

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Can Demir KARACAN

Klinik Şefi: Dr. Aysel YÖNEY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülay DEMİRCİN

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLE İDİYOPATİK
HİPERKALSİÜRİ İLİŞKİSİ

Dr. Hikmet Tekin NACAROĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde çok büyük emekleri olan başta sayın hocam Başhekim Doç. Dr. Can Demir KARACAN ve Klinik Şefim Uzm. Dr. Aysel YÖNEY olmak üzere bütün hocalarıma, tez çalışmam boyunca her ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen ve değerlendirmeleriyle yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Gülay DEMİRCİN'e, pediatri asistanlığım süresince önemli katkıları bulunan tüm başasistan, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, bugünlere gelmem vesile olan ve bu uğurda her türlü fedakarlığı yapmış olan aileme, destek ve hoşgörüsünü hiç bir zaman eksik etmeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Hikmet Tekin NACAROĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER	iii
TABLolar	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. HİPERKALSIÜRİNİN TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
B. HİPERKALSIÜRİNİN ETİYOLOJİSİ	6
C. HİPERKALSIÜRİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	9
D. İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİ	25
E. HİPERKALSIÜRİ SEMPTOM VE BULGULARI	29
F. HİPERKALSIÜRİDE TANI	32
G. HİPERKALSIÜRİNİN TEDAVİSİ	35
H. HİPERKALSIÜRİ VE İYE İLİŞKİSİ	37
III. GEREÇ VE YÖNTEM	42
IV. BULGULAR	46
V. TARTIŞMA	61
VI. SONUÇLAR	83
VII. ÖZET	86
VIII. KAYNAKLAR	88
IX. EKLER	106

ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 1. D3 vitaminin 1,25 dihidrokolekalsiferole aktivasyonu ve D vitaminin plazma kalsiyum konsantrasyonu kontrol görevi	14
Şekil 2. Proksimal tübülün 1. ve 2. segmentinde kalsiyum taşınması	17
Şekil 3. Distal tübülde kalsiyum taşınması	19
Şekil 4. Absorbtif hiperkalsiürinin mekanizması	26
Şekil 5. Renal hiperkalsiürinin mekanizması	28
Şekil 6. Hastaların cinsiyet dağılımı	46
Şekil 7. Hastaların başvurdukları illere göre dağılımı	47
Şekil 8. Olguların başvuru yakınmalarının görülme sıklığı	48

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Çocuklarda hiperkalsiüri sınıflandırması	7
Tablo 2. Defektin kaynaklandığı bölgeye sekonder hiperkalsiüri nedenleri	8
Tablo 3. Böbreklerden kalsiyum atılımını etkileyen faktörler	24
Tablo 4. İdiyopatik hiperkalsiürinin çocuklardaki semptom ve bulguları .	29
Tablo 5. İdiyopatik hiperkalsiüride ayırıcı tanı	34
Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş Ortalaması	46
Tablo 7. Hastaların izlem sürelerinin değerlendirilmesi	47
Tablo 8. Boy ve ağırlık persentil dilimlerinin dağılımları	48
Tablo 9. Uca/Ucr ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	49
Tablo 10. Hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar olguların cinsiyete göre dağılımları	49
Tablo 11. Hiperkalsiürisi mevcut olan olguların Uca/Ucr ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	50
Tablo 12. Hiperkalsiürisi mevcut olan olguların günlük idrarda kalsiyum atılımının cinsiyete göre ortalama değerleri	50
Tablo 13. Uca/Ucr ortalama değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	51
Tablo 14. Semptom ve bulguların hiperkalsiürili ve normokalsiürik olgularla karşılaştırılması	52
Tablo 15. Semptomlar ile spot idrarda Ca/Cr atılımının karşılaştırılması ...	54
Tablo 16. Hiperkalsiürisi olan ve olmayan olguların ailede akrabalık öyküsü yönünden değerlendirilmesi	54
Tablo 17. Hiperkalsiürisi olan ve olmayan olguların ailede renal taş öyküsü yönünden değerlendirilmesi	55

Tablo 18.	Ailesinde renal taş öyküsü olan ve olmayan olguların spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranlarının karşılaştırılması	55
Tablo 19.	Cinsiyete göre İYE yenileme oranı	56
Tablo 20.	Tek ve tekrarlayan İYE olgularında hiperkalsiüri görülme sıklığı	56
Tablo 21.	Hiperkalsiürlü ve normokalsiürik olguların üriner sistem anomalisi açısından değerlendirilmesi	57
Tablo 22.	Hiperkalsiürlü ve normokalsiürik olguların DMSA bulgularının karşılaştırılması	58
Tablo 23.	Hiperkalsiürlü ve normokalsiürik olguların DMSA progresyon bulgularının karşılaştırılması	58
Tablo 24.	Hiperkalsiürlü ve normokalsiürik olguların VUR açısından değerlendirilmesi	59
Tablo 25.	Hiperkalsiürlü ve normokalsiürik olguların VUR progresyon bulgularının değerlendirilmesi	60
Tablo 26.	Görüntüleme yöntemleri ile Uca/Ucr ve günlük idrar kalsiyum atılımı karşılaştırması	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
HK	: Hiperkalsiüri
İH	: İdiopatik hiperkalsiüri
AHK	: Absorptif hiperkalsiüri
RHK	: Renal hiperkalsiüri
U_{Ca}/U_{Cr}	: İdrarda kalsiyum/Kreatinin oranı
BUN	: Kan Üre Azotu
Cr	: Kreatinin
Na	: Sodyum
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalenfosfataz
Mg	: Magnezyum
PTH	: Parathormon
cAMP	: Siklik adenozinmonofosfat
1.25-(OH)₂D	: 1.25-dihidroksivitamin D
CaBP	: Kalsiyum bağlayan protein
FHHNC	: Ailesel hipomagnesemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis
USG	: Ultrasonografi
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu uygun koşullarda alınmış idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteri üremesi olarak tanımlanır (1). Hastaneye ateş yüksekliği ile başvuran çocuklarda %3,3 – 9 sıklıkta saptanmaktadır. Kısa ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle tanı ve tedavisi önemlidir (2–4). Yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda %3,3–8,4, erkeklerde %1,1–1,8 olup, kızlarda erkeklerden 3–5 kat fazladır. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmekle birlikte bu dönemde prevalansı yaklaşık 1,4/100.000'dir (2–5).

İdrar yolu enfeksiyonunun akut etkileri yanında geç dönemde gelişen sorunları da mutlaka göz önünde bulundurmak gereklidir. Uzun dönem sorunlar genelde erken yaşta geçirilen ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonlarında görülür. Böbrek hasarı gelişimi, glomerüler filtrasyonun azalması ve özellikle çocuklarda böbrek gelişiminde gerileme olması, erişkin yaşta hipertansiyon, proteinüri, kadınlarda gebelik komplikasyonları ve böbrekte yaygın hasarlanma sonucu kronik böbrek yetmezliği gelişmesi uzun dönemde görülen sorunlar arasındadır (4).

Ülkemizde çocuklarda kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinde idrar yolu enfeksiyonu ve vezikoüreteral reflü %19 gibi önemli bir orana sahiptir. Erken tanı, tedavi ve tekrarının önlenmesinin böbrek fonksiyonlarını korumak adına kritik önemi vardır (6). Bu nedenle İYE'nunu kolaylaştıran nedenlerin araştırılması çok büyük önem taşımaktadır.

Hiperkalsiüri idrarda günlük 4 mg/kg'm üzerinde kalsiyum atılımı olarak tanımlanır (7). Hiperkalsiüriye neden olabilecek pek çok sekonder neden bulunmaktadır. Bu durumların farklı pek çok klinik ve laboratuvar bulguları tabloya eşlik edebilmektedir. Ancak çocuklarda çoğunlukla idiyopatik hiperkalsiüri

görülmektedir (7). Çocuklarda HK sıklığı % 0,6–12,7 arasında bildirilmiş olup, ülkemizde % 2,8–12,5 arasında saptanmıştır. Bu durum etnik, coğrafi, çevresel veya teknik pek çok sebebe bağlı olabilir (9).

Hiperkalsiüri, üriner sistem taş hastalığının en sık (%22–50) nedenlerinden biri olmasına rağmen HK'li çocuklar sıklıkla asemptomatiktir (10). Semptomatik olanlar ise çoğunlukla makroskobik veya mikroskobik hematüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, işeme disfonksiyonu, idrar kaçırma, tekrarlayan karın ağrısı, suprapubik hassasiyet ve yan ağrısı gibi şikayetlerle hekime başvurmaktadır (10). İlerleyen yaşlarda bu çocukların kemik mineral dansitelerinde düşüklük ortaya çıkabilmektedir (11).

İdiyopatik hiperkalsiüriye ikincil gelişen böbrek taşı dışı hastalıklardan ilk defa Heiliczer ve ark. (14) tarafından bahsedilmiş, bu hastalıklardan mikrokristallerin üriner epiteline verdiği hasar sorumlu tutulmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu ve Hiperkalsiüri ilişkisi az sayıda çalışmada bildirilmiştir (12–14). İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda HK görülme sıklığı %21–43 olarak rapor edilmiştir.

Hiperkalsiüride idrar yolu enfeksiyonuna neden olan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmış, araştırmacılar üroepitelin konak savunmasında bakterisidal aktivite, yangısal cevap bütünlüğü ve lokal IgA sekresyonu gibi görevleri olduğu ve hiperkalsiüri esnasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin üroepitele zarar verip bu savunma rolünü zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Antibakteriyel cevabın başlatılması için bakteri ile epitel hücre yüzeyi arası yakın temas gerektiği ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin bu teması engelleyerek savunma mekanizmalarını

yavaşlattığını, kristallerin bakteriler için güvenli bir kalkan oluşturup onların idrarla mekanik olarak temizlenmesine engel olduğunu bildirmişlerdir (12–14).

Hiperkalsiürinin tedavi edilmesi ile idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığının azaldığı gösterilmiş, ayrıca vezikoüreteral reflüsü olanlarda hiperkalsiüri sıklığı sağlıklı insanlara göre daha fazla saptanmıştır (13).

Bu çalışmanın amacı idrar yolu enfeksiyonu ile hiperkalsiüri birlikteliğinin araştırılmasıdır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda idrarda kalsiyum atılımının belirlenmesi ve yaş, cinsiyet, aile öyküsü, idrar bulguları, VUR varlığı, renal skar varlığı ve derecesi ile idrarda kalsiyum atılımı arasında ilişki olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu ile birlikte hiperkalsiüri saptanan hastalarda hiperkalsiüri tedavisi ile sık görülen ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi ve tedavi maliyeti yüksek komplikasyonlara neden olabilen idrar yolu enfeksiyonunun tekrarının azaltılabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. HİPERKALSIÜRİNİN TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

İdrarla günlük olarak atılan kalsiyum miktarının 4 mg/kg'dan yüksek olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak güç olduğundan pek çok araştırmacı idrarda kalsiyum atılımını tespit etmek için spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranını (U_{Ca}/U_{Cr}) kullanmaktadır (19–22).

Bazı araştırmacılar sabah ikinci ve öğleden sonraki iki saatlik idrardan U_{Ca}/U_{Cr} oranının hesaplanmasının 24 saatlik kalsiyum atılımını en iyi yansıttığını bildirirken, rastgele alınan idrar örneğinde U_{Ca}/U_{Cr} bakılmasını veya sabah ilk veya ikinci idrarda U_{Ca}/U_{Cr} bakılmasını önerenler de olmuştur (23, 24, 26). Yapılan çalışmalarda bu yöntemler arasındaki korelasyonun iyi olduğu gösterilmiştir.

Tek idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilir (9,25–27). Ancak 0,17 gibi daha düşük bir değeri kullananlar olduğu gibi 0,25–0,28 gibi daha yüksek değerleri hiperkalsiüri için sınır olarak kullanan araştırmacılar da bulunmaktadır (28–31). Ayrıca infantlarda U_{Ca}/U_{Cr} 'nin üst sınırının 0,8 gibi yüksek bir değer olduğu da bildirilmektedir (32–35).

Tek idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının üst sınırı olarak önerilen bu farklı değerlerin çalışma gruplarındaki olguların yaş, cinsiyet, ırk, beslenme alışkanlıkları ve yaşanılan coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklandığı bildirilmiştir (25, 33, 36–38).

Moore ve arkadaşları (29), idrarla ortalama kalsiyum atılımının zenci çocuklarda beyazlara göre daha düşük bulurken, Stapleton ve arkadaşları (39) her iki ırk arasında belirgin fark olmadığını göstermişlerdir.

İdrarla kalsiyum atılımının yaşla ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmalar yanında, yaşla birlikte azaldığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (23, 29, 39, 40, 42, 45).

Hiperkalsiürinin cinsiyetle ilişkisini araştıran bir çalışmada, hiperkalsiüriye erkek çocuklarda biraz daha sıkça rastlanırken yapılan diğer çalışmalarda cinsiyetle hiperkalsiüri arasında ilişki bulunamamıştır (23, 29, 24, 39–44).

Beslenme alışkanlıkları da hiperkalsiüriyi etkilemektedir. Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde idrarla kalsiyum atılımının yüksek olduğu gösterilmiştir (45). İnfant mamalarının kalsiyum ve fosfor içeriği idrarla atılan kalsiyumu etkilemekte ve mamadaki Ca/P oranı arttığında idrarla atılan kalsiyum miktarı da artış göstermektedir (23). Sodyumdan kısıtlı ve potasyumdan zengin, düşük hayvansal proteinli veya yüksek lifli diyetle beslenen hiperkalsiüri olgularda idrarla atılan kalsiyum miktarının belirgin olarak azaldığı ve hiperkalsiüriye bağlı semptomların gerilediği gözlenmiştir (46–50).

Hiperkalsiüri primer olabileceği gibi çeşitli klinik ve patolojik durumlara sekonder olarak da gelişebilir. Primer olanlar idiyopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılır. İdiyopatik hiperkalsiüride serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal olup hiperkalsiüri yapacak herhangi bir neden bulunmamaktadır (36).

Asemptomatik hiperkalsiüri literatürde ilk kez erişkinlerde %3–14 oranında bildirilmiştir (14, 39, 51, 52). Çocuklarda yapılan prevalans çalışmalarında hiperkalsiüri sıklığı bölgesel farklılık göstermekle birlikte genel olarak %3–9 olarak bulunmuştur (31, 32, 37, 53). Ülkemizde okul çağı çocuklarında yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda ise İH prevalansı %2,5 ile %9,6 arasında saptanmıştır (9, 25, 32, 38, 54).

Üriner sistem taşı olan erişkinlerin %40–60'ında İH tespit edilmiştir (51–55). Çocukluk çağı üriner sistem taşlarında ise İH'nin görülme oranı %7 ile %53 arasında değişmektedir (39). Çocuklarda İH üriner sistem taşlarından çok alt üriner sistem belirti ve bulgularına yol açmaktadır (56–59).

İdiyopatik hiperkalsiüri kalsiyumun artmış intestinal absorpsiyonu (Absorptif Hiperkalsiüri, AH) veya filtre edilen kalsiyumun defektif renal tübüler reabsorpsiyonu (Renal Hiperkalsiüri, RH) sonucu ortaya çıkmaktadır (39, 60, 61). Normokalsemik hiperkalsiürinin bu iki tipinin ayırıcı tanısı, Pak ve ark. (60) tarafından geliştirilen oral kalsiyum yükleme testi kullanılarak yapılmaktadır. Bu test uygulandığında, renal hiperkalsiürili hastalarda açlık idrarında U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,21'in üzerinde çıkmakta ve oral kalsiyum yüklendikten sonra bu değerde fazla bir değişiklik olmamaktadır. Absorptif hiperkalsiüride ise açlık U_{Ca}/U_{Cr} değeri 0,21'in altında iken, oral kalsiyum yüklendikten sonra bu değer 0,21'in üzerine çıkmaktadır (60).

B. HİPERKALSİÜRİNİN ETİYOLOJİSİ

Hiperkalsiüri primer veya pek çok klinik ve patolojik duruma sekonder olarak meydana gelebilir. Hiperkalsiürili bir çocuk değerlendirilirken önce sekonder nedenlerin varlığı gözden geçirilmeli, bunlar yoksa İH düşünülmelidir. Sekonder hiperkalsiüri nedenleri hiperkalsemik ve normokalsemik durumlar olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklarda hiperkalsiüri nedenleri ana başlıklar altında Tablo 1'de gösterilmiştir (62). Yine sekonder hiperkalsiüri nedenleri defektin kaynaklandığı bölgeye göre Tablo 2'de özetlenmiştir (63).

Tablo 1. Çocuklarda hiperkalsiüri sınıflandırması (62)

A) Normokalsemik Hiperkalsiüri	B) Hiperkalsemik Hiperkalsiüri:
1. Absorptif tip hiperkalsiüri	1. Hareketsizlik
2. Renal hiperkalsiüri	2. Vitamin D intoksikasyonu
2.1. İdiyopatik	3. Endokrin hastalıklar :
2.2. İkincil:	3.1. Hipertiroidizm
2.2.1 Loop diüretikleri	3.2. Hiperadrenal kortikoidizm
2.2.2 Fosfat eksikliği	3.3. Hiperparatiroidizm
2.2.3 Distal renal tübüler asidozisi de kapsayan asidozis	4. Sarkoidoz
2.2.4 Hipofosfatemik riketsle birlikte olan HK	5. Malignensi
2.2.5 CLCN5 klorid kanal mutasyonu (Dents hastalığı)	6. VİPOMA
2.2.6 Seyberth sendromu	7. Kalsiyum glukonat tedavisi
2.2.7 Prostaglandin E infüzyonu	8. Williams Sendromu
2.2.8 Bartter sendromu	9. Yenidoğanlarda subkutan yağ nekrozu
2.2.9 Hiperprostaglandin E sendromu	10. Jansen Sendromu
2.2.10 Ekstremitte kırıkları	11. İdiyopatik infantil hiperkalsemi
2.2.11 Kurşun zehirlenmesi	12. Vitamin A toksistesisi
2.2.12 Fankoni sendromu	13. Süt alkali sendromu
2.2.13 Uygunsuz ADH salınımı	14. Lityum tedavisi
2.2.14 Ekstrasellüler sıvı artışı	
2.2.15 Jeneralize tübüler disfonksiyon	
2.2.16 Metilksantinler	
2.2.17 Hipomagnezemi	
3. Bilinmeyen mekanizmalar:	
3.1. Juvenil kronik artrit	
3.2. Diabetes mellitus	
3.3. Kistik Fibrozis	
3.4. Medüller sünger böbrek	
3.5. Wilson hastalığı	

Tablo 2. Defektin kaynaklandığı bölgeye sekonder hiperkalsiüri nedenleri (63)

A. Asıl defektin gastrointestinal sistemden kaynaklandığı hastalıklar <ul style="list-style-type: none">➤ Konjenital laktaz eksikliği➤ Konjenital sükroz izomaltaz eksikliği➤ Glukoz/galaktoz malabsorpsiyonu➤ Blue diaper sendromu➤ Herediter hipofosfatemik rikets➤ Williams Beuren sendromu➤ Hiperabsorptif hiperkalsiüri➤ Down sendromu	B. Asıl defektin iskelet sistemden kaynaklandığı hastalıklar <ul style="list-style-type: none">➤ Osteogenezis imperfekta➤ MEN 1 sendromu ve hiperparatiroidizm➤ Geçici neonatal hiperparatiroidizm➤ Metafizler kondrodizplazi➤ İnfantil hipofosfatazya➤ McCune-Albright sendromu
C. Asıl defektin böbreklerden kaynaklandığı hastalıklar <ul style="list-style-type: none">➤ Dent's hastalığı➤ Lowe sendromu➤ Bilateral maküler kolobom ile birlirtelik gösteren hiperkalsiüri➤ Wilson hastalığı➤ Distal renal tübüler asidozis (otozomal resesif, sağlıklı)➤ Distal renal tübüler asidozis (otozomal resesif, işitme kaybı yok)➤ Distal renal tübüler asidozis (otozomal dominant)➤ Miks renal tübüler asidoz➤ Otozomal dominant hipokalsemi➤ Psödohipoaldosteronizm tip 2➤ Tirozinemi tip 1➤ Glikojen depo hastalığı tip 1➤ Familyal hipomagnezemi	D. Monogenik kalıtımla geçen ve hiperkalsiürinin kesin mekanizması tam olarak bilinmeyen hastalıklar <ul style="list-style-type: none">➤ Kistik fibroz➤ Beta talasemi➤ Beckwith Wiedeman sendromu➤ Fenilketonüri E. Diğer hiperkalsiüri nedenleri <ul style="list-style-type: none">➤ İmmobilizasyon➤ Cushing sendromu veya iyatrojenik➤ Steroid kullanımı➤ Sarkoidoz➤ D vitamini hipervitaminozu➤ Diüretik kullanımı (furosemid)

Çocuklardaki hiperkalsiüri vakalarının çoğunun idiyopatik olduğu tespit edilmiştir. İdiyopatik hiperkalsiürinin diğerlerinden en önemli farkı serum kalsiyumunun normal olmasıdır (63–65). İdiyopatik hiperkalsiüri semptomatik ve asemptomatik olarak ayrılabilceği gibi, görülme şekline göre de ailesel ve ailesel

olmayan olarak da ikiye ayrılabilir. Ailesel tipin otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ailesel tipte aile bireyleri ve birinci derece akrabalarda üriner sistem taşı ve hiperkalsiüri görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (58, 63, 66, 67).

C. HİPERKALSIÜRİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

İdiyopatik hiperkalsiürinin gelişimi ve etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle kalsiyum metabolizması ve bu metabolizmada rol oynayan D vitamini, parathormon ve kalsitoninden bahsetmek gereklidir.

Kalsiyum

Kalsiyum iyonlarının düzenlediği önemli fizyolojik ve biyokimyasal olaylara nöromusküler eksitabilite, kanın pıhtılaşma fonksiyonu, sekreteruar olaylar, membran bütünlüğünün korunması ve plazma membran transportu, enzim reaksiyonlarında katalizörlük, hormonlar ve nörotransmitterlerin salınımı ve bazı hormonların hücre içi etkileri örnek olarak verilebilir. Ayrıca kalsiyum ve fosfatın uygun ekstrasellüler sıvı ve periostal konsantrasyonları kemik mineralizasyonu için gereklidir (68).

Kalsiyumun ortalama plazma konsantrasyonu 9,4 mg/dl veya 2,4 mmol/L'dir. Plazma kalsiyum düzeyi (9–10 mg/dl) gibi dar sınırlar içinde kontrol edilir (70). Tüm yaş gruplarında vücut kalsiyumunun %99'u kemikte, %1'i intrasellüler sıvıda ve %0,1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Kemik büyük bir kalsiyum deposudur ve ekstrasellüler sıvılardaki kalsiyum düşmeye başladığında, kana kalsiyum sağlayan önemli bir kaynaktır (69–70).

Kalsiyum plazmada üç ayrı durumda bulunmaktadır;

1-) Kalsiyumun yaklaşık %40'ı (1,0 mM/1) plazma proteinleriyle birleşmiş olarak bulunur ve böylece kapiller membranlardan difüzyona uğramaz.

2-) Kalsiyumun yaklaşık %10'u (0,2 mM/1) kapiller membranlardan difüzyona uğrayarak, plazma ve interstisyel sıvılarda başka maddelere (sitrat ve fosfat gibi) iyonize olmayan bir biçimde bağlanmış olarak bulunur.

3-) Plazma kalsiyumunun % 50 kadarı ise kapiller membranlardan difüzyona uğrayabilen iyonize durumdadır. Böylece plazma ve interstisyel sıvılarda normal olarak kalsiyum iyon konsantrasyonu 1,2 mM/1 kadardır (72). Kalsiyumun vücuttaki en önemli işlevlerini (kalp, sinir sistemi ve kemik formasyonu üzerine) iyonize kalsiyum yapar.

İyonize ve kompleks kalsiyum glomerüler filtrasyona uğrarken plazma proteinlerine bağlı kalsiyum glomerüllerden filtre edilmez. Plazmadaki proteinlere bağlı kalsiyumun %90'ı albümin ile kalan kısmı ise globülin yapısındaki proteinlerle taşınır. Dolayısıyla plazmadaki serbest kalsiyum düzeyi albüminin plazma düzeyiyle yakından ilişkilidir. Albüminin plazmadaki her 1 gram/dl'lik düşüşüne paralel olarak total kalsiyum düzeyi 0,8 mg/dl olarak azalır (71).

