

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA TAŞ HASTALIĞININ MOLEKÜLER
ETİYOLOJİSİNDE CLAUDİN 16 PROTEİNİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Utku IŞIK

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Pelin ERTAN

Manisa, 2022

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA TAŞ HASTALIĞININ MOLEKÜLER
ETİYOLOJİSİNDE CLAUDİN 16 PROTEİNİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Utku IŞIK

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Pelin ERTAN

Manisa, 2022

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki birikimini ve tecrübesini her fırsatta aktaran, hiçbir konuda manevi desteğini esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Pelin ERTAN'a,

Mesleki etik değerlere bağlı ve donanımlı bir çocuk hekimi olmamı sağlayan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özge YILMAZ olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmamızın genetik analizlerine katkı sağlayan Prof. Dr. Afig BERDELİ'ye, istatistik analizine katkı sağlayan Prof. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca her an omuz omuza, birbirimize destek olarak çalıştığımız başta eşkıdemlerim olmak üzere hiç asistan hekim arkadaşlarıma,

Beni vicdanlı, adaletli ve özgür bir birey olarak yetiştiren, koşulsuz sevgilerini hep hissettiğim biricik anne ve babama,

Her konuda en büyük destekçim olan, hayatımı her daim kolaylaştırmayı başaran Serhan ÇİTAK'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	VIII
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI TANIMI	2
2.2. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ	4
2.3.1. Metabolik Nedenler	5
2.3.1.1. Hiperkalsiüri	5
2.3.1.1.2. Hiperkalsiüri ve Genetik.....	8
2.3.1.3 Hipositratri	13
2.3.1.4. Hiperürikozüri	14
2.3.1.4.1. Hiperürikozüri Genetik Nedenleri.....	15
2.3.1.5. Sistinüri	16
2.3.1.6. Hipomagnezüri.....	17
2.3.1.7 Diğer Metabolik Nedenler:	17
2.3.2. Non-Metabolik Nedenler	18
2.3.2.1. Diyet.....	18
2.3.2.2. Yapısal Renal Anomaliler	19
2.3.2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları (Enfeksiyon Taşları).....	19
2.3.2.4 İlaçlar.....	20
2.4.PATOFİZYOLOJİ	21
2.4.1.Süpersatürasyon	21

2.4.2. Nükleasyon	22
2.4.3. Epistaksi	22
2.4.4. Matrix.....	22
2.4.5. İnhibitör Eksikliği.....	23
2.5. KLİNİK SEYİR	23
2.6. TANI	24
2.6.1. Anamnez	24
2.6.2. Fizik Muayene	24
2.6.3. Laboratuvar	25
2.6.4. Radyolojik Görüntüleme	25
2.6.5. Taş Analizi	26
2.7. TEDAVİ	27
2.7.1. Akut tedavi.....	27
2.7.2 Taşın uzaklaştırılması	28
2.7.2.1. Konservatif İzlem	28
2.7.2.2. Medikal Ekspulsif Tedavi (MET)	28
2.7.2.3. Girişimsel Tedaviler.....	28
2.7.2.3.1. Açık Taş Cerrahisi	28
2.7.2.3.2. Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsi (ESWL)	29
2.7.2.3.3. Üreterorenoskopik Taş Çıkarılması (URS)	29
2.7.2.3.4. Perkütan Nefrolitotomi (PNL) :	29
2.7.3. Yeni taş oluşumunun engellenmesi	30
2.7.3.1. Sıvı Alımı.....	30
2.7.3.2. Hiperkalsiüri Tedavisi	30
2.7.3.3. Hiperoksalüri Tedavisi.....	31
2.7.3.4. Hiperürikozüri Tedavisi	31
2.7.3.5. Sistinüri Tedavisi	31

2.7.3.6. Hipositratri Tedavisi.....	32
2.7.3.7. Enfeksiyon Taşlarının Tedavisi	32
2.8. Claudin Proteinleri	32
2.8.1. Claudin protein yapısı ve genetiği.....	32
2.8.2. Claudin ailesi üyeleri	35
2.8.2. Claudin ve Böbrek ilişkisi.....	36
2.8.3. Claudin 16 ve Mutasyonları	39
III.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.Araştırmanın Etik Yönü	40
3.2. Araştırmanın Dizaynı.....	40
3.3. Araştırmanın Örneklem seçimi	40
3.4. Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri	40
3.5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Belirlenmesi	41
3.6. Verilerin Toplanması.....	42
3.7. Biyokimyasal analiz	43
3.8. Görüntüleme analizi	46
3.9. Genetik analiz	46
3.9.1.DNA İzolasyonu.....	46
3.9.2. DNA'nın kontrolü	47
3.9.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	48
3.9.4. DNA Dizileme	48
3.10. İstatistik.....	49
IV. BULGULAR	50
V. TARTIŞMA	73
VI. SONUÇ	91
VII.ÖZET.....	94
VIII. SUMMARY	96

IX. EKLER	98
XI. KAYNAKÇA.....	101



KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ADH : Antidiüretik Hormon

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Ca : Kalsiyum

CaSR : Kalsiyum Duyarlı Reseptör

CLDN: Claudin

Cr : Kreatinin

ESWL : Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsi

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HCO₃ : Bikarbonat

İH: İdiopatik Hiperkalsiüri

K : Potasyum

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

MET : Medikal Ekspulsif Tedavi

Mg : Magnezyum

Na : Sodyum

P : Fosfor

PNL : Perkütan Nefrolitotomi

PTH : Parathormon

RTA : Renal Tübüler Asidoz

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

UP : Ureteropelvik

URS : Üreterorenoskopik Taş Çıkarılması

USG: Ultrasonografi

ÜSTH : Üriner Sistem Taş Hastalığı

UV: Ureterovezikal

VDR : Vitamin D Reseptörü

VUR: Vezikoüreteral Reflü

25-OH Vit D3 : 25 Hidroksi Vitamin D3

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Şekil 1. Sıkı Bağlantı Yapısının Temsili Gösterimi

Şekil 2. Claudin Proteininin Yapısının Şematik Gösterimi

Şekil 3. Claudinlerin Böbrekteki Yerleşimi

Şekil 4. Claudinlerin Renal Tübüllerdeki Fizyolojik Görevleri

Şekil 5. Hasta ve Kontrol Grubundaki Normal Ekson-1

Şekil 6. Hasta ve Kontrol Grubundaki Birleşik Heterozigot Mutasyonun Görüldüğü Ekson-1

Tablo 1. Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyolojisi

Tablo 2. Spot İdrar Ca/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri

Tablo 3. Spot İdrar Oksalat/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri

Tablo 4. Spot İdrar Ürikasit/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri

Tablo 5. Spot İdrar Sistin/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri

Tablo 6. Spot İdrar Mg/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri

Tablo 7. ÜSTH Oluşumuna Neden Olan İlaçlar

Tablo 8. Üriner Sistem Taşlarının Adları ve Kimyasal Bileşimleri

Tablo 9. Biyokimya Değerlerinin Yaşa Uygun Referans Aralıkları

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş, Soygeçmiş Özellikleri

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Diyet Özellikleri

Tablo 13. Hasta Grubunda Eşlik Eden Ek Üriner Anomalilerin Sıklığı

Tablo 14. Hasta Grubunda Geçirilmiş İYE Öyküsü

Tablo 15. Hasta Grubunda Görülen Semptomların Sıklığı
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Biyokimya Değerleri
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubu İdrar Biyokimya Değerlerinin Dağılımı
Tablo 18. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Biyokimya Değerleri
Tablo 19. Hasta Grubundaki Taş Lokasyonları
Tablo 20. Hasta Grubundaki Taş Yönleri
Tablo 21. Hasta Grubundaki Taş Adetleri
Tablo 22. Hasta Grubundaki Taş Boyutları
Tablo 23. Hasta Grubundaki Taş Analizi Sonucu
Tablo 24. Hasta Grubundaki Tedavi Seçenekleri
Tablo 25. Hasta Grubundaki Medikal Tedavi Seçenekleri
Tablo 26. Hasta Grubunda Tedavi Sonrası Yanıt
Tablo 27. Hasta ve Kontrol Grubunun CLDN16 Gen Panel Sonucu
Tablo 28. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Demografik Özellikleri
Tablo 29. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Özgeçmiş, Soygeçmiş Özellikleri
Tablo 30. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların İdrar Biyokimya Değerleri
Tablo 31. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Serum Biyokimya Değerleri
Tablo 32. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Taş Özellikleri
Tablo 33. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Taş Boyut Ortalamaları

Tablo 34. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların
Tedavi Yanıtı



I. GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH), Antik Mısır'dan bu yana bilinen, tedavi edilmeye çalışılan ve pediatrik prevalansı giderek artan bir hastalıktır [1].

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığının yüksek morbiditesi ve ciddi komplikasyonları mevcuttur. Komplikasyonları: idrar yolu enfeksiyonu, obstrüktif üropatiler, böbrek hasarı, son dönem böbrek yetmezliğidir. Ülkemizde yapılan çalışmada, kronik böbrek hasarı olan pediatrik hastaların %8'inde etken üriner sistem taşı olarak gösterilmiştir [2] .

