



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI
ETYOLOJİSİNİN MULTİGEN PANELİ İLE
BELİRLENMESİ VE METABOLİK TARAMA İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elnur ZİYADOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nihat SATAR**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

ÇOCUK ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETYOLOJİSİNİN MULTİGEN PANELİ İLE BELİRLENMESİ VE METABOLİK TARAMA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Elnur ZİYADOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nihat SATAR**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2018-11021 nolu Projesi
ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Uğur ERKEN'e, Prof. Dr. Şaban DORAN'a, Prof. Dr. M. Zühtü TANSUĞ'a, Prof. Dr. Yıldırım BAYAZIT'a, Prof. Dr. Erkan DEMİR'e, Doç. Dr. Volkan İZOL'a, Dr. Öğr. Üyesi Mutlu DEĞER'e, Öğr. Grv. Dr. Nebil AKDOĞAN'a, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nihat SATAR'a ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN'a,

Bulguların çalışmasında yardım eden Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Atıl BİŞGİN'e, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT'a, Öğr. Grv. Dr. Bahriye ATMIŞ'a ve Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, saygı değer bölüm hemşirelerimize ve bölüm çalışanlarına,

Destegini her zaman hissettiğim ve moral kaynağım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elnur ZİYADOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyopatogenez.....	4
2.3. Sınıflandırma	7
2.4. Metabolik Risk Faktörler	7
2.4.1. Hiperkalsiüri	7
2.4.2. Primer Hiperoksalüri.....	9
2.4.3. Hiperürikozüri.....	10
2.4.4. Hipositratri	10
2.4.5. Hipomagneziüri	11
2.4.6. Sistinüri	11
2.4.7. Bartter Sendromu	12
2.4.8. Distal Renal Tübüler Asidoz (dRTA).....	12
2.4.9. Strüvit (Enfeksiyon) Taşları.....	12
2.4.10. İlaç ve Toksinlere Bağlı Böbrek Taşları	13
2.5. Çocuk Taş Hastasının Değerlendirilmesi	13

2.5.1. Teşhis	13
2.5.2. Metabolik Değerlendirme	14
2.5.3. Radyolojik Görüntüleme.....	14
2.6. Çocuk Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi Yöntemleri	15
2.6.1. Medikal Tedavi	15
2.6.2. Spesifik Taş Hastalıklarında Tedavi	15
2.6.3. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)	16
2.6.4. Perkütan Nefrolitotomi (PCNL)	16
2.6.5. Üreterorenoskopi (URS)	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. İstatistiksel Metod.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	46
8.1. Aydınlatılmış Onam Formu	46
8.2. Etik Kurul Onay Formu	48
9. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Medikal tedavi.....	15
Tablo 2. Taş lokalizasyonu	22
Tablo 3. Taş analiz sonuçları	22
Tablo 4. Dermografik dağılımlar.....	23
Tablo 5. Metabolik bozukluk dağılımları	24
Tablo 6. Rekürrens olan ve olmayan hastalarda oranların dağılımı	26
Tablo 7. Rekürrens ve Metabolik bozukluklar arasındaki ilişki	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Satürasyon bölgeleri	5
Şekil 2. Taş oluşumunun etyopatogenezi	5
Şekil 3. Üriner sistem taş hastalığı ilişkili multi-gen panelinin bütün kromozomlar üzerindeki dağılımı	20
Şekil 4. (A) 15. kromozomda bulunan <i>SLC12A1</i> geni primer görüntüsü. (B) 5. kromozomda bulunan <i>SLC34A1</i> geni primer görüntüsü	20
Şekil 5. <i>SLC12A1</i> geninin 15. ekzonuna ait primer görüntüleri	20
Şekil 6. İdrarda Metabolik anormalliklerin dağılım grafiği	24
Şekil 7. Metabolik anormalliklerin dağılımı	25
Şekil 8. Metabolik anormalliklerin cinsiyete göre dağılımı	26
Şekil 9. Metabolik anormalliklerin taş cinsine göre dağılımı	27
Şekil 10. Görülen varyantların taş cinsine göre dağılımı	29

KISALTMALAR

ACMG	: Amerikan Tıbbi Genetik Koleji
AGENTEM	: Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi
APRT	: Adenosin Fosforibosiltransferaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DRTA	: Distal Renal Tübüler Asidoz
D-vit	: D Vitamini
ESWL	: Vücut Dışı Şok Dalgaları İle Taş Kırma
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
PCNL	: Perkütan Nefrolitotomi
PTH	: Parathormon
RHUC	: Renal Hipoürisemi
tGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
USG	: Ultrasonografi
ÜSTH	: Üriner Sistem Taş Hastalığı
VDR	: D Vitamin Reseptörü Proteininin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Çocuk Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyolojisinin Multigen Paneli ile Belirlenmesi ve Metabolik Tarama ile Değerlendirilmesi

Giriş: Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda artan sıklıkta görülen ve etyolojisinde genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Genetik olarak heterojen bir hastalık olması nedeniyle bu çalışmada multigen paneli ve metabolik değerlendirmeyi birlikte araştırdık.

Materyal ve Metod: Mart 2016-Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında üriner sistem taş hastalığı nedeni ile ameliyat yapılan ve takip edilen 48 çocuk hasta çalışmaya alındı. Bilinen metabolik hastalıkları olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Her hastadan ayrıntılı anamnez alınıp, pozitif aile hikayesi sorgulandı. Kan ve idrar örnekleri alınıp metabolik değerlendirme yapıldı. Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesinde seçilen hastalardan 2 cc periferik kan örneği toplandı ve DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen sekans verilerinin analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 48 çocuk hastanın 29'u (% 60,4) erkek, 19'u kız (% 39,6) 'dı. Yaş ortalaması 60±50 (12-192) ay'dı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 28'inde (% 58,3) pozitif aile öyküsü olduğu görüldü.

En sık metabolik anormalliğin hipernatriüri (n:30 (% 62,5)) olduğu görüldü. Bunu hiperürükozüri (n:23 (% 47,9)), hiperkalsiüri (n:19 (% 39,6)), hiperoksalüri (n:18 (% 37,5)), hipomagneziüri (n:13 (% 27,1)), sistinüri (n:10 (% 20,8)) ve hipositratriüri (n:5 (% 10,4)), izlemekteydi.

Çoklu gen paneli ile yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları sonucunda kalite kontrolleri yapılan veriler üzerinde yapılan biyoinformatik analizler neticesinde 8 farklı gende toplam 21 klinik olarak anlamlı varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen 21 varyantın genlere göre ağırlıklı dağılımı *SLC3A1* geninde 5 varyant (% 23,8), *SLC6A20* geninde 4 varyant (% 19), *SLC7A9* ve *SLC26A1* genlerinde 3'er (% 14,3) varyant şeklindedir.

Sonuç: Üriner sistem taşı olan çocuklarda tekrar taş oluşumunu engellemek ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanabilmek için altta yatan metabolik ve genetik risk faktörlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk üroloji, Çocuklarda Nefrolitiyazis, Nefrolitiyaziste genetik, Taş hastalığının etiyojijifisi, Üriner sistem taş hastalığı

ABSTRACT

Determination of Etiology of Pediatric Urinary Stone Disease by Multigen Panel and Evaluation with Metabolic Screening

Introduction: It is known that urinary stone disease is increasing in children, and genetic, metabolic, and environmental factors play a role in its etiology. In this study, we investigated the multi-gen panel and metabolic evaluation together because it is a genetically heterogeneous disease.

Methods: Between March 2016 and July 2019, 48 children who were operated and followed for the urinary system stone disease in Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Urology, were included in the study. Children with known metabolic disorders were excluded from the study.

A detailed anamnesis was taken from each patient, and the positive family history was questioned. Blood and urine samples were taken, and metabolic evaluation was done. 2 cc peripheral blood samples were collected from the patients selected within Çukurova University AGENTEM (Adana Genetic Diseases Diagnosis and Treatment Center), and DNA isolation was performed. Analysis of the obtained sequence data was performed.

Results: Of the 48 children included in the study, 29 (60.4%) were boys and 19 were girls (39.6%). The average age was 60 ± 50 (12-192) months. It was observed that 28 (58.3%) of the patients included in the study had positive family history.

The most common metabolic abnormality was hypernatruria (n: 30 (62.5%)). This includes hyperuricosuria (n: 23 (47.9%)), hypercalciuria (n: 19 (39.6%)), hyperoxaluria (n: 18 (37.5%)), hypomagnesuria (n: 13 (27.1%)) cystinuria (n: 10 (20.8%)) and hypocitraturia (n: 5 (10.4%)) were followed.

As a result of the new generation sequencing studies carried out with the multi-gene panel, as a result of bioinformatical analysis on the data, quality controls were performed, a total of 21 clinically significant variants were detected in 8 different genes. The weighted distribution of 21 variants detected by genes is five variants (23.8%) in the *SLC3A1* gene, four variants (19%) in the *SLC6A20* gene, and 3 (14.3%) in the *SLC7A9* and *SLC26A1* genes.

Conclusions: It is essential to identify underlying metabolic and genetic risk factors in children with urinary stone to prevent stone formation again and to apply the most effective treatment methods

Key words: Child urology, Nephrolithiasis in children, Genetics in nephrolithiasis, Etiology of stone disease, Urinary system stone disease.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) prevalansı giderek artan bir hastalıktır.¹ Genellikle 20 ile 60 yaş aralığındaki yetişkinlerde daha sık görülmektedir.² Ancak çocuklarda insidansı son 25 yılda önemli bir artış göstermektedir.³ Çocuklarda hastalık prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte 18 yaş altı acil servise başvuran hastalarda 18,5/100000 olarak tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır.^{4,5} Hastalık insidansı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermekte olup, ülkemizde ise okul çağı çocuklarında % 0,8 oranında saptanmıştır.⁶ Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte metabolik hastalıklar, üriner sistem anomalileri, üriner sistem enfeksiyonları ve bazı ilaçların rol oynadığı ve özellikle hastalığa yatkınlık ve hastalığın tekrarlama olasılığının yüksek olmasının genetik sebeplerden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. Bununla birlikte erken yaşta taş hastalığı başlangıcı, ailesel taş hastalığı, üriner sistem enfeksiyonu ve soliter böbrek olan hastalar yüksek risk grubu olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca morbidite oranı yüksek olan kronik böbrek hastalığında (KBH), ülkemizde görülen çocuk vakalarının % 8'inde ise üriner sistem taşlarının etken olduğu saptanmıştır.⁷

Hastalığın erken tanı ve tedavisi morbiditeyi önemli oranda düşürdüğünden hastalığa yatkınlık oluşturulabilecek metabolik ya da genetik değişimlerin tespit edilmesi hayati önem taşımaktadır.⁸

Metabolik bozukluklar iki alt grupta toplanabilir:

1) Litojenik faktörlerin artışı (hiperkalsiüri, hiperürikozüri, sistinüri ve hiperoksalüri gibi)

2) Taş oluşumunu inhibe eden faktörlerin azalışı (hipositratüri ve hipomagneziüri gibi Metabolik bozukluk varlığında üriner sistemde taş rekürrensi de artmakta ve uygun tedavi verilmesi ile remisyon sağlayabilmektedir.⁹

Genetik nedenler ise; Genetik bilimindeki yeni nesil dizileme sistemlerinin yaygınlaşması ve son yıllarda giderek artan klinik genetik testlere entegrasyonu ile birçok geni kapsayan multigen panellerin çalışılmasını mümkün kılmaktadır. Böylece ÜSTH gibi hastalık gruplarında hastalık ilişkili olabilecek birden fazla genin hem birbirinden bağımsız etkileri hem de olası kümülatif etkileri kısa sürede araştırılarak hastalık üzerine yansımaları araştırılabilmektedir.

Bu doğrultuda, çalışmamızda, hastalık ile ilişkili olabilecek 30 genden oluşan, yeni nesil dizileme sistemlerinde kullanılmak üzere çoklu gen paneli dizayn edilerek pediatrik hasta gruplarında ÜSTH'nın etiyolojisinin detaylı olarak araştırılması planlanmıştır. Böylece hastaların erken genetik tanı ile beraber yatkınlık risklerinin genetik olarak belirlenmesi sağlanarak ve hasta ve hastalığın sağaltımında hayati bilgilerin elde edilmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

ÜSTH'nın tarihi insanlık tarihi kadar uzundur. Mısır mumyaları muayene edildiğinde 5000 yaşında mesane taşları saptanmıştır. ÜSTH daha çok erişkin hastalığı gibi algılansa da çocuklarda da görülme sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Çocuklarda görülen ÜSTH'nın önemli bir özelliği de taşa zemin hazırlayan metabolik ve anatomik nedenlerin var olması ve taş tanısının bu altta yatan hastalıkların tanı almasında rol oynamasıdır.¹⁰

Küresel sosyoekonomik koşullarda meydana gelen değişiklikler ve bunu takiben beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler sadece taşların insidansını değil, aynı zamanda anatomik yerleşim yerini ve kimyasal bileşimini de etkilemiştir.^{11,12} Geçen yüzyılın başında, amonyum ürat mesane taşı Avrupa'da nispeten sık görülmüştür, ancak zamanla kalsiyum oksalattan, fosfattan yada her ikisinden oluşan daha yaygın renal-üreteral taşlara dönüştü, muhtemelen proteinler, karbonhidratlar ve sodyum bakımından zengin ve potasyum ve sitrat bakımından düşük bir diyetle ilişkili olarak.¹¹⁻¹³ Mesane taşı gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmesine karşı, sanayileşmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha sık görülmekte.¹²

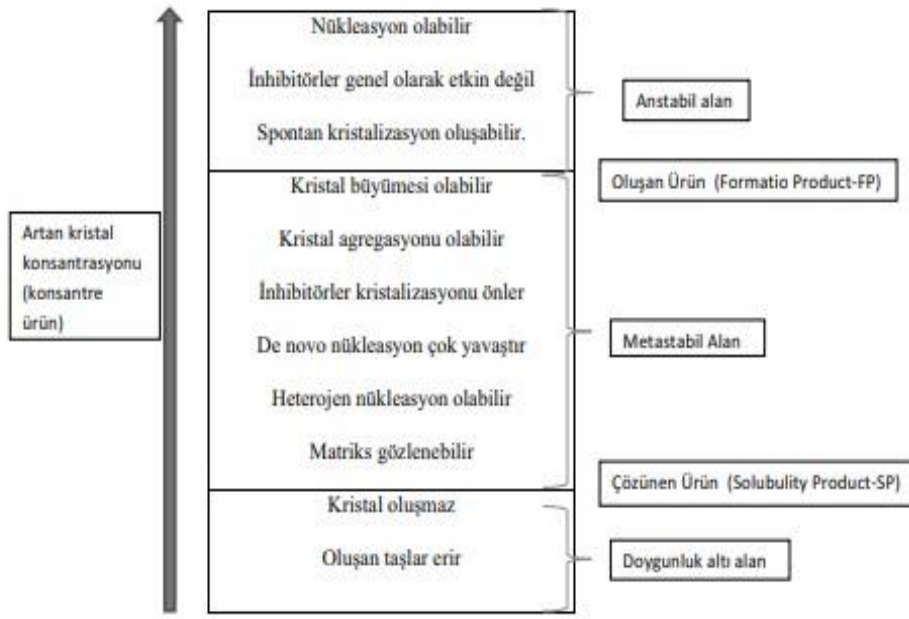
Taş prevalansı, tipi, içeriği ve üriner sistemdeki yeri coğrafi değişiklikler gösterir. Dünyanın güneydoğu Asya, Ortadoğu, Hindistan, Pakistan gibi bazı bölgelerinde taşlar endemiktir ve endemik taşlar genellikle mesanede görülüp, amonyum ürat içerirler.¹⁰⁻¹⁴ Ancak Afrika'da ÜSTH nadirdir.¹⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatan çocukların 1:1000-1:7600'ünde taş saptandığı bildirilmiştir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinde prevalansı 1988-1994 yılları arasında % 5,2 iken, 2007-2010 yılları arasında % 8,8'e yükselmiştir. Bu artış tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten de saptanmıştır.^{16,17} Üriner sistem taşları genellikle 20 ile 60 yaş arasındaki yetişkinlerde daha sık görülmektedir. İnsidansı yaşla artar ve 5-10 yıl içinde % 50'si, 20 yıl içinde % 75'i tekrarlamaktadır.¹⁸ Çocukluk çağında görülen üriner sistem taşları, etiyoloji, ortaya çıkış şekli ve insidans açısından yetişkinlerden farklıdır. Çocuklarda insidansı net olmamakla birlikte bir çalışmada çocuk acil servisine başvuran 18 yaş ve altındaki hastalarda 100000'de 18.5 olarak saptanmıştır.^{19,20} Prevelansı coğrafik bölgeye, genetik

ve ekonomik faktörlere bağılı olarak değışmektedir. Türkiye’de okul yaşı çocuklarında ÜSTH insidansı % 0,8 olarak saptanmıştır. Ortalama görölme yaşı kızlarda 7 yıl, erkeklerde 5 yıl civarındadır. İlk dekadda erkeklerde, 10 yaş üzerinde ise kızlarda daha sıktır. Çocuklarda taşların % 90 kadarı böbrek ve üreter yerleşimlidir. Küçük çocuklarda böbrek yerleşimi daha sık iken, yaş arttıkça üreter yerleşimi daha fazla olmaktadır.⁶⁻²¹