Diyetle alınan kalsiyum vücudun en önemli kaynağıdır. Günlük diyetle alınması gereken kalsiyum miktarı ilk 6 ayda 360 mg, ikinci 6 ayda 540 mg, 1-10 yaşlarında 800 mg, 11-18 yaşlarında 1200 mg'dir (69). Diyetle alınan kalsiyum ince barsak boyunca esas olarak duodenum ve jejunumun başlangıç kısımlarından absorbe edilir. Erişkinlerde diyetle alınan kalsiyumun yarısından azı absorbe edilir.

Çocuklarda hızlı büyüme periyodunda, gebelikte, laktasyon esnasında ve düşük kalsiyumlu diyet alanlarda intestinal absorpsiyon artar.

Vücuttaki Ca homeostazı, intestinal absorpsiyon ve renal eksresyon yolu ile sağlanmakta, hormonal olarak da düzenlenmektedir (69). Kalsiyum homeostazında D vitamini, PTH ve kalsitoninin büyük rolü vardır (70).

Parathormon

İnsanda normal olarak dört paratiroid bezi bulunmaktadır; bunlar tiroid bezinin hemen arkasında yer alır. Erişkin paratiroid bezleri başlıca esas hücreler ve oksifil hücreleri içerir. Paratiroid hormonun çoğu esas hücreler tarafından salgılanır (72).

Parathormon önce 115 aminoasit zincirinden ibaret bir preprohormon olarak sentezlenir. Hormon son şekilde 9500 mol ağırlığında, 84 aminoasitten oluşan yapı gösterir. Tüm biyolojik aktivite molekülün N-terminal üçte birinde bulunur (72–75).

Parathormonun primer etkisi, serum kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaktır. Bunu da kalsitriol üretimini arttırıp barsaktan kalsiyum emilimine yol açarak, böbrekten kalsiyum geri emilimi ve fosfor atılımını arttırarak, kemikte osteoklastik aktivitenin uyarılması yoluyla kalsiyum mobilizasyonu yaparak gerçekleştirir (76). Paratiroid hormonun renal tübülüsler üzerine olan etkisi; adenilat siklaz-cAMP sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir. Paratiroid hormon enjeksiyonundan bir dakika sonra idrarda cAMP atılışı belirgin olarak artar (79, 80). Paratiroid hormon böbrekte nefronun değişik yerlerini değişik biçimde etkiler. Paratiroid hormonun böbrekte üç ana etkisi vardır;

1. Proksimal tübülusta sodyum, fosfat, kalsiyum ve bikarbonat geri emilimini engeller,
2. Distal tübülusta kalsiyum geri emilimini artırır,
3. Paratiroid hormon proksimal tübülüslerde cAMP aracılığı ile 1- α hidroksilaz enzim aktivitesini arttırarak 1,25(OH)₂D vitamini sentezini arttırır. 1,25(OH)₂D vitamini ise barsakları doğrudan etkileyerek besinlerle alınan kalsiyum emilimini arttırır. Böylece kan kalsiyum düzeyi belli bir düzeyde tutulur (76–80).

D Vitamini

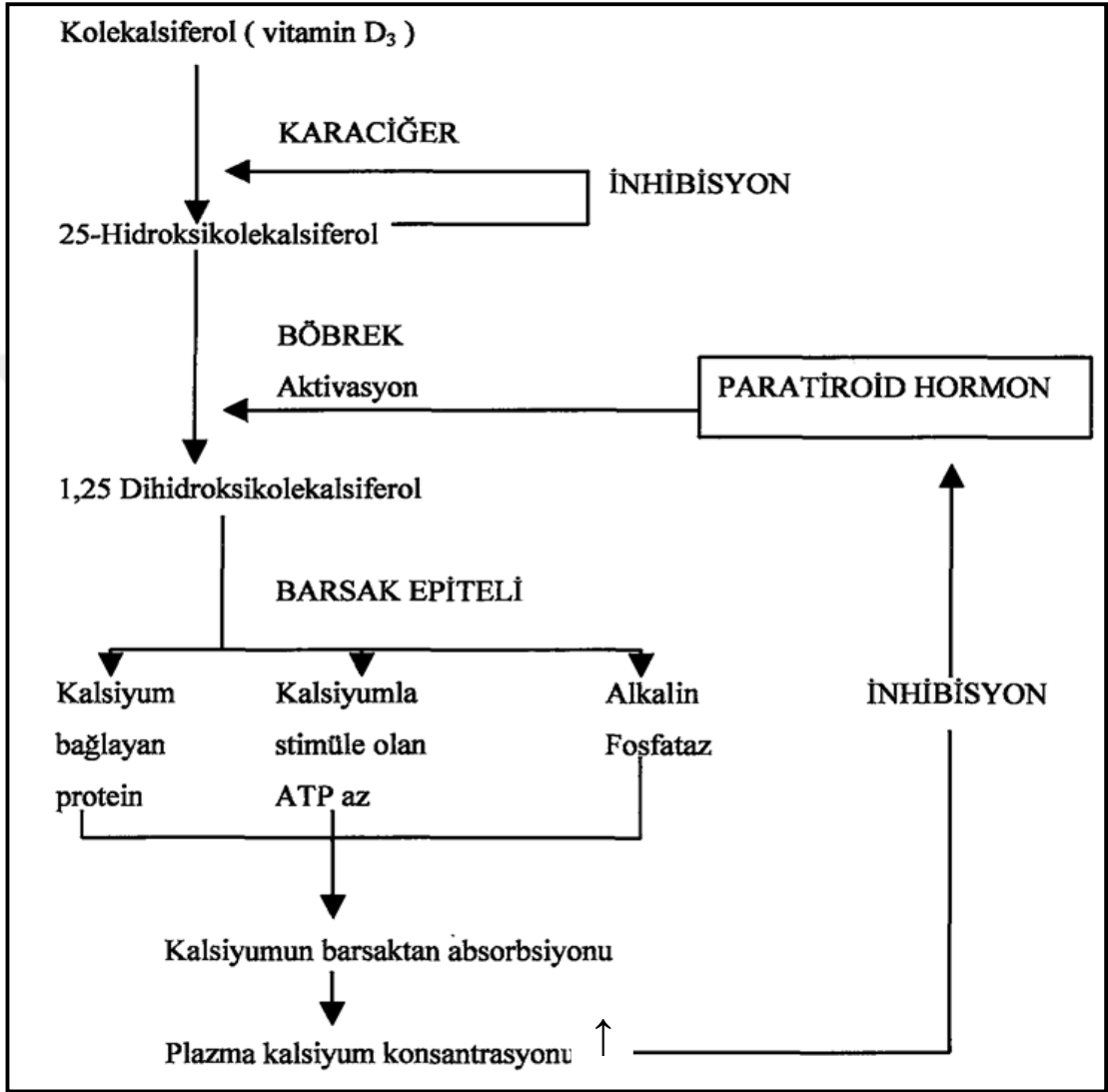
D vitamin ailesine ait sterollerden pek çok farklı bileşikler ortaya çıkmaktadır. Hepsi de aynı fonksiyonları yürüten bu bileşiklerin en önemlisi ise vitamin D₃, kolekalsiferoldür. Şekil 1’de bu maddenin D vitamininden dönüşüm aşamaları görülmektedir. Kolekalsiferol büyük ölçüde derideki 7-dehidrokolesterolün güneşin ultraviyole ışınlarıyla irradasyonu sonucu oluşmaktadır. Böylece yeterli şekilde güneşe maruz kalma D vitamini yetersizliğini önler. Besindeki D vitamini bileşikleri fonksiyonu etkilemeyen bir ya da daha fazla atomun dışında kolekalsiferolün aynıdır (72).

Kolekalsiferolün 25-hidroksikolekalsiferole dönüşümünde ilk aşama karaciğerde yer alır. Bu süreç aynı zamanda kendi kendini sınırlamaktadır; çünkü 25-hidroksikolekalsiferol dönüşüm reaksiyonlarına feedback inhibitör etki yapmaktadır. Böylece D₃ vitamini alımı birçok kat değişmesine rağmen, 25-hidroksikolekalsiferol ortalama normal değerinin ancak yüzde birkaçı içinde değişerek, aşırı etkilerinin çıkması engellenmiş olur. Ayrıca bu kontrolle, D vitamini ilerde kullanılmak üzere saklanmasına imkan verir. Çünkü D vitamini dönüşümden sonra vücutta ancak 2–5 gün kalabilir, halbuki dönüşmeden D vitamini şeklinde aylarca depo edilebilir (72).

Şekil 1'de aynı zamanda böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşüm mekanizması da görülmektedir. Bu madde karaciğerde oluşan ilk maddeden çok daha aktif bir D vitamini'dir. Bu nedenle böbrekler olmadan D vitamini etkisinin büyük bir bölümü kaybolur. Ayrıca şekil 1'de 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşüm için PTH'nun gerekli olduğuna da dikkat çekilmiştir (72).

1,25 dihidroksikolekalsiferolün kendisi bir hormon gibi etki ederek kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu sağlar. Bu etkinin en önemli mekanizması, hormonun intestinal epitel hücrelerinde, kalsiyum bağlayan proteinin sentezine yol açması şeklindedir. Bu protein, hücrelerin fırçamsı kenarından kalsiyumu hücre sitoplazmasına taşır. Kalsiyum absorpsiyon hızı, bu kalsiyum bağlayan proteinin miktarıyla orantılıdır. Ayrıca, 1,25 dihidroksikolekalsiferol vücuttan uzaklaştıktan sonra da protein haftalarca hücrede kalarak kalsiyum absorpsiyonunu uzun bir zaman etkiler (72).

1,25 dihidroksikolekalsiferol üretiminin kontrolü, paratiroid hormon, kalsiyum ve fosforun etkisiyle olmaktadır. Düşük plazma kalsiyumu, hipofosfatemi ve PTH plazma 1,25(OH)₂D konsantrasyonunu artırır. Hiperfosfatemide ise aksine 1- α hidroksilaz aktivitesi inhibe olur (82). Kalsiyum ihtiyacının arttığı dönemlerde 1,25(OH)₂D üretiminin artması PTH'nun etkisi ile olmaktadır. PTH böbrekte plazma membran adenilat siklazı stimüle eder ve hücre içi cAMP'yi artırır. cAMP ise protein kinazı aktive ederek 1- α hidroksilaz enzim aktivitesini artırmak suretiyle 1,25(OH)₂D üretimini hızlandırır (81). Kalsiyum iyon konsantrasyonunun 1,25 dihidroksikolekalsiferol oluşumu üzerine olan etkisi şekil 1'de gösterilmiştir (72).



Şekil 1: D3 vitaminin 1,25 dihidrokolekalsiferole aktivasyonu ve D vitaminin plazma kalsiyum konsantrasyonu kontrol görevi (72)

Kalsitonin

Kan kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşürdüğü için kalsitonin denen bu hormon tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanır. Kalsitonin 32 aminoasitten oluşan 3400 mol ağırlığında bir polipeptittir (72, 75).

Kalsitonin, plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve yükselmesini baskı altında tutar. Parathormonun fizyolojik antagonistidir. Etkileri PTH ve D vitamininden bağımsızdır. Kalsitonin, böbrek tübülus hücrelerinin sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş, kendine özgü reseptörleri aktive eder. Kalsitonin kalsiyum metabolizmasını, kemikler üzerindeki etkisi ile yavaşlatır. Osteoklastların etkinliğini inhibe eder ve kemik dokusunun rezorbsiyonunu azaltır (68). Parathormonun bu olay üzerindeki arttırıcı etkisini engeller, ikincil olarak osteoblastların etkinliğini arttırdığı ve kemiklerde kalsiyum çökmesini hızlandırdığı da ileri sürülmüştür. Barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu üzerine etkisi yoktur. Böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırır. İdrarla sodyum ve klorür atılmasını da arttırarak diüretik etki gösterir (72).

Erişkinde, kalsitoninin plazma kalsiyum konsantrasyonuna etkisi çok zayıftır. Bunun sebebi ise, kalsitonine bağlı kalsiyumun düşmesi ile paratiroid bezin uyarılarak kalsitoninin etkisinin bastırılmasıdır. Ayrıca, erişkinde kalsiyum absorpsiyon ve depolanma hızı çok yavaştır. Diğer taraftan, çocuklarda kemiğin yeniden şekillenmesi çok daha hızlı olduğu için, kalsitoninin etkisi daha belirgin olmaktadır. Çocuklarda kalsiyumun absorpsiyon ve depolanması tüm ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyumun 5–10 katı olmak üzere günde 5 gr ya da daha fazladır (72).

Kalsiyumun renal metabolizması

Vücuttaki Ca dengesinin sağlanmasında böbrekler önemli rol üstlenirler. Günlük olarak alınan kalsiyumun yaklaşık %10'u idrarla atılır. Kalsiyum böbreklerden hem filtre hem de reabsorbe edilir. İdrarla atılan kalsiyum miktarı filtre edilen kalsiyumla reabsorbe edilen kalsiyumun farkından oluşmaktadır (82,83). Normalde filtre edilen kalsiyumun %99'u tübüllerden reabsorbe edildiğinden idrarla atılan kalsiyum, filtre edilen kalsiyumun yalnızca %1-2'sinden oluşmaktadır (69, 82, 83).

Plazmadaki proteine bağlı olmayan kalsiyum (serbest iyonize kalsiyum) ve kompleks haldeki kalsiyum glomerüllerden filtre edilir Proteine bağlı kalsiyum (plazma kalsiyumunun %40'ı) kapiller membranları geçemediğinden böbrekten filtre olamaz (82, 83). Bu nedenle kalsiyumun albümine bağlanma kapasitesini değiştiren durumlar böbreklerde filtre edilen kalsiyum miktarını da değiştirmektedir (82,83).

Böbreklerden kalsiyum atılımı, diğer iyonlarda olduğu gibi vücudun ihtiyacına göre düzenlenir. Plazma kalsiyumu yükseldiğinde renal ve intestinal kalsiyum atılımı artarken, plazma kalsiyumu azaldığında tübüler Ca reabsorbsiyonu artarak böbreklerden atılan Ca miktarı azalır (83).

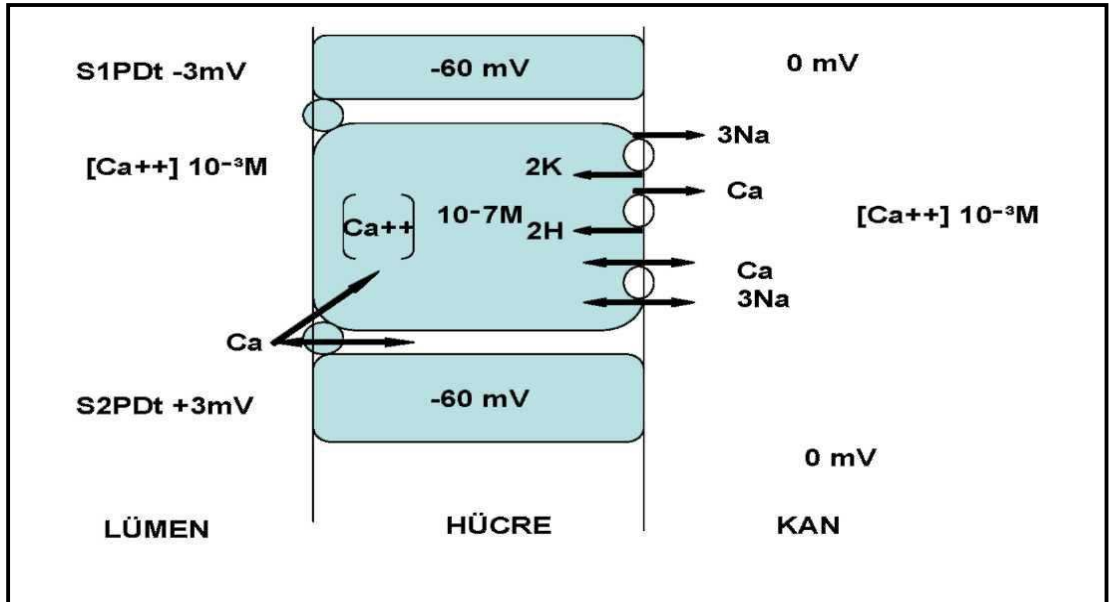
Kalsiyum reabsorbsiyonu nefron boyunca meydana gelmektedir. Yetişkin bir insanda glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun %98-99'u böbrek tübüllerinden geri emilir. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık % 70 kadarı proksimal tübülde, % 20'si henle kulpunda % 5-10'u distal tübüllerde, %5'ten az bir kısmı kollektör tübüllerden geri emilir. Geriye kalan % 1-3'lük kısmı idrarla atılır (64, 71, 84).

Kalsiyumun çeşitli nefron segmentlerindeki transportu şöyle özetlenebilir;

Kalsiyumun proksimal tübülde reabsorpsiyonu:

Proksimal tübülün başlangıç kısmında filtre edilen kalsiyumun %60'ı, düz kısmında ise %10'u emilir. Proksimal tübülde kalsiyum absorpsiyonunun büyük bir kısmı pasif olarak gerçekleşir. Pasif kalsiyum absorpsiyonu su absorpsiyonuna eşlik edebilir.

Proksimal tübül epitel hücreleri içinde negatif elektrik yükü olması ve serbest kalsiyum konsantrasyonunun çok düşük olması nedeni ile Ca epitelin lümen tarafındaki kenarından hücre içine pasif difüzyon ile geçer. Bu fırçasmsı kenar kalsiyuma yeteri düzeyde geçirgendir. Kalsiyumun proksimal tübül hücresinde peritübüler mesafeye aktif transportu ise bazolateral membranda "Na-Ca Exchange"i şeklindedir. Bu kısımdaki aktif kalsiyum transportunun aktif Na transportu ile yakın ilişkisi çeşitli deneylerde gösterilmiştir. Kalsiyumun proksimal tübül epitelindeki aktif ve pasif transportu şekil 2'de gösterilmiştir (64, 71, 84).



Şekil 2. Proksimal tübülün 1. ve 2. segmentinde kalsiyum taşınması (71)

S1P: Proksimal tübül 1. segment, S2P: Proksimal tübül 2. segment, Dt: Potansiyel fark

Henle kulpunda Ca reabsorbsiyonu:

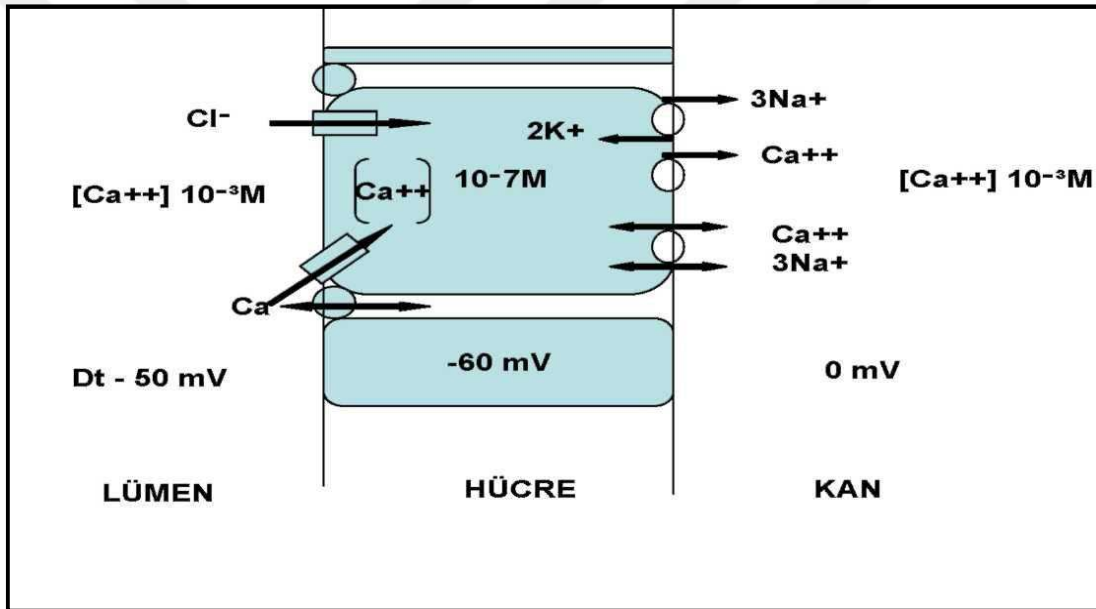
Henle'nin inen ve çıkan kulplarında kalsiyum ve fosfor iyon transportunun olduğuna dair pek az bulgu vardır. Henle'nin inen kolu kalsiyuma karşı rölatif olarak geçirgen değildir. Aksine Henle'nin çıkan kalın kolu kalsiyum reabsorbsiyonunun en fazla olduğu yerdir. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık %20'si buradan reabsorbe edilir. Kalsiyum reabsorbsiyonu Henle'nin çıkan kalın kolunun meduller kısmında lümen-pozitif voltaja bağlı olarak pasif şekilde gerçekleşir.

Suki ve arkadaşları (167), furosemidin hem kortikal hem de meduller segmentlerde luminal potansiyel farkını reversibil olarak azaltarak net kalsiyum absorpsiyonunu azalttığını göstermişlerdir. Parathormonun ise meduller segmentte kalsiyum absorpsiyonu üzerine etkisinin olmadığı fakat kortikal segmentteki absorpsiyonu belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar Henle'nin çıkan kalın kolunun kortikal bölümünde (cTALH) voltaja bağlı pasif Ca absorpsiyonunu gösteremediklerinden kortikal segmentte Ca absorpsiyonunun aktif olabileceği sonucuna varmışlardır (82). cTALH'daki kalsiyum reabsorbsiyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. cTALH'da Ca-Mg-ATP az'ın düzeyi düşük, vitamin D'ye bağımlı Ca bağlayan protein ise yoktur (41,82).

Kalsiyumun distal tübüllerden reabsorbsiyonu:

Filtre edilen kalsiyumun yalnızca %10'u distal konvüle tübüllerden reabsorbe olmasına rağmen, distal konvüle tübüller çıkan Henle'nin kalın koluyla birlikte kalsiyumun renal atılımının kontrol edildiği en önemli bölgeyi oluştururlar. Yapılan hayvan deneylerinde distal tübüldeki Ca absorpsiyonunun yüksek kimyasal konsantrasyon ve elektriksel potansiyel gradiente karşı gelişen aktif transportla olduğu tespit edilmiştir.

Distal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinin sitozollerindeki Vitamin D'ye bağlı Ca bağlayan proteinin transsellüler kalsiyum transportunda rolü olduğu; bu proteinin distal tübülden önceki parçalarda olmadığı düşünülmektedir. Distal tübül ve toplayıcı tübüllerde Ca transportunun aktif olduğunun diğer bir göstergesi de, bu segmentlerde yüksek afiniteli Ca-Mg-ATP az'ın en yüksek aktivitede bulunmasıdır. Ayrıca bu enzimin, bu bölgelerde aktivitesi en yüksek olduğundan, bu yolla Ca'un aktif olarak peritübüler mesafeye geçişine de katkıda bulunmaktadır (82,85).



Şekil 3. Distal tübülde kalsiyum taşınması (71) **Dt:** Potansiyel fark.

Toplayıcı kanallarda kalsiyum reabsorbsiyonu:

Toplayıcı kanalların Ca reabsorbsiyonu üzerine etkisi azdır. Bu segmentte kalsiyum reabsorbsiyonu PTH ve sodyumdan bağımsız olarak gerçekleşir. Hem kortikal hem de meduller toplayıcı kanallarda Ca-Mg-ATPaz aktivitesinin olması toplayıcı kanallarda aktif transport mekanizmasının olduğunu desteklemektedir (82).

Nefronda kalsiyum reabsorbsiyonunu ve atılımını etkileyen faktörler:

Pek çok humoral ya da nonhumoral faktörlerle ve bazı patolojik durumlarla renal kalsiyum atılımı değişir (86).

1. Diyet:

Renal tübüler kalsiyum absorpsiyonu ve idrarla ekskresyonu diyetle özellikle ilişkilidir. Diyetle alınan kalsiyum miktarı kalsiyum ekskresyonunu önemsenmeyecek derecede etkilemektedir. Oysa protein alımı ile doğru orantılıdır. Diyetle yüksek oranda protein alımı idrarda kalsiyum atılımını artırır. Bu olayın nedeni artmış asit üretimi ve atılmasıdır. Diyetlerinde yüksek oranda hayvansal protein içeren toplumlarda idrarla Ca, oksalat ve ürik asit atılımı arttığından böbrek taşı gelişme riski daha fazladır (41, 43, 51).

Uzun süren açlıklarda idrarda kalsiyum atılımının arttığı tespit edilmiştir. Total parenteral beslenmede hiperkalsiüri görülebilir (41).

Ekstrasellüler sıvı hacminde artış kalsiyum ve sodyumun ekskresyonu ve absorpsiyonunu doğrudan etkiler. Ekstrasellüler sıvının salin infüzyonu ile genişletilmesi, Ca ve Na'un özellikle distal tübülde reabsorbsiyonunu azaltarak idrarla atılımlarını artırır (82, 85–87).

