

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

**ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU
OLAN ÇOCUKLARDA HİPERKALSIÜRİ
VE HİPERÜRİKOZÜRİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÜRSEL ŞEN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

DENİZLİ - 2017

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

**ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU
OLAN ÇOCUKLARDA HİPERKALSİÜRİ
VE HİPERÜRİKOZÜRİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÜRSEL ŞEN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

DENİZLİ - 2017

Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL danışmanlığında Dr. Gürsel ŞEN tarafından yapılan “Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Hiperkalsiüri ve Hiperürikozürinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması 04/01/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Dilek YILMAZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.09/ay03./yıl. 2017

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Dekan a.

Dekan Yardımcısı

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan zevk duyan, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin planlanması ve yürütülmesinde, sabırlı yardımlarından dolayı çalışmamda da her türlü yardım ve desteği sağlayan tez hocam Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL' e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocalarım; Prof. Dr. Dolunay GÜRSES, Prof. Dr. Hacer ERGİN, Prof. Dr. Ahmet ERGİN, Doç. Dr. MA. Özmert ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mehmet AKIN, Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Halil KOCAMAZ' a,

Yine uzmanlık eğitimim süresince sevgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen beraber yürüdüğüm arkadaşlarım Dr. Nurdan KAYKI AKSOY ve Dr. Selvi ALTINTAŞ'a,

Tez çalışmamda sabır ve ilgisiyle desteğini esirgemeyen Dr. Muhammet TEKİN HATUN, Dr. Ayşen TİL ve Dr. Bekir BÜYÜKAKIN' a,

Aynı çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Ve bugüne kadar bana her türlü desteği veren sevgili babam, annem ve kardeşlerime

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Uzm. Dr. Gürsel ŞEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
GRAFi DİZİNİ.....	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
Alt Üriner Sistem Anatomisi	4
Alt Üriner Sistem Nöroanatomisi ve İnervasyonu.....	5
Mesane Fizyolojisi ve Normal Miksiyon Mekanizması.....	5
İdrar Kontrolünün Fizyolojisi ve Biyolojik Gelişimi.....	6
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Tarihçesi ve Terminolojisi.....	8
Enüresiz (gece inkontinansı):	9
Primer (birincil) Enürezis	9
Sekonder (ikincil) Enürezis	9
Monosemptomatik enürezis (basit)	9
Non-monosemptomatik enürezis (komplike)	9
Üriner inkontinans.....	9
Gündüz inkontinansı	9
Fonksiyonel İnkontinans	9
Detrusor-sfinkter uyumsuzluğu (dissinerjisi).....	9
Gülme (Giggle) inkontinansı	10
Tembel mesane (az etkin mesane):	10

Stres inkontinansı	10
İşeme sonrası damlatma	10
Aşırı aktif mesane.....	11
Urge sendromu (acil sıkışma):	11
Disfonksiyonel işeme	11
Hinmann Sendromu (Non-nörojenik nörojen mesane).....	11
Ochoa sendromu	11
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Epidemiyolojisi.....	12
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Etiyolojisi ve Patogenezi.....	13
Genetik Faktörler.....	13
Ürodinamik Faktörler.....	14
Uyku-Uyanma Bozuklukları	14
Maturasyonda gecikme	14
Psikososyal faktörler.....	14
Tuvalet eğitimi.....	15
Beslenme Alışkanlığı	15
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlu Hastanın Değerlendirilmesi.....	15
Öykü	15
Fizik Muayene	16
Laboratuvar Değerlendirilmesi.....	16
Görüntüleme Yöntemleri.....	16
İşeme Bozukluğu Semptom Skorlaması (İBSS).....	17
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Tedavi Yaklaşımları.....	17
HİPERKALSİÜRİ.....	19
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonlu Çocuklarda Hiperkalsiüri.....	19
Hiperkalsiüri Etiyolojisi.....	20
Hiperkalsiüride Klinik Belirti ve Bulgular.....	21
HİPERÜRİKOZÜRİ.....	21
Ürik Asit Metabolizması.....	21
Çocuklarda Hiperürikozüri.....	24
Hiperürikozüri Etiyolojisi.....	26
Sekonder Hiperürikozüri Nedenleri.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR	31

TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

AÜSD	Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu
İBSS	İşeme Bozukluğu Semptom Skorlaması
S	Sakral
ICCS	Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği
EN	Enurezis Nokturna
AÜS	Alt Üriner Sistem
TAK	Temiz Aralıklı Kataterizasyon
ADH	Antidiüretik Hormon
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
USG	Ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans
NF-KB	Nükleer Factor Kappa-B
AP-1	Aktivatör Protein 1
AT2	Anjiyotensin 2
TXA2	Tromboksan A2
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
NO	Nitrit Oksit
HGPRT	Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz
PRPPS	Fosforibozil Pirofosfat Sentetaz
KO	Ksantin Oksidaz
HPRT1	Hipokanstin Guanin Fosforibozil Transferaz
VUR	Vezikoüreteral Reflü
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
PTH	Paratiroit hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda idrar tutma manevraları	12
Şekil 2 İşeme bozuklukları semptom skorlaması	18
Şekil 3 Pürin metabolizma şeması	24

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Çocuklarda yaş dağılımına göre 24 saatlik idrar atılım çizelgesi	25
Tablo 2 Biyokimya parametreleri ölçüm yöntemi çizelgesi	29
Tablo 3 Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
Tablo 4 İBSS ile idrar kalsiyum atılımı ve idrar ürik asit atılımı arasındaki korelasyon ilişkileri	34
Tablo 5 Çalışma grubu ile kontrol grubunda serum tetkiklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6 Çalışma ve kontrol grubunda serum kalsiyum ve ürik asit değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 7 Çalışma ve kontrol grubu arasında hiperkalsiüri görülme sıklığı karşılaştırması	37
Tablo 8 Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması ve medyan değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 9 Çalışma ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrarda hiperkalsiüri sıklığının karşılaştırılması	39
Tablo 10 Çalışma ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrarda ürik asit atılımı ortalaması ve medyan değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11 Çalışma grubunda mesane duvar kalınlığının prevoiding ve postvoiding üriner USG ile gösterilmesi	40

GRAFİ DİZİNİ

	Sayfa No
Grafi 1 Hastaların yaş dağılım çizelgesi	32
Grafi 2 Kontrol grubunun yaş dağılım çizelgesi	32
Grafi 3 Hasta grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalı yaş dağılımı	33
Grafi 4 Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı	33
Grafi 5 Çalışma ve kontrol grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının karşılaştırılması	38
Grafi 6 Çalışma ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda ürik asit atılımlarının karşılaştırılması	40

ÖZET

Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Hiperkalsiüri ve Hiperürikozürinin Araştırılması

Dr. Gürsel ŞEN

Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) pediatrik yaş grubunda sık rastlanan geniş bir hastalık grubudur. Tanım olarak belirgin üropati ya da altta yatan nörolojik bir bozukluk olmaksızın; idrar tutamama, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, zayıf idrar akımı gibi alt idrar yolu semptomları ile kendini gösteren bir durumdur.

Çalışmamızın amacı AÜSD olup geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda eşlik edebilecek hiperkalsiüri ve hiperürikozürinin tespit edilmesi ve üriner disfonksiyonu olan çocukların tedavilerine ek katkı sağlanmasıdır. Bu amaçla AÜSD tanımlanması için İşeme Bozukluğu Semptom Skoru (İBSS) kullanılmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji polikliniğine alt üriner sistem disfonksiyonu öntanısı ile gelen 5-15 yaş arası tüm çocuklara Akbal ve ark. İBSS anketi yapıldı. Anket sonucuna göre İBSS 9 ve üzeri olan 50 hasta çalışma grubu olarak; yaş ve cinsiyet dağılımı çalışma grubuna benzerlik gösteren 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen tüm hastalar için ayrı birer form hazırlanarak tetkik öncesinde 2 gün yaşına uygun kalsiyum ve ürik asit diyeti almaları sağlandı. İki günlük kalsiyum ve ürik asit açısından normal diyet ile beslenme sonrasında serum ve 24 saatlik idrar kalsiyum ve ürik asit düzeyleri çalışıldı. Kalsiyum ve ürik asitin 24 saatlik atılımlarında kalsiyumun 4 mg/kg/gün'den yüksek saptanması hiperkalsiüri ve ürik asit atılımı 520 ± 145 mg/gün/1,73m² formülüne göre hesaplanıp üst değerinden daha yüksek değerler hiperürikozüri olarak kabul edildi. Tüm katılımcılardan idrarla aynı gün içerisinde hemogram, üre, kreatinin, kalsiyum, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan gazı, paratiroid hormon (PTH) bakıldı. Hasta grubunda olanlara aynı radyoloji uzmanı tarafından alt abdomen orta hat hizasından idrar kesesi boşken ve doluyken ayrı ayrı 2 kez üriner USG yapıldı. Mesane dorsal ve ventral duvar kalınlığına bakıldı. Mesane duvar kalınlığı >4 mm olması, mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi.

İşeme bozukluğu semptom skoru yüksekliği ile 24 saatlik idrarda Ca atılımı ve ürik asit atılımı arasında korelasyon saptanmadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında AÜSD olan hasta grupta hiperkalsiüri görülme sıklığı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre 24 saatlik idrarda hem hiperürükozüri saptanma oranı, hem de ortalama ürik asit atılımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda işeme öncesi ön duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, arka duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, işeme sonrası ön duvar kalınlığı $6,4 \pm 2,3$ ve işeme sonrası arka duvar kalınlığı $5,9 \pm 2$ olarak saptandı. Bu sonuçlar daha önce yapılan normal çocuklarda mesane duvar kalınlığı ortalamalarını gösteren çalışmalarla karşılaştırıldığında AÜSD olan hastalarda mesane duvar kalınlığında artış olduğu şeklinde değerlendirildi.

Sonuç olarak AÜSD olan çocuklarda hiperkalsiüri ve hiperürükozüri görülme sıklığının arttığı, radyolojik olarak bakıldığında mesane duvar kalınlıklarında artış olduğu sonucuna varıldı. Ancak hiperkalsiüri ve hiperürüközürinin AÜSD patogenezindeki rolünü belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu, Hiperkalsiüri, Hiperürükozüri, Çocuklarda mesane duvar kalınlığı

ABSTRACT

Researching Hypercalciuria and Hyperuricuria in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction

Lower urinary tract dysfunction (LUTD) is a large group of diseases that are common in pediatric age group. By definition, it is a disease which occurs, without obvious uropathy or an underlying neurological disorder, with lower urinary tract symptoms such as urine incontinence, frequent urination, feeling of tightness, weak urine flow.

The objective of our study is to identify the hypercalciuria and hyperuricuria which may accompany in patients with LUTD who do not respond the conventional treatments and to contribute to the treatment of children with urinary dysfunction. To that end, we use Voiding Dysfunction Symptom Score (VDSS) in order to identify LUTD.

The Akbal et al. VDSS survey was conducted to all children between the ages of 5-15 who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Pediatric Nephrology Polyclinic with the prediagnosis of lower urinary tract dysfunction. According to the survey result, 50 patients with 9 or more VDSS were evaluated as the study group; 50 healthy children, age and gender distribution of whom was similar to those in study group, were evaluated as the control group.

A separate form was prepared for each patient included in the study and control groups and a calcium and uric acid diet appropriate to their age was applied for 2 days before the examination. Serum and 24-hour urine calcium and uric acid levels were studied after a two-day diet normal in terms of calcium and uric acid. Hypercalciuria and uric acid excretion were considered as 520 ± 145 mg / day / 1.73m^2 because it was identified in 24 hours of calcium and uric acid excretion that calcium was higher than 4 mg / kg / day. Hemogram, urea, creatinine, calcium, uric acid, AST, ALT, blood gas, PTH were observed on the urine of all participants in the same day. Those in the patient group underwent urine USG in the lower abdomen midline 2 times separately when the urinary bladder was empty and full, by the same radiologist. Bladder dorsal and ventral wall thickness were measured. Where the bladder wall thickness was measured as > 4 mm, bladder wall thickness was considered as increased.

No correlation was identified between elevated voiding dysfunction symptom score and Ca and uric acid excretion in 24-hour urine. Although between

the study and control group, the frequency of hypercalciuria in those with LUTD was significantly high compared to the control group but it was not statistically significant. However, it was identified that the average calcium excretion in 24-hour urine in patients in the study group was statistically significant when compared to those in the control group. In the study group, both the hyperuricuria detection rate and the average uric acid excretion in the 24-hour urine were found as statistically significantly higher than the control group.

In patients with lower urinary tract dysfunction, it was identified that the average thickness of the anterior wall was 3.3 ± 1 and the average posterior wall thickness was 3.3 ± 1 before micturition; the anterior wall thickness was 6.4 ± 2.3 , and the posterior wall thickness was 5.9 ± 2 after micturition. When compared with the studies carried out on healthy children about the average bladder wall thickness, these results were considered as there was an increase in the bladder wall thicknesses of patients with LUTD.

As a result, it was seen that the frequency of having hypercalciuria and hyperuricuria was increased in children with LUTD and radiological examination showed that there was an increase in their bladder wall thicknesses. However, further studies are required to determine the role of hypercalciuria and hyperuricuria in LUTS pathogenesis.

Key words: Lower urinary tract dysfunction in children, Hypercalciuria, Hyperuricuria, Bladder wall thickness in children

GİRİŞ VE AMAÇ

Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) çocuk yaş grubunda sık rastlanan geniş bir hastalık grubudur. Tanım olarak belirgin üropati ya da altta yatan nörolojik bir bozukluk olmaksızın; idrar tutamama, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, zayıf idrar akımı gibi alt idrar yolu semptomları ile kendini gösteren bir durumdur. İlkokul yaş grubunda çok sık gözlenmekle beraber prevelansı, yaşa ve bulunduğu bölgeye göre değişmektedir. Ülkemizde değişik bölgelerde değişik prevelans çalışmaları yapılmış olmakla beraber; ortalama prevelansı ilkokul çocuklarında %9,3 olarak saptanmıştır. AÜSD %15 oranında yıllık spontan düzelme gösterir (1).

Alt üriner sistem disfonksiyonu etiopatogenezini belirlemek için birçok alanda çalışmalar yapılmış, fakat tüm olguları açıklayabilecek tek bir neden saptanamamıştır. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber maturasyonda gecikme, davranış problemleri, tuvalet alışkanlığının oluşmaması, seyrek işeme, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları sebepleri arasında sayılabilir. Ayrıca erkek cinsiyet, aile bireylerinin sayısı, düşük sosyoekonomik düzey, 20-40 yaş arası anneye sahip olma, uyanma güçlüğü, akşam sıvı besinlerin alınması ve yorgunluk, aile bireylerinde AÜSD varlığı da etiopatogenezde önem arz eden durumlardır (2).

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan tüm hastalarda organik nedenler dışlanmalıdır. Alt üriner sistem disfonksiyonu; nokturnal enürezis, gündüz inkontinansı, gündüz ve gece inkontinansı şeklinde sınıflandırılır. Nokturnal enürezis daha çok nokturnal poliüri, uyanma güçlüğü, nokturnal detrüör hiperaktivitesi gibi sebeplere bağlanabilirken, gündüz inkontinansı ve miks tip inkontinansda nörojenik mesane, anatomik bozukluklar, idrarını tutma, detrüör hiperaktivitesi, stres inkontinans gibi sebepler gözden geçirilmelidir (2).

Yapılan çalışmalar AÜSD olan çocuklarda hiperkalsiürinin sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. İdiyopatik hiperkalsiüri, hiperkalseminin eşlik etmediği üriner kalsiyum atılımının artmış olmasını ifade eder. Yirmidört saatlik idrarda bakılan Ca atılımının 4 mg/kg/gün ya da spot idrarda Ca/kre > 0,2 olması büyük çocuklarda hiperkalsiüri olarak kabul edilir. İdiyopatik hiperkalsiüri çocuklarda %3-6 oranında görülmektedir. Hiperkalsiürinin çocuklarda yan ağrısı, hematüri, karın ağrısı, ürolitiazis, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve alt üriner sistem disfonksiyonuna neden olduğu kabul edilmektedir (3).

Hiperkalsiüri dışında hiperürükozurinin de alt üriner sistem bozukluğu semptomları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbreklerden itrah edilir. Diyetle aşırı protein alımı ve pürin metabolizma bozukluklarında ürik asitin atılımında artış görülebilir (4). Hiperürükozüri; kan ürik asit seviyesi normal iken idrarda 520 ± 145 mg/gün/1,73 m²'dan yüksek olması olarak kabul edilmektedir (5). Hiperürükozüri çocuklarda dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, kristalüri ve hematüri gibi semptomlara sebep olabilir. Ürik asit atılımı çocuklarda erişkinlerden daha fazladır. Yaş ile birlikte giderek azalır ve 2 yaş sonrasında idrar atılımı sabit seyreder (4).

Alt üriner sistem disfonksiyonu tanı ve tedavisine yardımcı olunması amacıyla semptom skorlama anketleri oluşturulmuştur. Bu şekilde hastaların semptom sıklığı ve şiddeti değerlendirilmektedir. Anket yöntemi ile elde edilen bulguların her birine puan verilerek oluşturulan bu skorlama sistemine işeme bozukluğu semptom skorlaması (İBSS) adı verilir. Bu konuda birçok çalışma ve anket yapılmış olup ülkemizden Akbal ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada İBSS'nin sensitivitesi ve spesifitesi %90 olduğu bildirilmiştir. Akbal anketi günlük tedavi yaklaşımlarında da kullanılmakta olup çocuklarda mesane disfonksiyonu tanısının konulması, sınıflandırılması, izlemi ve tedaviye yanıtı değerlendirmede oldukça fazla yarar sağlamaktadır (7).

Bu semptom skorlama sistemi dışında ilave olarak alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda radyolojik görüntülemelerde mesane duvar kalınlığının normal popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir (8, 9). Uygulanan işeme eğitim programları ile mesane duvar kalınlığının normale gelmesi beklenmektedir.

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda hiperkalsiüri insidansı daha önce çalışılmış olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış (10-12). Hiperürükozüri ile alt üriner sistem disfonksiyonu arasındaki ilişkiye yönelik çalışma bulunmamaktadır. Özellikle idiyopatik hiperürükozüri olan hastaların bazı alt üriner sistem semptomlarından yakındığı bilinmektedir. Ancak hiperkalsiüri ile AÜSD bulgularının varlığı araştırılmış olmasına rağmen, hiperürükozurinin bu bozuklukta etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışma ile alt üriner sistem disfonksiyonu olup geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda eşlik edebilecek hiperkalsiüri ve hiperürükozurinin tespit edilmesi

ve őriner disfonksiyonu olan çocukların tedavilerine ek katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Alt üriner sistem mesane ve üretra olmak üzere iki kısımdan oluşur. Mesane, üreterler aracılığı ile böbreklerden gelen idrarın işeme ihtiyacı duyulana kadar toplanmasını sağlayan bir kesedir. Detrüsör kası ve trigon bölümünden meydana gelir (13).

