

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİR- ALTI AY YAŞ ARALIĞINDAKİ ÇOCUKLARDA ÜRİNER
SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE ANNE SÜTÜ İÇERİĞİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NESLİHAN YILMAZ

DANIŞMAN

DOÇ.DR. SELÇUK YÜKSEL

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİR- ALTI AY YAŞ ARALIĞINDAKİ ÇOCUKLARDA ÜRİNER
SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE ANNE SÜTÜ İÇERİĞİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NESLİHAN YILMAZ

DANIŞMAN

DOÇ.DR. SELÇUK YÜKSEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19.10.2015 tarih ve 2015TPF041 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Doç. Dr. Selçuk Yüksel danışmanlığında Dr. Neslihan Yılmaz tarafından yapılan "Bir- Altı Ay Yaş Aralığındaki Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığı ve Anne Sütü İçeriği İlişkisi" başlıklı tez çalışması gün.31/ay.10/yıl.2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN: Doç. Dr. Selçuk Yüksel


ÜYE: Prof. Dr. Ferah Sönmez


ÜYE: Yard. Doç. Dr. Bayram Özhan

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
31.gün/10.ay/2016.yıl.

Doç. Dr. Sahika Pınar AKYER

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı 4.



ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında emeği ve bilgisinden yararlandığım, bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren hocam sayın Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL' e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm tüm hocalarıma;

Tezimin çalışma grubuna katılmayı kabul eden tüm bebelere ve ailelerine;

Her zaman olduğu gibi sabır ve desteklerini esirgemeyen, hayatımı her şekilde kolaylaştırmaya çalışıp bana çalışma ortamı sunan aileme, abim Uzm. Dr. Orhan YILMAZ, ablam Av. İsmihan YILMAZ DOĞAN ve biricik yeğenim Mert DOĞAN' a;

TEŞEKKÜR EDER ve SAYGILARIMI SUNARIM...

Uzm. Dr. Neslihan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
GRAFİKLER DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2 ÜRİNER SİSTEM TAŞLARININ PATOGENEZİ.....	3
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3.1 Metabolik Risk Faktörleri	5
2.3.2 Üriner Sistem Yapısal Anomalileri	13
2.3.4 İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Struvit taşları	13
2.3.5 Taşın Diğer Risk Faktörleri	14

2.4 KLİNİK	15
2.5 TANI.....	17
2.5.1 İdrar Analizi	18
2.5.2 Metabolik Değerlendirme	18
2.6.1 Tedavide Genel Öneriler	21
2.6.2 Spesifik Risk Faktörlerinin Tedavisi	21
2.6.3 Cerrahi Tedavi.....	24
1. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Biyokimyasal Analiz.....	28
3.1.1 Kan Örnekleri Analizi.....	30
3.1.2 İdrar Örnekleri Analizi.....	30
3.1.3 Anne Sütü Analizleri.....	30
3.2 Ultrasonografik İnceleme.....	34
3.3 İstatiksel Analiz.....	34
2. BULGULAR	35
3. TARTIŞMA	46
4. SONUÇLAR	55
5. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ÜL: Ürolitiazis

AS: Anne sütü

Cr: Kreatinin

Na: Sodyum

K: Potasyum

P: Fosfor

Ox: Oksalat

Ca: Kalsiyum

Mg: Magnezyum

Strüvit: Mg NH₄ fosfat

HCO₃: Bikarbonat

NH₄: Amonyum

AGT: Alanin gliyoksilataminotransferaz

HOGA: 4 Hidroksi 2-oksoglutarat aldolaz

25(OH)VİTD: 25 hidroksi vitamin D

ALP: Alkale fosfataz

PTH : Paratroid hormon

RTA: Renal tübüler asidoz

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İVP: İntrevenöz piyelografi

DÜS: Direkt üriner sistem

ESWL: Ekstrakorporal şok dalga lipotripsi

PCNL: Perkütan nefrolitotomi

URS: Üreterorenoskopi

HPLC: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

mm: Milimetre

ml: Mililitre

MHz: Megahertz

VDR: Vitamin D reseptörü

TABLULAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	İdrar solüt miktarlarının yaşa göre normal değerleri.....	6
Tablo 2	Çocuklarda hiperkalsiüri nedenleri	8
Tablo 3	Hiperkalsiürinin genetik tipleri	9
Tablo 4	Üriner sistem taşı olan çocuklarda klinik özellikler	17
Tablo 5	Taş karakteristikleri	19
Tablo 6	Biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan cihazlar	29
Tablo 7	Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş dağılımı.....	35
Tablo 8	Taş ve kontrol gruplarının kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25(OH)VİT D düzeylerine göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 9	Taş ve kontrol gruplarının anne sütü sitrat, magnezyum, fosfor, oksalat, kalsiyum, ürik asit düzeylerine göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 10	Taş grubu idrar parametreleri.....	40
Tablo 11	Taş grubu kan gazı parametreleri.....	41
Tablo 12	Araştırma gruplarının doğum mevsimine göre karşılaştırılması...	45

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1 Taş ve kontrol gruplarının serum kalsiyum değerleri	36
Grafik 2 Taş ve kontrol gruplarının serum fosfor değerleri	37
Grafik 3 Taş ve kontrol gruplarının serum ALP değerleri	37
Grafik 4 Taş ve kontrol gruplarının serum 25(OH) Vit D değerleri	38
Grafik 5 Taş ve kontrol gruplarının serum PTH değerleri.....	38
Grafik 6 Taş grubu kalsiyum/kreatinin oranı.....	41
Grafik 7 Hasta grubu 1. USG değerleri	42
Grafik 8 Hasta grubu 2. USG değerleri	43
Grafik 9 Hasta grubu 3. USG değerleri	43
Grafik 10 Hasta grubu 4. USG değerleri	44
Grafik 11 Hasta grubu ortalama USG değerleri	44

ÖZET

Bir- Altı Ay Yaş Aralığındaki Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığı Ve Anne Sütü İçeriği İlişkisi
Dr. Neslihan Yılmaz

Süt çocukluğu döneminde üriner sistem taş hastalığının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bununla birlikte özellikle 1-6 ay yaş aralığındaki sadece anne sütü alan bebeklerde üriner sistem taş hastalığının nedenine yönelik bir çalışma yoktur. Bu bebeklerin üriner taş açısından prognozlarının ne olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmada yaşamın ilk 6 ayında olup, yalnızca anne sütü ile beslenirken üriner sistem taşı tespit edilen bebeklerde üriner taş nedenlerinin ve prognozunun araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma prospektif kesitsel olgu kontrol kohort olarak planlandı. Yapılan güç analizlerine göre, bu çalışmaya ilk 6 ayını doldurmamış, yalnızca anne sütü ile beslenen, 400 IU/gün oral D vitamini alan, başka hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, büyüme gelişmeleri normal olan 30 üriner sistem taşı olan bebek dahil edildi. Kontrol grubu ise yaş, beslenme, cinsiyet ve tıbbi öyküsü aynı özellikleri taşıyan ancak üriner sistem taşı olmayan 30 sağlıklı bebekten oluşturuldu. Her iki grupta anne sütlerinde litojenik olarak kabul edilen kalsiyum, oksalat, ürik asit ve anti litojenik olarak kabul edilen sitrat, magnezyum değerleri karşılaştırıldı. Aynı zamanda her iki grubun serum örneklerinde kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, 25(OH) vitamin D ve parathormon düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubundaki bebeklerin spot idrarlarında kalsiyum, ürik asit, sistin, sitrat ve magnezyum atılımları normal değerlere göre karşılaştırıldı. Tanı sonrası hastalar en az 12 ay izlendi. Taşlar sayı ve boyutlarının değişkenliği açısından ultrasonografi ile takip edildi.

Hasta grubundaki anne sütü ürik asit değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ($38,91 \pm 12,28$ ng/ul, $32,28 \pm 11,7$ ng/ul, $p:0,037$). Hasta grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre kalsiyum, fosfor, ALP, 25(OH) Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p: 0,0001$). Hasta grubundaki bebeklerin parathormon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p: 0,0001$).

İlk ultrasonografik incelemede en büyük taş boyutunun 1 hastada >4 mm ($\%3,3$), 24 hasta 2-4 mm ($\%80$), 5 hastada <2 mm ($\%16,7$) olduğu saptandı. Üçer ay aralıklarla yapılan ultrasonografik incelemenin sonucunda 24 hastada ($\%80$)

taşların kaybolduğu, 2 hastada <2mm (%6,7), 3 hastada 2-4 mm (%10),1 hastada >4mm (%3,3) olduğu gözlemlendi. Bebeklerin doğduğu mevsimler incelendiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubundaki bebeklerin 22'si yaz (%73,3) , 8'i kış (%36,7) mevsiminde kontrol grubunda ki bebeklerin 11'i yaz (%60), 19'i kış (%30) mevsiminde doğmuştu (p: 0,004). Hasta grubundaki bebeklerin spot idrarlarında anti litojenik etkenler (magnezyum/kreatinin, sitrat/kreatinin oranları) ve litojenik etkenlerin (oksalat/kreatinin, sistin/kreatinin ve ürikasit GFR değerleri) yaş göre normal aralıkta olduğu görüldü.

Çalışmamızda anne sütü içeriğinin bebeklerde üriner sistem taşının oluşumuna etkisi olmadığını saptadık. Bununla birlikte, hasta grubundaki bebeklerin kontrol grubundakilere göre daha yüksek serum 25(OH) vitamin D ve buna bağlı yüksek kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ile düşük parathormon düzeylerine sahip olduğunu gözlemledik. Ayrıca hasta grubundaki bebeklerin büyük çoğunluğu yaz mevsiminde doğmuşlardı. Yaz mevsiminde doğan bebeklerin daha fazla güneş ışınları ile temas ettikleri ve buna bağlı serum vitamin D düzeylerinin kış mevsimine göre yüksek olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ilave D vitamini desteği üriner sistem taş oluşumunu kolaylaştırmış olabilir. Diğer yandan ilimizde yaz aylarının daha uzun ve sıcak olması nedeniyle bu bebeklerde farkedilmeyen dehidratasyonunda taş oluşumuna katkısı olabilir. Bu sonuçlara göre önerimiz, yaz aylarında doğmuş ve güneş ışınları ile daha uzun süreli temas etmiş bebeklerin oral D vitamini aldıkları dönemde serum düzeylerinin izlenmesi ve sonuca göre verilmesi üriner sistem taşından korunmada faydalı olabilir. Yine bu bebeklerin özellikle yaz aylarında dehidrate kalmamaları konusunda aileler uyarılmalıdır.

Anahtar kelimeler: bebek, ürolitiazis, D vitamini, anne sütü

Abstract

Relationsheep Between Breast Milk And Urinary Tract Stone Disaases In Infants Ages Between One And Six Months

Neslihan Yilmaz, MD

The incidence of urinary stone diseases in infants are progresifly increasing. However there isn't any study on the cause of urinary tract stone disases in infants ages between 1-6 months who feed only breast milk. Urinary stone prognossis of these infants are unknown. In this study population, we aimed to investigate the cause and prognosis of urinary tract stone disases in infants in the first six months of life who were fed only breast milk.

The study was planned as a prospective, cross-sectional case control cohort. According to the power analysis; the study population consisted of 30 infants with urolithiasis who were under age of six months, feed only breast milk, take 400IU/day peroral vitamin D, without illness, take no other medicine and with normal growth developments. The control groups were consisted of 30 infants without urinary stone disease who were same age, gender, characteristic of diet and medical history. Intermis of lithogenic factors calcium, oxalate, uric acid and antilithogenic factors citrate, magnesium levels in the breast milk were compared between both groups. At the same time; serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, 25-hidroxy vitamin D and parathormone level in the boths groups were compared. Calcium, uric acide, cystine, citrate and magnesium exctretion in the spot urine of patient group were compared with normal values. The patients were followed for at least 12 months after diagnosis. The variability of stone number and size were monitored by ultrasonography.

Uric acid level in the breast milk of patient groups mother was higher than control groups. ($38,91 \pm 12,28$ ng/ul versus $32,28 \pm 11,7$ ng/ul, $p:0,037$). The calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, 25-hidroxy vitamin D and level were higher in the patient group compare to controls ($p: 0,0001$). Parathormone levels were significantly lower in the patient group than controls ($p: 0,0001$). The size of the stones in the first ultrasound examination as follows; >4 mm in one patients (3.3%), between 2-4 mm in 24(80%) patients and <2 mm in 5(16.7%) patients. At the last

examination of ultrasound 24 (80%) patients were stone free, <2mm 2 (16.7%) patients, 2-4 mm 3(10%) patients and >4mm one (3.3%) patients have urinary tract stone size.

Enterms of born season; we were detected statistically significant differences between patient group and controls. In the patient group; 22 (73.3%) patient were born in summer and 8 (26.7%) patient were born in winter. However In the control group 11 (36.7%) were born in summer and 19 (63.3%) were born in winter (p:0.004). All patients had normal level of lithogenic (oxalat/creatinine, cystin/creatinine, calcium/creatinine, üric acid/glomerular filtration rate) and anti-lithogenic (magnesium/creatinine and citrate/creatinine) factor in their spot urine samples.

In our study we were detected that the content of breast milk coldn't effect formation of urinary tract stone in infants. However; we were observed that infants in the patient group had higher serum level of 25-hidroxy vitamin D and high serum level calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and low parathormone than control groups. Also the majority of infants in the patient group were born in summer season. It is known that infants who borned in summer have more exposure to sun light and therefore the serum level of vitamin D were higher compared to infant who were born in the winter. Extra vitamin D supporting may be facilitated the formation of urinary tract stone in these patient. On the other hand, we suggest the long and hot summer season in our city can cause undetectable dehydration that cause additive effect of formation of stone in infants. Our proposal based on result of these findings; infants who are born in summer season and have more exposure with sun light rays, during oral vitamin D treatment period and dose adjustment should be made according to serum vitamin D level for the prevention of urinary tract stone. Also parents should be warned about these infants not to be dahydration especially during summer season.

Key words: Infants, Urolithiasis, Vitamin D, Breast milk

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda özellikle de bebeklerde insidansı giderek artan önemli bir klinik problemdir. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında üriner sistem taş hastalığı giderek artan sıklıkta tanı almaktadır(1). Bunun sebebi spesifik veya nonspesifik semptomlara sahip bebeklerde ultrasonografinin rutin kullanımının yaygınlaşmış olması, uygunsuz vitamin D desteği, beslenme alışkanlıkları olabilir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda son 25 yılda yıllık insidansı %6'dan %10'a artış göstermiştir (2). Üriner sistem taşlarının görülme sıklığı, klinik bulguları, taşın yapısı, yaşanan coğrafik yere sosyo-ekonomik düzeye, etnik ve kalıtsal özelliklere göre farklılıklar gösterir. Ülkemiz üriner sistem taş hastalığı açısından endemik ülkeler arasındadır (2,3). Semptomlar yaşa göre değişir. Renal kolik, hematüri gibi semptomlar adolesan ve erişkinlerde görülen en sık klinik bulgulardır. Küçük çocuklar ve bebeklerde huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo alamama gibi nonspesifik semptomlar daha sık görülmektedir(3). Günümüzde halen çocuklarda üriner sistem taş hastalığı son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi morbidite ve yüksek tekrarlama oranına neden olabilen önemli bir sağlık problemidir. Bu nedenle muhtemel etiyolojik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması ve tedavinin düzenlenmesi gerekir. Genetik geçiş, beslenme, anatomik ve metabolik anormallikler, çevresel faktörler ve taş oluşumunu indükleyen ilaçlar gibi birçok faktör ürolitiazis için risk faktörleridir. Bebeklerde, böbrek kendine özgü fizyolojiye ve fosfokalsik ve asidobazik metabolizmaya sahiptir. Bu nedenle bebekler için en sık görülen etiyolojik faktörler metabolik nedenlerdir (3,4). Erişkin ve büyük çocuklarda üriner anatomik anomali ve hastalıklarla ilişkili olmayan üro-nefrolitiazis olguların çoğunlukla beslenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yalnızca anne sütü ile beslenen, anomalisi ve herhangi bir hastalığı olmayan bebeklerin üro-nefrolitiazisi de nutrisyonel olabilir. Bu çocukların anne sütü içeriklerinde taşa neden olabilen idrarda çökelti oluşmasını kolaylaştıran maddelerin ya da çökelti oluşmasını engelleyici maddelerin kendilerinin veya prekürsörlerinin eksikliği/fazlalığı söz konusu olabilir. Ürolitiazisin nedenine yönelik çalışmalarda özellikle erişkinlerde taşa neden olabilecek maddenin nutrisyonel olarak fazla alımı ya da taş oluşumunu engelleyen maddelerin ise daha az

alınması ile ortaya çıktığı şeklinde bir bilgi ifade edilmektedir (5). Çocuklarda bu tarz bir neden sonuç ilişkisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalar genelde geriye dönük ve çok küçük yaştaki çocukları içine almayan tanımlayıcı çalışmalardır. Son yıllarda tetkik yöntemlerindeki (özellikle ultrasonografide) gelişmeler bu hastaların birçoğunda hayatın ilk 6 ayında bile nefrolitiazis olabileceğini göstermiştir. Sadece anne sütü alan, ilk 6 aya kadar olan bebekler de bu gruba dahil olmuştur. Bununla birlikte sadece anne sütü ile beslenen nefrolitiazisli çocuklarda etyolojiye yönelik hiçbir çalışma da yoktur. Bahsi geçen bu hipotez geçerli ise anne sütündeki kalsiyum, fosfor, magnezyum, sitrat, okzalat ve ürik asit düzeylerinin ürolityazisi olan çocuklarda olmayan çocuklara göre farklılık göstermesi gerekir.

Yukarıdaki hipotezden yola çıkarak annenin beslenme şeklinden kaynaklanan sütteki litojenik ve litojenik olmayan maddelerin ürolityazisli ve ürolityazisi olmayan bebeklerin anne sütlerinde çalışılması amaçlandı. Bu durum kanıtlanabilirse annenin beslenmesi ile ilgili değişiklikler ile bebekteki ürolityazis kolaylıkla yönetilebilir. Yine bu çalışmada anne sütü ile ilişki saptanırsa ikinci bir çalışma ile diyet düzenlemesi yapılarak anne sütü litojenik ve anti litojenik maddelerdeki denge düzenlenebilir.

2. GENEL BİLGİLER

Üriner sistem taşları son 20 yılda dünyada prevalansı artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur (1). Çocuklarda son 25 yılda yıllık insidansı %6'dan %10'a artış göstermiştir (2). Kronik böbrek hastalığı olan Türk çocuklarının %8'inde üriner sistem taşlarının etken olduğu da bilinmektedir. Günümüzde bu oran azalmış olsa da halen bir sorun olmaya devam etmektedir (3). Bu nedenle etiyojinin belirlenmesi, başarılı bir tedavi planı yapılmasında en önemli araçtır.