Parenteral fosfor alımı idrarla kalsiyum ekskresyonunu azalttığı gibi bağırsaklardan kalsiyum emilimini de kısıtlamaktadır. Bu durum, fosfat yüklemesi sonrası meydana gelen PTH salınımının uyarılması, 1,25- (OH)₂D sentezinin ve serum konsantrasyonunun azalması sonucu gerçekleşir (71). Fosfat eksikliğinde diğer iyonlardan bağımsız olarak kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonu azalır. Ayrıca fosfat eksikliğinde fonksiyonel hipoparatiroidi meydana gelerek kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonu azalır (86).

2. Hormonlar:

Birçok hormonun kalsiyumun böbrekten atılımı üzerine etkisi olmakla birlikte bunlar içerisinde en çok araştırılanlar PTH, 1,25-(OH)₂D ve kalsitonindir. Parathormon, kalsiyumun renal reabsorbsiyonunda rolü olan önemli hormonlardan biridir. Parathormon arttığında henlenin çıkan kalın kolu ve distal tübülde Ca reabsorbsiyonu artarak idrarla atılan kalsiyum miktarı azalır. Aksine PTH azaldığında bu segmentte Ca reabsorbsiyonu azalır ve sonuçta idrarla kalsiyum atılımı artar (82).

1,25 dihidroksikolekalsiferolün böbrek üzerine olan etkisi açık değildir. Yapılan bazı hayvan deneylerinde 1,25-(OH)₂D'nin tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu artırdığı, bazılarında ise renal tübüler Ca reabsorbsiyonu üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (82). Bazı çalışmalarda yüksek doz vitamin D'nin hiperkalsiüriye neden olduğu ortaya konmuştur. Vitamin D'nin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırdığı, bunun neticesinde filtre olan kalsiyumun artarak hiperkalsiüri geliştiği iddia edilmektedir. Ancak hiperkalsiüri nedeninin PTH aktivitesinin suprese edilmesi olabileceği de düşünülmektedir (82,86).

Tiroid hormonlarının normokalseminin idamesindeki önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Hipertiroidide plazma kalsiyum konsantrasyonu ve idrarda kalsiyum atılımı artar. Tiroid hormonları filtre olan kalsiyum miktarını artırmak yoluyla idrarda daha fazla Ca atılmasına neden olurlar (41).

Büyüme hormonu idrarda kalsiyum atılımını artırır. Akromegalili hastalarda sıklıkla hiperkalsiüri görülmüştür (86). Glukokortikoidlerin insan ve hayvanlarda uzun süre kullanıldıklarında idrarda kalsiyum atılımını artırdıkları tespit edilmiştir.

Leman ve arkadaşları (86) yaptıkları çalışmada, normal kişilere kortizon vererek idrarda kalsiyum atılımında artma olmadığını, ancak idiyopatik hiperkalsiüriili kişilerde idrar kalsiyumunun daha da arttığını tespit etmişlerdir.

Glukoz verilmesi tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltarak idrarda kalsiyum atılımını artırır. Glukozun bu etkisi kalsiyum taşı olan hastalarda daha belirgindir ve insüline bağlıdır. Glukozun infüzyonu veya oral yolla alınmasını takiben kalsiyumun yanı sıra magnezyum atılımında da artma olduğu, Na ve K atılımının ise azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında glukoz ve insülinin her ikisinin de idrarda fosfat atılımını azaltarak hiperfosfatemiyeye neden olduğu gösterilmiştir (41,82).

Prostoglandinlerin su ve elektrolit atılımındaki rolleri iyi bilinmektedir. Prostoglandinlerin böbrekten kalsiyum atılımı ve ürolithiasisdeki rolü ilk kez Buck ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Prostoglandinlerin intrarenal infüzyonları doza bağlı olarak renal kan akımını ve Na⁺, K⁺, Ca²⁺, ve Mg²⁺'un böbreklerden atılımını artırır. Bir prostoglandin sentez inhibitörü olan indometazin Bartter sendromu ve konjenital tübülopatilerdeki hiperkalsiüriyi önlediği görülmüştür. Siklooksijenaz inhibitörlerinin farelerde deneysel olarak oluşturulan nefrokalsinozisi önlediği gösterilmiştir. Siklooksijenaz inhibitörlerinin bu etkilerini henlenin çıkan kolunda sodyum ve kalsiyum atılımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir.

Prostoglandinlerin proksimal tübüldeki Ca absorpsiyonu üzerine etkilerinin olmadığı ancak adenilat siklaz ve PTH'nun fosfat atılımını artırıcı etkilerini artırdığı tespit edilmiştir. PGE₂, 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak, 1,25-(OH)₂D'nin sentezini artırır. Bunun absorptif hiperkalsiürinin oluşumunda önemi büyüktür (82).

3. Metabolik durum:

Metabolik asidozda kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonu inhibe olur. Metabolik asidoz, PTH'nun kalsiyum reabsorbsiyonunu artırıcı etkisini inhibe ederek hiperkalsiüriye neden olurken, metabolik alkaloz ise böbrekten kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır. Leman ve Gray (41), Tip 2 renal tübüler asidozda, distal nefrona daha fazla bikarbonat salınımı olduğundan Tip 1'e göre daha az böbrek taşı ve hiperkalsiüri görüldüğünü tespit etmişlerdir.

4. Diüretikler:

Furosemid ve etakrinik asit henlenin kalın kolunda kloridin reabsorbsiyonunu inhibe ederler. Buna sekonder olarak kalsiyum ve sodyum reabsorbsiyonu inhibe olur. Furosemid ve Etakrinik asitin bu etkilerinden ciddi hiperkalseminin tedavisinde faydalanılır.

Tiazid grubu diüretikler ise kalsiyumun distal renal tübüler reabsorbsiyonunu artırarak kalsiyumun idrarla atılımını azaltırlar. Bu amaçla kalsiyum taşlarının ve hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca Tiazid grubu diüretikler hipoparatiroidili hastalarda serum kalsiyumunun normal düzeyde tutulmasını sağlarlar (41, 43, 82).

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetazolamid orta derecede natriürezis yanında idrarda kalsiyum atılımını da artırır (82).

Mannitol, proksimal tübülöslere etki ederek kalsiyum emilimini azaltır (71). Böbreklerden kalsiyum atılımını etkileyen faktörler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Böbreklerden kalsiyum atılımını etkileyen faktörler (71)

	Etken	Ca atılımı	Mekanizma /nefron bölgesi
DIYET	Volüm artışı	Artar	Azalmış distal geri emilim
	NaCl	Artar	Azalmış distal geri emilim
	Protein	Artar	Net asit ve sülfat atılımı artar
	Fosfor	Azalı	-Azalmış 1.25(OH) ₂ D yapımı -Barsaktan Ca emiliminin azalması -Distal nefronda artmış geri emilim
METABOLİK	Asidoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
	Alkaloz	Azalı	Artmış proksimal distal geri emilim
	Hiperkalsemi	Artar	Kalsiyumun artmış filtrasyonu Azalmış proksimal, distal geri emilim
HORMONLAR	PTH	Azalı	Henle'nin çıkan kalın kolunda, distal tübülde, toplayıcı kanallarda artmış geri emilim
	Vitamin D	Azalı	Artmış distal geri emilim
	İnsülin	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
	Glukagon	Artar	Renal kan akımı ve GFR* artar
	Büyüme Hormonu	Artar	Tanımlanmamış
	Tiroid Hormonu	Artar	Filtre edilen kalsiyumun artması
	Kalsitonin	Azalı	Henle'nin çıkan kalın kolunda artmış geri emilim
DIÜRETİKLER	Mannitol	Artar	Azalmış proksimal geri emilim
	Furosemid	Artar	Henle'nin çıkan kalın kolunda azalmış geri emilim
	Tiazid, amilorid	Azalı	Distal tübülde artmış geri emilim
DIĞER	Glukoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
	Glukokortikoidler	Artar	Azalmış kemik rezorpsiyonu, volüm artışı
	Östrojenler	Azalı	Azalmış kemik reabsorpsiyonu

*GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

D. İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİ

İdiyopatik hiperkalsiüri, idrarla günlük 4 mg/kg/gün kadar kalsiyum atılması veya gün içinde alınan herhangi bir spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranının 0,21'den büyük olması ve yapılan incelemelerde hiperkalsiüriye neden olabilecek sekonder bir sebebin olmaması olarak tanımlanır (7).

İdiyopatik hiperkalsiürinin etiolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Sporadik veya ailesel geçişli olabilir. Ailesel forma daha sık rastlanmaktadır (%40–60). Ailesel formun özellikle otozomal dominant kalıtıldığı görülmektedir. Sorumlu gen veya genlerin bulunması ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır (8).

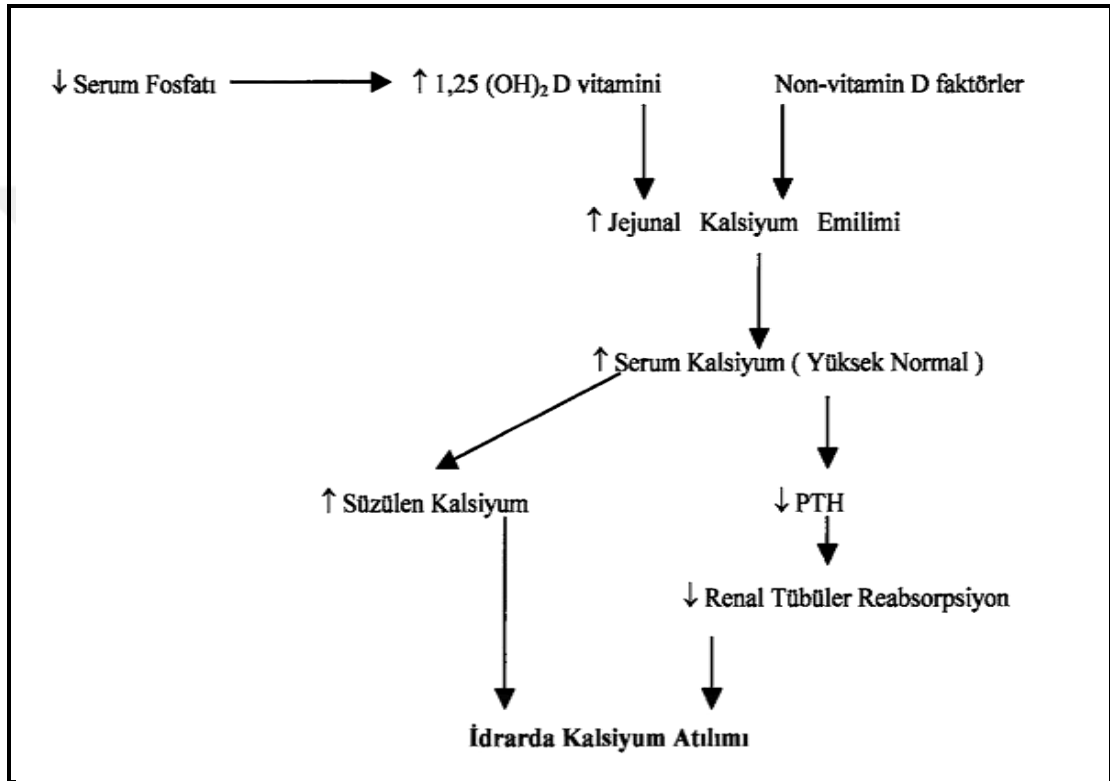
Absorptif ve renal olmak üzere 2 tipi vardır.

Absorptif Hiperkalsiüri

Absorptif hiperkalsiüride primer bozukluk intestinal kalsiyum emiliminin artışıdır. Barsaklardan aşırı emilim nedeni ile dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu artar ve paratiroid bezi baskılanır, düşük PTH değerleri de kalsiyumun böbrekten atılımını arttırmaktadır. Böbrekten Ca atılımının artması genellikle kalsiyumun barsaklardan emiliminin artması ile dengelenir ve böylece serum kalsiyumu normal düzeyde tutulur. Serum osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP), üriner hidroksiprolin düzeyi ve kemik dansitesi normal bulunmuştur (62, 88, 89). Kalsiyum intestinal emiliminin artmasıyla görülen hiperkalsiürinin mekanizması Şekil 4'de görülmektedir (90).

Absorptif hiperkalsiürinin 3 tipi tespit edilmiştir. Tip I'de hem normal hem de kalsiyumdan kısıtlı diyet alımında idrarla kalsiyum atılımı yüksektir. D vitaminine bağlı klasik ve değişken iki alt tipi vardır. Tip II'de normal diyetle kalsiyum atılımı

yüksek, kalsiyumdan kısıtlı diyetle düşüktür. Tip III'de ise diğer tiplerden farklı olarak renal fosfat kaybına bağlı olarak serum fosforu düşüktür. Bu da, serum fosfat düşüklüğünün sonucu olarak artan D vitamini üretimiyle intestinal kalsiyum emiliminin arttığını gösterir (91).



Şekil 4. Absorptif hiperkalsiürinin mekanizması (90)

Renal Hiperkalsiüri

Renal hiperkalsiüride esas anormalliğin kalsiyumun renal reabsorpsiyonundaki yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Kalsiyumun renal yolla kaybedilmesi sonucu düşen serum kalsiyum düzeyi paratiroid fonksiyonlarını uyarır. PTH'nun artmasına bağlı olarak kemikten aşırı kalsiyum mobilizasyonu ve bağırsaktan kalsiyum emilimi olur. Artan PTH renal 1,25(OH)₂D sentezini uyarır.

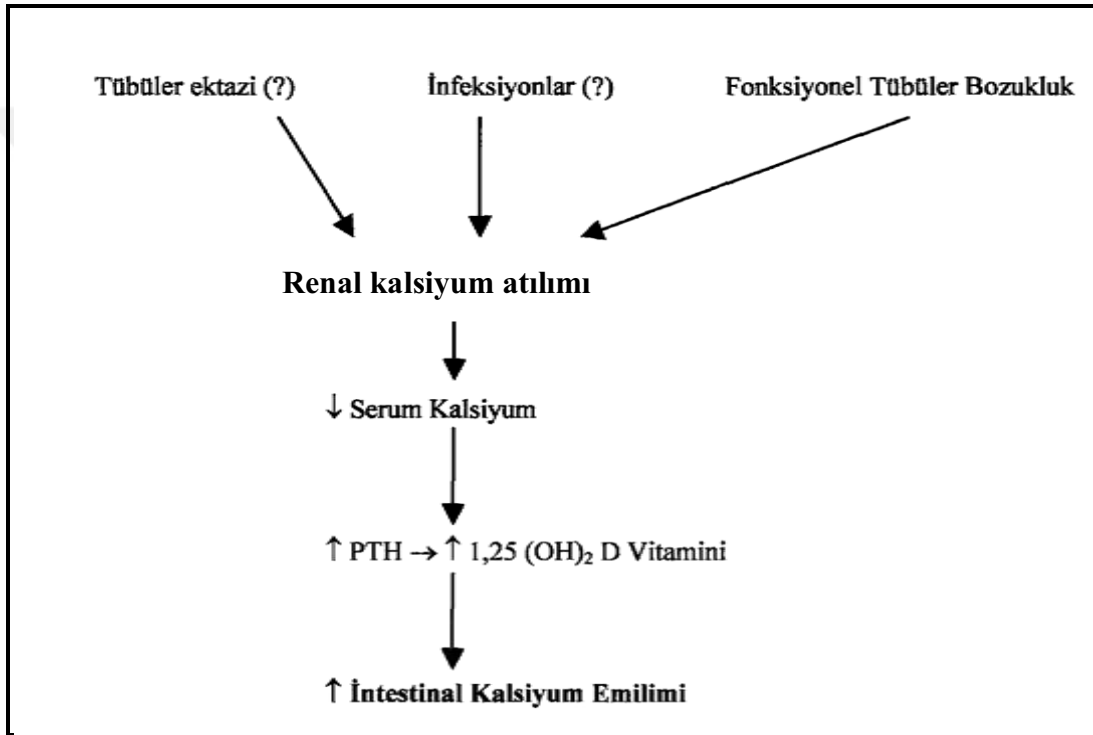
1,25(OH)₂D ise bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırır. Bu olayların sonucunda serum kalsiyumu normale döner. Renal hiperkalsiüride meydana gelen sekonder hiperparatiroidizmin primer hiperparatiroidizmden farkı, serum kalsiyumunun normal olmasıdır. Renal hiperkalsiürili hastaların açlık serum PTH'u, 1,25(OH)₂D düzeyi ve açlık idrar c-AMP'si yüksektir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu artmakla birlikte serum kalsiyum değerleri normaldir. İdrar kalsiyumu yüksektir (36, 64, 65). Oral kalsiyum yükleme testinden sonra PTH fonksiyonları suprese olur, serum PTH ve idrar c-AMP seviyesi azalır. Renal hiperkalsiürili hastalarda artan kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kemik dansitesi azalır. Absorptif hiperkalsiüride ise böyle bir bulgu tespit edilmemiştir (51).

Renal hiperkalsiürideki, aşırı renal kalsiyum kaybının mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Renal hiperkalsiürili hastaların çoğunda önceden geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu vardır (14, 52). Yapılan bir çalışmada renal hiperkalsiürili bir kısım hastalarda tübüler ektazinin tespit edilmesi, tübüldeki primer yapısal anormalliklerin hiperkalsiüriye neden olduğunu düşündürmektedir (51). Veziköüreteral reflüsü olan hastalarda hiperkalsiürinin ve hiperkalsiüriye bağlı taş hastalığının daha fazla görülmesi bu durumu destekler niteliktedir (13). Başka bir çalışmada ise, kalsiyumun yanısıra proksimal tübülde sodyum, fosfor ve magnezyumun reabsorpsiyonunda yetersizlik olması nedeniyle fonksiyonel bir defekte işaret edilmektedir (41).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda defektif renal absorpsiyona sebep olabilecek moleküler düzeyde birtakım defektler tespit edilmiştir. Serbest adenilat siklaz enzimi, kalsiyuma duyarlı reseptörler, D vitamini reseptörü, 1- α hidroksilaz enzimi, sodyum fosfat kotransporter-2, epitelyal Ca²⁺ kanalları, claudin-16 ve klor

kanalı-5 gibi moleküler yapıların kromozomal düzeydeki defektlerine bağlı olarak böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunun azaldığı gözlenmiştir (46, 92-99).

Renal hiperkalsiürinin temel özellikleri normokalsemi, yüksek açlık idrar kalsiyumu ve yüksek veya normal PTH aktivitesi şeklinde özetlenebilir (36). Renal hiperkalsiürinin gelişme mekanizması Şekil 5'te görülmektedir (90).



Şekil 5. Renal hiperkalsiürinin mekanizması (90).

Rezortif Hiperkalsiüri

Rezortif hiperkalsiüri serum kalsiyumunun yüksek olması dışında pek çok yönden renal tip hiperkalsiüriye benzemektedir. Kemikten kalsiyumun aşırı rezorbsiyonu neticesi ortaya çıkan ve hiperkalsemi ile seyreden hiperkalsiüriye rezortif hiperkalsiüri denir. Primer hiperparatiroidi en sık nedenidir. Diğer nedenleri tirotoksikoz, malignansiler ve sarkoidozdur.

Rezorptif hiperkalsiüriler çoğunlukla primer hiperparatiroidiye bağlı olduğundan, bu durumda serum PTH, Vitamin D, Ca seviyesi yüksek, fosfor seviyesi ise düşüktür. Buna bağlı olarak böbreklerden atılan kalsiyum miktarı fazladır. Rezorptif hiperkalsiüride idrarda yüksek olan cAMP, renal tip hiperkalsiürinin aksine kalsiyum yükleme testinden sonra suprese olmaz. Kemikten kalsiyum rezorpsiyonu olduğundan bu hastaların da kemik dansitesi azalmıştır. Hastalarda negatif kalsiyum dengesi mevcuttur. Bu hastalarda da açlık hiperkalsiürisi bulunmaktadır (51).

E. HİPERKALSİÜRİ SEMPTOM VE BULGULARI

İdiyopatik hiperkalsiüriye bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar yaşla ilişkilidir. İdiyopatik hiperkalsiürili erişkinlerde üriner sistem taşlarına bağlı olarak gelişen hematüri, obstrüktif üropati, üreteral kolik ve dizüri gibi semptomlar görülürken, çocuklarda, enürezis, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, dizüri, hematüri gibi semptom ve bulgulara daha sık rastlanmaktadır (14, 100–106). Erişkinlerde üriner sistem taşlarında IH'nin görülme oranı %40–60'iken, çocuklarda %7 ile %53 arasındadır (39, 51). İdiyopatik hiperkalsiürili çocuklarda görülen semptom ve bulgular tablo 4'de gösterilmiştir (14).

Tablo 4. İdiyopatik hiperkalsiürinin çocuklardaki semptom ve bulguları (14)

Taşlar	Piyüri
Renal kolik	Proteinüri(<100 mg/gün)
Hematüri:	Enürezis
— Mikroskobik	Osteopeni
— Makroskobik	Büyüme geriliği
Dizüri	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları

Çocuklarda rastlanılan semptom ve bulgulardan en fazla önem verileni hematürilerdir (14, 100–102, 106). Yapılan çalışmalarda IH'nin mikroskopik ve makroskopik hematüri olgularında %28–35 oranında görüldüğü bildirilmiştir (100,102). İdiyopatik hiperkalsiüriye bağlı mikroskopik hematüri asemptomatik seyrettiği halde makroskopik hematüride bazen dizüri ve suprapubik ağrı olabilmektedir (102). Hiperkalsiüriye bağlı hematüri gelişen olguların idrarlarındaki eritrositlerin normal morfolojide olmaları hematürinin glomerüler orijinli olmadığını düşündürmektedir (107).

Hiperkalsiürinin semptomlarından biri de dizüridir. Özellikle enfeksiyöz olmayan dizürilerde hiperkalsiüri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yaşları 2–10 yaş arasında olan ve idrar yolu enfeksiyonu bulunmayan 180 dizüri semptomu olan çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada %7,2 oranında hiperkalsiüri tespit edilmiş olup bunların büyük bir kısmında hiperkalsiürinin tedavisi ile dizüri kaybolmuştur (103).

Piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonları bozarak hiperkalsiüriye neden olduğu ileri sürülmüştür. İdiyopatik hiperkalsiüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu için taş olmaksızın da önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, çocukluk çağında tanı konup tedavi edilmesi önemlidir. Renal hiperkalsiürili hastaların çoğunda önceden geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu vardır (56, 57, 108–111). Yapılan bir çalışmada idiyopatik hiperkalsiürili, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan 1,5–11 yaşları arasındaki 6 kız çocuğunda, hiperkalsiürinin tiazid grubu diüretiklerle tedavisinden sonra idrar yolu enfeksiyonlarının tekrarlamadığı gözlenmiştir (14).

Enürezis çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Enürezisin gelişimsel, genetik, psikojenik ve organik pek çok sebebinin olduğu bilinmektedir. Ancak enürezisin idiyopatik hiperkalsiüri ile olan ilişkisine yakın zamanlarda yapılan az sayıdaki çalışma ile dikkat çekilmiştir. Vachvanichsanong ve arkadaşları (104), idiyopatik hiperkalsiürili çocukların %23'ünde üriner inkontinans görüldüğünü ortaya koymuşlardır. İdiyopatik hiperkalsiüride oluşan enürezisin sebebi olarak kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu irritasyona bağlı olarak mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla da istem dışı miksiyon olayının gerçekleştiği ileri sürülmektedir (104).

Hiperkalsiüri çocuklarda üriner sistem taşları ile ilişkilidir. Hiperkalsiürili çocukların % 50–67'sinde taş geliştiği, yaş ile taş gelişme oranının arttığı gösterilmiştir (88, 89). Ülkemiz taş kuşağı ülkeler arasında olduğu için, çocukluk yaşta HK'nin tanınarak tedavi edilmesi ile erişkin yaşta bu nedenle oluşabilecek üriner sistem taşlarının önlenmesi toplumumuz için önem taşır (112).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle renal hiperkalsiürili hastaların ileriye yönelik takiplerinde kemik mineral yoğunluklarının azaldığı tespit edilmiştir. Büyüme çağında negatif kalsiyum dengesi ile büyüyen çocukların yetişkin dönemde iken taş hastalığının yanısıra erken osteoporozu maruz kalması beklenen bir sonuçtur. Özellikle renal hiperkalsiürili hastalarda artan kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak kemik dansitesi azalır (11, 113–118).