Boş mesanenin şekli piramide benzer. Tabanı (fundus vesicae), tepesi (apex vesicae), boynu (cerviks vesicae) ve üç yüzü vardır. Yüzlerden biri üstte (fascies superior), ikisi yanlardadır (fascies anterolateralis). Mesanenin apeksi urakus olarak bilinen embriyolojik fibröz bir band ile ekstraperitoneal yağ dokusu içinde umblikusa bağlanır. Bu fibröz band ligamentum umbilicale medianum olarak adlandırılır. Mesane tabanı kadınlarda vajen ön duvarı ve uterusla, erkeklerde rektum ile komşudur. Mesanenin üst yüzeyi peritonla kaplıdır. Peritonla kaplı olmayan alt ve yan yüzleri simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubis ile mesane ön duvarı arasında Santorini ven pleksusunu barındıran Retzius aralığı denilen fonksiyonel bir boşluk mevcuttur. Mesanenin arka duvarında boynun üstünde trigon adı verilen üçgen şekilli alan bulunmaktadır. Üreterler mesaneye trigonun üst köşelerinden girer, detrüsör kasının içinde submukozal alanda yaklaşık 1-2 cm ilerledikten sonra lümeneye açılırlar (13).

Detrüsör kası her yönden dağılan kas liflerinin yaptığı bir ağ seklindedir. Endodermal yapıda olup mesane boynuna yaklaştıkça kas lifleri birbirinden farklı üç belirgin tabakaya ayrılır. En dışta longitudinal, ortada sirküler, içte yine longitudinal lifler yer alır. Dış longitudinal lifler en dışta bulunur. Kadında tüm üretra boyunca erkekte ise prostat bezinin distal ucuna kadar sirküler ve spiral kıvrımlar yaparak ilerler. Majör istemsiz sfinkter olarak çalışır ve kontinansa etkili olurlar. Orta sirküler lifler ventralde en gelişmiş liflerdir ve mesane boynuna yapışarak sonlanırlar. İç longitudinal lifler ise mesane boynu denilen kalınlaşmış bölgeyi oluştururlar (13, 14).

Trigon mezodermden köken alıp mesanenin ağız kısmına yakın küçük üçgen şeklinde kas yapısıdır. Üretranın başlangıç kısmını saran sirküler demetlerden 0,5 cm kalınlığında bir kas meydana gelir. Bu trigonal kasa mesanenin internal sfinkteri denir. Internal sfinkter tonusu sürekli olarak üretrayı kapalı tutar ve bu kasın hareketleri tamamıyla isteğimiz dışında gerçekleşir. Dış sfinkter ise çizgili kaslardan yapılmış

olup üretranın diafragma parçasının etrafını sarar. İstemli çalışan bu kas kontinans kontrolünde birinci rolü oynar (13, 14).

Mesanein kanlanması umbilikal arter ve internal iliak arterden gelen damarlarla sağlanır. Umbilikal arterden gelen dallara süperior vezikal arter, internal iliak arterden gelenlere ise inferior vezikal arter denir. Mesane venleri internal iliak vene dökülürler. Lenfatik drenaj ise eksternal ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır (13, 14).

ALT ÜRİNER SİSTEM NÖROANATOMİSİ VE İNERVASYONU

Mesanein inervasyonu otonom ve somatik sinir sisteminin beraber görev aldığı kompleks bir sinir ağı üzerinden sağlanmaktadır. Otonom sinir sistemi medulla spinalisin sakral bölgesinden gelen (S2-S3) pelvik sinirlerle parasempatik etkinlik gösterirken; torakolomber bölgeden gelen sinir lifleri ve hipogastrik sinir ile de sempatik etkinlik gösterir. Somatik sistem ise medulla spinalisin sakral bölgeden gelen lifleri ve pudental sinir ile somatik etkinliğini gösterir (15, 16).

Somatik sinir sistemi mesane inervasyonuna hem motor hem de duyu lifleri ile katılır. Spinal kordda S2-4 seviyesindeki pudental nukleustan kaynaklanan pudental sinir eksternal sfinkteri innerve eden motor sinirdir. S2-3 segmentinden kaynaklanan pelvik sinir demeti içinde hem duyu hem motor lifler mevcuttur. Duyusal lifler parasempatik sistem etkisi altındadır ve mesane duvar gerginliğini iletirler (15, 16).

Sonuç olarak sempatik sistem detrusor relaksasyonu ve proksimal üretra kontraksiyonuna neden olarak dolun fazını, parasempatik sistem detrusor kontraksiyonu ve üretra relaksasyonuna neden olarak boşaltım fazını regüle eder (15, 16).

MESANE FİZYOLOJİSİ VE NORMAL MİKSİYON MEKANİZMASI

Mesanein dolduğu zaman boşalma işlevine işeme denir. Önce mesane duvar gerilimi eşik düzeyin üstüne çıkıncaya kadar mesane giderek dolar, ikinci basamakta artan gerimin ortaya çıkardığı işeme refleksi denilen sinirsel refleks ile mesane boşalır veya idrar yapılamazsa bile en azından idrar yapma arzusuna neden olur. İşeme otonomik bir spinal kord refleksi olmasına karşın beyin korteksi ve beyin sapı tarafından kolaylaştırılır veya baskılanır.

Detrüsör kas lifleri, aralarında düşük dirençli elektriksel bağlantılar oluşacak şekilde birbirleri ile kaynaşmışlardır. Bu nedenle detrüsör kasında yayılan bir aksiyon akımı tüm kesenin aynı zamanda kasılmasını sağlar. Detrüsör kas kasılması ile mesane içi basıncını 40-60 mm Hg' ye kadar çıkarabilir. Böylece detrüsör kasının kasılması mesanenin boşalması için esas adımdır. Detrüsör kasının düz kas hücreleri birbiri ile kaynaşarak bir hücreden diğerine elektrik akımı için düşük dirençli yollar oluşturur. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli detrüsör kası boyunca bir hücreden diğerine hızla yayılarak bir anda tüm mesanede kasılmaya neden olur (15).

Mesane dolarken birçok işeme kontraksiyonu da ek olarak belirlemektedir. İmpulslar duyuşal sinir ve pelvik sinirlerle medulla spinalisin sakral segmentlerine ve oradan da gene aynı sinirlerin sempatik lifleri ile mesaneye ulaşır. İşeme refleksi başladığı zaman "kendi kendini yineleyen" bir karakter gösterir. Yani kesenin başlangıç kontraksiyonları, reseptörleri tekrar uyararak afferent impulsların artmasına yol açar, buda refleks kontraksiyonları çoğaltır ve kendi kendini yineleyerek şiddetli hale gelir. Birkaç saniye ya da dakika sonra refleks yorgunluğu başlayarak işeme refleksinin kendini yineleyen siklusu kesilir ve kontraksiyonlar hızla azalır. Başka bir deyimle işeme tam bir siklustan ibarettir. Bu siklus basıncın gittikçe artışı, sürekli basınç ve basıncın kesedeki tonik bazal düzeye dönme aşamalarını içerir. İşeme refleksi meydana geldiği halde mesane boşalmazsa refleksin sinirsel elementleri birkaç dakika ile bir saate kadar inhibe edilmiş durumda kalır. İdrar torbası gittikçe daha fazla dolarken işeme refleksi de gittikçe kuvvetlenir. İşeme refleksi yeteri kadar kuvvetlenip mesanedeki sıvı basıncı boyun kasının tonik kontraksiyonunu yenecek güce ulaştığı zaman refleksin şiddeti son derece artar. Medulla spinalis sakral bölümüne ulaşan sinyaller gene pudental sinirler ile dış sfinktere iletilen inhibitör impulsları yaratır. Eğer bu inhibisyon beyinden gelen istemli konstriktör sinyallerden daha kuvvetli ise işeme gerçekleşir, değilse işeme refleksi daha baskın hale gelinceye kadar idrar tutulur (15).

İDRAR KONTROLÜNÜN FİZYOLOJİSİ VE BİYOLOJİK GELİŞİMİ

Alt üriner sistemin innervasyonu periferik sempatik ve parasempatik sistemin henüz tam olarak anlaşılammış kompleks ilişkisi ile sağlanır. Bu sistemler; spinal

işeme merkezi, beyin sapı, orta beyin ve serebral korteksin kontrolü altındadır. Mesane kontrolünün fizyolojik gelişimi dört evrede incelenebilir:

Birinci evre, ilk altı aylık dönemde gece ve gündüz işemeleri inhibe edilmemiş refleksler ile sağlanır. Fetus ve yenidoğan, idrarı mesane düz kasının refleks kasılmaları ile sık aralıklarla (20 kez/gün) kontrolsüz olarak boşaltır.

İkinci evre, altı-on iki aylık dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile reflekslerin mesanenin boşalmasında önemi azalmaya başlar. İşeme seyrekleşir ve idrar volümü artar.

Üçüncü evre, bir-iki yaş döneminde mesane doluşunun bilinçli olarak hissedilmesi ile işeme sayısı giderek azalır. Daha sonra işemeyi erteleyebilme yeteneği kazanılır. Bu dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile mesane kasılmalarının baskılanması artar.

Dördüncü evre, üç-beş yaş döneminde normal mesane doluş hissi ortaya çıkar. Artık işeme arzusu hem bilinçsiz, hem de istemli olarak inhibe mesane dolu olmasa da istemli olarak işeme başlatılabilir. Ortalama dördüncü yaşla birlikte çocukların büyük çoğunluğu (%85) erişkin işeme paterni geliştirir (17-19).

Normal idrar yapma sıklığı yaş gruplarına göre; 6 aydan küçüklerde günde ortalama 20 defa, 6-12 ay arasında 16 defa, 1-2 yaş arasında 12 defa, 2-4 yaş arasında 8-9 defa ve 5 yaşından büyüklerde 4-6 defadır. İdrar kontrolü ve idrar yapma sıklığı ile ilişkili olan mesanenin fonksiyonel kapasitesi ilk iki yaş için 10 ml/kg idrar miktarına eşdeğer iken, 2-10 yaş arasında $(yaş+2) \times 30$ formülü ile mililitre olarak hesaplanabilir (20).

Ortalama 4 yaş döneminde %85 çocukta erişkin tipte idrar kontrolü gelişmiş olur. Üriner kontrol gelişimi, mesane ve barsak kontrolünü de içeren ardışık bir sıralama izler. Bunlar;

- 1- Gece barsak fonksiyonunun kontrolü
- 2- Gündüz barsak fonksiyonunun kontrolü
- 3- Gündüz mesane fonksiyonunun kontrolü
- 4- Gece mesane fonksiyonunun kontrolü

Bu sıra tüm çocuklarda neredeyse sabit iken son basamak olan uykuda idrar kontrolü bireysel değişiklik gösteren ve dış etmenlerle değiştirilebilen zaman diliminin sonucunda ortaya çıkar. İdrar kontrolünün kazanılması sosyal, ailevi, çevresel,

eğitimle ilgili faktörlerden etkilenir. Gündüz idrar kontrolünün kazanılması eğitimle yakın ilişkili olmakla birlikte, gece idrar kontrolü spontan olarak gelişir. Özellikle gece mesane kontrolünün kazanılması hızlandırılmaz, fakat negatif tavırlarla geciktirilebilir (21).

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU TARİHÇESİ VE TERMİNOLOJİSİ

Tarihsel açıdan bakıldığında alt üriner sistem disfonksiyonu ile ilgili ilk bilgiler milattan önce 1550 yılına ait Eber papiruslarında rastlanır. Geçmiş dönemlerde tedavi olarak çeşitli bitkilerden ve hayvan organlarından yapılan iksirler kullanıldığı bilinmektedir. 18.yüzyılda altını ıslatan çocukların yataklarına kurutulmuş horozibiği sermek şeklinde tedaviler olduğu görülmektedir. Günümüz ilkel bazı toplumlarında kaynatılmış tavuk kursağı, beyaz kasımpatı çayı, içinde 24 saat yabani tavşan testisi bekletilmiş bir bardak kırmızı şarap ya da tavuklardan çıkarılan mide mukozasının süt içine katılarak içirilmesi şeklinde tedaviler halen daha görülebilmektedir. Bu tarz mantık dışı tedaviler yanında ilkel olmakla beraber günümüz modern tedavilerine öncül olabilecek ilkel tedavi yaklaşımları da görülmüştür. Bunlar arasında uyuyan çocuğun beline kurbağa bağlamak, şartlandırma tedavisinde kullanılan enürezis alarmınının, yatmadan önce bol tuzlu şeyler yedirmek de antidiüretiklerle tedavinin ilkel şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır (22).

Zaman içerisinde modern tıpın gelişmesi ile modern tedaviler ve bunla beraber yeni terminolojiler geliştirilmiştir. Tıbbi terminolojide öncelikli olarak enürezis terimi mesane kontrolünün kazanılması gereken yaşlarda idrar kaçırmayı tanımlamak için kullanılmıştır. Enürezis terimi, Yunanca idrar yapmak anlamına gelen “enourein” sözcüğünden gelmektedir (22, 23).

Tanım olarak alt üriner sistem disfonksiyonu; belirgin üropati ya da nöropati olmaksızın, sıkışma, idrarı tutamama, zayıf idrar akımı, kararsız akım, sık idrara çıkma ve idrar yolu infeksiyonları da dahil, alt idrar yolu semptomlarıyla kendini gösteren bir durumdur. Çocuklardaki ürolojik terimler en son International Children Continence Society (Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği) (ICCS) tarafından 2006 yılında standardize edilmiştir. ICCS tarafından önerilen ve sık olarak kullanılan işeme bozukluklarına yönelik terimlerin bazıları şunlardır:

Enüresiz (gece inkontinansı): 5 yaş üzerindeki çocuklarda istem dışı olarak uygunsuz yer ya da zamanda, mesanenin tam boşalması ile sonuçlanan idrar kaçırmadır. Altta yatan doğuştan ya da kazanılmış santral sinir sistemi defekti olmayan 5 yaşın üzerindeki çocuklarda istemsiz olarak gece uykuda altını ıslatma enürezis nokturna (EN) olarak tanımlanır (23-25). ICCS tarafından, enürezis nokturna yerine ‘enürezis’ teriminin sadece uykuda idrar kaçırmaya anlamında kullanılması ve enürezis diurna yerine ‘gündüz inkontinansı’ teriminin kullanılması önerilmiştir (26).

Primer (birincil) Enürezis: Altı aydan uzun süre gece kuru kalmanın olmaması.

Sekonder (ikincil) Enürezis: Daha önce altı ay veya daha uzun süreli gece kuruluk dönemi olduktan sonra tekrar ortaya çıkan yatak ıslatma durumuna denir.

Monosemptomatik enürezis (basit): Sadece gece altını ıslatma şikayeti olan, beraberinde başka alt üriner sistem (AÜS) bulguları ve mesane işlev bozukluğu öyküsü olmayan çocuklardaki enürezis, monosemptomatik olarak tanımlanır.

Non-monosemptomatik enürezis (komplike) : Monosemptomatik enürezise göre daha komplike bir durum olup gece altını ıslatma yanında sık idrara gitme, gündüz idrar kaçırmaya, gündüz ani sıkışma hissi, kronik kabızlık gibi işeme problemlerinin eşlik ettiği durumdur. Bu hastalarda ayrıca duraksama, ıkınma, zayıf akımlı kesik kesik işeme, tutma manevraları, tam boşaltamama hissi, işeme sonrası damlatma ve genital ağrı eşlik edebilir. Bu hastaların tedavisi monosemptomatik enürezise göre daha zor ve daha uzun sürelidir.

Üriner inkontinans: Kontrolsüz idrar kaçırmaya

Gündüz inkontinansı: Gece idrar kaçırmaması olmayan sadece gündüz idrar kaçıran çocuklar için kullanılır. Alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda gündüz idrar kaçırmaya gece idrar kaçırmadan daha fazla görülmektedir. Bunun sebebi ise AÜSD olan çocuklarda oluşan yanlış işeme alışkanlıkları, idrarını çok fazla tutma, konstipasyon ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır (26).

Fonksiyonel İnkontinans: Altta herhangi bir nörolojik ve anatomik sorunu olmayan çocuklarda anormal idrar tutma ya da idrar kaçırmaya gibi işeme bozukluğu durumlarıdır (25, 26).

Detrusor-sfinkter uyumsuzluğu (dissinerjisi): İşeme esnasında detrusor kası kasılması ile üretral kasılma arasındaki uyumsuzluktur. Normalde detrusör kasta

kasılma ile eşzamanlı üretral sfinkterde gevşeme gözlenirken bu çocuklarda eş zamanlı kasılma olur (25).

Gülme (Giggle) inkontinansı: Kıkırdama ya da gülme esnasında olan idrar kaçırma için kullanılır. Kız çocuklarda erkeklerden daha fazla gözlenir. Stres inkontinansından farkı gülme sırasında idrarın tamamı boşalır. Sıklığı %8-10 olarak bildirilmektedir (29, 30). Erişkin yaşlara kadar görülebilmekle beraber gülme inkontinansı dışında işemeleri tamamen normaldir. Nedeni tam olarak bilinmese de kolinerjik ve monoaminerjik sistem arasındaki uyumsuzluk sorumlu tutulmaktadır. Tedavide antikolinerjik ilaçlar ya da semptomimetikler kullanılabilir (25).

Tembel mesane (az etkin mesane): Tembel mesane daha çok yaşına göre mesane kapasitesi büyük ve hipotonik olan çocuklarda görülür. Bu çocuklarda mesane dolmuş hissi azdır ve işeme aralarında idrar kaçırma mevcuttur. İdrar akımı zayıf ve detrusor kasılmaları çok az olduğu için işemeyi tam olarak gerçekleştiremezler, işediklerinde de mesanelerini tam boşaltamazlar. Üroflovmetre ile incelemesinde kesik kesik işeme paterni görülür. Bu hastalara ürodinamik inceleme yapılarak kesin tanı koyulur. Bu çocuklar mesaneyi tam boşaltamadıkları için rezidüel idrar kalmasıyla idrar yolu enfeksiyonları sık görülür. Tanıya kabızlık sık eşlik eder. Tedavide davranış tedavisi (çift işeme, saatli işeme) önerilmektedir. Bazı olgularda ise tedavide temiz aralıklı kataterizasyon gerekir (25).

Stres inkontinansı: Adolesan dönemde daha sık olan egzersiz ya da aktivite sırasında intraabdominal basıncın artmasına bağlı az miktarda idrar kaçırmadır. Bu çocuklarda, aktiviteden önce mesanenin boşalması sağlanmalıdır. Nörolojik problemi olmayan çocuklarda çok nadirdir (27).