2.1 EPİDEMİYOLOJİSİ

Üriner sistem taşları genellikle sıcak iklimlerde, 20 ile 60 yaş arasındaki yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Prevalansı coğrafik bölgeye, genetik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. İnsidansı yaşla artar ve 5-10 yıl içinde %50'si, 20 yıl içinde %75'i tekrarlamaktadır (5). Çocukluk çağında görülen üriner sistem taşları ise etiyoji, ortaya çıkış şekli ve insidans açısından yetişkinlerden farklıdır. Gelişmekte olan ülkelerde % 5-15 ve gelişmiş ülkelerde % 1-5 oranında rastlanır (6). Çocuklarda insidansı net olmamakla birlikte bir çalışmada çocuk acil servisine başvuran 18 yaş ve altındaki hastalarda taş oranı 100.000'de 18,5 olarak saptanmıştır (7, 8). Türkiye'de okul çocuklarında insidansı % 0,8 olarak bildirilmektedir (9). Ortalama görülme yaşı kızlarda 7 yıl, erkeklerde 5 yıl civarındadır. İlk dekada erkeklerde, 10 yaş üzerinde ise kızlarda daha sıktır. Çocuklarda taşların % 90 kadarı böbrek ve üreter yerleşimlidir. Küçük çocuklarda ise böbrek yerleşimi daha sık iken, yaş arttıkça üreter yerleşimi daha fazla olarak ortaya çıkmaktadır (10, 11).

2.2 ÜRİNER SİSTEM TAŞLARININ PATOGENEZİ

Taş oluşumu kompleks bir süreçtir. İdrar kalsiyum, oksalat, fosfat ve ürik asit gibi çok sayıda tuz içermektedir. Taş oluşturan tuzlar ile aşırı doymuş hale gelen idrarda kolaylıkla böbrek taşları oluşabilmektedir (12). Bir solüsyon, bir madde için en yüksek konsantrasyonda bulunduğu doymuş olarak nitelendirilir. Solüsyona aşırı doygunluğa maruz kalan madde fazladan eklendiğinde çökerek kristal oluşturur. Klinikte aşırı doygunluk tuzun idrarda artmış atılımına, sıvı alımında azalma veya böbrek dışı sıvı kayıpları nedeni ile idrar miktarında azalma ile oluşmaktadır. Bunun

dışında idrarın pH düzeyi de kristalleşmede etkin bir ortam hazırlar. Örneğin asidik idrar pH'sı ürik asit tuzlarının, alkali pH ise enfeksiyona bağlı taşların oluşmasını kolaylaştırmaktadır (13). Oluşan kristallerin üriner sistem epiteline tutunma mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kalsiyum oksalat kristallerinin kalsiyum fosfat içeren Randall plakları üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Bu plaklar çoğunlukla kalsiyum oksalat birikimi için bir çekirdek görevini görür. Son yıllarda daha çok kristal adezyonunu kolaylaştıran ya da önleyen hücre yüzey moleküllerinin üzerinde durulmaktadır. Taş nedeni ile oluşan epitelyal zedelenme ve tamir mekanizmalarından sonra kristal adezyonunu kolaylaştıran yüzey moleküllerinin ekspresyonu da artmaktadır. Böylece daha sonra tekrar taş oluşmasına olanak sağlayan bir çekirdek meydana gelmektedir. Bu nedenle kristal oluşmasındaki risk faktörlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi taş gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir (14).

2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

İdrarın bileşimi dışında böbreğin ve üriner sistemin anatomisi de taşların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. En azından idrar akımını engelleyecek herhangi bir durumda taş oluşumu kolaylaşır. Buna en net örnek olarak üretero-pelvik darlık verilebilir. Bununla birlikte idrar tek başına kristalizasyona eğilim gösteren bir oluşum değildir. İdrar, kristalizasyonu engelleyen maddeler (sitrata, magnezyum, fitat ve pirofosfat iyonları) ve kristalizasyon özelliği olan maddeleri (kalsiyum, oksalat, fosfor ve ürik asit gibi) birlikte içeren bir bileşiktir (16, 17). Bu nedenle idrarın litojenik aktivitesi taş oluşumuna yatkınlığa neden olan faktörlerin yoğunluğu ile ilişkilidir. İdrarda bir maddenin atılan miktarı çevresel faktörlerin yanı sıra o maddenin taşınma, metabolizma ve atılımını düzenleyen genetik faktörlere de bağlıdır. Bunların dışında diyetdeki değişik faktörler de kalsiyum oksalat ve fosfat taşlarının oluşumunu kolaylaştırabilir ya da önleyebilir (18). Bu nedenle sağlıklı çocuklarda ilerleyen zamanlarda taşa neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, erken dönemde diyet değişiklikleri ve sıvı alımının düzenlenmesinin riskin azaltılmasında etkili olduğu kabul edilmektedir (19).

Düşük sıvı alımı, taş oluşturan bileşiklerin kristalizasyonuna neden olan yoğun bir idrara sebep olmaktadır. Ayrıca düşük idrar akımı üriner sistem epitelinde kristal birikimini arttırmaktadır (15). Bir çalışmada üriner sistem taşı olan çocukların

%75'inde idrar volümünün <1 ml/kg/saat olduğu, bunun tersi olarakta idrar akımının >1.4 ml/kg/saat olduğu takdirde kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit taşlarına karşı koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır (20).

İdrar pH değerindeki değişiklikler taş gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yüksek idrar pH değeri idrarda kalsiyum fosfat doyunluğunun artması nedeni ile kalsiyum fosfat ve strüvit taşlarının oluşmasına yatkınlık yaratmaktadır. Düşük idrar pH değeri ise ürik asit çözünürlüğünü azaltarak ürik asit taşlarının oluşmasını kolaylaştırır. İshali olan hastalarda gastrointestinal sistemden aşırı miktarda alkali kayıplarına bağlı olarak düşük idrar pH değeri gelişebilir. Bu nedenle kronik ishali olan hastalar taş oluşmasına yatkındır (21).

2.3.1 Metabolik Risk Faktörleri

İnfantil taş hastalarının büyük çoğunluğu bir veya daha fazla metabolik bozukluğa sahiptir (%52-85) (21-24). Bu metabolik bozukluklar kalsiyum, fosfor, oksalat, ürik asit ve sistin gibi solütlerin idrardaki konsantrasyonlarının artışına neden olabilir. Buna karşılık bazı metabolik bozukluklar da; idrarda taş oluşumunun ve kristalizasyonun doğal inhibitörleri olan sitrat, magnezyum ve pirofosfat gibi solütlerin idrardaki konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir (23, 24). Pediatrik taş hastalığı ile ilgili çalışmaların çoğunda en sık görülen metabolik neden hiperkalsiüridir. Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında ise hiperkalsiüriye ilave olarak hipositratüri ve hipomagnezemi en sık görülen metabolik bozukluktur (25, 26, 27). İnfantlarda hiperkalsiüri ve hiperürükozüri yüksek oranlarda saptanmıştır (21, 22, 29). Taş hastalığı olan erişkinlerde metabolik etyoloji çocuklardakinin tersine sık değildir. Bu nedenle taş hastalığı olan çocukların tümüne metabolik değerlendirme tavsiye edilirken, erişkinlerde sadece tekrarlayan taşı olanlara metabolik değerlendirme önerilir (23, 24). Aslında metabolik nedenlere iklim, diyet, sosyoekonomik düzey ve ilaçlar gibi faktörler de katkıda bulunabilir. Vitamin D desteğinin uygunsuz olarak fazla verilmesi ve formül mama ile beslenme hiperkalsiüriye neden olabildiği gibi, anne sütü ile beslenen ve yeterli sıvı ihtiyacı karşılanamayan bebeklerde de hiperürükozüri ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (21, 22, 29). Özellikle Çin'de kullanılan melamin içeren formül mama ile beslenen bebeklerde böbrek taşı riskinin çok arttığı bildirilmiştir (30). Etkif tedavi rejiminin sağlanabilmesi için predispozan metabolik nedenlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Metabolik değerlendirme için en iyi yöntem idrarda solüt

miktarlarının ölçümü ile olur. İdrar solüt içeriği diyet ve günlük alınan sıvı miktarı ile değişebileceğinden bu konuda en iyi bilgi verecek yöntem 24 saatlik idrarda solüt atılım miktarının ölçümüdür. Ancak, küçük çocuk ve bebeklerde 24 saatlik idrar toplamak pratik ve güvenilir olmadığı için her bir solütün kreatinin'e oranı bu hastalar için hesaplanabilir ve yaşa göre normal değerleri ile karşılaştırılarak idrarla solüt atılımı olup olmadığı değerlendirilebilir (23, 24). İdrar solüt/kreatinine oranlarının yaşa göre normal değerleri ve 24 saatlik idrarla atılım miktarlarının normal değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: İdrar solüt miktarlarının yaşa göre normal değerleri (23, 24)

Parametreler	Yaş	mg/mg	24 saat
Kalsiyum	0-6 ay	<0.8	
	7-12 ay	<0.6	<4mg/kg/gün
	>1 yıl	<0.21	
	<1 yıl	0.15-0.26	
Okzalat	1-5 yıl	0.11-0.26	
	5-12 yıl	0.006-0.15	<45mg/1.73m ² /24saat
	>12 yıl	0.002-0.083	
Ürik asit		<0.53mg/dl GFR	<815mg/1.73m ² /24saat
Sitrat		>180mg/gr kreatinin	>140mg /1.73m ² /24saat
Sistin		<75 mg/gr kreatinin	<60mg/1.73m ² /24saat
Magnezyum	> 2 yaş	> 0.13	>0.8mg/kg

a. Hiperkalsiüri:

Hiperkalsiüri, üriner sistem taş hastalığı bulunan infantların %33-45'inde görülen majör metabolik risk faktörüdür (22, 23, 28, 30). Etnik köken, beslenme ve farklı coğrafik bölgelerde farklı oranlarda görülebilir. Hiperkalsiüri idrar kalsiyum atılımının günde 4 mg/kg'dan fazla olması olarak tanımlanır (24). Tanı için bebeklerde ve küçük çocuklarda spot idrarda kalsiyum/ kreatinin oranı değerlendirmek çok daha kolay ve pratik bir yöntemdir. Bu değerler yaşa bağımlı olarak değişkenlik gösterdiğinden bazen bu durum uygunsuz şekilde tanı konulmasına neden olabilir (34, 35). Örneğin 6 aylık bir bebekte idrar kalsiyum/kreatinin oranının 0,7 olması normal iken 4 yaşındaki bir çocukta bu oran hiperkalsiüriyi gösterir. Hiperkalsiüri çocukların %17-20'sinde 5 yıl içinde taş gelişimi olduğu gösterilmiştir. Sporadik ya da ailesel olabilen idiopatik hiperkalsiüri, bebeklerde görülen en yaygın hiperkalsiüri nedenidir (36, 37). İdiopatik hiperkalsiürinin patogenezinde kalsiyumun gastrointestinal sistemden absorpsiyonunda artış, kemik resorpsiyonunda artış ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunda azalma gibi nedenler rol oynayabilir (38, 39). Hiperkalsiüriyi ortaya çıkaran en önemli nutrisyonel faktör sodyum ve proteinden zengin beslenmedir (38, 40). Hiperkalsiürik bebeklerin kan kalsiyum düzeyleri normal olabileceği gibi hiperkalsemi ile birlikte de görülebilir. Hem hiperkalsiüri hem de hiperkalsemisi olan infantlar, D vitamini intoksikasyonu ve hiperparatiroidizm açısından incelenmelidir (29). Hiperkalsiüri, Dent hastalığı, Bartter sendromu ve Lowe sendromu gibi renal tübül disfonksiyonu ile karakterize bazı hastalıklarda da görülebilir (41). Buna ek olarak pediatrik taş hastalarının %2-3'ünde görülen distal renal tübüler asidoz normokalsemik hiperkalsiürinin nadir nedenlerinden biridir. Distal renal tübüler asidozlu vakaların hemen hemen tümünde asidoza rağmen yüksek idrar pH'sı, hiperkalsiüri, renal taş ve meduller nefrokalsinozis eşlik etmektedir (41). Yine nadir olmakla birlikte distal RTA 'lı hastalarda hiperkalsemi ile birlikte hiperkalsiüri bulunmakta, nefrokalsinozise ve taş hastalığına neden olabilmektedir (42). Bu hastalarda alkali tedavisine rağmen dirençli taşlar görülebilir. Bazı ilaçların kullanılması da sekonder hiperkalsiüriye neden olabilir (43).

Tablo 2: Çocuklarda hiperkalsiüri nedenleri (40).

Alimenter hiperkalsiüri (absorptif hiperkalsiüri)

İdiyopatik

Artmış vitamin D alımı

Artmış (destek) kalsiyum alımı

Renal hiperkalsiüri (reabsorptif hiperkalsiüri)

Bozulmuş renal kalsiyum geri emilimi

İdiyopatik

Distal renal tübüler asidoz

Dent hastalığı

Bartter sendromu

Ailevi hipomagnezemi

Ailevi hiperkalsiüri

Loop diüretik kullanımı (furosemid)

Kalsiyum algılayıcı reseptörde anormallikler

Kemik rezorpsiyonu (hiperkalsemi ile ilişkili olabilir)

İmmobilizasyon

Hiperparatirodizm

Kortikosteroid kullanımı

Neoplaziler

Renal tübüler fosfat kaçıışı

Artmış vitamin D sentezi (hiperkalsemi ile ilişkili olabilir)

Sarkoidoz

Neoplaziler

İdiyopatik

Yüksek diyetsel tuz alımı

Düşük diyetsel potasyum alımı

Tablo 3: Hiperkalsiürinin genetik tipleri (12).

<u>Hastalık</u>	<u>Olası Kalıtım</u>
Ailesel idiopatik hiperkalsiüri	Otozomal dominant
Distal renal tübüler asidoz	Otozomal dominant
Bartter sendromu	Otozomal ressesif
Dent hastalığı	X'e bağlı ressesif
<u>Hipomagnezemi/hiperkalsiüri</u>	<u>Otozomal ressesif</u>

b. Hiperokzalüri:

Üriner sistem taş hastalığı olan infantların %3-43'ünde hiperokzalüri saptanmıştır (21, 22, 29). Hiperokzalüri idrar oksalat atılımının günde 0,5 mmol/1.73 m²'den fazla olması olarak tanımlanır. Spot idrar örneğinde oksalat/kreatinin oranı yaşla birlikte değişkenlik gösterir (23, 24, 43). Oksalat endojen olarak askorbik asit, glisin, pürinler ve diğer aminoasitlerin karaciğerde metabolize edilmesi sonucunda oluşabildiği gibi; ekzojen olarak da birçok yiyecek ile birlikte vücuda alınır. Ekzojen olarak alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır. Oksalat böbreklerden atılır fakat idrarda çözünürlüğü az olduğu için presipite olmaya eğilimlidir (44). En sık görülen taş nedenlerinden biri olan sekonder hiperokzalüri diyetle yüksek oksalat alımı sonucu veya enterik hiperoksalüri nedeniyle oluşabilir (40, 44). Enterik hiperoksalüri de gastrointestinal lümeninde aşırı yağ luminal kalsiyuma bağlanır ve diyetle alınan oksalatın bağlanması engellenir. Oksalatın gastrointestinal emilimi artmış olur (40). Buna karşılık, karaciğerde enzim eksikliği sonucu endojen üretilen oksalatın aşırı artışı ile oluşan primer hiperokzalüri'nin 3 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 hiperokzalüri alanin gliyoksilat aminotransferaz (AGT) enziminin eksikliği sonucu oluşan nadir bir otozomal ressesif genetik bozukluktur. Oksalatın glisine dönüşümünü katalize eden enzimde eksiklik olduğu için oksalat glisine dönüşemez ve vücutta aşırı miktarlarda birikir. İdrarla oksalat ve glikolat atılımı da artar. Tip 1 primer hiperokzalürili hastaların fenotipi ve hastalığın şiddeti, tekrarlayan renal taşlardan daha ciddi infantil oksalozise ve hatta ölüme neden olacak kadar değişkenlik gösterebilir (45). Bir bebekte ultrasonografide

nefrokalsinozis ya da hiperekojen böbrekler saptandı ise; tip 1 primer hiperokzalüri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tip 2 primer hiperokzalüri gliyoksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz eksikliği nedeniyle oluşur ve tip 1'e göre daha hafif bir klinik seyir gösterir (45). Tip 3 primer hiperokzalüri hidroksiprolin metabolik yolağında görev alan 4 hidroksi 2-oksoqlutarat aldolaz (HOGA1) geninde defekt sonucu oluşur (46).

c. Hiperürikozüri:

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından itrah edilir. İdrar ürik asit atılımının yaşa göre normal değerlerinden daha yüksek olması olarak tanımlanan hiperürikozürinin birçok sebebi vardır. Bebeklerde çok yüksek iken çocuklukta ve adolesan dönemine kadar giderek azalma gösterir. En yüksek fraksiyonel atılım (Fa) yenidoğanlardadır (Fa %30-%50). Ergenlikte, erişkin değerlerine (Fa %8-%12) ulaşır (47). Hiperürikozüri, ürik asit atılımı 815 mg/d/1,73m²'den fazla olduğunda tanımlanır. Glomerüler filtrasyon hızına göre (GFH) ayarlandığında ise, ürik asit atılımı göreceli olarak 2 yaşından sonra sabittir (23,24). Bebeklerde yapılan çalışmalarda hiperürikozürinin %0-56 oranlarında rastlanabildiği bildirilmektedir (21, 22, 29). Oranlar arasındaki bu geniş aralık coğrafik, nutrisyonel ya da genetik farklılıklar nedeniyle olabilir. İdrarda atılımı hesaplanırken yaşına göre normal değer bilinmezse infantlarda yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Ayrıca ürik asidin idrardaki çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Düşük idrar pH'sı (<6,0) ürik asit taşının oluşumu için başlıca risk faktörüdür (48, 49).

