

17/8/11



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**ANTALYA İL MERKEZİNDEKİ
İLKÖĞRETİM ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA
HİPERKALSIÜRİ SIKLIĞI** +

Dr. Serkan FİLİZ

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayfer GÜR GÜVEN

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: 2004. 01.0103.013)”

(Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir)

ANTALYA, 2005

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayfer GÜR GÜVEN olmak üzere, Prof. Dr. Necati DEDEOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Akif YEŞİLİPEK'e, Nefroloji Bilim Dalı çalışanlarına, Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı çalışanlarına, anket çalışmalarındaki katkılarından dolayı tüm pediatri asistanları ve intern doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Serkan FİLİZ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
Simgeler ve kısaltmalar dizini	iv
Çizelgeler dizini	v
Şekiller dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalsiyum metabolizması ve önemi	2
2.2. Hiperkalsiüri tanımı	3
2.3. Hiperkalsiüri tarihçesi	4
2.4. İdrar kalsiyum ekskresyonunu ölçme yöntemleri	5
2.4.1. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü	5
2.4.2. Spot idrarda kalsiyum/kreatininin ölçümü	5
2.5. İdyopatik hiperkalsiüri sınılandırma ve patogenezi	7
2.5.1. Absorbtif Hiperkalsiüri	7
2.5.2. Renal Hiperkalsiüri	7
2.5.3. Resorbtif Hiperkalsiüri	8
2.6. Hiperkalsiüri ve Genetik	8
2.6.1. VDR gen polimorfizmi	9
2.6.2. Genetik hiperkalsiürik taş oluşturan (GHT) rat modelleri	10
2.6.3. Nadir görülen kalıtsal hiperkalsiüri formları	11
2.7. Hiperkalsiüri prevalansı	11
2.8. Klinik Özellikler	13
2.8.1. Karın / yan ağrısı	14
2.8.2. Hematüri	14
2.8.3. Taş oluşumu	14
2.8.4. Enürezis	15
2.8.5. İHC ve kemik metabolizması	15
2.9. Tedavi Yaklaşımları	17

2.9.1 Diyet düzenlenmesi	17
2.9.2. İlaç tedavisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. ÖZET.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

İHC	İdyopatik hiperkalsiüri
Ca⁺²	Kalsiyum
U_{Ca}/U_{Cr}	İdrar kalsiyum kreatinin oranı
VDR	Vitamin D reseptörü
GHY	Genetik hiperkalsiürik taş oluşturan
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
U_{Na}/U_K	İdrar sodyum potasyum oranı

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. Sekonder hiperkalsiüri sebepleri	3
Çizelge 2.2. İdrar kalsiyum ekskresyonunu ölçen iki metodun karşılaştırılması	6
Çizelge 2.3. Çeşitli ülkelerde yapılan bazı hiperkalsiüri prevalans çalışmalarının karşılaştırılması	12
Çizelge 2.4. Türkiye’ de yapılan bazı hiperkalsiüri prevalans çalışmalarının karşılaştırılması	13
Çizelge 2.5. Hiperkalsiüri olgularda diyet önerileri	19
Çizelge 4.1 Hiperkalsiürik olgularda karın ağrısı sıklığı	28
Çizelge 4.2 Hiperkalsiürik olgularda yan ağrısı sıklığı	28
Çizelge 4.3 Hiperkalsiürik olgularda kanlı işeme sıklığı	29
Çizelge 4.4 Hiperkalsiürik olgularda idrar yaparken yanma sıklığı	29
Çizelge 4.5 Hiperkalsiürik olgularda idrar kaçırma sıklığı	29
Çizelge 4.6 Hiperkalsiürik olgularda ailede taş-kum dökme sıklığı	30
Çizelge 4.7 Hiperkalsiürik olgularda laboratuvar bulguları	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1.	Aile anket örneği	22
Şekil 4.1.	Olgularda cinsiyet dağılımı	26
Şekil 4.2	Hiperkalsiüri prevalansının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	27
Şekil 4.3.	Hiperkalsiürik olguların anne-baba memleketlerine göre dağılımı	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Belirlenebilmiş bir metabolik neden olmaksızın idrarda fazla miktarda kalsiyum atılımına idyopatik hiperkalsiüri (İHC) denilmektedir. İHC çocukluk çağındaki tüm yaşlarda en sık görülen metabolik bozukluktur (1). Tüm böbrek taşı hastalıklarının %40 nedeni ve çocukluk çağındaki hematurinin en sık sebebi olması dolayısıyla İHC önemli bir sağlık problemidir (2). Genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiye bağlı gelişen kompleks bir hastalıktır (3). Beslenme alışkanlıklarındaki değişimlere, tanı ve tarama testlerinin yaygınlaşmasına bağlı olarak İHC prevalansı son yıllarda artış göstermektedir. Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi, hastalarda sık idrara gitme, idrar yaparken yanma, karın ve yan ağrısı, kanlı işeme semptomları ile ürolithiazis ve osteopeni bulguları tespit edilebilir (4,5). Genetik faktörler etyolojide önemli bir yer teşkil etse de, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve hastalığın tekrarlanmasında rolü olan metabolik bozukluğun düzeltilmesi daha kolay, ucuz ve akılcı bir tedavi yaklaşımıdır.

İdrarda kalsiyum atılımı yaş, coğrafi bölge, iklim ve mevsim, güneş ışığına maruziyet, tüketilen sıvının mineral içeriği, sosyo-ekonomik düzey, beslenme alışkanlığı ve ırka göre değişebilmektedir (6). Bu yüzden her ırk, her yaş ve sosyo-ekonomik çevre için normal değerlerin saptanması gereklidir. Bu çalışma, Türkiye gibi taş hastalığının yaygın olduğu bir ülkede ve Antalya İl'inin de bulunduğu Akdeniz Bölgesi'nde metabolik araştırmaların yaygınlaştırılması ve koruyucu tedavinin uygulanmasına yönelik bir sağlık hizmeti olarak planlanmıştır. Çalışmada, Antalya İl merkezindeki ilköğretim çağındaki çocuklarda hiperkalsiüri sıklığının saptanması ve bölgemiz için referans değerlerinin oluşturulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çalışmanın amacına yönelik olarak genel bilgiler, şu başlıklar altında toplanmıştır:

1. Kalsiyum metabolizması ve önemi
2. Hiperkalsiüri tanımı
3. Hiperkalsiüri önemi ve tarihçesi
4. İdrar kalsiyum ekskresyonunu ölçme metodları
5. İdyopatik hiperkalsiüri patogenezi ve sınıflandırması
6. Hiperkalsiüri ve genetik
7. Hiperkalsiüri prevalansı
8. Klinik özellikler
9. Hiperkalsiüride tedavi yaklaşımları

2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI VE ÖNEMİ

Kalsiyum (Ca^{+2}) iyonları; nöromusküler eksitabilite, kanın pıhtılaşması, sekretuar olaylar, membran bütünlüğü, enzim reaksiyonları gibi bazı önemli fizyolojik ve biyokimyasal olayları düzenler ve iskelet sisteminin en önemli bileşeni oluşturur (7). Kalsiyum homeostazisinde, iskelet sistemi, böbrekler ve intestinal sistem en önemli sistemlerdir. Normal kişilerde intestinal kalsiyum absorpsiyonu ile idrarda kalsiyum atılımı ılımlı olarak dengelenip, vücuttaki total kalsiyum miktarı ayarlanır. Günlük diyetle alınan ortalama 20 mmol Ca^{+2} un 16 mmol'ü fekal yolla atılırken, ancak 4 mmol'ü barsaklardan absorbe edilmektedir. Vücut kalsiyumunun primer rezervuarı olan iskelet sistemi yaklaşık 20 mol Ca^{+2} içermekte ve bunun 14 mmol'ü kemik yapım ve yıkım dengesi yoluyla günlük olarak değiştirilmektedir. Ekstrasellüler sıvılar 25 mmol Ca^{+2} içermektedir. Böbrekler günlük ortalama 270 mmol Ca^{+2} filtre ederken, 4 mmol'ünü reabsorbe etmektedir. Bu nedenle, idyopatik hiperkalsiüri, barsak, böbrek ve kemik gibi kalsiyum dengelenmesinde etkili organlarda meydana gelebilen kalsiyum transportundaki regülasyon bozukluğu sonucu oluşmaktadır (8).

2.2. HİPERKALSiÜRİ TANIMI

Hiperkalsiüri, 24 saatlik idrarda 4 mg/kg/gün'den fazla miktarda Ca^{+2} atılımı ya da iki kez bakılan sabah ikinci idrarda kalsiyum/kreatinin oranının (U_{ca}/U_{cr})'nın 0.21'in üzerinde olması olarak kabul edilmektedir (1). Hiperkalsiüri etyolojik olarak idyopatik (primer) ve sekonder olarak iki başlıkta incelenmektedir. İdyopatik hiperkalsiüri, metabolik araştırmalar sonucunda belirlenebilen bir neden saptanamaksızın idrarda fazla miktarda kalsiyum iyonu atılımıdır. Sekonder hiperkalsiüri ise hiperkalseminin eşlik ettiği veya etmediği bir takım metabolik bozukluklar sonucu ortaya çıkmaktadır (9).

Çizelge 2. 1. Sekonder hiperkalsiüri sebepleri

Hiperkalsemi ile birlikte	Hiperkalsemi olmadan
Hiperparatiroidi	Renal tübüler asidoz
D vitamini intoksikasyonu	Bartter sendromu
Granülomatöz hastalıklar	Tirotoksikoz
İmmobilizasyon	Furosemid kullanımı
Kemik hastalıkları	
Malignensi	

2.2.1. Diyete bağlı sekonder hiperkalsiüri

İdrar kalsiyum ekskresyonu ile diyetel kalsiyum, sodyum, potasyum, karbonhidrat ve protein alımı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (9).

Kalsiyum alımı

İdrar kalsiyum ekskresyonu diyetel kalsiyum alımı ile doğrudan ilişkilidir. Normal kişilerde beslenme yolu ile alınan kalsiyumun % 6-7'si idrar ile atılmakta iken, bu durum İHC'li olgularda intestinal kalsiyum absorpsiyonundaki artışa bağlı olarak, 2-3 kat daha fazla olmaktadır. Örneğin, diyetel kalsiyum alımı 400 mg/gün'den 1000 mg/gün düzeyine çıkarıldığında, normal grupta idrar kalsiyum

atılımı artışı 40 mg olurken, hiperkalsiüri olgularda artış 100 mg olarak tespit edilmiştir (9).