İşeme sonrası damlatma: Normal çocuklarda da olabilmekle beraber daha çok şişman kız çocuklarında görülen, vajinanın alt kısmında idrar birikmesi sebebiyle gelişen durumdur. İşeme bittikten sonra çocuğun ayağa kalkmasıyla idrar damlatılır. İşeme pozisyonuyla ilgili olup, tuvalete dik oturma, bacakların iyice açılmasıyla önlenabilir (26, 27).

Aşırı aktif mesane: Mesanenin dolma fazında inhibe olmamış detrusor kontraksiyonlarına bağlı olarak tekrarlayan hafif karakterde idrar kaçırma, çamaşırını ıslatma mevcuttur. Semptomlar inhibe edilemeyen detrusör kontraksiyonlarının oluşturduğu mesane içi basınç artışlarına karşılık, pelvik tabanın istemli kasılmaları

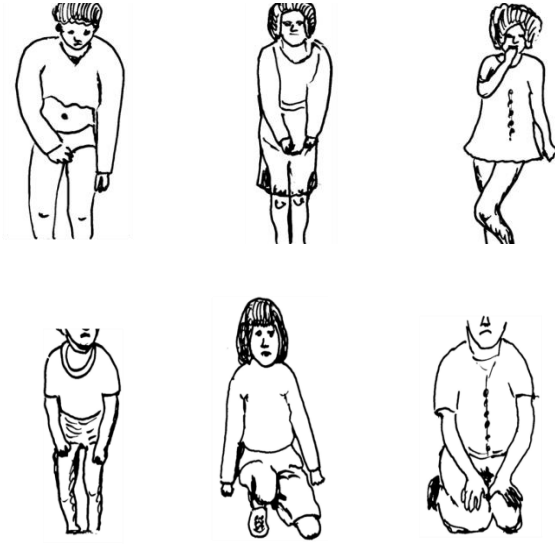
sonucunda oluşur. Çocuklarda en sık görülen işeme bozukluğudur. 5-15 yaşlarında sık görülür. Bu hastalar gündüz idrar kaçırma, sıkışma (urgency), az miktarda sık sık işeme, kabızlık ve idrar yolu infeksiyonu ile başvururlar, tutma manevraları (idrarı tutmaya çalışırken bacakların çaprazlanması ve hafif öne eğilme ile karakterize özel hareket (Vincent sign) (31)) (şekil 1) ile kendini gösterir. Tedavide mesane eğitimi önemlidir. Detrüsör aktivitesini azaltmak için antikolinergik tedavi önerilmektedir (25).

Urge sendromu (acil sıkışma): Mesanenin erken dolum fazında instabil detrüsör kontraksiyonları nedeni ile sıkışma hissinin olmasıdır. Mesane basıncı detrüsör kas kontraksiyonları ile doğru orantılı artış gösterir bu da hastalığın şiddetini belirler. Beraberinde idrar yolu infeksiyonu, vezikoureteral reflü, konstipasyon ve davranış problemleri eşlik edebilir. Tedavide mesane eğitimi özellikle saatli işeme ve olumlu geri bildirim çok önemlidir. Detrusor aktivitesini azaltmak için antikolinergik tedavi verilebilir (25).

Disfonksiyonel işeme: Nörolojik ve anatomik bir bozukluk olmadığı halde işeme sırasında pelvik taban kaslarının ve üriner sfinkterin tam gevşeyememesine bağlı oluşur (27). Bu hastalarda depolama fazı normal olup boşaltım fazındaki bozukluktan kaynaklanır. İşeme sırasında pelvik taban kasları yeterince gevşeyemez buna karşılık çocuk karın ön duvar kaslarını kullanarak detrüsör basıncını arttırmaya çalışır. İdrar akım süresi uzayarak, akım hızı artar, rezidüel idrarın kalmasıyla idrar yolu enfeksiyonu riskinde artış olur. Tuvalet eğitimi dönemindeki uygulama hataları işeme bozukluğunu ortaya çıkarır.

Hinmann Sendromu (Non-nörojenik nörojen mesane): Hinmann sendromu terimi çocukluk döneminde başlayan, nörolojik bozukluğa bağlı olmayan, kazanılmış işeme fonksiyon bozukluğu için kullanılmaktadır. Bozukluk işeme sırasında detrüsör ve eksternal sfinkterin uyumlu çalışmaması ile ortaya çıkar. Hastalarda nörojenik bulgu olmadığı halde nörojenik mesane semptomları görülür. Erkeklerde sıktır. Düzenli işeme ve bazı durumlarda temiz aralıklı kataterizasyon (TAK) uygulaması ile tedavi edilebilir.

Ochoa sendromu: Urofasial sendrom olarak tanımlanan, gülümsediklerinde ağlıyormuş gibi görünen özel bir yüz şekilleri vardır. Klinik hinmann sendromuna benzer. Bu hastalar da düzenli işeme ve bazı durumlarda TAK uygulaması ile tedavi edilebilirler.



Şekil 1: Alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda idrar tutma manevraları (1)

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

Alt üriner sistem disfonksiyonu hem ilkel hem de gelişmiş toplumlarda çocukluk çağının en önemli hastalık gruplarından. Toplumların gelişmişlik düzeyi, aile içi çocuk sayısı, beslenme durumu gibi sebeplere bağlı sıklığının değiştiği düşünülmektedir (1).

Yüksel ve arkadaşlarının (1) yaptığı geniş çaplı epidemiyolojik çalışmada; 3892 çocuk incelenmiş ve alt üriner sistem disfonksiyonu prevalansı %9,3 olarak saptanmış. Hastalığın ilkokul yaş döneminde sık görüldüğü ve yıllık %15 spontan düzelme olduğu tahmin edilmektedir. Bazı kaynaklarda görülme sıklığı dokuz yaşına kadar erkeklerde daha fazla olup, dokuz yaş sonrasında her iki cinsiyette de eşit olduğu belirtilmiş olmakla beraber; çoğu kaynaklar tüm zamanlarda cinsiyetler arasında farklılık olmadığı yönündedir (22).

Enürezis için epidemiyolojide genetik yatkınlık önemli bir faktör olarak karsımıza çıkar. Bu sorunu anne ve babadan birisi yaşamışsa çocuklarda görülme olasılığı %45, her ikisi de yaşamışsa risk oranı %75'tir. Alt üriner sistem disfonksiyonu, monozigot ikiz erkeklerde %70, kızlarda %65 oranı ile benzerlik gösterirken; dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde %31, kızlarda %44' dür (22).

Ergüven ve ark.'nın (32) yaptığı çalışmada primer enürezisli çocukların ailelerinde %90 oranında AÜSD öyküsü bulunurken kontrol grubunda bu oran sadece %7,5 olarak saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada AÜSD prevalansına etki eden faktörler arasında etnik kökene dikkat çekilmiştir. İsrail'li araştırmacılar tarafından AÜSD prevalansının aynı bölgede yaşayan Arap ve Avrupa kökenli çocuklara göre Askenazi Yahudilerin de daha düşük olduğu bildirilmiş ve benzer şekilde Jamaika' da hem beyaz ırk hem de siyah ırktan çocuklarda üriner disfonksiyon prevalansı Jamaika yerlilerinden daha düşük bulunmuştur (33, 34).

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Alt üriner sistem disfonksiyonu etiopatogenezinde çok büyük oranda non-organik nedenler olmakla beraber az bir kısmında organik nedenler saptanabilmektedir. Organik nedenler arasında konstipasyon, diyabetes mellitus, diyabetes insipidus, ektojik üreter, hiperkalsiüri, nörojenik mesane, obstrüktif üropati, hipertrofik adenoidlere bağlı uyku apneleri, üriner enfeksiyon gibi sebepler ve non-organik nedenler arasında genetik, uyku bozuklukları, antidiüretik hormon (ADH) bioritm bozukluğu, diyet, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve psikojenik faktörler sayılabilir (2).

Genetik Faktörler :

Alt üriner sistem disfonksiyonu etiopatogenezinde genetik etkilenimin en önemli faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Daha çok otozomal dominant geçiş gösterir.

Ailesel geçişi iki nesil süresince gösterilmiş 11 aile üzerinde genomik DNA belirleyicileri kullanılarak yapılan incelemede 5 ailede 13 numaralı kromozomun q13 veq14.2 bölgesinde lokalize bir genin ilişkisi olduğu saptanmıştır (35).

Bakwin ve ark. (36) 1971 yılında ikiz çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada, enürezisin monozigotik ikizlerde %68, dizigotik ikizlerde %36 gibi yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalar 8, 12,13. kromozomlar üzerine yoğunlaşmıştır (37).

Ürodinamik Faktörler:

Alt üriner sistem disfonksiyonu etiolojisinde mesanenin rolünü araştırmak için çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu alışma sonuçlarına göre fonksiyonel mesane kapasitesinin düşük olması, gece üretilen fazla miktarda idrar ve mesane kaslarının düzensiz kasılması üriner disfonksiyona neden olmaktadır. Bu olguların büyük çoğunluğunda gece mesane kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli hastalarda yapılan ürodinamik incelemeler %30 oranında mesanede detrüör instabilitesi olduğunu doğrulamaktadır (38). Yine yapılan üriner ultrasonografi (USG) sonuçlarında mesane duvar kalınlığında artma olduğu saptanmıştır (39).

Uyku-Uyanma Bozuklukları:

Alt üriner sistem disfonksiyonu ailelerine göre daha çok uyuyan ve gece uykudan zor uyandırılabilen çocuklarda daha fazla olmaktadır. Bu sebepler uyku evreleri ile üriner disfonksiyon arasında ilişki olup olmadığı sık araştırılan bir konudur. Uykunun derinliğinin bazı enüretik çocuklarda bir faktör olabileceği düşünölmüşse de, son yıllarda yapılan kontrollü çalışmalarda enüretik çocukların sağlıklı çocuklara göre uykularının daha derin olmadığı ve gerçekte altını ıslatma olayının hafif uyku sırasında veya uyanırken ortaya çıktığı gösterilmiştir (40).

Çocuklarda altını ıslatma atakların genellikle non-REM (Rapid Eye Movements) fazından uyanırken (genellikle dördüncü dönem) olduğu, en az REM fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir (41).

Maturasyonda gecikme:

Merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı olarak, normal inhibitör kontrol mekanizmasının geç gelişmesidir. Alt üriner sistem disfonksiyonu oluşturmasına yönelik kesin bulgular olmamakla beraber ilişkili olduğu düşünölmektedir (42).

Psikososyal faktörler:

Psikolojik bozukluklar AÜSD'de oldukça nadirdir. Ancak emosyonel bozukluklar üriner disfonksiyonu olan çocuklarda genel popölyasyondan biraz daha fazladır. Hallegren ve arkadaşlarının (42) 1957'de yaptığı bir çalışmada hastaneye başvuran üriner disfonksiyonlu çocuklarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, bu hasta grubunda psikolojik bozukluk insidansı yüksek bulunmuştur.

Tuvalet eğitimi:

Alt üriner sistem disfonksiyonu hastalarında tuvalet eğitimi önemli yer tutmaktadır. Tuvalet eğitiminin başlatıldığı yaş, uygun işeme ve kontinans için verilen desteğin kalitesi, uygun olmayan eliminasyon için verilen cezanın niteliği doğru nitelikte olmalıdır. Tuvalet eğitimi çok erken başlatılan çocuklarda mesane kontrolünün diğer çocuklara oranla geciktiği gösterilmiştir (42, 43). Sosyal ödüllerin özellikle iki yaşın üzerindeki çocuklarda bu süreci hızlandırdığı bildirilmiştir. Hafif düzeyde eleştirilerin yararı olabilir ama aşırı sertlikler istenmeyen etkiler doğurabilir. Uzmanlar, erken yaşta ve sert bir yaklaşımla tuvalet eğitimi vermenin zararlı olduğu konusunda birleşmektedirler (43).

Beslenme Alışkanlığı:

Besleme alışkanlığı üzerine birçok çalışmalar yapılmış olup üriner disfonksiyon ile beslenme arasında olası ilişki olabileceği düşünülmüştür. Beslenme alışkanlığında değişiklik yapılarak alt üriner sistem disfonksiyonunda düzelme sağlanabileceğine yönelik sonuçlar elde edilmişse de ilişkisi tam kesinlik kazanmamıştır (44).

ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLU HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öykü

Çocukluk çağıında alt üriner sistem disfonksiyonu tanısı için ayrıntılı alınmış bir öykü ve dikkatli bir sistemik fizik muayene gereklidir. Öyküde çocuğun altını ıslatma epizotları, tuvalet eğitimine başlama yaşı, gece-gündüz ıslatma sıklığı, acil sıkışma hissi, bacaklarda çaprazlama, koşarak tuvalete gitme, kabızlık öyküsü, enkoprezis olup olmadığı, işeme bozukluğunun sonradan mı başladığı (sekonder) yoksa tuvalet eğitimi tamamlandığından beri devamlı mı olduğu (primer), günlük sıvı tüketme miktarı vb. ayrıntılı sorgulanmalıdır. Mümkün olduğunca çocukta aile ile beraber görüşmeye dahil edilmelidir. Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu olup olmadığı öğrenilmelidir. Çocuğun doğumdan itibaren gelişim aşamaları sorgulanmalı, ailede enurezis ya da inkontinans öyküsü, ailenin sosyoekonomik düzeyi, aile içi iletişim araştırılmalıdır. Bu hastalara işeme takvimi tutulması ile işeme sıklığının ve miktarının değerlendirilmesi yararlıdır. Ayrıca geçirilmiş enfeksiyonlar, nörolojik hastalıklar, ilaç kullanımı, ailevi hastalıklar

(epilepsi, diabetes mellitus), geçirilmiş ameliyatlar, enkoprezis, horlama ve apne ataklarının varlığı sorgulanır (27, 45).

Fizik Muayene

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan her çocuğa ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastaların vital bulgularına bakılmalı; boy ve kilo çizelgeleri incelenmelidir. Muayenede batin, genital sistem, perine, anüs, sırtın alt kısmı ve alt ekstremitenin nörolojik değerlendirmesi yapıp L1 ve S3-S4 duyu ve motor fonksiyonlarına bakılmalıdır. Nörolojik problemler açısından her hastada sakral bölge ayrıntılı değerlendirilip olası kılınma artışı, sakral gamze ve cilt renginde değişiklik olup olmadığı kontrol edilmelidir. Kabızlık şüphesi olan hastalar rektal tuşe ile değerlendirilmelidir. Genital muayenede; kız çocuklarda vulvit, vajinit, anormal genitaler, labial yapışıklık, erkek çocuklarda ise fimozis, epispadias ve hipospadias bakılmalı, çocuğun işemesi gözlenmelidir (46). Hastalar karında ele gelen kitle, üretral meatusun yerleşimi, glob vezikale, sakral gamze, sakral bölgede lipom, sakral bölgede kılınma artışı, yürüyüş bozukluğu, düşük ayak açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar Değerlendirmesi:

Alt üriner disfonksiyonu olan tüm çocuklardan tam idrar tetkiki değerlendirilmeli, idrar dansitesi bakılmalı, glikozüri dışlanmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonunu düşündüren öykü veya idrar tetkiki mevcutsa idrar kültürü istenmelidir. Hastanın ayrıntılı anamnez ve fizik muayenesi yapıp klinik durumuna göre kronik böbrek yetmezliğini dışlamak için serum üre, kreatinini, diabetes mellitusu dışlamak için serum glukozunu ve serum elektrolitlerini görmek gereklidir.

Görüntüleme Yöntemleri:

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda lumbosakral grafi çekilerek spinal defektlerin varlığı araştırılır şüpheli bulgu var ise spinal manyetik rezonans (MR) çekilmelidir. Üriner ultrasonografi (USG) yapılarak mesane kapasitesi, duvar kalınlığı (<4 mm), trabekülasyonu ve rezidüel idrar miktarının(>20 ml) varlığı gösterilebilir. Obstrüktif üropati, ureterosel ve mesane duvarı kalınlığının görüntülenmesi için işeme öncesi ve sonrasında böbrek ve mesane ultrasonu

yapılmalıdır. İşeme eğitimi ve farmakolojik tedaviye dirençli vakalarda ürodinami yapılabilir (27, 47).

İşeme Bozukluğu Semptom Skorlaması (İBSS):

Alt üriner sistem disfonksiyonu tanı ve tedavisine yardımcı olunması amacıyla semptom skorlama anketleri oluşturulmuştur. Bu şekilde hastaların semptom sıklığı ve şiddeti değerlendirilmektedir. Bu konuda birçok çalışma ve anket yapılmış olup Akbal ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada İBSS'nun sensitivitesi ve spesifitesi %90 olduğu bildirilmiştir. Akbal anketi günlük tedavi yaklaşımlarında da kullanılmakta olup çocuklarda mesane disfonksiyonu tanısının konulması, sınıflandırılması, izlemi ve tedaviye yanıtı değerlendirmede oldukça fazla yarar sağlamaktadır. Bu skorlama sisteminin Doğan ve ark. (48) tarafından geçerliliği kanıtlanmıştır. AÜSD ile ilgili çalışmalarda, Akbal ve ark. (7) kullandığı semptom skorunun Türkçe olması nedeni ile kullanım kolaylığı yaratmaktadır. Bundan farklı olarak Afshar (49) ve Nelson (50) ve ark. yaptığı benzer semptom skorları da günümüzde kullanılan yöntemlerdir. Yüksel ve ark. (1) çalışmalarında kullandıkları Akbal ve ark (7) kurguladıkları semptom skorundaki 11. soruya daha iyi anlaşılması için vücut şekilleri görüntülerini eklemiştirler. Bu skorlama sisteminde 9 ve üzeri puan alan çocuklarda AÜSD' den bahsedilebilir. Böyle bir tanımlamada ürodinami, üroflowmetri gibi daha invazif tekniklere gerek kalmaz. Bu nedenle bu yöntem çocuklarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

AÜSD Tedavi Yaklaşımları:

AÜSD olan hastalarda tedavi yaklaşımında çocuğa baskı yapılmaması, çocuğun tedaviye istekli olana kadar beklenmesi önerilmektedir. Ebeveynlere çocuklar üzerinde baskı kurulmaması, suçluluk hissi oluşturulmaması konusunda danışmanlık verilmesi önemlidir. Altta olabilecek ek hastalıklar anatomik bozukluklar varsa onlara yönelik tedavileri düzenlenmelidir. Uyumlu hastalarda hastaya uyumlu olmayan hastalarda ebeveynlere işeme eğitimleri ve davranış eğitimi verilmelidir. Aylık işeme defteri ile üriner disfonksiyonun gerileme süreci takip edilmelidir. Davranış tedavisi başarısız olduğunda uyumlu hastalarda öncelikle alarm tedavisine geçilmeli yine fayda görülmemesi durumunda desmopressin, oksibutinin, tolterodin gibi ilaç tedavileri başlanır. Tüm tedaviye dirençli vakalarda alternatif tedaviler, çocuk psikiyatri takibi planlanmalıdır.

