56,57).

İdrarda kalsiyum atılımı pek çok değişik faktörden etkilenmektedir. Birçok araştırmacıya göre farklı toplumlarda idrar kalsiyum atılım oranları farklıdır ve yaş, cinsiyet, beslenme, sıvı alımı, ırk ve iklim ile ilişkilidir (58). İdrarda kalsiyum atılımını düzenleyen en önemli faktörler D vitamini ve parathormon (PTH)' dur. Tiroid hormonları idrarda kalsiyum atılımını artırmaktadır (59,60). Kortikosteroidlerin idrarda kalsiyum atılımının artırdığı bilinmektedir (39). Katekolaminler, glukagon ve mineralokortikoidler de idrarda kalsiyum atılımını artıran faktörler arasındadır (60). Kalsiyumun böbreklerden filtre olan miktarı kalsiyum atılımı üzerine etkilidir. Hiperkalsemiye PTH baskılanarak kalsiyum geri emilimi azaltılır (59,60). Diyetle yüksek miktarda protein alımı, artmış asit üretimi ve atılımı nedeniyle idrarda kalsiyum atılımını artırmaktadır (38,59). Diyetle sodyum alımının kalsiyum atılımı üzerine etkisi azdır (42). Furosemid ve etakrinik asit kalsiyum atılımını artırırken tiazid grubu diüretikler kalsiyum atılımını azaltmaktadır (42,59,60).

Hiperkalsiüri, birincil (idiyopatik) ya da altta yatan hastalıklara bağlı olarak gelişebilen ikincil hiperkalsiüri şeklinde iki ana grup olarak sınıflandırılır. İkincil hiperkalsiüri normokalsemik ya da hiperkalsemik durumlarla birlikte görülebilir. Birincil hiperkalsiüri hiperkalseminin diğer bilinen nedenleri ya da hiperkalsemi olmaksızın idrarda kalsiyum atılımının artması olarak tanımlanmaktadır. Kalıtsal türleri iyi tanımlanmıştır ve olguların %40-60'ından sorumludur (61).

Çocuk çağı birincil hiperkalsiürilerinin %80-90'ı asemptomatik olmakla birlikte (41,62); en sık görülen klinik bulgu tekrarlayan hematüridir. Hematürinin nedeni kalsiyum oksalat kristallerinin üriner sistem epiteli üzerinde oluşturduğu hasardır, hematüriye proteinüri eşlik etmez. Diğer klinik bulgular alt üriner sistem enflamasyonuna bağlı olarak gelişen lomber ya da abdominal ağrı, sıkışma-dizüri sendromu, poliüri, polidipsi, idrar kaçırma ve piyüridir (62,63).

İkincil hiperkalsiüri normokalsemik ve hiperkalsemik olarak ikiye ayrılmaktadır. Çocukluk çağında en sık karşılaşılan ikincil hiperkalsiüri nedenleri immobilizasyon, diüretik tedavisi ve uzun süreli steroid kullanımıdır. Hiperkalsemik ikincil hiperkalsiüri en sık vitamin D intoksikasyonu ve fazla miktarda kalsiyum alımına bağlı olarak gelişmektedir (38,62,64). Hiperparatiroidi hiperkalsiüriye eğilimi artırmaktadır. Fosfat eksikliği de vitamin D sentezinde artırarak hiperkalsiüriye neden olabilir. Uzun süreli metabolik asidoz ise kemik rezorpsiyonuna yol açarak idrarla kalsiyum atılımını artırabilir. Distal renal tübüler asidozda (RTA) da hiperkalsiüri görülmektedir (39).

Hiperkalsiüri nedenleri:

1) Birincil hiperkalsiüri

2) İkincil hiperkalsiüri

- Hiperparatiroidizm
- D vitamini intoksikasyonu
- Diyetle yüksek kalsiyum alımı
- Hipertiroidi, hipotiroidi
- Hipofosfatazya
- İmmobilizasyon
- Malignite
- Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı
- Uzun süreli steroid kullanımı
- Distal RTA, Bartter send.
- Medüller sünger böbrek
- Kurşun zehirlenmesi

2.3.1.2 Hipositratüri

İdrardaki sitrat, taş oluşumunu önleyici maddelerden biridir. Sitrat, kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat nükleasyonunu inhibe eder (39). Yakın zamana kadar hipositratüri çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığının nadir görülen bir sebebi olarak kabul edilmekteydi (7,33), ancak son yıllarda hem ülkemizde hem de yurt dışında yapılan çalışmalarda hipositratürinin çocuklarda oldukça sık görülen bir metabolik bozukluk olduğu bildirilmektedir (7,33,65). Üriner sistem taş hastalığında hipositratürinin çocuklarda erişkinlere göre daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (65,66). Tekin ve arkadaşları kalsiyum taşı oluşturan çocuklarda üriner sitrat atılımını sağlıklı çocuklara göre anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır (65). Üriner sitrat konsantrasyonu birçok faktörden etkilenebilen bir durumdur. Distal RTA, kronik ishal, üriner sistem enfeksiyonu ve böbrek yetmezliğinde hipositratüri gösterilmiştir (65). Ayrıca herhangi bir nedene bağlı metabolik asidoz ve hipokalemi durumunda üriner sitrat atılımının geçici olarak azaldığı görülmüştür (39). İdrar yolu enfeksiyonu da hipositratüriye yol açan durumlardan biridir (39).

2.3.1.3 Hiperoksalüri

Hiperoksalüri, taş oluşumunda hiperkalsiüri ve hipositratüriye oranla daha nadir rastlanan bir risk faktörüdür. Üriner sistem taş hastalığı için değerlendirilen çocukların %1-20'sinde hiperoksalüri bildirilmektedir (67). Hiperoksalüri kalıtsal (primer) ve dış etkenlere bağlı (sekonder) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Sekonder hiperoksalüri oksalat içeriği yüksek gıdaların ve C vitamininin fazla tüketilmesi, piridoksinden fakir beslenilmesi sonucu ortaya çıkabilir (68). Gastrointestinal bozukluğa bağlı artmış oksalat emilimi enterik hiperoksalüri olarak adlandırılır. Yağ emilimindeki bozukluklar sonucu lümendeki artmış yağ içeriği kalsiyumu bağlar ve kalsiyumun diyetel oksalatı bağlamasını engelleyerek artmış oksalat emilimine yol açar (68). Enflamatuvar barsak hastalığı, pankreatit, kısa barsak sendromu gibi patolojilerde barsak permeabilitesinin artması sonucu sekonder hiperoksalüri görülebilir. Ayrıca renal tübüler asidoz, sarkoidoz, Shwachman sendromu ve kistik fibrozda da hiperoksalüri ortaya çıkabilir (14,33).

Primer hiperoksalüri tip I ve tip II olarak ikiye ayrılır. Tip I otozomal resesif geçişlidir ve alaninglioksalat aminotransferaz (AGT) enziminin eksikliği sonucu oluşur. Tip II daha nadir görülür ve glioksalat redüktaz enziminin eksikliğine bağlıdır. AGT eksikliği sonucunda idrarda oksalat konsantrasyonu artarak ürolitiazis ve nefrokalsinozise neden olur. Hastalık ilerledikçe sistemik oksalozis gelişir. Primer hiperoksalüride yoğun diyaliz ve transplantasyon gerekmektedir (14,33,39).

2.3.1.4 Hiperürikozüri

Ürik asit taşları çocuklarda ürolitiazisin %2-4'ünden sorumlu tutulmaktadır (68). Hiperürikozüri, ürik asit taşlarının oluşmasının yanı sıra kalsiyum oksalat-kalsiyum fosfat taşlarının oluşmasında da nüve görevi görebilir (68) İdiopatik hiperürikozüri sıklıkla ailesel ve asemptomatiktir (39). Bunun yanı sıra artmış endojen ürik asit oluşumuyla giden myeloproliferatif bozukluklar, Lesch-Nyhan sendromu, glikojen depo hastalığı tip I gibi metabolik bozukluklara bağlı sekonder hiperürikozüri görülmektedir (68). İdrar ürik asit/kr oranlarının süt çocukluğu döneminde yüksek olduğu ve yaş ilerledikçe düştüğü gösterilmiştir (68).