F. HİPERKALSİÜRİDE TANI

Hiperkalsiürinin tanısı 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına veya spot idrarda Ca/Cr oranına bakılarak yapılmaktadır. Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak güç ve sonuçlar güvenilir olmadığından son zamanlarda yapılan çalışmalarda tarama testi olarak spot idrarda Ca/Cr oranı kullanılmaktadır (24, 40, 119–123).

Sabah ikinci idrar veya öğleden sonraki iki saatlik idrarın 24 saatlik kalsiyum atılımını en iyi yansıttığı bildirilmiştir (23, 24, 122, 123). Pek çok araştırmacı hiperkalsiüri tanısı için özellikle spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranını 0,21 olarak kabul ederken bundan daha düşük veya yüksek değerler de tanısal amaçlı kullanılmıştır. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bu oran 0,8'e kadar çıkabilmektedir (32–35, 53, 124–126). Hiperkalsiürinin kesin tanısını koymak için sabah ikinci idrar örneğinde U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,21'in üzerinde olan hastalarda test tekrar edilmeli ve yüksek olanlarda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 4mg/kg'dan yüksek olduğu gösterilmelidir.

Hiperkalsiüri tanısı konan hastaların ileri tetkik edilmesi gerekmektedir. Bu hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, üriner sistem enfeksiyonu veya taşının bulunup bulunmadığının araştırılması için serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, 1,25(OH)₂D, üre, kreatinin düzeyi belirlenmeli, tam idrar analizi ve böbrek ultrasonografisi yapılmalıdır.

Ayrıca hiperkalsiüri tipinin belirlenmesi ve buna göre tedavi edilmesi önemlidir. Bu nedenle yapılan bazal laboratuvar incelemelerine ek olarak oral kalsiyum yükleme testinin yapılması planlanmalıdır (36, 56, 127).

Kalsiyum Yükleme Testi

Bu test Pak testi olarak da adlandırılır. Test yapılmadan önceki gece çocuğa akşam yemeğinden sonra bir şey yememesi ve sadece su içmesi söylenir. Testin yapılacağı günün sabahında gece boyu mesanede biriken idrar boşaltılır (sabah ilk idrarı). Çocuğa 240 ml distile su içirilir ve iki saatlik açlık idrarı biriktirilerek bu idrarda kalsiyum/kreatinin oranına bakılır. Daha sonra çocuğa 300 kalori, 250 mEq sodyum, 100 mg kalsiyum ve 100 mg fosfor içeren bir kahvaltı yaptırılır ve 1 g/1,73 m² oral kalsiyum verilir. Çocuğun bundan sonraki 4 saatlik idrarı toplanır ve U_{Ca}/U_{Cr} oranına bakılır. Aynı zamanda ürik asit ve PTH düzeylerine bakılır (36). Renal hiperkalsiüride hastanın açlık ve serum kalsiyumu normalken, açlık idrarında atılan kalsiyum miktarı yüksektir ($U_{Ca}/U_{Cr}>0,21$). Oral kalsiyum yükleme testinden sonra renal hiperkalsiürlü hastalarda idrarda kalsiyum atılımı değişmeyerek yüksek kalır. Parathormon seviyesi yükselir (36).

Absorptif hiperkalsiüride ise serum kalsiyumu normal, açlık U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,21'in altındadır ($U_{Ca}/U_{Cr}<0,21$), oral kalsiyum yüklendikten sonra ise U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,21'in üzerine çıkar ($U_{Ca}/U_{Cr}>0,21$). Parathormon düzeyi düşük ya da normaldir (36).

Kalsiyum yükleme testi renal-absorptif tip hiperkalsiüri ayırımını her zaman net olarak vermez. Renal ve absorptif hiperkalsiürinin tek bir hastalığın uzantısı olması göz önüne alınarak günümüzde bu test pek uygulanmamaktadır. Tablo 5'te hiperkalsiüri subtiplerinin kalsiyum yükleme testi ile ayırıcı tanısı özetlenmiştir (36).

Tablo 5. İdiyopatik hiperkalsiüride ayırıcı tanı (36)

	Absorptif Tip I (Vitamin D–bağımlı, klasik tip)	Absorptif Tip I (Vitamin D–bağımlı, değişken Tip)	Absorptif Tip II (Kalsiyumdan kısıtlı diyete yanıtı)	Absorptif Tip III (Renal fosfat kayıbı)	Renal kalsiyum kayıbı	Resorptif
İdrar kalsiyumu (Na ve Ca'dan kısıtlanmamış diyet)	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (kalsiyumdan kısıtlı diyet)	Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (açlık)	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (1 gr Ca yükleme sonrası)	Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Serum PO₄ (açlık)	Normal	Normal	Normal	Düşük	Normal veya yüksek	Düşük
Serum kalsiyumu (açlık)	Normal	Normal veya yüksek	Normal	Normal veya yüksek	Normal veya düşük	Yüksek
Serum parathormonu	Normal veya düşük	Normal veya düşük	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
Serum parathormonu (1 gr Ca yüklemesi sonrası)	Normal veya düşük	Normal veya düşük	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
Serum vitamin D–3 (kalsitriol)	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Açlıkta ketokonazole normokalsürik yanıt	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok
Kemik kalsiyumu	Normal	Normal veya düşük	Normal	Normal veya düşük	Düşük	Düşük

G. HİPERKALSIÜRİNİN TEDAVİSİ

Hiperkalsiürik çocuklar için uygun tedavinin ne olduğu hala tartışmalıdır. Erişkinlerde absorptif ve renal tip hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılan ilaçların çocuklardaki etkisi tam olarak bilinmediğinden bu ilaçların ancak semptomatik hiperkalsiüri olgularında kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda hiperkalsiürinin tedavi edilmesinin gerekli olduğu durumlar, persistan hiperkalsiüri ile birlikte üriner sistem taşları, tekrarlayan makroskobik hematüri atakları, çocuğun günlük aktivitesini kısıtlayacak kadar sık idrara çıkması ve enfeksiyona bağlı olmayan ciddi dizürilerdir. Asemptomatik idiyopatik hiperkalsiüri vakalarda ise rutin tedavi önerilmemektedir (14, 100–102, 104, 106).

Günümüzde tedavinin temelini diyet oluşturmaktadır. Buna rağmen, diyet tedavisine uyumsuz veya diyetten fayda görmeyen hastalara medikal tedavi uygulanmaktadır (36, 50, 128–131). Bütün hiperkalsiüri olgularında fazla sıvı tüketimi genel bir prensiptir. Sıvı alımının artırılması ile idrarla atılan kalsiyumun yoğunluğu azalmakta ve bu da taş oluşum riskini azaltmaktadır. Günlük 35 mg/kg/gün idrar çıkışı veya idrar dansitesi 1010 ve altında olacak şekilde sıvı desteği verilmelidir (89).

Beslenme açısından en önemli faktörlerin başında sodyum alımının azaltılması gelmektedir (2,0–2,4 gr/gün). Diyetle fazla miktarda alınan sodyum, idrarla atılırken kalsiyum da birlikte idrara geçer, üriner sodyum ve kalsiyum atılımı birlikte artar. Bu nedenle tuz kısıtlaması, bütün hastalarda gereklidir. Yemekler az tuzla pişirilmeli ve tuzlu hazır gıdalar kullanılmamalıdır (89). Besinlerle Na kısıtlaması hiperkalsiüriyi düzeltmiyorsa besinlerle potasyum alımı artırılabilir

(1–1,5mEq/kg/gün). Potasyum tedavisi kalsitrolün sentezini azaltarak kalsiyum emilimini azaltıp, renal fosfor retansiyonunu artırmaktadır. Oral potasyum sitrat toz veya solüsyon olarak verilmektedir (88, 89).

Absorptif tip hiperkalsiüride asıl sorun, kalsiyumun bağırsaklardan aşırı emilimidir. Bu nedenle kalsiyumdan kısıtlı diyet uygulaması tedavinin esasını oluşturur. Bununla birlikte kalsiyumun bağırsaklardan emilimini engelleyen nötral fosfatlar ve selüloz fosfat da kullanılabilir. Ancak çocuklarda büyüme çağında negatif kalsiyum dengesinin oluşturulması ve osteoporoz riski nedeniyle tedavinin dikkatli uygulanması gerekir (36, 50, 128–133).

Renal hiperkalsiürinin patofizyolojisinde temel bozukluk böbreklerde olduğu için diyetle alınan kalsiyumun kısıtlaması idrarla Ca atılımını azaltmamaktadır. Bu nedenle renal hiperkalsiüri hastalarda besinlerle Ca alımı kısıtlanmamalıdır (89). Aynı zamanda, semptomatik olgularda distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini arttıran tiazid grubu diüretikler tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Tiazid grubu diüretikler, böbreklerin distal tübüllerinde Ca reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca ekstrasellüler volüm azalmasına neden olarak, proksimal tübüllerde Ca reabsorpsiyonunun artmasını da sağlarlar (51, 85). Renal hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılan bu ilaçların, absorptif tip hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılması gereksiz ve negatif Ca dengesine yol açacağından sakıncalıdır.

Tiazid grubu diüretikler içinde en sık kullanılanlar hidroklorotiazid ve klortiazid'dir. Bu iki ilacın etkileri aynı olmakla birlikte güçleri farklıdır. Hidroklorotiazid klortiazidden 10 kat daha güçlüdür. Klortiazidler çocuklarda hiperkalsiüri tedavisinde 10–20 mg/kg/gün 2 dozda, hidroklorotiazid 1–2 mg/kg/gün 1–2 dozda kullanılır. Uzun süreli kullanımlarında hipokalemi, hipoglisemi,

hiponatremi, dehidratasyon ve nadiren kemik iliği depresyonu gibi etkileri vardır (39). Çocukluk çağında tiazid diüretiklerinin uzun süreli kullanımı ile ilgili elimizde yeterli bilgi olmaması nedeniyle asemptomatik mikroskobik hematüri, piyüri veya proteinüri olan idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda bu ilacın kullanılması önerilmez (39, 138). Ciddi dizüri, çocuğun normal aktivitesini kısıtlayacak kadar olan idrar sıklığı, tekrarlayan rahatsız edici makroskobik hematüri atakları olan hastalarda tiazid tedavisi önerilmektedir (139). Klinik düzelse bile hiperkalsiüri düzelmediği sürece tedaviye devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Çünkü hiperkalsiürinin normal düzeye getirme süresi uzadıkça ürolithiasis için belirgin risk faktörü oluşturmaktadır.

Hiperkalsiüriye sekonder olarak üriner sistem taşı ve/veya hematüri gelişmiş olgularda, hiperkalsiürinin tiazidlerle tedavi edilmesi ile semptomlarda düzelmeye olduğu saptanmıştır (100–102, 106). Ayrıca hiperkalsiüriye bağlı enürezis gelişen olgularda bu ilaçların kullanılması ile olumlu yanıtlar alınmıştır (104).

H. HİPERKALSIÜRİ VE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

İdrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri arasındaki ilişki az sayıda çalışmada bildirilmiştir. İdiyopatik hiperkalsiüriye ikincil gelişen böbrek taşı dışı hastalıklardan ilk defa Heiliczer ve ark (14) tarafından bahsedilmiş, bu hastalıklardan mikrokristallerin üriner epiteline verdiği hasar sorumlu tutulmuştur. Yineleyen İYE geçiren ve hiperkalsiüri tespit edilenlerde tiazidlerle tedavi sonrası İYE tekrarının kesildiği bildirilmiştir (14).

Başka araştırmacılar tarafından da hiperkalsiüri tespit edilen yineleyen İYE'lu hastalarda hiperkalsiürinin düzeltilmesi ile tekrarlayan İYE ataklarının azaldığı gösterilmiştir (108, 111). Hiperkalsiüride İYE'una neden olan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmış, araştırmacılar üroepitelin konak savunmasında bakterisidal aktivite, yangısal cevap bütünlüğü ve lokal Ig A sekresyonu gibi görevleri olduğu ve hiperkalsiüri esnasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin üroepitele zarar verip bu savunma rolünü zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Antibakteriyel cevabın başlatılması için bakteri ile epitel hücre yüzeyi arası yakın temas gerektiği ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin bu teması engelleyerek savunma mekanizmalarını yavaşlattığını, kristallerin bakteriler için güvenli bir kalkan oluşturup onların idrarla mekanik olarak temizlenmesine engel olduğunu bildirmişlerdir (12, 11, 134).

Lieske ve ark. (134) kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin böbrek epitel hücrelerinden üropontin salınımını arttırdığı, üropontinin kristallerin üroepitele yapışmasına engel olarak böbrekleri kristal birikimi ve dolayısıyla böbrek taşı gelişimden koruduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar üropontinin makrofaj ve monositler için kemoatraktan olduğunu, sitokin ve büyüme faktör salınımını arttırarak böbrekte yangısal ve fibrotik cevabı uyardığını ve üroepitel hücre direnç mekanizmaları ile etkileşime girebileceğini bildirmişlerdir. Kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin epitel hücreleri ile etkileşimleri sonucu transkripsiyonel faktörleri, ekstrasellüler matriks düzenleyicileri ve büyüme faktörlerini kodlayan bir takım genlerin ekspresyonunun arttığı ve bunun sonucunda fibroblast proliferasyonu, interstisyel fibrozis gelişebileceği gösterilmiştir (134).

Bir başka çalışmada daha önce İYE geçirmemiş ilaç kullanmayan kadınlar ile günde 1500 mg ağızdan kalsiyum karbonat kullanan kadınların idrarından elde edilen üroepitel hücreleri E.Coli ile inkübe edilmiş, kalsiyum kullananların idrar kalsiyum atılımları ve epitelyum hücrelerine bakteriyel tutunmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun da İYE'nu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (135).

Akil ve ark. (136) sıçanlarda furosemid ile normokalsemik hiperkalsiüri oluşturup mesane, üreter ve böbrek biyopsilerinde histolojik, ışık ve elektron mikroskopi çalışmaları yapmışlardır. Mesanede değişici epitel transformasyonu, kubbe şekilli apikal hücrelerin dejeneratif hipertrofisi ve birbirinden ayrılması, yüzey epitel hücre sitoplazmalarında vakuoller, orta epitelyal katmanda mitotik aktivite artışı, polimorfonükleer lökosit ve makrofajlarda artış, vasküler staz, vazodilatasyon, ödem ve kollajen liflerde ayrılma tespit edilmiştir. Üreterlerde de apikal hücrelerin proliferasyonu, sitoplazmik vakuoller, lamina propriada ödem gösterilmiştir. Proksimal tübüllerde ödem, tübüler lümene kabarcıklanmalar, interstisyel vasküler staz, fırçamsı kenar mikrovillus kaybı, tübüllerin kristaller ile tıkanması, glomerüllerde yoğun eritrosit birikimi saptanmıştır. Hiperkalsiürinin üroepitelyal hücrelerin yapısal değişikliğine neden olduğu, dolayısıyla mesane, üreter, özellikle proksimal tübül ve böbreklerde epitelyal bariyerin zayıflamasına yol açtığı ve İYE'na zemin hazırladığı bildirilmiştir (136).

Hanneman ve arkadaşları (52) piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonları bozarak hiperkalsiüriye neden olduğunu ileri sürmüştür. Bir çalışmada da VUR'u olan çocuklarda normal topluma göre hiperkalsiüri sıklığı artmış olarak bulunmuştur (13).

Yineleyen idrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri ile seyreden tübüler hastalıklar da mevcuttur. Ailesel hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis (FHHNC) otozomal resesif geçişli renal tübüler bir hastalıktır. FHHNC'li olgular yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, üriner sistem taş hastalığı ve ilerleyen dönemde kronik böbrek yetmezliği kliniği ile gelirler. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda magnezyum ve kalsiyumun geri emiliminin azalmasına bağlı olarak hipermagneziüri ve hiperkalsiüri görülür. Üçüncü kromozomda (3q) Paracellin-1 (PCLN-1) (claudin-16) adlı proteini kodlayan gende mutasyon saptanmıştır. Bu protein henlenin çıkan kolunda hücreler arası solut taşınmasında rol alır (137).

Hiperkalsiüri üriner sistem taş hastalığına neden olan en sık metabolik nedendir. Bartter sendromu, Dent hastalığı, otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri (ADHH), ailesel hipomagnezemi-hiperkalsiüri, hipofosfatemik hiperkalsiürik nefrolitiazis gibi hiperkalsiüri ile seyreden, ailesel üriner sistem taş hastalığı tespit edilmiş, genelde tübüler fonksiyon bozukluğu olan bu hastalıkların genetik temelleri araştırılmıştır. Ailesel idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda kromozom 1q23.3-q24 bölgesinde SAC geni, 12q12-q14 bölgesinde VDR geni ve 9q33.2-q34.2 bölgesinde henüz tanımlayan bir gen etiyolojide sorumlu tutulmuştur. İnsan kalsiyum hassas reseptörü (CaSR) 1078 aminoasidden oluşan hücre yüzey proteini olup paratiroid bezler ve böbreklerde bulunur. PTH salgılanması ve böbrek tübüllerinden kalsiyum geri emiliminin hücre dışı kalsiyum düzeyine göre düzenlenmesinde rolü vardır. Kromozom 3q21.1'de bulunur. Reseptör fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlarda ailesel hipokalsiürik hipokalsemi, fonksiyon kazanımı ile sonuçlanan mutasyonlarda otozomal dominant hipokalsemi ve

hiperkalsiüri görülür. Ailesel üriner sistem taş hastalığı olan olgular hiperkalsiüri ve diğer tübüler hastalıklar açısından araştırılmalıdır (137).

Enürezisin idiyopatik hiperkalsiüri ile olan ilişkisine yapılan az sayıda çalışma ile dikkat çekilmiştir. Vanchvenichsanong ve arkadaşları (108) idiyopatik hiperkalsiürili çocukların %23'ünde üriner inkontinans görüldüğünü ortaya koymuşlardır. İdiyopatik hiperkalsiüride oluşan enürezisin sebebi olarak da kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu irritasyona bağlı olarak mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla da istem dışı işeme olayının gerçekleştiği ileri sürülmektedir (108).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mayıs 2008 – Mayıs 2009 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran klinik bulgu, akut faz reaktanları, idrar bulguları ve/veya idrar kültürü ile İYE tanısı alan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onamı alınan 1–16 yaş arası 224 çocuk dahil edildi. Çalışmaya hastanemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uygun hastalar alındı;

- Olgunun yaşının 1–16 yaş arasında olması
- İYE tanısı almış olması
- Başvuru anında 8 hafta içinde akut İYE geçirmemiş olması
- Bilinen kronik bir hastalığının olmaması
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyecek uzun süreli yatağa bağlılık durumunun olmaması
- İdrar kalsiyum atılımını etkileyecek diüretik ve kortikosteroid benzeri tedavi almıyor olması.

Her hastaya çalışmaya başlarken araştırma formları (Ek 1) doldurulup, hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, adres ve telefon numaraları gibi kimlik bilgileri, geçirmiş olduğu hastalıkları, başka hastalığı olup olmadığı ve varsa sürekli ilaç kullanıp kullanmadığı, ailedeki üriner sistem taş hastalıklarının varlığı, ebeveynler arası akrabalık ilişkisi, idrar yolu enfeksiyonu sırasındaki mevcut yakınmaları, çocuğa şu ana kadar yapılan üriner sistem görüntüleme yöntemleri ve bunların bulguları kayıt edildi.

Öykü, fizik inceleme, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile İYE olmadığı gösterildikten sonra tüm hastalardan spot idrar örnekleri alınarak kalsiyum ve kreatinin değerleri çalışıldı. Hiperkalsiüri tanısı spot idrarda Ca/Cr oranı (U_{Ca}/U_{Cr}) 0–1 yaş döneminde 0,6'nın 1 yaş üzerinde ise (U_{Ca}/U_{Cr}) 0,21 ve üzerinde ise düşünüldü. U_{Ca}/U_{Cr} oranı yaşına göre yüksek bulunan olgulardan 24 saatlik idrar toplandı. İdrarda günlük kalsiyum atılımı 4 mg/kg'ın üzeri hiperkalsiüri olarak değerlendirildi. 24 saatlik idrar toplanması mümkün olmayan küçük çocuklarda ise spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı tekrarlandı. Her iki U_{Ca}/U_{Cr} değerleri arasında önemli fark bulunan vakalardan üçüncü kez U_{Ca}/U_{Cr} oranı bakılarak en az iki idrar incelemesinde U_{Ca}/U_{Cr} oranı yüksek olanlar hiperkalsiüri olarak değerlendirildi.

Hiperkalsiüri olarak değerlendirilen olgularda, hiperkalsiüri nedeni olabilecek durumları saptamak amacıyla; serum kan üre azotu (BUN), Kreatinin, Ürik asit, Sodyum, Klor, Potasyum, Kalsiyum, Fosfor, Alkalen Fosfataz (ALP), Magnezyum, TSH, TT4, PTH, 25(OH) D vitamin, Kalsitonin düzeyleri ve kan gazı incelemesi yapıldı. 24 saatlik idrar toplanan olgulardan 24 saatlik idrarda kalsiyum, sodyum, kreatinin, fosfat, potasyum, magnezyum, oksalat, sitrat, aminoasit atılımı hesaplandı. Hiperkalsiürik olguların ayrıca idrarda PH, dansite, protein, şeker tayini yapıldı ve idrar mikroskobisine bakıldı. Tetkikler sonucunda sekonder hiperkalsiüri saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tam idrar analizinde; santrifüj edilmiş idrarda x 40'luk büyütmede her alanda 5 ve üzerinde lökosit görülmesi piyüri olarak kabul edildi. Mikrobik incelemede her büyük büyütme alanında 5 ve üzerinde eritrosit görülmesi mikrobik hematüri, çıplak gözle görülen kanlı idrar makroskobik hematüri olarak kabul edildi. Dipstick metodu ile idrarda protein, idrar pH'sı, idrar dansitesi, idrarda keton, glukoz, nitrit,

bilirubin, ürobilinojen, kan ve lökosit esteraz bakıldı. Proteinüri saptanan hastalara sülfosalisilik asitle (SSA) idrarda proteinüri bakılarak hastanın bu bulgusu teyit edildi.