Üriner sistem taşı oluşumunda coğrafi, çevresel ve genetik özellikler, diyet içeriği ve metabolik nedenler gibi multifaktöriyel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Metabolik nedenlerle oluşan taş hastalığında hastalığın rekürrens ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda olası metabolik nedenlerin erken tanısı önemlidir. Günümüzde genetik tanı yöntemlerindeki gelişmeler neticesinde taş oluşumunun metabolik nedenlerine yol açan genetik mutasyonların tespiti önem kazanmaktadır.

Claudin proteinlerinin böbrek epitelindeki sıkı bağlantıya iyon geçirgenliği kazandırdığı ve bazı mutasyonlarının bu sayede ÜSTH'ye neden olabildiği gösterilmiştir [3]. Bu nedenle claudin proteinlerinin üriner taş oluşumu üzerindeki etkilerini aydınlatmak taş hastalarının sık görüldüğü ülkeler için önemlidir. Çalışmamızda pediatrik popülasyonda hiperkalsiürik üriner sistem taş hastalarında claudin-16'nın etkisini göstererek çocukluk çağı üriner taş hastalığının genetik temelini ortaya koymayı ve taş hastalığının ailesel kalıtım biçiminin aydınlatılmasını hedeflemekteyiz.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI TANIMI

ÜSTH tanımı üriner sistemin herhangi bir bölümündeki taş varlığını kapsamaktadır. Böbrek taşı (nefrolitiazis) ve/veya üreter taşı (üreterolitiazis) ve/veya mesane taşı (sistolitiazis) tanımlarını içerir [1].

2.2. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Üriner sistem taş hastalığının insidansı yıllara, coğrafi bölgeye, genetik duruma ve beslenme özelliklerine göre değişim göstermektedir. Ülkemiz endemik taş kuşağında bulunmasına rağmen insidansla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır [4]. Ülkemizde 1989 yılında erişkinlerle yapılan bir çalışmada genel prevalans %14,8 bulunurken insidans %2,2 bulunmuştur [5]. Pediatrik yaş grubunda 1980 yılında yapılan bir çalışmada insidans %0.8 bulunmuştur [6].

Geniş kapsamlı çalışmalarda; gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde prevalans % 5-15 oranında, gelişmiş ülkelerde ise % 1-5 oranındadır [7]. Son yıllarda pediatrik popülasyonda taş insidansının yılda yaklaşık %10 arttığı gösterilmiştir [8]. İnsidansın yıllar içinde değişiminde beslenme durumunun değişmesi, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, sedanter yaşam, obezite ve ultrasonografinin sık kullanımı etkindir [9].

Pediatrik dönemde taş insidansının erişkin dönemdekini yaklaşık %10'u olduğu gösterilmiştir. Erişkin döneme göre insidansın daha düşük olmasında taş oluşumu inhibe eden sitrat ve magnezyum gibi faktörlerin idrarda daha çok görülmesi olduğu düşünülmüştür [10].

Cinsiyetler arasında belirgin fark olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri genelinde geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada ilk dekatta erkek cinsiyette, ikinci dekatta ise kadın cinsiyette üstünlük gösterilmiştir. Bu duruma

ilk dekattaki erkeklerde konjenital ürolojik anomali sıklığının fazla olmasının, ikinci dekattaki kadınlarda ise idrar yolu enfeksiyonu sıklığının fazla olmasının neden olduğu düşünülmüştür [11]. Ülkemizdeki yapılan çoğu çalışmada ise erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre taş hastalığının daha sık olduğu görülmüştür [12, 13] [14] [15].

ÜSTH 0-18 yaş arası tüm çocukluk yaş dönemlerinde görülebilmektedir. [14–16] Ortalama yaş ülkemizde yapılan geniş çaplı bir retrospektif çalışmada $2,6 \pm 3,4$ (0,1-17,0) yıl olarak gösterilmiştir [15].

Üriner sistem taşları, infantlarda çoğunlukla böbrekte lokalize iken daha büyük çocuklarda çoğunlukla üretere lokalizedir [7]. Üst üriner sistem taşları daha çok gelişmiş ülkelerde görülürken, mesane taşları gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür [17]. Ülkemizde de mesane taşları hala endemik olmakla beraber hayat standartlarındaki artış neticesinde mesane taşlarının üst üriner sistem taşlarına oranının azaldığı görülmüştür [14].

Sıcak iklim koşullarının hüküm sürdüğü bölgelerde üriner sistem taşına yatkınlık artmıştır. Bu duruma neden olarak sıcak hava koşulları nedeni ile sıvı kaybı neticesinde konsantre idrar oluşumu ve güneş ışığı maruziyetiyle artan D vitamini sentezi sonucunda idrar kalsiyum miktarının artması gösterilmiştir [18]. Ülkemizin de güney ve güneydoğu bölümünde taş insidansının daha yüksek olmasında sıcaklık faktörü etkindir.

Aile öyküsü varlığı taş hastalarında çeşitli sıklıklarda gösterilmiş olup genetik geçişinin destekleyicisidir. ÜSTH olan çocukların %40-76'sında aile öyküsü gösterilmiş, aile öyküsü olanların %41'inde de ebeveynler arasında akrabalık olduğu gösterilmiştir [1][14].

2.3. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ

Tablo1. Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyolojisi [19]

Metabolik Nedenler	Non-Metabolik Nedenler
<u>Hiperkalsiüri:</u> -İdiopatik hiperkalsiüri -Prematürite -Uzun süreli furosemid/asetozolamid topiramet/steroid vb ilaç kullanımı -Ketojenik diyet -Monogenik bozukluklar -Dent hastalığı -Distal renal tübüler asidoz -FHHNC -Bartter sendromu -Kalıtsal hipofosfatemik Rikets -Primer hiperparatiroidizm -İmmobilizasyon -Metastatik kemik hastalığı -Cushing sendromu -D vitamini intoksikasyonu -Adrenal yetmezlik -Malignite	<u>Yapısal Renal Anomaliler:</u> -Üreteropelvik darlık -Veziko üreteral reflü (VUR) -Polikistik böbrek hastalığı -Medüller sünger böbrek <u>İdrar Yolu Enfeksiyonu:</u> -Üreaz üreten bakteriler <u>Diyet:</u> -Aşırı sodyum, oksalat, protein alımı -Ketojenik diyet -Yetersiz su alımı <u>Çevresel Faktörler:</u> -İklim -Küresel ısınma
<u>Hiperürikozüri:</u> -Diyetle fazla pürin alımı -Pürin aşırı üretimi ile ilgili durumlar -Renal tübüler bozukluklar	<u>İlaçlar:</u> -Loop diüretikleri -Vitamin D -Sulfadiazin -Teofilin -Triemteren -Karbonik anhidraz inhibitörleri -Seftriakson -Ampisilin -Topiramet -İndinavir -Askorbik Asit -Probenesid -Kortikosteroid -Nimesulid -Fenilbutazon
<u>Hiperoksalüri:</u> -Primer hiperoksalüri, -Diyetle fazla alım -GİS malabsorbsiyonları	
<u>Sistinüri:</u> -İnfantta renal tübüler immaturite -Hereditör sistinüri	
<u>Ksantinüri:</u> -Allopürinol tedavisi -Hereditör ksantinüri	
<u>Hipositratüri:</u> -Hiperkloremik metabolik asidoz -K vitamini eksikliği -Enfeksiyon	
Hipomagnezüri	

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık etiyolojik faktör %40 ile %80 arasında görülen metabolik nedenlerdir. Daha sonra ise sırasıyla yapısal bozukluklar (%25), enfeksiyöz nedenler (%23) gelmektedir. %13 gibi azımsanmayacak bir miktar da idiyopatik sebepler olduğu gösterilmiştir [18].

2.3.1. Metabolik Nedenler

Üriner taş hastalarında altta yatan metabolik bozukluk oranı çeşitli çalışmalarda %40 ile %80 gibi geniş bir aralıkta tanımlanmıştır [20] [21] [22]. İran'da yapılan bir çalışmada %52 olarak gösterilmiştir [23]. Ülkemizde Çeliksoy ve ark'nın yaptığı geniş çaplı bir araştırmada ise ürolitiazis tanısı alan progresyonları izlenen pediatrik hastaların %76'sında metabolik bozukluk bildirilmiştir. Tüm hasta grubunun %44'ünde sadece tek bir metabolik bozukluk görülürken, %23'ünde 2 adet, %7'sinde ise üç adet metabolik bozukluk görülmüştür [22].

Kalsiyum, oksalat, sistin, fosfor ve ürik asit gibi solütlerin idrardaki konsantrasyonlarının artması ve/veya sitrat, magnezyum ve pirofosfat gibi inhibitörlerinin idrar konsantrasyonunun azalması taş oluşumuna yol açmaktadır [21].

Yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda en sık görülen metabolik bozukluk, hiperkalsiüridir. Elmacı ve ark'nın yaptığı çalışmada metabolik nedenlerin %31,5'ini hiperkalsiüri, %24,2'sini hipositratüri, %11,4'ünü hiperoksalüri, %9,1'ini hiperürikozüri, %3,9'unu hipomagnezüri, %3,1'ini sistinüri oluşturur [15].