Proteinden yüksek diyet, ketojen diyet, dikumarol, askorbik asit, fenilbutazon, salisilat ve kistik fibrozda kullanılan pankreas türevi preparatlar hiperürikozüriye yol açabilir. Uygunsuz ADH sendromu ve diyabetin de hiperürikozüriye yol açtığı gösterilmiştir (39).

İdrar pH'sının düşük olması ürik asit çözülmesini zayıflatır ve çökelmeyi kolaylaştırır. Sistemik asidoz düşük idrar pH'sı ve hipositratüriye neden olarak ürik asit atılımı normal veya düşük olan kişilerde de ürik asit taşlarının oluşmasına yol açabilir. Bu nedenle ürik asit taşlarında tedavide idrarın alkalileştirilmesi, yüksek idrar akım hızını koruma ve pürinden kısıtlı diyet önerilmektedir (68).

2.3.1.5 Sistinüri

Sistinüri sistin ve diğer dibazik amino asitlerin (ornitin, lizin, arginin) artmış üriner atılımı ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur (68). Bu aminoasitler içinde sadece sistin çözünmez ve taş oluşumuna neden olur. Sistinürik hastaların %50 sinden fazlası hayatları boyunca sistin taşı geliştirir ve çoğunluğu bilateral yerleşimlidir (69). Taşlar herhangi bir yaşta oluşabilir, hastaların %80'inden fazlasında ilk iki dekad içinde ortaya çıkar. Böbreklerde taş oluşumu ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve sonrasında gelişen kronik böbrek yetmezliği hastalığın en önemli komplikasyonlarıdır (70).

Sistinüri tanısı için kullanılan testlerden biri idrar Na-nitroprussid tayinidir. Bu test niteliksel değerlendirmeye olanak tanır. Niceliksel değerlendirme için idrar sistin düzeyi tayini yapılır.

2.3.2 ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyon ile ilişkili taşlara günümüzde eskisine oranla daha nadir rastlanmaktadır. Çocukluk çağındaki hastaların yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır. Enfeksiyon taşları küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Enfeksiyon taşları magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ve karbonat apatit taşları olarak adlandırılır (68). Konjenital üriner sistem anomalisi olan küçük çocuklarda tekrarlayan ve dirençli idrar yolu enfeksiyonu strüvit taşlarına yol açmaktadır (71). Proteus, Staphylococcus, Klebsiella, Providencia, Pseudomonas, Enterobacter, Ureaplasma urealyticum ve bazı anaerob bakteriler üreaz üretir. İdrardaki ürenin yıkılması amonyum ve bikarbonat iyonlarının açığa çıkmasına ve idrar pH'sının artmasına neden olur. Bu ortamda magnezyum amonyum sülfat ve karbonat apatit kristalleri süpersatüre olarak çökelmektedir (16,72). Bu taşlar pelvikalisiyel sistemi tamamen doldurarak "geyik boynuzu" taşlarını oluştururlar; ciddi idrar yolu obstrüksiyonu, pyelonefrit ve ürosepsise yol açabilirler (68).

Bakteriler tarafından üreaz üretiminin yanı sıra üriner sistem enfeksiyonu altta yatan metabolik faktörleri de kötüleştirmektedir. Bir çalışmada enfeksiyon ilişkili taşı

olan hastaların %20-61'inde taş oluşumunu kolaylaştıran metabolik faktörlerin de olduğu gösterilmiştir. İdrar akımını yavaşlatan anatomik ve fonksiyonel nedenler de idrar akımının yavaşlamasına ve idrar yolu enfeksiyonuna neden olarak taşların oluşmasını kolaylaştırmaktadır (18,39).

Enfeksiyon taşlarında idrar yolunu sterilize etmek için taşın cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir. Geyik boynuzu taşları mutlaka çıkarılmalıdır ve nefrektomi gerektirebilirler. Erişkinlerde kullanılan bir üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit'in çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır (68).

2.3.3 ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

Üriner sistemin yapısal ve fonksiyonel anomalileri idrar stazına yol açarak hem staz hem de enfeksiyon taşlarının oluşmasına zemin hazırlarlar. Bu anomaliler ile taş oluşumu %30 oranında birliktelik göstermektedir (10). Üreteropelvik bileşke darlığı, primer megaüreter, medüller sünger böbrek, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, divertiküller, posterior üretral valv gibi birçok anomali üriner sistem taşı ile ilişkilendirilmiştir. Medüller sünger böbrek ve polikistik böbrek hastalığında tübüler ektazi ve kist oluşumunun neden olduğu idrar stazıyla birlikte metabolik bozukluklar da taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Barsak mukozası kullanılarak enterosistoplasti geçirmiş hastaların %16-50'sinde mesane taşı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda idrar stazı, barsak mukozasındaki bakterilerin varlığı ve alkali idrar pH'sı taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (39).

Üriner sistem anomaliyle birlikte taş hastalığı olan çocukların %66-80'inde aynı zamanda altta yatan metabolik bozukluk mevcuttur (39). Tekin ve arkadaşları üreteropelvik bileşke darlığı ve ürolitiazisi olan çocuklarla, herhangi bir üriner anomali olmadan kalsiyum taşı geliştiren çocuklar arasında benzer oranda hipositratüri ve hiperoksalüri saptamışlardır (65). Bu hastalarda onarıma rağmen tekrarlayıcı taşlar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Bu nedenle üriner sistem anomali olan ve üriner sistem taşı saptanan hastalarda da mutlaka metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

2.3.4 İLAÇ KULLANIMI

Klinikte kullanılan birçok ilaç değişik mekanizmalarla üriner sistem taşı oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Asetozolamid, amfoterisin B, kortikosteroidler, loop diüretikleri, teofilin gibi ilaçlar idrardaki kalsiyum atılımını arttırarak taş oluşumunu kolaylaştırır. Kalsiyum destekleri ve vitamin D kullanımı hiperkalsemik hiperkalsiüriye neden olabilmektedir (39,68). Allopürinol ksantin taşlarına neden olabilir. Fazla miktarda C vitamini kullanımının oksalat taşlarına neden olduğu gösterilmiştir (68).

Birçok ilaç idrar yollarında çökerek taş oluşturabilir. Bu ilaçlar arasında indanavir, seftriakson, sülfanomidler, ampisilin, amoksisilin, triamteren bulunmaktadır (39).

2.3.5 DİYET

Taş oluşumu açısından diyetle ilgili en önemli unsurlardan biri yeterli sıvı alımıdır. Yeterli sıvı alımı, yeterli idrar miktarı ve akımı oluşturarak hem taş oluşturan maddelerin konsantrasyonunun azaltılması hem de çökelmeyi önlemesi açısından önemlidir. Bir çalışmada idiopatik kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda sıvı alımı sağlam gruba ve hiperkalsiüriye gruba oranla düşük bulunmuştur (74).

Diyetle alınan yüksek kalsiyum, oksalat ve pürin, taş oluşumuna yardımcı faktörlerdir (74). Süt çocuklarında formül mama kullanımının taş oluşumuna etkisi üzerinde yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Hayvansal protein ağırlıklı beslenen bireylerde idrarda ürik asit, kalsiyum ve oksalat atılımının arttığı ve idrarda sitrat atılımının azaldığı görülmüştür. Sodyum ve kalsiyumdan zengin diyetin hiperkalsiüriye yol açabileceği bilinmektedir (39).

Medikal tedaviye yanıtız epilepsi hastalarında denenen ketojenik diyetler taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu hastalarda %25 gibi yüksek bir oranda üriner sistem taşı görülebilmektedir. Bu hastaların çoğunda ürik asit atılımı normal olmasına rağmen idrar miktarının görece azlığı ve düşük idrar pH'sı taş oluşumuna zemin hazırlamaktadır (39).