Protein alımı

Epidemiyolojik çalışmalarda, nefrolithiazis ve hayvansal protein tüketimi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Etin içindeki sülfür içeren aminoasitler, özellikle methionin; fikse asit ve sülfata parçalanırlar. Kalsiyum bu asitleri kalsiyum karbonat şeklinde tamponlar ve oluşan bu kalsiyum içeren kompleksler idrardan atılır ve renal tubullerden kalsiyum reabsorbsiyonu engellenir (9).

Karbonhidrat alımı

Fazla miktarda karbonhidrat alımı, kan insülin seviyesinde kısa süreli bir artışa yol açıp, renal tübülden kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltarak geçici bir hiperkalsiüriye yol açar (9).

Ciddi fosfat eksikliği

Bu durum uzun dönem fosfat bağlayan anti asit kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Fosfat eksikliği, böbreklerden 1,25 [OH]₂ vitamin D₃ yapımını artırarak intestinal kalsiyum absorbsiyonunda artışa yol açar (9).

Düşük potasyum alımı

Hipokalemi, renal tübüllerden fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak rölatif olarak hipofosfatemiye yol açar. Buna bağlı olarak artan kalsitriol oluşumu, intestinal kalsiyum absorbsiyonunu artırır (9).

2.3. HİPERKALSİÜRİ TARİHÇESİ

İlk olarak 1953 yılında Albright, persistan hiperkalsiüri, normokalsemi ve intermittan taş düşüren olguları tanımlamış, daha sonra İHC bu durumu tanımlamak için kullanılmıştır (10). İHC konusunda patogeneze ve tedavi çalışmaları üzerine ilgi arttıkça, insanlarda en sık görülen metabolik bozukluklardan biri olduğu ve %60 olguda nefrolithiazis ile karakterize olduğu saptanmıştır. 1980'lerin sonları ve 1990'lı yılların başlarında renal ultrason uygulamasının rutin olarak yapılmaya başlanmasıyla, hematürisi olan çocuklarda nefrolithiazis ve İHC daha sık bildirilmeye başlanmıştır (11,66).

2.4. İDRAR KALSIYUM EKSKRESYONUNU ÖLÇME METODLARI

2.4.1. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü

Günümüzde klinik pratikte, yaş ve kilo dikkate alınarak yapılan ölçümlerde 4 mg/kg'ın üzerindeki değerler hiperkalsiüri için üst sınır olarak kabul edilmektedir. Bu değerlendirme İngiltere'de 1974'de 1-15 yaş arasında 54 olguyu kapsayan bir çalışmada Ghazali ve Barratt tarafından yapılmıştır (12). Bu çalışmada 24 saatlik kalsiyum ekskresyonunun logaritmik eğrisi ile, vücut ağırlığının logaritmik eğrisi arasında anlamlı ilişki saptanmış ve kalsiyum ekskresyonunun vücut ağırlığı tarafından anlamlı olarak etkilendiği tespit edilmiştir. Ghazali ve Barratt'ın oluşturduğu bu değerler, daha sonraki 30 yıl boyunca referans olarak kabul edilmiş, fakat farklı zamanlarda yapılmış bir çok çalışmada daha farklı değerler de saptanmıştır. Yapılan bir çok popülasyon çalışmasında, idrar kalsiyum ekskresyonu yaşa göre değişmekte, erken çocuklukta en yüksek değerler saptanırken, puberte döneminde ise en düşük değerler gözlenmektedir (11).

2.4.2. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin ölçümü

İdrar kalsiyum/kreatinin (U_{ca}/U_{cr}) oranı, kalsiyum ekskresyonu ölçümünde ilk olarak erişkinlerde Nordin tarafından 1959'da kullanılmıştır (13). 71 olguluk bu çalışmada, U_{ca}/U_{cr} ile 24 saatlik idrarda kalsiyum ekskresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. U_{ca}/U_{cr} 'ın çocuklarda ilk kullanımı 1974'te İngiltere'de Ghazali ve Barratt tarafından yapılmış ve erişkin çalışmalarına benzer sonuçlar alınmıştır (12). Farklı coğrafi bölge ve farklı etnik gruplar içeren çalışmalarda benzer şekilde, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile U_{ca}/U_{cr} arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sargent ve arkadaşları, U_{ca}/U_{cr} 'ın infantlarda ve erken çocuklukta, adölesan çağa göre daha yüksek değerlerde olduğunu göstermişlerdir (14). Matos ve arkadaşları, çocukluk çağında U_{ca}/U_{cr} için olan 95 persentilin, erişkin cut-off değeri olan 0.21 değerine 7 yaş civarında ulaştığını ve daha sonra değişmeden kaldığını göstermişlerdir (15). Yakın dönemlerde yapılan çalışmalarda U_{ca}/U_{cr} değerinin yaş, coğrafi bölge, güneş ışığına maruziyet, tüketilen sıvının mineral içeriği, beslenme

alışkanlıkları, genetik ve ırk gibi faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir (16). Çocuklarda 24 saatlik idrar toplama zorluğu nedeni ile, sabah ikinci idrarda en az iki defa bakılan U_{ca}/U_{cr} değeri, hiperkalsiüri tarama ve tanı testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (11).

Çizelge 2. 1. İdrar kalsiyum ekskresyonunu ölçen iki metodun karşılaştırılması

	Avantaj	Dezavantaj
24-saatlik idrarda kalsiyum ekskresyonu	Toplanması belli bir zaman dilimi içinde olması sebebiyle diyetten daha az etkilenir	Özellikle infant ve küçük çocuklarda toplanması zor Farklı yaş gruplarını içeren çocukluk çağına ait normal değerler kısıtlıdır Farklı etnik grup ve ırklara ait kısıtlı veriler mevcuttur
U_{ca}/U_{cr}	Daha kolay toplanır Normal değerlere atılımına göre birçok ulaşılabilirlik daha kolaydır Çocuklarda ırk/etnik ve yaşa varyasyonlar, postür, fiziksel bağlı verilere daha kolay aktivite) etkilenir ulaşılabilir	24-saatlik idrar kalsiyum atılımına göre birçok faktörden (ör: diyet, diurnal varyasyonlar, postür, fiziksel aktivite) etkilenir

İdrarda kalsiyum ekskresyonunu ölçmek için 24 saatlik idrarda değerlendirilme yapılması ideal olsa bile, spot U_{ca}/U_{cr} ölçümü daha kolay ve 24 saatlik idrar değerleriyle korele olduğu için klinik amaçlar için kullanılabilir.

2.5. İDYOPATİK HİPERKALSIÜRİ SINIFLANDIRMA ve PATOGENEZİ

1980 yılında Pak ve arkadaşları, idyopatik hiperkalsiüri için bir sınıflama şeması oluşturmuşlardır. Bu sınıflandırmaya göre idyopatik hiperkalsiüri; absorbtif ve renal hiperkalsiüri olarak tanımlanmış, ancak zamanla bu sınıflandırma yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, yapılan yeni sınıflamada resorptif hiperkalsiüri eklenmiştir (17).

2.5.1. Absorbtif hiperkalsiüri

Barsaklardan fazla miktarda kalsiyum iyonu Emilimi sonucu oluşmaktadır. Kendi içinde üçe ayrılır:

Absorbtif hiperkalsiüri Tip I

Primer olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunda artışa bağlı oluşmaktadır.

Absorbtif hiperkalsiüri Tip II

Diyetsel faktörlere bağlıdır, düşük kalsiyum ve sodyum tüketimi halinde geri dönüşümlüdür.

Absorbtif hiperkalsiüri Tip III

Hipofosfatemide ile birlikte renal fosfat kaybına yanıt olarak artan kalsitriol düzeylerine sekonder gelişen intestinal kalsiyum absorpsiyon artışına bağlıdır.

Bu hastalar, normal kişilere oranla diyetdeki kalsiyumun daha fazla bir oranını absorbe ederler. Emilen kalsiyum artınca böbreklerden filtre olan kalsiyum yükü artar ve hiperkalsiüri gelişir. Ayrıca kalsiyumun artması, parathormonu suprese eder, bu da kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu azaltarak hiperkalsiüriye yol açar (9).

2.5.2. Renal hiperkalsiüri

Böbreklerden yaklaşık 270 mmol kalsiyum filtre olur; nötral kalsiyum dengesini sürdürebilmek için bunun %98'inden fazlası reabsorbe olmalıdır. Reabsorpsiyonun %70'i proksimal tübülden; %20'si Henle kulbunun inen kolundan, %8'i ise distal tübüllerden olur. Renal hiperkalsiüride, kalsiyumunun renal tübüler reabsorpsiyonunda defekt söz konusudur. Renal kalsiyum kaybına cevap olarak,

artmış parathormon ve kalsitriole bağlı artan intestinal kalsiyum absorpsiyonu, renal kayba katkıda bulunur (9).

2.5.3. Resorptif hiperkalsiüri

Kemiklerde yaklaşık 20 mol Ca^{+2} vardır. Hergün kemik yapım-yıkımı sırasında 14 mmol Ca^{+2} yerdeğiştirir. İHC'li pekçok hasta, düşük kalsiyumlu diyet alsa dahi, absorbe edilenden daha fazla kalsiyum ekskrete eder. Bu sebeple, ekskrete edilen kalsiyum kaynağının iskelet sistemi olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de pekçok çalışmada bu hastalarda kemik dansitesinde azalma saptanmıştır. Parathormonun aşırı yapımı kemik yıkımını artırdığı gibi, renal kalsitriol sentezini de stimüle eder; bu da intestinal kalsiyum absorpsiyonunun artışına ve sonuçta filtre edilen kalsiyum yükünde artışa neden olur (9).

Ancak, bugün bilinmektedir ki; sınıflamada yer alan bu alt gruplar farklı antiteler değil, aynı hastalığın değişik spektrumları ve birbirlerinin devamıdır. Daha da önemlisi, tedavilerinin aynı olması sebebiyle tiplendirmenin pratik bir önemi yoktur. Ayrıca takip çalışmalarında, zamanla alt gruplar içinde geçişler olabileceği gösterilmiştir. Örneğin bir çalışmada, başlangıçta absorbtif hiperkalsiüri grubunda olan 16 çocuktan 6'sının 3-7 yıl sonra incelendiğinde resorbtif hiperkalsiüri grubuna geçtiği; benzer şekilde başlangıçta resorbtif hiperkalsiürisi olan 14 çocuktan 4'ünün absorbtif hiperkalsiüri grubuna geçtiği gösterilmiştir (18).