2.3.1.1. Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri, 4 mg/kg/gün'ün üzerinde idrarda kalsiyum atılımı olmasıdır. 24 saat idrar toplayamayan hastalarda spot idrar tetkikinde Ca/Cr oranının yaşına göre yüksek olması da alternatif tanı yöntemidir [19]

Tablo 2. Spot İdrar Ca/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [24]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Ca/Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
Tüm yaşlar	<0.1 mmol (4mg/kg/gün)		
< 6 ay		<2	<0.8
6-12 ay		<1.5	<0.6
1-3 yaş		<1.5	<0.53
3-5 yaş		<1.1	<0.39
5-7 yaş		<0.8	<0.28
7 yaş üzeri		<0.6	<0.21

Serum kalsiyum hemostazı bazı hormon ve iyonların böbrek, barsak ve kemik üzerine etkisiyle gerçekleşir. Bunların başında vitamin D ve parathormon metabolizması gelir.

Barsaktan kalsiyum absorpsiyonu lümendeki kalsiyum konsantrasyonuna göre ayarlanır. Diyetle alınan kalsiyum miktarı ve 1,25-dihidroksi vitamin D en önemli düzenleyici faktörlerdir. Aktif transport yapan majör görevli TRPV5 ve TRPV6 adındaki geçici reseptör potansiyelli kalsiyum kanallarıdır. 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) direkt olarak bu kanalları düzenler. TRPV5 duodenum ve jejunumda sınırlı iken TRPV6 özefagustan jejunuma kadar olan bölgede bulunur. Aynı zamanda TRPV5 ve TRPV6 kalsiyumun distal tübül, kollektör ve toplayıcı tübülde renal emiliminde de görevlidir [25] [26] [27].

Renal kalsiyum absorpsiyonunun %70'i proksimal tübülde sodyum ve su gibi diğer çözücüler ile olur. Fanconi Sendromu, Wilson Hastalığı, Trozinemi tip 1, Lowe Sendromu ve Glikojen Depo Hastalığı tip 1a gibi hastalıklar proksimal tübülü etkileyerek hiperkalsiüri oluştururlar.

Renal kalsiyum absorpsiyonunun %20'si Henle kulbunun çıkan kalın kısmında çoğunlukla parasellüler mekanizmalarla oluşur. Burada kalsiyum Emilimi, sodyum Emilimi ile oluşan lümen pozitif elektrik potansiyeli ile pasif şekilde yürütülür. Henlenin çıkan kalın kolunda Na-K-2Cl ko-transporterının (NKCC2) ve renal dış medulla K kanalının (ROMK) yarattığı pozitif lümen potansiyeli sayesinde parasellüler Emilim gerçekleşir. Bu nedenle kalsiyumun Henle kulbundan Emiliminde diyetle alınan sodyum miktarı önem arz etmektedir. Claudin-16, CaSR (Ca duyarlı reseptör) proteinleri de Henle'de kalsiyum Emiliminde kritik rol oynamaktadır. Renal kalsiyum Emiliminin kalan %10'u distal, kollektör tübül ve toplayıcı kanalda aktif transsellüler yolla meydana gelmektedir. Distal tübülde TRPV5 ile birlikte apikal membranda lokalize tiazid duyarlı Na-Cl taşıyıcısı (NCCT) bulunmaktadır [28].

Vücuttaki kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde hidroksiapatit kristali halinde depolanır. PTH ve 1,25-dihidroksi vitamin D, kemikten ekstrasellüler aralığa kalsiyum ve fosfor salınımını artırır.

Hiperkalsiüri üç mekanizma ile olur:

- Absorptif hiperkalsiüri: Kalsiyumun barsaklardan artmış Emilimi nedeni ile serum Ca artışı ve idrarda yüksek Ca atılımı ile oluşur. Açlıkta hiperkalsiüri yokken oral alım sonrası görülür. PTH burada baskılı ve normal aralıktadır.
- Renal hiperkalsiüri: Kalsiyumun renal tübüler Emiliminde defekt olması nedeniyle böbreklerden Ca atılımı ile oluşur. Hiperkalsiüri beslenme ile ilişkisizdir. PTH burada artabilir.
- Rezorptif hiperkalsiüri: Primer hiperparatiroidizmle ilişkili, kemik kaynaklı serum Ca artışına bağlı olarak idrarda yüksek Ca atılımı ile oluşur [28, 29].

İdiopatik hiperkalsiüri: Serum kalsiyumunun normal aralıkta iken serum fosfor düzeyinin normal ya da çok hafif düşmüş görüldüğü, herhangi bir kemik hastalığını gösteren bulgunun olmadığı ve bilinen diğer tüm sekonder hiperkalsiüri nedenlerinin ekarte edildiği durumdaki idrarda aşırı kalsiyum atılımıdır.

İdiopatik hiperkalsiürinin kandaki yüksek 1,25-dihidroksi vitamin D seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. 1,25-dihidroksi vitamin D, hem kalsiyumun barsaktan emilimini (absorptif hiperkalsiüri) artırarak, hem de kalsiyumun kemikten salınımını (rezorptif hiperkalsiüri) kolaylaştırarak kalsiyum atılımını artırabilir [30]. İdrarla fosfat kaybının, idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda yüksek 1,25-dihidroksi vitamin D düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [31].

Pediyatrik popülasyonda idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı % 2,2 - 6,4 arasında değişmektedir [32].

Sekonder hiperkalsiüri: Diyetle fazla tuz alımı, loop diüretikleri veya kortikosteroid gibi uzun süreli ilaç kullanımı, fazla miktarda D vitamini ve/veya kalsiyum alımı, kronik metabolik asidoz, distal renal tübüler asidoz (RTA), sarkoidoz, cushing, adrenal yetmezlik, maligniteler, immobilizasyon, hiperparatiroidi, gastrointestinal sistem kaynaklı kayıplara neden olan konjenital enzim eksiklikleri, kistik fibrozis gibi sekonder nedenlerle oluşan hiperkalsiürik tablodur.

ÜSTH olan pediyatrik popülasyonda normokalsemik idiyopatik hiperkalsiüri en sık görülenidir.

2.3.1.1.2. Hiperkalsiüri ve Genetik

İdiopatik hiperkalsiürinin ilk olarak otozomal dominant olarak aktarıldığı öne sürülmüşken hiperkalsiüri ile ilişkilendirilen birçok genetik lokus da gösterilmiştir. Bunlardan en bilinenleri kalsiyum sensing reseptörleri, sıkı bağlantı proteinleri, böbrek ve barsaklardaki kalsiyum kanalları, vitamin D reseptörü ile ilgili genlerdir [33].

Kalsiyum Sensing Reseptör Genleri

Kalsiyum sensing reseptör (CaSR): paratiroid bezi ve böbrekte yer alan G protein–reseptör ailesine ait yüzey proteinidir. CaSR, PTH salınımını ve renal Ca reabsorpsiyonunu kontrol eder. Kromozom 3q21.1’de lokalizedir. Fonksiyon kazanması durumunda ise otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüriye ve akabinde ÜSTH, nefrokalsinozise neden olur. CaSR mutasyonlarına neden olan 50’den fazla gen saptanmıştır [34] [35].

E-Cadherin Geni

E-Cadherinler, hücre epiteli bağlanma proteinlerinden biridir. Hücresel bütünlüğün sağlanmasında, epitelyal gelişimde önemli rolü vardır. E-Cadherin gen polimorfizmi ile ÜSTH (özellikle kalsiyum oksalat taş hastalığı) arasında anlamlı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir [28].

Claudin Grubu Genleri

Claudin (CLDN) ailesi membran protein ailesindendir. Renal tübüler parasellüler solüt transferini sağlar. CLDN-14, CLDN-16 ve CLDN-19 genlerindeki bazı mutasyonların ÜSTH oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir [30]. CLDN-16, henlenin çıkan kalın kolunda Ca-Mg reabsorpsiyonunda görev alır. CLDN-16 genindeki fonksiyon kaybı hiperkalsiüriye neden olur. En bilinen mutasyonu, ailesel hipomagnezemik hiperkalsiürik nefrokalsinoz (FHHNC) tablosuna neden olur. CLDN-16’nın missense bir mutasyonunun (Thr233Arg) ise çocukluk çağıının benign hiperkalsiürisine neden olduğu gösterilmiştir [36]. CLDN-19 genindeki mutasyon, ailesel hipomagnezemik hiperkalsiürik nefrokalsinozun ciddi formuna yol açar. Bu formda göz tutulumu olabilir [37].

TRPV5 ve TRPV6 Genleri

TRPV5 geni, renal Ca metabolizmasında görevli epitelyal Ca kanallarından biridir. Bu gende yer alan polimorfizmlerin, bu genin Ca aktivitesini engellediği ve hiperkalsiüri yaparak ÜSTH oluşumuna neden

olduğu düşünölmektedir [31]. TRPV6 genindeki polimorfizmlerin de taş hastalarında fazla olduğu gözlenmiştir [32].

Vitamin D Reseptör Geni

Vitamin D'nin hedef hücrelerdeki etkisi, aktif ara maddesi kalsitrol ve hücrese vitamin D reseptörü (VDR) arasındaki etkileşim ile olur. VDR geninde belirlenen polimorfizmlerin hiperkalsiüri ile ilişkisi araştırılmaktadır [33] [38].