İdiyopatik renal hiperürikozüri sıklıkla kalıtsaldır ve asemptomatik olabilir. Bu hastalarda serum ürik asit düzeyleri normal olmakla birlikte ürik asit itrahi normalden yüksektir. Sekonder hiperürikozüri ise; yüksek protein içeren diyet veya ketojenik (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) diyet, ya da bazı ilaçların (askorbik asit, probenesid, salisilatlar ve fenilbutazon gibi) kullanımı sonucu oluşabilir (50). Lesch-Nyhan bir pürin metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Bu hastalıkta, ürik asit yolağındaki ibr enzim eksikliği nedeniyle motro ve mental disfonksiyonların yanı sıra üriner sistem taşlarında birlikte görülür. Tümör lizis sendromu, lenfoproliferatif veya myeloproliferatif hastalıklar nedeniyle de ürik asit vücutta aşırı miktarlarda üretilir ve idrarla atılır (23, 24, 50). Bu da kısa vadede taşa neden olabilir. Buna ek olarak diyabetes mellitus ve metabolik sendromlu hastalarda genel popülasyonla kıyaslandığında ürik asidin idrarla

atılımının fazla olduğu gösterilmiştir. Buna insülin rezistansına sekonder olarak oluşan asidik idrarın sebep olduğu düşünülmektedir (51).

d. Sistinüri:

Sistinüri, sistin ve diğer dibazik aminoasitlerin (ornitin, arginin ve lizin) renal tübüler transportunda bozukluğa yol açan, SLC3A1 (tip A) veya SLC7A9 (tip B) genlerinde defekt sonucunda oluşan otozomal resesif kalıtılan bir bozukluktur. Her iki gende mutasyon olan tipi de (AB sistinüri) vardır. Ancak tüm sistinüri vakalarının %2'si böyledir. Bu hastalığın homozigot, birleşik heterozigot ve zorunlu heterozigot subtipleri bulunmaktadır. Homozigot olan hastaların idrarla aşırı miktarda sistin atılımı söz konusudur (52). Sistinüri pediatrik taş hastalarının %2-8'inde altta yatan neden olarak gösterilmiştir (8, 31, 53). İnfantlarda ise sınırlı sayıda birkaç çalışmada ise bu oran %5,4-16,7 olarak tespit edilmiştir (21, 22, 28). Sistinüri tanısı idrarda karakteristik altgen yapıda olan sistin kristallerinin görülmesi, çıkarılan taş analizinde sistin taşı görülmesi ya da idrarda sistin düzeyinin yaşa göre normal düzeylerin üzerinde bulunması ile konur. Sistinüri çocukların 1/4'ünde taş oluşumu söz konusudur (53). Sistin taşları bebeklerde ve erken çocukluk döneminde mesanede olma eğiliminde iken daha büyük çocuklarda böbrek taşı şeklinde olma ihtimali daha fazladır. Ayrıca sistin taşları tekrarlama eğilimindedir. Sistinüri tanısını koymak, hiperürikozüri, hiperkalsiüri ve hipositratüri de eşlik edebileceğinden bazen zor olabilir (52, 54).

e. Diğer solütlerin idrarla fazla atılması:

Tüm urat taşları ürik asit tuzlarından oluşur. Ürik asit taşlarının tersine urat taşları fizyolojik idrar pH'sında oluşur. Bununla birlikte urat taşlarının oluşması için idrarda ürik asit atılımının da artması gerekir (23, 24). Benzer şekilde diğer bir pürin metabolizması ürünü olan ksantin de herhangi bir sebepten atılımı artarsa taş oluşturabilir. Ksantinüri ürolitiazise yol açan nadir görülen otosomal resesif bir pürin metabolizma bozukluğudur. Ksantin oksidoredüktaz veya ksantin dehidrogenaz eksikliği sonucunda ksantin veya hipoksantin aşırı üretilmesi ve ürik asit üretiminin azalmasına neden olur. Çocuklarda taş hastalığı idrarda diğer solütlerin atılımında artış nedeniyle de olur. Örneğin; orotik asidüri, alkaptonüri ve adeninfosforiboziltransferaz

eksikliği gibi nadir görülen metabolizma bozuklukları, çocuklarda üriner sistem taş hastalığına neden olabilir (55, 56).

f. İdrarda taş için inhibitör faktörlerin eksikliği:

- Hipositratüri:

Hipositratüri, üriner sistem taşına neden olan en sık metabolik bozukluklardan biridir (57). Sitrat, kalsiyumla birlikte idrarda kalsiyum doygunluğunu azaltan, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat çökmesini önleyen çözünebilir bileşikler yaratır. Ek olarak kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini, bir araya gelmesini ve kristalin yüzeyini kaplayarak böbrek epiteline tutunmasını engellemektedir. Ayrıca Tamm–Horsfall proteininin kalsiyum oksalat kristallerinin toplanması üzerine olan önleyici etkilerini artırır. Taş matriksinin en önemli içeriği olan osteopontinin idrar ekspresyonunu azaltabilmektedir (58). Genelde idiyopatik olmakla birlikte distal renal tubular asidoz, hipopotasemi, hayvansal proteinden zengin beslenme ve bazı ilaçların kullanımına (asetazolamid, topiramet, angiotensin konverting enzim inhibitörleri, tiazid) bağlı olarak da hipositratüri gelişebilmektedir(59).

- Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile birlikte ailesel hipomagnezemi:

İdrarda magnezyum kaybı, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ile seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Kalın çıkan henle kulbu ile distal tubulde paraselüler katyon geçirgenliğini düzenleyen Claudin-16 ve claudin-19 proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon varlığı idrarla magnezyum kaybı, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek taşı oluşumuna yol açmaktadır. Hastalığın başlangıç bulguları sıklıkla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, poliüri, polidipsi ve belirgin hipomagnezemi. Hastaların hepsinde hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis görülür. Ek olarak karın ağrısı, konvülsiyonlar, kas seyirmeleri, büyüme geriliği, inkomplet distal renal tubuler asidoz ve hipositratüri saptanabilir (44). Etkin bir tedavi

yöntemi olmamakla birlikte hastalara magnezyum desteği ve idrar kalsiyum atılımını azaltmak amacı ile tiazid diüretikleri verilir (60).

2.3.2 Üriner Sistem Yapısal Anomalileri

Üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel obstrüksiyonlar nedeniyle gelişen üriner staz ve enfeksiyonlar üriner sistem taş hastalığı için artmış risk oluşturur (24, 61, 62). İdrar yollarında anatomik anormallikler ürolitiazisli çocukların %8-32'sinde bulunur (8, 61, 62). İnfantlarda ise bu oran %12,6-19,7 olarak bildirilmiştir. Ayrıca yapısal anomaliye sahip taşlı hastaların %66-80 kadarında metabolik anormalliklerin de eşlik ettiği gösterilmiştir (21, 22, 28). Gerekli tedaviyi sağlayabilmek için yapısal anomaliye sahip infantlarda da tam bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Bu yapısal anomalile sıklıkla üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık, mesane çıkış darlıkları şeklindedir. Üriner sistemde herhangi bir staz varlığı o bölgede idrar akımının yavaşlamasına ve kolaylıkla kristalizasyon oluşmasına neden olmaktadır.

2.3.4 İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Struvit taşları

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda üriner sistem taş hastalığı riski artar. *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Staphylococcus aureus* gibi üreaz aktivitesi olan bakteriler idrar pH'sını artırarak idrarda magnezyum amonyum fosfat (struvit taşı) ve kalsiyum fosfatın (apatit taşı) süpersaturasyonunu başlatır ve taş riskini artırır (64, 65).

Struvit taşları taş hastalığı olan çocukların ~%2,1-24'ünde görülürken (8, 61, 63), infantlarda daha düşük oranlarda görülmektedir (%0-7) (21, 22, 28). Struvit taşları hızlı bir şekilde oluşabilir ve pelvikalisyel sistemin şeklini alarak “*geyik boynuzu taşı*” olarak da bilinen taşların oluşumuna neden olabilir (64).

2.3.5 Taşın Diğer Risk Faktörleri

a. İlaçlarla ilişkili taş hastalığı:

Tüm böbrek taşlarının %1-2'si ilaç ilişkilidir. İlaçlar ve onların metabolitleri taş oluşumunu indükleyebilir. Özellikle böbrekten atılan ilaçların idrarda çözünürlüğü kötüdür; böylece ya nidus oluşturarak (örneğin; triamteren, sülfadiazin ve indinavir) veya taş oluşumunu kolaylaştıran maddelerin eksresyonunu artırarak (örneğin; loop diüretikleri, topiramet, kalsiyum vitamin D ve karbonik anhidraz inhibitörleri) üriner sistem taşlarının oluşumuna neden olurlar (43, 66). İnfantlarda prematürite hikâyesi olan ve yenidoğan döneminde furosemid tedavisi alanlarda nefrolitiazis ve nefrokalsinozis sıklıkla bildirilmiştir. D vitamininin yaşamın ilk yılında rutin olarak kullanılmaya başlanması ardından yanlış uygulamalardan dolayı D vitamini intoksikasyonu ve buna bağlı olarak infantil ürolitiazis vakaları görüldüğü rapor edilmiştir (21, 29).

b. Beslenme ile ilgili nedenler:

Yüksek protein alımı nedeniyle oluşan idrar ürik asit konsantrasyonunun artması, kalsiyum ve oksalat atılımının artması ve idrar pH'sının ve sitrat konsantrasyonunun azalması kalsiyum oksalat taşı oluşmasına zemin hazırlar. Diyetle fazla miktarda sodyum ve kalsiyum alınması da; hiperkalsüriye neden olabilir. Şalgam, çilek, tatlı patates, buğday kepeği, kakao, biber, çikolata, maydonoz, pancar, ıspanak, dereotu, fındık ve narenciye suları gibi oksalattan zengin gıdaların fazla tüketilmesi de hiperokzalüriye neden olabilir (67, 68).

Curhan ve ark.'ları erişkin kadın taş hastalarında yaptıkları bir çalışmada, kahve, çay gibi içeceklerin taş oluşumu azalttığını, greyfurt suyunun ise taş oluşumunu artırdığını rapor etmişlerdir (67). Bunun nedeni greyfurtun yüksek oksalat içeriğinden dolayı oksalat taşlarına eğilimi artırması olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde pediyatrik taş hastalarında bu tür yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Süt, greyfurt suyu haricindeki meyve suları ve su, pediyatrik taş hastalarına normal diyet sınırları içerisinde fazladan tüketilmeleri önerilebilecek sıvı kaynaklarıdır (68). Şüphesiz ki, limonata gibi alkali içecekler asit olanlara göre taş oluşum riski açısından daha avantajlı içeceklerdir (69). Son yıllarda Çin'de melaminle kontamine mamaların

tüketilmesi ile infantlarda üriner sistem taş hastalığı insidansının önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların uzun dönem takipleri sonucunda önemli komplikasyon görülmemiştir (30). Küçük çocuklar ve infantlar büyüme çağında oldukları için erişkinlerdeki gibi protein ve kalsiyumdan fakir sıkı diyet uygulamak mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte büyüme için yeterli miktarlardan fazlasının verilmemesi ve sıvı alımının artırılması önerilir (23).

2.4 KLİNİK

Hastanın yaşı, taşın büyüklüğü, yeri, tıkanıklığa neden olup olmaması, yer değiştirmesi, taşla birlikte enfeksiyon varlığı ve altta yatan hastalığın bulguları fizik muayene bulgularını etkiler. Bununla beraber taşı olan çocuklarda genellikle fizik muayene normaldir (70, 71).

Çocuklarda taş hastalığının başlangıç bulguları şu şekilde sıralanabilir;

1-Ağrı; sırt veya yandan başlayarak aşağı ve orta hatta doğru yayılan siddetli karın ağrısı

2- Hematüri;

- Ağrılı veya ağrısız hematüri atakları,
- Devam eden mikroskopik hematüri (en az bir hafta ara ile üç idrar bakısında 5 veya daha fazla eritrosit/40'lık büyütmede saptanması)

3- Enfeksiyon benzeri bulgular; idrar yolu enfeksiyonu incelemesi sırasında taş saptanması

4- Tesadüfen; herhangi bir nedenle yapılan radyolojik incelemede tesadüfen taş saptanması (71)

Abdominal ağrı ya da yan ağrısı en sık görülen semptomdur ve ürolitiazisli çocukların yaklaşık %40-75'inde görülür (72). Akut renal kolik, zaman zaman bulantı ve kusma ile ilişkili, etkilenen tarafta dalgalar şeklinde gelen ani ciddi paroksizmal ağrı şeklinde ortaya çıkar. Renal koliği olan bir çocuk genellikle ağrıdan kıvranacak veya rahatlayacağı bir pozisyon bulmak için sürekli hareket edecektir. Ağrı, bögür ile aynı taraftaki kasık arasında, herhangi bir yerde meydana gelebilir. Visseral tip ağrı proksimal idrar toplama sisteminin distal obstrüksiyonu veya taş geçişinden dolayı distansiyonundan kaynaklanır. Ağrının yerleşimi taşın olası yerleşimi hakkında bilgi verebilir. Böbrek veya proksimal üreter içindeki taşlar bögür ağrısına yol açar. Taş

aşağı ilerledikçe ağrı abdomenin önüne ve alt kadrana yayılır. Taş üreterovezikal bileşkeye ulaştığında yansıyan ağrı sıklıkla aynı taraftaki kasıkta, testiste ve labiumlarda meydana gelir (73).

Taşlar üreter içinde hiç bir direnç veya obstrüksiyona neden olmayıp makroskopik veya mikroskopik olabilen ağrısız hematüriye yol açabilir. Ürolitiazis ile hematüri bulunması çocukluk çağı boyunca nispeten değişmezdir. Makroskopik veya mikroskopik hematüri ürolitiazisi olan çocukların %90'ı kadarında gözlenmiştir (73). Ürolitiazis ve idrar yolu enfeksiyonu da yakından ilişkilidir. Daha önce bahsedildiği gib taşlar idrar yolu enfeksiyonunun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir ve genelde strüvit veya karbonat apatit taşları oluşturabilirler. Ek olarak ürolitiazis çocuğu idrar yolu enfeksiyonu riski altında bırakır ve enfeksiyon taşların ilk başvuru şeklini oluşturabilir. Ürolitiazis olan küçük çocuklarda İdrar yolu enfeksiyonu ile başvuru daha sıkken akut renal kolik büyük çocuklarda daha siktir (73). Çocuklardaki ürolitiazisin idrar yolu enfeksiyonuyla birliktelik oranları %9 ile 80 arasında değişir (74). Alt üreter ve mesane taşları hematüri, dizüri veya sıkışma ile ortaya çıkabilir bu yüzden idrar yolu enfeksiyonunu taklit edebilir (73). Eğer ürolitiazis sistemik hastalıklarla birlikte ise (distal RTA, okzalozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu, Bartter sendromu) çocukta büyüme geriliği ile beraber olabilir. Distal RTA ve Dent hastalığıda rikets eşlik edebilir (70, 71). Primer hiperokzalüride retinada, Fabry hastalığında ise kornea ve lenste opasiteler bulunur (70). Lesch-Nyhan sendromu, ksantinüri, fruktoz 1,6 bifosfonat eksikliği, metakromatik lökodistrofi, infantil hipofosfatazya, orotik asidüri, tirozinemi tip 1 gibi hastalıklara bağlı ürolitiazisli hastalar da motor ve mental gerilik bulunur (70, 72). Ağrısı olan çocukların muayenesinde taşikardi ve hipertansiyon saptanabilir. Hipertansiyon ayrıca üriner sistem tıkanıklığına bağlı da gelişebilir.

Primer hiperokzalüri, Lesch-Nyhan sendromu, 2,8-dihidroksiadeninüri, ksantinüri, glikojen depo hastalığı tip 1, Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, kistik fibrozis, sistinüri ve tirozinemi tip 1 gibi ürolitiazise neden olan bazı hastalıklar ayrıca kronik böbrek yetmezliğine yol açtığı için bu hastalarda hipertansiyon bulunabilir(70, 71).

Tablo 4: Üriner sistem taşı olan çocuklarda klinik özellikler (27).

Bulgusu olan çocuklar	Bulgusu olmayan çocuklar
İdrar yolu enfeksiyonu	Başka bir nedenle yapılan USG’de tanı
Karın ağrısı	İdrarda kristal veya mikroskobik hematüri varlığı
Kanlı idrar	
Bulantı-kusma	
Böğür ağrısı	
Anormal idrar rengi	
Dizüri	
Alt üriner sistem yakınmaları	
Büyüme geriliği	
İdrar retansiyonu	
Bebeğin bezinde renk değişikliği	

2.5 TANI

Üriner sistem taşı olan çocuklarda taşa bağlı obstrüksiyon, cerrahi girişimler ve enfeksiyonlar nedeni ile böbrek hasarı gelişebileceğinden morbiditeyi azaltmak amacı ile erken tanı oldukça önemlidir (75). Hastalar böğür ağrısı, kusma, ateş ya da idrar şikayetleri ile başvurabilecekleri gibi tamamen asemptomatik olabilirler. Bu nedenle taşı olan hastaların ilk değerlendirmesinde ayrıntılı bir öykü alınarak fizik muayene yapılması oldukça önemlidir (76). Ayrıca yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmında aile öyküsü olduğu saptanmıştır (77). Bu nedenle hastaların aile öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

2.5.1 İdrar Analizi

İdrar analizi, mikroskopik incelemede kristal, protein, kırmızı ve beyaz kan hücresi araştırmak amacı ile kullanılmaktadır. Hastalarda ani başlayan böğür ağrısı ile birlikte mikroskopik hematüri saptanması üriner sistem taşından kuşkulandırılmalıdır. Ancak idrarda hematüri olmasa bile hastalarda taş saptanabilmektedir. İdrar analiz sonuçları nonspesifik olup idrar yolu enfeksiyonlarında yanlış pozitiflikler olabilmektedir (13). İdrar kültüründe *Proteus* ile birlikte *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Stafilococcus*, *Streptococcus*, *Mikoplazma*, *Candida* türleri saptandığında, üreaz aktivitesi nedeni ile üreyi parçaladıklarından taş olabileceği akla getirilmeli, aynı zamanda enfeksiyonun yeni taş oluşumuna zemin hazırlayabileceği unutulmamalıdır (12).

2.5.2 Metabolik Değerlendirme

Kapsamlı bir metabolik değerlendirme yetişkinlerde daha çok taş tekrarladığında ya da risk faktörleri bulunduğunda yapılırken, Avrupa Pediatrik Üroloji Topluluğu tarafından taş saptanan bütün çocuklara yapılması, hastalarda taş analizi, 24 saatlik idrar tetkikleri, serum elektrolit, kan üre azotu, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin ve parathormon ölçümlerinin planlanması önerilmektedir(5). Üriner sistem taşının altında metabolik bir risk faktörü saptanma oranı küçük çocuklarda daha yüksek olup bu oran %33-93 arasında değişmektedir (5,77). Ayrıca metabolik bir neden saptanan çocuklarda herhangi bir neden saptanmayan çocuklara göre taşın tekrarlama oranının 5 kata kadar fazla olduğu saptanmıştır (78). Çocuklarda idrar kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit değerleri ve idrar pH değeri yetişkinlerde olduğundan daha yüksektir. İdrarda atılan miktarlar ergenlik döneminde düşüş göstererek yetişkin düzeylerine iner. İdrar kalsiyum oksalat doyumluğu yetişkin ve çocuklarda benzerdir ancak kalsiyum fosfat doyumluğu daha yüksek, ürik asit doyumluğu ise daha düşüktür. Spot idrar incelemesi küçük çocuklarda kullanılsa da 24 saatlik ölçümler ile aynı doğrulukta olmayabilir (79,80). Tablo1'de idrar solüt miktarlarının yaşa göre normal değerleri belirtilmiştir.

2.5.3 Radyolojik inceleme

Taş hastalığında tanıyı koymak için radyolojik inceleme önemlidir. Radyolojik inceleme daha ileri bir girişim yapmak için gerekli olan bilgileri (taşın büyüklüğü, yerleşimi, böbrek ve toplayıcı sistemin durumu) elde etmeye yardımcı olur. Böbrek, üreter ve mesanenin radyografik incelemesi genellikle böğür ağrısı ile gelen hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek taşları kalsiyum içeriği temel alınarak iki gruba ayrılmaktadır (Tablo5). Taşların %75'i kalsiyum içerir ve radyografik incelemede saptanabilir. Ürik asit, amonyum urat, ksantin taşları radyolüsen olduğundan grafide görülmemektedir (13).

Tablo 5: Taş karakteristikleri (13)

Taşın tipi	Taşın bileşimi	Taşın özelliği
Kalsifiye taş	Kalsiyum fosfat Kalsiyum okzalat	Bütün taşların %70-75'i Radyoopak
Nonkalsifiye taş	Sistin Sitrüvit Ksantin Ürik asit	Bütün taşların %25-30'u Radyolüsen

a. Ultrasonografi:

Ultrasonografik inceleme (USG) 5 mm'den daha büyük taşlar için emin bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen daha küçük taşlar için güvenilirliği azdır.