Spot idrarda Ca, Cr, ürik asit düzeyleri Olympus 640 biyokimya oto analizörü ve Olympus kitleri ile çalışarak değerlendirildi. 24 saatlik idrarda Ca, oksalat, sitrat düzeyleri bakıldı. Sitrat için idrar örneği borik asit üzerine toplandı veya buzdolabına konularak saklandı. Boehringer mannheim/R-Biopharm marka kit kullanılarak UV metot ile Roche Cobas Mira cihazında spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Oksalat çalışması için idrar örneği 6 N hidroklorik asit üzerinde toplandı veya buzdolabında korundu. Trinity Biotech marka kit kullanılarak Roche Cobas Mira cihazında spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Ca için idrar örneği asit üzerinde toplandı veya buzdolabında saklandı. Roche marka kit kullanılarak Boehringer mannheim Hitachi 912 oto analizöründe spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

Biyokimyasal Tetkikler; Olympus AU 640 ve Beckman Coulter LX 20 cihazlarında oto analizörle çalışıldı. Kan gazı incelemesi; arteriyel veya venöz ponksiyon ile elde edilen örnekler Stat Profile Phox Plus cihazında çalışılarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cins, geldikleri bölge, büyüme parametreleri ve başvuru yakınmaları değerlendirildikten sonra U_{Ca}/U_{Cr} değerleri hesaplandı. Hastalarda hiperkalsiüri sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı araştırıldı. Hiperkalsiürisi olan ve olmayan grupların başvuru yakınmaları, aile öyküsü, üriner sistem anomalisi, DMSA'da skar varlığı ve progresyonu ile VUR varlığı, derecesi, progresyonu karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Ayrıca U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerlerinin yaş, boy,

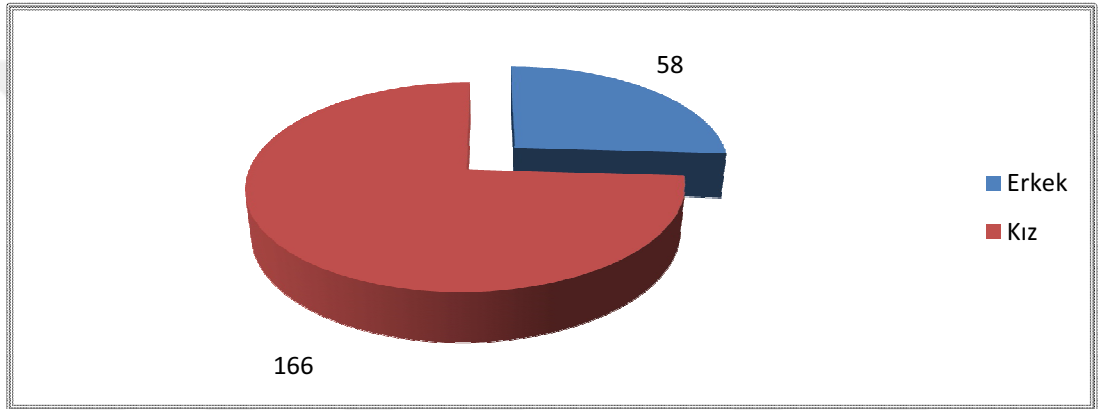
ağırlık ile arasındaki ilişki ile birlikte görüntüleme yöntemleri ve hastaların mevcut semptomları ile Uca/Ucr ve günlük idrar kalsiyum atılımı arasındaki ilişki araştırıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi

İstatiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS Inc., Chicago) 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için Student's t-testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U-testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik testi olarak ki-kare testi, Student's t-testi veya Mann Whitney U-testi kullanıldı. P değeri 0.05 olarak alındı, p değeri <0.05 saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya, Mayıs 2008 – Mayıs 2009 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde İYE tanısı alan toplam 224 hasta alındı. Olguların 58'i erkek (%25,9), 166'sı (%74,1) kızdı (kız / erkek oranı, 2,8) (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan 224 olgunun, yaş ortalaması 6,41 yıl \pm 3,9 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 3,96 yıl \pm 2,97, kız hastaların yaş ortalaması 7,27 yıl \pm 3,83 idi. Cinsler arası yaş ortalaması farkı anlamlı bulundu ($p<0,01$). (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması

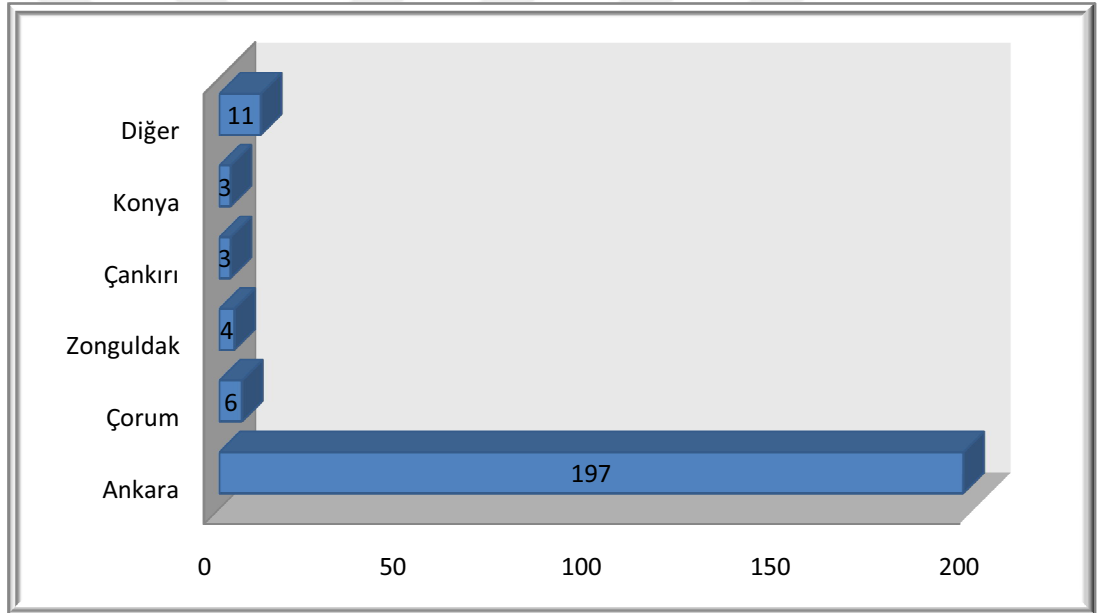
Yaş (yıl)	Erkek N:58		Kız N:166		Toplam N: 224		P değeri
	Ortalama	sd \pm	Ortalama	sd \pm	Ortalama	sd \pm	
	3,96	2,97	7,27	3,83	6,41	3,90	<0,01

Çalışmaya alınan olguların ortalama takip süreleri 33,83 ay \pm 24,77 olarak saptanmıştır (tablo 7).

Tablo 7. Hastaların izlem sürelerinin değerlendirilmesi

İzlem süresi (ay)	Min	Max	Ortalama	SD \pm
	1	144	33,83	24,77

Hastaların geldikleri illere göre bakıldığında; ilk üç sırayı Ankara (197, %87,9), Çorum (6, %2) ve Zonguldak'dan (4, %1,7) başvuran hastalar oluşturdu (Şekil 7).



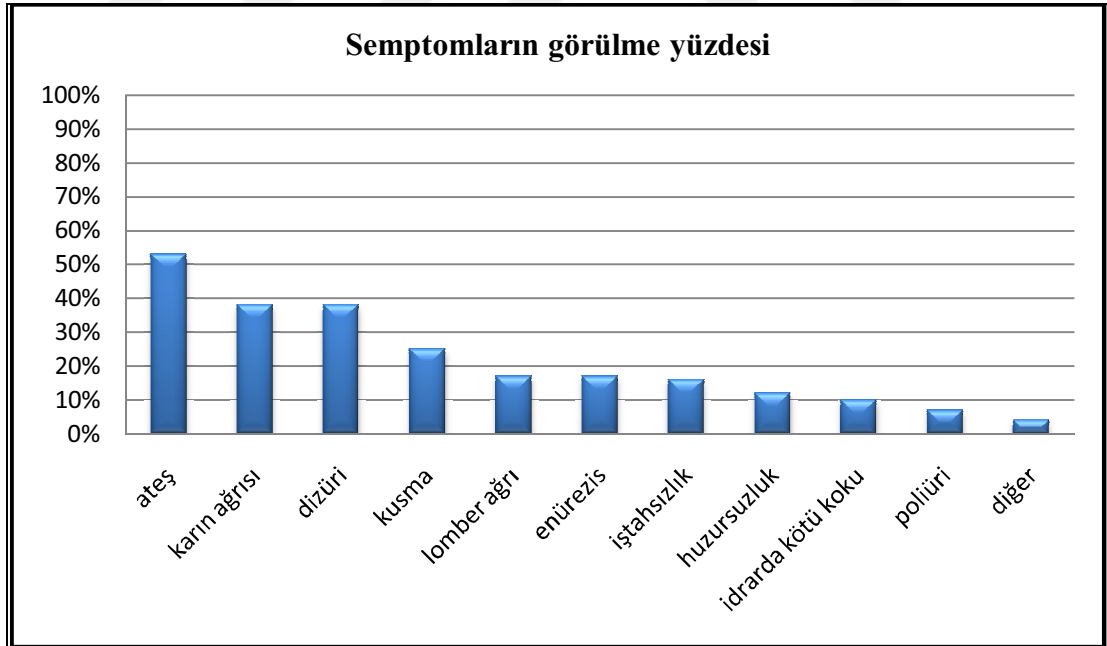
Şekil 7. Hastaların başvurdukları illere göre dağılımı

Çalışma grubunda on çocukta büyüme gelişme geriliği mevcuttu, on dört çocukta da ağırlık persentili %97'nin üzerindeydi. Diğer çocukların ağırlık ve boy yüzdeleri yaşlarına göre normal aralıktaydı. Çocukların boy ve ağırlık persentil dilimlerinin dağılımları tablo 7'de verilmiştir

Tablo 8. Boy ve ağırlık persentil dilimlerinin dağılımları

Persentil Kilo	Sayı n	Yüzde(%)	Persentil boy	Sayı n	Yüzde(%)
<3p	4	1,8	<3p	10	4,5
3–25	47	21,0	3–25	42	18,8
25–50	35	15,6	25–50	49	21,9
50–75	80	35,7	50–75	71	31,7
75–97	44	19,6	75–97	40	17,9
>97	14	6,2	>97	12	5,4
Total	224	100,0	Total	224	100,0

Hastaların idrar yolu enfeksiyonu sırasındaki en sık başvuru yakınması ateş yüksekliği idi. Bunu sırasıyla karın ağrısı, idrar yaparken yanma ve kusma takip ediyordu. Diğer yakınmalar şekil 8’de verildi.



Şekil 8. Olguların başvuru yakınmalarının görülme sıklığı

Tüm olgularda U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,12\pm0,17$ (ortalama \pm SD) olarak tespit edildi. Çalışmadaki kız çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerleri $0,11\pm0,13$ idi. Erkek çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değeri $0,17\pm0,24$ olarak tespit edildi. Kız ve erkek çocukların ortalama U_{Ca}/U_{Cr} değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0,025$) (Tablo 9).

Tablo 9. U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı n	Ortalama	SD \pm	P değeri
Erkek	58	0,170	0,24	
Kız	166	0,111	0,13	0,025
Total	224	0,126	0,17	

Çalışmayan alınan olguların 36'sında hiperkalsiüri mevcuttu ve İYE nedeni ile izlenen hastalarda hiperkalsiüri prevalansı %16 olarak saptandı. Erkek çocuklarda hiperkalsiüri görülme oranı %18,9 iken, kız çocuklarında %13,2 idi. Kız ve erkek çocuklar arasında hiperkalsiüri prevalansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P=0,306$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar olguların cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Hiperkalsiüri n	Normokalsiüri n	Toplam	P değeri
Erkek	11	47	58	
Kız	25	141	166	0,306
Total	36	188	224	

Hiperkalsiüri tespit edilen kız çocuklarda ortalama U_{Ca}/U_{Cr} değeri $0,36\pm0,42$ (ortalama \pm SD), erkeklerde $0,48\pm0,42$ olarak bulundu. Hiperkalsiürik kız ve erkek çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hiperkalsiürisi mevcut olan olguların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Ortalama	SD±	P değeri
Erkek	0,48	0,42	>0,05
Kız	0,36	0,16	
Total	0,39	0,26	

Hiperkalsiüri tespit edilen erkek çocuklarda günlük idrarda kalsiyum atılımı ortalama değeri $5,06 \pm 3,62$ (mg/kg/gün), kızlarda $4,60 \pm 3,52$ olarak bulundu. Hiperkalsiürik kız ve erkek çocukların günlük idrarda kalsiyum atılımı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hiperkalsiürisi mevcut olan olguların günlük idrarda kalsiyum atılımının cinsiyete göre ortalama değerleri

Cinsiyet	Ortalama	SD±	P değeri
Erkek	5,06	3,62	>0,05
Kız	4,60	3,52	
Total	4,72	3,43	

U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinin yaş, boy ve ağırlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Yaşla U_{Ca}/U_{Cr} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,225$, $p = 0,001$) (Tablo 13). U_{Ca}/U_{Cr} ile boy arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,234$, $p < 0,001$). Benzer olarak Ağırlık ile de istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,230$, $p = 0,001$).

Tablo 13. U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Uca/Ucr		
	Sayı n	Ortalama	SD±
0–1 yaş	5	0,130	0,174
1–2 yaş	19	0,188	0,208
2–3 yaş	28	0,205	0,203
3–4 yaş	25	0,166	0,339
4–5 yaş	15	0,088	0,082
5–6 yaş	14	0,167	0,167
6–7 yaş	16	0,134	0,135
7–8 yaş	16	0,084	0,057
8–9 yaş	19	0,062	0,044
9–10 yaş	20	0,075	0,057
10–11 yaş	11	0,160	0,157
11–12 yaş	6	0,078	0,062
12–13 yaş	9	0,095	0,117
13–14 yaş	10	0,050	0,046
14–15 yaş	3	0,049	0,046
15–16 yaş	7	0,071	0,058
16 yaş	1	0,090	-
Total	224	0,126	0,173

Hiperkalsiüri saptanan 36 hastanın, tespit edilen üriner sistem semptomlarının normokalsiürik grupla karşılaştırmalı dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. Hiperkalsiüri saptanan grupta en sık rastlanan semptom karın ağrısıydı. Bunu sırasıyla ateş, idrar yaparken yanma, iştahsızlık, kusma ve idrarda kötü koku takip ediyordu.

Tablo 14. Semptom ve bulguların hiperkalsiürlü ve normokalsiürlü olgularla karşılaştırılması

Semptom ve bulgular			P değeri
	Hiperkalsiürlü n %	Normokalsiürlü n %	
Ateş	21 (%58)	98 (% 52)	0,210
Karın ağrısı	22 (%61)	68 (%36)	0,021
Dizüri	13 (%36)	74 (%39)	0,432
Kusma	8 (%22)	50 (% 26)	0,375
Lomber ağrı	7 (%19)	32 (%17)	0,442
Enürezis	5 (%13)	34 (%18)	0,369
İştahsızlık	13 (%36)	23 (%12)	0,001
Huzursuzluk	7 (%19)	22 (%11)	0,159
İdrarda kötü koku	8 (%22)	16 (%8)	0,022
Poliüri	3 (%8)	14 (%7)	0,536
Hematüri	6 (%16)	23 (%12)	0,312
Piyüri	16 (%44)	76 (%40)	0,393
Proteinüri	-	5 (%2)	0,413

Hiperkalsiürlü olmayan hastalarda karın ağrısı, %36,1’inde vardı. Buna karşılık hiperkalsiürlü olanlarda %61,1’idi. Karın ağrısı olan 86 hastanın 22 (%25,5)’sinde hiperkalsiürlü tespit edildi. Karın ağrısının bulunma sıklığı yönünden hiperkalsiürlü olanlarla olmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,021) (Tablo 14).

Hiperkalsiürlü hastalarda iştahsızlık şikayetinin görülme sıklığı 36 hastada 13 (%36) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 23 (%12)’idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001) (Tablo 14).

Hiperkalsiürlü hastalarda idrarda kötü koku şikayetinin görülme sıklığı 36 hastada 8 (%22) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 16 (%8)’idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,022) (Tablo 14).

Hiperkalsiürlü hastalarda lomber ağrı şikayetinin görülme sıklığı 36 hastada 7 (%19) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 32 (%17)'idi. Lomber ağrısı olan 39 hastanın 7 (%17,9)'sinde hiperkalsiüriye rastlandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,442$) (Tablo 14).

Hiperkalsiürlü hastaların şikayetlerinde idrarda kan görülmesinin sıklığı 36 hastada 6 (%16,6) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 23 (%12,2)'idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,312$) (Tablo 14). İdrarda kan görme şikayeti olan 29 hastanın 6 (%20)'sinde hiperkalsiüri saptandı.

Hiperkalsiürlü hastalarda idrarda yanma şikayetinin sıklığı 36 hastada 13 (%36)'idi. Diğer grupta ise 188 hastanın 74 (%39)'ünde saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,432$). Ayrıca sık idrara çıkma şikayeti sıklığı hiperkalsiürlü olan 32 hastada 3 (%8) iken, diğer grupta 188 hastada 14 (%7)'idi. Aralarındaki sıklık farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,536$) (Tablo 14).

Hastalar gece veya gündüz idrar kaçırma yönünden incelendiğinde hiperkalsiürlü grupta 36 hastanın 5(%13)'inde bu şikayet mevcuttu. Diğer grupta ise 188 hastanın 34 (%18)'ünde idrar kaçırma vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,369$) (tablo 14).

Olguların yakınmaları ile U_{Ca}/U_{Cr} atılımlarının karşılaştırması tablo 15'de verilmiştir. Yakınma çeşitleri yaş etkisini kaldırmak için kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Karın ağrısı, iştahsızlık ve huzursuzluk yakınması olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması, yakınması olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,004$, $p=0,028$, $p=0,001$).

Tablo 15. Semptomlar ile spot idrarda Ca/Cr atılımının karşılaştırılması

Semptomlar	Spot idrarda Ca/Cr ortalaması		P değeri
	Var	Yok	
Ateş	0,12±0,14	0,12±0,19	0,862
Karın ağrısı	0,15±0,20	0,08±0,07	0,004
Dizüri	0,12±0,20	0,12±0,15	0,717
Kusma	0,11±0,12	0,13±0,18	0,575
Lomber ağrı	0,10±0,09	0,13±0,18	0,386
Enürezis	0,11±0,11	0,12±0,18	0,602
İştahsızlık	0,18±0,16	0,11±0,17	0,028
Huzursuzluk	0,22±0,33	0,11±0,13	0,001
İdrarda kötü koku	0,17±0,18	0,12±0,17	0,191
Poliüri	0,09±0,08	0,12±0,17	0,409
Hematüri	0,14±0,15	0,12±0,17	0,510
Piyüri	0,12±0,17	0,12±0,19	0,903
Proteinüri	0,10±0,05	0,12±0,17	0,730

Hiperkalsiüri hastaların soy geçmişinde ailede akrabalık öyküsü 36 hastada 14 (%38,8) iken, hiperkalsiüri olmayanlarda 188 hastada 26 (%13,8) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001) (Tablo 16). Akrabalık öyküsü olan 40 hastanın 14 (%35)'ünde hiperkalsiüri saptandı.

Tablo 16. Hiperkalsiüri olan ve olmayan olguların ailede akrabalık öyküsü yönünden değerlendirilmesi

	Akrabalık		Total n	P değeri
	Var n	Yok n		
Normokalsiüri	26	162	188	0,001
Hiperkalsiüri	14	22	36	
Total	40	184	224	

Ailesinde böbrek taşı öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında hiperkalsiüri görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hiperkalsiüri hastalarda ailede böbrek taşı öyküsü 36 hastada 17 tespit edilirken, hiperkalsiüri olmayanlarda 188 hastada 23 (%12,2) olarak bulundu. Ailede böbrek taşı hikayesi olan 40 hastanın 17'sinde (%42,5) hiperkalsiüriye rastlandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hiperkalsiüri olan ve olmayan olguların ailede renal taş öyküsü yönünden değerlendirilmesi

	Ailede renal taş öyküsü		Total n	P değeri
	Var n	Yok n		
Normokalsiüri	23	165	188	<0,001
Hiperkalsiüri	17	19	36	
Total	40	184	224	

Ailesinde böbrek taşı olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,23\pm0,20$, öykü olmayanlarda $0,10\pm0,15$ saptandı, aralarındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18. Ailesinde renal taş öyküsü olan ve olmayan olguların spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranlarının karşılaştırılması

Ailesinde renal taş öyküsü	Sayı n	Ortalama	SD±	P değeri
Var	40	0,23	0,20	<0,001
Yok	184	0,10	0,15	
Total	224	0,12	0,17	

Çalışmaya alınan olgularının cinsiyete göre tek ve tekrarlayan İYE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kız hastaların 32'sinde (%19,2) tek, 134'ünde (80,8) tekrarlayan İYE öyküsü mevcutken erkek hastaların 25'inde (%43,1) tek, 33'ünde (%56,9) tekrarlayan İYE saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyete göre İYE yenileme oranı

	Cinsiyet		Total n	P değeri
	Erkek n	Kız n		
Tek İYE geçiren	25	32	57	<0,001
Tekrarlayan İYE	33	134	167	
Total	58	166	224	

İlk kez İYE geçirenlerde hiperkalsiüri sıklığı %21, tekrarlayan enfeksiyonu olanlarda %14,3 olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,164$) (Tablo 20).

Tablo 20. Tek ve tekrarlayan İYE olgularında hiperkalsiüri görülme sıklığı

İYE sayısı	Hiperkalsiüri		Total n	P değeri
	Yok n	Var n		
Tek	45	12	57	0,164
Tekrarlayan	143	24	167	
Total	188	36	224	

İlk kez idrar yolu enfeksiyonu geçiren olguların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması ($0,17\pm0,26$), tekrarlayan enfeksiyon geçirenlerin ortalamasından ($0,10\pm0,12$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,011$), yaş etkeni dahil edilerek bakıldığında bu fark ortadan kalkıyordu ($p>0,05$).

Çalışma grubundaki tüm olgular üriner sistem anomalisi yönünden renal ultrasonografi (USG) ve diğer görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde; 56 olguda VUR, 18 olguda nefrolitiazis, 14 olguda kaliksiyel ektazi, 11 olguda hidronefroz, 8 olguda rezidual idrar, 7 olguda ekstra renal pelvis, 5 olguda bifid pelvis, 4 olguda multikistik displastik böbrek, 3 olguda çift toplayıcı sistem, 2 olguda mesane divertikülü, 1 olguda sol lobüle çift böbrek ve 1 olguda nörojenik mesane saptandı. Hiperkalsiürisi olanların 16'sında (%44,4), olmayanların 76'sında (%40,4) üriner sistem anomalisi saptandı, aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,393) (Tablo 21).

Tablo 21. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik olguların üriner sistem anomalisi açısından değerlendirilmesi

	Üriner Sistem Anomalisi		Total n	P değeri
	Yok n	Var n		
Normokalsiüri	112	76	188	0,393
Hiperkalsiüri	20	16	36	
Total	132	92	224	

Çalışmaya alınan tüm olguların dimerkaptosüksinik asit (DMSA) görüntülemesi mevcuttu. Hiperkalsiürisi mevcut olan ve olmayan hastalar DMSA'da skar bulguları yönünden karşılaştırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,515) (Tablo 22).

Tablo 22. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik olguların DMSA bulgularının karşılaştırılması

	DMSA bulgusu n						Total	P değeri
	Normal	Hipoaktif	Skar	Dilate renal pelvis	Atrofik böbrek	Çift toplayıcı sistem		
Normokalsiüri	104	41	30	11	1	1	188	0,515
Hiperkalsiüri	18	11	3	4	0	0	36	
Total	122	52	33	15	1	1	224	

Dimerkaptosüksinik asit ile yapılan sintigrafik görüntülemelerde patolojik bulgusu mevcut olan 60 hastanın kontrol DMSA bulguları kayıt edildi. Hiperkalsiürisi mevcut olan ve olmayan hastalar DMSA bulgularının progresyonu açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,978$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik olguların DMSA progresyon bulgularının karşılaştırılması

	DMSA progresyon n				P değeri
	Aynı	Düzelme	İlerleme	Gerileme	
Normokalsiüri	24	17	5	3	0,978
Hiperkalsiüri	5	4	1	1	
Total	29	21	6	4	

Çalışmaya alınan 209 olguya voiding sistoüretrografi (VCUG) görüntülemesi yapılmıştı. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik hastalar vezikoüreteral reflü (VUR) açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında VUR varlığı ve derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,212$) (Tablo 23).

Hiperkalsürili hastalarda VUR görülme sıklığı 36 hastada 10'iken (%27,7), hiperkalsiürisi olmayanlarda 188 hastada 46'idi (%24,4). Vezikoüreteral reflüsü mevcut olan hastaların % 17,8'inde hiperkalsiüri mevcuttu (Tablo 24).

Tablo 24. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik olguların VUR açısından değerlendirilmesi

	VUR			Total n	P değeri
	Yok n	Var n	Çekilmemiş n		
Normokalsiüri	127	46	15	188	0,212
Hiperkalsiüri	26	10	0	36	
Total	153	56	15	224	

Vezikoüreteral reflüsü olan hiperkalsiürili 10 hastanın 9'unda grade 1–3 reflü mevcut iken 1 tanesinde grade 4–5 reflü saptandı. Hiperkalsiürisi olmayan 46 hastanın 30'unda grade 1–3 reflü varken, 16'sında grade 4–5 reflü saptandı. İki grup arasında VUR derecesi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,112$).

Vezikoüreteral reflüsü mevcut olan 45 hastanın kontrol VCUG bulguları kayıt edildi. Hiperkalsiürisi mevcut olan ve olmayan hastaların VUR progresyonu açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,476$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hiperkalsiürili ve normokalsiürik olguların VUR progresyon bulgularının değerlendirilmesi

	VUR progresyon n				Total	P değeri
	Aynı	Düzelme	İlerleme	Çekilmemiş		
Normokalsiüri	3	32	1	152	188	
Hiperkalsiüri	0	9	0	27	36	0,476
Total	3	41	1	179	224	

Ultrasonografi, DMSA ve VCUG’de patolojik bulgu saptanan hastalarla saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında U_{Ca}/U_{Cr} ortalamaları ve günlük kalsiyum atılımı ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,819$, $p=0,127$, $p=0,159$, $p=0,952$, $p=0,385$, $p=0,945$) (Tablo 26).