İşeme Bozuklukları Semptom skoru (İBSS)

1. Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyor mu ?	Hayır Kaçırmaz 0	Bazen 1	Günde 1-2 kez 3	Her zaman 5
2. Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyorsa ne şiddette idrar kaçırıyor ?	Damla-damla 1	Sadece külot ıslak 3	Pantolon tamamen ıslak 5	
3. Çocuğunuz gece idrar kaçırıyor mu ?	Hayır Kaçırmaz 0	Haftada 1-2 gece 1	Haftada 3-5 gece 3	Haftada 6-7 gece 5
4. Çocuğunuz gece idrar kaçırıyorsa ne şiddette idrar kaçırıyor ?	Çamaşırı veya Pijaması ıslanır 1		Yatak ıslanır 4	
5. Çocuğunuz günde kaç kere tuvalete çış yapmaya gider?	7 den az 0		7 den fazla 1	
6. Çocuğunuz işerken ıslanır mı ?	Hayır 0		Evet 4	
7. Çocuğunuz işerken ağrısı olduğunu söyler mi ?	Hayır 0		Evet 1	
8. Çocuğunuz işerken bir başlayıp bir durarak çışını yapar mı?	Hayır 0		Evet 2	
9. Çocuğunuz çipi bitince tekrar tuvalete gidip çışını yapar mı?	Hayır 0		Evet 2	
10. Çocuğunuz aniden çışının geldiğini söyleyip hızla tuvalete koşuyor mu?	Hayır 0		Evet 1	
11. Çocuğunuz oyun sırasında bir kenara diz üstü çöküp idrarını tutmaya çalışıyor mu?*	Hayır 0		Evet 2	
12. Çocuğunuz çipi geldiğinde tuvalete yetişemeden çışını altına kaçırıyor mu?	Hayır 0		Evet 2	
13. Çocuğunuzun kabızlığı var mı?	Hayır 0		Evet 1	
HAYAT KALİTESİ				
Çocuğunuzda yukarıda sayılan şikayetlerden bir veya birkaçı varsa bu aile, okul ve sosyal yaşantısını ne kadar etkiliyor?	Hayır Etkilemiyor 0	Evet az etkiliyor 1	Evet etkiliyor 2	Evet ciddi etkiliyor 3

(* :11. soru için alttaki resimlere bakınız ve çocuğunuzda gözlemlediğiniz tutma manevrasını işaretleyiniz)



Şekil 2: İşeme bozuklukları semptom skorlaması (1, 7)

3- HİPERKALSİÜRİ

3.1-ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONLU ÇOCUKLARDA HİPERKALSİÜRİ

Hiperkalsiüri serum kalsiyum seviyesi normal iken idrar kalsiyum atılımının artması olarak tanımlanabilir. İlk olarak Albright ve arkadaşları tarafından tekrarlayan böbrek taşı hastalarda serum kalsiyum seviyesi normal iken idrar kalsiyum atılımının artmış olduğu farkedilerek tanımlanmıştır (51). Hiperkalsiüri tanısında altın standart 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum atılımının 4mg/kg/gün üzerinde olması kabul edilmiştir. Fakat çocuklarda yirmi dört saatlik idrar toplanması zor olacağı için, genellikle spot idrarda kalsiyum ve kreatin oranları (UCa/Cr) tanıda kullanılmaktadır. Spot idrarda yaşa göre değişkenlik göstermekle beraber 1-18 yaş aralığında Ca/Kre oranı $>0,2$ hiperkalsiüri olarak kabul edilmiştir. Çalışmalar her iki yöntemin sonuçlarının uyumlu olduğunu göstermiştir (3, 52).

İdrar ile kalsiyum atılımı farklı populasyonlara, farklı yaşlara göre değişkenlik gösterir. Genetik faktörler, diyet, iklim, tüketilen suyun mineral içeriğinin idrar kalsiyumunu neden ve nasıl etkilediği tartışmalı bir konudur. Fakat 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, spot idrarda kalsiyum/kreatin oranına göre daha çok etkilenmektedir (52).

Hiperkalsiüri erkek çocuklarda daha sıklıkla görüldüğü düşünülmektedir fakat Sivas'da ve Ankara'da yapılan çalışmalarda cinsiyet ile ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir (53, 54).

Yapılan çalışmalar hiperkalsiüri sıklığının ırklara, ülkelere ve hatta aynı ülkedeki farklı yerleşim birimlerine göre değiştiği tespit edilmiştir. Beyaz ırka göre siyah ırkta daha sıklıkla görülmektedir (55). Farklı ülkelerde yapılan farklı çalışmalarda da hiperkalsiüri sıklığı farklı oranlarda tespit edilmiş. Örneğin Japonya'da yapılan bir çalışmada %0.6 (56), İran'da yapılan çalışma da %12.8 (57), Arjantin'de yapılan çalışma da ise %12.7 (58) gibi farklı sonuçlar görülmektedir. Ülkemizde ise Aydın'da yapılan bir çalışmada %9,6 (59), Manisa'da yapılan bir çalışmada %4.2, Antalya'da yapılan farklı bir çalışmada ise %7 olarak bulunmuştur (58).

Yapılan çalışmalar hiperkalsiüri oluşumunda beslenme alışkanlığının büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Sodyumdan fakir ve potasyumdan zengin

beslenme ile idrar kalsiyum atılımı azalır. Diyetle protein alımının artırılmasıyla idrarda kalsiyum atılımı artar. Yaklaşık olarak her 2,3 gr (1 mmol) sodyum alımı ile günlük yaklaşık 40 mg (100 mmol) kalsiyum atılımı gerçekleşir. Diyetle protein alımı sonucu net asit atılımı ve üriner kalsiyum atılımı artar (60).

Hiperkalsiüri Etiyolojisi:

Hiperkalsiüri primer (idiopatik) nedenlerle olabileceği gib başka hastalıklara sekonderde ortaya çıkabilir. İdiopatik hiperkalsiüride klinik olarak, laboratuvar ve radyolojik incelemelerle olası sebep bulunamaz. Sekonder hiperkalsiüride ise hastada eşlik eden ve hiperkalsiüriye sebep olan başka bir patolojik durum söz konusudur. Hiperkalsiürili bir çocuk değerlendirilirken mutlaka sekonder nedenler dışlanmalıdır. Eğer neden olacak ikincil bir durum yoksa o zaman idiopatik hiperkalsiüriden bahsedilir ve çocuk yaş grubunda çoğunlukla idiopatiktir (60). Sekonder hiperkalsiüri nedenleri; renal defekte bağlı oluşan hiperkalsiüri (Bartter sendromu, glikojen depo hastalığı tip 1, herediter hipofosfatemi, trizinomi tip 1, denta hastalığı, wilson hastalığı vb.), intestinal emilim defektine bağlı hiperkalsiüri (down sendromu, konjenital laktaz eksikliği, glukoz/galaktoz eksikliği vb.), kemik yıkımına bağlı hiperkalsiüri (infantil hipofosfatazya, McCune-Albright sendromu, MEN 1 sendromu) ve diğer nedenler (kistik fibrozis, beta talasemi, fenilketonuri vb.) şeklinde dört ana kategoride incelenmiştir (61).

İdiopatik hiperkalsiüri semptomatik ve asemptomatik olarak iki sınıfta incelenebilir. Çoğunlukla asemptomatik tip hiperkalsiüri görülür ve tesadüfen saptanırlar. İdiopatik hiperkalsiüride bir kısım hastada familial geçiş olup otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir (61).

İdiopatik hiperkalsiüri renal hiperkalsiüri ve absorbtif hiperkalsiüri ve rezorbtif olarak üç grupta incelenebilir.

Absorbtif hiperkalsiüride kalsiyumun barsaklardan emilimin artması söz konusudur. Hastalar normokalsemiktir. Hastaların kan kalsiyum düzeyleri, paratiroid hormon düzeyleri ve kemik mineral dansiteleri normaldir. Özellikle postprandial hiperkalsiüri gelişir. Kalsiyumun barsaklardan emiliminin artması sonucunda dolaşımdaki kalsiyum oranı yükselir, böbrek yoluyla atılan kalsiyum miktarı artar sonuçta paratiroid hormon fonksiyonu baskılanır. PTH düzeyinin azalması sonucunda da renal kalsiyum atılımı artar. Böylece intestinal emilim artması nedeniyle artan

kalsiyum düzeyi renal atılımın sağlanmasıyla tekrar dengeye girer.(13, 60) Absorbtif hiperkalsiürinin 3 tipi mevcuttur. Tip I'de esas olarak kalsiyumun intestinal absorpsiyonunda artış vardır. Diyetten bağımsız olarak idrar kalsiyum atılımı fazladır. Tip II'de kalsiyumun absorpsiyonu diyete bağlı olarak değişir. Tip III'de ise renal fosfat kaybı sonucu oluşan hipofosfatemi nedeniyle kalsitriol fazla üretilir ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu artar (62).

Renal hiperkalsiüride problem kalsiyumun böbreklerden transportundadır.

Hiperkalsiüride Klinik Belirti ve Bulgular:

Hiperkalsiüride hastaların birçoğunda belirti ve bulgu saptanmaz. Hastalar çoğunlukla asemptomatik olup tesadüfen fark edilirler. Klinik bulgu veren az orandaki kişilerde ise hematüri, dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, izole veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, gece ve/veya gündüz idrar kaçırma, üriner sistem taşı gibi bulgu ve semptomlar ile karşımıza çıkabilir (63).

HİPERÜRİKOZÜRİ

ÜRİK ASİT METABOLİZMASI

İnsanlarda ürik asit nükleer materyalin yıkımı sonucu ortaya çıkan adenzin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Purin nükleotidleri, nükleotidleri oluşturan bileşenlerin sırasıyla ayrılması sonucu yıkılır. Besinsel nükleik asit katabolizmasından elde edilen pürinler direkt olarak ürik aside dönüşürler. Sonuçta idrarda ürik asit olarak ekskrete edilen pürinlerin ana kütlesi, endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Ürik asitin günlük sentez hızı yaklaşık 400 mg olup, diyetel kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. İnsanlarda vücuttan uzaklaştırılan ürik asitin % 75'i idrar ile atılıma uğrar; kalanın büyük kısmı bakteriyel enzimler tarafından allantoin ve diğer bileşiklere yıkılıp gastrointestinal kanala sekrete olur. Ürik asitin kimyasal mikroçevresine bağlı olarak çok güçlü antioksidan veya pro oksidan özellik gösterebildiği bilinmektedir (64). Birçok memelide karaciğerde ürik asiti allantoina çeviren urat oksidaz (ürrikaz) enziminin varlığı sebebiyle ürik asit düzeyleri düşüktür. İnsanda ise bu enzim mutasyona uğramıştır. Bu nedenle insanlarda serum ürik asit seviyeleri daha yüksektir (65). Ürik asitin %98'i plazmada sodyum urat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerüler filtrasyona tabidir, %5' ten azı ise

proteine bağılıdır (66). Ürik asit zayıf asittir ve ekstrasellüler ortamda sodyum ürat şeklinde dağılmıştır. Birey için ürat konsantrasyonu pürin metabolizması (hem endojen hem eksojen) ile renal klirensin etkinliği kombine edilerek belirlenir. Pürin metabolizması günlük besinle olduğu kadar genetik faktörlerin hücre işlevini düzenlemesi ile de ilişkilidir. Ürik asit sulu ortamda çok az çözünür ve sürekli yüksek serum düzeylerinde bulunması yumuşak dokuda ürat kristalleri şeklinde depolanmasına yol açar (67). Pürinlerin katabolizması ürik asit oluşumuna yol açan ortak bir yoldan gerçekleşir. Nükleazlar nükleotidleri nükleik asitlerden ayırır ve bunlar nükleotidazlar tarafından tekrar metabolize edilir. Adenin nükleotidlerinin metabolizması inozin monofosfat ve adenozin üzerinden inozine çevrilmesini kapsar. Adenozinin inozine deaminasyonu adenozin deaminaz tarafından kontrol edilir. Hipoksantin ve ksantine ve ksantin ürik aside çevrilmesi her aşamada ksantin oksidaz tarafından kontrol edilir (68).

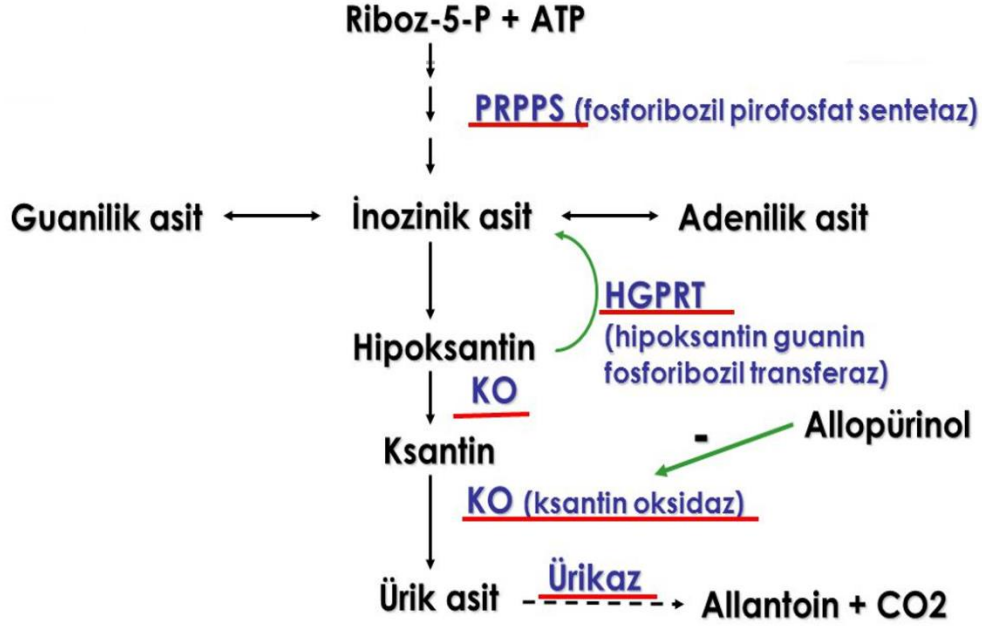
Ürik asit insanda ürikaz enzimi bulunmadığından katabolik döngünün son ürünü olarak kalır. Daha önceleri biyolojik olarak inert bir madde olarak bilirse de sonradan insan için yararlı veya zararlı birçok özelliğ olduğu saptanmıştır (69). Ürik asidin önemli faydalarından biri antioksidan olarak davranabilmesi ve belki de plazmadaki en önemli antioksidanlardan biri olmasıdır. Ürik asidin kanda çözünen formu olan ürat; hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve nitrik oksit deriveleri ile reaksiyona girerek onların toksik etkilerini nötralize eder (70). Ürik asit vasküler endotelde belirgin antioksidan etkisi olan süperoksit dismutaz enziminin degradasyon ve deaktivasyonunu inhibe eder (71). Ürik asidin bu faydaları ürik asidin kardiyovasküler hastalıkta kompensatuar mekanizma ile oksidatif stres nedeniyle yükseldiği hipotezini doğrulamıştır (72, 73). Ancak bu hipotez hiperürisemi ve kardiyovasküler olay insidansındaki artışı savunan hipotez ile tamamen zıttır. Ayrıca ekstrasellüler sıvıda antioksidan etkiye sahip ürik asit hücre içine girdiğinde çoğu deneysel çalışmada gösterilmiş zararlı etkilere sahiptir (74). Ürik asit spesifik anyon transporterları ile vasküler düz kas hücrelerine girerek intrasellüler protein kinazları ve nükleer transkripsiyon faktörlerini (nükleer factor kappa-B (NF-KB) ve aktivatör protein 1 (AP-1)) proliferatif ve proinflamatuvar tipte aktive eder. Kan damarlarının vasküler düz kas hücreleri büyüme faktörleri (platelet derived growth factor), vazokonstriktif maddeler (anjiotensin 2 (AT2) ve tromboksan A2 (TXA2)), sitokinler ve

proinflatuar moleküller (c-reaktif protein (CRP) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)) salgılar (75, 76). Ayrıca ürik asit endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonunu ve NO salınımını inhibe ederek endotel disfonksiyonuna yol açar (77). Sağlıklı gönüllülerin ön kollarından yapılan ürik asit infüzyonu bozulmuş asetilkolin induced vazodilatasyon ve bozulmuş NO salınımına neden olmuştur. Aynı zamanda ürik asit trombosit adezyon ve agregasyonunu tetikleyerek vasküler tromboz oluşumunu desteklemektedir (78).

İnsanlarda değişik nedenlerle serum ürik asit düzeyinde yükselmeler olabilir. Hiperürisemi genel olarak serum veya plazma ürik asit konsantrasyonlarının erkeklerde 7.0 mg/dL'den, kadınlarda 6.0 mg/dL'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Asemptomatik hiperürisemik olgular, hiperürükürinin uzun dönemde renal bir hastalığın gelişim riski nedeniyle izlenmelidir (64). Hiperürisemi kalıtmış metabolik bozukluklar, artmış pürin sentezi gibi primer nedenler yanında birçok sekonder duruma da bağlı oluşabilir. Bunlar; diet ile aşırı pürin alımı, malignite, psöriyazis, sitotoksik ilaç etkileri, doku hipoksisi, alkol, kronik renal yetmezlik, kurşun zehirlenmesi, tiyazid diüretik kullanımı vb. gibi birçok nedene bağlanabilir. Hiperürisemi pürin metabolizması ile ilgili yollarda yer alan enzimatik kusurlara bağlı da oluşabilir. Lesch-Nyhan sendromu, hipoksantin pürin kurtarma yolunun majör enzimi olan guanin fosforibozil transferazın (HGPRT) komple yokluğu ile tanımlanan bir sendromdur (64).

Yapılan çalışmalar hiperüriseminin birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu yönünde kanaat sunmaktadır. Yüksek ürik asit seviyeleri gut, böbrek taşı, hipertansiyon, viseral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi, böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (79)

Pürin Metabolizması



Şekil 3: Pürin metabolizma şeması

ÇOCUKLARDA HİPERÜRİKOZÜRİ

Çocuklarda hiperürükozüri; kan ürik asit seviyesi normal iken idrarda 520 ± 145 mg/gün/1,73 m²'dan yüksek olması olarak kabul edilmektedir (5). Daha çok pürin metabolizma bozukluklarında ve diyetle fazla protein alınması durumlarında görülmektedir (80).

Ürik asit atılımı çocuklarda erişkinlerden daha fazla olmaktadır. En yüksek ürik asit atılımı yeni doğanlarda görülür ve yaş büyüdükçe giderek azalır (4, 101) (Tablo 1). Matos ve arkadaşları (81) spot idrar ürik asit/kreatinin oranlarının yaşa bağlı olarak bebeklikte yüksek olduğunu ve çocuk büyüdükçe düştüğünü göstermişlerdir. Glomerüler filtrasyon hızı ayarlandığında, ürik asit atılımı göreceli olarak 2 yaşından sonra sabit kabul edilir. Ürik asidin idrardaki çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Düşük idrar pH'sı (<6,0) ürik asit taşı oluşumu için başlıca risk faktörüdür. Tüm renal taşların % 10-15 ini ürik asit taşları oluşturmaktadır (4).