2.2. Etyopatogenez

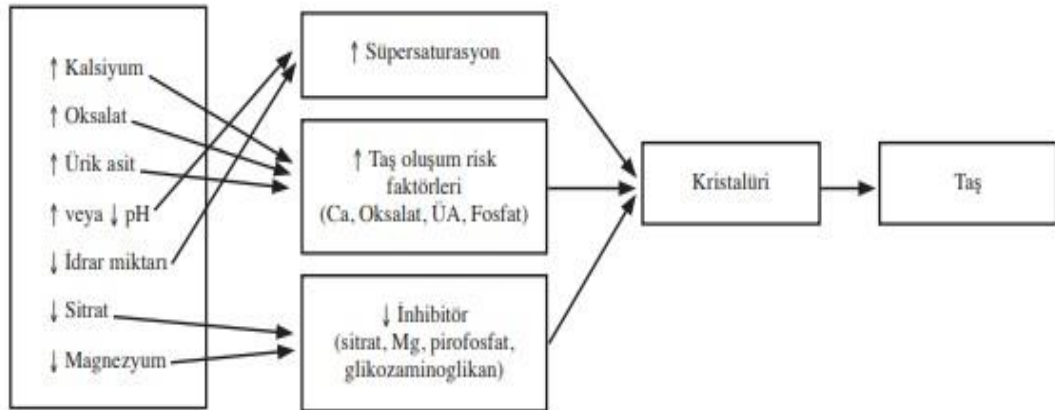
ÜSTH olan çocukların % 75-85’inde altta yatan bir risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri metabolik, İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) ve üriner sistemin konjenital anormalliklerinden biri veya bir kaçı olabilir.²² Metabolik bozukluklar hastaların yarısında mevcuttur. Taşlı hastaların yaklaşık % 30’unda ürolojik anormallikler saptanmıştır. Bu tablonun üriner sistemde staz yolu ile veya üriner epitelyum hasarına neden olabilen enfeksiyonlarla ilişkili olduğı düşünölmektedir. Ürolojik anormalliğı olan çocukların ancak % 5’inde ÜSTH görölmesi ek bir metabolik bozukluğun süreçte etkin olduğunu göstermektedir.⁷ Yapılan bir çalışmada, non-enfeksiyöz taşı ve üreteropelvik darlığı olan hastaların % 68’inde en az bir metabolik bozukluğun olduğı gösterilmiştir.²³

Taş oluşumunun fiziki süreci glomerölar filtratın nefronu geçmesiyle başlayan kompleks bir olaylar dizisidir. Taş oluşturan tuzların etkisiyle idrar süpersatüre olur, öyleki eriyen iyon veya moleküller solüsyonda kristalleri veya nüveyi oluştururlar. Bir defa oluştuklarında kristaller idrarla atılır ve ya böbrekte takıldıkları yerde büyüme ve toplanma eğilimi göstererek sonunda taş oluşur. Taş oluşumu ve büyümesi bazı iyonların idrarda süpersatüre olmasını gerektirir (Şekil 1). Bir eriyebilir tuza ait iyon ve molekülleri içeren solüsyon ‘konsantrasyon product’ olarak ifade edilir, buda tuzların saf kimyasal parçalarının (iyon ve molekül) konsantrasyon ürününün (konsantrasyon product) matematiksel ifadesidir. Bir maddenin idrardaki çözünürlüğü ve süpersatüre olmasını belirleyen en önemli faktörlerden biri toplam idrar miktarı, taş oluşturunacak maddenin idrar yoğunluğu, kristalizasyonu önleyen ve artıran maddelerin yoğunluğu ve idrar pH’sıdır. Dilüe idrar tüm taşlar için süpersatürasyonu engelleyicidir.



Şekil 1. Satürasyon bölgeleri

Sitrat, magnezyum, pirofosfat ve bazı glikozaminoglikanlar, nefrokalsin ve fitatlar kalsiyum oksalat ve fosfat taşlarının oluşumunda inhibitör olarak görev yaparlar. Sitrat kalsiyum taşlarının oluşumu için inhibitör etki gösterir, idrar kalsiyumuna bağlanır ve kompleks oluşturur. Böylece kalsiyum oksalat ve fosfat oluşumu için gerekli olan serbest kalsiyum miktarı azaltılmış olur. Ürik asit varlığının kalsiyum taş oluşumunu artırması “epitaksi” etki ile açıklanmaktadır. Yani bir madde kristal oluşturduğunda diğer maddelerin agregasyonunu artırarak taş oluşumunu hızlandırmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Taş oluşumunun etyopatogenezi

Normal insan idrarında çözünürlük açısından suya oranla kalsiyum oksalat konsantrasyonu dört defa daha fazladır. Düşük idrar hacmi ve sitrat içeriği, artan kalsiyum, oksalat fosfat ve ürik asit gibi taş oluşumunu teşvik eden üriner faktörlerin hepsi de kalsiyum oksalat süpersatürasyonunu artırır. Kalsiyum oksalat product'ı solubulite product'ını aştığında poansiyel olarak kristalizasyon oluşabilir. Ancak üriner inhibitörler ve diğer maddelerin varlığında kalsiyum oksalatın presipitasyonu sadece süpersatürasyon solubilitenin 7-11 misli olduğunda meydana gelebilir. Homojen nükleasyon çekirdeğin (nüvenin) saf solüsyon içinde geliştiği bir süreçtir. Çekirdekler (nuclei) erimeyen ilk kristal yapılardır. Küçük nükleuslar değişken olabilir; kritik bir büyüklüğün, hacmin altındakilerde başlangıçta kristalin eririliği kristal büyümesinden baskın olabilir. Eğer süre gelen güç (supersaturasyon seviyesi) ve nükleusun stabilitesi kafi ve nükleasyon için geçen süre nefrondan gelen idrarın geçiş süresi ile mukayese edildiğinde yeterli derecede kısa ise nükleus yerinde kalacaktır. Sitrat gibi inhibitörler nükleusu destabilize ederken teşvik edici unsurlar stabilize etmektedirler. Bu stabilizasyonu nükleusun üzerinde nükleusun kristal yapısının bağlanabileceği bir yüzey oluşmasını sağlayarak yaparlar. İdrarda, kristal nükleosyonları genellikle heterojen nükleasyon vasıtasıyla epitelyal hücrelerin hücre debrislerinin veya diğer kristallerin oluşan yüzeylerine tutunarak meydana gelirler.

Tahmini 5-7 dakika süren idrarın nefrondan geçiş süresi çerçevesinde kristaller tubüler lümeni tıkayacak büyüklüğe ulaşamazlar. Ancak yeterli nükleus oluşur ve büyürlerse kristallerin agregasyonuna bağlı olarak dakikalar içinde tubüler lümeni tıkayacak büyüklükte partiküller oluşabilir. İnhibitörler kristal büyüme ve agregasyonu işlemini önleyebilir. Mangezyum ve sitrat kristal agregasyonunu inhibe ederler. Böbrekte yapılan nefrokalsin ve asidik glikoprotein kalsiyum oksalat nükleasyon, büyüme ve agregasyonunu inhibe ederler. İdrarda en çok bulunan Tamm-Horshfall mukoproteini agreagsyonu inhibe ederken, Uropontin kristal büyümesini inhibe etmektedir. İnter- α inhibitörünün hafif zinciri olan Bikunin'in kristal nükleasyon ve agregasyonunda etkin bir inhibitör olduğu gösterilmiştir. İdrar pH değerinin 6 olması ise kalsiyum fosfat içeren taş oluşumunu, hızlandırır. Kalsiyum oksalatın çözünürlülüğü fizyolojik şartlarda idrar pH'sından etkilenmez. Kristaller, genellikle herhangi bir uroepitelyal hasar sonucu (enfeksiyon, yabancı cisim veya Randall plakları) meydana gelen "çekirdek" üzerinde oluşmaktadır. Randall plakları kalsiyum fosfat içerip henle

kulbunun ince kısmının bazal membranından kaynaklanmaktadır. Kristaller toplandığında intersitisyum içerisindeki plaklar ile birleşir. Bu birleşme ile oluşan çekirdek yapı idiopatik kalsiyum oksalat taşının çoğu hastada oluşumu için kritik bir adımı oluşturmaktadır. Sonuç olarak, kalsiyum oksalat ister monohidrat (whewellite) isterse dihidrate (whedellite) olsun içerisinde kesinlikle kalsiyum fosfat barındırır. Kalsiyum fosfat taşı daha ender görülür ve iç medüller toplayıcı kanalın tıkanması sonucu oluşur.¹⁰

2.3. Sınıflandırma

Olgu serisine dayanarak, çocuklarda farklı taş bileşiminin sıklığı aşağıdaki gibidir:

- Kalsiyum oksalat - % 45 ila 65
- Kalsiyum fosfat - % 14 ila 30
- Struvit - % 13
- Sistin - % 5
- Ürik asit - % 4
- Karışık veya çeşitli - % 4⁷

2.4. Metabolik Risk Faktörler

2.4.1. Hiperkalsiüri

Ailede idiopatik kalsiyum oksalat taşının oluşumu, 19. yüzyılın başlarında genetik bir temele işaret etmektedir.²⁵⁻²⁶ Oksalat veya fosfat kalsiyum içeren taşların oluşumu bir veya daha fazla spesifik metabolik risk faktörü ile ilişkili ve vakaların çoğunda: hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositraturi, hiperfosfatüri, hiperürikozüri, düşük idrar hacmi ve/veya idrardaki yetersiz asitleştirme veya kristal inhibisyonu görülmektedir. Bunlardan hiperkalsiüri, tipik olarak ikincil nedenlerin yokluğunda böbrek taşı oluşturunucularının% 60'ına kadar tespit edilen en yüksek oranda ortaya çıkar ve bu nedenle 'idiopatik' terimi kullanılmaktadır.²⁷ Bilinen mekanizmalar arasında bağırsaklardan kalsiyum fazla Emilimi, artmış kemik rezorbsiyonu ve proksimal renal tübüler 'kalsiyum kaçağı' bulunur. Bununla birlikte, diğer birçok özellik için geçerli olduğu gibi, idiopatik kalsiyum oksalat taşları muhtemelen iklime ek olarak tuz, protein, kalsiyum ve sıvı alımı, genetik ve sosyoekonomik durum dahil olmak üzere

çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır.²⁸ Hiperkalsiüri için bakılan tarama testi, idrar kalsiyumunun kreatinin oranı ile korelasyonudur. Çocuklarda normal kalsiyum/ kreatinin oranı 0.2'den azdır. Yenidoğanlarda ve bebeklerde daha yüksek kalsiyum atılımı ve kreatinin atılımı daha büyük çocuklara göre daha düşüktür.^{29,30}

Yapılan bir çalışmada, idiyopatik hiperkalsiüri olan bazı hastaların periferik kan monositlerinde, bağırsak, kemik ve böbrekte D vitamin reseptörü proteininin (VDR) yüksek seviyeleri gösterilmiştir.³¹ Hiperkalsiürik çocukların serum kalsiyum düzeyleri genellikle normaldir, az sayıda hastada yüksek saptanabilir. Serum kalsiyum düzeyi normal veya yüksek olan tüm hiperkalsiüri bebekler D vitamin (D-vit) intoksikasyonu ve hiperparatiroidizm açısından incelenmelidir. Böbrek taşı oluşumunun birincil nedeni, idrarın taş bileşenlerle aşırı doygunluğudur.³² Böbrek taşlarının yaklaşık % 88'i kalsiyum içerir ve hiperkalsiüri ile ilişkili birkaç gen tanımlanmıştır. Bu genlerdeki patojenik varyantlar kalsiyum homeostazını bozar ve hipofosfataz dahil çeşitli patolojilere neden olur (*ALPL* geni), idiyopatik infantil hiperkalsemi (*CYP24A1* ve *SLC34A1*), ailesel hiperkalsemi (*CASR*, *GNA11* ve *AP2S1*), hipofosfatemik nefrolitiazis / osteoporoz (*SLC34A1* ve *SLC9A3R1*) ve hipofosfatemik raşitizm (*SLC9A3R1*). Bu bozuklukların birçoğu bebeklik veya çocukluk döneminde, bazen spesifik metabolik anormalliklere bağlı olarak nöbetler veya kemik anormallikleri gibi ek belirtilerle ortaya çıkabilir. Ek olarak, kalsiyum metabolizmasında rol oynayan *ADCY10* genindeki polimorfizmler, diğer tanımlanmamış faktörlerin yokluğunda doğrudan nedensel olduğu düşünülmemesine rağmen hiperkalsiüri ve/veya nefrolitiazise yakınlıkla ilişkilidir.³³ Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri ile birlikte hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve nefrolitiazis, sırasıyla *CLCN5* ve *OCRL* genlerindeki patojenik varyantların neden olduğu X'e bağlı resesif Dent hastalığı 1 ve Dent hastalığı 2 / Lowe sendromunun özelliklerini tanımlar.³⁴ Dent hastalığının ayırt edici özellikleri, yüz dismorfizmi, sağırılık, görme sorunları ve *LRP2* genindeki kusurların neden olduğu beyin anormallikleri ile karakterize otozomal resesif bir durum olan Donnai-Barrow sendromunun atipik özellikleri olarak bildirilmiştir. Dent hastalığı ile başvuran bir hasta grubunun aslında hafif bir Donnai-Barrow sendromu formuna sahip olabileceği öne sürülmüştür.³⁵

2.4.2. Primer Hiperoksalüri

Pediyatrik nefrolitiazis serisinde, çocukların yüzde 10 ila 20'sinde hiperoksalüri görülür. 24 saatte 50 mg / 1.73 m²'den fazla olan bir idrar oksalat atılım oranı olarak tanımlanır. Kantitatif değerlendirmenin alternatif bir yöntemi, spot idrar örneğindeki toplam oksalat / kreatinin oranının ölçülmesidir. İdiyopatik hiperoksalüri, oksalat taşı olan çocuklar için en sık teşhis edilen nedenlerden biridir. Genellikle kalsiyum oksalat kristalleri ve taşları ile sonuçlanan hiperkalsiüri ile birlikte ortaya çıkar. İdiyopatik hiperoksalüri altta yatan patogenezi bilinmemektedir. Etkilenen hastaların artan oksalat üretimi veya artmış gastrointestinal oksalat emilimi nedeniyle üriner oksalat atılımının arttığı ileri sürülmüştür.