Tablo 26. Görüntüleme yöntemleri ile U_{Ca}/U_{Cr} ve günlük idrar kalsiyum atılımı karşılaştırması

Görüntüleme Yöntemi		U_{Ca}/U_{Cr}	Günlük İdrar Ca atılımı
DMSA	Var	0,08±0,09	6,60±6,22
	Yok	0,13±0,18	4,31±3,08
	P değeri	0,127	0,385
VUR	Var	0,11±0,12	4,65±3,19
	Yok	0,13±0,19	4,53±3,65
	P değeri	0,159	0,945
USG bulgusu	Var	0,12±0,16	4,64±3,92
	Yok	0,12±0,18	4,54±3,14
	P değeri	0,819	0,952

V.TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonunun yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda %3,3–7,8, erkeklerde %1,1–1,8 arasında olup, kızlarda erkeklerden 3–5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (15–17). İlk 3–6 ayda erkeklerde, daha sonraki yaş dönemlerinde kız cinsiyette daha sık tespit edildiği raporlanmıştır (26, 111, 141–143). Bu çalışmaya alınan İYE nedeni ile takipli olguların 58'i erkek (%25,9), 166'sı (%74,1) kızdı (kız / erkek oranı: 2,8). Diğer çalışmalarla benzer olarak İYE kızlarda daha sık saptandı. Çalışmaya alınan 224 olgunun, yaş ortalaması 6,41 yıl \pm 3,9 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 3,96 yıl \pm 2,97, kız hastaların yaş ortalaması 7,27 yıl \pm 3,83'idi. Erkeklerde yaş ortalamasının kızlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p<0,01$).

İYE belirtileri yaş dönemine özgü değişmekle birlikte Kanellopoulos'un (142) çalışmasında en sık İYE belirtisi %83 sıklıkla ateş yüksekliği olarak bulunmuş, bunu beslenme güçlüğü (%28) takip etmiştir. Aynı çalışmada daha sonraki belirtiler ishal (%23), büyüme geriliği (%15), kusma olarak verilmiştir. Ginsburg'un (141) çalışmasında İYE tanısı alan çocuklarda en sık belirti %67 sıklıkla ateş yüksekliği olarak bildirilmiştir, sarılık %7 sıklıkla nadir bulgu olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda İYE saptanan olgularda en sık başvuru yakınmasının ateş yüksekliği olduğu saptandı. Bunu sırasıyla karın ağrısı, idrar yaparken yanma ve kusmanın takip ettiği görüldü. Çalışmalar arasında bulguların sıklığı yönünden farklılıkların bulunmasının çalışmalara alınan olguların yaş ortalaması farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İdrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığının, doğumsal ürogenital sistem anomalisi, kabızlık, paraziter enfeksiyon ve işeme bozukluğu durumlarında arttığı bilinmektedir (144–145). Çalışmaya alınan olgularının 92'sinde üriner sistem anomalisi tespit edildi. Enürezis nokturna ve diurna gibi işeme bozuklukları ise tüm çalışma grubumuzda 39 olguda (%17,4) saptandı. Bıyıklı ve ark. (146) idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada işeme bozukluğu oranını %26,6 olarak saptanmış olup, enürezis nokturna veya diurna ayırımı yapmamışlardır. Sorensen ve ark. (147) İYE geçiren kızlarda yaptığı bir çalışmada enfeksiyon döneminde %19 olguda enürezis diurna bildirmiş, bu olgularda enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra idrar kaçırma yakınmalarının gerilediğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da işeme bozukluğu olan olguların oranı diğer çalışmalara göre benzer bulunmuştur.

Bu çalışmada 57 olgu (%25,4) ilk kez İYE tanısı aldı, 167 olguda (%74,6) yineleyen enfeksiyon hikayesi mevcuttu. Çalışmaya alınan olgularının cinsiyete göre tek ve tekrarlayan İYE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kız hastaların 32'sinde (%19,2) tek, 134'ünde (%80,8) tekrarlayan İYE'ü öyküsü mevcutken erkek hastaların 25'inde (%43,1) tek, 33'ünde (%56,9) tekrarlayan İYE saptandı. Yineleyen enfeksiyonu olanların %49,7'sinde DMSA bulgusu, %28,7'sinde VUR, %43,1'inde USG bulgusu vardı. İlk defa enfeksiyon geçirenlerin %33,3'ünde DMSA bulgusu, %14'ünde VUR, %45,6'sında USG bulgusu mevcuttu. Yineleyen İYE'ü olanlarda DMSA bulgusu oranı anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,009$). Diğer görüntüleme bulgularının iki grup arası saptanma oranları farklı değildi ($p=0,067$, $p=0,430$). Farklı çalışmalarda özellikle idrar yollarında veziköüreteral reflü (VUR) gibi anatomik defekt, üriner obstrüksiyon, mesane

divertiküli olan hastalarda İYE yineleme sıklığı %30–40 olarak saptanmıştır (148–149). İYE yineleme sıklığı kız çocuklarında %40, erkek çocuklarında %13–32 olarak bildirilmektedir (15–16). Sonuçlarımız diğer çalışmalara benzer olup, kızlarda yineleme sıklığı erkeklere göre fazla bulundu. Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirmede yineleyen İYE grubunda skar oranının daha fazla olması, İYE yinelemesinin böbrekte daha çok hasar yaptığını düşündürdü.

Hiperkalsiüri pek çok araştırmacı tarafından 24 saatlik idrarla atılan Ca miktarının 4 mg/kg'ın üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (24, 39, 40, 51, 100, 107). Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamanın güçlüğü ve sonuçların güvenilir olmaması nedeni ile spot idrarda Ca/Cr oranına bakılarak hiperkalsiüri tespiti yapılmaktadır (40, 121–123). Spot idrarda bakılan U_{Ca}/U_{Cr} oranının 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımını güvenle yansıttığı ilk defa Nordin ve arkadaşları (87) tarafından gösterilmiştir. Nordin'in çalışmasında gece boyu açlığı takiben sabah alınan ikinci idrarın, spot idrarda Ca/Cr oranına bakmak için en iyi numune olduğu tespit edilmiştir. Ghazali ve Barrat (40) aynı çalışmayı çocuklar üzerinde yapmış ve U_{Ca}/U_{Cr} oranının 24 saatlik idrarda Ca atılımını yansıttığını göstermişlerdir. Wills ve arkadaşlarının (123) primer hiperparatiroidisi olan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada da her iki yöntem arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kruse ve arkadaşları (24), sabah ikinci idrar kadar öğleden sonraki iki saatlik idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının idrarda kalsiyum atılımının göstergesi olarak güvenle kullanılabileceğini tespit etmişlerdir. Biz de bu çalışmamızda tarama metodu olarak spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranını kullandık.

Hiperkalsiüri için belirlenen sınır değerler pek çok çalışmada farklılık göstermektedir. Bu nedenle yine spot idrarda Na/K, N-asetil glikozamin, idrar osmolaritesi/kreatinin oranı gibi parametrelerin çalışılması gündeme gelmiştir (19–22,150). Ancak, belirtilen bu yöntemlerin, tanıyı desteklese bile tanısal değerlerinin U_{Ca}/U_{Cr} oranına üstünlüğü saptanmamıştır. Stapleton ve arkadaşları (39) çocuk hastalarında U_{Ca}/U_{Cr} oranının 0,21'in üzerinde olmasını hiperkalsiüri olarak tanımlarken, Ghazali ve Banat (40) bu oranı 0,25 olarak belirlemişlerdir. Nordin ve arkadaşlarının (92) erişkin hastalarda bulunduğu değer ise 0,28'dir. Moore (29) çoğunluğu zenci olan çalışma grubunda hiperkalsiüri kriteri olarak U_{Ca}/U_{Cr} 'nin ortalamasının 2SD üstünü 0,18 kullanmıştır. Ülkemizde İstanbul, Ankara ve Diyarbakır yörelerinde yapılan çalışmalarda hiperkalsiüri tanısı için U_{Ca}/U_{Cr} 'nin 0,21 ve üzerinde olması kriter olarak alınmıştır (57, 110, 120). Bizde çalışmamızda U_{Ca}/U_{Cr} üst sınırı olarak 0–1 yaş döneminde 0,6'nın 1 yaş üzerinde ise 0,21 ve üzerindeki değerleri kullandık.

Hiperkalsiüri prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışma gruplarında ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranlarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları belirlenmiştir. Natalie ve arkadaşlarının (33) 368 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada 19 ay–6 yaş grubu arasındaki çocuklarda ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,10, 7 yaş ve üzeri grupta ise 0,09 bulunmuştur. Moore ve arkadaşlarının (29) yaptığı ve çoğunluğunu zenci çocukların oluşturduğu bir çalışmada ise ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,06 olarak belirlenmiştir. Vachvanichsanong ve arkadaşlarının (125) Tayland'lı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada 5–10 yaş arası çocuklarda ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,10, 10–15 yaş arası grupta 0,06 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Çalışkan ve arkadaşlarının (119) İstanbul'da yaptığı araştırmada ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,10 ve +2SD değeri 0,21 bulunmuştur. Berçem'in (38) Sivas yöresinde yaptığı tez çalışmasında ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,12, Ersoy ve arkadaşlarının (9) Manisa yöresinde yaptıkları çalışmada ortalama 0,07, Ceran ve arkadaşlarının (35) yaptıkları çalışmada ortalama 19 ay- 6 yaş arası çocuklarda 0,14, 7 yaş ve üzeri çocuklarda ortalama 0,10, Tekin'in (140) Edirne bölgesinde yapmış olduğu tez çalışmasında ise ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,10 olarak bulunmuştur.

Görüldüğü gibi, U_{Ca}/U_{Cr} ve hiperkalsiüri ile ilgili farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda çoğunlukla farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum etnik, coğrafi, çevresel veya teknik pek çok sebebe bağlı olabilir.

Çocuklarda İYE ile hiperkalsiüri birlikteliğini ve İYE'lu olgularda hiperkalsiüri prevalansını saptamak amacıyla yaptığımız çalışmada tüm olgularda U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,12 \pm 0,17$ (ortalama \pm SD) olarak tespit edildi. Kız çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerleri $0,11 \pm 0,13$, erkek çocukların ise $0,17 \pm 0,24$ olarak tespit edildi ve erkek çocukların ortalama U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinin kızlara göre belirgin yüksek olduğu saptandı ($P=0,025$). Elde ettiğimiz sonuçlar, ülkemizde yapılan çalışmalardan Berçem (38), Tekin (140), Çalışkan ve arkadaşlarının (119), yurt dışında yapılan çalışmalardan ise Natalie ve ark. (33) ve Vachvanichsanong'un (125) sonuçlarıyla benzerdir.

Vachvanichsanong (108) idiyopatik hiperkalsiürili çocuklarda yaptığı çalışmada İYE tespit edilenlerin U_{Ca}/U_{Cr} ortalamasını $0,30 \pm 0,17$, İYE olmayanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalamasını $0,34 \pm 0,31$ bulmuştur. Bıyıklı (146) yineleyen İYE geçiren çocuklarda hiperkalsiüri araştırmış, hiperkalsiürisi olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalamasını

0,50±0,21, olmayanların 0,10±0,04 olarak saptamıştır. Stojanovic'in (12) yapmış olduğu bir çalışmada İYE geçiren olgularda kalsiyum atılımına bakılmış, hiperkalsiürik olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması 0,42±0,17, olmayanların 0,11±0,05 bulunmuştur.

Çalışmamızda İYE geçiren olgularda kalsiyum atılımına bakılmış, hiperkalsiürik olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması 0,39±0,26, olmayanların 0,07±0,07 bulunmuştur. Bu değerler yurtdışından Stojanovic'in (12), ülkemizden ise Bıyıklı ve arkadaşlarının (146) yapmış olduğu çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir. Hiperkalsiüri tespit edilen kız çocuklarda ortalama U_{Ca}/U_{Cr} değeri 0,36±0,42 (ortalama±SD), erkeklerde 0,48±0,42, günlük idrarda kalsiyum atılımı ortalama değeri kızlarda 4,60±3,52, erkeklerde 5,06±3,62 (mg/kg/gün) olarak bulundu. Hiperkalsiürik kız ve erkek çocukların idrarda kalsiyum atılımı yönünden aralarında fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hiperkalsiüri prevalansı, pek çok çalışmada bölgesel ve etnik farklılık göstermiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da hiperkalsiüri prevalansındaki bölgesel farklılıklar dikkat çekmektedir. Çeşitli çalışmalarda 0,17–0,28 arası değerler hiperkalsiüri için sınır alınmış ve çocuklarda HK sıklığı % 0,6–12,7 arasında bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu sıklık %2,8–12,5 arasında saptanmıştır (9, 25–31, 119, 120, 151–155).

Moore ve arkadaşları (29), çoğunluğu zenci olan 273 çocukta U_{Ca}/U_{Cr} oranının üst sınırını 0.24 olarak kabul ettikleri çalışmada hiperkalsiüri prevalansını %2,9 olarak bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar araştırdıkları popülasyonda U_{Ca}/U_{Cr} için buldukları ortalama 0,06±0,062 değerinin 2SD üstü olan 0,18'i kullandıklarında prevalans değerinin %6,2 olduğunu göstermişlerdir.

Benzer bir çalışma Kruse ve arkadaşları (24) tarafından yaşları 6-17,9 yıl arasında olan 1013 Alman çocuğunda yapılmış ve U_{Ca}/U_{Cr} üst sınırını 0,17 olarak kabul ettikleri çalışma grubunda hiperkalsiüri prevalansını %3,8 olarak bulmuşlardır.

Ülkemizde okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansını bulmaya yönelik olarak yapılan ve U_{Ca}/U_{Cr} oranının üst sınırının 0,21 olarak kabul edildiği çalışmalarda, Gül (54) Ankara yöresinde hiperkalsiüri prevalansını %4,2, Ersoy ve ark. (9) Manisa yöresinde %4,2, Bitlisli (32) Erzurum yöresinde %5,88, Berçem (38) Sivas yöresinde %7,4, Çalışkan ve ark. (119) İstanbul yöresinde %5,8, Gürkan ve arkadaşları (156) Diyarbakır ve yöresinde ise %4,9 olarak bulmuşlardır. Sönmez ve ark. (32) Aydın ilinde 15 günlük ile 15 yaş arası 2252 çocukta yaptıkları bir araştırmada hiperkalsiüri prevalansını %9,6 olarak belirlemişlerdir.

Görüldüğü gibi çocukluk çağında idrarla atılan kalsiyum miktarı, yalnız ülkeler arasında değil, aynı ülkede değişik bölgeler arasında da farklılıklar göstermektedir. Ortalama U_{Ca}/U_{Cr} oranı yönünden görülen bu farklılıkların nedeni çalışma grubunda bulunan çocukların ırk, yaşanılan coğrafi bölge ve en önemlisi diyetsel yönden farklılıklar göstermesidir (23, 24, 39-44).

Hiperkalsiüri çocuklarda özellikle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk, üriner sistem taşı veya anomalisi olmayan çocuklar için de geçerlidir. Az sayıda çalışmada İYE ilişkili hiperkalsiüri sıklığı bildirilmiş, İYE geçirenlerde HK sıklığı %21-%43 arasında saptanmıştır (12,146).

İdiyopatik hiperkalsiürinin, İYE ile ilişkisi ilk kez Heiliczer ve ark (14) tarafından gösterilmiştir. İdiyopatik HK'e ikincil gelişen böbrek taşı dışı hastalıklardan Heiliczer ve ark (14) mikrokristallerin üriner epitelyuma verdiği hasarı sorumlu tutmuşlardır. Yapmış oldukları çalışmada yineleyen İYE geçiren, üriner

sistem anatomisi normal olan ve yaşları 6 ay ile 11 yaş arası değişen altı kız çocuğunda hiperkalsiüri tespit edilmiş ve tiazidlerle tedavi sonrası bu çocukların İYE tekrarının kesildiği bildirilmiştir.

Lopez ve ark (111) 2–12 yaş arasında 59 yineleyen idrar yolu enfeksiyonu geçiren üriner yol anatomisi normal olan hiperkalsiüri çocukta yaptıkları çalışmada hiperkalsiüri tedavisi sonrası idrar yolu enfeksiyonu sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada HK için sınır 0,20 olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubundaki çocukların %76'sında başka tübüler hastalıklar saptanmış, çocuklara DMSA ile bakılmadığından tübüler disfonksiyonun geçirilmiş İYE'larına bağlı gelişip gelişmediği kanıtlanmamıştır. Araştırmacılar üroepitelin konak savunmasında bakterisidal aktivite, yangısal cevap bütünlüğü ve lokal IgA sekresyonu gibi görevleri olduğu ve hiperkalsiüri esnasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin üroepitele zarar verip bu savunma rolünü zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar antibakteriyel cevabın başlatılması için bakteri ile epitel hücre yüzeyi arası yakın temas gerektiği ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin bu teması engelleyerek savunma mekanizmalarını yavaşlattığını bildirmişlerdir.

Stojanovic ve ark (12) 3–18 yaş arası 118 İYE geçiren olguda enfeksiyondan 6 hafta sonra hiperkalsiüri araştırmış, %21 olguda hiperkalsiüri saptamışlardır. Hiperkalsiüri tanısı 3 kez bakılan rastgele U_{Ca}/U_{Cr} değerinin 0,21 veya 24 saatlik idrarda 4mg/kg/gün üzerinde olması kabul edilmiştir. Bu çocukların %33'ünde yineleyen enfeksiyon saptanmış ve tekrarlayan İYE olanlarda hiperkalsiüri görülme sıklığı (%44), ilk kez İYE geçirenlere (%10) oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperkalsiürisi olan grubun U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,42\pm 0,17$, olmayan grubun $0,11\pm 0,05$ olarak bulunmuştur. Hiperkalsiürisi olan grubun %25'inde pozitif aile

öyküsü, %50'sinde dizüri, %31'inde mikroskopik hematüri saptanmıştır. Hiperkalsiüri tespit edilen grupta dizüri ve mikroskopik hematüri ve ailede böbrek taşı görülme sıklığı hiperkalsiüri olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Vachvanichsanong (108) belirtili idiyopatik hiperkalsiürisi olan 124 çocuğun 50'sinde (%40) İYE tespit etmiştir. Rastgele alınan U_{Ca}/U_{Cr} değerinin 0,18 veya 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 2mg/kg/gün üzerinde olanlara hiperkalsiüri tanısı konulmuştur. İYE'ü olanların %78'inde yineleme, %36'sında hematüri, %36'sında karın ağrısı, %22'sinde enürezis nokturna, %12'sine gündüz idrar kaçırma, %20'sinde dizüri, %10'nunda yan ağrısı, %8'inde (4 olgu) böbrek taşı saptamışlardır. İdrar yolu enfeksiyonu tespit edilen 50 hiperkalsiüri olguya hiperkalsiürilerine yönelik tedavi başlanmış tedavi sonrası 29 olgu 6 yıl izlenebilmiş ve bunların %83'ünde İYE tekrarı olmamıştır.

Bıyıklı ve arkadaşlarının (146) 5 yaşın üzerinde yineleyen İYE'si olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada 75 olgunun 32'sinde (%43) idiyopatik hiperkalsiüri saptanmıştır. Hiperkalsiüri için U_{Ca}/U_{Cr} üst sınırı 0,24 veya 24 saatlik idrarda 4 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Hiperkalsiüri olan grubun U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,50\pm0,21$, olmayanların $0,10\pm0,04$ olarak saptanmıştır. İdiyopatik hiperkalsiürisi olan ve olmayan çocuklar işeme bozukluğu, ağrı, hematüri ve böbrek taşı ve aile öyküsü açısından karşılaştırılmış ve iki grup arası anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma grubunda hiperkalsiüri tespit edilen olguların %63'ünde işeme bozukluğu, %50'sinde ağrı, %35'inde hematüri, %6'sında (iki olgu) böbrek taşı, %59 olguda ailede böbrek taşı öyküsü tespit edilmiştir. Tabel ve arkadaşlarının (127) 131 hiperkalsiürik çocuk ile yaptıkları çalışmada katılımcıların %23'ünde idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada İYE geçiren 224 olguda hiperkalsiüri tarandı. Olguların 36'sında hiperkalsiüri bulundu ve İYE nedeni ile izlenen hastalarda hiperkalsiüri prevalansı %16 olarak hesaplandı. Bu çocukların %66'sında yineleyen enfeksiyon mevcuttu. Bu nedenle İYE'lerinin önemli bir morbitide olduğu ülkemizde özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu şikâyeti olan çocuklarda hiperkalsiürinin mutlaka önemslenmesi gerektiği düşünüldü. Hiperkalsiürinin tedavisi ile en azından %16 hastanın İYE tekrarlama riskinin azaltılabileceği ve oluşabilecek komplikasyonların önlenebileceği kanısına varıldı.

Cinsiyetin, idrarda kalsiyum atılımı üzerine etkisi olup olmadığı pek çok çalışmada inceleme konusu olmuştur. Stapleton ve arkadaşları (39), zenci ve beyaz çocuklardan oluşan çalışma grubunda U_{Ca}/U_{Cr} ile cinsiyetin ilişkisiz olduğu sonucuna varmışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Gürkan ve arkadaşları (156), kızlarda ortalama U_{Ca}/U_{Cr} değerini $0,07\pm 0,06$, erkek çocuklarda ise $0,08\pm 0,07$ olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada kızlar ve erkekler arasında U_{Ca}/U_{Cr} oranı yönünden fark tespit edilmiş olup, erkeklerde daha yüksek değerler bulunmuştur. Diğer çalışmada Buyan ve arkadaşları (120), U_{Ca}/U_{Cr} oranını kızlar ve erkekler için sırasıyla $0,162\pm 0,146$ ve $0,15\pm 0,11$ olarak bulmuşlar ve cinsiyetle U_{Ca}/U_{Cr} arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise Gürkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak erkek çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değeri kızlara göre yüksek tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,025$).

İdrarla kalsiyum atılımının yanısıra hiperkalsiüri üzerine de cinsiyetin etkisi araştırılmıştır. Yapılan pek çok çalışmada cinsiyetin hiperkalsiüri üzerindeki etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Moore ve arkadaşlarının (29) yaptıkları

çalışmada U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinde cinsler arasında herhangi bir ilişki bulunamazken, idiopatik hiperkalsiürinin erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Kruse ve arkadaşları (24), çalışma popülasyonlarında buldukları hiperkalsiürik çocukların çoğunun 12 yaşın üzerinde kız çocukları olduğunu belirlemişlerdir. Manz ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmada, idiopatik hiperkalsiürinin erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmişken Rath ve arkadaşlarının (31) yaptıkları başka bir araştırmada cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Çalışkan ve arkadaşlarının (119) yaptıkları çalışmada, hiperkalsiürik çocukların çoğunun erkek olduğu belirlenmiştir. Gürkan ve arkadaşları (156), hiperkalsiüri sıklığının erkek çocuklarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Buyan ve arkadaşları (120), hiperkalsiüri sıklığının kız ve erkek çocuklarda eşit olduğunu saptamışlardır. Gül'ün (54) Ankara'da, Berçem'in (38) Sivas yöresinde, Bitlisli'nin (25) Erzurum yöresinde yaptıkları çalışmalarda kız ve erkek çocuklar arasında hiperkalsiüri prevalansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ersoy ve arkadaşlarının (9) Manisa yöresinde yaptığı çalışmada ise hiperkalsiüri prevalansı erkeklerde daha yüksek saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada hiperkalsiüri prevalansı erkek çocuklarda %18,9 iken, kız çocuklarında %13,2 olarak bulunmakla birlikte kız ve erkek çocuklar arasında hiperkalsiüri prevalansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç ülkemizde yapılan çalışmaların çoğu ile benzerlik göstermektedir. Ancak hiperkalsiürinin cinsiyetle ilişkisinin bölgelere göre farklılık gösterdiğini düşündürmektedir.

İdrarda kalsiyum atılımı üzerine yaşın etkisini araştıran çalışmalarda, U_{Ca}/U_{Cr} oranının yaşla ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar yanında, yaşla birlikte bu oranın

azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23, 42, 29, 39, 40, 45, 157). Moore ve arkadaşları (29), Stapleton ve arkadaşları (39), Ghazali ve Barrat (40), Shaw ve arkadaşları (157) idrarda kalsiyum atılımı ile yaş arasında bir ilginin olmadığını gösteren araştırmacılarıdır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Çalışkan ve arkadaşları (119),Buyan ve arkadaşları (120), Gürkan ve arkadaşlarının (156) araştırmalarında yaşla idrarda kalsiyum atılımı arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak yapılan bu çalışmaların hiçbiri 2 yaşın altındaki çocukları kapsamamaktadır. İnfantlarda daha yüksek U_{Ca}/U_{Cr} oranlarının bulunduğu ilk kez Sargent ve arkadaşları (23) tarafından bildirilmiş olup yine aynı araştırmacılar yaşla birlikte U_{Ca}/U_{Cr} oranında azalma olduğunu göstermiş ve büyük çocuklar ve erişkinler için kullanılan hiperkalsiüri sınırının infantlar ve küçük çocuklar için uygun olamayacağı sonucuna varmışlardır. Esbjörner ve arkadaşlarının (42), 2–18 yaşları arasındaki İsveç’li çocuklarda yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar alınmış ve U_{Ca}/U_{Cr} oranının yaşla birlikte azalma gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışma grubumuzda idrarda kalsiyum atılımı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,225$, $p:0,001$). U_{Ca}/U_{Cr} oranının yaşla birlikte azalma gösterdiği tespit edilen Esbjörner ve ark. (42) ile Sargent ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

İdrarla Ca atılımı üzerine antropometrik ölçümlerin etkisi ilk kez Weaver ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (158). Bu çalışmada adolesan kızlarla erişkin kadınlardaki Ca metabolizması karşılaştırılmış, boydaki artışla beraber Ca dengesinin tersine döndüğü ve idrarla atılan kalsiyum miktarının arttığı gösterilmiştir. Berçem’in (38) Sivas yöresinde yapmış olduğu tez çalışmasında Weaver ve arkadaşlarının

aksine boyla birlikte idrarda atılan kalsiyum miktarının azaldığı ve negatif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Berçem'in (38) çalışması ile benzer olarak U_{Ca}/U_{Cr} ile boy arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,234$, $p < 0,001$).