2.6. HİPERKALSIÜRİ ve GENETİK

İdyopatik hiperkalsiüri genetik geçişi olan metabolik bir bozukluktur. Hiperkalsiürlü hastalarda, aile öyküsü pozitifliğinin oldukça sık gözlenmesi üzerine, etyopatogeneizde genetik faktörlerin önemine dikkatler çekilmiştir. İlk olarak 1964'te Beilin ve Clayton hiperkalsiürisi ve nefrokalsinozisi olan bir çocuğun babası ve erkek kardeşinde hiperkalsiüri bulunduğunu yayınlamışlardır (71). Daha sonra yapılan çalışmalarda, İHC olgularının %50-70' inin birinci derece akrabalarında hiperkalsiüri saptanabileceği bildirilmiştir (21). Coe ve arkadaşlarının çalışmasında hiperkalsiürlü hastaların %69' unda ailede nefrolithiazis öyküsü saptanması üzerine, bu hastalarda

otozomal dominant olarak aktarılan güçlü bir kalıtım paterni olduğu tespit edilmiştir (22). 1981'de Pak ve arkadaşlarının çalışmasında bir ailenin 12 üyesinde absorbtif İHC saptanmış ve otozomal dominant geçiş gösterdiği bildirilmiştir (23). Imamura ve arkadaşları, intestinal Ca^{+2} absorpsiyonu artmış olan iki çocukta 4q33-qter' de delesyon saptamış (24), Reed ve arkadaşları ise çalışmalarında intestinal Ca^{+2} absorpsiyonu fazla olan 3 kardeşte 1q23.3-q24 bölgesinde defekt olduğunu yayınlamışlardır (25). 1,25[OH]₂ vitamin D₃ / vitamin D reseptörü (VDR) sistemi memelilerde intestinal absorpsiyonu, renal kalsiyum ekskresyonunu ve kemik metabolizmasını etkileyerek, kalsiyum homeostazisini düzenleyen en önemli faktördür (19). Deneysel çalışmalarda, VDR ile kalsiyum nefrolithiazisi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

VDR, nükleer reseptörler süperaillesinin bir üyesidir. Bu ailede en çok retinoik asit, tiroid hormonu ve PPAR (peroksizom proliferator aktivatör reseptörü) reseptörlerine benzerlik göstermektedir. VDR proteini, ratlarda 423 aminoasitten oluşmakta ve 50 kDa ağırlığında iken, insanlarda 427 aminoasitten oluşmaktadır. VDR, ligandı olan 1,25[OH]₂ vitamin D₃'e yüksek afinite ile bağlanır. Burada 1 α ve 25-OH grupları kritik rol oynar; her birinin yokluğunda afinite 500 kat azalır. Hedef dokular olan kemik, böbrek, ince barsaklar ve paratiroid bezinde rölatif olarak daha fazla bulunur (3000-6000 mmol/mg protein). Ayrıca T-hücreleri dahil pekçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir (3).

VDR geni, kromozom 12'ye lokalizedir ve 9 ekzon içermektedir. Bu gende çok sayıda polimorfizmi tanımlanmıştır. Kromozom 12q12-14'e lokalize olan vitamin D reseptör geni ile absorbtif İH arasında bağlantı analizi ile ilişki gösterilmiştir (26).

2.6.1. VDR gen polimorfizmi

Yakın zamandaki çalışmalar, VDR gen polimorfizmleri ve kalsiyum homeostazisi arasındaki ilişkiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu nedenle, İHC hastalarında VDR geninin üç allelik varyantının (ApaI, BsmI ve FokI) dağılımının değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Absorptif hiperkalsiürlü 80 çocuk ve 86 sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada ApaI:AA genotipinin Aa/aa genotipi ile karşılaştırıldığında hiperkalsiürlü grupta kontrollere göre 3.5 kat fazla olduğu ve taş oluşumu riskinin bu grupta 4.5 kat arttığı gösterilmiştir (3). Nefrolithiazisi olan 150 hasta ve 100 kontrolde yapılan bir başka çalışmada bb genotipi ve F alleli olanlarda İHC' nin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27). Ruggiero ve arkadaşları, 12 İHC'li, 15 normokalsiürlü taşlı ve 150 kontrolde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, BsmI: bb haplotipinde idrarda Ca atılımının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (28). Ca okzalit taşı olan 146 hasta ve 90 kontrolde yapılan çalışmada ise, FokI: C allelinin nefrolithiazisi olanlarda, kontrol grubuna göre 1.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (29).

2.6.2 Genetik hiperkalsiürlü taş oluşturan (GHT) rat modelleri

İnsan ve ratlardaki bazı genetik benzerliklerden dolayı, İHC ve taş oluşumunun aydınlatılabilmesi için rat modelleri oluşturulmuştur. Bu ratlarda, intestinal sistem, böbrek ve kemikte insanlara benzer şekilde kalsiyum transport defektleri saptanmıştır. GHT rat modelleri, normal serum Ca^{+2} ve $1,25(OH)_2D_3$ düzeyi ve artmış duodenal Ca^{+2} transportuna sahiptir. Bir çalışmada, hiperkalsiürlü erkek ve dişi ratlar çiftleştirilmiş; daha sonra idrar Ca^{+2} atılımı en yüksek olan yavrular birbirleri ile çiftleştirilmeye devam edildiğinde 4. jenerasyondaki ratların yaklaşık yarısında İHC saptanmış, ve her jenerasyonda İHC şiddetinin giderek arttığı gözlenmiştir (30). GHT ratlarda artmış duodenal Ca^{+2} transportunun nedeninin vitamin D'den bağımsız Ca^{+2} aktif transport mekanizmasına veya $1,25(OH)_2D_3$ 'e hedef dokularda artmış yanıtı bağlı olabileceği düşünülmektedir. GHT rat modellerinde VDR mRNA translasyonunun (sentezinin) artışı veya VDR proteinin yarılanma ömrünün uzamasına bağlı olarak dokularında VDR ekspresyonunda artış olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, GHT ratlarda VDR proteinin yarılanma ömrünün uzadığı ve VDR'deki artıştan bunun sorumlu olduğu gösterilmiştir (31).

2.6.3. Nadir görülen kalıtsal hiperkalsiüri formları

Renal hiperkalsiüri olgularda, X kromozomunun kısa kolunda (Xp11.22), CLCN5 olarak adlandırılan klor kanalını kodlayan gende oluşan mutasyonlar ile nadir görülen kalıtsal hiperkalsiüri formları ortaya çıkmaktadır. Bu klor kanalı, kortikal proksimal tübül, Henle kulbunun çıkan kalın kolu ve nefronun α -interkale hücrelerinde ekprese edilir. Bu kanaldaki mutasyon dört farklı klinik tablo şeklinde ortaya çıkabilir.

1. X'e bağlı nefrolithiazis ile ilişkili böbrek yetmezliği
2. Dent Hastalığı
3. X'e bağlı resesif hipofosfatemik rikets
4. Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile giden düşük molekül ağırlıklı proteinüri

Bu dört durumda da ortak olan özellikler, hiperkalsiüri, nefrolithiazis, nefrokalsinozis ve düşük molekül ağırlıklı proteinüri şeklinde görülen renal tübül bozukluğudur. Bu tablolara bağlı olarak bu olgularda, bozulmuş fosfor absorpsiyonu, progresif böbrek yetmezliği ve bazı olgularda rikets görülebilir.

2.7. HİPERKALSİÜRİ PREVALANSI

İdrarda kalsiyum ekskresyonu; yaş, coğrafi bölge, iklim, güneş ışığına maruziyet, sosyoekonomik düzey, beslenme alışkanlığı ve ırka göre değişebilmektedir (5,16) Bu nedenle her ırk, her yaş ve sosyoekonomik çevre için normal değerlerin saptanması önerilmektedir. Pediatrik popülasyonda İHC sıklığı %3-13 arasında değişmektedir (32).

Çizelge 2. 3. Çeşitli ülkelerde yapılan bazı hiperkalsiüri prevalans çalışmalarının karşılaştırılması

Yazarlar	Ülke	Örneklem sayısı	Örneklem biçimi	Yaş	Hiperkalsiüri prevalansı %	Hiperkalsiüri tanımı
Moore ve ark (32)	Amerika Birleşik Devletleri	273	rastgele	0,3-16	2,9	$U_{ca}/U_{cr} > 0,246$
Rath ve ark (33)	Hindistan	352	rastgele	5-12	6,5	$U_{ca}/U_{cr} > 0,288$
Hernandez ve ark (34)	İspanya	176	açlık		7,8	$U_{ca}/U_{cr} > 0,270$
De Santo ve ark (35)	İtalya	270	24 saatlik idrar	3-16	9,1	$> 4 \text{ mg/kg/gün}$ $\text{üriner } Ca^{+2}$
Selimoğlu ve ark (36)	Türkiye	1647	rastgele	6-14	5,9	
Ghazali ve Barratt (12)	İngiltere	54	açlık	1-15		$U_{ca}/U_{cr} > 0,25$
Kruse ve ark (37)	Almanya	564	yemekten iki saat sonra	6-17	3,8	$U_{ca}/U_{cr} > 0,219$
Kaneko ve ark (38)	Japonya	529	açlık	3-9	0,6	$U_{ca}/U_{cr} > 0,17$

Ülkemizde, çeşitli bölgelerde yapılmış prevalans çalışmaları mevcuttur.

Çizelge 2. 4. Türkiye’de yapılan bazı hiperkalsiüri prevalans çalışmalarının karşılaştırılması

Yazarlar	Bölge	Yıl	Örneklem sayısı	Örneklem biçimi	Yaş	Hiperkalsiüri prevalansı %
Çalışkan ve ark. (39)	İstanbul	1992	573	spot U_{ca}/U_{cr}	5-11	2.5
Buyan ve ark. (40)	Ankara	1989	1000	spot U_{ca}/U_{cr}	6-11	4.2
Selimoğlu ve ark. (40)	Erzurum	1998	1647	spot U_{ca}/U_{cr}	6-14	5.88
Bercam ve ark. (41)	Sivas	2001	592	spot U_{ca}/U_{cr}	3 ay-16 yaş	2.9
Yarış ve ark. (42)	Trabzon	2001	520	spot U_{ca}/U_{cr} ve 24 saatlik idrar	7-14	12,5
Tarakçıoğlu ve ark. (43)	Van	1997	930	spot U_{ca}/U_{cr}	6-14	6.23

2.8. KLİNİK ÖZELLİKLER

Tüm yaşlardaki taş hastalıklarının %40 sebebi olan İHC, çocukluk çağındaki hematürinin en sık sebebidir. İHC, çocukluk çağında farklı olgularda farklı klinik özellikler ile kendini gösterir. Hatta, aynı kişide farklı zaman dilimlerinde değişik klinik prezentasyonlarla ortaya çıkabilir. Klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi, karın ve/veya yan ağrısı, sık idrara gitme, idrar yaparken yanma, enürezis, mikroskobik veya makroskobik hematüri, frequency/urgency, steril pyüri, ürolithiazis, osteopeni şeklinde semptom ve bulgulara yol açabilir (44) Klinik

bulgular yaşa göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, infantlarda irritabilite şeklinde izlenirken, ergenlerde renal kolik ve hematüri şeklinde ortaya çıkabilir.