Askorbik asit vücutta oksalata dönüşerek atıldığı için yüksek miktarda alımı hiperoksalüriye yol açarak taş oluşumuna neden olabilir (75).

2.3.6 DİĞER HASTALIKLAR

Üriner sistemde taş oluşumuna zemin hazırlayan böbrek ya da böbrek dışı hastalıklar mevcuttur. Bu hastalıklarda idrarda taş oluşumunu indükleyen maddelerin artması, inhibitör maddelerin azalması ya da her iki durum birlikte görülebilir.

Distal RTA, nefrolitiazis ya da nefrokalsinozun görüldüğü önemli bir hastalık grubudur. Distal RTA'da hipositratri ve hiperkalsiüri birlikte görülmektedir (39). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hipositratriye bağlı olarak hastaların %20-36'sında üriner sistem taş hastalığı görülmektedir. İnce bazal membran nefropatisinde hiperkalsiüri ve hiperürikozüri ortaya çıkmaktadır (39).

Primer hiperparatiroidi, hipotiroidizm, Cushing sendromu, D vitamini intoksikasyonu ve osteolizle giden malign hastalıklarda hiperkalsemik hiperkalsiüriye bağlı ürolithiazis görülmektedir (76,77).

Primer hiperoksalürinin yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreatit, kistik fibroz ve geniş bağırsak rezeksiyonlarında hiperoksalüriye bağlı taşlar oluşabilir. Lesch-Nyhan sendromu, lösemi lenfoma gibi myeloproliferatif hastalıklarda hiperürikozüri taş oluşumuna neden olmaktadır (76,77).

2.3.7 SÜT ÇOCUKLARINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Süt çocuklarında büyük çocuklardan farklı üriner sistem taş hastalığı semptomları nonspesifiktir. Son yıllarda üriner sistem taşı hastalığı konusundaki bilincin artması ve özellikle ultrasonografinin yaygın kullanımının da etkisiyle çocuklarda üriner sistem taşları daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde üriner sistem taş hastalığı çocukluk çağı taş hastalarının %20'sini oluşturmasına karşın bu yaş grubuna yönelik araştırmalar kısıtlıdır (12,13).

Süt çocuklarında üriner sistem taşı hastalığı etiolojisinde enfeksiyon ve metabolik nedenlerin ön sırada yer aldığı bildirilmiştir (13). Metabolik nedenlere bağlı taş hastalığı tekrarlama eğilimindedir ve ciddi morbiditeye yol açabilir. Bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan olguların etiolojisinde %4,5 oranında taş hastalığı saptanmıştır (78). Bu nedenle üriner sistem taş hastalığında erken tanı, etiolojinin belirlenmesi, tedavi ve rekürrenslerin önlenmesi önem kazanmaktadır.

Prematüre bebeklerde üriner sistem taşı ve nefrokalsinozis sağlıklı term bebeklere oranla daha sık görülmektedir. 1500 gr'ın altında ve 32. Gestasyon haftasından önce doğan bebeklerle yapılan çalışmalarda olguların %16-64'ünde renal kalsifikasyonlar saptanmıştır. Renal kalsifikasyonların daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, furosemid ve steroid kullananlarda, uzun süre mekanik ventilasyonda kalan ve uzun süre parenteral beslenen bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi:

Bu çalışmaya Nisan 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Çocuk Nefroloji Polikliniği ve Genel Çocuk Polikliniğine başvuran üriner sistem taş hastalığı tanısı alan 0-2 yaş grubunda 30 hasta alındı. Aynı yaş grubunda üriner sistem taşı ya da başka herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlam çocuk kontrol grubu olarak seçildi.

3.2 Sorgulama:

Olgular gestasyon haftası, yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde anne sütünün yanı sıra formül mama ve su tüketimi, ailede üriner taş hastalığı öyküsü, ilaç kullanımı açısından sorgulandı. 36. gestasyon haftası ve daha erken doğmuş olgular prematür olarak değerlendirildi.

3.3 Görüntüleme yöntemleri:

Tüm olgulara üriner sistem anomalisi varlığını araştırmak ve taş hastalığı olan olgulara taş lokalizasyonunu belirlemek amacıyla üriner ultrasonografi çekildi. Ultrasonografi, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D Pediatrik Radyoloji bölümünde Siemens Sonoline 60S cihazı kullanılarak hastaların kliniği ile ilgili bilgi sahibi olmayan iki radyolog tarafından yapıldı. Taş boyutları, lokalizasyonları ve eşlik eden üriner sistem anomalileri kaydedildi. Hafif pelvikaliyektazi (pelvis AP çapı < 7 mm) ve ekstrarenal pelvis bulguları taş oluşumu açısından risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Taşlar, büyüklüklerine, lokalizasyonlarına ve sayılarına göre değerlendirildi. Üç mm'den küçük taşlar mikrokalkül, üç mm'den büyük olanlar makrokalkül olarak tanımlandı. Kaliks, pelvis ve üreter yerleşimli taşlar üst sistem taşı, mesane taşları alt sistem taşı olarak sınıflandı.

3.4 Laboratuvar Çalışmaları:

Tüm olguların serum üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfat (otoanalizör – Abbott Architect) değerleri ve kan gazı analizleri (ABL800 Basic – RADIOMETER) yapıldı. İdrar örnekleri alınarak tam idrar tahlili (Urised – LabUMat), idrar kültürü, Na-nitroprussit testi, spot idrarda kalsiyum, ürik asit, kreatinin (otoanalizör – Abbott Architect), sitrat (U.V tayini - BEN Biochemical Enterprise) ve oksalat (kolorimetrik saptama – BEN Biochemical Enterprise) düzeyleri çalışıldı. İdrar sedimentinde alanda beşten fazla eritrosit olması hematüri, beşten fazla lökosit olması piyüri kabul edildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için kültür üremesi esas alındı. İdrar metabolitleri için kabul edilen normal değerler Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1: İdrar metabolitleri için kabul edilen referans değerler (39).

Hiperkalsüri	
0-6 ay	> 0.8 mg/mg kr
7-12 ay	> 0.6 mg/mg kr
>12 ay	> 0.2 mg/mg kr
Hipositratüri	< 400 mg/g kr
Hiperoksalüri	
<12 ay	> 0.26 mg/mg kr
≥12 ay	> 0.12 mg/mg kr
Hiperürikozüri	> 0.53 mg/dl GFR

3.5 İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmanın istatistiksel verileri Windows için SPSS 15.0 programında hesaplandı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımlı niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t test, normal dağılımlı olmayan niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin

karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher's Exact Ki-Kare testleri kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Demografik Veriler: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 3-22 ay, sağlıklı kontrol grubundaki çocukların yaşları ise 3-21 ay arasında değişmekteydi. Erkek / kız oranı taşlı hastalarda 1,7:1, sağlıklı kontrol grubunda 1,3:1 idi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri

	<i>Hasta</i> (n=30)	<i>Kontrol</i> (n=30)	<i>p</i>
Yaş (ay)	11,13±5,35	11,33±5,33	0,97
Cinsiyet (E/ K)	19/11	17/13	0,59

Prematürite: Hasta grupta 3 (%10), sağlam grupta ise 4 olguda (%13,3) prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Bu olguların 3’ünde (hasta=1, sağlıklı kontrol=2) yenidoğan yoğun bakımda kalma öyküsü vardı. Prematürelilik yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Ailede Üriner Sistem Taş Hastalığı Öyküsü: Hasta grubundaki çocukların %46,6’sında (n=14) ailede birinci ya da ikinci derece akrabalarda üriner sistem taş hastalığı öyküsü mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubundaki pozitif aile öyküsü oranı ise %10 (n=3) idi. Pozitif aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).