Hiperoksalüri'nin bilinen nedenlerine bakarsak:

Primer hiperoksalüri - Primer hiperoksalüri tip I ve II, nadir otozomal bozukluklar, artmış oksalat ve hiperoksalüri ile sonuçlanan glikoksalatın zayıf çözünür oksalata artmış dönüşümü ile karakterize edilir.³⁶

H.Y. Gee ve arkadaşları *SLC26A1* varyantlarına bağlı otozomal resesif kalıtımla ilişkili, ancak birincil hiperoksalüri ile ilişkili olmayan kalsiyum oksalat nefrolitiazise neden olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda transporter aktivitesinin azalmasından kaynaklanan oksalatın azalmış intestinal sekresyonu, muhtemelen *SLC26A1* mutasyonları olan bireylerde kalsiyum oksalat taşlarına yol açtığı düşünülmüştür.³⁷

Yağ malabsorbsiyon - yağ emilim bozukluğu olan çocuklar, enterik oksalat emiliminde artışa sahip olabilirler. Fazla yağ asidi kalsiyumu bağlar ve oksalat ile birleşmek için daha az kalsiyum sağlar ve böylece daha fazla serbest oksalat emilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, geniş bağırsak rezeksiyonu, pankreatit ve kistik fibrozis olan çocuklar hiperoksalüri ve nefrolitiazis riski altındadır. Ek olarak, gastrointestinal lipazı inhibe eden yeni bir anti obesite ajanı olan Orlistat, sekonder hiperoksalüriye neden olur.

Aşırı oksalat alımı - etilen glikol, askorbik asit ve metoksifluran, metabolizması oksalat oluşumu ile sonuçlanan ürünlerdir. Bu ürünlerin aşırı alınması artmış serum oksalat ve hiperoksalüri ile sonuçlanır.³⁶

2.4.3. Hiperürikozüri

Pediyatrik nefrolitiazisde % 4-27'sinde ve yetişkinlerde % 23-36'sında tanımlanan hiperürikozüri, hem kalsiyum oksalat hem de ürik asit taşı oluşumu için önemli bir risk faktörüdür.³⁸

Ürik asit taşı olan hastalarda en sık görülen metabolik anormallikler düşük idrar pH (<5.8) değeri, hiperürikozüri ve düşük idrar akımıdır. Günlük 10 mg/kg/gün'den (0,6 mmol/kg/gün) fazla ürik asit çıkışı hiperürikozüri olarak kabul edilir. Hiperürikozüri diyetle aşırı alım, endojen aşırı üretim (enzim defektleri), myeloproliferatif bozukluklar, tümör lizis sendromu, gut veya ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. Hiperürikozüri hastalarında kalsiyum oksalat taşı oluşumunun arkasındaki mekanizma heterojen nükleasyondur.³⁹ Bunlar herediter ksantinüri, renal hiperüremi, Lesch-Nyhan sendromu ve adenosin fosforibosiltransferaz (APRT) eksikliğini içerir. Nefrolitiazisin nadir bir nedeni olan herediter ksantinüri, *XDH* genindeki (tip I) veya *MOCOS* genindeki (tip II) varyasyonların neden olduğu otozomal resesif bir bozukluktur. Kalıtsal ksantinüri, kan ve idrardaki düşük ürik asit seviyeleri ve yüksek bir idrar ksantin konsantrasyonu nedeniyle ksantin taşları geliştirmeye yatkınlık ile karakterizedir.^{40,41}

Renal hipoürisemi (RHUC), ürik asit taşlarına ve egzersize bağlı böbrek yetmezliğine yol açabilen veya asemptomatik kalan idrarda yüksek seviyelere yol açan ürik asidin bozulmuş Emilimiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. *SLC2A9* genindeki varyantlar hem otozomal dominant hem de otozomal resesif RHUC ile ilişkilendirilirken, *SLC22A12* genindeki varyantlar öncelikle otozomal resesif kalıtım ile ilişkilidir.⁴² Bununla birlikte, hipoürisemi ve nefrolitiazisli bireylerde *SLC22A12*'deki tek heterozigot varyantlar bildirilmiştir.⁴³

2.4.4. Hipositratri

İdrar sitrat atılımındaki bir azalma, ürolitiazisin oluşumunda, özellikle kalsiyum oksalat taşlarında önemli bir faktördür. Hipositratri idiyopatik, sistemik asidoz veya hipokalemiye sekonder olabilir veya çeşitli bağırsak hastalıkları ile ilişkili olabilir. Sistemik asidoz ve hipokaleminin sitrat sentezini bozduğuna, böbrek rezorpsiyonunu arttırdığına ve hipositratriye neden olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle, azalmış idrar

sitrat atılımı bulgusu, klinisyeni distal veya eksik RTA olasılığı konusunda uyarmalıdır ve oral, asetazolamidi takiben (idrar- kan) pCO₂'nin değerlendirilmesi yapılmalıdır.⁴⁴

Ek olarak, kronik hiperkalsiüri ve ürolitiyazis nedeniyle böbrek tübüler hasarına sekonder böbrek asidifikasyon defekti oluşabilir. Doğal olarak, asidoz veya hipokalemi olan hastalarda elektrolit anormallikleri düzeltilmelidir. İdrar sitratın normal değerleri hakkında bazı çelişkili veriler nedeniyle, sağlıklı bir okul çağındaki popülasyon değerlendirmiş ve her iki cinsiyet için sitrat kreatinin oranı 180 mg/g 5 persentil bulunmuştur. Ayrıca, bazı hiperkalsiürik çocukların neden taş geliştirdiğine bakıldığında, idrar kalsiyum-asit oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.⁴⁵

Daha ileri analizler, 0.33'ten düşük kalsiyum / sitrat oranının taş oluşumu riskini azalttığını göstermiştir. Bu parametre, idrar toplamanın doğruluğundan bağımsız olma avantajına sahiptir ve yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda hem risk göstergesi hem de tedavi hedefi olarak kullanımı son zamanlarda doğrulanmıştır.⁴⁶

2.4.5. Hipomagneziüri

Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozlu (FHHNC) ailesel hipomagnezemi, *CLDN16* veya *CLDN19* genindeki renal kalsiyum ve magnezyum ekskresyonuna yol açan varyantlardan kaynaklanır. En çok etkilenen bireyler erken veya geç çocukluk döneminde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, nefrolitiazis, poliüri, polidipsi ve/veya gelişememe ile başvururlar. Etkilenen kişilerin yaklaşık üçte birinde ergenlik döneminde kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişir. *CLDN19* varyantları olan bireyler ayrıca şiddetli miyopi, maküler kolobomata ve nistagmus dahil olmak üzere ciddi oküler anormalliklere sahiptir.⁴⁷

Kalıtım otozomal resesiftir, ancak *CLDN16* veya *CLDN19* genindeki varyantların heterozigot taşıyıcılarının hiperkalsiüri ve nefrolitiazis riskinde artış olduğu kaydedilmektedir.^{48,49}

2.4.6. Sistinüri

Sistinüri sistin taşlarına yol açan idrardaki yüksek sistin konsantrasyonları ile karakterize edilen, tüm böbrek taşlarının yaklaşık % 1-2'sini ve çocuklarda nefrolitiazis vakalarının yaklaşık % 6-8'sini oluşturan böbrek taşlarının en yaygın monojenik nedenlerinden biridir.

Sistinüri, proksimal böbrek tübülünde sistin yeniden emilmesi için gerekli proteinleri kodlayan *SLC7A9* ve *SLC3A1* genlerindeki patojenik varyantlara bağlıdır. Sistinüri hastalarının çoğu çocuklukta taş oluşumu ile başvurmaktadır. Tekrarlayan taşlar yaygındır ve KBH'ya yol açabilir. Sistinüri kalıtımı otozomal dominant (bir heterozigot *SLC7A9* varyantı nedeniyle), otozomal resesif (biallelik *SLC7A9* veya *SLC3A1* varyantlarına bağlı olarak) veya digenik (hem *SLC7A9* hem de *SLC3A1* genlerini içeren) olabilir.^{50,51}

2.4.7. Bartter Sendromu

İyon transport anormallikleri nedeniyle renal tuz kaybı ile karakterizedir. Bu anormalliklerin bir sonucu olarak, etkilenen bireyler sıklıkla düşük tansiyon, hipokalemik metabolik alkaloz, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve nefrolitiazis gösterir.

Bartter sendromu ile ilişkili olarak dört otozomal resesif gen (*BSND*, *CLCKNB*, *KCNJ1* ve *SLC12A1*) tanımlanmıştır ve bir gen (*MAGED2*), diğer özelliklerin yanı sıra artan plazma klorür seviyeleri ve metabolik alkalozun daha sonraki bir kliniğine sahip olan geçici antenatal X'e bağlı Bartter sendromu formuyla ilişkilidir.⁵²

2.4.8. Distal Renal Tübüler Asidoz (dRTA)

Primer distal renal tübüler asidoz (dRTA), kalsiyum taş oluşumu ve nefrokalsinozise neden olan hipositraturi, hiperkalsiüri ve yüksek idrar pH'ı ile karakterizedir.⁵³ Genellikle çocuk yaşlarında tanı alır. dRTA'nın özellikleri arasında kusma, dehidrasyon, kısa boy, çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalazi/osteopeni, halsizlik, gelişme geriliği ve nefrolitiazis bulunur. *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4* ve *CA2* genlerindeki patojenik varyantlar otozomal resesif dRTA'ya neden olur ve *SLC4A1* genindeki varyantlar otozomal dominant ve nadiren otozomal resesif, dRTA'ya neden olur. *ATP6V0A4* veya *ATP6V1B1*'deki varyantların heterozigot taşıyıcıları, yetişkinlikte artmış nefrolitiazis ve nefrokalsinoz riski taşırlar.⁵⁴

2.4.9. Strüvit (Enfeksiyon) Taşları

Enfeksiyonla ilişkili taşlar çocuklarda ÜSTH'nın yaklaşık% 5'ini oluştururken,⁵⁵ genç yaşlarda ve endemik olmayan bölgelerde insidans% 10'un üzerinde artmaktadır.

Üreaz enzimi (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas) üreten bakteriler bu tür taşların oluşumundan sorumludur.

Üreaz üre'yi amonyak ve bikarbonata dönüştürür, idrarı alkalileştirir ve bikarbonatı karbonata dönüştürür. Alkalın ortamda üçlü fosfatlar oluşur, sonuçta aşırı doymuş bir magnezyum amonyum fosfat ve karbonat apatit ortamı oluşur ve bu da taş oluşumuna yol açar.

Bakteriyel eliminasyona ek olarak, taş enfeksiyonu taşıyacağı ve antibiyotik tedavisi etkili olmayacağından, taş eliminasyonu tedavi için gereklidir. Staz ve enfeksiyona neden olan doğuştan herhangi bir sorunun araştırılmasında dikkat edilmelidir. Genitoüriner sistem anomalileri bu tür taşların oluşumuna yatkındır.⁵⁶

2.4.10. İlaç ve Toksinlere Bağlı Böbrek Taşları

Çeşitli ilaçlar ve toksinler hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ürolitiyazise neden olabilir ve ilaca bağlı böbrek taşlarının büyük taş analiz laboratuvarlarındaki taşların yaklaşık% 1'ini oluşturduğu bildirilmiştir. İlaça bağlı taşlar iki mekanizma ile oluşur: (a) ilaç veya metabolitleri, ana taş bileşenini oluşturur b) ilaç, üriner ortamda kalsiyum veya onsuz yaygın olmayan asit oluşumuna yol açan metabolik değişikliklere neden olur. Üriner sistemde taş oluşumuna bazı antibiyotikler, proteaz inhibitörleri kalsiyum replasmanı. D-vit, furosemid, kortikosteroidler neden olur.⁵⁷

2.5. Çocuk Taş Hastasının Değerlendirilmesi

2.5.1. Teşhis

Başvuru şikayetleri yaşa bağlı olma eğilimindedir, yan ağrısı ve hematüri gibi belirtiler daha büyük çocuklarda daha sık görülür. Spesifik olmayan semptomlar (örn. huzursuzluk, kusma) çok küçük çocuklarda yaygındır. Ağrı ile veya ağrısız olarak ortaya çıkan hematüri genellikle çocuklarda daha az görülür. Bununla birlikte, mikroskopik hematüri tek gösterge olabilir ve çocuklarda daha yaygındır. Bazı durumlarda, bir taşın tanımlandığı radyolojik görüntülemeye yol açan tek bulgu üriner enfeksiyon olabilir.^{58,59} İlk değerlendirmede tıbbi öykü, taş oluşumu, İYE, işeme disfonksiyonu ve idrar yolundaki cerrahi prosedürler gibi komplikasyonlar için risk

faktörlerine odaklanmalıdır.ÜSTH'ı olan çocukların % 22-75'inde pozitif bir aile öyküsü elde edilebilir.^{60,61}

2.5.2. Metabolik Değerlendirme

Çocuklarda taş oluşumu için predispozan faktörlerin sık olması ve yüksek oranlarda taş rekürrensini görölmesi nedeniyle, üriner sistem taşı olan her çocuğa mutlaka metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Metabolik değerlendirmede yapılması gerekenler;

- Metabolik problemlere ilişkin aile ve hasta hikayesi
- Taş analizi

Üriner taş oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerin saptanması amacıyla serumda üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, ürik asit ve kan gazı istenmeli, ayrıca tam idrar analizi, idrar kültürü, 24 saatlik idrarda veya spot idrarda kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit, sistin, magnezyum, kreatinin düzeyleri değerlendirilmelidir.^{62,63}

2.5.3. Radyolojik Görüntüleme

Genel olarak Üriner Sistem Ultrasonografi (USG) ilk yaklaşım olarak kullanılmalıdır. Renal US böbrekteki taşları tanımlamak için çok etkilidir. Birçok radyopak taşı basit bir karın düz düz karın grafisi ile tanımlanabilir. Üriner sistemdeki taşları tanımlamak için en hassas test (özellikle üreter taşları için) kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografi taramasıdır. % 97 hassasiyet ve % 96 özgüllük ile güvenli ve hızlıdır. Yüksek tanısal doğruluğuna rağmen, potansiyel radyasyon tehlikeleri nedeniyle, çocuklarda ilk tercih edilmemektedir. Düşük doz protokolleri ayrıca radyasyon dozunu yeterli görüntü kalitesi ile azaltma hedeflenir. İntravenöz piyelografi çocuklarda nadiren kullanılır, ancak perkütan veya açık cerrahi öncesinde kaliks anatomisini tanımlamak için gerekebilir.⁶⁴

2.6. Çocuk Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi Yöntemleri

2.6.1. Medikal Tedavi

Yeterli sıvı alımı ve günlük kullanım aralığı içinde tuz kullanımını kısıtlamak, tespit edilen metabolik anormalliklere karşı spesifik tıbbi tedavinin yanı sıra genel önerilerdir. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte taş yönetimi, açık cerrahi yaklaşımlardan daha az invaziv olan endoskopik tekniklere dönüşmüştür. Tedavi tipine karar vermek üriner sistemde olan taşın sayısına, büyüklüğüne, yerine, taş kompozisyonuna ve anatomisine bağlıdır.⁶⁴

Tablo 1. Medikal tedavi

Genel koruyucu önlemler	
Sıvı alımı (sıvı içiminin önerilmesi)	• Sıvı miktarı: 2,5-3,0 L/gün • Sıvı alımını tüm güne yaygın Nötral pH'lı içecekler • Diürez: 2.0- 2.5 L/gün • İdrarın özgül ağırlığı: <1010 L/gün
Dengeli diyet için beslenme önerileri	• Sebze ve liften zengin beslenme • Normal kalsiyum alımı: 1-1.2 g/gün • Sınırlı NaCl alımı: 4-5 g/gün • Sınırlı hayvansal protein alımı: 0,8-1,0 g/kg/gün • Aşırı vitamin takviyesi tüketiminden kaçınılmalıdır.
Genel risk faktörlerini normalize etmek için yaşam tarzı önerileri	• Vücut kitle indeksi (VKİ): Normal VKİ düzeylerinin korunması • Uygun fiziksel aktivite • Aşırı sıvı kaybının dengelenmesi

Uyarı: Protein ihtiyacı yaş grubuna bağlı olduğundan çocuklarda protein kısıtlaması yaparken dikkatli olunmalıdır.