Tablo 1: Çocuklarda yaş dağılımına göre 24 saatlik idrar atılım çizelgesi (5, 6)

	Yaş	Atılım
Kalsiyum	Tüm yaşlarda	< 0,1 mmol/kg/24 saat
		< 4 mg/kg/24 saat
Oksalat	Tüm yaşlarda	< 0,5 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		< 0,45 mg/17,3 m ² / 24 saat
Sistin	< 10 yaş	< 55 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		< 13 mg/17,3 m ² / 24 saat
	>10 yaş	< 200 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		<48 mg/17,3 m ² / 24 saat
Ürik Asit	Tüm yaşlarda	520 ± 145 mg/gün/1,73 m ² 'dan
	< 1 yaş	<70 µmol (1,29 mg)/kg/24 saat
	1 yaş-5 yaş	< 65 µmol(1,1 mg)/kg/24 saat
	>5 yaş	< 55 µmol(0,9 mg)/kg/24 saat
Sitrat	Tüm yaşlarda (erkek)	> 1,9 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		>365 mg/17,3 m ² / 24 saat
	Tüm yaşlarda (kız)	> 1,6 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		>310 mg/17,3 m ² / 24 saat
Magnezyum	> 2 yaş	< 3,6 mmol/ 1,73 m ² / 24 saat
		< 88 mg/17,3 m ² / 24 saat

Hiperürikozüri Etiyolojisi:

Hiperürikozüri, idiopatik veya sekonder nedenlerle görülebilir. İdiopatik renal hiperürikozüri sıklıkla kalıtsaldır ve asemptomatik seyreder. Hastalar çoğunlukla tesadüf taş etiyojisine ve ya başka amaçlarla yapılan tetkiklerde tespit edilirler. Hastaların serum ürik asit düzeyleri normaldir. Sekonder ürikozüri terimi altta olan başka bir patolojiye sekonder ortaya çıkan idrarda ürik asit yüksekliği için kullanılmaktadır (4).

Sekonder Hiperürikozüri Nedenleri:

- Diyetle fazla miktarda pürin alımı
- Herediter renal hiperürikozüri
- Hiperürikozürik ilaçlar
- Pürin aşırı üretilmesi ile ilgili bozukluklar
 - * HPRT1 (hipokanstin guanin fosforibozil transferaz) eksikliği
 - * Fosforibozil Pirofosfat aktivitesinde artış
 - * Glikojen depo hastalığı
 - * Myeloproliferatif bozukluklar
 - * Tümör Lizis Sendromu

Bazı ilaçların da hiperürikozüri yaptığı bilinmektedir. Askorbik asit, probenesid, salisilatlar ve fenilbutazon hiperürikozürik ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Yine bol ketojenik diyet, yüksek yağ düşük karbonhidrat tüketimi, diyabetes mellitus ve metabolik sendromlu hastalarda da hiperürikozüri görülebilmektedir (4).

Hiperürikozürisi olan hastalar genellikle asemptomatik olup nadir semptom verirler. Bunlar arasında dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, daha çok mikroskobik, nadiren gross hematüri ve kristalüri daha sıklıkla görülen semptomlardır (4).

Hiperürikozüri tespit edilen hastalarda çok hızlı bir şekilde nefrolitiazis ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer taş oluşumu var ise ilk basamak tedavi sıvı alımının artırılması ve potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi yetersiz olan hastalarda diette protein alımının büyüme ve gelişmeyi engellemeyecek düzeylerde kısıtlanması, bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün kullanımı hiperürikozürinin azaltılmasına yardımcı olabilir (82).

4-GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından alt üriner sistem disfonksiyonu tanısı ile izlenen 50 çocuk çalışma grubu olarak; yaş ve cinsiyet dağılımı çalışma grubuna benzerlik gösteren 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma kesitsel olgu kontrol şeklinde bir çalışmadır.

Grupların Tanımlanması

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji polikliniğine alt üriner sistem disfonksiyonu öntanısı ile gelen 5-15 yaş arası tüm çocuklara Akbal ve ark. İBSS anketi yapıldı. Anket sonucuna göre İBSS 9 ve üzeri olan 65 hastadan çalışmamız gereğince gerekli aile onamları alındıktan sonra idrar ve serum tetkikleri yapıldı. İncelenen tetkik sonuçlarında 30 hastanın 24 saatlik idrar volümlerinin yetersiz olduğu görüldü. Bu hastalara 24 saatlik idrar toplama yöntemi tekrar anlatıldı (sabah uyandıığında ilk idrarı tuvalete daha sonraki tüm idrarları temiz bir kap içerisine yapacak. Sonraki günün ilk idrarını da kap içerisine yapıp toplanan idrarı getirecek). İkinci defa 24 saatlik idrar istenen hastalardan 15'i idrar toplayıp getirirken diğer 15 hasta ikinci kez idrar toplamadığı için çalışma dışına çıkarıldı. Sonuç olarak 5-15 yaş arası alt üriner sistem disfonksiyonu saptanan ve tedavi almamış olan 50 hasta çocuk hasta grubu olarak, rutin sistem değerlendirilmesinde patoloji saptanmayan, travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları olmayan, kronik başka bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan, yaş ve cinsiyet dağılımı olarak hasta grubuna benzeyen, ailesinde akrabalık ve kalp hastalığı öyküsü olmayan 5-15 yaş aralığında sağlıklı 50 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen tüm hastalar için ayrı birer form hazırlanarak tetkik öncesinde 2 gün yaşına uygun kalsiyum ve ürik asit diyeti almaları sağlandı. Bu konuda Pamukkale Üniversitesi Diyet Bölümünden destek alındı. İki günlük kalsiyum ve ürik asit açısından normal diyet ile beslenme sonrasında serum ve 24 saatlik idrar kalsiyum ve ürik asit düzeyleri çalışıldı. Kalsiyum ve ürik asitin 24 saatlik atılımlarında kalsiyumun 4 mg/kg/gün'den yüksek saptanması hiperkalsiüri ve ürik asit atılımı 520 ± 145 mg/gün/1,73m² olarak kabul edildi (5). Tüm

katılımcılardan idrarla aynı gün içerisinde hemogram, üre, kreatinin, kalsiyum, ürik asit, AST, ALT, kan gazı, PTH bakıldı. Hasta grubunda olanlara aynı radyoloji uzmanı tarafından alt abdomen orta hat hizasından idrar kesesi boşken ve doluyken ayrı ayrı 2 kez üriner USG yapıldı. Mesane dorsal ve ventral duvar kalınlığına bakıldı. Mesane dolu ve/veya boş iken duvar kalınlığı > 4 mm olması, mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı. Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26. 01. 2016 tarihli (13. 12. 2016 düzeltme tarihli) kurul toplantısı 22 sayılı kararı ile onay alındı.

Dışlama Kriterleri

1. Son bir ay içerisinde üriner sistem enfeksiyonu öyküsü ve/veya antibiyotik kullanmış olmak
2. Kortikosteroid tedavisi almak
3. Son 1 ayda diüretik kullanmış olmak
4. Son 6 ayda yüksek doz D vit kullanma öyküsü
5. Boy ve ağırlık yüzdesi < %5 veya > %95 olmak
6. Verilen diyet programına veya tetkik alım kurallarına uymamış olmak
7. Kontrol grubunda İBSS' den > 9 puan almak

Laboratuvar Tetkikleri

Vakaların aileleri yapılacak tetkikler hakkında bilgilendirildikten sonra ailelerden yazılı onam alındı. Diyetisyen bölümü ile görüşülerek iki gün yaşına uygun kalsiyum ve ürik asit diyeti almaları sağlandı. Üçüncü gün tüm katılımcılardan 24 saatlik idrar toplatılarak ürik asit ve kalsiyum değerlerine bakıldı. Tüm katılımcılarda 24 saatlik idrarda Ca atılımı > 4 mg/kg/gün ve ürik asit atılımı > 645 mg/gün/1,73m² yüksek kabul edildi. İdrarla aynı günde tüm olgulardan kontrol kan tetkikleri alındı. Hastalardan elde edilen serum örneğinden aynı gün PTH, AST, ALT, üre, kreatinin, kalsiyum ve ürik asit düzeyleri, hemogram tüpüne alınan venöz tam kan örneğinden hemogram, heparinize edilmiş enjektöre alınan arteriyel tam kan örneğinden bekletilmeden kan gazı, 24 saatlik idrar örneklerinden kalsiyum ve ürik asit düzeyleri

ölçümü yapıldı. Ölçülen analizlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo -2: Biyokimya parametreleri ölçüm yöntemi çizelgesi

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
PTH (pg/ml)	Serum	Elektrokemilüminesans	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
AST (IU/L)	Serum	Enzimatik - Fotometrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
ALT (IU/L)	Serum	Enzimatik - Fotometrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
Üre (mg/dl)	Serum	Üreaz - Fotometrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
Kreatinin (mg/dl)	Serum	Jaffe - Kolorimetrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
Kalsiyum (mg/dl)	Serum, idrar	Fotometrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
Ürik asit (mg/dl)	Serum, idrar	Enzimatik - Kolorimetrik	Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya
Hemogram	Tam Kan	Siyanürsüz - Fotometrik	Siemens, Advia 2120i, Erlangen, Germany
Kan Gazı	Tam Kan		Siemens, RAPIDLab 348EX, Erlangen, Germany

Radyolojik Görüntüleme:

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan tüm olgulara aynı radyoloji uzmanı tarafından mesane boş iken ve dolu iken Simens marka USG cihazı ile ayrı ayrı üriner USG yapıldı. Hastaların mesane dorsal ve ventral duvar kalınlığına bakıldı. Mesane dolu ve/veya boş iken duvar kalınlığı > 4 mm olanlar mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi. Tüm bilgiler kayıt altına alındı.

5- BULGULAR

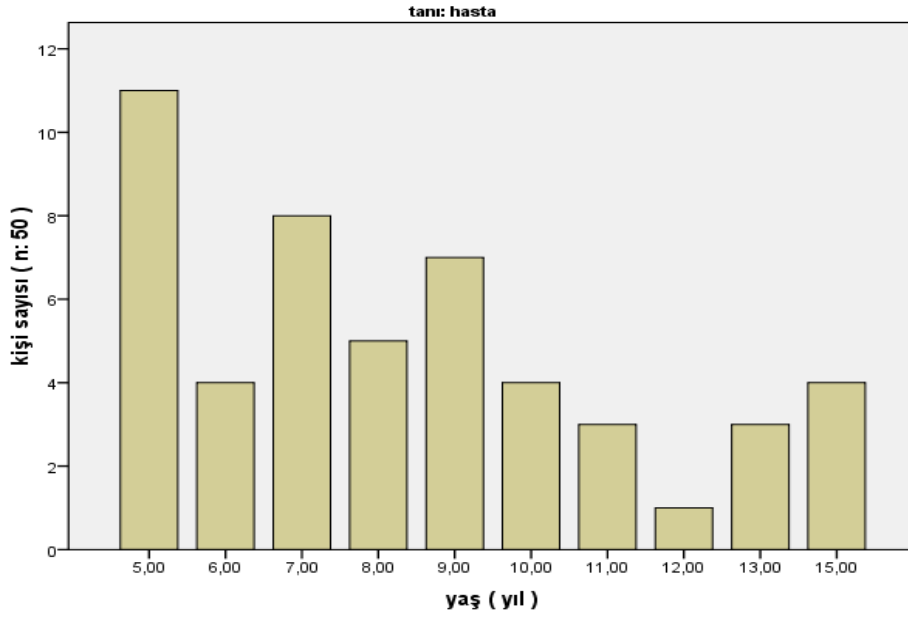
Çalışmaya güç analizine göre %95 spesifite ile 50 hasta ve 50 sağlıklı olmak üzere 100 çocuk katılmıştır. Çalışmaya katılan toplam 100 çocuğun yaşları 5-15 arasında değişmekle beraber ortalama yaş $8,6 \pm 2,9$ yıl olarak saptandı. Hasta grubundaki katılımcıların 26'sı (%52) kız, 24'ü (%48) erkekti. Kontrol grubundaki katılımcıların 32'si (%64) kız, 18'i (%36) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $8,4 \pm 3$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $8,8 \pm 2,9$ idi. Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında erkek/kız oranı ve ortalama yaş bakımlarından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3) (Grafî 1-4).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

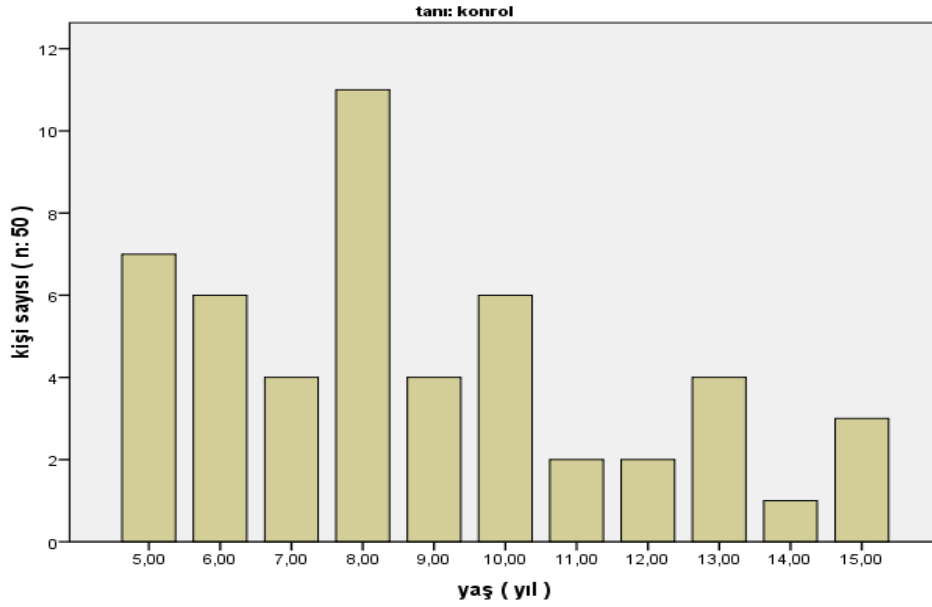
	Hasta grubu (n: 50) (%50)	Kontrol Grubu (n: 50) (%50)	p* değeri
Erkek/ Kız	24 / 26	18 / 32	0,286
Ortalama yaş aralığı	$8,4 \pm 3$	$8,8 \pm 2,9$	0,46

* Student t testi kullanılmıştır.

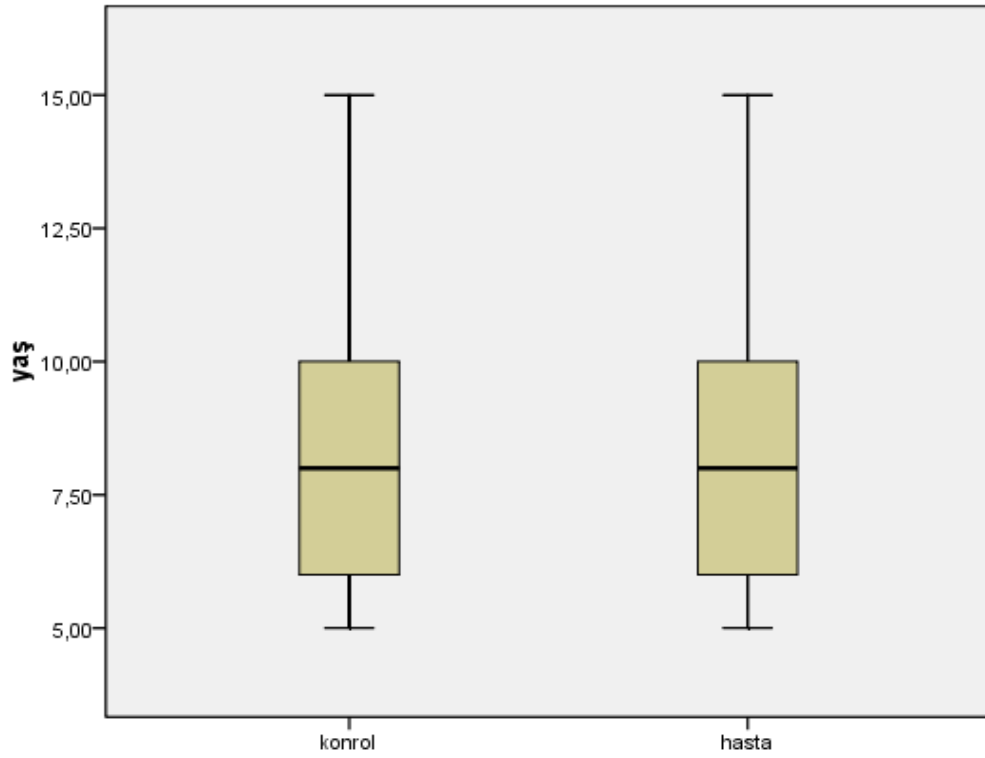
Çalışma grubu ile kontrol grubu yaş aralığı açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunun yaş dağılımında en çok 5 yaş ve en az 12 yaş olduğu gözlemlendi. Bu sonuç AÜSD' nun prevalansının yaşa göre giderek azaldığı gözlemiyle uyumluydu. Kontrol grubu seçilirken çalışma grubu yaş dağılımı dikkate alınarak aynı yaş gruplarında aynı oranda çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait yaş ve cinsiyet verileri aşağıda grafi 1- 4 'te ayrıntılı gösterilmiştir.