Ayrıca USG çocuklarda bazı anatomik özellikleri belirlemek ve radyasyondan sakınılmak istendiğinde seçilecek noninvaziv bir inceleme yöntemidir (81, 82). Taşa bağlı gelişen hidronefrozu veya taşın kendisini göstermede hızlı bir şekilde uygulanabilir. Taşlar USG’de tipik olarak gölgelenme ile birlikte hiperekoik yapılar olarak görülürler (83).

b. İntravenöz Pyelografi (İVP)

İVP toplayıcı sistemin anatomik anormalliklerini, obstrüksiyonun derecesini, taşın yerleşimini belirlemek için kullanılabilir. Ancak kontrast madde kullanımına bağlı reaksiyonlar ve nefrotoksisite gelişme riski olduğundan kullanımı sınırlıdır (13).

c. Direkt Üriner Sistem (DÜS) Grafisi:

Taşların büyük bir çoğunluğu bu filmde kolayca görülür. DÜS grafisinde, yoğun radyo-opak olan kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları rahat saptanmaktadır. Ayrıca, hafif/orta düzeyde radyo-opak olan sistin ve struvit taşları da özellikle iyi bağırsak temizliği yapılan çocuklarda DÜS grafisinde görülmektedir. Ancak, non-opak yani radyolüsent olan ürik asit ve ksantin taşları DÜS grafisinde görülmezler. Diğer bir dezavantajı ise çocuklarda genelde karında yaygın gaz nedeniyle iyi değerlendirme yapılamamasıdır (84).

d. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi:

Küçük taşlar ve üreter taşlarını görüntülemeye kontrastsız bilgisayarlı tomografi USG’den daha duyarlı ve spesifiktir. Ancak önemli derecede radyasyon maruziyetine neden olduğu için kullanımı sınırlıdır (84). Taşlı çocukların büyük çoğunluğunda çekmeye gerek yoktur. Çünkü gelişmekte ve büyümekte olan çocuklarda ciddi radyasyon riski vardır. Ürik asit ve ksantin taşları kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile kolayca belirlenebilir. Bununla birlikte düşük dozlu tomografik inceleme (30mAs)

vücut kitle indeksi <30 olan hastalarda >3 mm olan üreter taşlarını standart bilgisayarlı tomografi (180mAs) ile aynı derecede gösterebilmektedir (13).

2.6 TEDAVİDE ÖNERİLER VE MEDİKAL TEDAVİ

2.6.1 Tedavide Genel Öneriler

Üriner sistem taş hastalığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi önleyici tedavinin temelini oluşturmaktadır. Böylece mevcut taşın büyümesi ya da yeni taş oluşumu önlenerek morbidite, progresif renal hasar ve cerrahi girişim ihtiyacı oluşmayabilir. Bazı çalışmalarda ürolitiazisli çocukların idrar hacimlerinin sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (33, 86). Bu nedenle sıvı alımının artırılması, taşın çeşidi ne olursa olsun, tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. İnfantlarda oral sıvı alımının 750 ml ve üzerinde olması tavsiye edilir (24). Sıvı alımı taş önlenmesinin kritik bir komponentidir. Bu durum, kalsiyum, okzalat, ürik asit ve sistini içeren litojenik faktörlerin konsantrasyonunu efektif olarak azaltarak sağlar. Tüm bunlara ek olarak primer ksantinüri hastaların tek tedavisi fazla sıvı alımıdır. Sıvı alımının artırılması sistinüri infantlarda özellikle gece ve gündüz devamlı olarak tavsiye edilir (54, 87). Potasyum sitrat solüsyonu idrarın alkalinizasyonunu sağlayarak kalsiyum, okzalat, ürikasit ve sistin gibi solutlerin kristalizasyonunu azaltmak amacıyla 0,2-0,3 g/kg/gün (1-2 ml/kg/gün) dozunda kullanılır. Potasyum sitrat, idrar sitrat miktarını artırır ve kalsiyum miktarını azaltır. Aynı zamanda distal renal tübüler asidoz gibi hiperkalsiüriye neden olan durumlarda metabolik asidozun düzeltilmesine de katkıda bulunur (68, 88).

2.6.2 Spesifik risk faktörlerinin tedavisi

a. Hiperkalsiüri:

Hiperkalsiüri hastaların aşırı kalsiyum, okzalat ve sodyum alımından kaçınması gerekir. Ancak, bebekler ve küçük çocuklar büyüme ve gelişme çağında olduklarından sıkı diyet önerilmemektedir. Diyetle potasyum alımının artırılmasında idrar kalsiyum atılımını azalttığı bilinmektedir. Bunun için potasyum sitrat gibi potasyum tuzları tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Hayvan kaynaklı proteinlerin alımının azaltılması da

idrarla kalsiyum atılımının azalmasına yardımcı olur. Ayrıca tiazid diüretikler distal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve renal kalsiyum atılımını azaltarak etki gösterir. Bu hipokalsiürik etki kemik dansitesini düzeltmeye de katkıda bulunabilir (83).

b. Hipositratüri:

Hipositratürinin tedavisinde özellikle 7 aylık'tan büyük çocuklarda limonata ya da portakal suyu gibi sitrattan zengin meyve suları sıklıkla önerilmektedir. Ayrıca, potasyum sitrat solüsyonu potasyum ve sitrat kaynağı olarak her yaştaki hastalara tavsiye edilebilir (82, 88).

c. Hiperokzalüri:

Hiperokzalüri için tavsiye edilen esas tedavi sıvı alımının artırılması ve potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonudur. Sekonder hiperokzalüri için okzalattan zengin besinlerin kısıtlanması önerilirken primer hiperokzalüride asıl sebep endojen okzalat üretiminin fazlalığı olduğu için bu yaklaşım tartışmalıdır. Tip 1 primer hiperokzalürili hastalarda alanin gliyoksilat aminotransferaz enziminin bir kofaktörü olan pridoksinin tedavisi ile hiperokzalüri azaltılabilir. Pridoksin tedavisi 5 mg/kg/gün dozunda başlanır ve zamanla 10-20 mg/kg/gün dozuna kadar arttırılabilir. Tip 2 primer hiperokzalürili hastalarda pridoksin tedavisinin faydası gösterilememiş, bunun yerine magnezyum oksid ve nötral fosfat tedavilerinin idrarda kalsiyum oksalat süpersaturasyonunu azalttığı bildirilmiştir (45). *Oxalobacter formigenes* isimli barsak mikroorganizması sadece barsaklardaki oksalatı indirgemekle kalmaz, barsaklarda endojen salgılanan oksalatı da değiştirir. Böylece kan ve idrardaki oksalatı azaltmaktadır ve primer hiperokzalüri tedavisinde oral uygulanabilir (89). Böbrek yetmezliği olan tip 1 hiperokzalüri tedavisi için son ve kesin tedavi eş zamanlı karaciğer ve böbrek transplantasyonu veya erken dönem renal yetmezlik yok ise yalnız karaciğer transplantasyonudur (45).

d. Hiperürikozüri:

Ürik asit taşları için ilk basamak tedavi sıvı alımının artırılması ve potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi yetersiz olan hastalarda diyetle protein alımının büyüme ve gelişmeyi engellemeyecek düzeylerde kısıtlanması, bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanımı ile hiperürikozürinin azaltılması tedavide yardımcı olabilir (68).

e. Sistinüri:

Sağlıklı bireyler idrarla günde <30 mg (0.13 mmol) sistin ekskrete ederler. Oysa tip A ve tip B sistinüri hastalar 400- 3000 mg (1. 7-13 mmol)/gün sistin ekstrete ederler. Tedavinin amacı çözünür sistin konsantrasyonunu günde 250 mg (1. 0 mmol)'ın altına düşürmektir. Sistinin idrardaki çözünürlüğü çok düşük olduğundan, idrar sistin konsantrasyonunu azaltmak için gece-gündüz tüm gün yüksek sıvı alımı (>3000 ml/m²) çok önemlidir. İdrarda sistin çözünürlüğü alkali pH'da artar bu nedenle idrar pH'sını 6,5-7'de tutmak için potasyum sitrat kullanımı tedavi rejiminin önemli bir basamağıdır. Ayrıca hastalara diyetle protein ve sodyum alımının kısıtlanması önerilir (68). Sülfhidril içeren D-penisilamin ve tiopronin, sistinin idrarda 50 kat daha çözünür olan sisteine dönüşümünü sağlayarak etki eden ilaçlardır. Ancak infantlarda potansiyel yan etkilerden dolayı kullanılmamaktadır. Diğer bir sülfhidril ajan olan kaptopril de sistinüride kullanılmaktadır. Fakat hipotansif etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Sistin taşları sıklıkla ekstrakorporeal şok dalga litotripsi ile taş kırma metoduna dirençli olduğundan en iyi metod üreteroskopi veya perkütan cerrahi ile taşın çıkarılmasıdır (23, 52, 54, 68).

f. Enfeksiyonlar:

Enfeksiyon ile ilişkili taşı bulunan hastalarda anatomik ya da fonsiyonel obstrüksiyonun düzeltilmesi ve idrarı sterilize etmek için enfekte taşın çıkarılması tedavinin esasını oluşturur. İdrar pH'sını asitleştirmek için asit fosfat preparatları ve bir üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit erişkinlerde enfeksiyon taşının oluşmasını önlemede kullanılırken çocuklarda kullanımı ciddi yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir (64).

2.6.3 Cerrahi tedavi:

Obstrüksiyon veya akut renal koliğe neden olan taşlar, akut obstrüksiyona yol açma olasılığı yüksek olan taşlar (örneğin; renal pelviste büyük bir taş) ve enfekte taşlar bir çocuk üroloğu ile birlikte değerlendirilmelidir. Çapı 5 mm'den küçük olan taşların büyük çoğunluğu, küçük çocuklarda bile kendiliğinden düşecektir. Daha büyük semptomatik taşlarda cerrahi girişime ihtiyaç duyulması olasıdır (24). Ürolitiazis için cerrahi seçeneğini tercih ederken dikkat edilmesi gereken faktörler taşın boyuna, yerine, bileşimine ve ilişkili idrar yolu anatomisine bağlıdır. Ürolitiazis için cerrahi yaklaşım yetişkinlerde olduğu gibi ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), perkütan nefrolitotomi (PCNL), Üreterorenoskopi (URS), laparoskopik ve açık cerrahi yaklaşım veya bu farklı tekniklerin kombinasyonunu içerebilir (90).

a. Ekstrakorporal şok dalga litotripsi(ESWL):

ESWL nin çocukluk yaşı taş hastalığında ilk kez kullanımı 1986 yılında Newman ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (90). ESWL komplike olmayan ≤ 15 mm üst üriner sistem taşlarında tercih edilen bir yöntemdir (91, 92). Distalinde darlık olmadığı sürece (üreteropelvik veya üreterovezikal darlık gibi) böbrek taşı olan hastalara ESWL uygulanabilir. Ancak nonfonksiyone böbrek, kanama-pıhtılaşma bozukluğu ve ciddi enfeksiyon varlığında ESWL yapılmamalıdır. Bu nedenle böbrek taşı saptanan her çocukta konjenital anomalilerin mutlaka araştırılması gerekir (93). Yetişkinlere göre çocuklardaki başarı oranı, nispeten daha yumuşak taş bileşimi ve daha küçük taş volümü olması, küçük vücut yapısının şok dalgalarının iletimine daha çok olanak vermesi ve taş geçişinin artmış üreteral uyum nedeni ile daha kolay olması nedeni ile daha yüksektir (94, 95). Ancak taşın infundibuler uzunluğunun fazla olması, infundibulopelvik açının 45 dereceden fazla olması, taşın alt polde yerleşmesi ve kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşı gibi sert taşlar olması ESWL'nin başarı oranını azaltabilir (96). ESWL hematüri, perirenal hematom, berelenme ve renal kolik gibi minör komplikasyonlara yol açabilir (91). Peruktan nefrolitotomi (PCNL), 1985 yılında çocuklarda denedikten sonra yüksek başarı oranları saptandığından, çocuklarda saptanan böbrek taşlarında uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerinden biri olmuştur. Özellikle 10-20 mm arasında boyutu olan böbrek taşlarında ESWL'den daha

etkili olduğu belirtilmektedir (97). Avrupa Üroloji Derneđi, ESWL uygulamasını çocukluk çağı böbrek taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak gösterirken, büyük ve karışık taşların tedavisinde perkütan nefrolitotomi (PCNL)'nin tercih edilebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, hastaların büyük bir kısmında tek başına uygulanırken, diğer tedavi yöntemlerine ek olarak da kullanılabilir(98).

b. Perkütan nefrolitotomi (PCNL):

Çocuklarda ilk PCNL 1985 yılında uygulanmıştır (99). Çocuklarda PCNL uygulamasının göreceli endikasyonları üst polde ≥ 1.5 cm, alt polde ≥ 1 cm üzerinde taş olması, taşın sert yapıda olması ve idrar akımını engelleyebilecek anatomik bozukluğun eşlik etmesidir (90, 100). PCNL uygulamasının kısıtlamaları ise parankimal hasara bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, radyasyon maruziyetine, kanama ve ürosepsise neden neden olmasıdır (90).

c. Üreterorenoskopi(URS):

Üreterorenoskopi, üreter ve renal pelvisin tanı, tedavi gibi amaçlarla endoskopik olarak görüntülenmesi olarak tanımlanmaktadır (101). Küçük boyutta üreteroskopik cihazların kullanılması nedeni ile çocuklarda kolaylıkla uygulanabilmektedir. Özellikle alt kalikslarda, orta ve distal üreterde yerleşmiş taşların çıkarılmasında kullanılmaktadır (90). Operasyon sırasında minör (mukozal hasar, hafif hematüri, taşın böbreğe migrasyonu gibi) veya majör (üreter perforasyonu, yanlış yol oluşması, taşın üreterden retroperitoneal alana kaçması, üreter avülsiyonu gibi) komplikasyonlarla karşılaşılabilir (101). Özellikle son yıllarda daha küçük boyutlarda endoskoplara kullanılabılır hale gelmesi, hatta bükülebilir endoskoplara ve lazer teknolojisi ile birlikte kullanımı başarı oranlarını oldukça artırmıştır (102). Semirijit 4,5 F üreteroskopun çok küçük yaştaki hastalarda bile üreter taşları için düşük komplikasyon oranı, hızlı üreteral angajman, kısa operasyon süresi sağladığını göstermişlerdir (103).

Laparoskopik ve Açık cerrahi:

Açık cerrahi, daha çok eşlik eden anatomik anormallikleri (üreteropelvik darlık, obstrüktif megaüreter) olan hastalarda tercih edilmektedir (91, 105). Genellikle büyük taşı olan ve üriner sistemde obstrüksiyonu olup aynı operasyonda anatomik düzeltme planlanan hastalarda uygun bir yöntemdir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Çocuk Nefroloji polikliniğine 1 ay -6 ay yaş aralığında sadece anne sütü ile beslenen, topuk kanında herhangi bir patoloji saptanmayan, herhangi bir neden ile yapılan ultrasonografi sonucu nefro-ürolitiazis tespit edilen hastalar dahil edildi.

Çalışma için 2 grup oluşturuldu;

- Grup 1; 1 ay -6 ay yaş aralığında nefrolitiazisli (ultrasonografi ile tanı alan)
- Grup 2; aynı yaş aralığı ve cinsiyet ile uyumlu nefrolitiazisi olmayan sağlıklı kontrol grubu (ultrasonografi ile ürolitiazisi olmadığı görülen)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1 ay – 6 ay yaş aralığında olmak
- Miad doğum ve >2500 gr doğum ağırlığına sahip olmak
- Metabolik hastalığı olmamak
- Üriner taş oluşumunu kolaylaştıracak anatomik anomalisi olmamak
- Yalnızca anne sütü ile beslenmek
- Sağlık Bakanlığı uygulamaları gereği oral D vitamini (400Ü/gün) alıyor olmak
- Başka ilaç kullanmıyor olmak
- Ultrasonografi ile görülebilir düzeyde üro-nefrolitiazisi tespit edilmiş olmak
- Başka hastalığı olmamak
- Çalışmaya gönüllü olmak
- Takip ya da öncesinde idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- 1 ay – 6 ay yaş aralığında olmamak
- Prematürite ve düşük doğum kilosu <2500 gr ile doğmuş olmak
- Metabolik hastalığı olmak
- Üriner taş oluşumunu kolaylaştıracak anatomik anomalisi olmak (ultrasonografik inceleme ile saptanmış olan)
- Anne sütü ile beslenirken ek gıda ya da mama ile de beslenmek

- Sağlık Bakanlığı politikaları gereği oral D vitaminini normal doz dışında almak (>400 ü/gün yada <400 ü/gün)
- Bilinen başka kronik hastalığı olmak ve yaşamın ilk 6 ayında herhangi bir dönemde ilaç tedavisi almak
- Yenidoğan yoğun bakımda tedavi ve takip edilmiş olmak
- Steroid, diüretik gibi ilaç kullanım öyküsü olmak
- Çalışmaya gönüllü olmamak
- Takip ya da öncesinde idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak

Çalışmaya alınacak hasta ve kontrol grubunu oluşturan bebekler önceden yapılmış çalışmalar doğrultusunda güç analizine göre belirlendi. Bu sonuçlar ile 30 ultrasonografi ile saptanmış üro-nefrolitiazisi olan bebek ile 30 sağlıklı bebek çalışma için izleme alındı.

Kontrol grubundaki hastalar çocuk izlem polikliniğinde takip edilen yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Çalışma, prospektif kesitsel (20.10.2015- 20.10.2016 tarihleri arasında) olgu kontrol kohort çalışma olarak planlandı ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından Sayı: 60116787 – 020 / 59251 onaylandı. Çalışma için gerekli ekonomik destek BAP projesi 19. 10. 2015 tarihli proje no: 109'dan sağlandı. Her hasta ve kontrol için formlar hazırlandı. Bu formlara hastanın adı-soyadı, öz-soygeçmiş bilgileri, adres ve telefon bilgileri, fizik bakıları kayıt edildi. Kontrol grubunu oluşturan çocuklar fizik muayeneleri ve üriner ultrasonografik incelemeleri tamamen normal olduğu saptandıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hem hasta grubu hem kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerinden çalışma ile ilgili bilgi ve beklenen yarar anlatılarak imzalı onamları alındı. Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin bir yıl boyunca periyodik olarak muayene edilip aralıklı ultrasonografi ile değerlendirmeleri yapıldı.

3.1 BİYOKİMYASAL ANALİZ

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerine çalışma ile ilgili bilgiler verildikten sonra, düz tüpe ve EDTA' lı tüpe toplam 6 ml kan, steril kaba 10 ml anne sütü, düz idrar tüpüne 10 ml idrar örneği alındı. Anne sütü -80 C' de saklandı ve

çalışma bitiminde toplu olarak çalışıldı. Rutin biyokimyasal parametreler ve kan gazı ise ilk muayene gününde bakıldı.

Tablo 6: Biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan cihazlar

Analiz	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
Na (Sodyum) (mmol/L)	Serum, İdrar	ISE (İyon Seçici Elektrot)	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
K (Potasyum)(mmol/L)	Serum, İdrar	ISE (İyon Seçici Elektrot)	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Üre (mg/dl)	Serum	Üreaz Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Ürik Asit (mg/dl)	Serum, İdrar	Enzimatik-Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Kreatinin (mg/dl)	Serum, İdrar	Jaffe-Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Ca (Kalsiyum) (mg/dl)	Serum, İdrar	Enzimatik-Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Fosfat(mg/dl)	Serum	Molybdate UV-Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Mg (Magnezyum) (mg/dl)	Serum, İdrar	Arsenazo Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
AST(IU/L)	Serum	Enzimatik-Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
ALT(IU/L)	Serum	Enzimatik-Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
ALP(IU/L)	Serum	Elektrokemilüminans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
PTH(pg/ml)	Serum	Elektrokemilüminans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Vitamin D (25 OH)(ng/ml)	Serum	Elektrokemilünisans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Tam Otomatik İdrar Tetkiki – İdrar Kimyası	İdrar	Reflektans Fotometri	Iris IQ200 Elite
Tam Otomatik İdrar Tetkiki – İdrar Mikroskopisi	İdrar	Flow-Cell Dijital Görüntüleme	Iris IQ200 Elite

3.1.1 Kan Örneklerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan kan örnekleri beslenme öncesi alındı ve bebekler daha sonra beslendi. Sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, beslenme öncesi jelli vakumlu tüpe venöz kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Vakumlu jelli tüpe alınan kan pıhtılaşması için 20 dakika oda ısısında bekletildi. Bekletilen kanlar 2000 g'de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneğinden aynı gün sodyum, potasyum, üre, ürik asit, kreatinin, kalsiyum, fosfat, magnezyum, AST, ALT, PTH, 25(OH) Vit D düzeyleri Roche Cobas 8000 Otoanalizör cihazında, kan gazı analizi iyon selektif elektrod yöntemiyle (Radiometer ABL-700, ABD) çalışıldı (Tablo-6).