2.6.2. Spesifik Taş Hastalıklarında Tedavi

İdiyopatik hiperkalsiüri tedavisinde; hastaların sodyum alımı kısıtlanmalı ve diyetlerindeki hayvansal protein miktarı azaltılmalı ve sıvı alımları artırılmalıdır. İdrar ile atılan kalsiyum miktarını azaltmak amacı ile tiazid tedavisinden yararlanılmaktadır. Tiazid verilen hastalarda, volüm azalmasına bağlı olarak proksimal tubulde kalsiyum geri Emilimi artarak idrarla atılan kalsiyum miktarı azalır.⁶⁵

Ürik asit taşlarının tedavisinde; sıvı alımının arttırılması ve idrarın alkalinize edilmesi esastır. Ürik asidin aşırı miktarda üretimi söz konusu ise allopürinol tedavisi verilebilir.⁶⁶

Primer hiperokzalüri’de KBY gelişen hastalarda karaciğer ve böbrek nakli yapılması en iyi tedavi şeklidir. Sekonder hiperokzalüri tedavisinde diyetle fazla alımı önlemek, oral kalsiyum alımının arttırılması ve gastrointestinal bozuklukları düzeltmek esastır.⁶⁷

Sistin taşı olan hastalarda idrar pH değeri >7.5 üzerinde tutularak ve sıvı alımı arttırılarak sistin kristalizasyonu azaltılmaya çalışılır. Artmış sıvı alımı ve idrar alkalinizasyonuna dirençli hastalarda sistini çocuklarda daha kolay çözünebilir bileşiklere dönüştüren D-penisilamin ve tiopronin kullanılmaktadır. Askorbik asit ve kaptopril tedavisinin de idrar sistin düzeyini azalttığı belirtilmekle birlikte bu konu hakkında tartışmalı sonuçlar mevcuttur.⁶⁸

2.6.3. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)

Yapılan çalışmalarda, ESWL’nin çocuklarda herhangi bir morbiditeye yol açmadan, güvenli bir şekilde uygulandığı gösterilmiştir.⁶⁹ USG ve dijital floroskopi kullanımı radyasyona maruz kalmayı anlamlı ölçüde düşürmüş, erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukların anlamlı olarak daha düşük dozda radyasyona maruz kaldığı bildirilmiştir.⁷⁰

ESWL tedavisinin başarısının, taşın lokalizasyonundan ziyade taş boyutu ile ilişkili olduğu, taş boyutu arttıkça taşsızlık oranlarının düştüğü ve yeniden tedavi oranlarının arttığı bildirilmiştir. Taşsızlık oranları, 1 cm’den küçük, 1-2 cm arası, 2 cm’den büyük taşlar ve genel olarak, sırasıyla % 90, % 80, % 60 ve % 80 olarak belirtilmiştir.^{70,71}

2.6.4. Perkütan Nefrolitotomi (PCNL)

ESWL’nin çocuklarda görülen bir çok taş için ilk seçenek olmasına karşın, büyük ve kompleks taşlarda PCNL güvenli ve etkin bir yöntemdir. Operasyon öncesi değerlendirme, endikasyon ve cerrahi teknik erişkinlerde olduğu gibidir. Tek seansta taşsızlık oranları % 86,9 ve % 98,5 arasındadır. Bu oranlar ESWL, URS ve re-PCNL gibi ek tedavilerle daha da yükselmektedir. Staghorn taşlarda bile tek seansta taşsızlık

oranı % 89 olarak bildirilmiştir. PCNL'nin en sık görülen komplikasyonları, kanama, post-operatif ateş veya enfeksiyon ve idrar ekstravazasyonudur. Hastanede kalış süresi açık cerrahiyle karşılaştırıldığında daha kısadır.⁶²

2.6.5. Üreterorenoskopi (URS)

Daha küçük boyutta endoürolojik ekipmanların yapılması, çocuklarda üreter taşlarının da endoürolojik tekniklerle tedavi edilmesini olanaklı hale getirmiştir. İşlem sırasında ultrasonik, pnömotik ve lazer gibi farklı litotriptörler kullanılmaktadır. URS, özellikle üreter alt uç taşlarında ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.^{72,73}



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2016 - Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2018-11021 nolu Projesi kapsamında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında ÜSTH nedeni ile ameliyat yapılan 47 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca opere edilen hastalardan birinin ikiz kardeşine yapılan üriner USG görüntülemeye mikrolitiazis saptanması üzerine bu hasta da çalışmaya dahil edilerek toplam 48 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca hastalardan ikisi kardeş, ikisi arasında da akrabalık ilişkisi vardı (amcaoğlu amca kızı idi). Hastaların tanı yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), ailede taş öyküsü, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), iyonize kalsiyum (iCa), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP), ürik asit, parathormon(PTH), total protein, D-vit, tam idrar analizi, idrar kültürü ve venöz kan gazı değerlendirildi. Schwartz formülüne göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFR) hesaplandı.

Tuvalet eğitimi almamış ürolitiazisli çocuklarda 24 saatlik idrar toplamının zor olduğu durumlarda, idrar örneklemesini alternatif bir yöntem olarak, hiperkalsiüri, hiperürikozüri, hipomagnezüri, hiperoksalüri, hipernatriüri, hipositratüri ve sistinüri gibi metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi için Avrupa Üroloji Derneği klavuzu spot idrarda kreatinin oranına bakılması önermektedir. Biz de bu çalışmamızda metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi için spot idrarda kreatinin oranını hesapladık.

Çalışmamızda cerrahi müdahaleden önce ve müdahaleden 2 ay sonra tüm hastaların idrar örnekleri rutin olarak değerlendirildi.

Spot idrarda kalsiyum, ürik asit, oksalat, sistin, ürik asit, sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum ve kreatinin düzeyleri kaydedildi. Spot idrar örneğinden çalışılan metabolitler idrar kreatinin düzeyine bölünerek standardize edildi. Ek olarak sodyum/potasyum oranına ve kalsiyum sitrat oranına bakıldı.

Hiperkalsiüri için spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı üst sınırı için <0.2 mg/mg, Hiperoksalüri tanımı için idrarda oksalat/kreatinin oranı 7-24 ay olan olgular için <0.11 - 0.14 mg/mg, 2-5 yaş arası olgular için <0.08 , 5-14 yaş arası olgular için <0.06 mg/mg ve 16 yaş üzeri olan olgular için üst sınırı <0.03 mg/mg olarak kabul edildi. Sistinüri idrarda sistin/kreatinin oranının <0.075 mg/mg olarak tanımlandı. Hipositratüri, idrarda sitrat/kreatinin oranının <0.18 mg/mg olması şeklinde tanımlandı. Hipomagneziüri ise

idrar magnezyum/kreatinin oranının <0.05 mg/mg, hipernatriüri sodyum/potasyum oranı <2.5 mEq/mEq olarak, kalsiyum / sitrat oranının $< 0,33$ mg/mg olarak kabul edildi. Hiperürükozüri 1 yaşta küçük olan olgular için <2.2 mg/mg, 1-3 yaş arası olgular için <1.9 mg/mg, 3-5 yaş arası olgular için <1.9 mg/mg, 5-10 yaş olgular için <0.9 mg/mg ve 10 yaş üzeri olgular için <0.6 mg/mg olarak kabul edildi.

Operasyon yolu ile elde edilen taş örnekleri kimyasal analize gönderildi. Taş analizi Reflectance Fourier Transform infrared spectroscopy ile yapıldı. Taş analiz sonuçları kaydedildi, hastalar taş cinslerine göre gruplara ayrıldı.

Radyolojik bulgular (taşın yerleşimi, boyutu ve varsa anatomik sorunlar) değerlendirildi ve kaydedildi. Düz karın grafisi ile değerlendirmede Radyo-opak ve Non-opak taşlar olarak değerlendirildi.

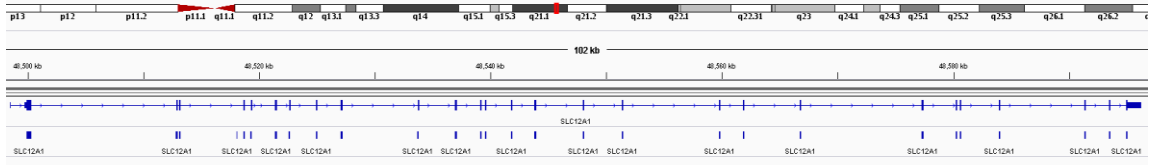
Tez çalışması kapsamında yapılan moleküler genetik çalışmalar Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesinde yapıldı. Bu çalışmalarda kullanılmak üzere seçilen hastalardan 2 cc periferik kan örneği toplandı. Alınan periferik kan örneklerinden DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) izolasyonu otomatize sistem (QiaSymphony, Qiagen) ve hazır kitler (DNAmidi kit, Qiagen) kullanılarak gerçekleştirildi. DNA izolasyonu gerçekleştirilen örneklerin konsantrasyonu ölçülerek (Qubit, ThermoFisher) yeni nesil dizileme işlemleri için yeterli miktarda DNA eldesinin sağlandığı tespit edildi.

Yeterli miktarda DNA elde edilen örnekler Çukurova Üniversitesi AGENTEM’de yapılan ön çalışmalardaki meta-analizler doğrultusunda dizayn edilen ve *SLC26A1*, *GRHPR*, *SLC34A1*, *SLC3A1*, *HOGA1*, *XDH*, *CLDN19*, *ATP6V1B1*, *CLDN16*, *SLC34A3*, *HPRT1*, *SLC7A9*, *SLC2A9*, *CYP24A1*, *SLC4A1*, *APRT*, *ATP6V0A4*, *HNF4A*, *CA2*, *OCRL*, *AGXT*, *SLC22A12*, *FAM20A*, *VDR*, *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCN5*, *SLC9A3R1*, *CASR*, *ADCY10*, *SLC36A2*, *SLC6A2* genlerini içeren çok genli yeni nesil dizileme panelleri ile kütüphane hazırlığı aşamasına alındı. Bu genlerin lokalizasyonları Şekil 3’de, örnek primerlere ait görüntüler ise Şekil 4A, B ve Şekil 5’te sunulmuştur.

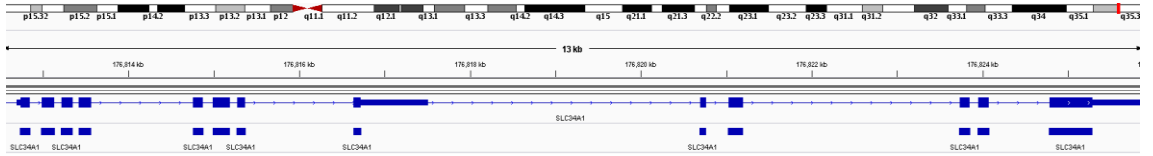


Şekil 3. ÜSTH ilişkili multi-gen panelinin bütün kromozomlar üzerindeki dağılımı gösterilmiştir.

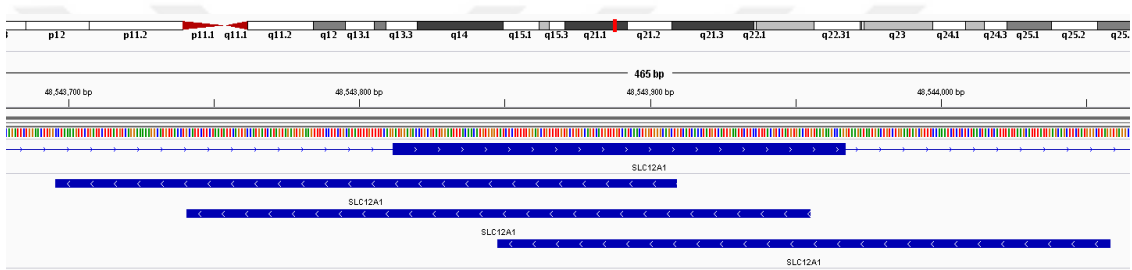
A



B



Şekil 4. (A) 15. kromozomda bulunan *SLC12A1* geni primer görüntüsü. (B) 5. kromozomda bulunan *SLC34A1* geni primer görüntüsü verilmiştir.



Şekil 5. *SLC12A1* geninin 15. ekzonuna ait primer görüntüleri verilmiştir.

Kütüphane hazırlığında öncelikle “fragmentasyon” aşamasına alındı ve örnekler fragmente edildi. Sonrasında “ligasyon” aşamasında örneklere ilk barkodları iliştilirdi. “Target PCR” aşamasında dizaynı merkez bünyesinde yapılan çok genli panele yönelik hedef bölgeler PCR yöntemiyle çoğaltıldı. “Universal adaptör PCR” aşamasında, hazırlanan örneklere ikinci barkodları ve sekanslama adaptörleri iliştilirdi. Sonrasında oluşturulan kütüphanelerin qPCR ile kalite ve miktarları ölçüldü ve ölçümlere uygun olarak kütüphane havuzu oluşturuldu. Oluşturulan kütüphane havuzu MiSeq (Illumina) yeni nesil dizileme sistemine yüklenerek dizilendi.

Hasta örneklerine ait elde edilen sekans verilerinin biyoinformatik analizleri 3 aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle dizileme verilerinin kalite kontrolleri yapılarak elde edilen verilerin analizler için uygunluğu tespit edildi. Sonrasında ise elde edilen verilerin varyant analizleri ve tespit edilen varyantların klinik olarak anlamlarının değerlendirilmeleri biyoinformatik araçlar kullanarak (QCI Analyze Universal - QCI Interpret, Qiagen) yapıldı. Bunun için en az iki ayrı yazılım kullanılarak uluslararası standartların da üzerinde bir kalitede analiz gerçekleştirildi. Tespit edilen değişikliklerin

her biri önce veri bankaları aracılı (Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, PubMed ve hastalığa özgün veri kaynakları) değerlendirildi. Daha önce tespit edilmemiş ya da klinik önemi bilinmeyen varyantların olası etkisi (patojenikten benigne kadar geniş bir spektrumda) en az üç ayrı in-siliko analiz aracı (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster, Spliceport, Human Splicing Finder vb) kullanılarak analiz edildi. Yapılan analizler sonucunda tespit edilen hastalık etyolojisi ve/veya prognostik öneme sahip olan varyantların klinik raporlaması uluslararası standartlara uygun olarak ilgili uzmanlar (Tıbbi Genetik alanında uzman hekim) tarafından yapılarak sonlandırıldı.