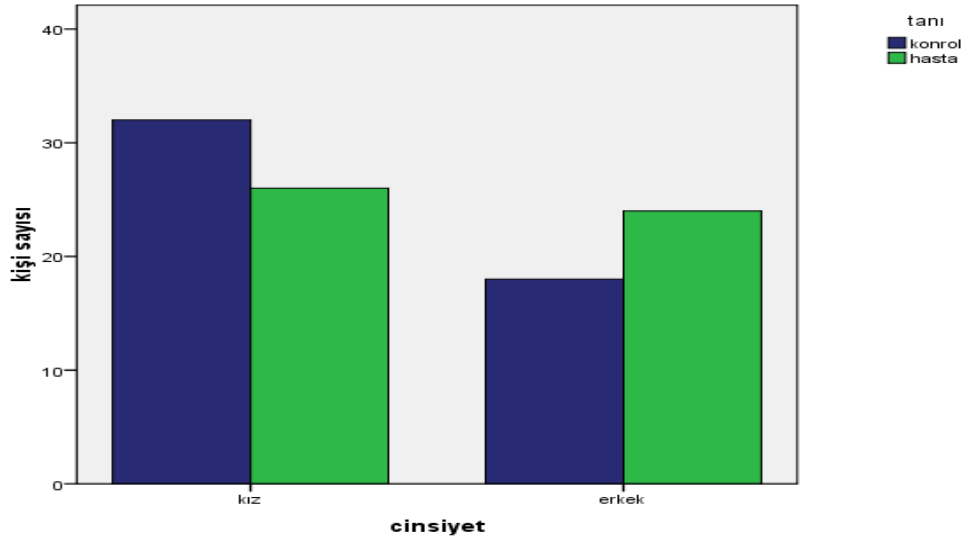
Grafi 1: Hastaların yaş dağılım çizelgesi



Grafi 2: Kontrol grubunun yaş dağılım çizelgesi



Grafi 3: Hasta grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalı yaş dağılımı



Grafi 4: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Çalışmaya katılan AÜSD olan çocuklara yapılan Akbal ve ark. (7) işeme semptom skorlaması anketine göre; çalışma grubundaki 50 çocuktan 17'sinde (%34) sadece gece , 13'ünde (%26) sadece gündüz ve 20'sinde (%40) hem gece hem gündüz idrar kaçırmaya mevcuttu. Sadece 8 (%16) çocukta işeme bozukluğuna kabızlık eşlik ediyordu. Çocuklardan 31 (% 62) tanesinde oyun sırasında bir köşeye çöküp idrarını tutma davranışları mevcuttu. Anket sonuçlarına göre 43 (%86) çocukta AÜSD'nin çocuk ve ailenin sosyal yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilediği saptandı.

Hasta grubundaki tüm çocukların İBSS puanları ortalaması 17 olarak hesaplandı. Hasta grubu kendi arasında ortalamanın üstünde kalanlar (> 17) İBSS yüksek ve altında kalanlar (\leq 17) İBSS düşük diye ikiye ayrıldı. İki grup arasında 24 saatlik idrarda Ca ve ürik asit atılımları karşılaştırıldı. İki grup arasında hem kalsiyum atılımında hem de ürik asit atılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İşeme bozukluğu semptom skoru ile 24 saatlik idrarda Ca atılımı ve ürik asit atılımı arasında korelasyon yoktu fakat Ca atılımı ile ürik asit atılımları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: İBSS ile idrar kalsiyum atılımı ve idrar ürik asit atılımı arasındaki korelasyon ilişkileri

		İBSS	İdrar Ca Atılımı	İdrar Ürik Asit Atılımı	p değeri	p değeri
İBSS	Korelasyon katsayısı (r değeri)	1	0,046	-0,248	0,74*	0,08**
İdrar Ca Atılımı	Korelasyon katsayısı (r değeri)	0,046	1	0,329	0,001***	-
İdrar Ürik Asit Atılımı	Korelasyon katsayısı (r değeri)	-0,248	0,329	1	-	-

*: İBSS ile idrar kalsiyum atılımı arasındaki korelasyona bağlı p değeri

** : İBSS ile idrar ürik asit atılımı arasındaki korelasyona bağlı p değeri

***: İdrar kalsiyum atılımı ile idrar ürik asit atılımı arasındaki korelasyona bağlı p değeri

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında hemogram, AST, ALT, üre, kreatinin, kan gazı (bikarbonat düzeyi) ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma grubu ile kontrol grubunda serum tetkiklerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n: 50)	Kontrol Grubu (n: 50)	p değeri (< 0,05)
WBC	7398 ± 1564	6894 ± 2064	0,17
HGB	12,8 ± 1	12,3± 1,8	0,12
PLT	326020 ± 61464	322280 ± 71193	0,77
AST	23,1 ± 5,8	25,2 ± 10,5	0,23
ALT	15,5 ± 5,3	14,6 ± 5,3	0,45
Üre	22,6 ± 6,2	22,4 ± 5,8	0,73
Kreatinin	0,45 ± 0,11	0,45 ± 0,09	0,79
Bikarbonat	25 ± 2,5	24,6 ± 2,1	0,14
PTH	33 ± 11	31,9 ± 8,1	0,42

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum düzeyi ve serum ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunda serum kalsiyum ve ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Serum kalsiyum düzeyi ortalaması	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,3	0,74
Serum ürik asit düzeyi ortalaması	4,1 ± 0,9	3,8 ± 0,8	0,21

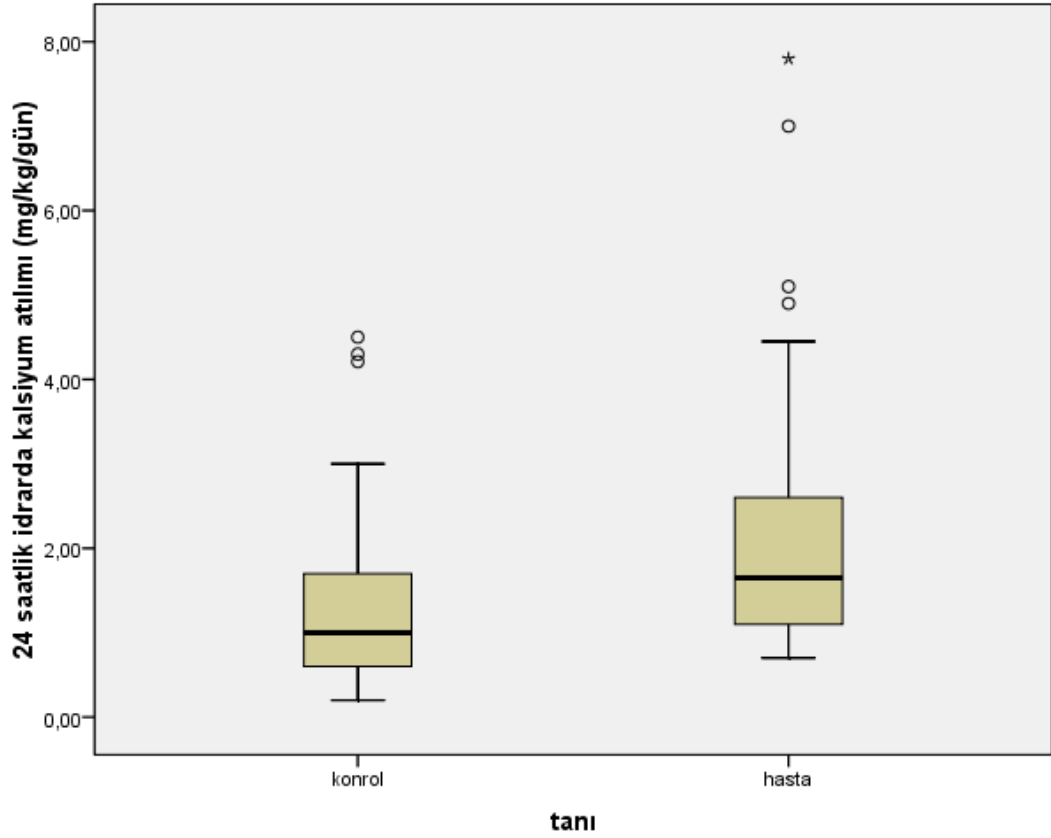
Çalışma sonucunda 24 saatlik idrarda AÜSD olan hastalarda % 16 (8/50) oranında ve kontrol grubunda % 6 (3/50) oranında hiperkalsiüri saptandı. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması çalışma grubunda $2,2 \pm 1,6$ kontrol grubunda ise $1,3 \pm 1$ (p: 0,001) olarak hesaplandı. Bu değerlere göre iki grup arasında AÜSD olan hasta grupta hiperkalsiüri görülme sıklığı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi, fakat 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,001) (Tablo 7, 8) (Grafik 5).

Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubu arasında hiperkalsiüri görülme sıklığı karşılaştırması

	Çalışma Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:50)	p değeri
24 saatlik idrarda hiperkalsiüri (+) saptanan (>4 mg/kg/gün)	8/50 (% 16)	3/50 (% 6)	p: 0,124
24 saatlik idrarda hiperkalsiüri (-) saptanan (\leq 4 mg/kg/gün)	42/50 (% 84)	47/50 (% 94)	

Tablo 8: Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması ve medyan değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:50)	p değeri
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması	2,2 \pm 1,6	1,3 \pm 1	0,001
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı median değeri (çeyrekler arası fark)	1,6 (1,7)	1 (1,1)	< 0,001



Grafi 5: Çalışma ve kontrol grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının karşılaştırılması

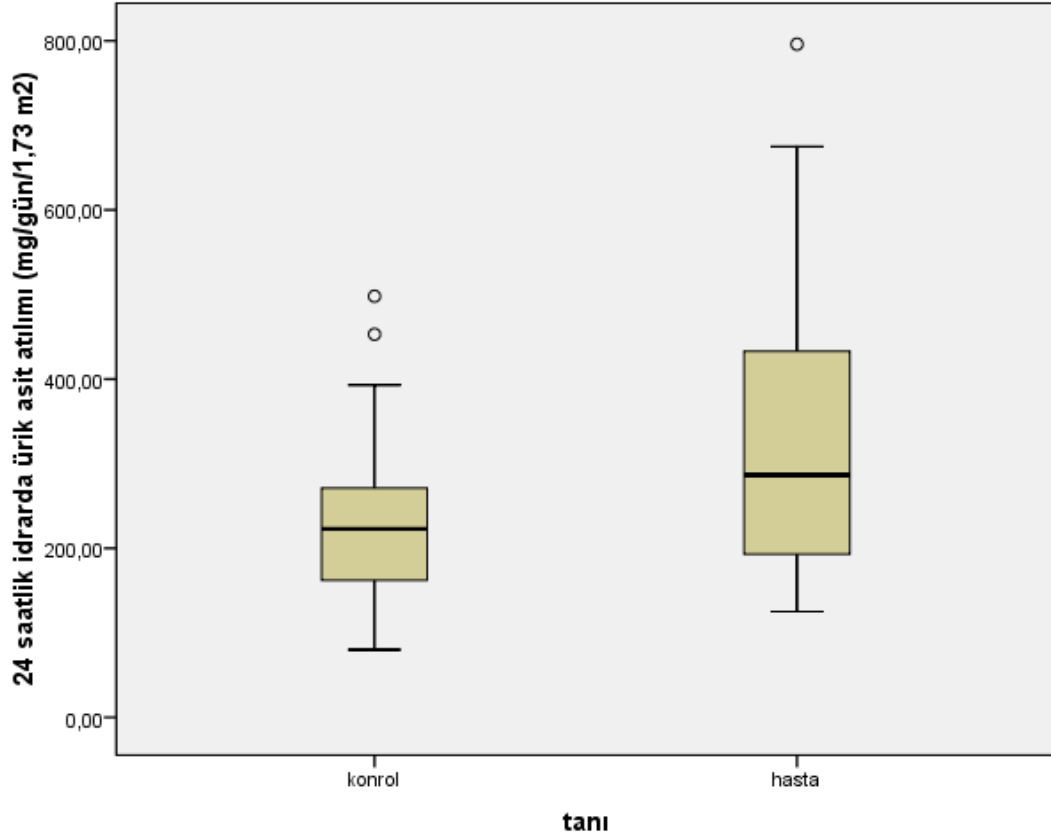
24 saatlik idrarda AÜSD olan hastalarda % 42 (21/50) oranında ve kontrol grubunda % 10 (5/50) oranında hiperürikozüri saptandı. İdrarla atılım ortalamalarına baktığımızda 24 saatlik idrarda ürik asit ortalaması çalışma grubunda $317,3 \pm 147$, kontrol grubunda ise $227,7 \pm 88,5$ olarak hesaplandı. Sonuç olarak çalışma grubunda kontrol grubuna göre 24 saatlik idrarda hem hiperürikozüri saptanma oranı, hem de ortalama ürik asit atılımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 9, 10) (Grafi 6).

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrarda hiperkalsiüri sıklığının karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:50)	p değeri
24 saatlik idrarda hiperürikoze (+) saptanan hastalar (> 665 mg/gün/1,73 m ²)	21/50 (% 42)	5 /50 (% 10)	0,01
24 saatlik idrarda hiperürikoze (-) saptanan hastalar (≤ 665 mg/gün/1,73 m ²)	29/50 (% 58)	45/50 (% 90)	

Tablo 10: Çalışma ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrarda ürik asit atılımı ortalaması ve medyan değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:50)	p değeri
24 saatlik idrarda ürik asit atılımı ortalaması	317 ± 147	277 ± 88	< 0,01
24 saatlik idrarda ürik asit atılımı median değeri (çeyrekler arası fark)	286 (245)	223 (109)	0,02



Grafi 6: Çalışma ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda ürik asit atılımlarının karşılaştırılması

Mesane Duvar Kalınlıkları

Çalışma grubunda olan tüm vakalara aynı radyoloji uzmanı tarafından prevoiding ve postvoiding iki ayrı üriner USG yapıldı. Hastaların mesane dorsal ve ventral duvar kalınlığına bakıldı. Mesane boş ve/veya dolu iken duvar kalınlığı > 4 mm olanlar mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi. Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda prevoiding % 32 (16/50) oranında mesane ön duvar, %22 (11/50) oranında mesane arka duvar ve postvoiding % 90 (45/50) mesane ön duvar, %84 (42/50) mesane arka duvar kalınlığında artış olduğu gözlemlendi. Farklı bir yaklaşımda işeme öncesi ve işeme sonrası yapılan mesane ön ve arka duvar kalınlığı ölçümlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. İşeme öncesi ön duvar kalınlığı ortalaması

3,3 ± 1, arka duvar kalınlığı ortalaması 3,3 ± 1, işeme sonrası ön duvar kalınlığı 6,4 ± 2,3 ve işeme sonrası arka duvar kalınlığı 5,9 ± 2 olarak saptandı. Bu sonuçlar AÜSD olan hastalarda mesane duvar kalınlığında artış olduğu şeklinde değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma grubunda mesane duvar kalınlığının prevoiding ve postvoiding üriner USG ile gösterilmesi

	Prevoiding Üriner USG (n:50)		Postvoiding Üriner USG (n:50)	
	Ön duvar	Arka duvar	Ön duvar	Arka duvar
Artmış mesane duvar kalınlığı olan hasta sayısı (> 4 mm)	16 (% 32)	11 (% 22)	45 (%90)	42 (%84)
Mesane duvar kalınlığı ortalaması	3,3 ± 1	3,3 ± 1	6,4 ± 2,3	5,9 ± 2

TARTIŞMA

Alt üriner sistem disfonksiyonu çocuk yaş grubunda sık rastlanan geniş bir hastalık grubudur. Tanım olarak belirgin üropati ya da altta yatan nörolojik bir bozukluk olmaksızın; idrar tutamama, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, zayıf idrar akımı gibi alt idrar yolu semptomları ile kendini gösteren bir durumdur. Etyopatogenezinde gelişimsel sorunlar, psikososyal ve çevresel faktörler, uyku ve uyanıklık sistemine ait bozukluklar, genetik ve hormonal sebepler gibi birçok faktörün yer aldığı bildirilmiştir. Alt üriner sistem disfonksiyonu kişinin sosyal gelişimi, kariyeri ve insan ilişkileri üzerinde problemler yaratan önemli bir hastalıktır. İdrar kaçırma ve bu durumun tekrar etmesi çocuk için hoş olmayan bir tecrübedir. Çocukta şaşkınlık, küçük düşme, sosyal izolasyon, korku ve aşağılanmış hissetmeye sebep olabilir ve idrar kaçırma, kaçınılmaz bir şekilde çocuğun günlük aktivitelerini kesintiye uğratar. Bu nedenle AÜSD ihmal edilmemesi gereken çocukluk çağı hastalıklarındandır (83).

Türkiye ve diğer ülkelerde AÜSD prevalansına yönelik birçok çalışmalar yapılmış; %1,8 ile %49 arasında değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bu geniş değişkenliğin çalışmalardaki hasta grubu farklılıkları, anket metodu, farklı popülasyonların özellikleri, farklı yaş gruplarına ve voiding semptomlarını tanımlamada kullanılan terminolojiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple yazarlar alt üriner sistem semptomları ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalarda doğrulanmış anketlerin kullanımını önermektedirler (1). İlkokul yaş grubunda çok sık gözlenmekle beraber AÜSD prevalansı yaşa ve bulunduğu bölgeye göre de değişmektedir. Ülkemizde değişik bölgelerde değişik prevalans çalışmaları yapılmış olmakla beraber; ortalama prevalansı %9,3 olarak saptanmıştır. AÜSD %15 oranında yıllık spontan düzelme gösterir (1).

Schneider ve ark. (84) alt üriner sistem semptomlarının şiddetini tahmin etmede kullanılan üç anketi (Farhat ve ark. (85) , Akbal ve ark.(7) ve Nelson ve ark. (86)) değerlendirmiştir. Sonuçta bu üç anketinde hekimin alt üriner sistem semptom şiddetine bakışı ile istatistiksel olarak ilişki gösterdiği görülmüştür. Biz çalışmamızda Akbal ve ark.(7) anketini kullandık. Dokuz ve üzeri semptom skoru olanları çalışmaya dahil ettik. Hasta grubunda İBSS ortalaması 17 olarak hesaplandı ve hasta grubu İBSS yüksek olanlar (> 17), İBSS düşük olanlar (\leq 17) şeklinde kendi içinde iki gruba ayrıldı. İki grup, 24 saatlik idrar örneklerinde kalsiyum ve ürik asit atılımı açısından

karşılaştırıldı. Yüksek İBSS ile idrarda kalsiyum ve ürik asit atılımları arasında bağlantı saptanmadı. Ancak 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile ürik asit atılımı arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı (r: 0,329).

AÜSD ile yaş arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara baktığımızda, yaş ile birlikte giderek sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Yüksel ve ark.(1) 3892 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; AÜSD 6 yaş çocuklarda en yüksek sıklığa (% 23) sahipken, 10 yaşında bu oran % 7,9 ve 14 yaşında % 4,9 şeklinde bulmuştur. Ayrıca AÜSD semptom prevalansının kızlarda 10 yaş ve erkeklerde 11 yaş civarında stabilleştiği gösterilmiş bu farklılıkta pubertenin zamanlamasına bağlanmıştır (1). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunun yaş analizine bakıldığında en fazla 5 yaş sonra 9 yaş çocuklar olduğu, 14 yaş grubunda hiç hasta olmadığı, 12 yaş aralığının en az sıklıkta olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş analizi açısından istatistiki anlamda farklılık yoktu.