İnterlökin – 1 Geni

İnterlökin-1 geni enflamasyonda ve doku yıkımında merkezi bir rol oynar. Kemiğin rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu uyarır. Postmenopozal osteoporoz ve hiperkalsiüri ile interlökin-1 geni ilişkili bulunmuştur [33].

Ürokinaz geni, Kalsitonin reseptör geni, Klotho geni de ÜSTH ile ilişkilendirilen diğer genlerdendir [39] [40].

Hiperkalsiüri Görülen Genetik hastalıklar

Dent hastalığı, kalıtsal distal renal tübüler asidoz, Fankoni sendromu, Bartter sendromu, konjenital malabsorbsiyon sendromları, Wilson hastalığı, ailevi hipomagnezemi hastalıkları, hipofosfatemiye neden olan hastalıklar, Mc-Cune Albright sendromu, Blue-diaper hastalığı, multipl endokrin neoplazi tip 1, glikojen depo hastalığı tip 1 gibi hastalıklar hiperkalsiüriye yol açarak ÜSTH oluşumuna neden olan monogenik bozukluklardandır [41] [42].

Dent Hastalığı

X'e bağı kalıtılır. CLCN5 genindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Proteinüri, nefrokalsinoz, hiperkalsiüri, ÜSTH ve KBH görülür. Bazı klinik formları asemptomatiktir. OCRL genindeki mutasyon, Dent fenotipinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu tabloda Lowe okuloserebrorenal sendromu görülür [43].

Bartter Sendromu

Otozomal resesif aktarılan hiperkalsiüri, hipokalemi, metabolik alkaloz, tuz kaybettiren böbrek patolojisi ve normal kan magnezyum seviyeleri ile karakterize bir tablodur. Poliüri, kusma, dehidratasyon, kabızlık, büyüme geriliği ve mental retardasyon ile kendini gösterir. Ciddi polihidroamniyoz, prematürite ve nadiren sensörinöral işitme kaybı ile ilişkilidir. SLC12A, KCNJ1, C1CKB ve BSND genlerindeki (sırasıyla Bartter sendromu tip I, II, III ve IV) mutasyonlar sorumlu tutulmuştur [43].

Ailesel Hipomagnezemi Hiperkalsiüri Nefrokalsinoz (FHHNC)

Otozomal resesif bir durumdur. CLDN-16, CLDN-19 genlerindeki mutasyonlarla ilgilidir [37].

Kliniği sık idrar yolu enfeksiyonları (İYE), poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, böbrek taşı hastalığı ve ilerleyici böbrek yetmezliğidir. Genellikle hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozdan oluşan klasik bir triadı vardır. CLDN-19 mutasyonları ile ilişkili tablosunda miyopi ve nistagmus ile karakterize ciddi işitme bozukluğu da görülebilir [37, 44].

Primer dRTA

Distal tübüllerde fonksiyon kaybı sonucu oluşan sistemik asidoz ile karakterizedir. Poliüri, büyüme geriliği, polidipsi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, hipositratüri, hipokalemi ve ÜSTH'ye neden olur. Primer dRTA kalıtımı otozomal dominant (SLC4A1 geni) veya resesif (ATP6V1B1 , ATP6V0A4 genleri) olabilir [43].

Kalıtsal Hipofosfatemik Rikets

SLC34A3 geninde mutasyon görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Sodyum- fosfat taşıyıcılarında bir defekt sonucu hipofosfatemi ve rikets tablosu görülür. Sıklıkla hiperkalsiüri ve ÜSTH saptanır [45].

2.3.1.2. Hiperoksalüri

Hiperoksalüri, İdrarda günlük oksalat atılımının 45 mg/m²/1,73'ün üzerinde olmasıdır. Alternatif yöntem olarak, 24 saat idrar toplanamadığı durumlarda spot idrarda oksalat/kreatinin oranının yaşa göre yüksek olması da kullanılabilir.

Tablo 3. Spot İdrar Oksalat/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [19]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Oksalat/Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
Tüm yaşlar	45 mg/m ² /1.73		
0-6 ay		<0.32 - 0.36	<0.26 - 0.28
6-24 ay		<0.13 - 0.17	<0.11 - 0.14
2-5 yaş		<0.09 - 0.1	<0.08
5-14 yaş		<0.07 - 0.08	<0.06 - 0.065
>14 yaş		<0.04	<0.03

Oksalatın çoğu (%80-85) vücuttaki metabolik süreçlerle glioksilik asit ve askorbik asitin metabolize edilmesi ile oluşur. %10-15 gibi bir kesimi doğrudan diyetle alınır. Diyetle alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır [43]. Kalıtsal metabolik bir defekt sonucu oluşan hiperoksalüri tablosuna, primer hiperoksalüri denir. Diyetle oksalatın fazla miktarda alınması veya oksalat emiliminin artışı sonucu oluşan tabloya ise sekonder hiperoksalüri denir [46].

Primer oksalüri, artmış oksalat üretimi ve idrarla artmış oksalat atılımı sonucunda tekrarlayan ÜSTH, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ile seyreden, otozomal resesif kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır [46]. 3 tipe ayrılır:

Tip1 Hiperoksalüri, en ciddi formudur. Otozomal resesif geçişlidir. Hepatik peroksizomal alanin glioksilat aminotransferaz enzim defekti sonucu görülür. Vitamin B6 (pridoksin) bu enzimin kofaktörüdür. Tip2 Hiperoksalüri, otozomal resesif geçişlidir. Glioksilat redüktaz/hidroksipiruvat redüktaz (GRHPR) enzim

defekti sonucu görülür. Tip3 Hiperoksalüri ise 4-hidroksi-2-oxo-glutarat aldolaz (HOGA) enzim defekti sonucu görülür. Tip 3, en hafif formudur. Nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği görülmez.

Tip 1 ve tip 2 hiperoksalürde ÜSTH, nefrokalsinozis ve progresif böbrek yetmezliği tablosu görülür. Kesin tanı, karaciğer biyopsi örneklerinden enzim aktivitesini değerlendirmeye konur [46].

Böbrek fonksiyonları zamanla azaldıkça kanda artan oksalat, ekstrarenal organlarda birikir. Bu tabloya oksalozis denir. Önce damarlarda birikim başlar daha sonra gözde, kalpte, kemik iliğinde birikir ve mortal bir hale neden olabilir [46].

Sekonder hiperoksalüri, diyetle fazla miktarda oksalat içeren besinlerin alınması (siyah çay, kahve, ıspanak), fazla miktarda C vitamini alınması, barsaktan oksalat emiliminin artması ve TPN kullanılması sonucu görülebilir. Normalde kalsiyum oksalat emilimini azaltmak için oksalat ile bir kompleks oluşturur. Eğer ortamda kalsiyum yoksa bağlanmamış oksalat emilimi artar [47]. İnflamatuar barsak hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve safra yolu hastalıkları gibi intralüminal kalsiyumu bağlayan yağ asitlerinin artışının görüldüğü gastrointestinal malabsorpsiyon hastalıklarında artan serbest yağ asitleri kalsiyumu bağlar ve neticede hiperoksalüri olur [48].

2.3.1.3 Hipositratüri

Hipositratüri, 24 Saatlik idrarda erkeklerde 365 mg/1.73/m²/gün, kadınlarda 310 mg/1.73/m²/gün'den az sitrat atılımıdır. Alternatif yöntem olarak spot idrarda sitrat atılımının yaşa göre düşük olması da kullanılabilir [19].

Tablo 3. Spot İdrar Sitrat/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [19]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Sitrat/Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
Erkek	365 mg/m ² /1.73		
Kız	310 mg/m ² /1.73		
0 – 5 yaş		>0.25	>0.42
>5 yaş		>0.15	>0.25

Hipositratüri, ülkemizdeki bazı çalışmalarda en sık görülen metabolik anormallik olarak görülmüştür [44]. Sitrat, Ca ile birleşerek Ca oksalat ve Ca fosfat satürasyonlarını azaltarak ÜSTH oluşumunu engeller. Ayrıca Tamm–Horsfall proteininin etkilerini artırır ve osteopontinin idrar ekspresyonunu azaltır. Dolayısıyla İdrardaki sitrat düzeylerinin düşük olması Ca taş hastalığının önemli bir nedenidir [49].

Metabolik asidoz, hipopotasemi, distal RTA, diyare, karbonik anhidraz inhibitörlerini içeren ilaçlar (topiramet), yüksek protein alımı, aşırı tuz tüketimi durumlarına sekonder de gelişebilir [50].

2.3.1.4. Hiperürikozüri

Ürik asit atılım miktarı yaşa göre çok değişkenlik göstermektedir. İnfantlarda normal miktar diğer yaş gruplarına göre çok yüksek seviyededir. Bu sebeple bezde çoğu zaman görülür ve kan olarak yanlış yorumlanabilir. Hiperürikozüri, 24 saatlik idrarda, 815 mg/1,73/m²/gün'den fazla ürik asit atılması ile koyulur. 24 saat idrar toplayamayanlarda alternatif yöntem olarak yaşa göre spot idrar ürikasit/kreatinin oranının fazla gösterilmesi ile de koyulur. Spot idrardaki atılım miktarı muhakkak yaşa göre değerlendirilmelidir [19]

Tablo 4. Spot İdrar Ürikasit/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [19]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Ürikasit/Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
Tüm yaşlar	815mg/1,73/m ²		
<1 yaş		<1.5	<2.2
1-3 yaş		<1.3	<1.9
3-5 yaş		<1	<1.5
5-10 yaş		<0.6	<0.9
>10 yaş		<0.4	<0.6

Pediyatrik yaş grubunda saf ürik asit taşları nadirdir. Sıklığı %2 ila %8 arasında değişmektedir.