Dahil edilme ölçütleri

- Böbrek taşı nedeniyle Avrupa Üroloji Derneği Üriner Sistem Taşları Kılavuzunun belirlediği endikasyonlara göre cerrahi tedavi yapılan çocuk hastalar
- Bilinen endokrin veya metabolik hastalığı olmayan
- Ebeveynleri tarafından çalışma için onay verilen hastalar

3.1. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi ya da Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler de Kruskal Wallis testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 çocuk hastanın 29(% 60.4)'u erkek, 19(% 39.6)'u kız idi. Yaş ortalaması 60±50 (12-192) ay idi. Ortalama VKİ 17.5±4.16 kg/m² idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların taş lokalizasyonuna göre 6(% 12.5)'sı iki böbrekte, 15(% 31.3)'i sağ böbrekte, 9(% 18,8)'u sol böbrekte, 15(% 31,3)'i üreterde, 2(% 4,2) si mesanede ve 1(% 2,1) 'inde mikrolitiazis olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Taş lokalizasyonu

Taş Yerleşimi	n	%
Her iki böbrek	6	12,5
Sağ böbrek	15	31,3
Sol böbrek	9	18,8
Mesane	2	4,2
Mikrolitiazis	1	2,1
Üreter	15	31,3

Taş analiz sonuçlarında 25 (% 52,1) hastada kalsiyum oksalat taşı, 10(% 20,8) hastada sistin taşı, 1(% 2,1) hastada struvit taşı, 2(% 4,2) hastada ürik asit taşı görüldü. Amonyum monohidrat 1(% 2,1) hastada görüldü ve 9(% 18,8) hastanın taş analiz sonucu bilinmiyordu (Tablo 3).

Tablo 3. Taş analiz sonuçları

	n:48	%
Yok	9	18,8
Amonyum Monohidrat	1	2,1
Kalsiyum Oksalat	25	52,1
Karbonat Apatit % 50 / % 50 Sitruvit	1	2,1
Sistin	10	20,8
Urik Asit	2	4,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların 28(% 58,3)'inde pozitif aile öyküsü olduğu görüldü.

Direk grafide 27 (% 58,3) hastada radio-opak, 19 (% 39,6) hastada non-opak olduğu görüldü ve 1(% 2,1) hastanın direk grafisi yoktu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların birinde atnalı böbrek anomalisi ve bir hastada sol atrofik böbrek saptandı.

Takiplerde rekürrens saptanma oranı % 37.5 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tGFR değeri $167,5 \pm 44,7$ (mL/dk/1.73 m²) olarak bulundu, dört hastada tGFR değeri ($70,6 \pm 24,7$ (mL/dk/1.73 m²)) normal değerlerin altında saptandı ve KBY olarak kabul edildi.

Laboratuvar değerlerine baktığımızda bir olguda hiperkalsemi görüldü ve PTH seviyesi yüksek olarak saptandı.

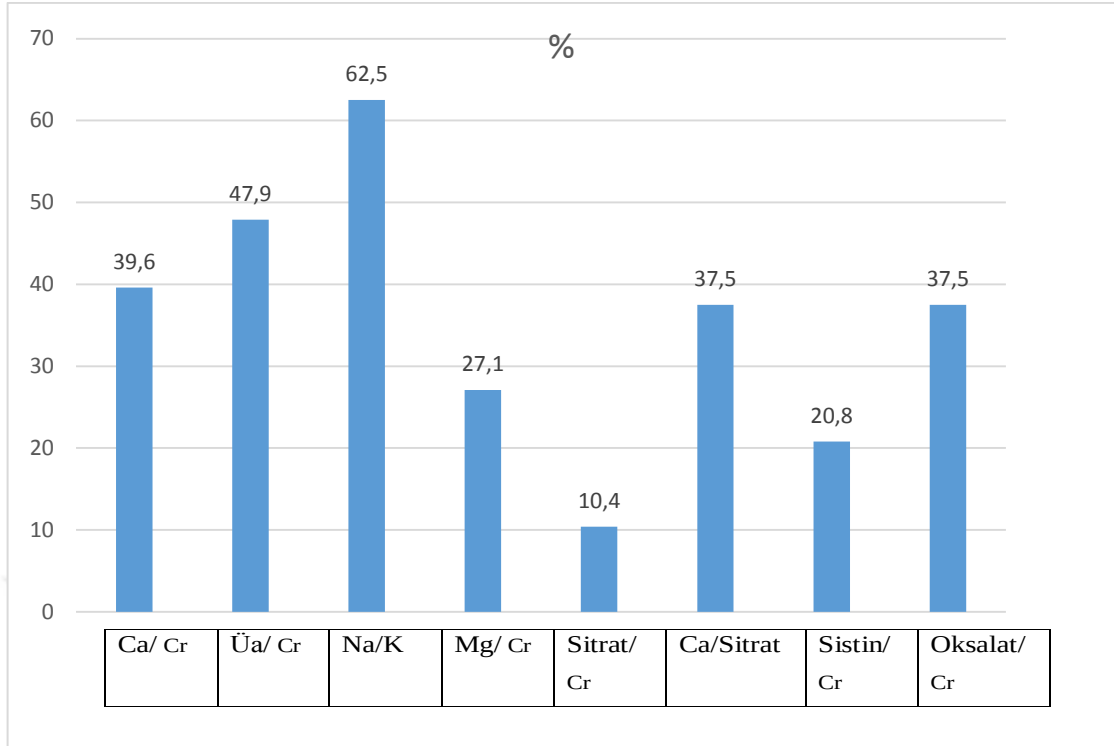
Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın dermografik dağılımları aşağıdaki özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Dermografik dağılımlar

	N	%
Yaş (ay)	60±50	
Cinsiyet		
E	29	60,4
K	19	39,6
VKİ	17.5±4.16 kg/m ²	
Aile Hikayesi		
Negatif	20	41,7
Pozitif	28	58,3
Rekürrens		
Var	18	37,5
Yok	30	62,5
Opak/Nonopak		
Grafı Yok	1	2,1
Nonopak	20	41,7
Opak	27	56,3
tGFR (mL/dk/1.73 m²)		
Düşük	4	8,3
Normal	44	91,7

Tam idrar tahlillerine baktığımızda en sık mikroskobik hematüri saptanmış olup 21 (% 43,8) hastada görüldü. İYE 10 (% 20,8) hastada görüldü.

Spot idrar metabolik değerlendirilmesinde 48 hastada toplam 136 metabolik anormallik tespit edildi. En sık metabolik anormalliğin hipernatriüri (n:30 % 62,5) olduğu görüldü. Bunu hiperürükozüri (n:23, % 47,9), hiperkalsiüri (n:19, % 39,6), hiperoksalüri (n:18, % 37,5), hipomagneziüri (n:13, % 27,1), sistinüri (n:10, % 20,8) ve hipositratüri (n:5, % 10,4), izlemekteydi. Ayrıca 18(% 37,5) hastada kalsiyum sitrat oranı 0.33'den yüksek saptandı.



Ca/Cr: Kalsiyum/Kreatinin, **Üa/Cr:** Ürik asit/Kreatinin, **Na/K:** Sodyum/Potasyum, **Ca/Sitrata:** Kalsiyum/Sitrata, **Sistina/Cr:** Sistin/Kreatinin, **Oksalat/Cr:** Oksalat/Kreatinin

Şekil 6. İdrarda metabolik anormalliklerin dağılım grafiği

Toplam 45 (% 93,8) hastada idrar metabolik değerlendirmede bozukluk saptandı ve bu hastaların 8 (% 16,7)'inde tek metabolik bozukluk saptanırken 37 (% 77) 'sinde iki veya daha çok metabolik bozukluk saptandı. 3 (% 6,2) hastada idrar incelenmesinde metabolik bozukluk görülmedi. Birden fazla metabolik bozukluk olan hastalarımıza baktığımızda en çok (% 35,4) hipernatriüri ve hiperkalsiürinin birlikde olduğu görüldü. Hiperkalsiüri saptanan 19 hastadan 17'sinde hipernatriüri saptandı. Ayrıca hiperkalsiüri saptanan bu hastalarda 14'ünde bakılan kalsiyum sitrat oranı da yüksek olup hiperkalsiüri lehine idi.

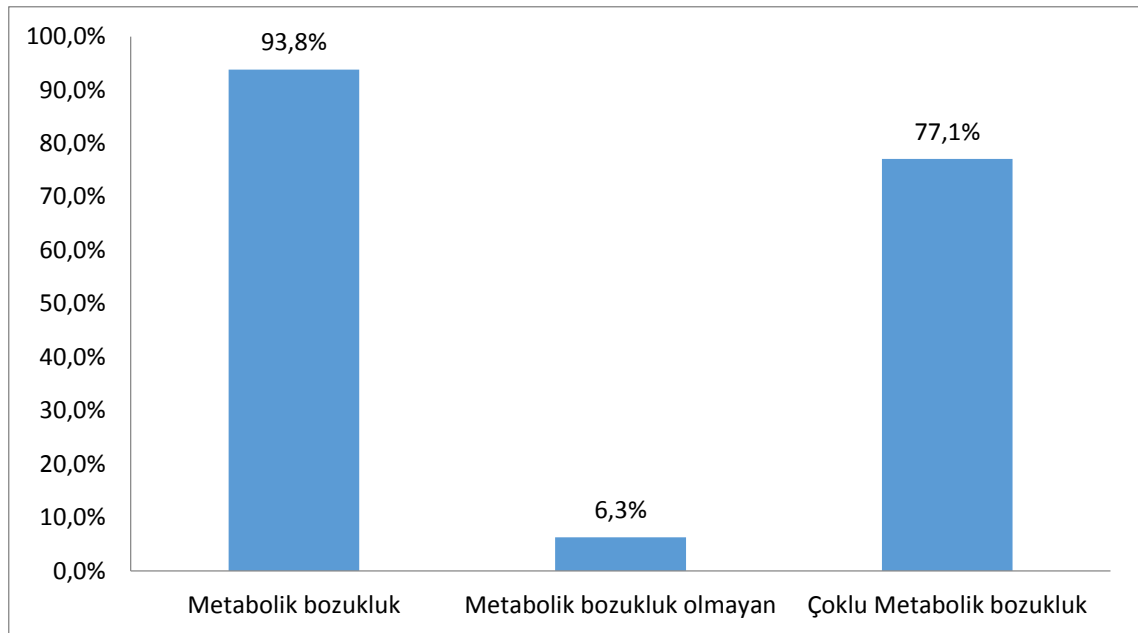
Tablo 5. Metabolik bozukluk dağılımları

Hasta sayısı	N:48	%
Metabolik bozukluk	45	93,8
Metabolik bozukluk olmayan	3	6,3
Hiperkalsiüri	19	39,6
Hiperürikozüri	23	47,9
Hipernatriüri	30	62,5
Hipomagneziüri	13	27,1
Hipositratüri	5	10,4
Hiperkalsiüri	18	37,5
Sistinüri	10	20,8

Tablo 5'in devamı

Hiperoksalüri (HO)	18	37,5
Çoklu Metabolik bozukluk	37	77,1
HNa + HCa+ HÜ + S	1	2,1
HNa + HCa+HÜ + HipoS	1	2,1
HNa+ HO + HCa + HÜ	4	8,3
HO + HipoMg + S	1	2,1
HNa+ HO+ HCa + HÜ	1	2,1
HNa + HO+ S	1	2,1
HNa + HÜ + S	1	2,1
HNa + HO + HCa	1	2,1
HNa+ S + HCa	1	2,1
HNa + HCa + HÜ	2	4,2
HNa + S +HO + HÜ	1	2,1
HNa + HO+ HCa	4	8,3
HNa + S + HipoMg	1	2,1
HNa + HCa	1	2,1
HNa + HCa + S	1	2,1
HNa + HO	1	2,1
HNa+ HipoMg	1	2,1
HNa + HÜ	1	2,1
HNa + S	2	4,2
HNa + HCa	1	2,1
HK + HÜ + HipoMg	1	2,1
HK + HipoMg + HÜ	1	2,1
HipoMg + HÜ	2	4,2
HO+ HipoMg	2	4,2
S + HipoMg +HÜ	1	2,1
HCa + HÜ	1	2,1
HCa + HO	1	2,1

HCa: Hiperkalsiüri, HÜ: Hiperürikozüri, HNa: Hipernatriüri, HipoS: HipoSitratiüri HipoMg: HipoMagneziüri, HO: HiperOksalüri, S: Sistinüri

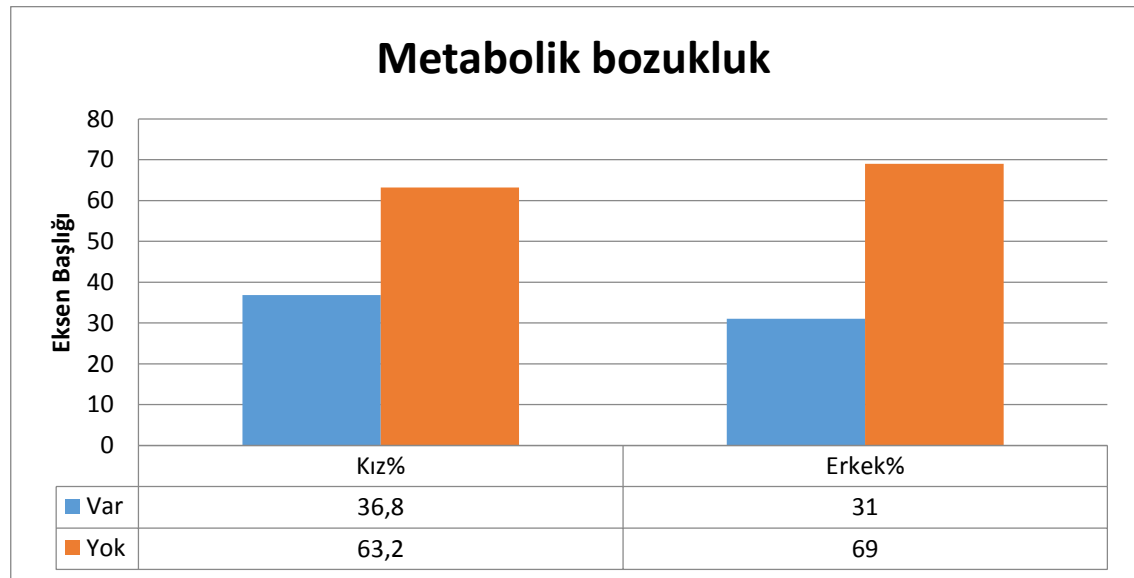
**Şekil 7. Metabolik anormalliklerin dağılımı**

Takip süresi içerisinde rekürrens olan ve olmayan taş hastalarının sonuçları incelendiğinde, sitrat/ kreatinin ve sistin/ kreatinin oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptanmıştır. sitrat/ kreatinin oranının rekürrens grubunda, rekürrens olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ; (p=0,031) sistin/ kreatinin oranının da rekürrens grubunda, rekürrens olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,032).

Tablo 6. Rekürrens olan ve olmayan hastalarda oranların dağılımı

	Rekürrens Var (n=30)	Rekürrens Yok (n=18)	P
	Median(Min-Max)	Median(Min-Max)	
Üa/Cr (mg/mg)	0,62 (0,22-2,01)	0,65 (0,23-6,9)	0,686
Ca/ Cr (mg/mg)	0,12 (0,005-0,62)	0,19 (0,008-0,41)	0,173
Na/K (mEq/mEq)	2,95 (0,09-17,8)	3,63 (0,42-12,3)	0,992
Mg/ Cr (mg/mg)	0,09 (0,02-0,46)	0,10 (0,001-0,78)	0,717
Oksalat / Cr (mg/mg)	0,07 (0,004-0,4)	0,07 (0,007-0,24)	0,580
Sitrat/ Cr (mg/mg)	0,60 (0,04-1,8)	0,81 (0,29-4,2)	0,031
Ca/Sitrat (mg/mg)	0,31 (0,01-3,69)	0,16 (0,01-2,72)	0,217
Sistin/ Cr (mg/mg)	0,49 (0,01-17,6)	0,021 (0,008-0,96)	0,032

Cinsiyete göre hastaların dermografik ve klinik değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır Metabolik bozukluğu olan çocuklarla, olmayanları cinsiyete göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,759).