3.1.2 İdrar Örneklerinin Analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan ardışık üç idrar örneği alındı ve örneklerin ortalaması alındı. Alınan rastgele idrar örnekleri; cam idrar tüplerinde laboratuvara ulaştırıldı. İdrar örneklerinden kalsiyum, magnezyum, ürik asit, sodyum, potasyum, kreatinin Roche Cobas 8000 Otoanalizör cihazında çalışıldı. Tam otomatik idrar tetkiki Iris IQ200 Elite cihazında çalışıldı (Tablo-6). Spot idrarda sitrat ve oksalat spektrofotometrik, enzimatik yöntemle Roche Cobas Mira analizörde çalışıldı. Sistin, LC-MS/MS metodu (Marka: Waters, Model: Quattro Premier XE) ile çalışıldı.

3.1.3 Anne Sütü Analizleri

Anne sütü örneklerinde; kalsiyum, oksalat, sitrat, magnezyum, fosfat, miktarları ng/ul olarak HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) yöntemi ile çalışma sonunda toplu olarak Fizyoloji Ana Bilim Dalı tarafından çalışıldı.

a. Fosfat;

0.1 mM Fosfat Standart çözelti hazırlamak için 10 Mm Fosfat Standard'ın 10 µl si 990 µl su ile seyreltildi. 0 (boş), 1, 2, 3, 4 ve 5 nmol/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96 kuyulu plaka içine 0,1 mM Fosfat Standart Çözeltiden 0, 10, 20, 30, 40 ve 50 µl eklendi. 200 µl hacme getirmek için her bir kuyuya su ilave edildi.

- Örnekler 80 kat sulandırıldıktan sonra kuyulara 200 µl eklendi.

- Kuyuların her birine Fosfat Reaktifi 30 µl eklendi.
- Oda sıcaklığında ışıktan korunarak 30 dakika süre ile inkübe edildi.
- 650 nm (A650)'de elisa okuma cihazı ile absorbansı ölçüldü.
- Tüm okumalardan 0 (Boş) fosfat değeri çıkarıldı.
- Fosfat Standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin fosfat miktarı, standart eğriden belirlendi.

b. Kalsiyum;

5 mM Standart çözelti hazırlamak için 500 mM'lık kalsiyum Standard çözeltisinin 10 µl sini 990 µl su ile seyreltildi. 0(boş), 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 ve 2.0 µg/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96 kuyulu plaka içine 5 mM'lık Standart Çözeltiden 0, 2, 4, 6, 8, ve 10 µl eklendi. Su ile toplam hacmi 50 µl'ye getirildi.

- Örnekler 5 kat sulandırıldıktan sonra kuyulara 50 µl eklendi.
- Standartlar, örnekler ve kontroller dahil her bir kuyuya kromojenik reaktiften 90 µl eklendi.
- Her kuyuya kalsiyum deney tamponundan 60 µl eklendi.
- Plaka ışıktan korunmuş olarak oda sıcaklığında reaksiyon 5-10 dakika inkübe edildi.
- 575 nm de absorbansı ölçüldü.
- Tüm okumalardan 0 (Boş) kalsiyum değeri çıkarıldı.
- Kalsiyum standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin kalsiyum miktarı, standart eğriden belirlendi.

c. Magnezyum;

1,5 nmol / µl standart solüsyonu hazırlamak için 990 µL su ile 10 µL magnezyum standart (150 nmol / µl) seyreltildi. 0 (boş), 3, 6, 9, 12 ve 15 nmol/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96 kuyulu plaka içine 1.5 nmol/µl Magnezyum Standart Çözeltiden 0, 2, 4, 6, 8 ve 10 µl eklendi. 50 µl hacme getirmek için her bir kuyuya su ilave edildi.

- Örnekler 20 kat sulandırıldıktan sonra kuyulara 50 µl eklendi.

- Her bir kuyu için 35 µl magnezyum test tamponu, 10 µl developer ve 5 µl magnezyum enzim karışımı hazırlanarak toplam 50 µl her kuyuya bu ana reaksiyon karışımından ilave edildi.
- Reaksiyon 37 °C'de 10 dakika boyunca ışıktan korunarak inkübe edildi.
- (A450) 450 nm'de absorbansı ölçüldü.
- Magnezyum standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin magnezyum miktarı, standart eğriden belirlendi.

d. Oksalat;

1 mM(1nmol/µl) Standart çözelti hazırlamak için 100 mM'lık(100nmol/µl) oksalat Standard çözeltisinin 10 µl'sini 990 µl su ile seyreltildi. 0(boş), 2, 4, 6, 8 ve 10 nmol/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96 kuyulu plaka içine 1 mM'lık oksalat Standart Çözeltiden 0, 2, 4, 6, 8 ve 10 µl eklendi. 50 µL'lik hacme getirmek için her bir kuyuya Oksalat Deney Tamponu ilave edildi.

- Örnekler 5 kat deney tamponu ile dilüe edildikten sonra kuyulara 50 µl eklendi.
- Her standart ve örnek kuyusuna 2 µl oksalat dönüştürücü eklendi.
- 37 °C' de 1 saat inkübe edildi.
- Her bir kuyu için 46 µl oksalat development tamponu, 2 µl oksalat enzim karışımı ve 2 µl oksalat probu hazırlandı.
- Toplam 50 µl olacak şekilde her kuyuya bu ana reaksiyon karışımından ilave edildi.
- Reaksiyon 37 °C'de 60 dakika boyunca ışıktan korunarak inkübe edildi.
- (A450) 450 nm'de absorbansı ölçüldü.
- Tüm okumalardan 0 (Boş) oksalat değeri çıkarıldı.
- Oksalat standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin oksalat miktarı, standart eğriden belirlendi.

e. Sitrata;

1 mM Standart çözelti hazırlamak için 100 mM Sitrata Standard'ın 10 µl si 990 µl su ile seyreltildi. 0 (boş), 2, 4, 6, 8 ve 10 nmol/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96

kuyulu plaka içine 1 mM sitrat Standarttan 0, 2, 4, 6, 8 ve 10 µl eklendi. 50 µl hacme getirmek için her bir kuyuya Sitrat test tamponu ilave edildi.

- Örnekler kuyulara 50 µl eklendi.
- Her bir kuyu için 44 µl sitrat test tamponu, 2 µl sitrat developer, 2 µl sitrat probu ve 2 µl sitrat enzim karışımı hazırlandı.
- Toplam 50 µl her kuyuya bu ana reaksiyon karışımından ilave edildi.
- Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika boyunca ışıktan korunarak inkübe edildi.
- (A570) 570 nm'de absorbansı ölçüldü.
- Tüm okumalardan 0 (Boş) sitrat değeri çıkarıldı.
- Sitrat standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin sitrat miktarı, standart eğriden belirlendi.

f. Ürik asit;

0 (boş), 8, 16, 24, 32 ve 40 nmol/kuyu standartlar oluşturmak için, bir 96 kuyulu plaka içine 2 nmol/µl Ürik Asit Standart Çözeltilerden 0, 4, 8, 12, 16 ve 20 µl eklendi. 50 µl hacme getirmek için her bir kuyuya ürik asit test tamponundan ilave edildi.

- Örnekler kuyulara 50 µl eklendi.
- Her bir kuyu için 46 µl ürik asit test tamponu, 2 µl ürik asit prob ve 2 µl ürik asit enzim karışımı hazırlandı.
- Toplam 50 µl her kuyuya bu ana reaksiyon karışımından ilave edildi.
- Reaksiyon 37 °C'de 30 dakika boyunca ışıktan korunarak inkübe edildi.
- (A570) 570 nm'de absorbansı ölçüldü.
- Tüm okumalardan 0 (Boş) ürik asit değeri çıkarıldı.
- Ürik asit standartlarından elde edilen değerler kullanılarak standart bir eğri çizildi.
- Örneklerin ürik asit miktarı, standart eğriden belirlendi.

3.2 ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Oluşturulan hasta grubu bir dış merkezde kontrol amaçlı ya da herhangi bir nedenden dolayı yapılan ultrasonografik inceleme sonucunda nefro-ürolitazis saptanan hastalardan oluşturuldu. Bu hastalar yeniden deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilerek nefro-ürolitiazis bulgusu teyid edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu ise aynı radyolog tarafından yapılan ultrasonografi sonucu tamamen normal hastalar oluşturdu. Sonografik inceleme, gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının hastadan yansdıktan sonra algılanıp görüntüye dönüştürülmesi tekniğine dayanmaktadır. Bebeklerde üriner sistem USG' si deneyimli bir radyolog tarafından LOGIQ E9 ultrasonografi cihazı (GE, Healtance, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak yapıldı. İncelemeler için 11-15 MHz gücündeki lineer transdüserler kullanıldı. Ultrasonografik inceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda incelemeye başlandı. Bebeğin idrar yapma olasılığı nedeni ile öncelikle mesane incelendi. Mesane kapasitesi, lümen içerisindeki idrarın ekojenitesi, miksiyon sonrası rezidü miktarı, mesane cidar kalınlığı, mesane şekli ve konturları ile birlikte varsa üreteral dilatasyon miktarı incelendi. Mesane incelemesi bittikten sonra böbreklerin lokalizasyonları, boyutları ve konturları değerlendirildi. Böbreklerin hem uzun aks hem de kısa aks boyutları ölçüldü. Renal pelvis ön-arka çapları değerlendirildi. Kalikslerin şekilleri, varsa dilatasyon dereceleri ölçüldü. Böbrek parankim kalınlıkları böbreklerin 3 farklı bölgesinden (üst, alt pol ve orta kesimleri), her ölçüm 3 kez olacak şekilde ayrı ayrı elde edildi. Daha sonra rakam olarak ölçümlerin ortalamaları alındı. Parenkimin korteks ve medulla ekojeniteleri değerlendirildi. Daha sonra hasta grubundaki olgular için USG cihazı renkli Doppler moduna çevrildi. Renal ekojenik odakların olduğu düzeyler "twinkling" artefaktı varlığı değerlendirildi ve sonuç kaydedildi.

3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında ise Friedman testi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenlerin incelenmesinde Kikare analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 1 ay -6 ay yaş aralığında sadece anne sütü ile beslenen 30 hasta ve 30 kontrol grubu bebeklerin yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastaların ortalama izlem süresi 16 ± 2 ay (12-24 ay) olarak belirlendi. Hastaların % 46,7'sinde aile öyküsü pozitif. Hastaların 18/30'u huzursuzluk nedeni ile 12/30 tesadüfen yapılan ultrasonografide taş saptanmıştı. Hasta grubu 19 erkek / 11 kız, kontrol grubunda 18 erkek / 12 kız bebekten oluşturuldu (p: 0,791), bebeklerin gruplardaki yaş dağılımların da farklılık yoktu (p: 0,773). Hasta ve kontrol grubu arasındaki demografik dağılım ve farklılıklar tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo- 7: Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş dağılımı

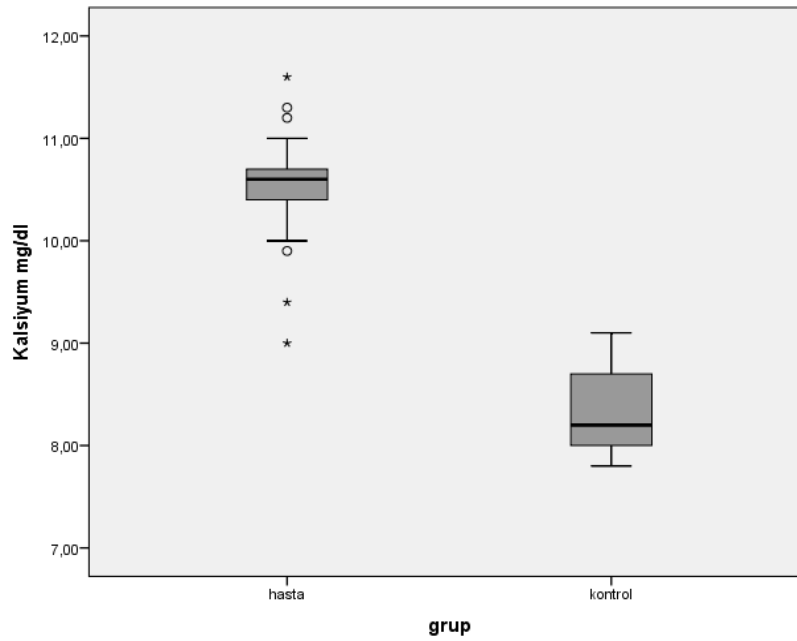
Değişkenler	Hasta grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	p
Cinsiyet			
Erkek n(%)	19(%63,3)	18(%60)	0,79
Kız n(%)	11(%36,7)	12(%40)	
Tanı yaşı (ay)	3,88±1,09	3,93±1,05	0,77
Ort+sd			

Araştırma gruplarının serum değerleri incelendiğinde hasta grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre kalsiyum, fosfor, ALP, 25(OH)VitD ve PTH değerleri arasında anlamlı farklar saptandı. Bu sonuçlara göre hastaların serum kalsiyum, fosfor, ALP, 25 (OH)VitD değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgular ile uyumlu olarak PTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo: 8) (Grafik-1, 2, 3, 4, 5).

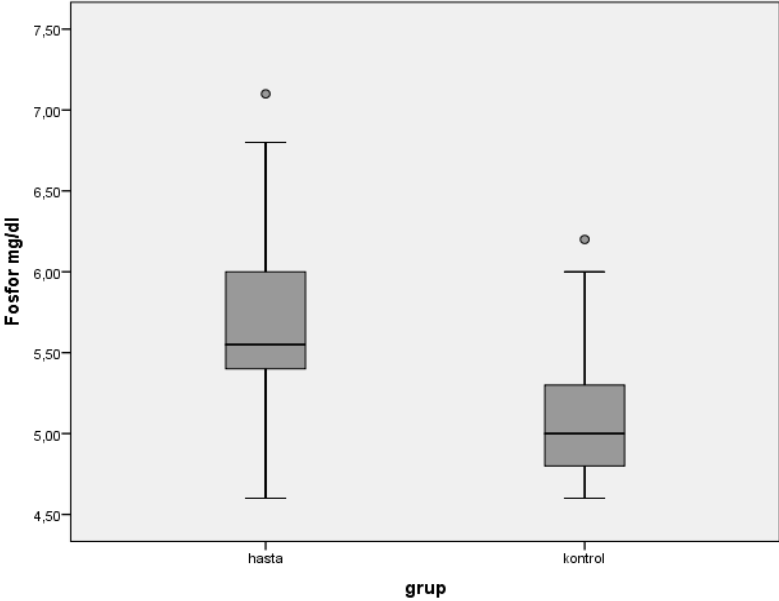
Tablo- 8: Hasta ve kontrol gruplarının kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25(OH)VİT D düzeylerine göre karşılaştırılması

Değişkenler (normal değerler)	Hasta grubu Ort ± Sd (n:30)	Kontrol grubu Ort ± Sd (n:30)	p
25(OH)VİTD (21-29 ng/ml)	49,11 ± 19,22	24,79 ± 4,07	0,0001*
PTH (15-65 pg/ml)	21,58 ± 8,75	35,84 ± 9,84	0,0001*
Kalsiyum (8,4-10,2mg/dl)	10,53 ± 0,52	8,36 ± 0,43	0,0001*
Fosfor (3,5-6,6mg/dl)	5,66 ± 0,53	5,12 ± 0,47	0,0001*
ALP (100-300 IU/L)	265,4 ± 93,8	160,93 ± 40,66	0,0001*

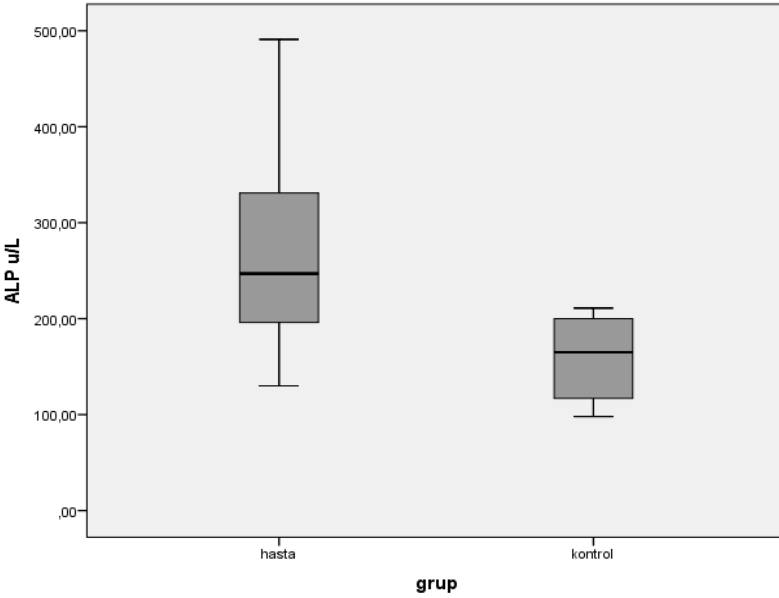
Grafik-1: Taş ve kontrol gruplarının serum kalsiyum değerleri



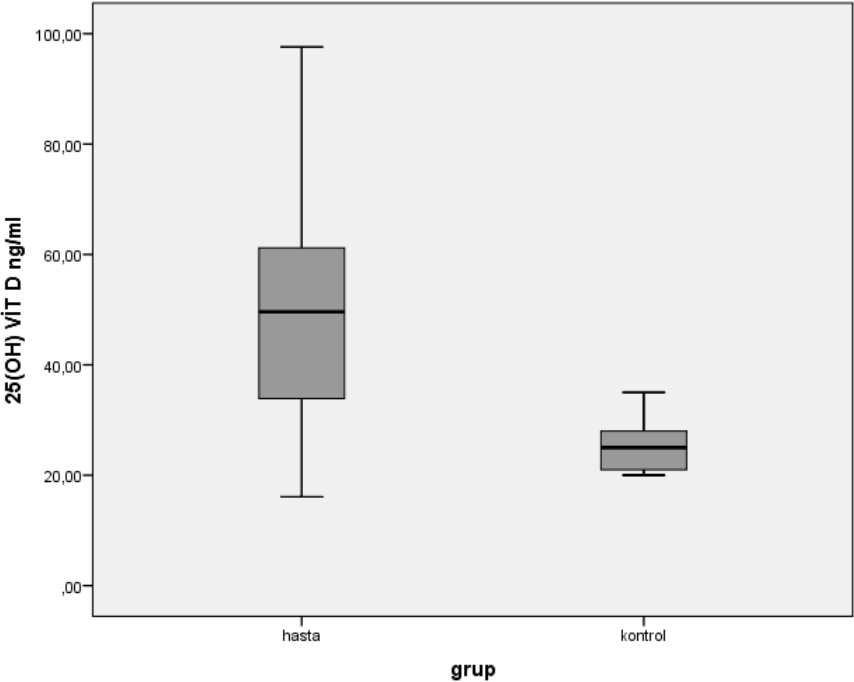
Grafik-2: Taş ve kontrol gruplarının serum fosfor değerleri



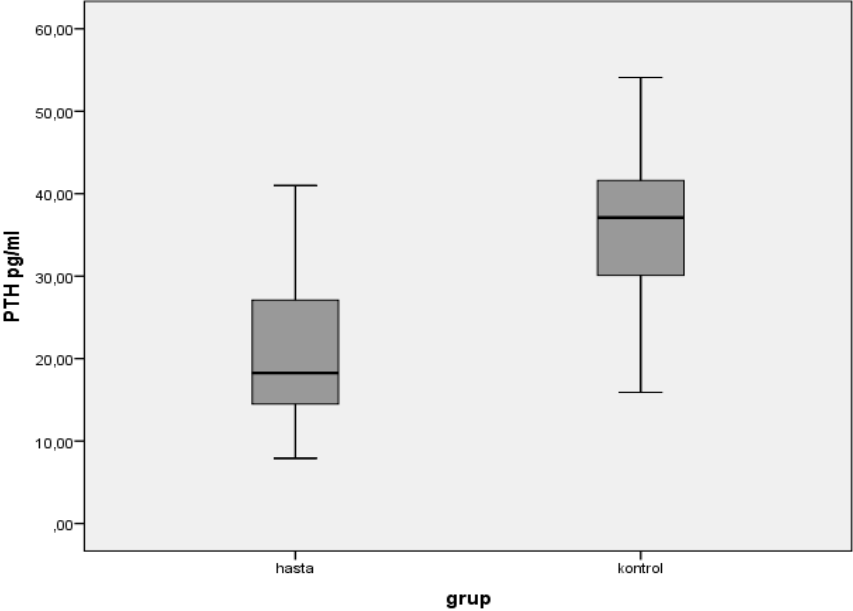
Grafik-3: Taş ve kontrol gruplarının serum ALP değerleri



Grafik-4: Taş ve kontrol gruplarının serum 25(OH) VitD değerleri



Grafik-5: Taş ve kontrol gruplarının serum PTH değerleri



Anne sütünde litojenik olabilecek değişkenlerden kalsiyum, fosfor, oksalat değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Anti litojenik değişkenler açısından da sitrat ve magnezyum değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Litojenik olarak kabul edilen değişkenlerden yalnızca ürik asit düzeylerinde farklılık görüldü. Hasta grubundaki anne sütü ürik asit değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ($38,91 \pm 12,28$ ng/ul, $32,28 \pm 11,7$ ng/ul, $p:0,037$) (Tablo-9).