Beslenme Özellikleri: Tüm olgular ilk 6 ay için süresince anne sütü ve ek formül mama ve su tüketimi açısından değerlendirildi. Hastaların %40’ı (n=12), sağlıklı kontrollerin ise %53’ü (n=16) ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmişlerdi. Hasta grupta 16 (%53), kontrol grubunda ise 12 (%40) olguda anne sütü ile birlikte formül mama ile beslenme öyküsü mevcuttu. Her iki grupta da 2’şer olgu (%6,7) sadece formül mama ile

beslenmişti. İlk 6 aylık dönemde su kullanımı hasta grupta 9 (%30) olguda, kontrol grubunda 8 (%33) olguda vardı. Gruplar arasında formül mama kullanımı ya da su tüketimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Başvuru Yakınmaları: Hastaların başvuru yakınmaları Tablo 3’de özetlendi. Hastaların büyük çoğunluğu diğer sağlık kuruluşlarından üriner sistem taşı saptanıp bize yönlendirilmiş olduğundan, ilk başvuru yakınmaları esas alınarak klinik değerlendirme yapıldı.

Tablo 3: Hastaların başvuru yakınmaları

<i>Başvuru Yakınması</i>	<i>n (%)</i>
Huzursuzluk	12 (%40)
Kusma	5 (%16.6)
Karın ağrısı	1 (%3.3)
Hematüri	2 (%6.7)
İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü	5 (%16.6)
Asemptomatik	5 (%16.6)

4.2 Laboratuvar Bulguları

İdrar İncelemeleri: Tüm olguların idrar sedimentleri değerlendirildi. Hasta grubundaki 30 olgunun 9’unda (%30) idrar sedimentinde özellik saptandı. Bu 9 olgunun 2’sinde (%6,6) piyüri, 3’ünde (%10) mikroskopik hematüri ve 2’sinde (%6,6) piyüri + hematüri mevcuttu. Makroskopik hematürisi olan 2 olgu saptandı. Üriner sistem enfeksiyonu için idrar kültürü ile değerlendirilen hastaların 3’ünün idrar kültüründe anlamlı üreme saptandı. 2 olguda *E.coli*, 1 olguda *Klebsiella spp.* üredi. Kontrol grubundaki olguların 3’ünde (%10) mikroskopik hematüri mevcuttu. Sadece 1 olguda (%3.3) anlamlı *E.coli* üremesi saptandı. İki grupta da üreaz üreten bakteri üremesi saptanmadı.

Kan Biyokimyası: Çalışmaya alınan tüm olguların üre ve kreatinin değerleri yaşa göre normal sınırlardaydı. Elektrolit dengesizliği saptanmadı. Kan gazı incelemesinde bozukluk olan olgu yoktu.

4.3 Ultrasonografik bulgular

Hastaların 3'ünde (%10) üriner sistem anomalisi saptandı. Bir olguda çift taraflı hidroüreteronefroz, bir olguda tek tarafta çift sistem ve bir (%3.3) olguda tek taraflı hidronefroz (üreteropelvik bileşke darlığı) vardı. Kontrol grubunda yalnızca bir olguda tek taraflı hipoplazi mevcuttu.

Hasta grubundaki olguların ultrasonografi ile değerlendirilmesi sonucu 30 hastada toplam 59 üriner sistem taşı saptandı. Hastaların %46,6'sında (n=14) tek bir taş saptanırken %53,4'ünde çok sayıda taş vardı. Bunların 8'inde taşlar bilateral idi. Toplam 59 taşın 22'si (% 37,2) mikrokalkül, 37'si ise (%62,8) makrokalküldü. Taşların boyut ve lokalizasyonlarına göre dağılımlar Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4: Taşların boyut ve lokalizasyonlara göre dağılımı

	<3 mm	>3 mm	<i>Toplam</i>
Pelvis (n, %)	12 (%20)	25 (%42)	37 (%63)
Kaliks (n, %)	7 (%12)	8 (%14)	15 (%25)
Üreter (n, %)	2 (%3)	2 (%3)	4 (%7)
Mesane (n, %)	1 (%2)	2 (%3)	3 (%5)

4.4 Metabolik risk faktörleri

Hasta ve kontrol grubunun idrar Ca/kr, sitrat/kr, oksalat/kr ve ürik asit/GFR değerlerinin ortalamaları Tablo 5'te verildi. Gruplar arasında bu parametrelerin hiçbiri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun idrar metabolit düzeylerinin ortalamaları

	Hasta n=30	Kontrol n=30	p
İdrar Ca/kr (mg/mg kr) (ort±SD)			
0-6 ay	0,74±0,25	0,57 ± 0,06	0,66
7-12 ay	0,49±0,23	0,40 ± 0,16	0,23
>12 ay	0,24±0,17	0,16 ± 0,10	0,27
İdrar sitrat/kr (mg/g kr) (ort±SD)	456 ± 127	498 ± 78	0,28
İdrar oksalat/cre (mg/mg kr) (ort±SD)			
≤ 12 ay	0,14±0,05	0,11±0,03	0,10
> 12 ay	0,11±0,04	0,10±0,03	0,85
İdrar ürik asit (mg/dl GFR) (ort±SD)	0,37±0,12	0,37±0,10	0,75

Klasik kitapta gösterilen referans değerlerine göre (Tablo 1) hastaların %73'sinde (n=22) en az bir metabolik bir risk faktörü saptanırken 5'inde (%16,6) birden fazla metabolik bozukluk vardı. Bunların dağılımı Tablo 6'da gösterildi. 8 hastada ise (%27) hiçbir metabolik bozukluk bulunmadı.

Hasta grubundaki olgularda en sık metabolik bozukluk hiperkalsiüri (%37) idi. Bunu hipositratüri (%30) ve hiperoksalüri izlemekteydi. Hasta ve kontrol gruplarında bulunan metabolik bozukluklar Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6: Çoklu metabolik bozuklukların dağılımı

Çoklu Metabolik Bozukluklar	n
Hiperkalsiüri + Hipositratüri	2
Hiperkalsiüri + Hiperürükozüri	1
Hiperürükozüri + Hiperoksalüri	1
Hiperkalsiüri + Hipositratüri + Hiperoksalüri	1
Toplam	5

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında metabolik bozuklukların dağılımı

	HASTA n=30	KONTROL n=30	p
Hiperkalsiüri (n,%)	11 (%36,6)	3 (%10)	0,015
Hipositratüri (n,%)	9 (%30)	2 (%6,7)	0,020
Hiperoksalüri (n,%)	4 (%13,3)	2 (%6,7)	0,330
Hiperürükozüri (n,%)	3 (%10)	1 (%3,3)	0,612
Sistinüri	1 (%3,3)	0	

Hasta ve kontrol grupları arasında sadece hiperkalsiüri ve hipositratüri sıklığı anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,015$, $p=0,020$).

5. TARTIŞMA

Türkiye üriner sistem taş hastalığı açısından endemik bölgeler arasında gösterilmektedir (6,7,8). Epidemiyolojik çalışmalarda ülkemizdeki insidans çocuklar için %0,8-%1,3 arasında değişmektedir (24,26). Çocukluk çağı kronik böbrek hastalıklarının %4,5'inin taş hastalığına bağlı olduğu (78) düşünülecek olursa çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı önemini korumaktadır.

Üriner sistem taş hastalıklı olgular için, amaç hastalığı mümkün olduğunca erken tanımak, tedavi etmek ve tekrarları önlemek olmalıdır. Ne var ki taş oluşumunun ne kadar erken dönemde başladığına dair kesin veriler bulunmamaktadır (12). Ancak üriner sistem taş hastalığı tanısına hayatın erken dönemlerinde giderek daha fazla rastlanmaktadır. Güven ve arkadaşları bu durumu taş hastalığı olgusunun eskisine oranla daha çok bilinmesine ve ultrasonografi gibi teknik gelişmelerin daha yaygın kullanımına bağlamışlardır (12).

Doğumda renal fonksiyonların tam olarak gelişmediği ve özellikle yaşamın ilk aylarında hızlı bir değişim gösterdiği bilinmektedir. Birçok çalışmada bir yaşın altında üriner sistem taş hastalığına rastlanmış olmasına rağmen bu çalışmalarda bu yaş grubu ayrı bir başlık olarak ele alınmamıştır. Literatürde de, özellikle bu yaş grubunda taş hastalığını inceleyen çalışma son derece azdır (12).