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperürikozüri, renal ürik asit atılımının artması ile veya ürik asit üretiminin artmasıyla oluşur. Pürin metabolizmasındaki genetik bozukluklar, ürik asit atılımını arttıran ilaçlar (probenesid), tübüler fonksiyon bozuklukları, tümör lizis sendromu, asidik (PH<6) ve düşük volümlü idrar, pürinden zengin yüksek miktarda protein içeren diyet ürik asit taşına neden olur [51].

Hiperürikozürik ÜSTH olan hastalardaki taş boyutlarının diğer metabolik hastalıklar sonucu oluşan taşlardan daha büyük olduğu görülmüştür [22].

2.3.1.4.1. Hiperürikozüri Genetik Nedenleri

Hipoksantin-Guanin Fosforibizol-Transferaz (HPRT) Eksikliği

HPRT; tüm hücrelerde bulunan, pürin bazlarının, hipoksantin ve guaninin dönüşümünden sorumlu bir enzimdir. HPRT eksikliği X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. HPRT eksikliğinde hiperürikozüri, hiperürisemi, ürik asit nefropatisi görülebilir.

Hiperürisemi davranışsal sorunlara, nörolojik defektlere, serebral palsiye neden olan bir klinik yapar. Enzim düzeylerine göre klinik şiddeti değişkenlik gösterir [52].

Lesch-Nyhan Sendromu

HPRT eksikliği sonucu oluşan, ciddi nörolojik disfonksiyon ve davranışsal sorunların görüldüğü ağır klinik tablodur [52].

Fosforibozilpirofosfat (PRPP) Sentetaz Aktivitesinde Artış

PRPP purin ve primidinin temel maddesidir. X'e bağlı kalıttır. Ürat üretiminin artmasına, ürikozüriye, gut artritine neden olabilir [53].

Primer Herediter Renal Hipoürisemi

SLC22A12 veya SLC2A9 genlerinde mutasyon sonucunda görülen bir ürik asit reabsorbsiyon bozukluğudur. Otozomal resesif kalıttır. Asemptomatik tablodan ABH tablosuna kadar klinik gösterebilir [54].

2.3.1.5. Sistinüri

Sistinüri, 24 saatlik idrarda veya spot idrarda sistin atılımının yaşa göre normalden yüksek olmasına denir.

Tablo 5. Spot İdrar Sistin/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [19]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Sistin/Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
<10 yaş	13 mg/m ² /1.73		
>10 yaş	48 mg/m ² /1.73		
<1 ay		<0.085	<0.18
1-6 ay		<0.053	<0.11
>6 ay		<0.018	<0.038

Sistinüri proksimal tübülden sistin ve diğer dibazik aminoasitlerin (lizin, ornitin, arginin) emiliminin bozukluğu ile oluşur. Otozomal resesif aktarılır. Sistin diğer dibazik aminoasitlere göre daha zor çözüldüğü için genelde sistin birikimi görülür. Tekrarlayan taşlara ve böbrek hasarının oluşmasına neden olabilir [55]. Sistinüri görülenlerde nüks oranları ve çoklu taş görülme oranları diğer metabolik bozukluklardan daha sıktır [22].

Sistin taşlarına genellikle diğer metabolik taş nedenleri (hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri) de eşlik eder.

SLC3A1 veya SLC7A9 genlerinden birinde görülen mutasyon sonucu sistinüri oluşur [51]. Hastalar, genetik mutasyonlarına ve idrar sistin atılım düzeylerine göre ÜSTH oluşum riski açısından değerlendirilebilir. Homozigot mutasyona nazaran heterozigot mutasyonu olan ve aynı zamanda idrar sistin atılımı günlük 200 mg'nin altında olan hastalarda sistin taşı oluşma olasılığı düşük görülmüştür [56] [57].

2.3.1.6. Hipomagnezüri

Hipomagnezüri, 24 saatlik idrarda magnezyum atılımının, 4,5 mg/kg/gün'ün altında olması veya spot idrar magnezyum/kreatinin (Mg/Cr) oranının yaşa göre düşük olmasıdır [19]

Tablo 6. Spot İdrar Mg/Cr Oranının Yaşa Göre Normal Değerleri [19]

Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar Magnezyum /Cr oranları	
		Mmol/mmol	Mg/mg
>2 yaş	>0.8mg/kg/gün	>0.63	>0.13

Hipomagnezüride oksalat ile magnezyumun bağlanması azalır ve oksalat kalsiyum ile bağlanarak kalsiyum oksalat kristalleri oluşur. Hipomagnezüri, diyetle az alım dışında inflamatuvar bağırsak hastalıklarına bağlı malabsorbsiyon sendromlarında ve tiyazid diüretiklerinin kullanımına bağlı da gelişebilir [43].

2.3.1.7 Diğer Metabolik Nedenler:

Ksantinüri otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Pürin metabolizmasında görevli ksantin-oksidad enziminin ve ksantin dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu oluşur. Ksantinüri görülenlerin yaklaşık %40'ında ÜSTH oluşur. Klasik tip ksantinüri, ksantin dehidrogenaz eksikliğiyle oluşur. Otozomal resesif kalıtılır. 2 tipi vardır: Tip 1 klasik ksantinüride, sadece ksantin dehidrogenaz aktivitesi azdır. Tip 2 ksantinüride ise hem ksantin dehidrogenaz

hem de aldehid oksidaz yoktur [58]. Ksantinürinin diğer görülen sık nedeni de allopürinol tedavisidir. Allopürinol bir ksantinoksidaz inhibitörüdür [58].

Adenin fosforiboziltransferaz (APRT) eksikliği: 2,8 dihidroksiadenin birikimine neden olan bir ürik asit metabolizma bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtılır. Artan 2,8 dihidroksiadenin kristalüriye, nefrokalsinozise, ÜSTH'ye ve ilerleyici böbrek hasarına neden olur [59]. APRT eksikliği tanısı alanlarda kan ve idrarda ürik asit seviyesinin normal görülmesi ayırıcı tanılar açısından önemlidir [60].

Alkaptonüri, tirozin metabolizma bozukluğudur. Pediatrik dönemde bildirilen vakalar olsa da çoğunlukla erişkin dönemde ÜSTH oluşumu görülür [24].

Orotik Asidüri pirimidin metabolizmasının genetik bir bozukluğudur. Orotik asidin üridin-5-fosfat a dönüşümünde görevli orotatpiboziltransferaz (OPRT) ve orotidin-5-fosfat-dekarboksilaz (ODC) enzimlerinin eksikliği sonucu orotik asit atılımı artar. Orotik asit kristalleşerek orotik asit taşlarını oluşturur [61].

2.3.2. Non-Metabolik Nedenler

2.3.2.1. Diyet

İdrarın bileşenleri diyetle bağlantılı olduğu için diyet ÜSTH için risk faktörlerindendir [62]. Hayvansal proteinden zengin diyetlerde ÜSTH riskinin artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir [63]. Alınan hayvansal protein arttıkça idrarda kalsiyum, ürik asit ve oksalat artmakta; sitrat ise azalmaktadır [64] [65]. Kalsiyumdan kısıtlı diyetlerde ise bağırsaktan oksalat emilimini artırmakta ve kalsiyum oksalat taşı oluşumu riski artmaktadır [66]. Bu sebeple kalsiyumdan kısıtlı diyet önerilmemelidir. Fruktoz, glukoz ve sükrozun fazla tüketilmesi ve yağlardan zengin beslenme obezite, metabolik sendrom ve dolayısıyla ÜSTH'ye neden olmaktadır.

Yüksek doz c vitamininin de idrardaki oksalat miktarını artırıp kalsiyum oksalat taşı oluşum riskini artırdığı gösterilmiştir [66]. Aşırı tuz tüketimi hiperkalsiüriye ve hipositratüriye yol açar. Diyetten potasyum kısıtlaması da taş oluşumu riskinin artmasına neden olur. Kakao, şalgam, çilek, tatlı patates,

pancar, çikolata, dereotu, maydonoz, ıspanak, fındık gibi oksalattan zengin besinlerin aşırı tüketilmesi hiperoksalüriye neden olur [67]. in'de melamin içeren mamaları tüketen bebeklerde ÜSTH görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir [68].

Yetersiz su alımı taş neden olan maddelerin idrardaki konsantrasyonunu artırır. Aynı zamanda yetersiz su alımı idrar akımını da azaltır. Bu sayede kristaller üriner sistem epitelinde daha kolay yerleşir. Yeterli su tüketimi taş oluşumuna neden olan metabolik risk faktörlerinin süpersatürasyonunu önleyip, idrarla atılımını kolaylaştırarak taş oluşumuna önler. Günlük idrar miktarı 40-50 ml/kg olacak şekilde sıvı alımı taş oluşum riskini azaltır. 10 yaştan büyük çocuklarda günlük idrar miktarı 2000 ml, 5-10 yaş arasında günlük miktar 1500 ml, 5 yaştan küçük çocuklarda 1000 ml olacak şekilde sıvı alması önerilmektedir [69].