Kruse ve arkadaşları (24), yaşları 6–17,9 yıl arasında olan çalışma grubunda 24 saatlik idrarda Ca atılımı ile vücut ağırlığı arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Sargent ve arkadaşları (23), vücut ağırlığı ile U_{Ca}/U_{Cr} arasında negatif yönlü korelasyonun olduğunu, vücut ağırlığı arttıkça U_{Ca}/U_{Cr} 'nin azaldığını belirlemişlerdir. Weaver ve arkadaşları (158) ise boyla idrarda kalsiyum atılımı arasında pozitif ilişkinin olduğunu gösterdikleri çalışmada ağırlık ile idrarda kalsiyum atılımı arasında aynı ilişkinin olmadığını tespit etmişlerdir.

İnfantları da içine alan çalışma grubumuzda Sargent ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak ağırlık ile U_{Ca}/U_{Cr} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi ($r = -0,230$, $p < 0,001$). Yapılan çalışmalarda U_{Ca}/U_{Cr} ile boy ve ağırlık arasında bulunan negatif yönlü korelasyon, ilerleyen yaşlarda boy ve kilodaki artışa paralel olarak vücut kitlesinin artması ve idrarla atılan kreatinin miktarının yükselmesine bağlanmaktadır (23). Bizim çalışmamızda ve diğer bazı çalışmalarda yaşla idrar kalsiyum atılımı arasında bulunan negatif ilişkinin aynı şekilde yaş ilerledikçe artan boy ve kiloya bağlı olabileceği düşünülebilir.

Hiperkalsiüri oluşumunda çevresel ve diyetel faktörlerin yanı sıra genetik geçişin önemli etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda IH'nin familial ve familial olmayan iki tipi tanımlanmıştır. Familial tip IH'nin otozomal dominant

geçiş gösterdiği ve bu tipde aile üyeleri ve birinci derece akrabalarda HK ve üriner sistem taşları sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir.

İdiyopatik hiperkalsiürinin familyal tipini ilk kez Beilin ve Clayton (159), erkek kardeşi ve babasında da IH bulunan bir çocukta tanımlamışlardır. Buckalew ve arkadaşları, 63 kişilik bir ailenin 13 ferdinde IH tespit etmiş, bunların 6'sında nefrokalsinozis olduğunu göstermişlerdir. İdiyopatik hiperkalsiüride en geniş aile taramasını Coe ve arkadaşları yapmıştır (159). Onların çalışmasında, İH'si ve tekrarlayan üriner sistem taşları bulunan 9 hastanın 73 akrabasından 26'sında idiyopatik hiperkalsiüri varlığı gösterilmiştir. Birinci derece akrabalarda IH bulunma oranı %43 iken diğer akrabalarda bu oranın %29 olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada birinci derece akrabalarda %43 oranında böbrek taşlarına rastlanırken, diğer akrabalarda renal taşların olmadığı görülmüştür.

Buyan ve arkadaşları (120), İH'si bulunan 13 hastanın birinci derece akrabalarında %53,8 oranında IH tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada familyal IH bulunduğu tespit edilen 7 hastanın 8 akrabasında böbrek taşı öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Buyan ve arkadaşlarının (124) yapmış olduğu başka bir çalışmada, IH tespit edilen çocukların %50'sinde ailede üriner sistem taş öyküsünün pozitif olduğu bulunmuştur. Nicolaidou ve arkadaşlarının (160) yaptığı bir çalışmada 40 tane hiperkalsiürik çocuğun 19'unun (%47,5) 1. derece akrabalarında hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Ailesel geçiş saptanan olguların soyağacı değerlendirmesine göre hastalığın otozomal dominant olarak kalıtıldığı saptanmıştır. Ersoy ve arkadaşlarının (9) Manisa'da yaptığı bir çalışmada ailesinde böbrek taşı öyküsü alınan 44 katılımcıdan 20'sinde (%45,4) hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Berçem'in (38) Sivas yöresinde yaptığı tez çalışmasında ise hiperkalsiüri tespit edilen 26 çocuktan 13'ünün

1. derece akrabalarında (%50) böbrek taşı öyküsü alınmıştır. Bıyıklı ve arkadaşlarının (146) 5 yaşın üzerinde yineleyen İYE’u olan çocuklarda hiperkalsiüri taraması yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürisi olanların %59’unda ailede üriner sistem taş hastalığı bildirilmiştir. Vachvanichsanong (108) belirtili idiyopatik hiperkalsiürisi olan 124 çocuğun taramasında %44 olgunun aile öyküsünde üriner sistem taşı saptamışlardır. Lopez ve ark (111) ise HK’si olan yineleyen İYE’lu çocuklarda %34 olguda ailede üriner sistem taşı bildirilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hiperkalsiüri hastaların soy geçmişinde ailede akrabalık öyküsü %38,8 bulunurken, hiperkalsiüri olmayanlarda bu oran %13,8 olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). Akrabalık öyküsü olan 40 hastanın 14’ünde (%35) hiperkalsiüri saptandı. Aynı şekilde ailesinde böbrek taşı öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında HK görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Hiperkalsiüri hastalarda ailede böbrek taşı öyküsü 36 hastada 17 (%47,2) iken, hiperkalsiüri olmayanlarda 188 hastada 23 (%12,2)’idi. Ailede böbrek taşı hikayesi olan 40 hastanın 17’sinde (%42,5) hiperkalsiüriye rastlandı. Bütün bu bulgular özellikle anne-baba akrabalığı ve/veya ailede taş öyküsü bulunan İYE’lu çocukların mutlaka idrarla kalsiyum atılımı yönünden araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda özellikle erken çocukluk döneminde ve ilk kez tanı alan hiperkalsiüri olguların çok büyük bir kısmında üriner sistem taşı saptanmadığı gösterilmiştir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde ise bir kısmında renal kaliksiyel mikrolitiazis veya nefrolitiazis geliştiği tespit edilmiştir (56). Bu nedenle çocukluk yaş grubunda hiperkalsiüri üriner sistem taş hastalığından daha çok

taşıla ilişkisi olmayan farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda polikliniklere hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, dizüri, karın ve yan ağrısı, işeme disfonksiyonu, enürezis gibi nedenlerle başvuran olgularda altta yatan nedene yönelik yapılan araştırmalarda hiperkalsiürinin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Hiperkalsiürinin tedavi edilmesi ile belirtilen klinik durumların çoğunda belirgin derecede iyileşme sağlanmaktadır (19, 50, 56, 108, 11, 113, 114, 127, 161, 162). Belirtilen durumlar çocuklarda önemli morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu nedenle hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulguların tanımlanması önem arz etmektedir.

Çalışma grubumuzdaki olgular hiperkalsiüri ile çocuklarda sık görülen; karın ağrısı, lomber ağrı, işeme disfonksiyonu, dizüri, hematüri ve huzursuzluk yönünden sorgulandı. Olguların yakınmaları ile U_{Ca}/U_{Cr} atılımlarının oranları karşılaştırıldı. Karın ağrısı, iştahsızlık ve huzursuzluk yakınması olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması, yakınması olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,004$, $p=0,028$, $p=0,001$).

Gerek yurt içi, gerekse yurtdışında pek çok araştırmacı hiperkalsiüri ile karın ve yan ağrısı birlikteliğini incelemiştir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları hiperkalsiüri için önemli bir belirti olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Vachvanichsanong ve arkadaşlarının (125) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptıkları bir araştırmada 124 hiperkalsiüri ile olgudan 52'sinde (%42) sık tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikayeti saptamışlardır. Bu 52 olgudan sadece 6'sında (%12) böbrek taşı saptanırken, %15'inde mesane spazmı, %27'sinde üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hiperkalsiüri nedeniyle tedavi edilen 52 olgunun %86'sında tekrarlayan karın veya yan ağrısı şikâyetleri ya tamamen kaybolmuş veya azalmıştır.

Esfahani ve ark. (57) İrani 21 hiperkalsiürili çocuktan 4'ünde (%19) tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikayeti gözlemlemiştir. Tabel ve ark. (127) İzmir'de yaş ortalaması $7,9 \pm 3,19$ yıl olan 131 hiperkalsiürili çocuğun %60,3'ünde karın ve yan ağrısı şikayeti tespit etmişlerdir. Gül'ün (54), Ankara'da polikliniğe başvuran 5–15 yaş grubu çocuklarda hiperkalsiüri prevalansını saptamak amacıyla yaptığı tez çalışmasında tespit edilen 32 hiperkalsiürili olguyu %68,8'inde karın ağrısı şikayeti tespit edilmiş ve buna karşılık hiperkalsiüri saptanmayan olgularda bu oran %24,6 olarak belirlenmiştir. Bitlisli'nin (25) 1995 yılında Erzurum yöresindeki okullarda yaptığı araştırmada, taranan 1647 öğrenci arasında saptanan 97 hiperkalsiüri olgusunun %40,3'ünde tekrarlayan karın ağrısı şikayeti saptanmıştır.

Çalışmamızda hiperkalsiüri saptanan grupta en sık rastlanan semptom karın ağrısıydı. Hiperkalsiürili olmayan olgularda karın ağrısı görülme yüzdesi, %36,1'iken hiperkalsiürisi olanlarda %61,1'idi. Karın ağrısı olan 86 hastanın 22'sinde (%25,5) hiperkalsiüri tespit edildi. Karın ağrısının bulunma sıklığı yönünden hiperkalsiürisi olanlarla olmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Bu nedenle, tekrarlayan karın ağrısı şikayeti olan çocuklarda altta yatan başka bir patolojik durum yoksa hiperkalsiüri özellikle anımsanmalıdır.

Hematüri, hiperkalsiürili bireylerde üriner sistemde taş olmaksızın da ortaya çıkabilen önemli bir klinik belirtidir. Çeşitli çalışmalarda hematürili olgularda hiperkalsiüri sıklığı %25–35 arasında bildirilmiştir. Hiperkalsiürili olgularda görülen hematürinin nedeni olarak mikrokristallerin üriner epitele verdiği hasar gösterilmiştir.

Vachvanichsanong ve arkadaşlarının (108) yaptıkları geriye dönük bir çalışmada 124 hiperkalsiürik çocuğun 50 tanesinde üriner sistem enfeksiyonu saptanmış ve bunların da %36'sında hematüri tespit edilmiştir. Aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada 52 karın ağrısı şikayeti olan hiperkalsiürik olgunun %21'inde mikroskobik hematüri ve %3'ünde ise makroskobik hematüri gözlenmiştir (125). Feld ve arkadaşlarının (163) 263 hematürik hastayla yaptıkları bir araştırmada, bu hastaların %81'inde spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranı değerlendirildiğinde 29'unda (%11) mikroskobik hematüri saptamıştır. Penido ve arkadaşlarının (56) 471 hiperkalsiürik olguyla yaptıkları bir başka çalışmada olguların %31'inde ilk bulgu olarak karın ağrısı ile birlikte mikroskobik hematüri, %14'ünde ise karın ağrısı olmaksızın mikroskobik hematüri tespit edilmiştir. Stojanovic (32) İYE tanısı alan 75 olgunun %6,7'sinde mikroskobik hematüri, mikroskobik hematürisi olan tüm olgularda da idiyopatik HK saptamıştır. Lopez ve arkadaşlarının (25) yineleyen İYE ve HK'si olanlarda yaptığı çalışmada hematüri sıklığı %12 olarak bulunmuştur.

Konuyla ilgili ülkemizde yapılan araştırmalarda ise Tabel ve arkadaşlarının (127) 131 hiperkalsiürlü çocukta yaptıkları çalışmada 66 çocukta (%50,3) makroskobik hematüri saptanmıştır. Bıyıklı ve arkadaşlarının (146) yaptığı başka bir çalışmada ise tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan 75 çocuğun hiperkalsiürik olanlarında hematüri %35 oranında saptanmışken hiperkalsiürik olmayanlarında bu oran %33 olarak belirlenmiştir. Sönmez ve arkadaşlarının (164) çalışmasında hematüri yakınması ile başvuran hastalarda hiperkalsiüri sıklığı % 31,1 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda İYE ve HK'si olan 36 olguda hematüri sıklığı %16,6 olarak saptanmıştır. Hematüri yakınması ile başvuran hastalarda ise hiperkalsiüri sıklığı

%20,6 tespit edilmiştir. Bu sonuçlar özellikle tekrarlayan hematüri ataklarıyla hekime başvuran hastalarda etiyolojik faktörler araştırılırken hiperkalsiürinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Enürezis pek çok psikojenik veya organik nedenlere bağlı olarak gelişen bir durumdur. Son yıllarda hiperkalsiüri ile ilişkisi gündeme gelmiş ve hiperkalsiüri önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmiştir. Hiperkalsiüri ile enürezis arasındaki ilişkiden ilk kez Heiliczer (14) bahsetmiş, hiperkalsiüri olgularda görülen işeme bozukluğunu kalsiyum oksalat mikrokristallerin oluşturduğu mesane irritasyonuna bağlamıştır. Konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalarda tedavi edilen hiperkalsiüri olguların çoğunda enürezisin düzeldiği görülmüştür.

Vachvanichsanong ve arkadaşlarının (125) yaptığı bir çalışmada 124 hiperkalsiüri olgunun 28'inde (%23) enürezis saptanmıştır. Neveus ve arkadaşlarının (165) yaptığı bir başka çalışmada ise karın ağrısı şikayeti olan 52 hiperkalsiüri çocuğun %13'ünde enürezis nokturna saptanmıştır. Aceto ve arkadaşlarının (166) İtalya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 450 hiperkalsiüri olgunun 179'unda (%39) enürezis nokturna tespit edilmiş ve enürezisli çocukların %81,5'inde gece ölçülen plazma antidiüretik hormon düzeyi düşük saptanmıştır. Esfahani ve arkadaşlarının (57) İran'da yaptıkları başka bir çalışmada ise 21 hiperkalsiüri olgunun 4'ünde (%19) enürezis nokturna gözlenmiştir. Penido ve arkadaşlarının (56) Brezilya'daki 471 hiperkalsiüri çocuğun klinik bulgularının takibi amacıyla yaptıkları çalışmada 38 olguda (%8) enürezis tespit edilmiştir.

Konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Tabel ve arkadaşlarının (127) İzmir'de hiperkalsiüri 131 çocukla yaptığı çalışmada çocukların %13'ünde enürezis saptanmıştır. Gül'ün (54) yaptığı tez çalışmasında hiperkalsiüri tespit edilen

32 çocuğun 10'unda (%31,3) enürezis tespit edilmiştir. Bu oran HK tanısı almayan diğer gruptaki 191 çocukta %23,6 olarak belirlenmiştir. Ancak, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Çalışmamızda hastalar gece veya gündüz idrar kaçırma yönünden incelendiğinde hiperkalsiürlü grupta 36 hastanın 5'inde (%13) enürezis mevcuttu. HK olmayan hastalarda ise bu oran tersine daha yüksek bulunmuş ve 188 hastanın 34'ünde (%18) tespit edilmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar Tabel ve ark ile Neveus ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzer olsa da diğer çalışmalara göre düşük olarak bulunmuştur. Ancak konuyla ilgili yapılmış diğer pek çok çalışmada enürezisin hiperkalsiüri için önemli bir klinik bulgu olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamız İYE geçiren çocukları kapsadığından hiperkalsiüri olmayan hastalarda da enürezisin sık görülmesinin geçirdikleri İYE'lerine veya bunların altında yatan diğer nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmada olguların %74,5'unda tekrarlayan İYE mevcuttu. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerle ilk kez geçirenler arasında tek idrar U_{Ca}/U_{Cr} ortalamaları açısından fark yoktu. HK görülme sıklığı yineleyen ve ilk kez İYE geçirenler arasında HK sıklığı açısından fark yoktu.

Vachvanichsanong ve arkadaşları (108) hiperkalsiürlü çocuklarda İYE sıklığını %40 olarak bulmuş, bunlarında %78'inde yineleyen İYE saptamıştır. Stojanovic (12) İYE tanılı 75 hastanın %33'ünde yineleyen İYE tespit etmiş, yineleyen İYE'si olanlarda HK sıklığını (%44) ilk enfeksiyon geçirenlere göre (%10) anlamlı yüksek bulmuştur. Bu çalışmada yineleyen İYE ve ilk kez geçirilen İYE arasında idrar kalsiyum atılımı açısından fark saptanmamıştır.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada hiperkalsiürisi olanların %37,5'inde, olmayanların %19'unda üriner sistem anomalisi tespit edilmiş, toplam çalışma grubunda bu oran %26,7 olarak verilmiştir. Hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar arasında üriner sistem anomalisi varlığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (146).

Çalışmamızda üriner sistem anomalisi hiperkalsiürisi olanların 16'sında (%44,4), olmayanların 76'sında (%40,4) saptandı. Bu nedenle İYE'u olan çocuklarda altta yatan nedenler araştırılırken, enfeksiyonu kolaylaştıran herhangi bir neden saptanmış olsa da hiperkalsiüri de ayrıca araştırılmalıdır.

Çalışmamızda DMSA'da bulgusu olanlarla olmayanlar arasında idrarda kalsiyum atılımı yönünden anlamlı fark yoktu. Hiperkalsiürisi mevcut olan ve olmayan hastalar DMSA'da skar bulguları yönünden karşılaştırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,515$) . DMSA bulgusu mevcut olan 60 hastanın kontrol DMSA bulguları kayıt edildi. Hiperkalsiürisi mevcut olan ve olmayan hastalar DMSA bulgularının progresyonu açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,978$). Bu bulgu hiperkalsiürinin böbreklerde skar gelişimini etkilemediği düşünüldü. Ancak literatürde böbreklerde skar veya hipoaktif alan varlığı ve bulguların progresyonu ile hiperkalsiüri ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamadı.

Vezikoüreteral reflüsü olan ancak o anda İYE'nu olmayan 46 çocukta yapılan bir çalışmada VUR'u olan çocuklarda normal topluma göre hiperkalsiüri sıklığı artmış olarak bulunmuş, VUR derecesi, skar varlığı ile hiperkalsiüri görülmesi arasında ilişki saptanmamıştır (13).

Çalışmamıza alınan 209 olguya VCUG görüntülemesi yapılmıştı. VUR saptananlarla saptanmayanlar arasında idrar kalsiyum atılımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hiperkalsiüri ve normokalsiürik hastalar VUR açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında VUR varlığı ve derecesi yönünden de anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca hiperkalsiüri mevcut olan ve olmayan hastaların VUR progresyonu açısından da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,476$). Bu bulgular hiperkalsiüri ve VUR arasında bir ilişki olmadığını telkin etmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda hiperkalsiüri sıklığının %16 olduğu tespit edilmiştir. Anne-baba akrabalığı ve ailede ürolitiasis öyküsü olanlarda ve karın ağrısı, iştahsızlık, huzursuzluk bulguları ile gelenlerde hiperkalsiürinin daha fazla saptandığı, buna karşılık VUR ile ilişkisinin olmadığı ve renal skar gelişimini etkilemediği gösterilmiştir.

Ülkemizde idrar yolu enfeksiyonuna ait komplikasyonlarının önemli bir mortalite ve morbitide nedeni olduğu göz önüne alındığında idrar yolu enfeksiyonunu kolaylaştıran etkenler araştırılırken özellikle aile öyküsü, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve hematürisi olan vakalarda hiperkalsiürinin mutlaka akılda tutulması ve mümkünse bu hastaların tümünde bakılması gerektiği düşünüldü. Böylelikle hiperkalsiürinin takip ve tedavisi ile en azından hastaların %16'sında idrar yolu enfeksiyonunun önlenebileceği sonucuna varıldı

VI. SONUÇLAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen yaşları 1–16 yıl arasında olan 224 İYE tanısı almış çocukta, hiperkalsiüri prevalansı ve hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulgular araştırıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar:

1. Çalışmaya 166 kız, 58 erkek hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $6,41 \pm 3,9$ olup erkek çocukların yaş ortalaması kızlardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçüktü.
2. Çalışmaya alınan olguların 36'sında hiperkalsiüri mevcuttu ve İYE nedeni ile izlenen hastalarda hiperkalsiüri prevalansı %16 olarak saptandı. Erkek çocuklarda hiperkalsiüri görülme oranı %18,9 iken, kız çocuklarında %13,2 bulundu. Kız ve erkek çocuklar arasında hiperkalsiüri prevalansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
3. Tüm olgularda U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,12 \pm 0,17$ olarak tespit edildi. Hiperkalsiürisi olan grubun U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,39 \pm 0,26$, olmayan grubun $0,07 \pm 0,07$ bulunmuştur.
4. Çalışmadaki kız çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değerleri $0,11 \pm 0,13$ idi. Erkek çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değeri $0,17 \pm 0,24$ olarak kız çocuklarına göre yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
5. İdrarda kalsiyum atılımı ile yaş, boy ve ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf yönlü negatif korelasyon saptandı.

6. Hiperkalsiürlü hastaların soy geçmişinde ailede akrabalık öyküsü 36 hastada 14 (%38,8) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 26 (%13,8)'idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$).
7. Ailesinde böbrek taşı öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında HK görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hiperkalsiürlü hastalarda ailede böbrek taşı öyküsü 36 hastada 17 (%47,2) iken, hiperkalsiürlü olmayanlarda 188 hastada 23 (%12,2)'idi.
8. Olgularının cinsiyete göre tek ve tekrarlayan İYE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). İYE yenileme oranı kızlarda daha fazlaydı.
9. İlk defa İYE geçiren çocuklarla yineleyen İYE geçirenler arasında hiperkalsiürlü görülme sıklığı ve spot idrar kalsiyum/kreatinin ortalaması arasında fark bulunmadı ($p=0,164$).
10. Bu çalışmada hiperkalsiürlü olan ve olmayanlar arasında üriner sistem anomalisi varlığı açısından fark bulunmadı ($p=0,393$).
11. Hiperkalsiürlü mevcut olan ve olmayan hastalar DMSA'da skar bulguları yönünden karşılaştırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,515$). Aynı gruplar arasında DMSA'da skar progresyonu açısından da fark yoktu.
12. İki grup arasında VUR varlığı, derecesi ve prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
13. Görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu varlığı spot idrar U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması ve günlük idrar kalsiyum değerleri arasında ilişki saptanmadı.

14. Çalışma grubunda en sık başvuru yakınması ateş yüksekliği idi. Bunu sırasıyla karın ağrısı, idrar yaparken yanma ve kusma takip ediyordu. Hiperkalsiüri olan grubun en sık başvuru semptomu karın ağrısıydı. Karın ağrısının bulunma sıklığı hiperkalsiüri olan hastalarda belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,021$).
15. Hiperkalsiüri olan 36 olguda hematüri sıklığı %16,6 olarak saptandı. Hematüri yakınması ile başvuran hastalarda hiperkalsiüri sıklığı ise %20,6 olarak tespit edildi.
16. Hastalar gece veya gündüz idrar kaçırma yönünden incelendiğinde hiperkalsiüri grubunda 36 hastanın 5'inde (%13) enürezis mevcuttu. Hiperkalsiüri olmayan 188 hastanın 34'ünde (%18) enürezis vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,369$).
17. Karın ağrısı, iştahsızlık ve huzursuzluk yakınması olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması, yakınması olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,004$, $p=0,028$, $p=0,001$).

Sonuç olarak idrar yolu enfeksiyonu geçiren tüm çocuklarda özellikle ailede taş öyküsü olan, tekrarlayan İYE geçiren, işeme disfonksiyonu ve hematürisi olanlarda hiperkalsiürinin araştırılması gerektiği ve erken tanı ve tedavi ile %16 hastada idrar yolu enfeksiyonunun önlenebileceği kanısına varıldı.