Şekil 8. Metabolik anormalliklerin cinsiyete göre dağılımı

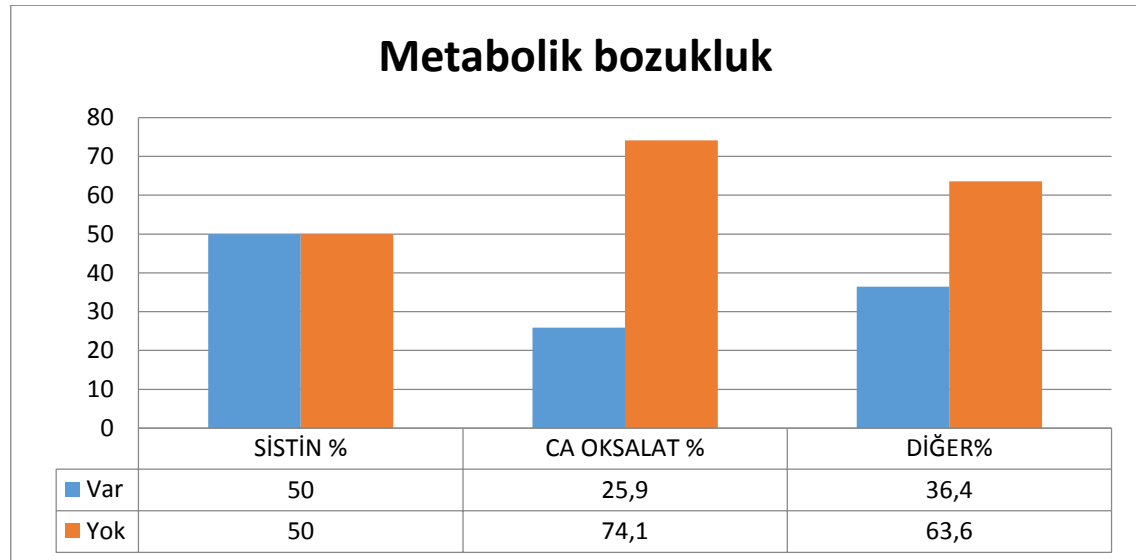
Taş tipine göre verilerin dağılımı hastaların dermografik ve klinik değişkenleri arasında sadece idrar pH ve sistin/ kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu. Bu fark sistin grubundan kaynaklanmaktadır. Sistin grubundaki hastaların idrar pH ($p=0,009$) ve sistin/kreatinin oranı diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,0001$).

Taş tipi sistin olan hastaların takip süresi içerisindeki rekürrens oranının, diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$).

Tablo 7. Rekürrens ve Metabolik bozukluklar arasındaki ilişki

	Rekürrens yok		Rekürrens Var		P
	n=30	%	n=18	%	
Metabolik bozukluk					
Var	11	36,7	5	27,8	0,753
Yok	19	63,3	13	72,2	
Taş Tipi					
Sistin	2	6,7	8	44,4	0,003
Kalsiyum oksalat	18	60,0	9	50,0	
Diğer	10	33,3	1	5,6	

Metabolik bozukluğu olan çocuklarla, olmayanları taş tipine göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,375$).



Şekil 9. Metabolik anormalliklerin taş cinsine göre dağılımı

Yeni nesil dizileme çalışmaları yapılan hastaların biyoinformatik analizler sonucunda toplam 18 (% 37,5) hastada 21 klinik olarak anlamlı varyant tespit edilmiştir. Varyant tespit edilen hastaların 9 (% 50)'unda pozitif aile öyküsü bulunmakta olup diğerk 9 hastada ise aile öyküsü bulunmamaktadır.

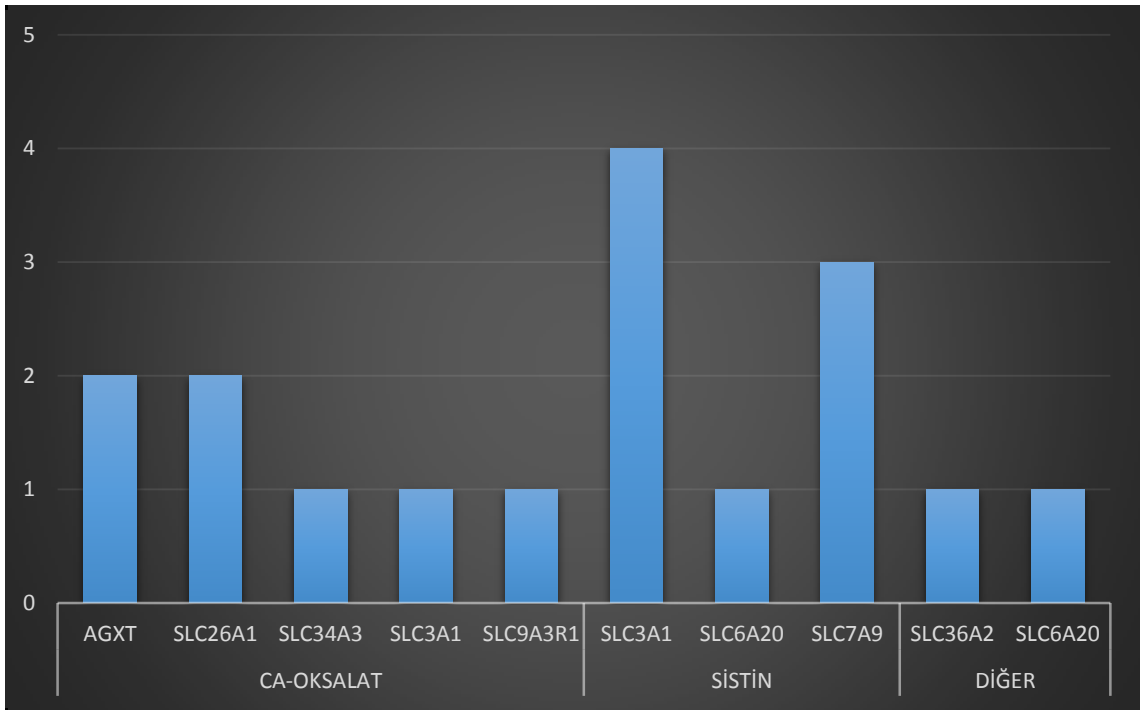
Çoklu gen paneli ile yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları sonucunda kalite kontrolleri yapılan veriler üzerinde yapılan biyoinformatik analizler neticesinde 8 farklı gende toplam 21 klinik olarak anlamlı varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen 21 varyantın genlere göre ağırlıklı dağılımı *SLC3A1* geninde 5 (% 23,8) varyant, *SLC6A20* geninde 4 (% 19) varyant, *SLC7A9* ve *SLC26A1* genlerinde 3 (% 14,3)'er varyant şeklindedir.

Uluslararası kılavuzlara göre (ACMG: American College of Medical Genetics) patojeniteleri sınıflanan 21 varyantın 7(% 33,3)'si daha önce tanımlanmış olup hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Tespit edilen varyantların 6 (% 28,6)'sının klinik önemi bilinmemektedir. Varyantların % 38,1'i ise daha önce tanımlanmamış yeni varyantlar olmakla birlikte yapılan in-siliko analizler neticesinde patojenik olarak değerlendirilmiştirlerdir. In-siliko analiz araçları biyoinformatik analizlerin önemli bir parçası olup uluslararası kılavuzlarda birden çok aracın kullanılması önerilmiştir (ACMG). Bu çalışmada varyantların genel etkileri için CADD ve Mutation Taster; varyantların protein düzeyindeki etkileri için PolyPhen, SIFT, B-SIFT; varyantların bulundukları gen bölgelerindeki korunmuşluk düzeyi için BLOSUM, QCI Inferred Activation, PhyloP; varyantların genlerin kesim bölgelerindeki etkileri için MaxEntScan ve Gene Splicer in-siliko analiz araçları kullanılmıştır.

Klinik olarak anlamlı varyant tespit edilen 18 hastanın 8(% 38,1)'inde klinikleri ile uyumlu olarak sistinüri ilişkili varyant tespit edilmiştir. Bu hastaların metabolik değerlendirmeleri ve taş analiz sonuçları ile sistinüri klinik olarak da konfirme edilmiştir. Varyant tespit edilen hastaların 4 (% 19)'unda hiperoksalüri ilişkili varyant saptanmış olup bu olguların metabolik değerlendirmeleri sonucu hiperoksalüri ve/vaya hiperkalsiüri tanıları doğrulanmıştır. Hastaların 3 (% 14,3)'ünde kalsiyum-oksalat nefrolitiazisi ilişkili varyant tespit edilmiş olup bu hastaların klinik değerlendirmelerinde de kalsiyum oksalat taşı saptanmıştır. Bir (% 4,8) hastada ise hiperglisinüri ile ilişkili varyant tespit edilmiş ve bu hastada klinik olarak kalsiyum

oksalat taşının saptandığı görülmüştür. Varyant tespit edilen iki hastanın ise taş analizleri sonuçlandırılmamıştır.

Ayrıca 3 hatada 2 varyant tespit edilmiş olup bu hastaların birinde klinik ile uyumlu sistinüri ilişkili varyantın yanı sıra hipofosfatemik nefrolitiazis ile ilişki başka bir varyant daha tespit edilmiştir. Bir diğer hastada ise klinik ile uyumlu hiperglisinüri ilişkili varyantın yanı sıra sistinüri ilişkili bir varyant da tespit edilmiştir.



Şekil 10. Görülen variantların taş cinsine göre dağılımı

5. TARTIŞMA

ÜSTH genellikle erişkinlerin hastalığı olarak bilinmesine rağmen, çocukluk çağında da sıklığı artan bir biçimde tanı almaktadır.^{6,74} Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ÜSTH en fazla Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde rastlandığı görülmüştür.⁷⁵ Özellikle Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde sıcak ve kuru iklimin yol açtığı dehidratasyon, azalmış sıvı alımı ve idrar çıkışı ile birlikte bu bölgede sıklığın arttığı bildirilmektedir. Cemil ve ark. 2005 yılında Ankara, Adana, Alanya gibi farklı yöreleri içeren 6-17 yaş arası sağlıklı 2591 okul çocuğunu kapsayan çalışmalarında, bu yaş grubunda ülkemizde taş sıklığını % 1,3 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Türkiye'de çocuk yaş grubunda ÜSTH'nin halen önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.⁷⁵

Olgularımızın tanı anındaki ortalama yaşı 60 aydı, literatüre ve ülkemizde son yıllarda yayınlanan çalışmalara bakıldığında tanı koyma yaşı daha büyüktü. Atilla ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama yaş 9 ay iken, Melek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama 49.2 ay olarak bulmuşlardır.^{76,77}

Literatürde ÜSTH'nin daha çok erkeklerde görüldüğü, fakat son zamanlarda kız ve erkek olgular arasındaki farkın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{62,78-80} Melek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada erkek/kız oranının neredeyse eşit olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁷ Çalışmamızda ise erkek/kız oranını 1/1.52 olarak bulduk ve ÜSTH'nin erkek olgularda daha fazla olduğunu saptadık ve bu 2017 yılında Kara ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer idi.⁸¹

Ürolitiazis önemli morbidite ile ilişkili yaygın bir hastalıktır. Hastaların mevcut taşlarının tedavisi her zaman yeterli değildir. Kalsiyum oksalat taşı için başvuran bir hasta için 10 yıl içinde tekrarlanma olasılığı % 50'dir. Ancak tıbbi profilaksi ile kalsiyum taşındaki remisyon % 80'e kadar azaltılabilir.⁸² Özellikle çocuk hastalarda, uzun yaşam beklentisi nedeniyle nüksü önlemek için taş hastalığının nedenini bulunması önemlidir.⁸³ Çalışmamızda on sekiz hastada % 37,5 rekürens olduğu görüldü, çalışmaya dahil edilen hastaların tanı konulma tarihine bakarak tekrar değerlendirmelerde bu oranların değişebileceğini düşünmekteyiz. Son raporlar ürolitiazisli yetişkinlerde KBY için daha yüksek risk olduğu göstermektedir.^{84,85} Ülkemizde görülen çocuk KBH vakalarının % 8'inde ise üriner sistem taşlarının etken

olduğu saptanmıştır.⁷ Çalışmamızda dört (% 8,3) hastada hesaplanan tGFR sonuçlarına göre KBY saptandı.

ÜSTH'da aile hikayesi, Junghall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taş kliniğindeki hastaların yaklaşık % 40'ının pozitif taş öyküsü olan birinci derece akrabası olduğunu göstermiştir.⁸⁶ Yapılan başka çalışmalarda ailede taş hikayesi % 40-55 sıklıkta bulunmaktadır.⁸⁷⁻⁹⁰ Bizim çalışmamızda aile hikayesi literatürle uyumlu şekilde % 58.3 olarak saptanmıştır.

Üriner sistemde taşın yerleşimi; anatomik sorunlar, taşın kimyasal içeriği ve enfeksiyon gibi değişkenlere bağlıdır. Karbonhidrattan zengin beslenmekte olan ülkelerde (Güneydoğu Asya ülkeleri gibi) halen mesane yerleşimli taşlar (amonyum urat yapısında) sık görülmekte iken proteinden zengin beslenen gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları (kalsiyum oksalat ve fosfat yapılarında) daha sık olarak bildirilmektedir.^{91,92} Türkiye'den son yıllarda bildirilen yayınlarda üst üriner sistem taşları yaygın olarak belirtilmektedir.^{87,93} Bizim çalışmamızda da taşların yerleşim yerine baktığımızda yalnız iki (% 4,2) hastada mesane taşı görülmüş olup, kırk altı hastada (% 95,8) üst ÜSTH saptandı.

Taşın görüntülenmesinde düz karın grafisi % 45-58 oranında duyarlı bildirilmiş olup bizim çalışmamızda 27/48 (% 56,3) hastada pozitif sonuç verdiği görülmüştür.⁹⁴ Taşların çoğu radyo-opak içeriğe sahip olsa da tek başına düz karın grafisi taş şüpheli hastayı değerlendirmekte yetersizdir. USG ile böbrek yerleşimli taşlar % 90 oranında saptanabilmektedir ancak <5mm taşların tespit edilmesi zor olmaktadır.⁹⁵ Dikkatli şekilde yapıldığında tanıda önemli yeri olan USG ile ayrıca anatomik değerlendirme yapılması avantaj sağlamaktadır. Çünkü üriner sistem taşı olan çocuklarda % 30 oranında genitoüriner anomaliler (hidronefroz, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valv ve mesane anomalileri gibi) saptanabilmektedir.⁹⁶

Yapısal ya da fonksiyonel obstrüksiyonlar idrar stazına ve enfeksiyona yol açarak taş oluşumuna eğilim yaratmaktadır. Üriner anomalisi olan çocukların yalnızca % 1-5'inde taş oluşabildiği ve eşlik eden metabolik bozuklukların bu oranı artırdığı ifade edilmektedir.^{91,97} Bizim çalışmamızda da ise bir (% 2,1) hastada atnalı böbrek anomalisi saptandı.

İYE ile üriner sistemde taş birlikteliği sık görülmekle birlikte, strüvit taşları dışındaki taşlara sebep olduğu gösterilememiştir.^{88,89} Çalışmamızda hastaların %

20,8'sinde başvuru anında idrar kültürü ile kanıtlanmış İYE tespit edilmiştir, kültür sonucuna baktığımızda en çok Escherichia coli (% 30) görüldü. Yalnız bir (% 2,1) hastada strüvit taşı saptandı.