2.8.1. Karın / yan ağrısı

İHC'li çocuklarda, Ca^{+2} kristalleri üriner sistem epitelinde irritasyona, bu da pelvo-üreteral ve mesane spazmına yol açmakta; sonuçta ağrı ortaya çıkmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, 124 İHC'li çocuğun 52'sinde (%42) (45), 74 olguluk bir başka çalışmada ise %43 hastada karın / yan ağrısı olduğu tespit edilmiştir (66).

2.8.2. Hematüri

Çocuklarda izole hematürinin en sık nedenidir. Taş oluşumunun ilk basamağı olan mikrokalküli ve bununla ilişkili kristalüri epitel hasarına yol açarak hematüriye neden olur. Hematüri makroskobik veya mikroskobik olabilir. Açıklanamayan izole hematürisi olan 215 çocukta %35'inde İHC saptanmıştır (5).

2.8.3 Taş oluşumu

İHC, iki mekanizma ile kalsiyum okzalat veya kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilir:

1. İdrardaki yüksek kalsiyum konsantrasyonunun yol açtığı, kalsiyum okzalat veya kalsiyum fosfat tuzlarının kristalizasyonu sonucu.

2. Kalsiyum bağlanması ile sitrat, kondroitin sülfat, glukozaminoglikanlar gibi idrarda kalsiyum tuzu oluşumunu engelleyen negatif yüklü inhibitör maddelerin etkilerini kaybetmesidir (69).

İHC'li olgularda taş oluşumuna yatkınlık; genetik, coğrafi bölge, kültürel ve etnik faktörlerden etkilenmektedir. İHC'li olguların farklı bölge ve merkezlerdeki takiplerine bakıldığında taş oluşumu ile farklı değerler mevcuttur. Alon ve arkadaşlarının 90 İHC 'li olguda yaptıkları 4-11 yıllık takip sonunda hiç bir olguda nefrolithiazis gelişmez iken (4), Turi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 68 İHC'li olgunun 49'unda 2-5 yıllık takip içinde nefrolithiazis gelişmiştir (46) Garcia ve

arkadaşlarının 1-41 aylık takip çalışmasında, 58 İHC'li olgunun 9'unda taş oluşumu saptanmıştır (47). Özokutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ürolithiazisi olan 85 olgunun 22'sinde İHC saptanmıştır (48).

İHC' li olgularda üro/nefrolithiazis olabileceği gibi, nefrokalsinozis tablosu da gelişebilir. Nefrokalsinozis, renal ve metabolik bozukluklar ve ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkabilir. Hiperkalsiüri nefrokalsinozis ile ilişkili en sık görülen metabolik bozukluktur. Yapılan bir çalışmada nefrokalsinozisi olan olguların %34'ünde İHC saptanmıştır (49).

2.8.4 Enürezis

İHC'li olgularda yapılan çeşitli çalışmalarda enürezis sıklığı yaklaşık %5-23 civarında tespit edilmiştir. Noktürnal poliüri, absorbtif hiperkalsiüri ile ilişkilidir. Absorbtif hiperkalsiüri olgularda idrarda artan kalsiyum ekskresyonu, osmos yolu ile poliüriye neden olur. Kalsiüri değerlerinin düzeltilmesi ile enürezis de kendiliğinden düzelir (50). Random idrar kalsiyum / kreatinin testi, İHC taraması için kullanılabileceği gibi, idrar inkontinansı olan olgularda mutlaka yapılmalıdır. Vachvanichsanong'un bir çalışmasında 124 İHC'li olgunun 28 'inde (%23) idrar inkontinansı tespit edilmiştir (45).

2.8.5 İHC ve kemik metabolizması

1970'lerden beri, erişkin ve çocuk hastalarda renal kalsiyum taşı ve daha çok İHC'nin kemik mineral yoğunluğu (KMY)' unda azalmaya yol açabileceği bilinmektedir (51).

Kemik kitlesinin artış hızı çocukluk ve adölesan döneminde en fazladır ve 2-3. dekatta doruk kemik kitlesine ulaşılır. Doruk kemik kitlesi ve daha sonraki kemik kaybı, ileri dönemde osteoporoz gelişimi için risk faktörüdür. Çocukluk döneminde KMY' nu etkileyen faktörleri bilmek ve optimal kemik kitlesine ulaşmayı hedeflemek gerekmektedir. Bir çocuğun kemik metabolizmasını etkileyen, optimal kemik kitlesine ulaşmasını engelleyen herhangi bir durum erişkinlik döneminde osteoporoz ve kırık gelişme ihtimalini artırır (52).

Doruk kemik kitlesini etkileyen faktörler:

-genetik program (% 80)

VDR gen polimorfizmi

Tip I kollagen gen (COLIA1) polimorfizmi

LDL reseptör related protein 5 (LRP5)

-mekanik yüklenme (egzersiz)

-beslenme (kalsiyum, protein)

-hormonal faktörler (GH, IGF-I, cinsiyet hormonları)

-çevresel diğer faktörler, olarak sıralanabilir (53).

Doruk kemik kitlesine ulaşıldıktan sonra kemik kitlesini daha fazla arttırabilmek olanaklı değildir. Dolayısıyla erişkin dönemdeki kırık riski, çocukluk çağı kemik metabolizması ile oldukça yakından ilişkilidir (54)

Büyüme sırasında doruk kemik kitlesine ulaşılmasına engel teşkil edebilecek bir patoloji olduğu için, idyopatik hiperkalsiüri osteopeni ve osteoporoz riskini artırabilir. İdyopatik hiperkalsiüri ve KMY düşüklüğü arasındaki ilişki çocuklarda ve erişkinlerde bazı çalışmalarda tanımlanmıştır. Ancak, bu ilişki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

İHC' de kemik kitlesi kaybı patogenezinde; artmış monosit interlökin-I aktivitesi, artmış prostoglandin E₂ üretimi, azalmış diyetsel kalsiyum alımı, artmış hayvansal protein tüketimi, artmış interlökin-6 aktivitesi, artmış TNF- α aktivitesi gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (51,52). Ancak İHC'deki kemik metabolizması değişikliklerinin sebep mi, yoksa sonuç mu olduğu netlik kazanmamıştır

Garcia ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları bir çalışmada İHC tanısı olan 73 hastanın %30.1'inde dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA) ile yapılan ölçümde lomber bölgede osteopeni tespit edilmiştir (51). 2003'te Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada ise 88 İHC 'li hastanın %35'inde lomber omurgada osteopeni tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, İHC'de kemik metabolizması değişiklikleri olabileceği ve gelecekte oluşabilecek osteoporoz gibi komplikasyonların önlenmesi için kemik metabolizmasının araştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (52). Polito ve arkadaşlarının yapmış olduğu 26 İHC'li hastanın 4-13 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada ise osteopeni sıklığı %11.5 olarak bildirilmiştir (67).

2.9 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.9.1 Diyet düzenlenmesi

Proteinden ve tuzdan zengin, potasyumdan fakir içerikli beslenme rejimleri nedeni ile batı toplumlarında hiperkalsiüri giderek daha sık görülmektedir. Bu beslenme tipinde, proteinlerin metabolizması sonucu oluşan artmış asit yükü, böbreklerden net asit ekskresyonu artışına yol açarak, idrarda kalsiyum atılımını artırır. Bu durum kalsiyum tuzu kristalizasyonu ve taş oluşumuna yol açar Crello ve arkadaşları, idrarda kalsiyum atılımını etkileyen en önemli faktörün diyetle sodyum alımı olduğunu göstermişlerdir (55). Yüksek sodyum, düşük potasyum alımı U_{Na}/U_K oranını artırmakta, ve bu da böbrek taşı oluşumuna neden olmaktadır. Ossario ve arkadaşları, İHC 'li olgularda, U_{Na}/U_K ile U_{Ca}/U_{Cr} arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (56). Bu çalışmada, U_{Na}/U_K yüksek olanlarda, U_{Ca}/U_{Cr} 'da yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda diyetle veya medikal olarak fazla miktarda potasyum alınması da U_{Ca}/U_{Cr} 'ı azaltmaktadır. Diyetle sodyum kısıtlaması, glomerüler filtrasyon hızını azaltarak idrar kalsiyum ekskresyonunu azaltır ve distal tübülde kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır. Ayrıca diyetle alınan K, direkt veya indirekt olarak böbreklerde Ca tutulumu yapar. Aynı zamanda potasyum, renal fosfor retansiyonu yaparak kalsitriol sentezini azaltır ve böylece intestinal kalsiyum absorpsiyonu da azalır. Bu nedenle hiperkalsiürik olgularda potasyumdan zengin beslenme önerilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 74 mmol/gün 'den daha az potasyum tüketilmesi halinde böbrek taşı riskinin arttığı gösterilmiştir (57).

Hiperkalsiüri tedavisindeki ilk amaç diyetle düzenlemelerdir. Bir çok hiperkalsiürik olguda barsaklardan fazla miktarda kalsiyum absorpsiyonu olduğu için, düşük kalsiyumlu diyet önerilmekteyken, günümüzde bu uygulamadan uzaklaşmıştır. Düşük kalsiyumlu diyet, kısa dönemde idrarda kalsiyum atılımını azaltırken, idrarda oksalat ekskresyonu artışına ve negatif kalsiyum dengesine yol açarak kemik metabolizmasını etkileyebilir (70). Curhan ve arkadaşlarının nefrolithiazis öyküsü olmayan erkeklerde yaptıkları çalışmada, yüksek kalsiyum alımı olanlarda (>26.2 mmol/gün), düşük kalsiyum alımı (>15.1 mmol/gün) olanlara göre böbrek taşı oluşum oranı %34 daha az tespit edilmiştir (57).