Tablo-9: Taş ve kontrol gruplarının annesütü sitrat, magnezyum, fosfor, oksalat, kalsiyum, ürik asit düzeylerine göre karşılaştırılması

Değişkenler (ng/ul)	Hasta grubu Ort \pm Sd (n:30)	Kontrol grubu Ort \pm Sd (n:30)	p
Anne sütü Sitrat	20,06 \pm 12,59	15,3 \pm 13,31	0,185
Anne sütü Mg	477,4 \pm 246,54	546,87 \pm 206,9	0,13
Anne sütü P	7,89 \pm 3,47	6,73 \pm 2,56	0,144
Anne sütü Oksalat	1,1 \pm 0,35	0,99 \pm 0,36	0,26
Anne sütü Ca	12,61 \pm 1,52	13,35 \pm 1,79	0,087
Anne sütü ürik asit	38,91 \pm 12,28	32,28 \pm 11,7	0,037*

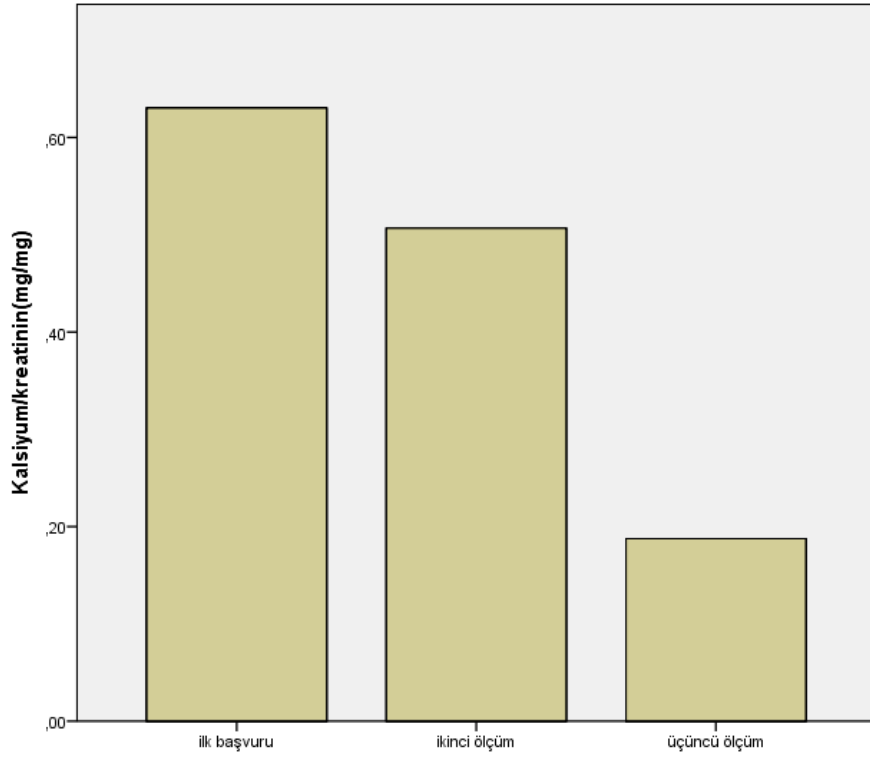
Hastaların spot idrarda taş oluşumunu inhibe eden magnezyum, sitrat oranları ve taş oluşumunu artıran oksalat, sistin, ürikasit GFR değerleri yaş gruplarına göre normal aralıkta saptandı. Dört ay aralıklarla hasta grubunda spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p: 0,0001$) (Tablo: 10) (Grafik: 6). İkili incelemeler yapıldığında 3.ölçüm değeri 1.ve 2. ölçüm değerlerine göre

istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (1-3, 2-3). Hastaların idrardaki kalsiyum atılımları zaman içinde azaldı.

Tablo-10: Taş grubu idrar parametreleri

Değişkenler	Hasta grubu Ort ± Sd (n=30)	Yaşa göre normal değerler
İdrar pH	6,3 ± 1,29	5-7
Dansite	1006,87 ± 4,68	1010-1020
Sistin/kreatinin (mg/g)	65,58 ± 30,03	<29-100 mg/gr
Sitrat/kreatinin (mg/g)	1007,74 ± 33,29	420-1136 mg/gr
Kalsiyum/kreatinin-1 (mg/mg)	0,63 ± 0,42	<0,8mg/mg
Kalsiyum/kreatinin-2 (mg/mg)	0,51 ± 0,54	<0,8mg/mg
Kalsiyum/kreatinin-3 (mg/mg)	0,19 ± 0,09	<0,8mg/mg
Magnezyum/kreatinin (mg/mg)	0,2 ± 0,17	>0,13 mg/mg
Sodyum/potasyum (mmol/mmol)	0,75 ± 0,72	<2,5 mmol/mmol
Oksalat/kreatinin (mg/g)	89,88 ± 59,93	0,00-288 mg/gr
ÜrikasitGFR (mg/dl/GFR)	0,38 ± 0,02	<0,53 mg/dl/GFR

Grafik-6: Taş grubu kalsiyum/kreatinin oranı



*p: 0,0001

Hastaların kan gazı parametrelerinde respiratuvar ve metabolik asidoz mevcut değildi (Tablo-11).

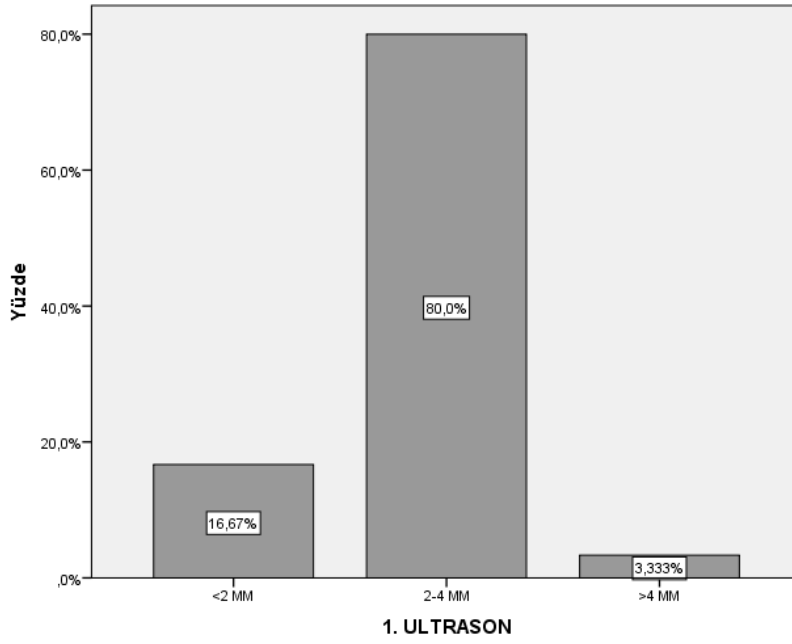
Tablo-11: Taş grubu kan gazı parametreleri

Değişken	Hasta grubu Ort ± Sd (n:30)	Medyan (min - maks)
pH	7,39 ± 0,03	7,39 (7,35 - 7,45)
PaCO ₂ (mmHg)	38,27 ± 2,93	37,85 (35 - 44)
HCO ₃ (mmol/L)	22,07 ± 1,14	22 (20,4 - 24,2)

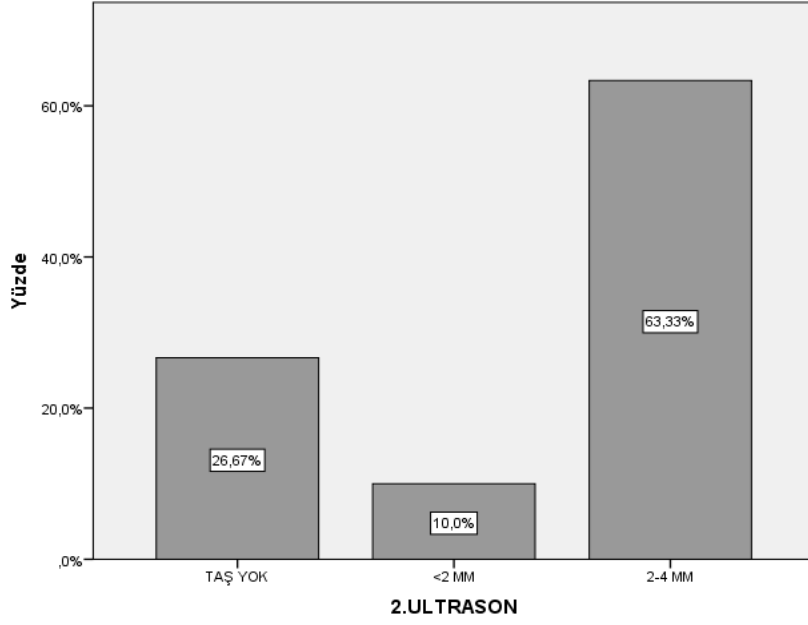
Hastaların taş lokalizasyonları 11/30'unda bilateral, 13/30'u sol böbrek, 6/30'u sağ böbrek yerleşimliydi. Hastaların izlem döneminde 3 ay aralıklarla yapılan ultrasonografik incelemelerinde taşların boyutlarının tedrici olarak küçüldüğü gözlemlendi. Taş grubunda ultrasonografi için dört ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (p=0,0001)(Grafik 7- 8-9-10-11). Çalışmada ilk ultrasonografide taş boyutu

<2 mm olan 5/30 (%16,7), 2-4 mm olan 24/30 (%80), >4mm olan 1/30 (%3,3) hasta vardı. İkinci ultrasonografide taşı kaybolan 8/30(%26,7), boyutu <2 mm olan 3/30 (%10), 2-4 mm olan 19/30 (%63,3) vardı. Üçüncü ultrasonografide taşı kaybolan 16/30(%53,3), boyutu <2 mm olan 7/30 (%23,3), 2-4 mm olan 7/30 (%23,3) vardı. Dördüncü ultrasonografi 24/30(%80) hastada taşlar kayboldu, <2mm olan 2/30(%6,7), 2-4 mm olan 3/30(%10), >4mm olan 1 hasta (%3,3) vardı.

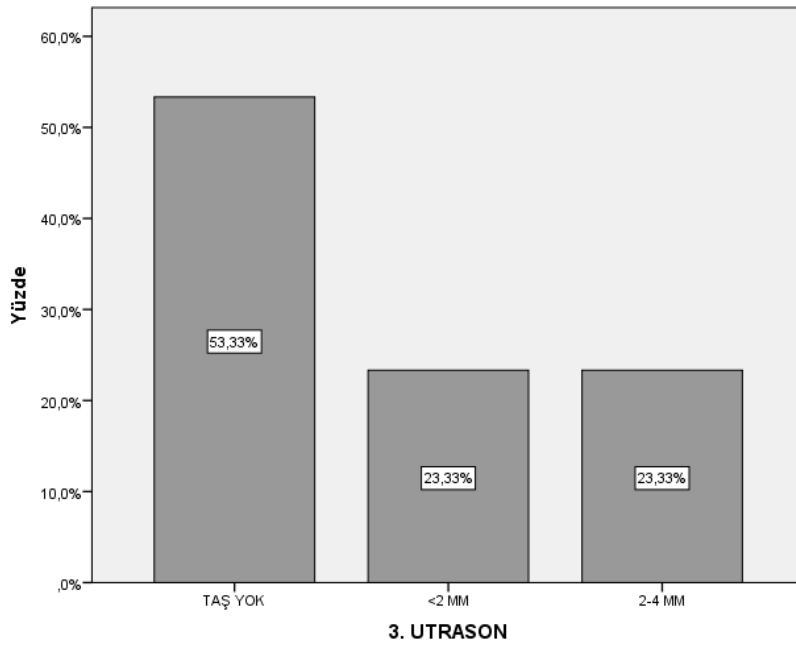
Grafik-7: Hasta grubu 1. ultrasonografi (USG) değerleri



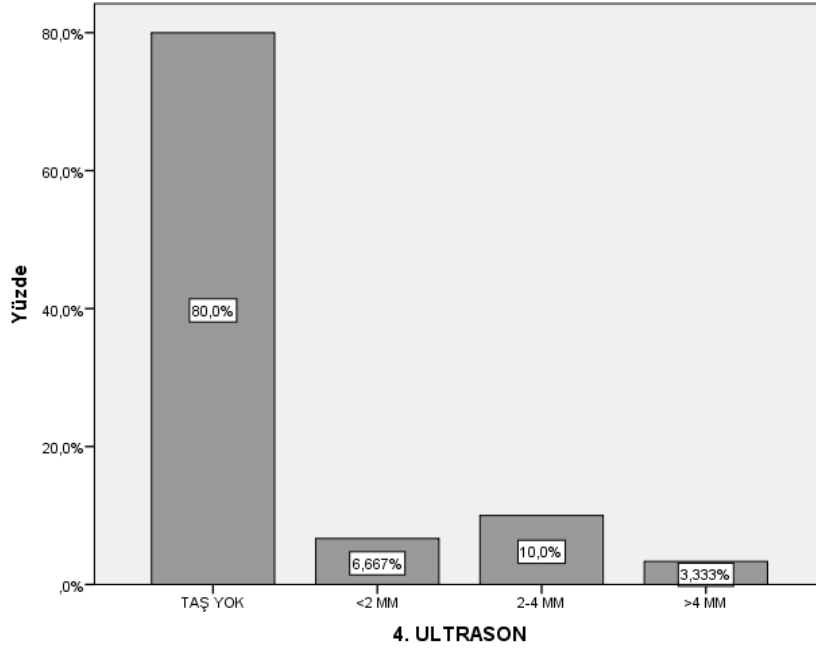
Grafik-8: Hasta grubu 2.ultrasonografi (USG) değerleri



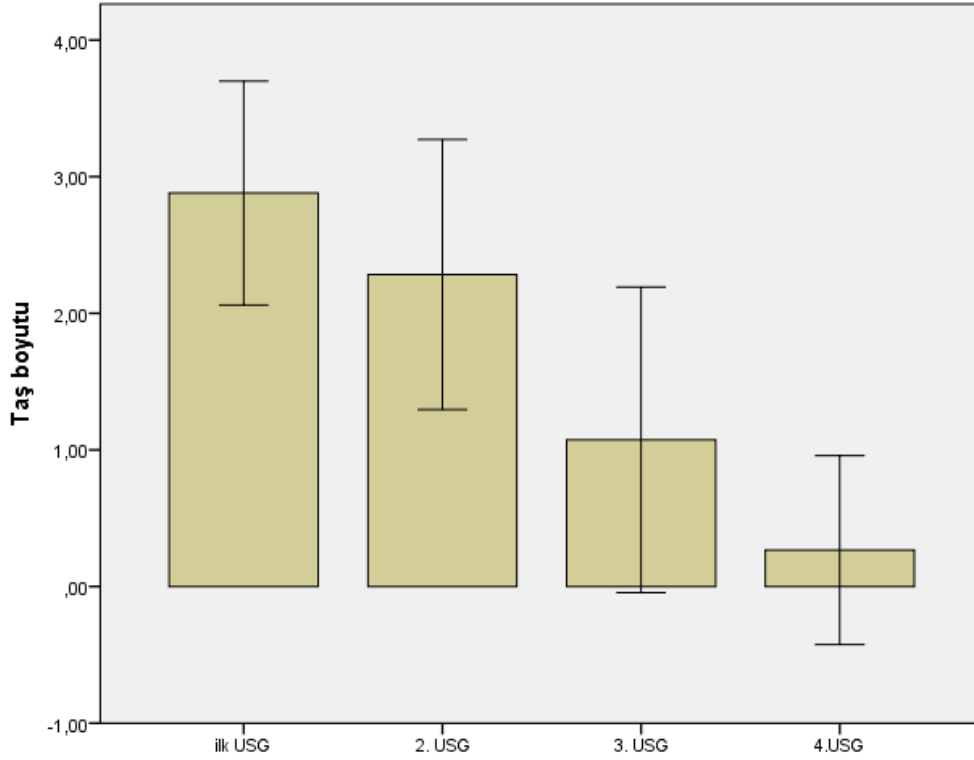
Grafik-9: Hasta grubu 3. ultrasonografi (USG) değerleri



Grafik-10: Hasta grubu 4. ultrasonografi (USG) değerleri



Grafik-11: Hasta grubu ortalama ultrasonografi (USG) değerleri



Araştırma gruplardaki kişilerin doğum mevsimlerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark olduğu saptandı. Hasta grubundaki çocukların yüksek oranda yaz mevsiminde, sağlıklı grupta ki çocukların ise ağırlıklı olarak kış mevsiminde doğduğu saptandı (p: 0,004)(Tablo:12)

Tablo-12: Araştırma gruplarının doğum mevsimine göre karşılaştırılması

Doğum mevsimi	Hasta grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	p
Yaz n(%)	22(%73,3)	11(%36,7)	0,004*
Kış n(%)	8(%26,7)	19(%63,3)	

Yaz mevsimi: nisan - ekim arası doğanlar

Kış mevsimi: ekim-nisan arası doğanlar

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşamın ilk altı ayında olan, yalnızca anne sütü ile beslenen, herhangi bir neden ile USG incelemesi yapılırken üriner sistem taşı tespit edilmiş olan bebeklerde taşın oluşum nedenine yönelik etkenleri ve taşların seyrinin ne şekilde değişeceğini ortaya koymayı amaçladık. Öncelikli amacımız ise üriner sistem taşının oluşumunda erişkinlerde olduğu gibi bebeklerde de beslenme içeriğinin öneminin olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu nedenle bebeklerin bu yaş grubunda tek besin kaynağı olan anne sütünün taş oluşumundaki litojenik ve antilitojenik içeriğinin etkisini araştırmayı hedefledik. Literatürde bu tür çalışma bu güne kadar hiç yayınlanmamıştır.