AÜSD ile cinsiyet arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmalara baktığımızda gündüz üriner inkontinansın kızlarda erkeklerden daha fazla olduğu, gece yatak ıslatmanın ise erkeklerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Toplam değerde AÜSD ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (1). Amerika'da 1136 çocuk gece yatak ıslatma açısından sorgulanmış ve erkeklerde kızlara oranla daha sık olduğu bulunmuştur (87). Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda da yakın sonuçlar ortaya koyulduğu görülmektedir. 1999 yılında Manisa, 2001 yılında Aydın, 2004 yılında da İstanbul illerinde yapılan üç ayrı çalışmada gece idrar kaçırma prevalansı sırasıyla %13,7 (kızlarda %10,6, erkeklerde %16,9), %11,6 ve %12,4 olarak bulunmuştur (88-90). Bizim çalışmamızda hasta grubunda 24 erkek ve 26 kız mevcuttu ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiki anlamda farklılık yoktu.

AÜSD etiopatogenezinde çok büyük oranda non-organik nedenler olmakla beraber az bir kısmında organik nedenler saptanabilmektedir. Organik nedenler arasında konstipasyon, diyabetes mellitus, diyabetes insipitus, ektojik üreter, hiperkalsiüri, nörojenik mesane, obstrüktif üropati, hipertrofik adenoidlere bağlı uyku apneleri, üriner enfeksiyon gibi sebepler ve non-organik nedenler arasında genetik, uyku bozuklukları, antidiüretik hormon (ADH) biyoriitm bozukluğu, diyet, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve psikojenik faktörler sayılabilir (2).

Çocukluk döneminde AÜSD etyolojisi kesin bir nedene bağlanamasa da bu konuda yapılan çalışmalarda farklı teorilerin öne sürüldüğü görülmektedir. Bunlar içerisinde AÜSD ile hiperkalsiüri ilişkisine yönelik birçok çalışma yapılmış, ilişkili olduğuna yönelik birçok yayın olmakla beraber ilişkili olmadığını belirten bazı çalışmalar da vardır.

Korzeniecka ve ark. (10) 2014 yılında Polonya’da yaptıkları çalışmada AÜSD olan hastalarda 24 saatlik idrarda Ca atılımı incelemişlerdir. Bu çalışmada AÜSD olan 83 çocuk ve sağlıklı 121 çocuk değerlendirilmiştir ve çalışma grubunda idrar Ca iyon atılımı ve serum Ca konsantrasyonu açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada ilave olarak 24 saatlik idrar osmolaritesi hiperkalsiürik çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Çalışma sonunda AÜSD olan hastalarda üriner Ca atılımının ciddi olarak bozulduğu, hiperkalsiürinin patogenezdaki rolünün aydınlatılması için daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgusu yapılmıştır.

Nikibakhsh ve ark. (11) 2011 tarihinde İran’ da yaptıkları çalışmada AÜSD olan hastalarda hiperkalsiüri ile ilişkisini araştırılmışlar ve çalışmada tüm deneklerden sabah ve öğleden sonra spot idrarda Ca atılımı değerlendirmişlerdir. Çalışmada hiperkalsiüri oranı gün içi alınan idrarda sabah alınan idrardan daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hiperkalsiüri saptanan çocukların ebeveynleri incelendiğinde 151 ev hanımı çocuğunun 6’sında ve 67 dışarda çalışan bayan çocuğunun 9’unda hiperkalsiüri saptanmıştır. Bu da annelerin çalıştığı işle çocuklarında hiperkalsiüri görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Buna rağmen annelerin eğitim durumuyla çocuklarındaki hiperkalsiüri sıklığı ilişkili bulunmamıştır. Çalışmada AÜSD olan çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı seviyede hiperkalsiüri sıklığında artış olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple desmopressin tedavisinin yanında sodyum ve kalsiyum kısıtlayıcı diyet verilmesiyle iyileşme sürecinin hızlandırılabilceği savunulmuş ve bunu da Penido ve ark. (12) yaptığı çalışmaya dayandırmıştır. Aynı görüşü savunan Civilibal ve ark. (91) 2014 yılında yaptıkları çalışmada AÜSD olan çocuklarda anlamlı düzeyde yüksek hiperkalsiüri saptadıklarından düşük kalsiyum ve sodyum diyeti ile tedavide fayda sağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Penido ve ark. (12) 2001 yılında idiyopatik hiperkalsiüri tanısı olan 471 vaka ile yaptıkları çalışmalarında; hastalara yüksek miktarda su alımı, sodyum ve protein miktarının diyetle ayarlanması, potasyum sitrat ve tiazid diüretikler ile tedavi planı yapmışlar ve iki haftalık takip sonrasında vakaların % 67'sinde şikayetlerinde azalma ve idrar kalsiyum atılımlarında düşme saptamışlardır. Yine aynı çalışmada idiopatik hiperkalsiürisi olan hastaların % 8'inde gece altını ıslatma gözleendiği, %18,5'inde hiperürükozürinin hiperkalsiüriye eşlik ettiğide belirtilmiştir.

AÜSD etyolojisinde hiperkalsiürinin önemli bir yer tuttuğunu ifade eden birçok çalışmanın yanında bu çalışmalara karşıt olarak hiperkalsiürinin alt üriner sistem disfonksiyonu ile bağlantısının olmadığına yönelik çalışmalar da mevcuttur. Neveus ve ark. (92) 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında 28 tedaviye yanıt veren ve 15 tedaviye dirençli AÜSD olan hasta grubu ile 51 sağlıklı çocuğun olduğu kontrol grubunda 12 saatlik susuzluk provokasyonu sonrası serum ve idrarda vazopressin ve kalsiyum sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda vaka grubu ile kontrol grubu arasında idrar kalsiyum atılımı açısından anlamlı fark saptanmamış ve aynı çalışmada gece altını ıslatan, gece poliürisi olan çocuklarda vazopressin eksikliği de gözlenmediği belirtilmiştir.

Farklı bir çalışmada Kamperis ve ark. (93) gece altını ıslatan ve desmopressin tedavisine dirençli 46 hasta çocuk ile 96 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında tüm katılımcıların, iki günlük idrar takipleri yapılarak idrar volümleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımları karşılaştırılmış ve çalışma grubu ile kontrol grubu arasında hiperkalsiüri açısından anlamlı farklılık bulmamışlardır.

Çalışmamızda hiperkalsiüri tanımlamasında altın standart olarak kabul edilen 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı değerlendirildi. Alt iriner sistem disfonksiyonu tanısı olan hasta gruptan 8 (% 16) hastada hiperkalsiüri saptanırken sağlıklı kontrol grubunda sadece 3 (% 6) vakada hiperkalsiüri bulundu. Bu sonuç 'AÜSD ile hiperkalsiüri arasında doğru orantılı ilişki vardır' teroisıyla uyumluydu, fakat iki grup arasında hiperkalsiüri görülme sıklığı istatistiksel olarak ki-kare testine göre anlamlı saptanmadı. Bu sonucun hiperkalsiürisi olan kişi sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünöldü. İki grupta 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalamalarına bakıldığında AÜSD olan çocukların değerleri kontrol gruplarına göre istatistiksel fark yaratacak düzeyde yüksek bulundu. Çalışmamız bu açıdan Korzeniecka ve ark. (10)

ile Nikibakhsh ve ark.'nın (11) yapmış olduğu açıklamalarla paralellik göstermekteydi.

Normal popülasyonda hiperkalsiüri sıklığı farklı ülke ve bölgelere göre değişiklik gösterse de, ülkemizde yapılan çalışmalarda % 4-7 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (94). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda hiperkalsiüri görülme sıklığı % 6 oranında bulundu. Bu değer ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla paralellik gösteriyordu.

Klasik olarak hiperkalsiüri absorbtif, rezorbtif ve renal olarak üç alt grupta incelenir (62). Çalışmamızda hiperkalsiüri alt tiplerinin belirlenmesi için ayrıntılı çalışma yapılmadı. Vaka ve kontrol gruplarında tüm katılımcılarda serum Ca, ürik asit, AST, ALT, üre, kreatinin, kan gazı, hemogram ve parathormon bakılıp anormal değeri olanlar çalışmadan çıkarıldığından absorbtif ve rezorbtif hiperkalsiüri tipleri dışlanmış oldu.

Son yıllarda AÜSD etiopatogeneze yönelik yapılan araştırmalarda idrar kalsiyum atılımı ile beraber ürik asit atılımı da sorgulanmaya başlanmıştır. Ürik asit atılımına yönelik olan çalışmalar daha çok nefrolitiazisi olan hastalar üzerinde yoğunlaşsa da altını ıslatan çocuklarda da rolü olabileceği düşünülmektedir.

Ürik asit insanlarda ürik asit nükleer materyalin yıkımı sonucu ortaya çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. İnsanlarda vücuttan uzaklaştırılan ürik asitin % 75'i idrar ile atılıma uğrar, kalanın büyük kısmı bakteriyel enzimler tarafından allantoin ve diğer bileşiklere yıkılıp gastrointestinal kanala sekrete olur (64). Ürik asitin renal atılımı dört ayrı basamak şeklinde gerçekleşir. Bunlar ; (1) Glomerüler filtrasyon (2) proksimal tüplerde %98-100 geri emilim (3) proksimal tüplerin distal bölümünden lümene sekresyon ve (4) distal tüplerde daha ileri reabsorbsiyon şeklindedir. Ürik asitin net üriner ekskresyonu filtre olan miktarın % 6-22'si kadardır. Ürik asit pH değerinin 5.57'nin üzerinde olduğu durumlarda daha çözünebilen bir form olan urat iyonu formunda bulunmaktadır (64). Hiperürikozüri; kan ürik asit seviyesinin normal iken idrarda 520 ± 145 mg/gün/1,73 m²'dan yüksek olması kabul edilmektedir. Hiperürikozürisi olan hastalar genellikle asemptomatik olup nadir semptom verirler. Bunlar arasında dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, daha çok mikroskobik, nadiren gross hematüri ve kristalüri daha sıklıkla görülen semptomlardır (4).

Yapılan çalışmalar hiperüriseminin birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu yönünde bilgiler sunmaktadır. Yüksek ürik asit seviyeleri gut, böbrek taşı, hipertansiyon, viseral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi, böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (79). Çocuk nefroloji alanında da daha çok nefrolitiazis, vezikoüreteral reflü (VUR) ile ilişkili çalışmaları olmak üzere birçok alanda idrar ürik asit atılımı incelemeye alınmıştır, fakat AÜSD ile ilişkisine yönelik henüz yapılmış çalışma mevcut değildir.

Mahyar ve ark. (95) 2016 yılında VUR tanısı almış 100 hasta çocuk ile onlara eşit demografik özellikte 100 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada idrar kalsiyum ve ürik asit atılımlarını incelemişlerdir. VUR tanısı olan çalışma grubunda kontrol grubuna göre çok daha fazla hiperkalsiüri ve hiperürükozüri olduğunu saptamışlardır.

Kamal Akl ve ark. (96) 2012 yılında yayınlamış oldukları Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında hiperürükozüri tanısı almış çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında; çocuklarda hiperürükozürinin klinik bulgularının araştırılması ve hiperkalsiüri, hiperoksalüri ile ilişkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Araştırmacılar çalışmaya hiperürükozüri tanısı almış toplam 64 çocuk dahil etmişler ve hastalar bulgularına göre; sadece hiperürükozüri olan 19 hasta, hiperürükozüri ve hiperkalsiüri olan 4 hasta, hiperürükozüri ve hiperoksalüri olan 21 hasta ve hiperürükozüri, hiperkalsiüri, hiperoksalüri olan 20 hasta şeklinde toplam dört gruba bölünmüştür. Hastalar mevcut semptomlarına göre incelendiğinde tüm hiperürükozüri hastalarında % 67 oranıyla karın ağrısı en sık görülen semptom olarak bulunmuştur. Diğer semptomlar % 59 hastada yan ağrısı, % 43 artmış idrar sıklığı , % 39 ani sıkışma hissi, % 31 enürezis, % 29 oligüri, % 25 dizüri , % 20 hematüri vb. şeklinde saptanmıştır. Pozitif aile hikayesi ve hematürisi olan hastalarda hiperürükozüri görülme sıklığı diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar hiperürükozürisi olan hastaların enürezis, dizüri, oligüri, urgency gibi birçok ürolojik semptomla gelebileceğini, bu hastaların iyi incelenmezse farklı tanımlar alabileceğini belirtilmişlerdir. Özellikle renal taşı, hematürisi ve pozitif aile öyküsü olanların hiperürükozüri açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini de vurgulamışlardır.

Polito ve ark. (97) 2005 yılında apendektomi olan 180 çocuk ve 270 eşit özelliklere sahip sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışma buna güzel bir örnek teşkil etmektedir. Tekrarlayan karın ağrıları nedeniyle apendektomi olan çalışma grubunda % 10, sağlıklı çocuk kontrol grubunda ise % 1,5 oranında hiperürikozüri, hiperkalsiüri saptanmıştır. İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve apendektomi sonrasında da tekrarlayan karın ağrıları devam eden bu hastalara hiperürikozüri ve hiperkalsiüriye yönelik tedavi verilmiş. Bu tedaviyle bir yıllık takip sonrasında birçok hastada başarı sağlanmıştır. Çalışma aktif hematüri, dizüri veya ürolojik semptomları olmasa dahi tekrarlayan karın ağrısıyla gelen hastalarda idrar ürik asit ve kalsiyum atılımlarının ayrıntılı değerlendirilmesine vurgu yapmaktadır.

Gadomska-Prokof ve ark. (44) hiperürikozüri tanısı almış 39 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında hiperürikozüri olanlarda ürik asit metabolizmasını ve hiperürikozüri tedavi yaklaşımlarını incelenmişlerdir. Tedavi artmış sıvı alımı, tuzdan ve pürinden düşük diyet ve idrar pH'sının alkalize (6,5-6,8) edilmesi şeklinde yapılmış, hastalar serum ürik asit seviyelerine göre ve idrar ürik asit atılımına göre iki ayrı gruba bölünmüştür. Birinci grup serum ürik asit ortalaması 2.52 mg/dL, idrar ürik asit atılımı 13.11 mg/kg/gün ve idrar ürik asit atılımı fraksiyonel oranı % 21; ikinci grup serum ürik asit ortalaması 4.7 mg/dL, idrar ürik asit atılımı 12.8 mg/kg/gün ve idrar ürik asit fraksiyonel oranı % 10,9 şeklinde saptanmıştır. Birinci grupta verilen tedavi ile idrar alkalileştirilmiş, fakat ürikozüri tedavi edilememiştir. İkinci grupta ise verilen tedavi ile ürik asit atılımı azalmış (8.37 mg/kg/gün) ve idrar pH'sı 6,3 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar çalışma sonucunda; tübüler sekresyon bozukluğunun çocuklarda hipoürisemi olmaksızın hiperürikozüriye sebep olabileceğine, hiperürikozüri temel tedavi yaklaşımında idrar pH'sının normal aralıkta olmasının önemine ve şüpheli tübüler transport bozukluklarında ürik asit metabolizmasına yönelik uygun testlerin yapılması gerekliliğine vurgu yapmışlardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda çocuklarda ürik asit atılımına yönelik, ürik asit atılımının üriner semptom ve tanılarla birlikteliğini gösteren birçok çalışma yapılmış fakat literatürden incelendiği kadarıyla AÜSD olan hastalarda ürik asit atılımına yönelik henüz çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda AÜSD olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile beraber ürik asit atılımını da karşılaştırdık. Çalışma grubunda idrar ürik asit atılım ortalamasının

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık. AÜSD olan hasta grubunda ki 50 hastanın 21'inde (% 42) hiperürikozüri saptanırken, kontrol grubunda 5 (% 10) çocukta hiperürikozüri tespit edildi ve iki grup arasında hiperürikozüri görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu hastalarda diyetle protein alımının büyüme ve gelişmeyi etkilemeyecek ölçüde kısıtlanması ve sıvı alımının artırılması ile AÜSD bulgularında azalma olacağı düşünülmektedir.

Alt üriner sistem disfonksiyonunda radyolojik görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Mesanede 20 cc'den fazla rezidüel idrar olması, mesane duvar kalınlıklarında artış olması alt üriner sistem disfonksiyonu tanısını destekleyici bulgu kabul edilmektedir. Bu konuda Müller ve ark. (8) yaptığı çalışmada çocuklarda transabdominal USG yardımı ile mesane duvar kalınlıklarının ölçümünü standardize etmeyi ve değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Sistoüretrografi ile mesanenin değişik doluluk seviyelerinde ön ve arka duvar kalınlıklarını ölçmüşler. İki ile 13 yaş aralığında 38 çocuk üzerinde yapılan çalışmada ön duvar kalınlık aralığı 0,4-2,9 ve arka duvar kalınlığı aralığı 0,4-2,8 mm saptanmıştır. Çalışma sonucunda arka duvar kalınlığının ön duvar kalınlığına göre biraz daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda da üriner sistem hastalıklarına yönelik yapılan araştırmalarda mesane duvar kalınlıklarının tanıya yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Adibi ve ark. (98) 2016 'da İran' da yaptıkları çalışmada 2-14 yaş arası 82 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada mesane arka ve yan duvar kalınlıkları ölçmüşler ve sağlıklı çocuklarda ortalama mesane duvar kalınlığı ve ortalama mesane volümünü hesaplamışlardır. Çalışmada mesane yan duvar kalınlığı ortalaması 1.75 ± 0.32 mm ve mesane arka duvar kalınlığı 1.59 ± 0.34 mm saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda mesane duvar kalınlıklarının incelendiği bir diğer çalışmada Uluocak ve ark. (99) Türkiye'de 244 sağlıklı okul çağı çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada; çocuklarda mesane duvar kalınlıklarını ve bu kalınlıkların çocukların yaşı, kilosu ve vücut kitle indeksi ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda mesane duvar kalınlığı ortalaması ön duvar 1,42 mm, arka duvar 1,57 mm ve yan duvar 1.49 mm bulmuşlar ve mesane ön ve arka duvar kalınlıklarının çocuğun yaşı, kilosu ve vücut kitle indeksi ile orantılı artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Leung ve ark. (9) 2006 yılında yaptıkları çalışmada gece altını ıslatan çocuklarda mesane duvar kalınlıklarını incelemiş, 511 gece altını ıslatan çocuk ile 266 sağlıklı çocuğun kabul edildiği çalışmada; tüm çocuklarda işeme sonrası üreterlerde jet akım ve mesane duvar kalınlıkları kayıt altına alınmıştır. AÜSD olan çocuklarda monofazik üreter jet dalga insidansında ve mesane duvar kalınlıklarında kontrol grubuna göre belirgin artış gözlenmiş, mevcut çalışmada altını ıslatan çocuklarda ki mesane duvar kalınlığı ortalaması $3,85 \pm 1,23$ mm olarak hesaplanmıştır.