İdrarda kalsiyum atılımının azaltılması, rekürren nefrolithiazis riskini azaltır ve kemik rezervinin korunmasına yardımcı olur. Bu , uygun bir diyetin uzun vadeli uygulanması ile elde edilebilir. Günlük olarak ortalama 800mg kalsiyum alınması gereklidir. Düşük kalsiyumlu diyet, kemik kaybı riski taşırken, rekürren nefrolithiazisi önlemede yetersiz kalmaktadır (9) .

Alınan sodyum miktarı, idrar sodyum atılımını 200 mmol/gün'ün altında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Oral sodyum klorür alımı, idrar kalsiyum atılımını etkiler. Her 100 mmol fazla sodyum klorür alımı, idrar kalsiyum atılımını 25 mg artırmaktadır. Na ve Ca, distal tübüllerde aynı noktalardan reabsorbe olurlar; dolayısıyla natriürez, İHC'ye yol açar. İdrar sodyum ve kalsiyum ile Ca arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Ayrıca, aşırı sodyum alımı idrarda sitratı azaltır ve pH'yı artırır; sonuçta Ca okzalat kristalizasyonu için uygun ortam oluşur. Bu nedenlerle, diyetle Na kısıtlanmasına ihtiyaç vardır. Bu hastalar konserve, tuzlu aperatifler, sodyum oranı yüksek şişe suyu tüketiminin azaltılması ve hazırlanmış yiyeceklere tuz ilave edilmemesi konusunda uyarılmalıdır (9,64,67).

Protein alımı 1 mg/kg/gün olarak belirlenmelidir. Tüketilen protein kaynakları çeşitli olmalı, ancak hayvansal protein miktarı düşük tutulmalıdır.

Belizzi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, sert su (kalsiyum 225 mg/l) tüketilmesi durumunda yumuşak su (22 mg/l) tüketimine göre, idrarda kalsiyum ekskresyonu ve ürolithiazis riski anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (58).

Su tüketiminin artırılması, idrarın süpersatürasyonunu önlemede en önemli mekanizmadır. İdrarda solütlerin satürasyonunu azaltıp taş oluşumunu önlemek amacıyla günde en az 2000 cc/m² sıvı alınması önerilmektedir. Yapılan 5 yıllık randomize, kontrollü, prospektif bir çalışmada, ilk kez böbrek taşı olan olguların takiplerinde, fazla miktarda su tüketen olgularda rekürrens %12 saptanırken, az su tüketenlerde bu oran %27 olarak saptanmıştır (68).

Çizelge 2. 5. Hiperkalsiürlü olgulara diyet önerileri

Spesifik metabolik bozukluk ve bireysel alışkanlıklara göre diyet modifiye edilmeli
Kalsiyum kısıtlanması önlenmeli
Kalsiyum ve oksalat alımı dengede tutulmalı
Hayvansal protein ve tuz kontrollü tüketilmeli
Potasyum alımı teşvik edilmeli
Günlük idrar miktarı en az 2 litre olacak şekilde bol su tüketilmeli

2.9.2. İlaç tedavisi

Tiazidler

İlk olarak Yendt ve arkadaşları tarafından 1966 yılında İHC'li olgularda kullanılmıştı ve günümüzde de tekrarlayan kalsiyum oksalat taşı olan olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiazidler direkt olarak distal nefrondan kalsiyum rezorbsiyonunu stimüle ederken, sodyum atılımını artırır. Tiazidler aynı zamanda parathormonun renal kalsiyum reabsorbsiyonu etkisini de çoğaltır. 50 mg/gün dozunda hidroklorotiazid normokalsiürlü olgularda idrar kalsiyumunu 150 mg/gün azaltırken, hiperkalsiürlü olgularda ise 400 mg/gün kadar azaltır (59).

Diüretik tedavisi 6 aylık diyet tedavisine yanıt vermeyen dirençli ve tekrarlayan hiperkalsiürlü olgulara önerilmelidir. Hiperürisemi ve hiperkolesterolemi gibi yan etkileri vardır. Çocuklarda doz 1 mg/kg/gün olarak önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Antalya Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındıktan sonra 2004-2005 eğitim-öğretim yılında Antalya İl merkezindeki 103 ilköğretim okulundaki yaşları 6-14 olan 92536 öğrenci çalışmanın evreni olarak belirlendi. Çalışmaya alınacak örneklem büyüklüğünü belirlemek için:

$n = (Nt^2pq)/[d^2(N-1)+t^2pq]$ formülü kullanıldı [$p=(\text{prevalans})0.06$, $q=0.04$, $d=0.01$, $t=1.96$, $N=92536$]. Antalya İl merkezindeki tahmini idyopatik hiperkalsiüri prevalansı, ülkemizde farklı zaman dilimlerinde ve farklı bölgelerde yapılmış çalışmalar göz önünde bulundurularak %6 olarak düşünüldü. Bu formüle göre Antalya İl merkezinde ilköğretim çağındaki çocukları temsil edebilecek örneklem bütünlüğü en az 2118 kişi olarak belirlendi. Çalışmaya alınacak Antalya İl merkezindeki 103 ilköğretim okulundan 14'ü basit rastgele yöntem ile seçildi. Çalışmaya alınacak yaşları 6-14 arası öğrenciler Antalya İl merkezindeki farklı bölgelerdeki okullardan sistemik örnekleme yöntemi ile belirlendi. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul onayı alındı. Antalya Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındıktan sonra okullara çalışmadan birgün önce gidilip okul yönetimleri ile görüşülüp çalışmanın nasıl yapılacağı sınıf öğretmenlerine anlatıldı. Çalışmada bir pediatri asistanı, bir pediatrik nefroloji yan dal uzmanı ve intern doktorlar yer aldı. Yaşları 6-14 arasında değişen 2180 çocuktan sabah ikinci idrarları alındı ve U_{ca}/U_{cr} oranları tayin edildi. Bunun için çocukların sabah ilk yaptıkları idrar ilk idrar kabul edilip, ikinci ders sonuna doğru okullara gidilip idrar örnekleri toplandı. Kronik hastalığı olan, sürekli ilaç kullanımı olan, idrar örneği vermek istemeyen olgulardan örnek alınmadı. Alınan idrar örnekleri steril olmayan plastik, vidalı kapaklı ve sızdırmaz idrar kapları ile Akdeniz Üniversitesi Pediatrik Nefroloji laboratuvarına ulaştırıldı. Her idrar örneğinde kalsiyum, kreatinin, sodyum, potasyum ve çubuk testi ile de kan reaksiyonu, Ph, dansite, protein bakıldı. Her idrar iki ayrı örneğe bölünerek 1.5 cc'lik, iç cidarı silikonlu kapaklı, yüksek devirde santrifülemeye dayanıklı ve sızdırmaz ependorf tüpleri içinde Akdeniz Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi'ndeki derin dondurucuda -84°C ' de saklandı. İdrar kalsiyumu kreosolpthein kompleksi şeklinde (Roche/Hitachi Diagnostics, D-68298 Mannheim), idrar kreatinini Kinetik Jaffe reaksiyonu şeklinde

(Roche/Hitachi Diagnostics, D-68298 Mannheim), idrar elektrolitleri ise İSE(iyon selektif metodu) ile (Roche/Hitachi Diagnostics, D-68298 Mannheim) ile çalışıldı.

İlk incelemeler sonunda $U_{ca}/U_{cr} > 0.21$ olanlardan 24 saatlik idrar toplandı, toplayamayan olgulardan da ikinci kez sabah ikinci idrarda U_{ca}/U_{cr} bakıldı. 24 saatlik idrarın nasıl toplanması gerektiği önce hazırlanan broşürle, daha sonra telefon ile ailelere anlatıldı. 24 saatlik idrarda 4mg/kg/gün 'den fazla kalsiyum atılımı olan ya da iki kez bakılan sabah ikinci idrarda $U_{ca}/U_{cr} > 0.21$ olan olgular hiperkalsiürik olarak kabul edildi. Hiperkalsiüri saptanan olgulara ailelerine vermek üzere anket verildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğinde hastalara pilot anket çalışması uygulanıp, anketin kullanılabilirliği test edildi. Anket formlarında aileler çalışma hakkında bilgilendirildi. Hiperkalsiüri saptanan olgulardan idyopatik hiperkalsiüriyi ayırtedebilmek için serum kalsiyumu alındı ve ileri metabolik tarama ve tedavi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji birimince takibe alındı.

Şekil 3.1. Aile anket örneği

Sayın Veli

Ülkemiz böbrek taşlarının sık görüldüğü bir konumdur. Taş oluşmasının bir çok nedeni varsa da en önemlisi ailede taş ve kum dökme olması ve az su içilmesidir. İleri yaşlarda daha ciddi sağlık sorunu yaratabilecek böbrek taşları araştırılıp önlem alınabilir. Bu anket bir tez araştırma çalışması olarak AÜTF Pediatrik Nefroloji BD adına yürütücülüğünü Prof. Dr. Ayfer Güven'in yaptığı "Antalya il merkezinde ilköğretim çağındaki çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı" isimli bir çalışmadır. Ankete Antalya il merkezinde toplam 14 ilköğretim okulundan 2180 öğrenci katılacaktır.

Çocuğunuzda bir idrar incelemesi yapılarak kum dökme veya böbrek taşına yatkınlık incelenecektir. Çocukların ve velilerin çalışmaya katılıp, katılmaması serbest olup, çalışma sonuçları AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji birimince değerlendirilecektir. Böbrek taşına yatkınlığı saptanan öğrencilerin daha sonraki takipleri AÜTF tarafından değerlendirilecektir. Konuyla ilgili kişisel bilgilerin gizliliği korunacaktır. Çalışmada idrar incelemesi yapılacağı için çocuğunuz herhangi bir zarar görmeyecektir. Lütfen anketi birlikte, dikkatle okuyunuz ve doldurunuz.

Teşekkür ederiz.

Akdeniz Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

OKUL ÇOCUKLARINDA HİPERKALSIÜRİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI

Adı /Soyadı: Sıra No:

Doğum Tarihi:/...../..... Doldurulduğu Tarih:/...../.....

Doğum Yeri(doğduğu il):

Anne memleketi: Baba memleketi: /

Adresi(Antalya'da ulaşılacak açık adres):

Telefonu:

Okul Adı/sınıfı:/.....