Çalışmanın sonunda üriner sistem taşı olan ve olmayan bebeklerin anne sütü içeriklerinde çoğu litojenik ve anti litojenik etkinin farklı olmadığını gördük. Bu incelemede tek fark litojenik bir etken olan ürik asitin, taşı olan bebeklerin anne sütlerinde bir miktar daha fazla olmasıydı (p:0,037). Üriner sistemde taş oluşumu multifaktöryel bir süreçtir. Bu süreç kalsiyum, ürik asit ve okzalat gibi taş oluşumuna neden olan maddeler ile sitrat, magnezyum ve glikozaminoglikonlar gibi inhibitör faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Çalışmamızın verilerine göre üriner sistem taşı olan bebeklerin anne sütünde ürik asit bir miktar fazla olmasına rağmen, bu bebeklerin üriner ürik asit atılımları normal düzeyde saptandı. Bu nedenle tek başına bu etkenin üriner sistem taşının oluşumuna neden olmayacağını düşündük.

Cillo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (105), sağlıklı yenidoğan bebeklerin idrarlarını taş oluşumunu kolaylaştıran etkenler açısından incelemiş ve elde edilen verileri bebeklerin cinsiyet, vücut ağırlıkları, beslenme şekilleri (anne sütü ve/veya mama) ve ailede taş öyküsü bulguları ile karşılaştırmıştır. Bu çalışma toplam 104 yenidoğan 77'si erkek 27'si kız bebeklerden oluşturulmuş ve ürikasit atılımının kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda sitrat ve potasyum gibi idrarda koruyucu faktör konsantrasyonu kızlarda, erkeklerden daha yüksek saptanmıştır. Formüle ile beslenenlerde kalsiyum, ürik asit, sitrat ve oksalat anne sütü ile beslenenlerle kıyaslandığında ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel

olarak üriner sodyum ve potasyum salınımı arasında fark saptanmasına rağmen, üç kilogram altındaki çocuklarda kalsiyum ve sodyum atılımının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ailede taş hastalığı hikayesi olan yenidoğanlarda idrarda artmış ürik asit, fakat azalmış kalsiyum ve sodyum atılımı olduğu gözlenmiştir. Cillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (105), cinsiyet ve beslenme şeklinin bebeklerin idrarlarındaki litojenik ve anti- litojenik etmenleri etkilediği kaydedilmiştir.

Erciyes üniversitesinde yapılan bir tez araştırmasında (106), beslenme özelliklerine göre yapılan değerlendirmeler sadece anne sütü alan grup ile anne sütü+mama birlikte alan iki grubun karşılaştırmasını içermektedir. Çalışma ağırlıklı olarak tek başına anne sütü alan bebeklerden oluşturulmuş ve hastaların su alma durumlarına bakıldığında %34.3'üne ilave su verildiği saptanmıştır. Beslenme gruplarına göre sadece anne sütü alan bebekler ile anne sütü+mama alan bebekler arasında su alma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Beslenme gruplarına göre idrar metabolit atımları değerlendirildiğinde; idrar Ca, Mg, oksalat ve sitrat atımları açısından gruplar arasında farklılık bulunmazken, mama alan grupta idrar P ve ürik asit atımları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastalar su alıp almamasına göre gruplandırıldığında; gruplar arasında idrar metabolit atımları açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ilave su katkısının yeri araştırılmıştır. Ancak çalışmada kısıtlayıcı bir faktör olarak hastaların aldıkları su miktarları annelere geriye dönük yapılan anketler ile belirlendiğinden tanımlanan su miktarlarının güvenilirliği düşük olabilir. Mama formülleri anne sütüne oranla protein, kalsiyum, fosfor, oksalat ve D vitamini açısından daha zengindir. Bu iki önemli risk faktörünün diyetle mama ilavesi ile arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bebekler sadece anne sütü almış, ilave olarak mama veya su almamışlardır.

Yine başka bir çalışmada Campfield ve arkadaşları (107), anne sütü ile beslenen bebekleri formül mama ile beslenenlere göre üriner oksalat, kalsiyum, fosfat atılımını karşılaştırmışlardır. Ayrıca anne sütü ile beslenen 8 term bebek ve formül mama ile beslenen 16 term bebek kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Glikoz ve elektrolit solüsyonu alan 9 prematür bebek, parantral tedavi alan 11 prematür bebek, formül mama ile beslenen 9 prematür bebek ve 11 anne sütü ile beslenen bebeklerde üriner kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat atılımı

hesaplanmıştır. Formül mama ile beslenen prematür bebeklerin üriner oksalat salınımı anne sütü ile beslenen prematür bebeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Üriner oksalat salınımı da formül mama ile beslenen term bebeklerde anne sütü ile beslenenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak üriner kalsiyum oksalat formül mama ile beslenenlerde, anne sütü veya parenteral nütisyonel tedavisi alan prematür bebekler ve term bebekler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunulmuştur. Anne sütü ve mam alan bebeklerin karşılaştırılmalarında açıkça idrardaki litojenik faktörlerin beslenme şekline göre değiştiği literatür bilgileri ışığında görülmektedir. Biz çalışmamızın başında anne sütü içeriklerinin litojenik ve antilitojenik faktörler açısından farklılıkları var ise, bu bulgunun bebeklerde taş oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşünmüştük. Ancak bu faktörlerin taşı olan ve olmayan bebeklerin anne sütleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük. Buna ilave olarakta taşı olan bebeklerin idrar analizlerinde litojenik ve antilitojenik etmenler normal sınırlar içindeydi. Hasta grubundaki bebeklerin anne sütlerinde kontrol grubunun anne sütlerine göre bir miktar ürik asit düzeyi daha yüksekti. Ancak taşı olan bebeklerin idrar ürik asit atımları normal düzeydeydi. Sonuç olarak bu etkenin bebeklerde taş oluşumunu kolaylaştırdığı net olarak söylenemez.

Anne sütünde litojenik olabilecek değişkenlerden kalsiyum, fosfor, oksalat değerleri ve anti litojenik sitrat, magnezyum değerleri arasında anlamlı fark saptamadığımız için anne sütünün içeriğinin bebeklerde taş oluşumuna önemli bir katkısı olmadığını düşündük.

Brikowski ve arkadaşları (116) 2008'de ABD'de yapmış olduğu çalışmada, küresel ısınmanın belirgin olduğu bölgelerde hava sıcaklıklarının arttığını ve bu artışın, ürolitiazis insidansını arttırdığını belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ürolitiazise en fazla Güney ve Güneydoğu bölgelerinde rastlanıldığı görülmüştür (118). Türkiye'nin Güneydoğu'sunda aşırı derecede sıcak ve kuru iklim, dehidratasyona yol açabilir ve azalmış idrar çıkışı ile birlikte bölgede insidans artar. Sıcak iklimin ve uzun yaz mevsiminin görüldüğü bölgeler, taş oluşumu açısından riskli bölgelerdir.

Ülkemizde Ece ve arkadaşları (72) Güneydoğu 'yu, Baysal ve arkadaşları (77) Antalya ve çevresini taş yönünden incelemişlerdir. Ece ve arkadaşlarının 1996 ile 1999 yılları arasında 81 çocuğu (52 kız, 29 erkek) içeren çalışmalarında güneydoğu bölgesindeki pediatrik ürolitiazisin klinik özellikleri ve gidişatı izlenmiştir. Güneydoğu bölgesinde pediatrik ürolitiazisin endemik olduğu ve bu durumun oldukça kuru ve sıcak havanın yol açmış olduğu dehidratasyon sonucu oluşabileceğini vurgulamışlardır. Bu bölgede yaşayanların çoğunluğu kırsal bölgede tarım ile uğraşmaktadır. Kuru ve sıcak hava şartlarının yanı sıra kırsal yaşam tarzı, içme suyuna ulaşmadaki zorluklar da dehidratasyona yol açarak idrar çıkışını azaltabilmektedir. Bu çalışmada ilginç olarak diğer çalışmalara oranla akut renal yetmezlik ve kronik böbrek yetmezliği daha yüksek bulunulmuştur. Bu durum düşük sosyoekonomik düzey, hastaların düşük uyum problemleri ve bu bölgedeki primer sağlık sisteminin yetersizliği sonucu olabileceği belirtilmiştir. Bu belirtilen faktörlerin sonucu çocuklarda ürolitiazisin erken tanı ve tedavisindeki güçlüklerle bağlı olarak akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gelişiminde en önemli risk faktörü olabilir. Yine bu çalışmada diğer önemli bir bulgu ise diğer çalışmalara kıyasla anemi ve gelişme geriliğinin saptanmış olmasıdır. Yazarlar yüksek oranda anemi ve gelişim geriliğinin ürolitiazis ve/veya malnütriyon sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle gelişimi geri kalmış bölgelerde gelişme geriliği veya anemisi mevcut çocukların ürolitiazis açısından değerlendirilmesi gerekliliği belirtilmiştir (72). Çalışmamızda taş ve kontrol grubundaki bebekler sağlık bakanlığı politikası gereği demir proflaksisi almaktaydı ve hastaların izlem süresinde gelişme geriliği saptanmadı.

Baysal ve arkadaşlarının (77) Antalya ve yöresinde 10 yıllık deneyimlerini paylaştıkları retrospektif bir çalışmada ise hastaların demografik ve tanısal verileri değerlendirmişlerdir. Toplam 106 hastanın 63 (%59)'ü erkek hastayı içermektedir. Bu hastaların %54'ünün ailesinde ürolitiazis hikayesi mevcutmuş. İlk iki yaşta çocuklarda başvuru sırasındaki en sık semptom huzursuzluk iken, daha büyük yaşlardaki çocuklarda karın ağrısı olarak saptanmıştır. Ürolitiazis tanısı alan çocuk sayısı ve ilk iki yaşta taş saptanan hastaların oranının son beş yılda artmış olduğu saptanmıştır. Hiperkalsiürinin en sık görülen predispozan faktör olduğu, erken tanı ve tedavi ile taş oluşumunun

önlenebileceği buna rağmen morbiditesi yüksek olan ürolitiyazisin ülkemizde halen metabolik tanısal yaklaşımın yetersiz olduğu belirtilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise ailede taş hastalığı hikayesi %46.7 oranında saptanmış ve en sık başvuru nedeni olarakta huzursuzluk %60 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda gruplar doğum mevsimlerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark olduğu görüldü. Hasta grubundaki çocukların yüksek oranda yaz mevsiminde, sağlıklı gruptaki çocukların ise ağırlıklı olarak kış mevsiminde doğduğu saptandı (p: 0,004). Sıcak mevsimde doğan bebeklerde fark edilmeyen dehidratasyon kolaylıkla üriner istem taşı oluşumuna katkı sağlayabilir. Bununla birlikte bu bebeklere anne sütüne ilave su verilmesi önerisi tartışmalı bir durumdur. Çalışmamızın yöntemi böyle bir öneri açısından yeterli değildir. Bu konuda anne sütünün miktarının direkt annenin aldığı sıvı ile doğrudan ilişkili olması sebebiyle, annelerin bol su içmeleri öneri olarak ailelere belirtilebilir.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından doğumdan sonra 15.günde başlanan ve 12.ayın sonuna kadar kullanılan 400 Ü/gün oral (D vit3 damla1x3 damla) takviyesi yapılmaktadır. Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda olan bebeklere aileleri tarafından bu miktarda D vitamini günlük olarak verilmiştir. Bununla birlikte serum vitamin D düzeyleri incelendiğinde ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Vitamin D yüksekliğinin doğal bir sonucu olarakta serum kalsiyum, fosfor, ALP yüksek, PTH ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu bulgular açıkça hasta grubunun daha fazla vitamin D'ye maruz kaldığını düşündürmektedir. Oysa hasta ve kontrol grubu oral olarak aynı dozda vitamin D almışlardır. Bunun nedeni hasta grubundaki bebeklerin yaz aylarında doğmuş olmaları ve daha fazla güneş ışınları ile temas etmelerinden kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda yaz aylarında 25(OH) vit D düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (117). Bununla birlikte çalışmamızda bebeklerin ne kadar süre güneş ışığına çıkarıldıkları araştırılmamıştır.

Batı Karadeniz bölgesinde 2007 yılında yapılan bir çalışmada (117), yazın verilen günlük 400 IU D vitamini ile kışın verilen günlük 400 IU D vitamini karşılaştırıldığında, serum 25(OH) vitamin D değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasına rağmen, kışın 400 IU D vitamini

verilen grupta 25(OH) vitamin D düzeyi normal değerlerin % 10 altında tespit edilmiştir. Yaz ve kış döneminde aynı dozda verilen D vitaminine rağmen, güneşlenme süresinin uzun olması 25(OH) vitamin D seviyelerini yükseltmektedir. Kanada Pediatri Akademisi, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir (120). Pehlivan ve arkadaşlarının (121), 2000 yılındaki Milli Pediatri Kongresi'nde 204 çocuk hekimi üzerinde yaptıkları araştırmada, 8 hekim (%3. 9) D vitamini desteği önermediği, bu 8 kişiden 5'i anne sütünün yeteri kadar D vitamini içerdiğini, 2'si ise hipervitaminoza yol açacağını düşündüğü ortaya koymuştur. D vitamini desteği öneren hekimlerin %95. 8'i doğumu takiben ilk ay içinde D vitamini desteği önermektedir. Hekimlerin %58. 6'sı sadece D vitamini içeren damla formunu, %41. 4'ü ise multivitaminler içerisinde D vitamini desteği önerdiğini belirtmişlerdir. Damla formunda D vitamini öneren hekimlerin %78'i her gün 3 damla, %8. 2'si ise 6 damla şeklinde bu uygulamayı yaptıklarının altını çizmişlerdir. Bu küçük çaplı araştırma da göstermiştir ki ülkemizde hala D vitamini desteği konusunda tam bir uzlaşma yoktur. Pehlivan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada (122), maternal D vitamini düzeylerinin düşük olmasında rol oynayan faktörler; düşük eğitim düzeyi, diyetle yetersiz D vitamini alınması ve güneşe maruz kalmayı engelleyecek şekilde giyim tarzı olarak bulunmuştur. Düşük D vitamini seviyesi üzerinde, coğrafi bölge (enlem) ve iklimin etkisi de ayrıca oldukça önemli bulgulardır. Anadolu çok farklı iklim özellikleri olan coğrafi bölgelerden oluşmuştur. Genel olarak güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Karadeniz bölgesi mevsimlere göre değişmekle birlikte diğer bölgelerimize göre daha az güneş ışığı almaktadır. Karadeniz bölgesine göre daha fazla güneşlenme sürelerinin görüldüğü Marmara bölgesinde Pehlivan ve arkadaşlarının (122), yaptığı bir çalışmada günlük 400 ile 800 IU D3 vitamini 57 profilaksisi karşılaştırılmış, serum 25(OH)D3 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat bu araştırmada 25(OH)D3 seviyeleri üzerinde etkisi çok olan mevsimsel farklılıklar dikkate alınmamış, özellikle güneşe maruz kalma sürelerinin çok azaldığı kış aylarında değil sadece yaz döneminde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda bebekler doğum mevsimlerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark olduğu saptandı. Hasta

grubundaki çocukların yüksek oranda yaz mevsiminde, sağlıklı grupta ki çocukların ise ağırlıklı olarak kış mevsiminde doğduğu gözlemlendi (p: 0,004).

Fallahzade ve arkadaşlarının (29) yapmış oldukları çalışmada ürolitiyazisli bebeklerde serum vitamin D düzeyi yüksek olanların kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında önemli olmamak ile birlikte düzenli vitamin D desteği almalarının yanı sıra aşırı düzeyde güneşe maruz kalmalarının serum vitamin D düzeyini artırabileceğini belirtmişlerdir. D vitamininin kalsiyum metabolizmasında oynadığı rol nedeniyle, yüksek serum düzeylerinin ürolitiyazise neden olan bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (21, 29). Fallahzade ve arkadaşlarının (29) vaka kontrol çalışmasında 36 ürolitiyazisli hasta (2,5 ile 24 ay) yaş ve cinsiyet uyumlu ürolitiyazisi olmayan 36 infant ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre ürolitiyazisli bebeklerde serum 25(OH) vitamin D düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ürolitiyazisli 9 (%25) çocukta hiperkalsemi tespit edilmiştir ki bunların 3'ünde vitamin D hipervitaminözü saptanmıştır. Yazar ürolitiyazisi olan hiperkalsemik bebeklerde yüksek serum vitamin D düzeyinin önemli rol olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle yazarlar araştırmalarının sonunda bebeklerde taş hastalığı etiyojisi araştırılırken serum vitamin D düzeyinin ölçülmesini önermişlerdir.

Baştuğ ve arkadaşları (21) ise mikrolitiyazisi olan hastalarda D vitamini takviyesi ve formül mama ile beslenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada hastaların serum D vitamini seviyeleri ölçülmemiş ve hiperkalsiüri ile ilişkisi üzerinde durulmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada taş hastalığı olan bebeklerde kontrol grubuna göre serum vitamin D düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunulmuştur. Bununla birlikte çalışmamızda da anne sütü D vitamin düzeyi değerlendirilmemiştir.

Tam olarak açıklanamamış diğer bir nokta ise makul düzeylerde D vitamini almasına rağmen bazı bebeklerin D vitamini absorpsiyonu düzeyinde bir takım genetik polimorfizmler veya mutasyonlar nedeniyle farklılık göstermeleri olabilir. Vitamin D'nin hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve gastrointestinal kalsiyum emilimini düzenlediği iyi bilinmektedir. D vitamininin bu etkileri göstermesi vitamin D reseptör genine (VDR) bağlıdır. VDR genindeki herhangi bir defekt veya D vitamininin normalden fazla alınması

kalsiyum ve kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kan ve idrardaki kalsiyum miktarını artırabilir ve üriner sistem taşı oluşumuna yol açabilir.