Kalsiyum oksalat taşları en sık rastlanan taş türleridir (% 60-70) ve kalsiyum tüm taş bileşimlerinin yaklaşık % 60-90'ında bulunur. Ancak pediatriye, Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları tüm üriner sistem taşlarının % 75'ini oluşturur. Literatürde, çocuklarda Kalsiyum oksalat taşları % 78.5 oranında bulunmuştur.⁹⁸⁻¹⁰¹ Serimizde Kalsiyum oksalat en sık rastlanan taş bileşimi olarak tanımlandı. % 52.1'de kalsiyum oksalat taşı gözlendi.

Sistin taşı çocuk hastaların % 1-5'ini oluşturur ve sistinürinin tek fenotipik tezahürüdür.¹⁰² Akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkemizde otozomal resesif bir hastalık olan sistinüri de sık görülür.⁸⁰ Bizim çalışmamızda on hastada (% 20,8) sistin taşı saptandı.

Önceki çalışmalar çocukluk çağı ÜSTH'sinin% 26-88 oranında altta yatan metabolik risk faktörleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.^{75,98,103-105} Çalışmamızda, üriner sistem taşı olan hastaların % 93,8'inde üriner metabolik anormallikler saptanmış olup, bunlar arasında da en sık hipernatriüri olduğu görüldü. Diğer görülen anormallikler ise sırasıyla hiperürükozüri, hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipomagnezüri, sistinüri ve hipositratriüri idi.

Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperkalsiürinin % 7-34 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{88,92,106} Çalışmamızda ise bu oran % 39.6 olarak saptanmıştır.

Bu hastaların serum kalsiyum düzeylerine baktığımızda bir (% 2,1) hastada PTH yüksekliğine bağlı bağlı hiperkalsemi saptandığı görüldü (idiopatik hiperkalsemi).

Üriner kalsiyum ve üriner sodyum arasındaki yakın ilişki geçmişte bildirilen gözlemlerin bir konusu olmuştur, bu da yüksek üriner sodyumun yüksek üriner kalsiyum ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kovacević ark.'nın yaptığı bir çalışmada hiperkalsiüri olan olgularda idrar sodyum/potasyum oranı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon buldular.¹⁰⁷ Başka bir çalışmada tekrarlayan kalsiyum oksalat taşları olan hastalarda idrar sodyum kalsiyum, oksalat ve sitrat ile birlikte değerlendirilmiş ve tekrarlayan taş hastalarında, idrar sodyumunun hipositratrik ve kalsiürik etkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Ahmet ve ark yaptığı çalışmada % 29,5'inde hipernatriüri saptandı.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda 30 (% 62,5) olguda hipernatriüri saptandı ve

hiperkalsiüri olan hastaların % 89,5 hipernatriürinin birlikte olduğu görüldü. Fujisawa ve diğ. çocuklarda idrarla düşük magnezyum ekskresyonunun kalsiyum oksalat taşı ile ilgili olacağını ve kalsiyum oksalat kristal nükleasyon inhibisyonunda önemli bir role sahip olduğunu bildirdiler.¹¹⁰ Forero ve ark yaptığı çalışmada kalsiyum oksalat taşlarının etyopatogenezinde hipositratri ile ilişkili hipomagneziürinin rolü olduğunu göstermişlerdi. Bizim çalışmamızda da % 27,1 oranda hipomagneziüri saptandı.¹¹¹

Dursun ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, hiperkalsiüri ve hiperürikozürinin en sık görülen metabolik bozukluk olduğu bildirilmişlerdi.⁶ Elmacı ve ark.'nın okul öncesi çocuklarda yapmış oldukları çalışmada ise hiperürikozürinin en sık görülen metabolik anormallik olduğu bildirilmiştir.⁹³ Çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda hipositratriünün % 15-% 50 oranında görüldüğü bildirilmiştir.^{80,112-114}

Kara ve arkadaşlarının farklı zaman aralıklarında aynı merkezde yaptıkları çalışmada 2010 yılı öncesine kadar takip edilen çocuk hastalarda en sık saptanan metabolik bozukluk hipositratri iken 2010 yılından sonra yaptıkları çalışmada ise hiperürikozüri saptamışlardır.⁸¹ Bizim çalışmamızda % 10,4 hipositratri görülürken, yapılan bu çalışmalara benzer olarak (% 47,9) ikinci sıklıkla hiperürikozüri daha yüksek oranda görülmüştür. Bununla birlikte, hiperürikozüri için, daha önce tarif edilenlerden farklı olarak daha yüksek değerler (% 30,5) bulduk. En azından bazı hastalarda hiperürikozüri nedensel bir faktör olabilir ve ürolitiyazisin ana etiyolojisini temsil etmiyor olabilir. İnsidanstaki farklılıkların, nüfusun özelliklerine ve yeme alışkanlıklarına bağlı olması oldukça mümkündür. Bu ve diğer çalışmalarda gözlenen yüksek metabolik anormallikler, tam bir metabolik çalışmanın her zaman pediatrik ürolitiyazdaki çalışmanın bir parçası olması gerektiğini belirtmemizi sağlar.

Hiperoksalüri bu çalışmada sık gözlenen metabolik anormalliklerden biri idi ve % 37,5 hastada bulundu. Hiperoksalüri oranı metabolik anormallikleri değerlendiren diğer çalışmalar ile benzer olmadığı görüldü. Kirac M ve ark,¹⁰⁸ hiperoksalüri prevalansının % 64,4 olduğunu bildirirken, Amaro ve ark. ise¹¹⁵ % 21 prevalans bulmuştur. Parvin M ve ark, taş oluşturunca olmayan bireylere kıyasla taş oluşturunca oksalatın ortalama idrar atılımını da bildirmişlerdir.¹¹⁶ Hiperoksalüri daha önceki birçok çalışmada en yaygın risk faktörleri olmasına rağmen, Hess ve ark. tarafından yapılan çalışmada en yaygın ikinci risk faktörü ve Taylanda yapılan başka bir çalışmada yaygın olmadığı görülmüştür.^{117,118}

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm yaşlar göz önüne alındığında metabolik bozukluk oranı kızlarda iki kat fazla görülmüş. Hipositratri, hiperoksalüri ve hiperkalsiüri kızlarda daha sık saptanmıştır.¹¹⁹ Bu konuda literatürde az bilgi bulunmakla birlikte Alpay ve ark. bir yaş altı çocuklarda sistinürinin erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.⁸⁹ Çeliksoy ve ark. yaptığı çalışmada metabolik bozukluğu olan çocuklar arasında cinsiyet ve taş cinsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptanmışlardır.⁸⁷ Bizim çalışmamızda metabolik bozukluğu olan çocuklarla, olmayanlarda cinsiyet ve taş cinsini karşılaştırdığımızda bahsi geçen çalışma ile uyumlu olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Taş cinsine göre verilerin dağılımı hastaların demoŞekil ve klinik değişkenleri arasında sadece idrar pH ve sistin/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu. Bu fark sistin grubundan kaynaklanmaktadır. Sistin grubundaki hastaların idrar pH ve sistin/kreatinin oranı diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. İdrar pH değerinin bu grupta yüksek olması_hemen hemen tüm hastaların tıbbi tedavi gördüğü (örneğin, tiazid diüretikleri ve potasyum sitrat) belirtilmelidir.

Kıraç ve ark. Rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında metabolik bozukluklardan en önemlileri hiperoksalüri, hiperkalsiüri ve hipositratri olduğunu gösterdiler.¹⁰⁸

Çeliksoy ve ark. Yaptığı çalışmada sistin taşı olan hastalarda nüks oranı daha yüksek oranda görülmüştür.⁸⁷ Takip süresi içerisinde çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak hiopsitratri ve sistinüri oranının rekürens grubunda, rekürens olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır.

Yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları sonucunda toplam 48 hastadan 18'inde klinik önemi olan 21 varyant tespit edilmiştir. 3 hastada ise birden fazla gende genetik değişikliklere rastlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, genetik taramada multi-gen panellerinden faydalanmanın avantajlarını ortaya koymuştur. Multi-gen panelleri, tanısı hedeflenen hastalık veya hastalık grubuna yönelik dizayn edilerek tek gen dizileme çalışması ile aynı sürede ancak daha kapsamlı bir çalışma imkanı sunar.

Üriner sistem taş hastalıkları gibi etiyolojisi birden çok gen ile ilişkilendirilmiş olan ve bireysel farklılıkların gözleendiği hastalık gruplarında multi-gen panelleri ile yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları klinisyen için daha bilgilendirici ve hastanın tedavisi bakımından ise daha yönlendirici olabilir.

Klinik anlamı olan varyantlar bakımından pozitiflik tespit edilen hastaların yarısında aile öyküsünün bulunmakta olduğu görülmüştür. Yatkınlık şüphesi bulunan çocuk hastalardan üriner sistem taş hastalıklarına yönelik oluşturulmuş multi-gen paneli ile genetik profillemeye yapılması, taş oluşumu cerrahi sınırlara ulaşmadan hastaya müdahale edilmesine olanak sağlayabilir.

Tespit edilen 21 varyanttan 6 (% 28,6) tanesinin klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca, varyantların % 38,1'i ise daha önce tanımlanmamış yeni varyantlar olup patojenik olarak değerlendirmiştir. Klinik önemi bilinmeyen ve daha önce tanımlanmamış varyantların biyoinformatik analizleri ve patojenite yorumlamaları insiliko analiz araçları kullanılarak hastaların klinik bulguları ışığında yapılmıştır. Artan yeni nesil dizileme çalışmaları ile multi gen panelleri aracılı genetik profillemeye ve bunlar için tamamlayıcı olacak fonksiyonel çalışmalar ile klinik anlamı bilinmeyen veya henüz kategorize edilememiş yeni mutasyonların hastalık ilişkilerinin ortaya çıkarılabileceği düşünülmektedir.

Ek olarak, klinik anlamı olan varyantlar aile öyküsü ve klinik bulguları ile değerlendirildiğinde, hastaların tanıları doğrulanmış olup genetik-klinik ilişkisi aydınlatılmıştır. Böylece, yapılan çalışma sonucu elde edilen verilerin üriner sistem taş hastalıkları hastalarının tanı ve tedavisinde etkin olabileceği gösterilmiştir.

6. SONUÇ

ÜSTH olan çocuk hastaların metabolik değeriendirmesi metaflaksi uygulanması ve rekürrensini önlenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Aynı zamanda en etkili tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için altta yatan metabolik ve genetik risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu risk faktörlerinin çevresel ve beslenme gibi faktörlerden etkilendiğini unutmamak gerekir.

Tez çalışması kapsamında değeriendirilen hastaların metabolik değeriendirmesi sırasında çocuk nefroloji bölümü ile birlikte takip edilmiş olup rekürrensi önlemek amacı ile metaflaksi uygulandı. Ayrıca yapılan genetik çalışmada varyant tespit edilen hastalara genetik danışmanlık verildi.

7. KAYNAKLAR

1. **Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM.** Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2013**; 14(4):435-447.
2. **Fakheri RJ, Goldfarb DS.** Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming, *Kidney international* **2011**; 79(11):1178-1185.
3. **Tasian GE, Copelovitch L.** Evaluation and medical management of kidney stones in children, *The Journal of Urology* **2014**; 192(5):1329-1336.
4. **Sas DJ.** An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **2011**; 6(8):2062-2068.
5. **Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV.** Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis, *Pediatric Nephrology* **2009**; 24(12):2321.
6. **Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, Kucukaydin M.** Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre, *International Urology and Nephrology*, **2008**; 40(1):3-9.
7. **Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F.** Etiology of chronic renal failure in Turkish children, *Pediatric Nephrology* **1995**; 9(5):549-552.
8. **López M, Hoppe B.** History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis, *Pediatric Nephrology*, **2010**; 25(1):49.
9. **Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL.** Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stoneformers. *Lancet* **1986**; 1:1056-8.
10. **Hoppe B, Leumann E, Milliner DS.** Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia: Mosby; **2008**; 499-526. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50039-8>
11. **Trinchieri A.** Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl.* **1996**; 68:203-49.
12. **Monk RD, Bushinsky DA.** Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed. New York: Mosby, **2003**:731-44.
13. **Robertson WG, Peacock M.** The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol Int.* **1982**; 37:394-9.

14. **Milliner DS.** Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WEB, Niaudet P, Yoshikawa N (eds): Pediatric Nephrology, 6th edition, Berlin Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, **2009**;1405-30.
15. **Stapleton FB.** Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev*, **1989**; 11:21-30.
16. **Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS.** Urologic diseases in America project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*, **2012**; 62(1):160-5.
17. **Van Dervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al.** Urolithiasis in pediatric patients: a singlecenter study of incidence, clinical presentation an doutcome. *J Urol*, **2007**; 177:2300-5.
18. **Fakheri RJ, Goldfarb DS.** Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int.* **2011**; 79:1178-85.2.
19. **Sas DJ.** An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2011**; 6:2062-2068.
20. **Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV.** Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* **2009**; 24:2321-2332.
21. **Ertan P, Tekin G, Oger N, et al.** Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res.* **2011**; 39:105-10.
22. **Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al.** High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis. *Urol Res* **1998**; 26:209.
23. **Husmann DA, Milliner DS, Segura JW.** Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol*, **1996**; 156:741-3.
25. **Clubbe WH.** Taş kalıtsallığı. *Lancet.* **1872**; 1:204.
26. **Clubbe WH.** Üriner konkresyonlara aile yönetimi. *Lancet.* **1874**; 1:823.
27. **Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley HR.** Idiopathic hypercaicurua, *N Engl J Med.* **1958**; 259(17):802-7.
28. **Monico CG, Milliner DS.** Genetic Determinants of Urolithiasis, *Nat Rev Nephrol*, **2011**; 8(3);151-162.
29. **Kruse K.** Çocuklarda ve ergenlerde idrar kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri taraması için referans değerler. *Eur J Pediatr*, **1984**; 143:25.

30. **Sargent JD.** Bebeklik döneminde rastgele idrar kalsiyum: kreatinin oranları için normal değerler. *J Pediatr*, **1993**; 123:393.
31. **Favus MJ, Karnauskas AJ, Parklar JH, Coe FLJ.** İdiyopatik hiperkalsiüri hastalarında periferik kan monosit D vitamini reseptör seviyeleri yükselir *Clin Endocrinol Metab.* **2004**; 89(10):4937-43.
32. **Çivilibal M, Duru NS, Elevli M.** Çocuklarda Üriner Sistem Taşları, *Med Bull Haseki* **2016**; 54:1-6.
33. **Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ, Hsu MC, Lemke M, Padalino P.** Identification and characterization of o gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**; 87(4):1476-85.
34. **Lieske et al.** Dent Disease. 2012 Aug 9 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99494/> (PMID: 22876375)
35. **Anglani et al.** Hypercalciuria and nephrolithiasis: Expanding the renal phenotype of Donnai-Barrow syndrome, *Clin. Genet.* **2018**; 94(1):187-188.
36. **Jodi S, Stapleton FB.** Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children, <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-nephrolithiasis-in-children>
37. **Gee HY, Jun I, Braun DA, Lawson JA, Halbritter J, Shril S, Nelson CP, et al.** Mutations in *SLC26A1* Cause Nephrolithiasis, *Am. J. Hum. Genet.* **2016**; 98(6):1228-34.
38. **Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF.** Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol.* **2014**; 10(1):155-61.
39. **Coe FL, Parks JH, Asplin JR.** The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med.* **1992**; 327(16):1141-52.
40. **Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, Braun SL, Knedel M.** Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxypurinol. *Clin. Chim. Acta.* **1990**; 187:221-234.
41. **Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, Nishino T, Hosoya T, Sakai O.** Identification of Two Mutations in Human Xanthine Dehydrogenase Gene Responsible for Classical Type I Xanthinuria, *J. Clin. Invest.* **1997**; 99 (10):2391-7
42. **Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyaermkul P, et al.** Mutations in Glucose Transporter 9 Gene *SLC2A9* Cause Renal Hypouricemia, *Am. J. Hum. Genet.* **2008**; 83(6):744-51.
43. **Alon U, Hellerstein S, Warady BA.** Oral acetazolamide in the assessment of (urine-blood) pCO₂. *Pediatr Nephrol.* **1991**; 5:307-11.