	<u>Yaş</u>	<u>Öğrenim Durumu</u>	<u>Meslek</u>	<u>Taş-kum Dökme</u>
				<u>Var</u> <u>Yok</u>
Baba:				☐ ☐
Anne:				☐ ☐
Kardeşleri:				☐ ☐
				☐ ☐
				☐ ☐

Anne-baba arasında

akraba evliliği :

☐

yok

☐

var(açıklayınız)

Aşağıdaki soruları çocuğunuzun son 6 ay içinde şikayetlerine göre doldurunuz.
Her satırda çocuğunuzun durumunu en iyi yansıtan kutucuğu doldurunuz.

	Hiçbir zaman olmadı	Ayda bir oluyor	Haftada bir oluyor	Haftada birden sık oluyor
Karın ağrısı:	☐	☐	☐	☐
Yan ağrısı (böğür ağrısı):	☐	☐	☐	☐
Kanlı işeme:	☐	☐	☐	☐
İdrar yaparken yanma:	☐	☐	☐	☐
		var	Yok	
Sık idrar çıkma:		☐	☐	
İdrar kaçırma:				
Gece:		☐	☐	
Gündüz:		☐	☐	
Geçirilmiş idrar yolu iltihabı:		☐	☐	
Kum dökme-taş düşürme:		☐	☐	
İçme suyu kaynağı:	<u>Şebeke suyu(şehir suyu)</u> ☐	<u>Diğer(belirtiniz)</u> ☐ ☐ şişe suyu ☐ kuyu suyu ☐ arıtılmış su		

Her satırda çocuğunuzun durumunu en iyi yansıtan kutucuğu doldurunuz.

Günlük tüketilen sıvı cinsi ve miktarını çay bardağı cinsinden belirtiniz	<u>su</u>	<u>çay-kahve</u>	<u>meşrubat</u>	<u>süt</u>
---	-----------	------------------	-----------------	------------

Devam eden bir hastalık varlığı:	<u>yok</u> ☐	<u>var(belirtiniz)</u> ☐
----------------------------------	--	--

Sürekli ilaç kullanımı :	<u>yok</u> ☐	<u>var(belirtiniz)</u> ☐
--------------------------	--	--

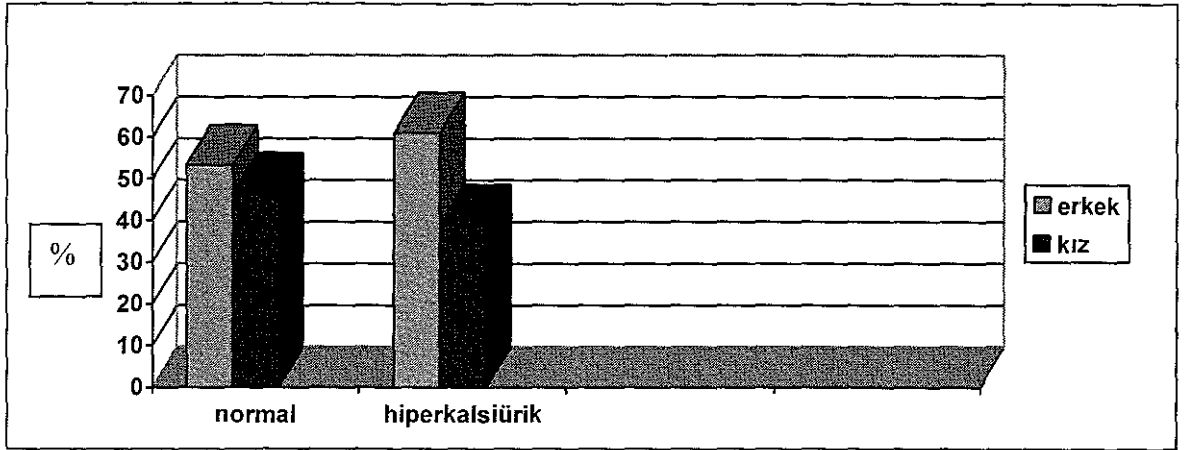
Ailede anne-baba dışında taş düşürme ve kum dökme	<u>yok</u> ☐	<u>var(belirtiniz)</u> ☐
--	--	--

4. BULGULAR

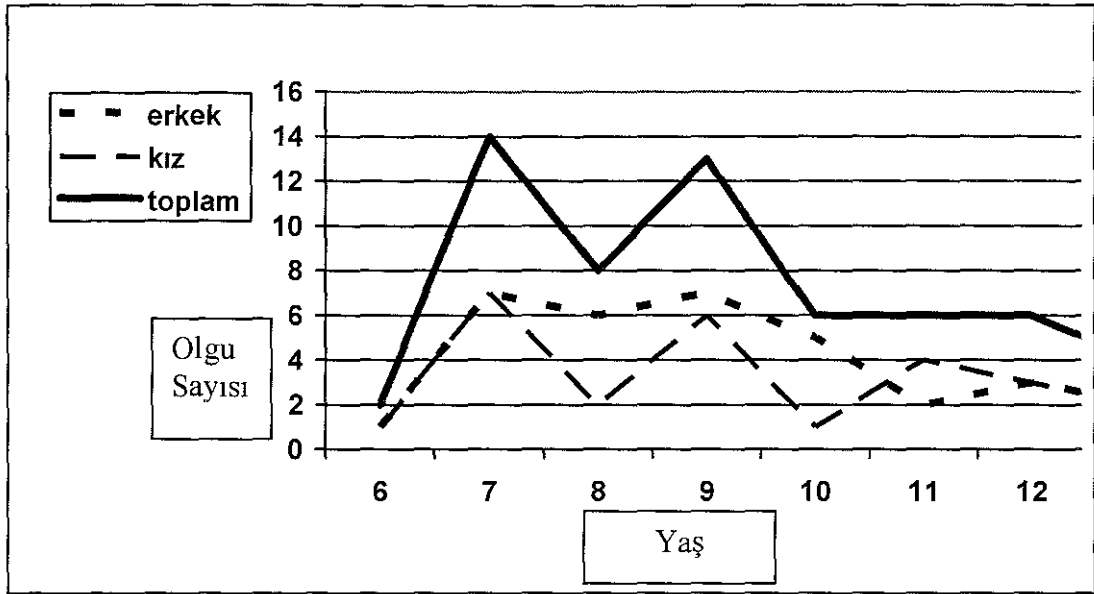
Çalışma sonunda Antalya İl merkezindeki seçilmiş 14 ilköğretim okulundan yaşları 6-14 arasında değişen 2180 çocuktan idrar örneği toplandı. Öğrencilerin 1167'si erkek (%53,53), 1013'ü kız (% 46,46)' dı.

İlk incelemede 2180 öğrencinin 238'inde (%10 9) sabah bakılan ikinci idrarda $U_{ca}/U_{cr} > 0.21$ olarak tespit edildi. 238 öğrencinin, tekrar okullarına gidilerek 221'ine ulaşıldı ve bu olgulardan 24 saatlik idrar toplamaları istendi. 221 öğrencinin 190'undan 24 saatlik idrar alınabildi. 24 saatlik idrar alınamayan öğrencilerin 29'unda ikinci kez sabah ikinci idrarda U_{ca}/U_{cr} 'a bakıldı. 24 saatlik idrarda kalsiyum ve iki kez bakılan sabah ikinci idrarda U_{ca}/U_{cr} 'a göre hiperkalsiürik olarak kabul edilen olgu sayısı 59 olarak belirlendi (%2.7). Hiperkalsiürik olguların 36 'sı (%61,1) erkek, 23'ü (%38,9) kızdı.

Şekil 4.1. Olgularda cinsiyet dağılımı

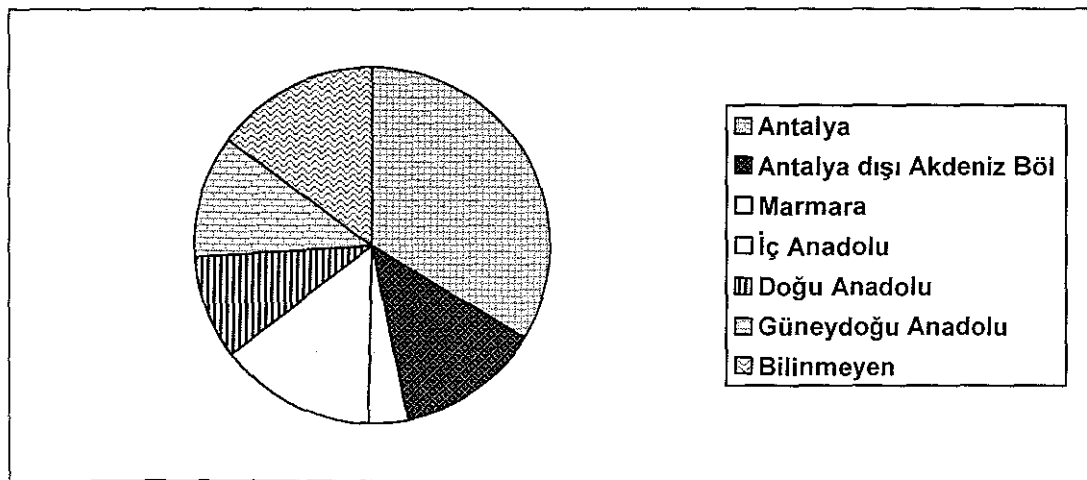


Şekil 4.2. Hiperkalsiüri prevalansının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı



59 olgunun 17'sinde (%28.8) ailede taş öyküsü mevcuttu. Olguların 9'unda babada, 8'inde annede, 1'inde ise hem anne hem de babada taş öyküsü olduğu öğrenildi. Hiperkalsiüri saptana 59 öğrencinin 16'sı (%27) Antalya'lı iken, diğerlerinde farklı bölge dağılımı izlendi.

Şekil 4.3, Hiperkalsiürik olguların anne-baba memleketlerine göre dağılımı



Olguların klinik özellikleri incelendiğinde; 27 kişide (% 45.7) karın ağrısı, 9 kişide (%15.2) yan ağrısı, 4 kişide (%6.7) kanlı işeme, 13 kişide (% 22) idrar yaparken yanma şikayetleri olduğu öğrenildi. Olgular işeme fonksiyonları bakımından sorgulandıklarında, 10 kişide (%16.9) idrar kaçırma tespit edildi 10 kişinin 4'ünde gece, 4'ünde gündüz, 3'ünde de hem gece, hem gündüz idrar kaçırma mevcuttu.