Çalışmamızda hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 11.13 ± 5.35 aydır. Bu yaş ortalaması ülkemizde daha önce yapılmış birçok çalışmaya göre düşüktür. Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığını irdeleyen çalışmalardaki serilerde 2 yaş altı çocuklar da bulunmakla birlikte, bu yaş grubuna ait veriler ayrıca ele alınmamıştır (8,9,79,80,81). Özellikle süt çocukluğu dönemindeki üriner sistem taş hastalığını inceleyen araştırmalar ise çok kısıtlı sayıdadır (12). Çalışmamız sadece 2 yaş ve altı üriner sistem taş hastalıklı çocukları prospektif olarak ele aldığından, diğer taş hastalıklı çocuk serilerinden ayrılmaktadır.

Pek çok çalışma çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığına erkek çocuklarda daha sık rastlandığını göstermiştir (7,8,11,79,80). Ancak Ece ve arkadaşlarının 2000 yılında

yaptıkları araştırmada kız/erkek oranı 1,8:1 bulunmuştur (9). Bu sonuç kız çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığının daha fazla olması ile açıklanmıştır. 2008 yılında Dursun ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada da kız/erkek oranı 1,1:1 bulunmuş, bu durum hiperkalsiüri ve hiperurikoürinin kızlarda daha sık görülmesine bağlanmıştır (81). Çalışmamızda riner sistem taş hastalığı erkeklerde daha sıklı (1,7:1). Bu bulgu genel literatür bilgisine benzer şekildedir.

Aile öyküsüne üriner sistem taş hastalığında sıklıkla rastlanır. Bu sıklık birçok metabolik bozukluğun ailesel geçişli olmasına bağlanabilir (6,14). Türkiye’de yapılan çalışmalarda pozitif aile öyküsü oranı %12 - %54 arasında değişmektedir (8,65,79). Arjantin’de %79, İtalya’da % 69-78, İngiltere’de %33 oranları bildirilmiştir (7,82,83). Ülkemizde yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda aile öyküsüne %50-%68 oranında rastlanmıştır (11,80). Güven ve arkadaşları, bir yaş altı hastalarda aile öyküsünü %60 olarak saptamışlardır (12). Çalışmamızda hasta grubunda pozitif aile öyküsü %47 oranında bulundu. Bu sonuç ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Çocukluk ağı üriner sistem hastalığında başvuru yakınmaları çeşitlidir. Üriner sistem taşı olan çocuklarla ilgili birçok seride karın ağrısı, hematüri ve dizüri en sık rastlanan başvuru yakınmalarıdır (9,79,81). Ancak bu serilerde süt çocukları ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda en sık rastlanan başvuru yakınması huzursuzluktu (%40). Aynı zamanda yine büyük çocuklardan farklı olarak hastaların 5’i (%17) asemptomatikti. Güven ve arkadaşlarının çalışmasında da bir yaş altı çocuklarda huzursuzluk en sık görülen yakınmalardan biri olarak saptanmıştır (12). Bu oranlar süt çocuklarında üriner sistem taşı hastalığının nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Prematüre ve düşük doğum ağrılıklı bebeklerde üriner sistem taşı oluşumu üzerine çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu hasta grubunda nefrokalsinoz riskinin arttığı bilinmektedir (84). Nefrokalsinoz riski özellikle 1500 gr’ın altında doğan bebeklerde daha fazladır (85,86). Son yıllarda yapılan çalışmalarda 32 GH’ından önce ya da 1500 gr’ın altında doğan çocuklarda nefrokalsinoz prevalansının %7-41 arasında değiştiği bildirilmiştir (87). Bu yüksek oranın prematür bebeklerde taş oluşumunu

önleyici ve destekleyici faktörlerin dengesizliğinden ileri geldiği savunulmaktadır (87). Bizim çalışmamızda nefrokalsinozlu hasta yoktu. Buna karşılık taşlı hasta grubunda 4, kontrol grubunda ise 3 prematüre doğumlu olgu vardı. Hasta ve kontrol grubumuz prematüre doğumlu olgu sayısı açısından benzerlik göstermekle birlikte olgu sayısı taş oluşumunda prematüreliliğin bir risk faktörü olarak belirlenmesi için yeterli değildi.

Yaşamın ilk 6 ayındaki beslenme ve taş oluşumu ilişkisi ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. Hoppe ve arkadaşları anne sütünün fosfordan fakir olduğunu ve bunun idrarda amonyum atılımını artırdığını bildirmişlerdir (88). Yine aynı çalışmada formül mamaların kalsiyum ve fosfordan zengin olduğu, anne sütünün sitrat içeriğinin formül mamalardan düşük olduğu ve her ikisinin de oksalat içeriğinin yüksek olduğu belirtilmiştir (88). Campfield ve arkadaşları formül mama ile beslenen çocuklarda idrarda oksalat atılımının anne sütü alanlar göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (89). Bu çalışmalarda hastalar taş oluşumu açısından incelenmemişlerdir. Çalışmamızda anne sütü ya da formül mama ile beslenme açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı. Olgularımız arasında sadece formül mama ile beslenenlerin sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir. Süt çocuklarında beslenme özellikleri ile üriner sistem taş hastalığı ilişkisini irdeleyebilmek için çok daha geniş serilere gereksinim vardır.

Türkiye, özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi mesane taşları açısından endemik bölgeler arasında sayılmaktadır (6,7,8). Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde ise üst üriner sistem taşlarına daha sık rastlanmaktadır (9). Ancak gelişmekte olan ülkelerde de değişen beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak üst üriner sistem taşları ağırlık kazanmaktadır (6). Ülkemizde yapılan ve tüm çocukluk çağı hastalarını konu alan çalışmalarda da alt üriner sistem taş sıklığının giderek azaldığı görülmektedir. 1961 yılındaki bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında mesane taşları saptanmışken (90), 1982-1989 yılları arasında Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada üriner sistem taşlarının %65' inin üst üriner sistem yerleşimli olduğu gösterilmiştir (27). 2000 yılında yayımlanan, Dicle Üniversite'sinde yürütülen ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi çocuklarını tarayan bir çalışmada da üst üriner sistem taşlarının oranı %65 saptanmıştır (9). 2009 yılında Alpay ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada ise retrospektif olarak incelenen 162 taşlı çocuğun sadece %2'sinde mesane taşına rastlanmıştır (11).

Ertan ve arkadaşlarının 2004-2010 yılları arasında Türkiye'nin batı bölgesindeki çocukları ele aldıkları araştırmada taşların %93'ü üst üriner sistem yerleşimli olarak bulunmuştur (80). Akdeniz Üniversitesi'nden Güven ve arkadaşları, 2000-2006 yılları arasında 0-1 yaş arasındaki 50 üriner sistem taşı hastalığı olan hastayı incelemiş ve hiç mesane taşına rastlamamışlardır (12). Çalışmamızdaki hastaların taşları %95 oranında üst üriner sistemde yerleşmişti. Bu sonuç son yıllardaki literatür verileri ile uyumludur ve çocuklarda üst üriner sistem taşlarının giderek daha baskın hale geldiği görüşünü desteklemektedir. Bu değişim ülkemizde beslenme koşullarının gelişmesi ve üriner sistem enfeksiyonlarını kontrolünün iyileşmesiyle ilgili olabilir.

Çalışmamızda 16 hastada (%53) birden çok taş saptanmıştır. Değişik çocuk serilerinde multipl taş görülme oranı %6-39 arasında değişmektedir (6,8,26,27). Çalışmamızda saptanan oran literatürde saptanan oranlardan yüksektir. Çoklu taş saptanan hastaların 8'i bilateral taşı olan hastalardır. Bilateral taş varlığı oranları farklı serilerde %18-%60 arasında değişmektedir (1,8,12,79,81,82). Ülkemizde Güven ve arkadaşlarının 0-1 yaş arası çocuklarda yaptığı incelemede bilateral taş görülme oranı %60 bulunmuştur (12), buna karşın Ertan ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada bu oran %22'dir (80). Çalışmamızda bilateral taş görülme oranı %27 saptanmıştır ve bu oran literatürde saptanan oranlarla uyumludur.