Tangal ve ark. (100) yaptığı farklı bir çalışmada işeme disfonksiyonu olan çocuklarda mesane duvar kalınlıklarının ölçümü ve boş/dolu ayrımını incelenmişler, işeme disfonksiyonu olan 126 ve sağlıklı 198 çocuğu çalışmaya dahil etmişlerdir. Mesane duvar kalınlıkları mesane boşken ve dolu iken ön, arka ve yan yüzlerden ölçülerek oranları karşılaştırılmış, mesane duvar kalınlıklarının prevoiding ölçümlere göre postvoiding ölçümlerde ve kızlara göre erkeklerde daha yüksek olduğunu, fakat cinsiyet farklılığının sonucu istatistiksel anlamlı düzeyde etkilemediğini saptamışlardır. Hem prevoiding hem postvoiding yapılan ölçümlerde işeme disfonksiyonu olan grupta sağlıklı gruba göre mesane duvar kalınlığı oranları belirgin yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda AÜSD olan tüm olgulara aynı radyoloji uzmanı tarafından mesane boş iken ve dolu iken ayrı ayrı üriner USG yapıldı. Hastaların mesane ön ve arka duvar kalınlığı incelendi. Mesane duvarı > 4 mm olanlar mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda olan hastalara yapılan prevoiding ve postvoiding USG incelemelerinde prevoiding 16 (% 32) hastada ön duvar, 11 (% 22) hastada arka duvar; postvoiding 45 (% 90) hastada ön duvar ve 42 (% 84) hastada arka duvar kalınlığında artış saptandı. Bunların dışında farklı bir yaklaşım olarak tüm hastalarımızın işeme öncesi ve sonrası mesane ön ve arka duvar kalınlıklarının ortalaması hesaplandı. İşeme öncesi ön duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, arka duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, işeme sonrası ön duvar kalınlığı $6,4 \pm 2,3$ ve işeme sonrası arka duvar kalınlığı $5,9 \pm 2$ olarak saptandı. Bu sonuçlar daha önce sağlıklı çocuklarda yapılan ve mesane duvar kalınlığı ölçüm ortalamalarını veren çalışmalarla kıyaslandığında mesane duvar kalınlığında artışın AÜSD hastalıklarını desteklediğini gösteren önemli bulgulardı. Fakat çalışmamızın zayıf yönlerinden bir tanesi kontrol grubuna üriner USG yapılamamasıdır. Bu sebeple mesane duvar kalınlığındaki artışın

AÜSD ile bağlantısı istatistiksel olarak anlamlandırılmadı. Yine çalışmamızda postvoiding duvar kalınlıklarının prevoiding duvar kalınlıklarına göre belirgin yüksek olduğu görüldü. Bu da Tangal ve ark.'nın (100) yaptığı çalışma sonuçları ile paralellik göstermekteydi.

Sonuç olarak bu çalışmada AÜSD olan çocuklarda hiperkalsiüri ve hiperürükozüri görülme sıklığının arttığı, radyolojik olarak bakıldığında mesane duvar kalınlıklarında artış olduğu sonucuna varılmıştır. Alt üriner sistem disfonksiyonu hastalıklarına yönelik yapılan araştırmalarda mesane duvar kalınlıklarının tanıya yardımcı olabileceği, hiperkalsiüri ve hiperürükozüriye yönelik yapılan tedavi yaklaşımları ile AÜSD semptomlarında azalma sağlanacağı düşünülmektedir. Ancak hiperkalsiüri ve hiperürüközürinin AÜSD patogenezindeki rolünü belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1- Çalışmaya alınan 50 çocuk hasta (24 erkek, 26 kız) ve benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 50 sağlıklı (18 erkek, 32 kız) kontrol bireyin yaş ortalaması sırasıyla 8,4 ve 8,8 idi.

2- Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında, cinsiyet ve yaş bakımlarından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2) (Şekil 5-8).

3- Çalışma grubundaki 50 çocuktan 17'sinde (%34) sadece gece, 13'ünde (%26) sadece gündüz ve 20'sinde (%40) hem gece hem gündüz idrar kaçırma mevcuttu. Sadece 8 (%16) çocukta işeme bozukluğuna kabızlık eşlik ediyordu. Çocuklardan 31 (% 62) tanesinde oyun sırasında bir köşeye çöküp idrarını tutma davranışları mevcuttu. Anket sonuçlarına göre 43 (%86) çocukta AÜSD'nin çocuk ve ailenin sosyal yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilediği saptandı.

4- İşeme bozukluğu semptom skorunun yüksekliği (>17 puan) ile 24 saatlik idrarda Ca atılımının artması veya ürik asit atılımının artması arasında korelasyon saptanmadı, fakat Ca atılımı ile ürik asit atımları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

5- Çalışma sonucunda 24 saatlik idrarda AÜSD olan hastalarda % 16 (8/50) oranında ve kontrol grubunda % 6 (3/50) oranında hiperkalsiüri saptandı. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması çalışma grubunda $2,2 \pm 1,6$ mg/kg/gün, kontrol grubunda ise $1,3 \pm 1$ (p: 0,001) mg/kg/gün olarak hesaplandı. Bu değerlere göre iki grup arasında AÜSD olan hasta grupta hiperkalsiüri görülme sıklığı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,001).

6- 24 saatlik idrarda AÜSD olan hastalarda % 42 (21/50) oranında ve kontrol grubunda % 10 (5/50) oranında hiperürükozüri saptandı. İdrarla atılım ortalamalarına baktığımızda 24 saatlik idrarda ürik asit ortalaması çalışma grubunda $317,3 \pm 147$ mg/gün/1,73m², kontrol grubunda ise $227,7 \pm 88,5$ mg/gün/1,73m² olarak hesaplandı. Sonuç olarak çalışma grubunda kontrol grubuna göre 24 saatlik idrarda hem hiperürükozüri saptanma oranı, hem de ortalama ürik asit atılımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

7- Mesane duvar kalınlığı > 4 mm olanlar mesane duvar kalınlığı artmış olarak değerlendirildi. Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda prevoiding % 32 (16/50) oranında mesane ön duvar , %22 (11/50) oranında mesane arka duvar ve postvoiding % 90 (45/50) mesane ön duvar, %84 (42/50) mesane arka duvar kalınlığında artış olduğu gözlemlendi.

8- İşeme öncesi ön duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, arka duvar kalınlığı ortalaması $3,3 \pm 1$, işeme sonrası ön duvar kalınlığı $6,4 \pm 2,3$ ve işeme sonrası arka duvar kalınlığı $5,9 \pm 2$ olarak saptandı. Bu sonuçlar AÜSD olan hastalarda mesane duvar kalınlığında artış olduğu şeklinde değerlendirildi.

KAYNAKLAR

- 1- Yüksel S, Yurdakul AÇ, Zencir M, Çördük N. Evaluation of lower urinary tract dysfunction in Turkish primary school children: an epidemiological study. *J Pediatr Urol* 2014;10(6):1181-6.
- 2- Wille S. Primary nocturnal enuresis in children. Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;156:1-48.
- 3- Çalışkan S, Ertan T Sever L, Arısoy N. İstanbul'da çocuklarda hiperkalsiüri taraması. *İstanbul Çocuk Klinik Dergisi* 1992;27(1): 24-36.
- 4- Funda Başbuğ, İnfantlarda Üriner Sistem Taş Hastalığı, Etiyolojisi ve Tedavisi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü, Turkey, 2013.
- 5- *Pediatric Nephrology Avner, Seventy Edition* 2016; s 501.
- 6- *Pediatric Nephrology Avner, Seventy Edition* 2016; s 1827.
- 7- Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005; 173: 969-973.
- 8- Müller L, Bergström T, Hellström M, Svensson E, Jacobsson B. Standardized ultrasound method for assessing detrusor muscle thickness in children. *J Urol* 2000;164(1):134-8.
- 9- Leung VY, Chu WC, Yeung CK, Metreweli C. Ureteric jet Doppler waveform and bladder wall thickness in children with nocturnal enuresis. *Pediatr Res* 2006;60(5):582-6.
- 10- Korzeniecka-Kozerska A, Porowski T, Wasilewska A, Stefanowicz M. Urinary calcium excretion in children with monosymptomatic enuresis. *Ir J Med Sci* 2015;184(4):899-905.
- 11- Nikibakhsh A, Poostindooz H, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Ghareaghaji RR, Sepehrvand N. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? *Indian J Nephrol* 2012;22(2):88-93.

- 12- Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinambá AL, França A, Andrade BH, et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *Journal of Pediatrics (RioJ)* 2001;77(2): 101-4.
- 13- Snell Richard S. *Klinik Anatomi Türkçe Nobel&Yüce Yayınevi* 2004;s319-3.
- 14- *Temel Klinik Anatomi (Çev: A. Elhan) 2.Baskı Güneş Kitabevi* 2006:s.226-31.
- 15- Guyton&Hall. *Tıbbi Fizyoloji (Çev. B. Çağlayan Yeğen) 12 Basım. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri* 2013: 305-310.
- 16- Chai TC, Steers WD: Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin N Am* 1996;23(2):221-36.
- 17- Rushton HG. Wetting and Functional voiding disorders. *Urol Clin N Am* 1995;22(1):75-93.
- 18- Ünal S, Akbulut A, Karabacak OR. Çocuklarda idrar kaçırma: nörolojik olmayan nedenleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)* 1997;6(4):130-2.
- 19- Şenol S, Karacan E. Çocukların gece ve gündüz işemeleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1997;6(4):126-8.
- 20- Hamano S, Yamanishi T, Igarashi T, Murakami S, Ito H. Evaluation of functional bladder capacity in Japanese children. *Int J Urol.*1999;6(5):226-228.
- 21- Austin PF, Ritchey ML. Dysfunctional voiding. *Pediatr Rev* 2000;21:9-10.
- 22- Ünal F. Enüresis Nokturna. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996;17(5):789-802.
- 23- Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183: 441-7.
- 24- *Türkiye Enürezis Klavuzu* 2010; s. 3.
- 25- Alpay H, Karaaslan Bıyıklı N. İşeme bozuklukları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12 (3) 122-126.
- 26- Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176(1):314-319.
- 27- Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children

- and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176(1):321-324.
- 28- Wennergren H, Oberg B. Pelvic floor exercises for children: A method of treating dysfunctional voiding. *Br J Urol* 1995;76: 9–15.
- 29- Robson WL, Jackson HP, Blackhurst D, Leung AK. Enuresis in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *South Med J* 1997;90: 503-505.
- 30- Lettgen B, von Gontard A, Olbing H, Heiken-Löwenau C, Gaebel E, Schmitz I. Urge incontinence and voiding postponement in children: somatic and psychosocial factors. *Acta Paediatr.* 2002;91(9):978-984; discussion 895-896.
- 31- Vincent SA. Postural control of urinary incontinence. The curtsy sign. *Lancet* 1966;2(7464):631-2.
- 32- Ergüven M, Çelik Y, Deveci M, Yıldız N. Primer enürezis nokturnada etyolojik risk faktörleri. *Turk Pediatri Ars* 2004; 39: 83-7.
- 33- Abramovitch IB, Abramovitch HH. Enuresis in cross-cultural perspective: a comparison of training for control in three Israeli ethnic groups. *J Soc Psychol* 1989;129(1):47-56.
- 34- Readett DR, Bamigbade T, Serjeant GR. Nocturnal enuresis in normal Jamaican children. Implications for therapy. *West Indian Med J* 1991;40(4):181-4.
- 35- Eiberg H. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;173: 15-6.
- 36- Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971;121:222–5.
- 37- Von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of Nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1998;87(5):571-8.
- 38- Djurhuus J C, Rittig S. Nocturnal Enuresis. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 313-20.
- 39- Yeung CK, Sreedhar B, Leung VT, Metreweli C. Ultrasound bladder measurements in patients with primary nocturnal enuresis: a urodynamic and treatment outcome correlation. *J Urol* 2004;171(6 Pt 2):2589-94.
- 40- Eiberg H. Total genom scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR 3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998;33(3):34-6.

- 41- Neveus T, Stenberg A, Lackgren G, Tuvemol T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: A polysomnographic study. *Pediatrics* 1999;103:1193-1197.
- 42- Artur C. Guyton and John E. Hall. *Physiological Anatomy of the Bladder, Micturition. Human Physiology and Mechanisms of the Bladder, Micturition. Human Physiology And Mechanisms of Disease*, 6th ed, 1997; 264- 5.
- 43- Yörükoğlu A. Uyumsuz çocuk, yatağa işeme ve dışkı kaçırma, Davranış Bozuklukları; Çocuk Ruh Sağlığı, Çocuğun Kişilik Gelişimi, Yetiştirilmesi ve Ruhsal Sorunları 22. Basım, Ankara: Özgür yayınları, 1998: 283- 7.
- 44- Gadomska-Prokop K, Konopielko Z. Uric acid metabolism in children with hyperuricosuria. *Pol Merkur Lekarski* 2000;8(46):177-8.
- 45- Dayanç M. Güncel Çocuk Ürolojisi Atlas Kitapçılık 2005;s:117–189.
- 46- Dinçel N, Bulut İK, Biçer H, Mir S. Mesane disfonksiyonları tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ne kadarından sorumludur? *Turk Arch Ped* 2013;110-6.
- 47- Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol* 2001;165:215–218.
- 48- Dogan HS, Akpınar B, Gurocak S, Akata D, Bakkaloglu M, Tekgul S. Non-invasive evaluation of voiding function in asymptomatic primary school children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1115e22.
- 49- Afshar K, Mirbagheri A, Scott H, MacNeily AE. Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *J Urol* 2009;182(4):1939e43.
- 50- Nelson CP, Park JM, Bloom DA, Wan J, Dunn RL, Wei JT. Incontinence Symptom Index-Pediatric: development and initial validation of a urinary incontinence instrument for the older pediatric population. *J Urol* 2007;178:1763e7.
- 51- Albright F, Henneman P, Benedict Ph, Forbes Ap. Idiopathic hypercalciuria: A Preliminary Report. *Proc R Soc Med*. 1953;46 (12):1077-1081.
- 52- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun;19(6):577-82.
- 53- Gül A. Polikliniğe Başvuran 4–15 Yaş Arası Çocuklarda Hiperkalsiüri Sıklığının Spot İdrarla Araştırılması (tez). Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2001.

- 54- Berçem GA. Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında HiperkalsiüriPrevalansı, Ğdrar Yolu Enfeksiyonları ve Entürezis Olgularında Görülme Sıklığı (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.
- 55- Natalie P, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 133–139.
- 56- Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91 (3): 439-443.
- 57- Ahmadzadeh A, Hakimzadeh M, Safa-Abadi A. Idiopathic Hypercalciuria in Iranian Children. *Iran J Pediatr* 2008;18 (2):163-166.
- 58- Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):186-8.
- 59- Akçanal B. Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelik değerleri ve buna etki eden faktörler (tez). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2004.
- 60- Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21 (2):214-219.
- 61- Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 729–745.
- 62- Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1082–1095.
- 63- Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21 (4):673-7.
- 64- Burtis C, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Çev. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.4: 422.
- 65- So A, Thorens B Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120(6):1791-9.
- 66- Roch-Ramel F. Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80-84.

- 67- Emmerson B.T.: The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
- 68- Beacker B.E.: Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14 (6):615-631.
- 69- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *J Am Soc Nephrol* 2003;41: 1183–1190.
- 70- Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70: 343–354.
- 71- Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1402-8.
- 72- Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: A reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000;148:131–139.
- 73- Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, Sideris V, Takouli L, Anogiati A, et al. Vlassopoulos D. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 2008;28(6):949-57.
- 74- Nakagawa T, Kang DH, Feig D, Sanchez-Lozada LG, Srinivas TR, Sautin Y, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2006;69(10):1722-5.
- 75- Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sanchez-Lozada LG, HerreraAcosta J, Johnson RJ. Uric acid: A uremic toxin? *Blood Purif* 2006; 24: 67– 70.
- 76- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2888–2897.
- 77- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid induced C-reactive protein (CRP) expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production in human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553–62.

- 78- Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyper- uricemia on endothelial function in the human forearm vas- ular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:511.
- 79- Lin SD, Tsai DH, Hsu SR Association between serum uric acid level and compenance of the metabolic syndrome. *Chin Med Assoc* 2006;69(11):512-6.
- 80- Angela La Manna, MD; Cesare Polito, Antenio Marte, Hyperuricosuria in children; clinical presentation and natural History; from the department of pediatrics, Second University of Naples, Italy, 2001.
- 81- Matos V1, Van Melle G, Werner D et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(2): 1.
- 82- Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24: 2129-35.
- 83- Fotter R, Riccabona M. Functional disorders of the lower urinary tract in children. *Radiologe* 2005; 45:1085-91.
- 84- Schneider D, Yamamoto A, Barone JG. Evaluation of consistency between physician clinical impression and 3 validated survey instruments for measuring lower urinary tract symptoms in children. *J Urol* 2011; 186:261e5.
- 85- Farhat W, Baggli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000; 164: 1011e5.
- 86- Nelson CP, Park JM, Bloom DA, Wan J, Dunn RL, Wei JT. Incontinence Symptom Index-Pediatric: development and initial validation of a urinary incontinence instrument for the older pediatric population. *J Urol* 2007; 178: 1763e7.
- 87- Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of Enuresis and Its Association With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among U.S. Children: Results From a Nationally Representative Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(1): 35–41.

- 88- Gümüs B, Vurgun N, Lekili M, Iscan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Pediatr* 1999; 88: 1369-72.
- 89- Oge O, Koçak T, Gemalmaz H. Enuresis: Point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 38-43.
- 90- Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S, et al. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatr Int* 2004;46(1):58-63.
- 91- Civilibal M, Selcuk Duru N, Eveli M, Civilibal N. Hypercalciuria in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2014;10(6):1145-8.
- 92- Nevés T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. *BJU Int* 2002;90: 25-9.
- 93- Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2006; 176(2):770-3.
- 94- Baysal YE, Koyun M, Akman S, Güven AG, Güntekin E. Çocuklarda ürolitiazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47: 254-259.
- 95- Mahyar A, Dalirani R, Ayazi P, Hamzehloo S, Moshiri SA, Khoshbakht Ahmadi N, et al. The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clin Exp Nephrol* 2016.
- 96- Akl K, Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hyperuricosuria in children: isolated and associated with hypercalciuria/hyperoxaluria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(5): 979-84.
- 97- Polito C, Marte A, La Manna A. Appendectomy in children with hypercalciuria/hyperuricosuria, *J Pediatr Urol* 2005;1(4): 279-82.
- 98- Adibi A, Kazemian A, Toghiani A. Normal bladder wall thickness measurement in healthy Iranian children, a cross-sectional study. *Adv Biomed Res* 2014;8;3: 188.

- 99- Uluocak N, Erdemir F, Parlaktas BS, Caglar MK, Hasiloglu Z, Etikan I. Bladder wall thickness in healthy school-aged children. *Urology* 2007;69(4):763-6; discussion 766.
- 100- Tangal S, Gökçe Mİ, Özayar A, Gülpınar B, Haliloğlu AH, Burgu B, Özdiler E. Evaluation of a new ultrasound measurement tool for the diagnosis of dysfunctional voiding in pediatric population: full/empty bladder wall thickness ratio. *Urology* 2014; 83(6): 1369-72.