Çizelge 4.1. Karın ağrısı sıklığı

	sıklık	yüzde %
hiç bir zaman olmadı	27	45,8
ayda bir	18	30,5
haftada bir	8	13,6
haftada birden sık	6	10,2
toplam	59	100

Çizelge 4.2. Hiperkalsiürik olgularda yan ağrısı sıklığı

	sıklık	yüzde %
hiç bir zaman olmadı	48	81,4
ayda bir	8	13,6
haftada bir	-	-
haftada birden sık	3	5,1
toplam	59	100

Çizelge 4.3. Hiperkalsiürik olgularda kanlı işeme sıklığı

	sıklık	yüzde %
hiç bir zaman olmadı	55	93,2
ayda bir	2	3,4
haftada bir	2	3,4
haftada birden sık	-	-
toplam	59	100

Çizelge 4.4 Hiperkalsiürik olgularda idrar yaparken yanma sıklığı

	sıklık	yüzde %
hiç bir zaman olmadı	45	76,3
ayda bir	9	15,3
haftada bir	1	1,7
haftada birden sık	3	5,1
toplam	59	100

Çizelge 4.5. Hiperkalsiürik olgularda idrar kaçırma sıklığı

	gece (%)	gündüz (%)	gece ve gündüz(%)	toplam (%)
idrar kaçırma var	6 (10,2)	7 (11,9)	3 (5)	10 (16,9)
idrar kaçırma yok	53 (89,8)	52 (88,1)	56 (95)	49 (83,1)
toplam	59 (100)	59 (100)	59 (%100)	59 (%100)

Çizelge 4.6. Hiperkalsiürik olgularda ailede taş-kum dökme sıklığı

	anne (%)	baba (%)	anne-baba dışı akraba (%)
taş-kum dökme var	7 (11,9)	10 (16,9)	10 (16,9)
taş-kum dökme yok	52 (88,1)	49 (83,1)	49 (83,1)

Hiperkalsiüri tespit edilen olguların idrarlarında biyokimyasal inceleme yapıldığında, 47 'sinde 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 4-13.5 mg/kg/gün olarak belirlendi. Ortalama değer (ort $\pm$ standart sapma) $5,76 \pm 2,02$ olarak tespit edildi. 24 saatlik idrar incelemesi yapılamayan 12 olgunun ikinci kez bakılan sabah ikinci idrarlarında U_{ca}/U_{cr} 0.21- 0.56 arasında tespit edildi. Ortalama değer $0.29 \pm 0,11$ olarak belirlendi. İnncelem idrar elektrolitlerinde U_{Na}/U_K 1,07-7,14 arasında ve ortalama değer $3,47 \pm 1,62$ idi Hiperkalsiürik olguların 43 'ünde bakılabilen serum kalsiyum değerleri 9,4-10,6 mg/dl arasında ve ortalama değer $10,03 \pm 0,29$ 'du.

Çizelge 4.7. Hiperkasiürik olgularda laboratuvar bulguları

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
U_{ca}/U_{cr}	59	0,21	0,99	0,3156	0,1259
U_{Na}/U_K	59	1,07	7,14	3,4759	1,6296
24 saatlik idrarda Ca	48	0,45	13,50	5,5673	2,1440
serum Ca	43	9,40	10,60	10,0326	0,2982
U_{ca}	59	5,60	47,80	21,3692	9,3922
U_{Na}	59	38,00	322,00	181,7797	67,0749
U_{cr}	59	2,13	416,00	234,2056	96,1799
U_K	59	9,38	124,71	59,8808	26,8860
U_{cr}	59	9,85	161,87	69,9910	28,6674

5. TARTIŞMA

İdyopatik hiperkalsiüri, normokalsemik durumda idrarda artmış kalsiyum atılımı olup, erişkin ve çocuklarda farklı klinik bulgularla kendini gösterir. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve spot U_{ca}/U_{cr} değerlerinin hiperkalsiüri tanısı ve taramasında kullanılması konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. İdrar kalsiyum atılımının en iyi göstergesi 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının ölçülmesi iken, bir çok araştırmacı daha basit ve kolay uygulanabilir olduğu için U_{ca}/U_{cr} ölçümünü alternatif metod olarak kullanmaktadır(11).

Bu çalışmamızda, Antalya İl merkezinde, ilköğretim çağındaki yaşları 6-14 arasında olan, 1167'si erkek, 1013'ü kız olmak üzere toplam 2180 öğrenci incelendi ve 59 olguda hiperkalsirü saptanarak prevalans %2.7 olarak belirlendi. İlk olarak sabah ikinci idrarda bakılan $U_{ca}/U_{cr} > 0,21$ olan 238 olgudan 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı araştırılması hedeflendi. 190 kişide 24 saat idrar incelenmesi yapılabildi, 24 saatlik idrar alınamayan 48 olgunun 29'unda ikinci kez sabah ikinci idrarda U_{ca}/U_{cr} bakıldı. 2180 öğrencinin ilk incelenen spot U_{ca}/U_{cr} 'a göre prevalans hesaplandığında %10.9 iken, bu olgularda 24 saatlik idrar incelenmesi yapıldığında gerçek prevalans %2.7 olarak hesaplandı. Ülkemizde çeşitli bölgelerde, spot idrarda U_{ca}/U_{cr} değeri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı incelenerek yapılan prevalans çalışmaları mevcuttur. Ankara'da 6-11 yaş 1000 çocuk değerlendirilmiş, sabah ikinci idrarda $U_{ca}/U_{cr} > 21$ değerine göre İHC prevalansı % 4.2 saptanmıştır (40). Trabzon'da 7-14 yaş grubunda 520 olguda 24 saatlik ve spot idrar incelenmesi yapılmış ve prevalans %12.5 olarak bildirilmiştir. Bu yüksek prevalansın, beslenme alışkanlıkları ve şebeke suyunun sertlik derecesi ile alakalı olabileceği belirtilmiştir (42). Van'da ilköğretim çağı öğrencilerinde spot U_{ca}/U_{cr} incelenerek yapılan çalışmada 930 öğrencide hiperkalsiüri prevalansı % 6.23 olarak belirlenmiştir (43). İstanbul'da 5-11 yaş arası 573 olguda spot idrar incelenmesi yapılmış, ikinci aşamada $U_{ca}/U_{cr} > 0,17$ ve $> 0,21$ olanlarda 24 saatlik idrar incelenmesi yapılmıştır. Bu çalışmada $U_{ca}/U_{cr} > 0,17$ olanların %15'inde, $> 0,21$ olanların ise %16'sında 4mg/kg/gün' ün üzerinde kalsiyum atılımı saptanmış; iki gruptaki hiperkalsiüri oranlarının benzerliğine dikkat çekilerek tarama testi için kritik U_{ca}/U_{cr} oranının 0,17

olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde prevalans % 2.5 olarak bildirilmiştir (39).

İdyopatik hiperkalsiüri ve taşı olan olguların %40-70' inde aile bireylerinde nefrolithiazis öyküsü mevcuttur (22,60,61). Bizim çalışmamızda, hiperkalsiüri tespit edilen olguların aile bireylerinde idrar taraması yapılmadı, ancak anne-babaların doldurduğu anket formlarına göre olguların %28.9'unda (17) anne ve/veya babada, %16.9 'unda (10) yakın akrabalarda taş öyküsü olduğu öğrenildi. Trabzon' da yapılan çalışmada %15.4, Ankara' da %26.3 ailede taş öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tespit edilen aile öyküsü oranı ülkemizdeki çalışmalarla paralellik gösterirken, yurt dışı çalışmalara göre daha düşüktü.

Turi arkadaşları 69 hiperkalsiürik çocukta yaptıkları 2-5 yıllık takip çalışmasında 49 olguda (46), Garcia ve arkadaşları ise 58 olgunun 1-41 aylık takibi sonucu 10' unda ürolithiazis gelişimini bildirmişlerdir (47). Bu sonuçlar, hiperkalsiürik çocukların daha sonraki yıllarda üriner sistem taşı gelişimi için risk altında olduklarını ve bu açıdan takip edilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Yaşa göre idrarda kalsiyum atılımı değerlendirildiğinde en yüksek değerler 7-9 yaşında saptanırken , adölesan yaşa doğru kalsiyum atılımının düştüğü bilinmektedir (62) Bizim çalışmamızda da benzer olarak hiperkalsiürik olguların % 23,7 ve % 22 'si sırasıyla 7. ve 9. yaşlardaki çocuklardı.

Hiperkalsiüri, çocukluk çağında farklı olgularda değişik klinik özelliklerle kendini gösterebilir. Hatta aynı kişide bile farklı zaman dilimlerinde mevcut klinikte değişimler gözlenebilir. Çalışmamızda, 59 hiperkalsiürik olgunun 27' sinde (%45.7) karın ağrısı, 9' unda de (% 15.2) yan ağrısı mevcuttu. Polito ve arkadaşlarının çalışmasında 74 olgunun % 43' ünde karın ve/veya yan ağrısı bildirilmiştir (66). Dizüri sıklığı, çalışmamızda %23.7 oranındayken, Polito'nun çalışmasında %28 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda 59 olgunun 10' unda (%16.9) idrar kaçırma öyküsü saptandı. Bunların 6'sında gece, 7'sinde gece, 3'ünde hem gece, hem gündüz idrar kaçırma mevcuttu. Vachvanichsanong 'un çalışmasında 124 olgunun 28 'inde (%23) idrar kaçırma bildirilmiştir (45). Bu nedenle işeme disfonksiyonu tespit edilen çocuklar hiperkalsiüri açısından araştırılmalıdır.

Sonuç olarak İHC, çocukluk çağında en sık rastlanan metabolik bozukluktur. Bir çok olguda asemptomatik olsa bile, karın-yan ağrısı, dizüri, hematüri, işeme

disfonksiyonu ve ailede taş öyküsü olan kişilerde, kolay ulaşılabilir ve ucuz tarama testleriyle, araştırılması gereken bir antitedir.

U_{ca}/U_{cr} değeri ile 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (63). Bu sebeple, U_{ca}/U_{cr} basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu için tarama testi olarak sıkça kullanılabilir. Ancak günlük besin tüketimi ve sıvı alımı gibi dış faktörlerden, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına göre daha fazla etkilendiği için, kesin tanı için, farklı zaman dilimlerinde en az iki kez U_{ca}/U_{cr} bakılmalı, ya da olgularda 24 saatlik idrar incelenmesi yapılmalıdır. Hiperkalsiüri şüphesi varsa ve 24 saatlik idrar kalsiyumu normal bulunursa tetkikin tekrarlanması; ayrıca idrar U_{ca}/U_{cr} oranı normal, ancak ailede taş öyküsü varsa 24 saatlik idrar kalsiyum incelenmesi önerilmektedir (45).