VDR geni, kromozom 12' de yerleşik olup 8 intron ve 9 eksondan oluşmaktadır. Tek nükleotid gen polimorfizmlerinden ApaI, BsmI, TaqI ve FokI VDR proteinin ekspresyonuna ve fonksiyonuna etki eden 4 başlıca ve en çok çalışılan proteinlerdir (119, 123). ApaI, BsmI ve TaqI VDR geninin 3' UTR bölgesinde yer alır, mRNA stabilitesi ve vitamin D aktivitesinde etki eder. FokI ekzon 2'de yer alır. Bu protein vitamin D sinyalinin aktivasyonunda görevlidir (119). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmlerinden ApaI, FokI, BsmI, TaqI, AwaI'in ürolitiazisle ilişkisi değerlendirilmiştir (108, 109, 110). Özkaya ve arkadaşları (108) kalsiyum taşı çocuklarda ApaI AA allellerinin ürolitiazis riskini 5,2 kat artırmış olduklarını belirtmektedirler. Nishijima ve arkadaşları (109) ise ApaI genotipi için taşı ve kontrol grubu arasında fark saptamazken, TaqI'de t allelinin ürolitiazis riskini artırdığını saptamışlardır. Özkaya ve arkadaşları (108) VDR gen polimorfizmlerindeki allelerin farklılığını etnik farklılıklara bağlamışlardır. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada VDR gen polimorfizmlerinden ApaI, BsmI ve TaqI polimorfizmleri incelenmiş ve bu gen polimorfizmlerinin ürolitiazis riskini artırmadıklarını, ApaI'ın sadece pozitif aile öyküsü ile ilişki olduğunu saptamışlardır. Tayvan'da Liu ve arkadaşları (112) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise FokI polimorfizmi incelenmiş olup taşı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamazken, FF genotipinin taş tekrarlama riskini artırdığını saptamışlardır. Sonuç olarak bugüne kadar yapılan araştırmalarda VDR gen polimorfizmi ile ilgili birbiri ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda gen polimorfizmi incelemesi yapmadık. Taş oluşumunu kolaylaştıran herhangi bir gen polimorfizmi de hasta grubumuzda var olabilir. Ancak gen polimorfizmlerinin hangisinin veya hangi kombinasyonların taş oluşumunda veya kalsiyum metabolizmasında rolleri olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda ortaya çıkan diğer bir ilginç nokta, var olan taşların zaman içerisinde küçülmesi ya da kaybolması gibi olumlu bir sonuçla neticelenmesidir. Bu nedenle büyüme ve gelişmesi normal olan ürolitiazisli bebeklerin aileleri ve hekimlerinin durumdan endişe etmelerinin yersiz olduğu

hükmüne varılabilir. Ancak hangi durumda olursa olsun bu bebeklerde rutin üriner sistem taşı tarama tetkiklerinin yapılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Hasta grubumuzdaki bebeklerde en sık klinik bulgu huzursuzluktu (%60). Geri kalan hastalar tesadüfen taş hastalığı saptanan bebeklerdi (%40). Literatüre bakıldığında ürolitiazisi olan büyük çocuklarda başlıca bulgular; İYE, abdominal kolik ve hematüridir (113). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise en yaygın semptomlar özellikle nonspesifik olup bunlar huzursuzluk, iştahsızlık ve kusmadır(8,31). Naseri ve arkadaşlarının (114) ürolitiazisli 2 aylık bebeklerde yapmış oldukları çalışmada en sık semptom olarak huzursuzluk saptanmıştır. Ancak bununla birlikte literatürde ürolitiazisi mevcut olan hastaların %12-25 oranında hiçbir semptom olmadan da taş hastalığı saptanabilir (21, 22, 31).

Ailede taş hikayesi olması çocukluk çağında taş hastalığı görülme olasılığını artırmaktadır. Literatürde taş hastalığı olan çocuklarda aile hikayesi oranı %45- 65 oranında bildirilmiştir (7, 21, 22, 28). Bizim çalışmamızda ise ailede taş hastalığı hikayesi % 46.7 oranında olup literatür ile uyumludur.

Bu çalışma yalnızca anne sütü almakta olup hayatın ilk altı ayında nefro-ürolitiazisi olan çocuklarda etyoloji ve prognoza yönelik yapılan literatürde ki ilk çalışmadır. Çalışmanın güçlü yönleri benzer yaş ve cinsiyetten oluşturulmuş kontrol grubu ile aynı parametrelerin karşılaştırılmış olması, prospektif kohort bir çalışma olmasıdır. Ayrıca güç analizine göre yeterli hasta ve sağlıklı bebekler çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmadaki zayıf noktalardan en önemlisi anne sütünde D vitamin düzeyi bakılmamış olmasıdır. Diğer bir önemli nokta ise idrarda ki litojenik ve antilitojenik faktörlerin hastalarda bakılıp kontrol grubunda bakılmamasıdır. Yine diğer bir kısıtlayıcı faktör de anne sütüne ilave olarak annelerin su alım miktarının değerlendirilmemesidir. Sonuç olarak yaz aylarında doğmuş bebekler D vitamin tedavisine başlanmadan önce düzeylerin değerlendirilmesi ve sonra gerekiyorsa D vitamini başlanması bu problemi çözme açısından faydalı olabilir. Yeni doğmuş bebeklerde 15.günde D vitamin desteği başlarken mutlaka doğru doz konusunda aileler uyarılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Anne sütü ile beslenen ve ürolitiazis saptanan çocuklarda yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir

1. Yaşamın ilk altı ayında olan ve yalnızca anne sütü ile beslenen çocuklarda ürolitiazis sıklığı erkek çocuklarda kızlardan daha sık saptanmıştır.

2. En sık başvuru semptomu huzursuzluk olmakla birlikte tesadüfen de taş hastalığı ortaya konabilmektedir.

3. Üriner sistem taşlarının hepsinin üst üriner sistem yerleşimli olduğu görülmüştür.

4. Hastaların% 46,7 sinde ailede taş hastalığı hikayesi bulunmuştur.

5. Yaklaşık 16 ± 2 ay (12-24 ay) takip süresince taşların büyük çoğunluğunda USG takiplerinde spontan gerileme saptanmıştır.

6. Anne sütünün metabolik incelenmesinde litojenik etken olarak sadece yüksek ürik asit konsantrasyonu olduğu saptanmıştır.

7. Taş hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anne sütlerinde antilitojenik faktörler arasında fark saptanmamıştır.

8. Taş hastalığı mevcut bebeklerde serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

9. Yaz mevsiminde doğmuş hasta grubunda kış mevsiminde doğmuş olanlara göre taş sıklığı daha yüksek olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Mar;14(4):435-47.
2. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney Stones in children. *J Urol*. 2014 Nov;192(5):1329-36.
3. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 1995 Oct;9(5):549-52.
4. Fakheri RJ, Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(11):1178-85.
5. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):2062-68.
6. Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am*. 1997 Feb;24(1):173-84.
7. Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2009 Dec;24(12):2321-32.
8. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, Kucukaydin M. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(1):3-9.
9. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(3):453-60.
10. Tabel Y, Akin IM, Tekin S. Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis: single-center experience from eastern Turkey. *Urol Int*. 2009;83(2):217-21.
11. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res*. 2011 Apr;39(2):105-10.
12. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002 Dec;31(4):1001-15.
13. Carter MR, Green, B.R. Renal calculi: emergency department diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract* 2011;13:1- 17.

14. Dawson CH, Tomson CR. Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment. *Clin Med (Lond)*. 2012 Oct;12(5):467-71.
15. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jul;23(7):1129-33.
16. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto R. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006;5:1–7.
17. Grases F, Ramis M, Villacampa AI, Costa-Bauzá A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol Int*. 1999;62(4):201-04.
18. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):333-44.
19. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Apr;28(4):639-45.
20. Battino BS, DeFOOR W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, Sheldon CA, Minevich E. Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2568-71.
21. Baştuğ F, Gündüz Z, Tülpar S, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. *World J Urol*. 2013 Oct;31(5):1117-22.
22. Alpay H, Gokce I, Özen A, Bıyıklı N. Urinary stone disease in the first year of life: is it dangerous? *Pediatr Surg Int*. 2013 Mar;29(3):311-16.
23. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol*. 2012 Feb 7;9(3):138-46.
24. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology*, 6th edn 2009. Springer, Berlin, 1405-24.
25. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakkaloglu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2572-74.
26. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):162-65.
27. Selçuk Y, Hazal E, Ali K, Melis D, Tülay B, Havva E. Metabolic risk factors in children with urolithiasis: Single centre experience in southwest Turkey. *Pam Med J* 2015;8(1): 11-17.

28. Güven AG, Koyun M, Baysal YE, Akman S, Alimoglu E, Akbas H, Kabaalioglu A. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jan;25(1):129-34.
29. Fallahzadeh MH, Zare J, Al-Hashemi GH, Derakhshan A, Basiratnia M, Arasteh MM, Fallahzadeh MA et al. Elevated serum levels of Vitamin D in infants with urolithiasis. *Iran J Kidney Dis*. 2012 May;6(3):186-91.
30. Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, Xu G et al. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children. *N Engl J Med*. 2009 Mar 12;360(11):1067-74.
31. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*. 2009 Nov;24(11):2203-09.
32. Choi H, Snyder HM 3rd, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: current management. *J Pediatr Surg*. 1987 Feb;22(2):158-64.
33. Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol*. 1989 Apr;141(4):918-20.
34. Ammenti A, Neri E, Agistri R, Beseghi U, Bacchini E. Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones. *Pediatr Nephrol*. 2006 Dec;21(12):1901-03.
35. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*. 2003 Nov;88(11):962-65.
36. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun;19(6):577-82.
37. Hulton SA. Evaluation of urinary tract calculi in children. *Arch Dis Child*. 2001 Apr;84(4):320-23.
38. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression *Pediatrics*. 1996 Feb;97(2):216-19.
39. Reed BY, Heller HJ, Gitomer WL, Pak CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):3907-13.
40. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol*. 2004 May;19(5):516-20.
41. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Aug;13(8):2178-84.

42. Selçuk Y, Osman D, Oğuzhan D. Severe hypercalcemia; as an unusual presenting feature of distal renal tubular acidosis. *Türk pediatri arşivi* 2010.
43. Matlaga BR, Shah OD, Assimios DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol.* 2003 Fall;5(4):227-31.
44. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):683-710.
45. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(12):1264-71.
46. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, Monico CG, et al Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10;87(3):392-99.
47. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1993 Feb;7(1):105-18.
48. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazici C, Durmaz H, Dursun I, Sahin H, Gündüz Z, et al. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr Int.* 2009 Aug;51(4):526-29.
49. La Manna A, Polito C, Marte A, Iovene A, Di Toro R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):86-90.
50. Polito C, La Manna A, Nappi B, Villani J, Di Toro R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2000 Oct;14(12):1102-04.
51. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):386-92.
52. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1998 Jul;54(1):56-61.
53. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, Daudon M, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):415-24.
54. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1587-92.
55. Gargah T, Essid A, Labassi A, Hamzaoui M, Lakhoua MR. Xanthine urolithiasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Mar;21(2):328-31.

56. Sutor DJ, Wooley SE, Krizek V. The composition of calculi from patients with alcaptonuria. *Br J Urol.* 1970 Aug;42(4):386-88.
57. Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J, Kozerska A, Nazarkiewicz A, Hoppe B, Wasilewska A. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. *Pediatr Nephrol.* 2014 Sep;29(9):1575-78.
58. Del Valle EE, Spivacow FR, Negri AL. [Citrate and renal stones]. *Medicina (B Aires).* 2013;73(4):363-68.
59. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Aug;13(8):2178-84.
60. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Oct;28(10):1923-42.
61. Diamond DA. Clinical patterns of paediatric urolithiasis. *Br J Urol.* 1991 Aug;68(2):195-98.
62. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol.* 1991 Feb;67(2):203-05.
63. Sarkissian A, Babloyan A, Arikyants N, Hesse A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol.* 2001 Sep;16(9):728-32.
64. Gleeson MJ, Griffith DP. Struvite calculi. *Br J Urol.* 1993 May;71(5):503-11.
65. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetoxyhydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol.* 1991;20(3):243-47.
66. Cohen-Solal F, Abdelmoula J, Hoarau MP, Jungers P, Lacour B, Daudon M. [Urinary lithiasis of medical origin]. *Therapie.* 2001 Nov-Dec;56(6):743-50.
67. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol.* 1996 Feb 1;143(3):240-47.
68. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2009 Nov;24(11):2129-35.
69. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1996 Sep;156(3):907-09.

70. Barratt TM, Avner ED, Duffy PG. Nephrocalcinosis and Urolithiasis in Harmon WE (eds) *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins 4th edition 1999 pp: 933-45.
71. Neiberger R. *E-Medicine; Pediatrics, Nephrology*. 15.Nov 2002.
72. Ece A, Ozdemir E, Gürkan F, Dokucu AI, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol*. 2000 Sep;7(9):330-34.
73. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology Informa Healthcare 2007*; second edition 539-51.
74. Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklioğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int*. 2000;16(1-2):60-63.
75. Sepahi MA, Heidari A, Shajari A. Clinical manifestations and etiology of renal stones in children less than 14 years age. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 Jan;21(1):181-84.
76. Mehmet NM, Ender O. Effect of urinary stone disease and its treatment on renal function. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):271-76.
77. Baysal YE, Koyun M, Akman S, Güven AG, Güntekin E. Çocuklarda ürolitiazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47: 254-59.
78. Pietrow PK, Pope JC 4th, Adams MC, Shyr Y, Brock JW 3rd. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):670-73.
79. DeFoor W, Asplin J, Jackson E, Jackson C, Reddy P, Sheldon C, Erhard M, et al. Urinary metabolic evaluations in normal and stone forming children. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 2):1793-96.
80. Defoor W, Asplin J, Jackson E, Jackson C, Reddy P, Sheldon C, Minevich E. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 2):1708-10.
81. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010 Mar;25(3):403-13.
82. Dogan HS, Tekgul S. Management of pediatric stone disease. *Curr Urol Rep*. 2007 Mar;8(2):163-73.
83. Gaspari RJ, Horst K. Emergency ultrasound and urinalysis in the evaluation of flank pain. *Acad Emerg Med*. 2005 Dec;12(12):1180-84.
84. McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev*. 2010 May;31(5):179-88.

85. Nachmann MM, Harkaway RC, Summerton SL, Horrow MM, Kirby CL, Fields RG, Ginsberg PC. Helical CT scanning: the primary imaging modality for acute flank pain. *Am J Emerg Med.* 2000 Oct;18(6):649-52.
86. Lande MB, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz GJ. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2005 Apr;20(4):491-94.
87. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1998 Jul;54(1):56-6.
88. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):e300-04.
89. Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, Plum G, Beck BB. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of *Oxalobacter formigenes* in 2 patients with infantile oxalosis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Sep;58(3):453-55.
90. Straub M, Gschwend J, Zorn C. Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jul;25(7):1239-44.
91. Ather MH, Noor MA. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology.* 2003 Jan;61(1):212-15.
92. Elsobky E, Sheir KZ, Madbouly K, Mokhtar AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using two second-generation lithotripters. *BJU Int.* 2000 Nov;86(7):851-56.
93. Özçakır E, Özçakır L, Kaçar M, Altındağ T, Erdoğan H, Durmaz O. ve ark. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı tedavisinde ESWL deneyimlerimiz. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2010; 24:12-17.
94. Desai MR, Kukreja RA, Patel SH, Bapat SD. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol.* 2004 Feb;18(1):23-27.
95. Schuster TG, Russell KY, Bloom DA, Koo HP, Faerber GJ. Ureterscopy for the treatment of urolithiasis in children. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1813-16.
96. Ozgür Tan M, Karaoğlan U, Sen I, Deniz N, Bozkirli I. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):188-93.
97. Shokeir AA, Sheir KZ, El-Nahas AR, El-Assmy AM, Eassa W, El-Kappany HA. Treatment of renal stones in children: a comparison between percutaneous nephrolithotomy and shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):706-10.

98. Springer A, Subramaniam R. Re: Serdar Tekgöl, Hubertus Riedmiller, Piet Hoebeke, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012;62;534-42. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):e101; author reply e100.
99. Woodside JR, Stevens GF, Stark GL, Borden TA, Ball WS. Percutaneous stone removal in children. *J Urol*. 1985 Dec;134(6):1166-67.
100. Smaldone MC, Corcoran AT, Docimo SG, Ost MC. Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):17-28.
101. Kazan E, Kezer C, Akay A, Örgen S, Aslan R, Zaman M.C. Pediatrik Hastalarda Üreter Taşı Tedavisinde Üreterorenoskopi Sonuçlarımız. *IJCR* . 2014;2:1-5.
102. Ataç F, Bostancı Y, Germiyanoğlu R.C. Pediatrik Endoskopik Üroloji'de Son Durum. *Endouroloji Bülteni* 2014; 7:57-61.
103. Sancaktutar AA, Atar M, Söylemez H, Bozkurt Y, Penbegül N, Bodakçı MN, Gümüş H. Effectiveness of 4,5 F semirigid ureteroscope (Mini-URS) in the management of ureteral Stones in children younger than 3 years of age. *Turkish Journal of Urology* 2011;37: 335-40.
104. Paik ML, Resnick MI. Is there a role for open stone surgery? *Urol Clin North Am*. 2000 May;27(2):323-31.
105. Cillo AC, Cattini H, Boim MA, Schor N. Evaluation of lithogenic elements in urine of healthy newborns. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1080-83.
106. Sibel Yel. Ürolitiazis tespit edilen infantlarda metabolik risk faktörleri ve beslenme ile ilişkisi.2014.Uzmanlık yan dal tezi, Erciyes Üniversitesi tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı.
107. Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Clark N. Urinary oxalate excretion in premature infants: effect of human milk versus formula feeding. *Pediatrics*. 1994 Nov;94(5):674-78.
108. Ozkaya O, Söylemezoğlu O, Misirlioğlu M, Gönen S, Buyan N, Hasanoğlu Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the risk of calcium nephrolithiasis in children. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):150-54.
109. Nishijima S, Sugaya K, Naito A, Morozumi M, Hatano T, Ogawa Y. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with urolithiasis. *J Urol*. 2002 May; 167(5): 2188-89.
110. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H, Dogan HS, Kordan Y. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol*. 2007 Dec;14(12):1060-62.

111. Gunes S, Bilen CY, Kara N, Asci R, Bagci H, Yilmaz AF. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res.* 2006 Feb;34(1):47-52.
112. Liu CC, Huang CH, Wu WJ, Huang SP, Chou YH, Li CC, Chai CY, et al. Association of vitamin D receptor (Fok-I) polymorphism with the clinical presentation of calcium urolithiasis. *BJU Int.* 2007 Jun;99(6):1534-38.
113. Mohamed J, Riadh M, Abdellatif N. Urolithiasis in infants. *Pediatr Surg Int.* 2007 Apr;23(4):295-99.
114. Naseri M. Urolithiasis in the First 2 Months of Life. *Iran J Kidney Dis.* 2015 Sep;9(5):379-85.
115. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jan;25(1):129-34.
116. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 15;105(28):9841-46.
117. Çavuldak Ş, Ermiş B. Batı karadeniz bölgesinde mevsimlere göre farklı doz D vitamini kullanımının serum 25 OH kolekalsiferol seviyeleri üzerine etkisi. *Zonguldak Karaelmas Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 2007.
118. Cemil T, Baskın E, Agras PI et al. Epidemiology of urolithiasis in childhood and effect of glycosaminoglycans on urinary stone formation. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005; 14: 118-25.
119. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res.* 1998 Nov;13(11):1691-99.
120. Canadian Paediatric Society Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in northern Native communities (position statement). *Paediatr Child Health* 2002;7(7):459-63.
121. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Ülkemizdeki çocuk hekimlerinin D vitamini suplementasyonu ve rikets tedavisi konusundaki tutumu. 45. Milli Pediatri Kongresi kitabı, Erzurum 2001.
122. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Gökalp AS; Gebeliğin son üç ayında ve süt çocuğunda D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini desteğinin değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Kayseri 2001;85.
123. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367(6460):284-87.