Alınan sıvının türü de önemlidir. Elma suyu, üzüm suyu taş oluşumu riskini belirgin artırırken portakal suyu, limon suyu gibi sitrat içeren meyve suları ise taş oluşumunu engeller. Kola, ay ve kahve tüketimi, oksalüriye neden olur [70].

2.3.2.2. Yapısal Renal Anomaliler

ÜSTH olan hastaların %10-35'inde yapısal anomaliler bildirilmiştir. Bu yapısal anomaliler, üriner staza yol açarak kristal ve taş oluşumuna neden olur. Üreteropelvik bileşke darlığı, medüller sünger böbrek, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, nörojen mesane, at nalı böbrek, mesane ekstrofisi gibi üriner staza yol açan anomaliler artmış nefrolitiasis riski ile ilişkilidir [71–73].

2.3.2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları

ÜSTH olan hastaların %20-25'inde tanı anında idrar yolu enfeksiyonu veya geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü olduğu görüldü. Özellikle infant taş hastalarındaki iye sıklığının, daha büyük yaş grubundaki taş hastalarında görülen iye sıklığına göre belirgin fazla olduğu bulunmuştur [11, 15]. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ÜSTH riski

artmaktadır [24] [9]. Enfeksiyon taşları: Magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ve apatit taşlarıdır.

İdrar yolu enfeksiyonlarında üreaz üreten organizmalarların etken olduğu durumlarda ÜSTH oluşur. *Proteus spp.* (en sık etken), *klebsiella spp.* ve *staphylococcus aureus*, *providencia*, *pseudomonas*, *enterobacter*, *ureoplasma urealyticum*, *corynebacterium*, *urealyticum* gibi üreaz aktivitesi olan bakteriler üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürerek idrar pH'sını artırır. Üreaz pozitif bakteriler bazen 'matriks kitlesi' denilen, yumuşak bir madde oluştururlar. Bu madde daha sonra kalsifiye olarak taş evrilir. Bu mekanizmalarla idrarda magnezyum amonyum fosfat (struvit taşı) ve kalsiyum fosfat (apatit taşı) taşları oluşur [9][74]. Ayrıca altta yatan metabolik faktörler varsa enfeksiyon bu durumu daha da provoke edip ÜSTH oluşumu riskini artırır [74].

Ksantogranülomatoz pyelonefritli hastaların %68'inde böbrek taşları obstrüksiyona neden olarak gösterilmiştir. Bu taşların yaklaşık yarısı staghorn şeklindedir. Bu tabloya yol açan en sık patojenler: *Proteus*, *escherichia coli*, *pseudomonas*, *klebsiella* ve *enterobacteri*'lerdir [75]. Strüvit taşları çok hızlı gelişim gösterebilmelerinden ötürü pelvikaliksiyel sistemin şeklini alarak geyik boynuzu şeklini alırlar. Ayrıca oluşan taş varlığı da idrar akımını yavaşlatıp İYE riskini artırır. Yani İYE'nin taşa, taşın da İYE 'ye neden olduğu bir kısır döngü mevcuttur [9].

2.3.2.4 İlaçlar

İlaç nedeni ile oluşan ÜSTH %1-2 oranındadır. Loop diüretikleri, kalsiyum, vitamin D, topiramat ve karbonik anhidraz inhibitörleri ÜSTH'ye yatkınlığı oluşturan maddelerin salınımını artırır. Triamteren, indinavir ve sülfadiazin de nidus oluşturarak ÜSTH'ye yol açarlar [76, 77]. D vitamininin yanlış kullanılmasından dolayı D vitamini intoksikasyonuna bağlı taş gelişimi vakaları görülmüştür. Prematürite doğum hikâyesi olan ve yenidoğan döneminde furosemid tedavisi alanlarda da ÜSTH vakaları görülmüştür [9, 10].

Tablo 7. ÜSTH Oluşumuna Neden Olan İlaçlar

Kalsiyum taşı:	Amfoteresin-b, Asetazolamid, Antiasitler, Glukokortikoidler, Loop diüretikler, Teofilin, Topiramat, Zonisamid, Vitamin D
Ürik asit taşı:	Asetoheksimid, Allopurinol, Askorbik asit, Dikumarol, Östrojen, Gliserol
Orotik asit taşı:	Tetrasiklin, Fenilbutazon, Probenesid, Salisilat, Na diatrizoat
Taş oluşturarak çökebilecek ilaçlar:	Asiklovir, Seftriakson, Felbamat, İndinavir, Triamteren

2.4.PATOFİZYOLOJİ

Patofizyolojiyi açıklayan 5 teori mevcuttur:

2.4.1.Süpersatürasyon

Süpersatürasyon, çözücünün normal durumlarda çözebileceğinden (doyma noktasından) daha fazla çözünen içeren çözeltidir. Süpersatürasyon artınca kristaller birleşme eğilimi göstermeye başlarlar. Çözünen metabolitin idrardaki miktarının artması, idrar volümünde azalma, süpersaturasyonu kolaylaştırırken; idrar volümünde artış, sitrat, magnezyum ve fosfat ise süpersaturasyonu inhibe eder. İdrar pH'sı da süpersatürasyonu etkilemektedir. Ürik asit kristalleri idrar pH'sı 5.5 altına indiğinde süpersature olurken; kalsiyum fosfat kristalleri pH 6'nın üzerinde olduğu zaman süpersature olur ve çöker. İdrar süpersatürasyonunun artması sırasıyla nükleasyon, kristal büyümesi ve agregasyonu tetikler [78] [79].

2.4.2. Nükleasyon

Nükleasyon (çekirdek oluşumu), doymuş çözeltideki büyüme özelliği olan ilk moleküllerin oluşumudur. Nükleasyonu etkileyen faktörler: Sıcaklık, pH, kristalin tipi, ortamdaki elektriksel ve kimyasal moleküller, lipidler, idrar miktarı, tübüler obstrüksiyon ve üroepitel hasarıdır [73, 75]. Süpersature idrarda kristaller genellikle bir nidus (çekirdek) yüzeyinde oluşur. Herhangi bir üroepitelyal hasar kaynağı (randall plakları) nidus görevi yapar. Randall plakları, renal papilladaki interstisyel kalsiyum fosfat kristalinin depolarıdır. Kalsiyum oksalat kristalleri bunların üzerine tutunarak taş oluşumuna neden olur [73, 74, 75].

Çökelen kristaller kimyasal ve elektriksel etkileşimler sonucu bir araya gelir. Eğer iki kristalin kimyasal yapısı uyumluysa kristaller agreve olup büyümeye başlarlar. Daha sonra da birden fazla çeşit kristal bir araya gelerek taşları oluşturur. Taşların %50-75'inde karma bir yapı vardır. Taşlarda en çok görülen bileşim ise Ca oksalat ve apatit bileşimidir. Bu durumun kristaldeki bazı termodinamik kanunlara bağlı olduğu düşünülmektedir [73, 74, 75].

2.4.3. Epistaksi

Epitaksi belirli kristallerin bir arada olma eğilimine denir. Kristallerin hangi mekanizmalar neticesinde bir araya geldikleri henüz netleşmemiştir. Nükleasyonda kristal oluştuktan sonra bazı durumlarda çekirdek büyümesi durabilir. Bu noktada başka bir kristal, mevcut kristalin üzerine yapışarak epistaksi sürecini başlatır. Böylelikle benzer örgüye sahip kristaller bir araya toplanıp heterojen yapıda taşlar oluşturur. Kalsiyum oksalat ve monosodyum urat arasında bu durum görülmektedir [76].

2.4.4. Matrix

Matriks glukozamin, şeker, su ve organik atıklardan oluşan protein yapıda bir bileşendir. Matriks, çekirdek gibi görev görerek, kristallerin çevresine adezyonunu kolaylaştırıp taş oluşumuna neden olur. İYE etkeni olan bazı mikroorganizmaların, matriks üretimini artırarak taş oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [81].

2.4.5. İnhibitör Eksikliği

ÜSTH oluşumunu engelleyen inhibitör maddelerin çoğu kimyasal bağlarla kalsiyum iyonlarına bağlanarak kristal oluşumunu ve büyümesini engeller. İnhibitör maddelerle yapılan in-vitro çalışmalarda nükleasyonun, kristal büyümesinin ve agregasyonunun önlendiği gösterilmiştir [82, 83].

Bu inhibitörlerden sitrat, kalsiyum içeren kristallerin nükleasyonunu ve birikmesini engeller. Tamm-Horsfall proteini, Ca oksalat kristal agregasyonunu inhibe eder [84]. Heparin, Ca oksalat kristallerinin büyümesini engelleyen bir inhibitördür. İdrar içeriğinde heparin yoktur ancak yapısı heparine benzeyen sülfat kondroitin A ve B, heparin sülfat, hyaluronik asit gibi inhibitör etkili glikozaminoglikanlar bulunur. Bilinen diğer inhibitörler: Üropontin, kalgranulin, protrombin F1 fragman, nefrokalsin, bikunin, DNA ve RNA fragmanlarıdır. Bu inhibitörlerin çoğunun biyokimyasal etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmamıştır. Tüm inhibitör maddeler içinden yalnızca sitrat ÜSTH tedavisinde kullanılmaktadır [79, 85, 86].