Hiperkalsiüri çocukluk çağında her yaşta ortaya çıkabilir. Çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte, nefrolithiazis ve ostoporoz gibi komplikasyonlara yol açabilir. Tanı ve tarama testleri ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu için Türkiye gibi taş hastalıkları açısından endemik bir bölgede hiperkalsiüri akılda tutulmalı, koruyucu sağlık hizmeti olarak metabolik araştırmaların yaygınlaştırılması gereklidir.

6. ÖZET

Çocukluk çağındaki hematürinin en sık sebebi olan hiperkalsiüri, aynı zamanda üriner sistemde taş hastalıklarının %40 sebebidir. Klinik olarak hiperkalsiüri, asemptomatik seyredebileceği gibi, karın ağrısı, disüri, hematüri, işeme problemleri gibi semptomlara ortaya çıkabilir, osteoporoz ve üriner sistem taşı gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Çalışmamızda, Antalya il merkezindeki 103 ilköğretim okulundan 14'ü basit rastgele yöntem ile seçildi. Çalışmaya alınan, yaşları 6-14 arasında olan 1167' si (%53.53) erkek, 1013' ü (%46.46) kız toplam 2180 olgu Antalya il merkezindeki farklı bölgelerdeki okullardan sistemik örnekleme yöntemi ile belirlendi. Bu olgularda sabah ikinci idrarda U_{ca}/U_{cr} incelendi, $U_{ca}/U_{cr} > 0,21$ olan 238 olgudan 24 saatlik idrar incelenmesi hedeflendi. 190 olguda 24 saatlik idrar incelemesi, 29 olguda ise ikinci kez spot U_{ca}/U_{cr} incelemesi yapılarak toplam 59 olguda (%27) hiperkalsiüri saptandı. Hiperkalsiüri saptananların 36'sı (%61,1) erkek, 23'ü (%38,9) kızdı. Hiperkalsiüri ile ilişkili semptomların sıklığını ve aile öyküsünü saptamak için ailelere anket dağıtıldı. 59 olgunun 17'sinde (%28.8) ailede taş öyküsü mevcuttu. Olguların 9'unda babada, 8'inde annede, 1'inde ise hem anne hem de babada taş öyküsü olduğu öğrenildi. Olguların klinik özellikleri incelendiğinde; 27 kişide (%45.7) karın ağrısı, 9 kişide (%15.2) yan ağrısı, 4 kişide (%6.7) kanlı işeme, 13 kişide (%22) idrar yaparken yanma şikayetleri olduğu öğrenildi. Olgular işeme fonksiyonları bakımından sorgulandıklarında, 10 kişide (%16.9) idrar kaçırma tespit edildi. 10 kişinin 4'ünde gece, 4'ünde gündüz, 3'ünde de hem gece, hem gündüz idrar kaçırma mevcuttu.

Sonuç olarak, Antalya İl merkezindeki çocuklarda saptanan hiperkalsiüri prevalansı ülkemizdeki diğer bölgelerdeki değerlere yakın bulunmuştur.

İHC'de tarama testi olarak kullanılan U_{ca}/U_{cr} bir çok faktörden etkilenebileceği için, her yaş, her ırk ve coğrafi bölge için normal değerlerin saptanması gerekmektedir. Çocukluk çağında hiperkalsiüriye bağlı gelişebilecek semptom ve komplikasyonların belirlenmesi ve tedbirlerin bu doğrultuda alınması ucuz, basit ve akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsiüri, prevalans, tarama testi

8. KAYNAKLAR

1. Stapleton FB, Noe HN, Roy S, Jerkins G. Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 1982; 136: 675-678
2. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria; association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int* 1990; 37:807-811
3. Söylemezoğlu O, Özkaya O, Gönen S, Mısırlıoğlu M, Kalman S, Buyan N. Vitamin D receptor gene polymorphism in hypercalciuric children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 724-727
4. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria in childhood: 4-to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1011-1015
5. Stapleton FB, Roy S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310: 1345-1348
6. So NP, Osario AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratio in African-American and caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 133-139
7. Harper, Illustrated Biochemistry 26th ed 2003, Chapter 43-44-45
8. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1082-1095
9. Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 509-515
10. Albright F, Hennemaan P, Benedict P, Forbes A. Idiopathic hypercalciuria: A preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46:1077-1081
11. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children- how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19: 577-592
12. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974; 49: 97-101
13. Nordin BEC. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet* 1959; 2: 368-371
14. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1983; 123: 393-397
15. Matos V, Van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP

- Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997; 131: 252-257
16. Juuti M, Heinonen P. Seasonal variations in urinary excretion of calcium, oxalate, magnesium and phosphate on free and standard mineral diet in men with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15: 137-141
 17. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500
 18. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression *Pediatrics* 1996;97
 19. Erben RG, Soegiarto DW, Weber K, Zeitz U, Lieberherr M, Gniadecki R, Moller G, Adamski J, Balling R. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol Endocrinol*. 2002 Jul;16(7):1524-37.
 20. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Familial idiopathic hypercalciuria. *Turk J Pediatr* 1988; 30: 145-151
 21. Mehes K, Szelid Z. Autosomal dominant inheritance of hypercalciuria. *Eur J Pediatr*. 1980 ;133(3) :239-42.
 22. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300: 337-340
 23. Pak CY, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol* 1981; 126(6): 717-9
 24. Imamura K, Tonoki H, Wakui K, Fukushima Y, Sasaki S, Yausda K, Takekoshi Y, Tochimaru H. 4q33-qter deletion and absorptive hypercalciuria: report of two unrelated girls. *Am J Med Genet* 1998 ;78(1):52-4.
 25. Reed BY, Heller HL, Gitomer W, Pak CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3907-13

26. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, Guay G, Proulx Y, Trouve ML, Gagnon B, Bonnardeaux A. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1007-1013
27. Belan V. Association of vitamin D receptor genotypes with calcium excretion in nephrolithiatic subjects in northern India. *Urol Res* 2004; 32(3) :236-40
28. Ruggiero M, Pacini S, Amato M, Aterini S, Chiarugi V. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; 25(3): 185-90
29. Chen WC, Chen HY, Lu HF, Hsu CD, Tsai FJ, Chen W. Association of the vitamin D receptor gene start codon FokI polymorphism with calcium oxalate stone disease. *BJU International* 2001; 87 (3): 168-171
30. Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats: Inherited defect in intestinal calcium transport. *J Clin Invest* 1988; 82: 1585-91.
31. Karnauskas AJ, van Leeuwen JP, van den Bermd GJ, Kathpalia PP, DeLuca HF, Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism and function of high vitamin D receptor levels in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Bone Miner Res* 2005; 20:447-454
32. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-910
33. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC: Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatr* 1994; 31: 311-316
34. Hernández MR, Nuñez GF, Martínez CC, Fons MJ, Peris VA, Brines SJ. Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children. *An Esp Pediatr* 1998; 29: 99-104
35. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, Stamler J. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate, and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 149-157

36. Selimoğlu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakellelioğlu C. Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey Turk J Pediatr 1998; 40: 399-404
37. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr 1984; 43: 25-31
38. Kaneko K, Tsuchia K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu I, Yamashiro Y, Yamada T, Yamauchi K, Kitagawa I. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. Nephron 2002; 91: 439-443
39. Çalışkan S, Erkan T, Sever L, Arısoy N. İstanbul'da çocuklarda hiperkalsiüri taraması İst Çocuk Klin Derg 1992; 27: 36-38
40. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri: epidemiyoloji, patogenezi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1989; 32: 43-50
41. Bercam G, Cevit O, Toksoy HB, İcagasioglu D, Gultekin A, Tanzer F. Asymptomatic hypercalciuria: prevalence and metabolic characteristics Indian J Pediatr. 2001 Apr;68(4):315-8.
42. Yarış N, Siga E, Kalyoncu M, Embiya D, Ökten A. Trabzon bölgesi ilkököl çağı çocuklarında idrarda kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 333-337
43. Tarakcıoğlu M, Şekeroğlu MR, Arslan Ş, Öner AF, Aydın S, Cesur Y, Topal S, Odabaş D. The incidence of idiopathic hypercalciuria in school children in Van. Tr J of Med Sci 1997; 27: 171-174
44. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Childhood idiopathic hypercalciuria Int Pediatr 1994; 9: 40-488
45. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. Acta Pediatr 2001; 90: 643-648
46. Turi S, Visy M, Vissi Á, Jaszai V, Czirbesz Z, Haszon I, Szelid Z, Ferkis I. Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated haematuria: a Hungarian multicenter study. Pediatr Nephrol 1989; 3: 235-239
47. Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated

with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1204-1207

48. Özokutan BH, Küçükaydın M, Gündüz Z, Kabakloğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2002;16: 60-63
49. Rönnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1016-1021
50. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML, Selvaggi FP, Penza R. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33: 111-114
51. Garcia-Nieto V, Ferrández C, Monge M, Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11: 57-583
52. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of the diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2002;18(2): 133-9
53. Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2004;90: 373-378
54. Rabinovich CE. Osteoporosis: A Pediatric Perspective. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1023-1025
55. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 1133-1139
56. Osaria AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of the potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997; 100: 675-681
57. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838
58. Belizzi V, De Nicola L, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci VE. Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81(suppl 1): 66-70
59. Yendt ER, Gagne RJ, Cohanin M. The effects of thiazides in idiopathic

- hypercalciuria. *Am J Med Sci*. 1966 Apr;251(4):449-60.
60. Lerolle N, Lantz B, Pailard F, Gattegno B, Flahault A, Ronco P, Houiller P, Rondeau E Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 2002; 113: 99-103
 61. Polito C, La Manna A, Nappi B. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1102-1104
 62. Manz F, Kehrt T, Lausen B, Merkel A Urinary calcium excretion in healthy children and adolescent. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894-899
 63. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Salley P, Miltenyl M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 39-44
 64. Kleeman CR, Bohannon J, Bernstein D, Ling S, Maxwell MH Effects of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115:29-32
 65. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CYC. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 369-373
 66. Polito C, Manna LA, Cioce F, Villani J, Nappi B, Toro RD Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 211-214
 67. Polito C, Iolascon G, Nappi B. Growth and bone mineral density in long lasting idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 545-547
 68. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Ginannini A Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-843
 69. Parks JH, Coe FL Pathogenesis and treatment of calcium stones. *Semin Nephrol* 1996; 16: 398-411
 70. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 77-84
 71. Beilin LJ, Clayton BE. Idiopathic hypercalciuria in a child. *Arch Dis Child* 1964; 39: 409