Üriner sistem enfeksiyonu, çocukluk çağı taş hastalığında önemli bir etiyolojik faktör olarak öne sürülmüştür (20). Üreaz üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon, taş oluşumuna doğrudan yol açmaktadır. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarının metabolik değişikliklere neden olduğu ve altta yatan metabolik bozuklukları kötüleştirdiği bilinmektedir (18). Çocukluk çağı taş hastalığı olgu serilerinde üriner enfeksiyon varlığı oranları farklılık göstermektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışma sonucunda üriner sistem enfeksiyonuna bağlı taş görülme sıklığının giderek azaldığı bildirilmiştir (20). Ülkemizde 1984-2003 yılları arasında yayımlanan çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı ile üriner sistem enfeksiyon birlikteliği %20-70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8,9,26,81). Son yıllarda yayımlanan Alpay ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada üriner sistem taş hastalıklı çocuklarda enfeksiyon oranı %54'tür (11). Güven ve arkadaşlarının 1 yaş ve altındaki hastalarında ise bu oran %16 bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda hasta grubunda 4 olguda piyüri mevcuttu ve 3 olguda kültür

üremesi saptanmıştı. Taşlı çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu oranı %10 olarak hesaplandı. Ancak üreyen bakterilerden hiçbiri üreaz üreten bakteriler değildi. Bu bulgular süt çocukluğu döneminde üriner sistem enfeksiyonu ve taş hastalığı birlikteliğine büyük çocuklara göre daha az rastlandığını göstermekte ve üriner sistem enfeksiyonlarının süt çocuklarında üriner sistem taş hastalığı etiolojisinde önemli bir etken olmadığını düşündürmektedir.

Özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı etiolojisinde metabolik bozuklukların en sık karşılaşılan faktörler olduğu görülmektedir (10). Ülkemizde de son yıllarda yapılan birçok araştırmada metabolik bozukluklar pediatrik üriner sistem taşı hastalığı etiolojisinde ilk sırada gelmektedir (9,11,81).

Araştırmamızda idrarda incelenen metabolik parametrelerin (Ca/kr, sitrat/kr, oksalat/kr, ürik asit/GFR) hiçbirinin ortalama düzeyleri taşlı hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı bulunmadı. Bu bulgu idrar Ca/kr oranlarının ve sitrat düzeylerinin bu yaş grubundaki normal çocuklarda geniş bir değişkenlik göstermesi ile açıklanabilir. Buna karşılık literatürde pek çok çalışmada verilen klasik referans değerlerine göre sınıflandırma yapıldığından taşlı çocuklarda hiperkalsiüri ve hipositratüri olanların oranları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Hiperkalsiüri, çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığında en sık görülen metabolik bozukluk olarak öne sürülmektedir (16,20). Dünyanın çeşitli bölgelerinde üriner sistem taş hastalıklı çocuklarla çalışmalarda %40-78 arasında değişen hiperkalsiüri sıklıklarına rastlanmıştır (7,91). Ülkemizde Alpay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taşlı çocuklarda %34 oranında hiperkalsiüri saptanmış ve hiperkalsiüri en sık rastlanan metabolik bozukluk olarak bildirilmiştir (11). Ertan ve arkadaşları ise tüm taşlı çocuk olgularını göz önüne aldıklarında hipositratüriyi en sık karşılaşılan metabolik risk faktörü olarak belirlemişler ancak 12 aydan küçük çocuklarda hiperkalsiüriyi daha sık saptanmışlardır (80). Güven ve arkadaşlarının araştırmasında da bir yaş altı taşlı çocuklarda hiperkalsiüri en sık rastlanılan (9/47 hasta) metabolik bozukluktur (12). Çalışmamızda taşlı hastalarda %33 oranında hiperkalsiüri saptandı, sağlıklı kontrol grubunda da %10 oranında hiperkalsiüri mevcuttu. Sağlıklı

kontrol grubundaki hiperkalsiüri oranı taşlı hastalara göre anlamlı ölçüde düşüktür. Bulgularımız hiperkalsiürinin çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığında önemli ve en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı konusunda pek çok araştırması olan Stapleton ve arkadaşlarının hipositraturinin nadir bir metabolik bozukluk olduğunu bildirmelerine karşın, Spivacow ve arkadaşları taşlı çocuklarda %38 arası oranında hipositraturü saptamışlardır (7,33). Ülkemizden Erbağcı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 ay-15 yaşları arasındaki taşlı çocuklarda hipositraturü en sık karşılaşılan metabolik bozukluk olarak belirlenmiştir (8). Tefekli ve arkadaşları da taşlı çocuklarda %60 oranında hipositraturü saptamışlardır (36). Güven ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında 27 taşlı çocuğun sadece dördünde (%15) hipositraturüye rastlamışlardır (12). Çalışmamızda taşlı çocuklarda hipositraturü ikinci sıklıkta (%30) görülen metabolik bozukluktu ve taşlı çocuklarda hipositraturili olguların oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksekti. Ancak taşlı ve sağlıklı süt çocuklarının ortalama idrar sitrat/kr düzeyleri farklı bulunmadı. Buna karşılık yakın zamanda yapılan bir araştırmada tüm çocukluk döneminde üriner sistem taş hastalığı olanların idrarda sitrat atılımı sağlıklı çocuklara göre düşük bulunmuştur (92). Bu çelişkili bulgular süt çocukluğu döneminde idrarla sitrat atılımının değişkenliği ile açıklanabilir.

Yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda taşlı çocuk hastalarda %9-27 arasında değişen oranlarda hiperoksalüri bildirilmiştir (7,11,12). Araştırmamızda da taşlı süt çocuklarında hiperoksalüri %13 (4/30) oranında saptandı. Ancak sağlıklı kontrol grubunda da 30 olgunun 2'sinde (%6,7) hiperoksalüri mevcuttu. Bu iki sağlıklı olgu da bir yaşından büyüktü. İdrarda oksalat/kr düzeyi için önerilen ve bizim de çalışmamızda kullandığımız klasik referans değerlerine dikkat edilirse bir yaşına kadar üst sınır 0.26 mg/mg kr. olarak verilmişken, 1-5 yaş grubunda üst sınır 0.12 mg/mg kr. dir. Görüldüğü gibi iki değer arasında önemli bir fark vardır ve bu fark 1 yaş sınırında oluşmaktadır. Sonuç olarak idrar oksalat/kr düzeyi açısından 1-5 yaş arasındaki tüm çocuklar için aynı normal değerlerin kullanılmasının mümkün olmadığı görülmekte, bu grubun da alt gruplara bölünerek idrar oksalat/kr için normal düzeylerin belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda hasta grupta hiperürikozürlü hasta oranı %6,7'dir. Farklı serilerde %12-%36 arası oranlarda hiperürikozürlü sıklığı bildirilmiştir (6,7). Alpay ve arkadaşlarının serisinde %25 oranında hiperürikozürlü saptanırken Güven arkadaşlarının çalışmasında hiperürikozürlüye rastlanmamıştır (11,12). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında hiperürikozürlü sıklığı ve idrar ürik asit düzeyleri açısından anlamlı fark yoktur.

Taşlı çocuk hastalarda çoklu risk faktörlerinin varlığı birçok seride %8-31 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir (1,7). Alpay ve Spivacow'un serilerinde hiperkalsüri-hipositratri birlikteliği sırasıyla %21 ve %10 oranları ile en sık rastlanan birliktelik olarak bildirilmiştir (7,11). Erbağcı ve arkadaşlarının serisinde ise hiperoksalüri ve hipositratri en sık görülen çoklu risk faktörüdür (8). Literatüre paralel olarak çalışmamızda 5 olguda (%17) çoklu metabolik bozukluk saptanmıştır.