2.5. KLİNİK SEYİR

Klinik seyir hasta yaşına, taşın boyutuna, yerleşim yerine ve yaptığı obstrüksiyonun derecesine, tablonun akut olup olmamasına göre değişiklik gösterir. İnfantlarda ajitasyon, ağlama atakları; oyun çağı ve okul öncesi çocuklarda spesifik olmayan karın ağrısı; yaşça daha büyük çocuklarda yan ağrısı, hematüri kliniği şeklinde sık görülür.

Semptomatik olan hastalarda en sık görülen semptom ağrıdır. Diğer yaygın görülen semptomlar ise hematüri, bulantı-kusma ve dizüridir [73] [71]. Ağrının ÜSTH olan hastalarda görülme sıklığı %40 ile %75 oranında saptanmıştır [87]. Ağrının şiddeti ve yeri taşın lokasyonuna göre değişkenlik gösterebilir. Böbrek veya proksimal üreterdeki taşların ağrısı yan ağrısı şeklinde görülür. Distal üreterdeki taşların ağrısı abdomen ön-alt kadranda yayılır. Üreterovezikal bileşke ve mesanedeki taşlarının ağrısı ise yansıyan

ağrı olarak ipsilateral kasıkta, genital organlarda hissedilir. Ağrının derecesi taşın büyüklüğü ile korele değildir.

Çocuk hasta serilerinde mikroskobik veya makroskopik hematuri sıklığı %33-55 arasında değişmektedir. Gross hematüri sıklığı ise %15 olarak bulunmuştur [66, 67]. Dizüri, alt üriner sistem taşlarında veya iye ile birlikte seyreden taş varlığında görülür. ÜSTH görülenlerin yaklaşık %15 ila 20'si asemptomatiktir. Özellikle küçük çocuklar insitidental olarak görüntüleme yapıldığında fark edilebilir [65, 66, 67].

2.6. TANI

2.6.1. Anamnez

Geçirilmiş ÜSTH öyküsü, İYE öyküsü varlığı, daha önce tekrarlayan İYE öyküsü varlığı, altta yatan üriner anomali olması, taş oluşumuna neden olan hastalık öyküsü (RTA, tübülopati varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis, sarkoidoz, hiperparatiroidi, malignite öyküsü), diyetle alınan sıvı miktarı, günlük tüketilen tuz miktarı, oksalat içeren besinlerin tüketimi, ketojenik diyet uygulaması, hayvansal protein tüketim miktarı, D vitamini kullanımı, İlaç kullanım öyküsü (furosemid, steroid, antikonvülzan ilaçlar, karbonikanhidraz inhibitörleri), prematürite öyküsü, ailede böbrek taşı öyküsü, ailede böbrek yetmezliği öyküsü, akraba evliliği olup olmadığı sorgulanmalıdır.

2.6.2. Fizik Muayene

Hastanın antropometrik ölçümler ile büyüme gelişme parametrelerinin ve vital değerlerinin yaşına uygun referans değerlere göre değerlendirilmesi (kalp tepe atımı, vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kan basıncı) ile fizik muayene başlar. Kemik doku deformitesi veya dismorfik bulgu varlığına dikkat edilmelidir. Batında hassasiyet, ele gelen kitle, asit, glob vezikale, kostovertebral açı hassasiyeti açısından batin muayenesi dikkatli yapılmalıdır. Olası üriner anomaliler açısından genitoüriner sistem muayenesi de atlanmamalıdır. Sırayla kalan diğer sistem muayeneleri de tamamlanmalıdır.

2.6.3. Laboratuvar

İdrar incelemesi için sabah ilk idrar tercih edilmelidir. idrar pH, dansite, kristalüri, hematüri, piyüri değerlendirilir. Örneğin, sistinürinin mikroskopik görüntüsü olan renksiz, yassı ve altıgen şekilli kristal görüntüsü tanısaldır. İdrar pH'sının 7 olması kalsiyum fosfat ve enfeksiyon taşlarına yönlendirirken; İdrar pH'sının <5,5 olması ürik asit ve sistin taşlarına yönlendirir. Enfeksiyon ayırıcı tanısı için idrar kültürü de muhakkak alınmalıdır.

ÜSTH saptanan tüm çocuklara metabolik tarama yapılmalıdır. Normal diyet altında ve enfeksiyon yokken toplanan 24 saatlik idrarda şunlar çalışılmalıdır: Volüm, osmolalite, pH, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor oksalat, sitrat, fosfat, ürik asit ve sistin düzeyi. Mümkünse 24 saatlik idrar iki farklı zamanda toplanıp çalışılmalıdır. 24 saatlik idrar toplanamayacağı durumlarda spot idrar tetkiki alternatif yöntem olarak kullanılabilir.

Serum üre, kreatinin, kan üre azotu, ürik asit, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, klor, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), 25-OH Vit D3, parathormon, bikarbonat ve albümin testleri çalışılmalıdır. Ayrıca RTA ayırıcı tanısı için kan gazı tetkiki görülmelidir.

Sistinüriden şüphelenilen durumlarda idrar aminoasit analizi (sistin, ornitin, lizin, arginin) yapılmalıdır. Eğer taş operasyonla çıkarılırsa veya spontan düşürülürse taş analizi ideal tanı yöntemi olarak uygulanmalıdır.

2.6.4. Radyolojik Görüntüleme

ÜSTH tanısı için kullanılan üç görüntüleme yöntemi: Direkt grafi, ultrasonografi ve kontrastsız bilgisayarlı tomografidir. BT böbrek taşlarının saptanmasında en duyarlı olanıdır. Ancak BT'deki radyasyon nedeni ile ultrasonografi tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir [88].

Direkt grafide radyopak taşlar (kalsiyum, sistin, sitrövit) tespit edilirken ürik asit, amonyum urat, ksantin gibi radyolusent taşları tespit edemez. Diğer yöntemlere nazaran küçük taşlara sensitif olmaması, kemik yapılarla

süperpoze olması, yoğun gaz nedeni ile görüntünün etkilenmesi ve üriner obstrüksiyonun görülememesi nedeni ile en az tercih edilen yöntemdir [88, 89].

Ultrasonografi, kolay uygulanabilirliği, radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile ÜSTH için ilk önerilen görüntüleme yöntemidir. Üriner sistem taşlarının yanında aynı zamanda üriner stazları da gösterir.

Kısıtlılıkları ise yapan kişinin uzmanlığından etkilenmesi, yapan kişiler arasında değişiklik göstermesi, 5mm'den küçük taşlara ve üreter taşlarına karşı sensitivitesinin düşük olmasıdır [90].

Kontrastsız BT ÜSTH'yi göstermede en duyarlı yöntemdir. Çapı 1mm olan taşları dahi gösterir. Ayrıca obstrüksiyon varlığı ve üriner anomali konusunda daha detaylı bilgi verir. Tanıda altın standart olsa da radyasyon maruziyeti nedeni ile ilk tercih edilen yöntem değildir. Teknolojik şartların gelişimi sayesinde radyasyon dozları kısmi ölçüde azaltılabilmektedir [91]. Bu düşük doz BT'lerin standardizasyon eksikliği nedeniyle etkin radyasyon dozları merkezler arasında değişmektedir.

Ultrason ve BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ultrason çocuklarda taş hastalığının saptanması için %76 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Aynı çalışmada BT özellikle üreter taşları için ultrasona kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa (%98) sahip gösterilmiştir. USG ve direkt grafi ikilisinin beraber kullanımının da üreter taşlarının saptanma oranını artırarak BT'ye yakın bir duyarlılıkta olduğu gösterilmiştir [92].

2.6.5. Taş Analizi

Pediyatrik ÜSTH'nin çoğunu kalsiyum taşları oluşturur. Kalsiyum oksalat taşları %45-65'ini, kalsiyum fosfat %14-30'unu; struvit, ürik asit ve sistin taşları ise geriye kalan %5-10'unu oluşturur [93].

Taş materyali cerrahi yollarla çıkarıldığında veya spontan olarak hasta düşürdüğünde muhakkak analiz ettirilmelidir. Taş analizinde genellikle infrared spektroskopisi yöntemi kullanılır.

Tablo 8. Üriner Sistem Taşlarının Adları ve Kimyasal Bileşimleri

Taş özel ismi	Kimyasal bileşim
Whewellit	Ca oksalat monohidrat
Weddelit	Ca oksalat dihidrat
Hidroksiapatit	PentaCa oksalat trifosfat
Whitlockit	TriCa fosfat
Brushit	Ca hidrojen fosfat trihidrat
Newberyit	Mg hidrojen fosfat trihidrat
Struvit	Mg amonyum fosfat hekzahidrat
Aragonit / kalsit	Ca karbonat
Ürisit	Ürik asit
Sistin	L-sistin

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Akut Tedavi

Akut tedavide, ağrının şiddeti, tıkanıklık varlığı, tıkanıklığın yeri ve enfeksiyon varlığına göre uygun yaklaşım seçilmelidir.