44. **Srivastava T, Winston MJ, Auron A, et al.** Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res.* **2009**; 66:85-90.
45. **Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Arias-Santiago S, et al.** Importance of citrate and the calcium: Citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int.* **2013**; 111:622-7.
46. **MacDougall L, Taheri S, Crofton P.** Biochemical risk factors for stone formation in a Scottish paediatric hospital population. *Ann Clin Biochem.* **2010**; 47:125-30.
47. **Claverie-Martin F.** Familial Hypomagnesaemia With Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: Clinical and Molecular Characteristics, *Clin Kidney J.* **2015**; 8(6):656-64.
48. **Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Rönnefarth G, Böswald M, et al.** Novel paracellin-1 Mutations in 25 Families With Familial Hypomagnesemia With Hypercalciuria and Nephrocalcinosis, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2001**; 12(9):1872-81.
49. **Ekinçi Z, Karabaş L, Konrad M.** Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis and Ocular Findings: A New claudin-19 Mutation, *Am. J. Nephrol.* **2011**; 34 (3):241-8.
50. **Eggermann T, Venghaus A, Zerres K, et al.** Cystinuria: An Inborn Cause of Urolithiasis, *Orphanet J Rare Dis* **2012**; 7:19.
51. **Font-Llitjós M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna m, de Sanctis L, Rousaud F, et al.** New Insights Into Cystinuria: 40 New Mutations, Genotype-Phenotype Correlation, and Digenic Inheritance Causing Partial Phenotype, *Journal Of Medical Genetics*, **2005**; 42(1):58-68.
52. **Hebert SC.** Bartter syndrome, *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2003**; 12(5):527-32.
53. **Coe FL, Evan A, Worcester E.** Kidney stone disease. *J Clin Invest.* **2005**; 115(10):2598-608.
54. **Morais Soares SB, Silva LAWM, Mrad FCC, Silva ACS.** Distal renal tubular acidosis: genetic causes and management, *J Nephrol.* **2018**; 31(4):511-522.
55. **Gabrielsen JS.** ABD’de pediatrik üriner taş bileşimi. *J Urol*, **2012**; 187:2182.
56. **Rellum DM.** Endemik olmayan bir ülkede pediatrik ürolitiazis: Hollanda’dan tek bir merkez deneyimi. *J Pediatr Urol*, **2014**; 10:155.
57. **Michel Daudon PJ.** Drug-induced stones. In: Michael Grasson DSG, editor. Urinary stones, medical and surgical management. 1st ed. West Sussex: WileyBlackwell; **2014**:106-19.
58. **Bove P.** Akut yan ağrısı olan hastalarda hematüri testinin değerinin yeniden incelenmesi. *J Urol*, **1999**; 162:685.

59. **Sternberg K.** Pediatrik taş hastalığı: gelişen bir deneyim. *J Urol*, **2005**; 174:1711.
60. **Stapleton FB.** Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.* **1990**; 37:807-11.
61. **Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al.** A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: Hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol.* **2000**; 164:162-5.
62. **Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N.** Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* **2009**; 24:2203-9.
63. **Drach GW.** Metabolic evaluation of pediatric patients with stones. *Urol Clin North Am*, **1995**; 22:95-100.
64. **Radmayr C, Bogaert GHS.** Guidelines on Paediatric Urology. *European Association of Urology*; **2019**.
65. **Worcester EM, Coe FL.** Nephrolithiasis. *Prim Care.* **2008**; 35:369-91.
66. **Gnessin E, Chertin L, Chertin B.** Current management of paediatric urolithiasis. *Pediatr Surg Int.* **2012**; 28:659-65.
67. **Akın Y, Uçar M, Yücel S.** Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turkish Journal of Urology*, **2013**; 39: 253-63.
68. **Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, Türk C.** Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* **2015**; 67:750-63.
68. **Willis LR, Evan AP, Connors BA, et al.** Relationship between kidney size, renal injury and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. *J Am Soc Nephrol*, **1999**; 10:1753-1762.
69. **Musulmanoglu AY, Tefekli A, Sarilar O, et al.** Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, **2003**; 170:2405-2408.
70. **Ather MH, Noor MA.** Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology*, **2003**; 61:212-215.
72. **Tekgül S, Riedmiller H, Beurton D, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Radmayr Chr, Rohrmann D.** EAU Guidelines on Pediatric Urology. *Urinary Stone Disease*, 2008; 52-63.
73. **Hill DE, Segura JW, Patterson DE, Kramer SA.** Ureteroscopy in children. *J Urol* **1990**; 144:481-483.

74. **Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklioğlu M, Okur H, Turan C.** Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int*, **2000**; 16(1-2):60-3.
75. **Cemil T, Baskın E, Ağras PI, Aldemir D, Türkoğlu S, Cındık N, et al.** Epidemiology of urolithiasis in childhood and effect of glycosaminoglycans on urinary stone formation. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, **2005**; 14(3):11825.
76. **Gemici A, Atmış B, Ergün R.** Çocuklarda üriner sistem taşı klinik görünümü ve metabolik özellikleri: Tek merkez deneyimi **2019**; 3(1):59-66.
77. **Melek E, Gülleroğlu KŞ, Bayrakçı US.** Clinical and Metabolic features of Kidney Stones in Children. *Türkiye Çocuk HastDerg/Turkish J Pediatr Dis*, **2016**; 1:40-5.
78. **Düşünsel R, Baştuğ F.** Çocuk Nefroloji El Kitabı, Klinik Pratik Yaklaşımlar Editör: Düşünsel R. **2018**; 186.
79. **Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S.** The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol*, **2009**; 41:453-60.
80. **Gürgöze MK, Sarı MY.** Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol*, **2011**; 26:933-7.
81. **Kara A, Gurgoze MK, Gozutok AU.** Metabolic evaluation of children with urolithiasis. *Firat Med J*, **2018**; 23(3):142-5.
82. **Bandi G, Nakada SY, Penniston KL.** Tekrarlayan taş hastasının metabolik değerlendirilmesi ve tedavisine pratik yaklaşım. *WMJ*, **2008**; 107:91-100.
83. **Oğuz U, Ünsal A.** Perkütan nefrolitotomi sonrası kalsiyum oksalat ürolitiazisli çocuklarda tıbbi profilaksinin etkinliği. *J Endourol*, **2013**; 27(1):92-95.
84. **El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN, et al.** Urolithiasis and the risk of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2012**; 7:1409-15.
85. **Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al.** Kidney stones and kidney function loss: A cohort study. *BMJ*. **2012**; 345:52-87.
86. **Ljunghall S, Danielson BG, Fellstrom B, et al.** Family history of renal stones in recurrent stone patients. *Br J Urol*, **1985**; 57:370-374.
87. **Celiksoy MH, Yilmaz A, Aydogan G, Kiyak A, Topal E, Sander S.** Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology*, **2015**; 85:909-13.

88. **Ece A, Ozdemir E, Gurkan F, Dokucu AI, Akdeniz O.** Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol*, **2000**; 7:330-4.
89. **Alpay H, Gokce I, Ozen A, Biyikli N.** Urinary stone disease in the first year of life: is it dangerous? *Pediatr Surg Int*, **2013**; 29:311-6.
90. **Hoppe B, Kemper MJ.** Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*, **2010**; 25:40313.
91. **Copelovitch L.** Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am*, **2012**; 59:881-96.
92. **Milliner DS, Murphy ME.** Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, **1993**; 68:241-8.
93. **Elmaci AM, Ece A, Akin F.** Clinical characteristics and metabolic abnormalities in preschool-age children with urolithiasis in southeast Anatolia. *J Pediatr Urol*, **2014**; 10:495-9.
94. **Mandeville JA, Gnessin E, Lingeman JE.** Imaging evaluation in the patient with renal stone disease. *Semin Nephrol*, **2011**; 31:254-8.
95. **Palmer JS, Donaher ER, O’Riordan MA, Dell KM.** Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol*, **2005**; 174: 1413-6.
96. **McKay CP.** Renal stone disease. *Pediatr Rev*, **2010**; 31:179-88.
97. **Wenzl JE, Burke EC, Stickler GB, Utz DC.** Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics*, **1968**; 41:57-61.
98. **Ertan P, Tekin G, Oger N, ve ark.** Batı Türkiye’de ürolitiyazisli çocukların metabolik ve demoŞekil özellikleri. *Urol Res* **2011**; 39:105-110.
99. **Saita A, Bonaccorsi A, Motta M.** Taş bileşimi: nerede duruyoruz? *Urol Int* **2007**; 79:16-19.
100. **Park S.** Üriner sistem taş hastalığının tıbbi tedavisi. *Uzman Opin Pharmacother* **2007**; 8:1117-1125.
101. **Goyal M, Grossberg RI, O’Riordan MA, ve diğerleri.** Ambulatuvar olmayan çocuklarda ve genç yetişkinlerde topiramatlü ürolitiyazis. *Pediatr Neurol*, **2009**; 40:289-294.
102. **Sun X, Shen L, Cong X, Zhu H, Lv J, He L.** Infrared spectroscopic analysis of urinary stones (including stones induced by melamine-contaminated milk powder) in 189 Chinese children. *J Pediatr Surg*, **2011**; 46:723-728.

103. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*, 2003; 88(11):962-5.
104. Ali SH, Rifat UN. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20(10):1453-7.
105. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, et al. Pediatric urolithiasis--evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol*, 2003; 37(2):129-33.
106. Kalorin CM, Zabinski A, Okpareke I, White M, Kogan BA. Pediatric urinary stone disease--does age matter? *J Urol*, 2009; 181:2267-71.
107. Kovacević L, et al. Srp Arh Celok Lek [Sodium Excretion in Children With Lithogenic Disorders, 1998; 126(9-10):321-6.
108. Kırac M, Kupeli B, Karaoğlu U, Bozkirli I. Tekrarlayan kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda metabolik değerlendirme. *Türkçe J Urol*. 2011; 37(3):246-251.
109. Iftikhar A, Mudassar SP, Tariq M, Tabassum SA. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients *Pak J Med Sci*. 2013; 29(6):1363-1366.
110. Fujisawa M, Morikawa M, Arima S, Yachiku S. Analysis of the urinary risk factors of urolithiasis in healthy children. *Jpn J Urol* 1989; 80:1187.
111. Velásquez-Forero F, Esparza M, Salas A, Medeiros M, Toussaint G, Llach F. Risk factors evaluation for urolithiasis among children Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition), 2016; 73(4):228-236
112. Van Dervoot K, Wiesen J, Frank R, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol*, 2007; 177:2300-5.
113. Tefekli A, Esen T, Ziylan O, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium- oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2000; 459:1-10.
114. Sas DJ, Becton LJ, Tutman J, Lindsay LA, Wahlquist AH. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. *Urolithiasis*, 2015; 44:241-6.
115. Amaro CR, Golberg J, Agostinho AD, Damasio P, Kawano PR, Fugita OE, et al. Metabolic investigation of patients with staghorn calculus: it is necessary? *Int Braz J Urol*. 2009; 35:658-663.
116. Parvin M, Shakhssalem N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B, Torbati PM, et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J*. 2011; 8(2):99-106.

- 117. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P.** Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* **1997**; 12:1362-1368.
- 118. Stitchantrakul W, Kochakarn W, Ruangraksa C, Domrongkitchaiporn S.** Urinary risk factors for recurrent calcium stone formation in Thai stone formers. *J Med Assoc Thai.* **2007**; 90:688-698.
- 119. Taşdemir M.** Üriner Sistem Taşı Olan Çocuklarda Metabolik Bozukluklar ve Cinsiyetin Etkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, **2017**; 51(3): 217-224.



8. EKLER

8.1. Aydınlatılmış Onam Formu

(Hasta Grubu)

Bu çalışmamızın hasta grubunu üriner sistem taş hastalığı tanısı ile takip edilen çocuklardan oluşmaktadır.

(Çalışmanın Adı)

Çocuk üriner sistem taş hastalığı etyolojisinin multigen paneli ile belirlenmesi ve metabolik tarama ile değerlendirilmesi.

(Hekimin Açıklaması)

Bu çalışmamda sizi seçme nedenim çocuğunuzun böbrek, idrar yolları ve mesane taşı nedeniyle daha önce tarafımıza başvurmanız ve gereken tedavileri almış olmanızdır. Asıl amacımız erken yaşlarda çocuklarda taş hastalığının oluşma nedenlerini öğrenmektir. Taş hastalığı ameliyat sonrası yeni taş oluşumu açısından yakın takip gerektirmektedir. Özellikle çocuk hastalarda tekrar taş oluşması ve buna bağlı ameliyat gerekmesi ihtimali yüksektir. Amacımız hem bu hastalığın ortaya çıkışındaki nedenleri açıklayabilecek genetik sebepleri bulmak hem de ileriye yönelik alınabilecek önlemleri belirlemektir. Bu önleyici kararları verirken bize taşın tekrar oluşma ihtimali nedenlerini bilmek yararlı olacaktır. Tekrar taş oluşması ihtimalinin ne kadar olduğuna dair fikir oluşturmak için çocuğunuzdan kan ve idrar örnekleri alınarak bazı tetkikler yapılacaktır. Kandan yapılacak olan genetik çalışmalar Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesinde gerçekleştirilecektir. Üroloji polikliniğimizde kan ve idrar tetkikleri yapılacaktır. Araştırmamızın sadece sizin çocuğunuz için değil başka böbrek taşı olan çocuk hastalarımızın da tedavisi içinde yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Çocuğunuzdan 2 tüp kan alınacak olup her tüpe 3-4 ml miktarında alınacaktır. 24 saatlik idrar biriktirmeniz ve bu idrarı bize getirmeniz gerekecektir. Kan alınırken ağrılı bir işlem olması çocuğunuzun ağrı duyması sizi huzursuz edebilir. Kan alınan bölgede morarma olabilir çok az ihtimal enfeksiyon kapma riski vardır. Ancak bunlar çok nadir görülür.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, genetik bilgileriniz Kişisel Veri Güvenliği Kanunu kapsamında Ç.Ü. AGENTEM’de saklanacaktır. Sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:
Tarih:
İmza:
Adres

Anne

Adı, soyadı:
Tarih:
İmza:
Adres

Baba

Ad, soyad:
Tarih:
İmza
Adres

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel.
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel.
İmza

8.2. Etik Kurul Onay Formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
Toplantı Sayısı		Tarih
78		1 Haziran 2018

KARAR 35 - Üroloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Nihat Satar yönetiminde, Doktor Öğretim Üyesi Atıl Bişgin'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Elnur Ziyadov tarafından yürütülmesi öngörülen, "Çocuk Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyolojisinin Multigen Paneli ile Belirlenmesi ve Metabolik Tarama ile Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elnur ZİYADOV

Doğum Tarih ve Yeri : 07.02.1989/AZERBAYCAN

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Gültepe, Çukurova Üniv., 01250
Sarıçam/Adana

Telefon : +90 534 730 97 90

Fax : -

E-Mail : elnur.ziyadov@inbox.ru

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı : Azerbaycan Tıp Üniversitesi 2012

Dernek Üyelikleri : Ürolojik Cerrahi Derneği

Yabancı Dil : İngilizce