VII. ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonu ile takip edilen olgularda hiperkalsiüri prevalansı ve hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulguların saptanması amacıyla yapılan çalışmaya Mayıs 2008 – Mayıs 2009 tarihleri arasında İYE tanısı alan yaşları 1–16 yıl arası 224 çocuk (58 erkek, 166 kız) dahil edildi.

Yaptığımız çalışmada yaş ortalaması $6,41 \text{ yıl} \pm 3,9$ idi. Erkek çocukların yaş ortalaması kızlardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçüktü. Tüm olgularda U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması $0,12 \pm 0,17$ olarak tespit edildi. Erkek çocukların U_{Ca}/U_{Cr} ortalama değeri $0,17 \pm 0,24$ olarak kız çocuklarına ($0,11 \pm 0,13$) göre yüksek saptandı.

Olguların 36'sında hiperkalsiüri bulundu ve İYE nedeni ile izlenen hastalarda hiperkalsiüri prevalansı %16 olarak hesaplandı. Ailesinde akrabalık ve böbrek taşı öyküsü olan olgularda hiperkalsiüri görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Çalışma grubunda hastaların başvuru semptomları arasında karın ağrısı, iştahsızlık ve huzursuzluk yakınması olanların U_{Ca}/U_{Cr} ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı. Yaş, boy ve ağırlık ile idrarda kalsiyum atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf yönlü negatif korelasyon tespit edildi.

Bu çalışmada hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar arasında DMSA'da skar gelişimi ve prognozu ile VUR varlığı, derecesi ve prognozu yönünden fark saptanmadı. Aynı zamanda görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu varlığının, spot idrar U_{Ca}/U_{Cr} ortalamasını ve günlük idrar kalsiyum değerlerini etkilemediği tespit edildi.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda hiperkalsiüri sıklığının %16 olduğu tespit edilmiştir. Anne-baba akrabalığı ve ailede ürolitiasis öyküsü olanlarda ve karın ağrısı, iştahsızlık, huzursuzluk bulguları ile gelenlerde hiperkalsiürinin daha fazla saptandığı, buna karşılık VUR ile ilişkisinin olmadığı ve renal skar gelişimini etkilemediği gösterilmiştir. Ülkemizde idrar yolu enfeksiyonuna ait komplikasyonlarının önemli bir mortalite ve morbitide nedeni olduğu göz önüne alındığında idrar yolu enfeksiyonunu kolaylaştıran etkenler araştırılırken özellikle aile öyküsü, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve hematürisi olan vakalarda hiperkalsiürinin mutlaka akılda tutulması ve mümkünse bu hastaların tümünde araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsiüri, idrar yolu enfeksiyonu

VIII. KAYNAKLAR

1. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: Pathophysiology, risk factors and management. *Infect Med* 2002; 19: 554–60.
2. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 517–26.
3. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology*, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1007–1027.
4. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2th edition, New York, Oxford University Press, 1998; 12:1261–1275.
5. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology*, 2th edition, India, Informa UK Ltd, 2007; 553–572.
6. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2005, Turkish society of nephrology, Art Ofset, İstanbul, 2006: 64.
7. Langman CB. Disorders of phosphorus, calcium and vitamin D. In: Avner E.D, Harmon WE, Niaudet P (Eds.). *Pediatric nephrology* 5th ed. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2004: 248–9.
8. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:729–45.
9. Ersoy B, Ertan P, Uyanık BS, Kasırğa E, Ertılav N, Onağ A. Sağlıklı okul çocuklarında idiyomatik hiperkalsiüri sıklığı. *T Klin Pediatr* 2002; 11:6–9.

10. Keith K. Lau. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Frontiers in Bioscience E1* 2009; 52 – 59.
11. Polito C, Iolascon G, Andreoli BNS, Mana A. Growth and bone mineral density in long-lasting idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:545–7.
12. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB et al. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1291–1295.
13. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M et al. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transp*,2003; 18:507–511.
14. Heiliczzer HD, Canonigo BB, Bishof NA et al. Non calculi urinary tarct disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Ped Clin Nort Am*, 1987; 34: 711–717.
15. Winberg J, Andersen HJ, Bergstöm T et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Pediatr Scand*, 1974; 252:1–20.
16. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjålmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991; 66:232–4.
17. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age *Arch Dis Child* 1991; 66:232–236.
18. Reddy PP, Redman JF. The management of childhood urinary tract infectons. *J Ark Med Soc* 2002; 99:156–158.
19. Sikora P, Glatz S, Stapenhorst B.B, Hesse M, Hoppe B. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:996–9.

20. Hilgenfeld MS, Simon S, Blowey D, Richmond W, Alon U.S. Lack of seasonal variations in urinary calcium/creatinine ratio in school-age children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1153–55.
21. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:577–82.
22. Mir S, Serdaroglu E. Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1562–5.
23. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein R. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993; 123:393–397.
24. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143:25–31.
25. Selimoglu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakelleoglu C. Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. *Turk J Pediatr* 1998; 40:399–404.
26. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran N, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11:186 –188.
27. Yarış N, Siga E, Kalyoncu M, Dilber E, Ökten A. Trabzon bölgesi ilkokul çağđ çocuklarında idrarda kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44:333–337.
28. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Yoshiyuki O, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamada T, Yamauchi K, Kitagawa T. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese Children. *Nephron* 2002; 91:439–443.

29. Moore ES, Coe FL, Mc Mann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92:906–910.
30. Hernandez MarcoR, Nunez Gomez F, Martinez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children (in Spanish). *An Esp Pediatr* 1988; 29: 99–104.
31. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatr* 1994; 31:311–316.
32. Sonmez F, Akcanal B, Altincik A, Yenisey Ç. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2007; 39:917–22.
33. Natalie P, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:133–9.
34. Öner A, Erdogan Ö, Çamurdanoglu D, Demircin G, Bülbül M, Delibas A. Reference values for urinary calcium and uric acid excretion in healthy Turkish children. *International Pediatr* 2004; 19:154 – 7.
35. Ceran O, Akin M, Aktürk Z, Ozkozaci T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. *Indian Pediatrics* 2003; 40:884 – 7.
36. Stephen WL. Hypercalciuria. *Medicine Urology* [serial online]. 2002. <http://www.emedicine.com/med/TOPI1069.HTM>
37. Kaneko K, Chiba M, Hashizume M, Kunii O, Sasaki S, Shimoda T et al. Extremely high prevalence of hypercalciuria in children living in the Aral Sea region. *Acta Pediatr* 2002; 91:1116–20.

38. Berçem GA. Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında Hiperkalsiüri Prevalansı, İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Enürezis Olgularında Görülme Sıklığı (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.
39. Stapleton F B, Noe H N, Roy S, Jerkins G. Hiperkalsiüria in children with ürolithiasis. *Am J Dis Child* 1982; 675–678.
40. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood* 1974; 49:97–101.
41. Disorders of renal calcium excretion(editorial review) *Kidney International*. 1983; 23:665 – 673.
42. EsbjÖrner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995; 84:156–9.
43. Lemann J, Adams N D, Gray R W. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med*. 1979;301:535–541.
44. Siegel S R, Hadeed A. Renal handling of calcium in the early newborn period. *Kidney Int* 1987; 31:1181–1185.
45. Karlen J, Aperia A,Zetterström R. *J Pediatr* 1985;106:814–819.
46. Rotily M, Lionetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P, Vazı A. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney International* 2000; 57:1115–23.
47. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Carbonare L, Ciuffreda M, Corro P et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:267–71.

48. Negri AL, Valle RS, Fradinger E, Zanchetta AMJ. Renal phosphate leak in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2003; 31:378–81.
49. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997; 100:675–81.
50. Heilberg I, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50:823–31.
51. Pak C Y C. Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In Wickham J E A, Buck A C (eds) *Renal Tract Stone* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990; 3563.
52. Hanneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley HR. Idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1958; 259:802–7.
53. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:894–9.
54. Gül A. Polikliniğe Başvuran 4–15 Yaş Arası Çocuklarda Hiperkalsiüri Sıklığının Spot İdrarla Araştırılması (tez). Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2001.
55. Lemann J, Gray RW. İdiopathic hypercalciuria. *The Journal of Urology* 1989; 141:715–8.
56. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinamba AL, Franca A, Andrade BH et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr* 2001; 77:101–4.
57. Esfahani ST, Madani A, Siadati AA, Nabavi M. Prevalence and symptoms of idiopathic hypercalciuria in primary school children of Tehran Iran. *J Pediatr* 2007;17: 353–8.

58. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi RB, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:211–4.
59. Fivush B. Irritability and dysuria in infants with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:262–3.
60. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292:497–500.
61. Santos F, Suarez D, Malaga S, Craspo M. Idiopathic hypercalciuria in children: Pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 1987; 110:238–43.
62. Akçanal B. Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelerik değerleri ve buna etki eden faktörler, Aydın, Uzmanlık tezi, 2004.
63. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:729–45.
64. Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1082–95.
65. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1659–73.
66. Nickavar A, Sharifian M, Tabarroki A. Pattern of inheritance of idiopathic hypercalciuria in two families. *Acta Medica Iranica* 2006; 44:357–69.
67. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(6):963–86.

68. Granner D. K. Hormones that regulate calcium metabolism. In: Harper's Biochemistry. Ed: Murray R. K., Mayes P. A., Granner D. K., Rodwell V. 22th edition. Apleton and Lange, 1991; 492–98.
69. Adelman RD, Solhung MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy: Calcium. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE(eds) Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: WB saunders co. 1996; 196–197.
70. Guyton A C, Hall J E. The Kidneys and Body Fluids: Renal mechanisms for blood and extracellular fluid volume control. In Textbook of Medical Physiology (9th ed) Philadelphia WB Saunders co. 1996; 985–1002.
71. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds.). Pediatric nephrology 5th ed. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2004:209–17.
72. Guyton A. C. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Tıbbi Fizyoloji 3. Cilt 7. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 1355–69.
73. Tüzün C. Hormonlar ve etki mekanizmaları. In: Medikal Biyokimya Emek Kitabevi. Ankara, 1993; 15–40.
74. Stewart A. F. Broadus A. Parathyroid hormone-related protein. Coming of age in the 1990. J Clin Endocrinol Met, 1990; 71:1410–16.
75. Doyle A. D. Digeorge A. M. Disorders of the parathyroid glands. In: Behrman R. E. Kliegman R. M. Jenson H. B. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. W. B. Saunders Company, 2000; 1715–22.
76. Çöker M. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum fizyolojisi. Ege Pediatri Bülteni. 1997; 4:3–7.

77. Kiyoshi Kurokawa. How is plasma calcium held constant Milieu interieur of calcium. *Kidney int.* 1996; 49:1760–1764.
78. Seeley RR, Stepness TD, Tate P. Renal physiology. *Anatomy and physiology.* 1992; 861–864.
79. Noyan A. Fiziolojide son yenilikler. 1998; 1035–1040.
80. W. A. Sodeman. Sodeman's Pathologic physiology, cilt 2. Calcium metabolizm 1985; 1126–1128.
81. Favus M J, Favus L H. intestinal calcium absorption and vitamin D metabolism in idiopathic hypercalciuria. In Vickham J E A, Buck A C (eds) *Renal Tract Stone* (1st ed) Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990; 253–269.
82. Buck AC. The renal handling of calcium. In Vickham JEA, Buck AC (eds) *Renal Tract Stone* (1st ed) Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990; 165–182.
83. Guyton A C, Hall J E. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone and Teeth. In *Textbook of Medical Physiology* (9th ed) Philadelphia WB Saunders co. 1996; 380–382.
84. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorbtive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292:497.
85. Sutton R A L, Dirks J H. Calcium and Magnesium: Renal handling and disorders of metabolism. In Brenner BM, Rector FC(eds). *The Kidney* (Third ed). Voll Philadelphia: WB. Saunders co. 1986; 551–618.
86. Massry SG, Friedler RM, Coburn JW. Exretion of phosphate and calcium. *Arc Intern Med* 1973; 131:828–859.

87. Epstein FH. Calcium and the Kidney. *American Journal of Medicine*. 1968; 45:700–714.
88. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) *Pediatric Nephrology*, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1091–1112.
89. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP(eds) *Clinical Pediatric Nephrology* 2th edition, India, Informa UK Ltd. 2007; 539–552.
90. Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. *Urol Clin North Am*, 1983; 10:595–615.
91. Menon M, Parulkar BG, Drach GW. Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis, and Management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan D, Wein AJ, (eds). *Campbell's Urology* Volume 3. 701 edition W. B. Saunders Company 1998; 2674–76.
92. Yao JJ, Bai S, Alexander J. David AK, Favus JM. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1300–9.
93. Favus M, Karnauskas A, Parks J, Coe LF. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937–43.
94. Bonnardeaux A, Lapointe JY, Bichet DG. Chloride channels and hypercalciuria: an unturned stone. *J Clin Invest* 1997; 99:819–21.
95. Petrucci M, Scott P, Ouimet D, Trouve ML, Proulx Y, Valioui L et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58:38–42.

96. Kang JH, Choi HJ, Cho HY, Lee JH, Ha IS, Cheong HI. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis associated with CLDN16 mutations. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1490–3.
97. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937–43.
98. Baggio B, Budakovic A, Nassuato M, Vezzoli G, Manzato E, Luisetto G. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58:1278–84.
99. Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, Manno G, Guadagno V, Strazzullo P et al. The relationship of 30 vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2259–65.
100. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney International* 1990; 37:807–81.
101. Roy Shane, Stapleton FB, Noe N, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981; 99:712–715.
102. Stapleton FB, Roy S, Noe N. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310:1345–1348.
103. Alan U, Werady B, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116:103–6.
104. Vachvenichsanong P, Malagon M, Moore E. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urology* 1994; 152:1226–8.

105. Brock JW. The frequency and frequency dysuria syndromes of childhood: hypercalciuria as a possible etiology. *Urology* 1994; 44:411–412.
106. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99:716–719.
107. Hymes LC. Idiopathic hypercalciuria of childhood: Response to oral calcium loading in children with and without urolithiasis. *The Journal of Urology* 1985; 133:436–468.
108. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:112–6.
109. Escribano J, Feliu A, Balaguer A, Espax R, Soler L. Symptomatology and development of urolithiasis in children with frequency-dysuria syndrome associated with hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 40:780–4.
110. Lopez MM, Chavez LA, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:433–7.
111. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1291–5.
112. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Akil İ, Keskinoglu A. Böbrek ve üriner sistem hastalıkları. Cura A (editör) *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*, İzmir, E.Ç.V.yayımları 1999; 6:493–496.

113. Garcia V, Juan N, Victoria N, Rodriguez G. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003; 94:89–3.
114. Penido M, Lima E, Marino V, Franca A, Souto M. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:133–9.
115. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, Manna G. Bone mass loss in calcium stone disease: Focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003;16:260–6.
116. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl D glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *J Nephrol* 2005; 10:99–102.
117. Abrams SA, O'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illnesses. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:13–32.
118. Pacifici R. Idiopathic Hypercalciuria and osteoporosis-distinct clinical manifestations of increased cytokine induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:29–32.
119. Çalışkan S, Erkan T, Sever L, Ansoy N. İstanbul'da çocuklarda hiperkalsiüri taraması. *İst Çocuk Klin Derg* 1992; 24:36–38.
120. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri epidemiyoloji ve patogenezi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1989; 32:43–50.

121. Gökçe Ç, Gökçe Ö, Baydınç C. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 1991; 151:1587–1588.
122. Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *The Lancet*. 1959; 2:368–371.
123. Wdls MR. The urinary calcium/creatinine ratio as a measure of urinary calcium excretion. *J. Clin. Path.* 1969; 22:287–290.
124. Ozkaya O, Buyan N, Erol I, Atalay Y, Beyazova U, Şahin F et al. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion in full-term healthy newborns. *Turk J Pediatr* 2005; 47:39–45.
125. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Pediatr* 2001; 90:643–8.
126. Reuszl GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltenyi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:39–44.
127. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol* 2006; 2:453–8.
128. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis revisited. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:516–20.
129. Rodriguez AF, Martin M.A, Garcia MJ, Polo MA, Pichardo SP, Gomez AZ. Role of thiazides in prophylaxis of relapsing calcium stones. *Actas Urol Esp* 2006; 30:305–9.
130. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. *Am Fam Phy* 2006; 74:86–95.

131. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2007; 16:827–33.
132. Faassen A, Ploeg EMC, Habets HML, Meer R, Hermus RJJ, Janknegt RA. The effects of the calcium restricted diet of urolithiasis patients with absorptive hypercalciuria type II on risk factors for kidney stones and osteopenia. *Urol Res* 1998; 26:65–9.
133. Sellers AC. E, Sharma A, Rodd C. Adaptation of Inuit children to a low-calcium diet. *CMAJ* 2003; 168:1141–3.
134. Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *Renal Physiology*, 1995; 268:604–612.
135. Apicella LL, Sobota AE. Increased risk of urinary tract infection associated with the use of calcium supplements. *Urol Res*, 1990; 18:213–217.
136. Akil İ, Kavukçu S, Inan S et al. Evaluation of histologic changes in the urinary tract of hypercalciuric rats. *Pediatr Nephrol*, 2006; 21:1681–1689.
137. Stechman MJ, Loh NY, Thakker V. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis. *Ann NY Acad Sci*, 2007; 1116:461–484.
138. Langman CB, Moore ES: Hypercalciuria in clinical pediatrics. *Clin pediatrics* 1984; 23:35.
139. Joaquin E, Albert F, Albert B, Rosa E, Luis S. Symptomatology and development of urolithiasis in children with Frequency-Disuria Syndrome associated with hypercalciuria. *Unit of Pediatric Nephrology* 1999; 40:1.
140. Tekin M. Edirne il merkezinde kreş, ilköğretim ve lise çağı çocuklarında hiperkalsiüri prevalansı (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.

141. Ginsburg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*, 1982; 69:409–412.
142. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*, 2006; 21:1131–1137.
143. Jodal U, Linberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paedtr Scand*, 1975; 64:201–208.
144. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow P. Urinary tract infectionn in children an update *West J Med*, 1992; 157:554–561.
145. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microb Reviews*, 2005; 18:417–422.
146. Bıyıklı NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20:1435–1438.
147. Sorensen K, Lose G, Nathan L. Urinary tract infections and diurnal incontinence in girls. *Europ J Ped*, 1998; 148:146–147.
148. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin N Am*, 1997; 44:1133–1136.
149. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Koagn BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *J Urol*, 2004; 172:1610–1613.
150. Polito C, Signoriello G, Andreoli S, Manna A. Urinary urea excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Journal of Pediatr Urol* 2006; 2:419–23.

151. Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol*, 2000; 14:847–850.
152. Khalil NY, Ahmad S, Khan M, Ali SA, Ali Q, Bukhari SI, Yasinzai MM. Population based data on urinary excretion of various metabolites in children of north western region of Pakistan. *J Pak Med Assoc*, 1998; 48:241–242.
153. Bercecm G, Cevit O, Toksoy H B, Icağasıpıglu D, Gültekin A, Tanzer F. Asymptomatic hypercalciuria: Prevalence and metabolic characteristics. *Indian J Pediatr*, 2001; 68:315–318.
154. Tarakçıoğlu M, Şekeroğlu MR, Arslan Ş, Öner AF, Aydın S, Cesur Y, Topal S, Odabaş D. The incidence of idiopathic hypercalciuria in school children in Van. *Turk J Med Sci*, 1997; 27:171–174.
155. Kavas I, Utkaner I, Mir S, Cura A. Çocuklarda Hiperkalsiüri. VI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi bildiri özetleri 1989.
156. Gürkan MF, Öztürk İH, Bolat MÖ, Demirel N. Okul çocuklarında asemptomatik idiyomatik hiperkalsiüri insidansı. *Dicle Tıp Dergisi* 1992; 19:3–4.
157. Show NJ, Wheelden J, Brockleberk JT. Indices of intact serum parathyroid hormone and renal excretion of calcium, phosphate and magnesium. *Archives of Disease in childhood* 1990; 65:1208–1211.
158. Weaver CM, Martin BR, Plawecki KL, Peacock M. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:577–81.
159. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300:337–340.

160. Nicolaidou P, Themeli S, Karpathios T, Georgouli H, Athanassaki K. Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. *J Urol* 1996; 155:1042.
161. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; 152:1226–8.
162. Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:435–7.
163. Feld LG, Meyers KEC, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 102:42–7.
164. Sönmez F, Tosun A, Semerci N, Akçanal A. Hematürili çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı. *Ege Ped Bül*, 2003; 10:27–30.
165. Neveus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: areappraisal. *BJU Int* 2002; 90:725–9.
166. Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M at. all. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: multicenter study. *J Urol* 2003; 170:1670.
167. Suki WN, Rouse D, Ng RCK, Kokko JP. Calcium transport in the thick ascending limb of Henle. Heterogeneity of function in the medullary and cortical segments. *J Clin Invest* 1980; 66:1004–1009.

IX. EKLER

EK 1: Araştırma formu

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HİPERKALSİÜRİ TARAMASI

Adı soyadı
vaka no:

Protokol no:

Cinsiyeti: Erkek/Kız	Tetkik tarihi:	Telefon:
Va: boy:	İzlem süresi:	Geliş yeri:

İye sayısı : Tek /Tekrarlayan	Hastada Taş öyküsü: Var /Yok	Akrabalık : Var /yok
Ailede İye öyküsü: Var /Yok	Ailede Taş öyküsü:Var /Yok	Yaş:

İye sırasındaki yakınma ve bulgular:

Ateş:	Var / yok	Lomber ağrı	Var / yok	Kusma	
İştahsızlık	Var / yok	Enuresiz	Var / yok	Huzursuzluk	
Dizüri	Var / yok	Hematüri	Var / yok	Sarılık	
Poliüri	Var / yok	Piyüri	Var / yok	İdrarda kötü koku	
Karın ağrısı	Var / yok	Proteinüri	Var / yok	Diğer	

Örnek alınma zamanı sırasında

İye öyküsü	Var / yok	İdrar dansitesi	
Eşlik eden hastalık	Var / yok	İdrarda proteinüri	Yok/nefritik/nefrotik
İlaç kullanımı	Var / yok	İdrarda hematüri	Yok/mikroskopik/makroskopik
İdrar kültürü:	Üreme var / yok	İdrarda piyüri	Var / yok
Son iye zamanı			

Spot idrar incelemesi**1.örnek****2.örnek****3.örnek**

Spot idrarda ca/cr			
Spot idrarda Üa/cr			
24 saatlik idrarda ca atılımı			

Radyolojik bulgular:

Batın usg : üriner anomali	Var/yok	
VSUG: vur	Var / yok	
DMSA: skar	Var/ yok	
DTPA:	Var / yok	
MAG-3:	Var / yok	

Altta yatan üriner sistem anomali	var / yok	
Taş	var / yok	
Skar	var / yok	

Genitoüriner sistemle ilgili risk faktörleri

Vur	
Hidronefroz	
Up darlık	
Nefrolitiazis	
Rezidual idrar	
Kaliksiyel ektazi	
Hiperkalsüri	
Nörojenik mesane	
Renal agenezi	
Fimozis	
Sistüniri	
At nalı böbrek	
Ektopik böbrek	
Diğer	

Vcug

Vur:	var / yok
Grade1-3 reflü	var / yok
Grade 4-5 reflü	var / yok

Dmsa

Normal		Renal agenezi	
Hipoaktif		Atnalı böbrek	
Skar		Rotasyon anomalisi	
Dilate renal pelvis			
Atrofik böbrek			

Dtpa

Normal		Renal agenezi	
Pelvis retansiyonu		Atnalı böbrek	
nonobstruksiyon		Rotasyon anomalisi	
obstruksiyon		Hidronefroz	
Up darlık			

Mag- 3

Normal		Renal agenezi	
Pelvis retansiyonu		Atnalı böbrek	
nonobstruksiyon		Rotasyon anomalisi	
obstruksiyon		Hidronefroz	
Up darlık			

Hiperkalsiüri saptanan olgularda yapılan laboratuvar incelemeleri

Bun		PTH	
Kreatin		Kalsitonin	
Ürik asit		Osteokalsin	
Kalsiyum		TSH	
Fosfor		TT4	
ALP		Kan gazı	
Na		Magnezyum	
K		T.protein	
Klor		Albümin	

Spot idrarda veya 24 saatlik idrarda

Ph		Bun	
Kalsiyum		Fosfor	
Kreatin		Na	
Ürik asit		K	
Sitrat		Mg	
Oksalat		Klor	
İdrar aa		Hco3	

Kmd incelemesi

Femur gr/cm2	
Vertebra gr/cm2	
Z skoru	