Süt çocukluğu döneminde üriner sistem taş hastalığı etiolojisinde metabolik bozukluklar önemli bir rol oynamaktadır. Önemli bir morbidite sebebi olan üriner sistem taşlarına yaklaşımda amaç mümkün olduğunca erken tanı, tedavi ve rekürrenslerin önlenmesi olmalıdır. Bu nedenle üriner sistem taşı saptanan süt çocuklarında metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Metabolik değerlendirme için kullanılan referans değerleri daha geniş serilerle yapılacak çalışmalar ile bu yaş grubu için özelleştirilmelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Süt çocukluğu döneminde üriner sistem taş hastalığı giderek daha sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur.

2) Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığında aile öyküsüne sıklıkla rastlanmaktadır, bu bulgu birçok metabolik bozukluğun ailesel geçişli olduğunu düşündürmektedir.

3) Süt çocuklarında büyük çocuklardan farklı olarak üriner sistem taş hastalığı nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkabilir.

4) Anne sütü ya da formül mama ile beslenmenin süt çocukluğu döneminde üriner sistem taş hastalığı riski açısından farkı gösterilememiştir.

5) Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalarının büyük çoğunluğunda bir ya da daha fazla metabolik bozukluğa rastlanmaktadır. Üriner sistem taşı saptanan tüm çocuklarda metabolik değerlendirme yapılmalıdır. En sık karşılaşılan metabolik bozukluk hiperkalsiüridir, ikinci sıklıkta hipositratri görülmektedir. Süt çocukluğu döneminde idrarla atılan metabolit değerleri yaş ile önemli değişim göstermektedir. İdrar metabolitleri için güvenilir referans değerlerinin belirlenmesi amacıyla daha geniş serilerle araştırmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Sarkissian A, Babloyan A, Arikoyants N et al. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:728-732
- 2- Walther PC, Lamm Donald, Kaplan George. Pediatric Urolithiasis: A ten-year review. *Pediatrics* 1980;65:1068-1072
- 3- Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 1991;87:445-450
- 4- Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516-520
- 5- Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J et al. Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. *Pediatr Nephrol* 1999;13:920-925
- 6- Shahta HA, Usama NR. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1453-1457
- 7- Spivacow FR, Negri AL, Valle EE et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1129-1133
- 8- Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M et al. Pediatric urolithiasis – evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 23: 1129-1133
- 9- Ece A, Ozdemir E, Gurkan F et al. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east anatolia. *Int J Urol* 2000;7:330-334
- 10- Cameron MA, Sakhaee K, Moe O. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1587-1592
- 11- Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2203-2209
- 12- Guven AG, Koyun M, Baysal YE et al. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 129-134
- 13- Jallouli M, Mhiri R, Nouri A. Urolithiasis in infants. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:295-299.
- 14- Barratt TM, Duffy PG (1999) Nephrocalcinosis and urolithiasis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) *Pediatric nephrology*, 4th edn. Lippicott Williams and Wilkins, Baltimore, pp 933-945

- 15- Öner A, Demircin G, Ipekcioglu H et al. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997; 31:453-458
- 16- Elder JS. Urinary lithiasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson textbook of pediatrics*, 17th edn. Saunders , Philadelphia, pp 1822-1826
- 17- Faerber GJ. Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2001 ;11:385-389
- 18- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-248
- 19- Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. In: Gruskin AB (ed) *The pediatric clinics of North America (Pediatric Nephrology)*. Saunders, Philadelphia, 1987; 34:683-710
- 20- van't Hoff WG. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2004;98:45-48
- 21- Robertson WG. Renal Stones in the tropics. *Semin Nephrol* 2003; 23:77-87
- 22- Vahlensieck EW, Bach D, Hesse A. Incidence, Prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res* 1982; 10:161-164
- 23- Borghi L, Ferretti PP, Elia GF et al. Epidemiological study of urinary tract stones in a Northern Italian City. *Br J Urol* 1990; 65:231-235
- 24- Cemil T, Baskin E, Agras PI et al. Epidemiology of urolithiasis in childhood and effects of glycosaminoglycans on urinary stone formation. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2005; 14:118-125
- 25- Tellaloğlu S, Ander H. Stones in children. *Turk J Pediatr* 1984; 26:51-60
- 26- Remzi D, Çakmak F, Erkan I. A study on urolithiasis incidence in school age children. *J Urol* 1980;123:608-610
- 27- Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991; 67:203-205
- 28- Borghy L, Guerra A, Mecgi T et al. Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 1999;55:1041
- 29- Daudon M, Hennequin C, Bader C et al. Inhibitors of crystallization. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1995;24:167
- 30- Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997;15:155

- 31- Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:435-437.
- 32- Meyer JL. Physicochemistry of stone formation. In Resnick MI, Pak CYC (eds): *Urolithiasis: A medical and surgical reference*. Philadelphia: WB Saunders 1990:11-34
- 33- Stapleton FB. Childhood Stones . *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:1001-1015
- 34- Stapleton FB, McKay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987;16:980-981
- 35- Lieberman E. Importance of Metabolic Contributions to Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:313-315
- 36- Tefekli A, Esen T, Ziylan O et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003; 70:273-277
- 37- Stapleton FB, Roy S, Noe HN. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 24, 310:1345-1348
- 38- Lemann J, Gray RW. Idiopathic hypercalciuria. *The J Urol* 1989;141:715-718
- 39- Milliner DS. Urolithiasis. In: In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) *Pediatric Nephrology*, 6th edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009, pp. 1405-1430
- 40- Dönmez O, Yüce N, İlçöl ÖY ve ark. Sağlıklı çocuklarda idrar kalsiyum atılımı. *Türk Ped Ars* 2009;44:131-134
- 41- Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. A review. *Clin Pediatr* 1984;22:245-250
- 42- Lemann J, Adams N.D, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 535-542
- 43- Ghazali S, Barratt M. Urinary excretion calcium and magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood* 1974; 49: 97
- 44- Sutton RAL. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983; 23: 665-673

- 45- Rowe JC, Goietz CA, Carey DE. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infants fed a fortified formula. *J Pediatr* 1987;110:581-585
- 46- Ring E, Borkenstein M. Use of the calcium-creatinine ratio in diagnosis and therapy. *Pediatr Padol* 1987;22:245-250
- 47- Matsushita K, Tanikawa K. Significance of calcium to creatinine concentration ratio of a single-voided urine specimen in patients with hypercalciuria. *Tokai J Exp Clin Med* 1987; 12:167-171
- 48- Gökçe C, Gökçe O, Baydinc C et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Ardh Intern Med* 1991; 151:1587
- 49- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J. Normal values for random calcium to creatinine ratio infancy. *J Pediatr* 1993; 123:393-397
- 50- Matos V, Mele G, Boulat O. Urinary phosphate / creatinine, calcium / creatinine and magnesium / creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252-257
- 51- So NP, Osorio AV, Simon SD et al. Normal urinary calcium creatinine ratios in African- American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:133-139
- 52- Pak CYC, Kaplan R, Bone H et al. A simple test of the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 1975;292:497-502
- 53- Moore ES, Coe FL, McMann BJ et al. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978;92:906-910
- 54- Pak CYC, Nicari MJ, Peterson R et al. A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:536
- 55- Ceran O, Akin M, Akturk Z et al. Normal urinary calcium / creatinine ratios in Turkey children. *Indian Pediatr* 2003;40:884-887
- 56- Siegel Sr, Haedeed A. Renal handling of calcium in the newborn period. *Kidney Int* 1987;31: 1181-1185
- 57- Short A, Cooke R. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Archives of Diseases of Childhood* 1991;66:412-417

- 58- Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-681
- 59- Portale AA. Calcium and phosphorus. In Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology* 4th edn. Lippincott ,Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; pp. 211-235
- 60- Massry SG, Friedler RM, Couburn JW. Excretion of phosphate and calcium. *Arc Intern Med* 1973;131:828-859
- 61- Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2129-2135
- 62- Heiliczer JD, Canonigo BB, Bishof NA et al. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *The Pediatr North America* 1987;34:711-718
- 63- Alon US, Warady B, Hellenstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990;111:103-105
- 64- Buyan N, Saatci Ü, Bakkaloğlu A. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri: epidemiyoloji ve patogenez. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989;32:43-50
- 65- Tekin A, Tekgül S, Atsu N et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164:162-165
- 66- Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U et al. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients in stone disease. *Urology* 2010;76:238-241.
- 67- Monico CG, Persson Mai, Ford G et al. Potential mechanism of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II. *Kidney Int.* 2002; 62: 392-400
- 68- Alon US, Srivastasa T. Urolithiasis. In Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clin Pediatr Nephrol Informa Healthcare* 2001, 2nd edition, pp. 539-551
- 69- Knoll T, Zöllner A, Wendt GN et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:19-24

- 70- Schmidt C, Vester U, Hesse A et al. The population-specific distribution and frequencies of genomic variants in the SLC3A1 and SLC7A9 genes and their application in molecular genetic testing of cystinuria. *Urol Res.* 2004 ;32:75-78
- 71- Wang LP, Wong HY, Griffith DP. Treatment options in struvite stones. *Urol Clin North Am* 1997;24:149-191
- 72- Segura JW. Staghorn calculi. *Urol Clin North Am* 1997;24:71-80
- 73- Hussmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term follow up. *J Urol.* 1996; 156 : 741-743
- 74- Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol* 1989 ;141:918-920
- 75- Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CYC, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003;170:397-401
- 76- Başaklar AC. Çocuklarda Üriner Sistem Taşları. In: Başaklar C(ed): *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palmiye Kitapevi, 2006; pp. 1169-1185
- 77- Smith LH, Segura JW. Urolithiasis. In: *Clinical Pediatric Urology*. Kelalis PP, King LR and Belman AB (eds). W.B. Saunders Company 1992; pp. 1324-1352
- 78- Bakkaloglu SA, Ekin M, Sever L et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2005;20:644-651
- 79- Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z et al. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 60-63
- 80- Ertan P, Tekin G, Oger N et al. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in western Turkey. *Urol Res* 2010 Jul 23. (Epub ahead of print)
- 81- Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:3-9
- 82- Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG et al. Epidemiology of pediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88:962-965

- 83- Polito C, La Manna A, Nappi B et al. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1102-1104
- 84- Sikora P, Roth B, Kribs A et al. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney International* 2003;63:2194-2199
- 85- Hoppe B, Duran I, Martin A, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: A single center experience. *Pediatr Nephrol* 2002;17:264-268
- 86- Jacinto JS, Modanlou HD, Crade MC et al. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;81:31-35
- 87- Schell-Feith EA, Kist-van Holthe J, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:221-230
- 88- Hoppe B, Roth B, Bauerfed C, Langman CB . Oxalate, citrate and sulfate concentration in human milk compared with formula preparations: influence on urinary anion excretion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 383-386
- 89- Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Clark N. Urinary oxalate excretion in premature infants: effect of human milk versus formula feeding. *Pediatrics* 1994; 94: 674-678
- 90- Eckstein HB. Endemic urinary lithiasis in Turkish children. *Arch Dis Child* 1961;36:137-144.
- 91- Edvardsson V, Elidottir H, Indridason O, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatrc Nephrol* 2005; 20:940-944
- 92- MacDougall L, Taheri S, Crofton P. Biochemical risk factors for stone formation in a Scottish paediatric hospital population. *Ann Clin Biochem* 2010;47:125-130

8. ÖZET

Süt çocuklarında üriner sistem taş hastalığını irdeleyen araştırmalar sınırlı sayıdadır ve retrospektiftir. Çalışmamız bu spesifik yaş grubunda üriner sistem taşı oluşumunda etkili olabilecek faktörleri araştırmak üzere prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Nisan 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve üriner sistem taşı hastalığı tanısı alan 0-2 yaş grubunda 30 hasta alındı ve aynı yaşta 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak seçildi. Olguların demografik ve beslenme özellikleri, aile öyküleri ve hastaların başvuru yakınmaları sorgulandı. Tüm olgularda kan biyokimyası, venöz kan gazı analizi, tam idrar tahlili, idrar kültürü, idrarda N-nitroprussit testi, spot idrarda kalsiyum, sitrat, oksalat, ürat ve kreatinin düzeyleri çalışıldı ve üriner sistem ultrasonografisi uygulandı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, sırasıyla 11.1 ± 5.4 ve 11.3 ± 5.3 aydı. Erkek/kız oranı hasta grubunda 1,7:1; kontrol grubunda 1,3:1 saptandı. Hasta grubunda ailede taş öyküsü oranı %47, kontrol grubunda %10'du ($p=0,003$). En sık karşılaşılan başvuru yakınması huzursuzluktu. Hasta ve kontrol grupları arasında beslenme açısından fark yoktu. Hastalarda %10 oranında üriner sistem enfeksiyonu saptandı, gruplar arasında üriner sistem enfeksiyonu açısından anlamlı fark bulunmadı. 30 hastada toplam 59 kalkül mevcuttu. Taşların %95'i üst üriner sistem yerleşimliydi. 59 taşın 22'si (%37) mikrokalkül, 37'si (%63) makrokalküldü. Hastaların 16'sında (%53) birden fazla taş saptandı, 8 hastada taşlar bilateral yerleşimliydi. İdrarda ortalama kalsiyum, sitrat, oksalat ve ürat düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda 22 olguda (%73) idrarda metabolik göstergelerde bozukluk saptandı. Gruplar arasında hiperkalsiüri ve hipositratürili hasta sayısı açısından anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,020$).

Sonuç olarak, 0-2 yaş arasındaki çocuklarda üriner sistem taş hastalığının etyolojisinde hiperkalsiüri ve hipositratürinin önemli faktörler olduğu saptandı. Bu yaş grubunda, taş hastalığında metabolik değerlendirme için kullanılan klasik referans değerlerinin yeterli olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler : Süt çocukları, Üriner sistem taş hastalığı, Metabolik faktörler

9. ABSTRACT

Studies about urolithiasis in infancy are limited and retrospective. The aim of this study is to investigate the risk factors in this specific age group prospectively.

Thirty patients under 2 years of age diagnosed as urolithiasis in our clinic between April 2009 and February 2010 were prospectively enrolled in the study. 30 healthy children were selected as controls. Demographic properties of all subjects are recorded. Subjects were questioned for family history, nutrition, medication, presenting symptoms. Laboratory studies included serum biochemical parameters, blood-gas analysis, routine urine analysis, urine culture, Na-nitroprusside test, urinary calcium, citrate, oxalate, urate, creatinine levels and ultrasonography.

Mean age was 11.13 ± 5.35 in patient group and 11.33 ± 5.33 in healthy controls. Male/female ratio was 1,7:1 in patients and 1,3:1 in controls. Positive family history were detected in %46,6 of patients and in %10 of healthy controls ($p=0,003$). Most frequent presenting symptom was restlessness. Nutrition history was not significantly different between two groups. Urinary tract infection (UTI) was detected in %10 of patients, frequency of UTI was not significantly different in healthy controls. A sum of 59 stones were detected in 30 patients. %95 of stones were located in upper urinary tract. 22 stones (%37) were $< 3\text{mm}$ and 37 stones (%63) were $> 3\text{mm}$. 16 patients had multiple stones and in 8 of these patients stones were bilateral. Urine calcium, citrate, oxalate and urate levels were not statistically different between patient and healthy control groups. At least one metabolic abnormality was detected in 22 (%73) of 30 patients. Frequency of hypercalciuria and hypocitraturia was statistically different between healthy and patient groups ($p=0,015$, $p=0,020$ respectively).

Hypercalciuria and hypocitraturia were determined as important risk factors in the etiology of urolithiasis in infants. Classical reference values used for metabolic evaluation in urolithiasis were not found to be sufficient for this age group.

Key Words: Infancy, Urolithiasis, Metabolic factors