İntravenöz (IV) sıvılar; oral alımda azlık ve kusmaya bağlı vücudun kaybettiği veya alamadığı sıvıyı yerine koymak için uygulanmalıdır. Renal kolik ağrısı için non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ), narkotik analjezikler kullanılabilir. En sık tercih edilen ibuprofen, diklofenak sodyum gibi NSAİ ilaçlardır. Tabloya eşlik eden İYE şüphesi varlığında kültürler alınıp ivedilikle ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır.

Hastaneye yatış endikasyonları: Üriner obstrüksiyon, eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon varlığı, üreter obstrüksiyonu olan soliter böbrek, oral yollarla sıvı alamama, sıvı açığının fazla olması, ayaktan tedaviye yanıtız şiddetli ağrı varlığıdır. Ciddi obstrüksiyon durumunda girişimsel drenaj uygulanmalıdır [94].

2.7.2 Taşın Uzaklaştırılması

2.7.2.1. Konservatif İzlem

İdrar yolu enfeksiyonu ve obstrüksiyon bulgularının yokluğu durumlarında küçük boyuttaki taşlar ilaçsız ve cerrahi işlem yapılmadan izlenebilir. Genellikle 5 mm'den küçük taşlar tüm pediatrik yaş gruplarında kendiliğinden düşebilmektedir. Konservatif tedavi uygulanan hastalarda 2-4 haftalık bir gözlem sonucu tekrar görüntüleme yapılmalıdır [89] [90].

2.7.2.2. Medikal Ekspulsif Tedavi (MET)

Medikal tedavi, Üreteral taşların geçişini hızlandırmak, kolaylaştırmak amacıyla yapılır. En sık kullanılanı alfa blokörlerdir. Üreterin dilatasyonunu sağlayarak, özellikle komplike olmamış ve çapı 1cm den büyük olmayan üreterdeki taşların düşmesini kolaylaştırır. İki yaşının üzerindeki çocuklarda tamsulosin (0.2-0.4 mg/gün) kullanılabilir. MET; ciddi hidronefroz, vezükoüreteral reflü (VUR), nörojen mesane, anatomik üriner anomali gibi durumlarda önerilmemektedir [95].

2.7.2.3. Girişimsel Tedaviler

Böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek kadar ağır obstrüksiyon varlığına neden olan taşlarda, idrar yolu enfeksiyonu ile beraber kısmi veya tam obstrüksiyona neden olan taşlarda, medikal tedaviye yanıtı olmayan şiddetli ağrı yapan taşlarda ve konservatif izlem süresince regrese olmayan taşlarda girişimsel tedaviler uygulanmalıdır [96].

2.7.2.3.1. Açık Taş Cerrahisi

Teknolojinin de etkisi ile daha az invaziv olan diğer girişimsel işlemlerin başarısının artması nedeni ile son yıllarda açık cerrahi nadiren yapılmaktadır. Minimal invaziv girişimlerin başarısız olduğu veya komplike üreteryal anomalinin olduğu durumlarda tercih edilmektedir.

2.7.2.3.2. Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsi (ESWL)

Pediyatrik popölasyonda çapı 20 mm'den küçük olan taşların tedavisi için güvenli, etkili, kullanılabılır bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Özellikle apı 1cm'den küçük, komplike olmayan üreterdeki taşlar için ilk tercih edilecek yöntemdir.

Bilinen en az invaziv işlem olması, komplikasyon oranının düşük olması avantajlarıdır. ESWL'nin başarısı özellikle taşın büyüklüğünden etkilenir. İşlemin dezavantajı, büyük taşlarda etkisiz olması ve radyasyon maruziyetinin çocuklar üzerinde uzun dönem yan etkileri tam bilinmemesidir [97–99].

2.7.2.3.3. reterorenoskopik Taş ıkarılması (URS)

apı 20 mm'den küçük taşlar için ESWL ile birlikte birinci basamak tedavi olarak kullanılabılır. Proksimal ve distal üreter taşlarının neredeyse tamamında kullanılabılır. Dezavantajı ise üreter perforasyonu gibi ciddi bir komplikasyona yol açabilmesidir [100].

2.7.2.3.4. Perkütan Nefrolitotomi (PNL) :

Perkütan girişimle üriner sisteme ulaşıldıktan sonra taşın çıkarılması veya yeni yöntemlerden lazer, pnömatik, hidrolik, ultrasonik veya kombine litotripsi probu ile taşın parçalanmasıdır. Pediyatrik popölasyonda PNL için klavuzlarda belirtilen net bir endikasyon yoktur. Kabul gören göreceli endikasyonları: 1.5 cm'den büyük tüm lokasyondaki taşların varlığı veya alt pole yerleşmiş 1 cm üzerindeki taşların varlığı ve üriner anatomik defektlerin varlığıdır [101].

İşlem başarısı: %70-95 oranında bildirilmiştir. Bir sistematik çalışmada çapı 2cm'den küçük olan taşlarda dhil PNL'nin ESWL'den daha fazla başarıya sahip olduğı bildirilmiştir. Dezavantajları: İşlem sırasında komşu dokulara zarar verme riski, masif kanama, sepsis ve radyasyon maruziyetidir [102, 103].

2.7.3. Yeni taş oluşumunun engellenmesi

Pediyatrik ÜSTH'nin tekrarlamasını önlemek için akut tedavi sonrası öncelikle taşın neden olan etiyolojik faktörleri ve risk faktörlerini iyi belirlemek, ona göre koruyucu tedaviye başlamak gerekir. ÜSTH'nin tekrarlama oranı özellikle taş oluşumuna katkıda bulunan altta yatan bir metabolik anormallik varsa artar.

2.7.3.1. Sıvı Alımı

Yeterli sıvı alımı ÜSTH olan tüm hastalarda taşın tekrarlama riskini azaltır. Bol sıvı alımı idrar akış hızını artırır ve idrarda çözünen metabolit konsantrasyonunu düşürür; böyle süpersaturasyonu engelleyerek bu duruma katkı sağlar. Kabaca günlük normalde aldığı sıvının 1.5-2 katı kadar yani 2000-2500 cc/m² olacak şekilde sıvı alımı artırılmalıdır. Eğer idrar çıkışı hesaplayabiliyorsak günlük idrar çıkış miktarına göre de sıvı alımı planlanabilir. İnfantlarda idrar çıkışı 750 ml/gün, 5 yaş atında 1000 ml/gün, 5-10 yaş arasında 1500 ml/gün, 10 yaşında üstünde 2000 ml/gün olacak şekilde sıvı alımı ayarlanmalıdır [43, 104].

2.7.3.2. Hiperkalsiüri Tedavisi

Hastalara sodyumdan kısıtlı beslenme önerilir. Çünkü Sodyumdan kısıtlı beslenme idrarla kalsiyum atılımını azaltır. Diyetle kalsiyum kısıtlamasının yapılmamalıdır. Kalsiyum kısıtlamasının, taş oluşumu üzerinde kanıtlanmış inhibe edici bir etkisi olmadığı gibi kalsiyum eksikliğine bağlı başta kemik gelişimi olmak üzere büyüme gelişme geriliğine yol açabileceği bilinmektedir.

Potasyum eksikliğinde idrarla kalsiyum atılımı artacağı için diyetle yeterli potasyum alınmalıdır. Tedavide potasyum sitrat kullanılabilir. Potasyum sitrat için günlük 2-4 mEq/kg/gün önerilmektedir. Diyetle ve potasyum sitrat ile başarı sağlanamazsa tiyazid diüretikleri de verilebilir. Tiyazid grubu diüretikler distal renal tübülde sodyum ve kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıp idrarda kalsiyum atılımını azaltır. Hidroklorotiyazid 1-2 mg/kg/gün dozunda; klorotiyazid ise 10-40 mg/kg/gün günlük dozda kullanılabilir. Tiyazidlerin idrarla sitrat atılımını azalttıkları gösterildiği için potasyum-sitrat ile kombine edilmeleri

tedavi etkinliğini artırır. Tiyazid grubunun hipopotasemi yapıcı etkisi nedeni ile potasyum tutucu diüretiklerden olan amilorid ile kombinasyonu da tercih edilebilir [105].

2.7.3.3. Hiperoksalüri Tedavisi

Diyette oksalattan zengin gıdalardan (çikolata, kakao, kola, çay, ıspanak, çilek, pırasa, pancar, bamya, ceviz, soya, fındık, fıstık) ve oksalat prekürsörü olan c vitamininin aşırı tüketiminden uzak durulması önerilir. Alınan sıvı volümünün artırılmasının ve potasyum sitrat ile idrarın alkalileştirilmesinin tedavide etkinliği kanıtlanmıştır.

Primer hiperoksalürde, alanin glioksilat aminotrasferaz (AGT) enziminde defekt vardır. Bu enzimin kofaktörü olan piridoksin tedavide fayda sağlar. Ancak Piridoksinin tip 2 hiperoksalüri için kanıtlanmış bir etkinliği yoktur. Magnezyum oksit, nötral fosfat da hiperoksalürde kullanılan diğer tedavi seçenekleridir [9, 106].

2.7.3.4. Hiperürikozüri Tedavisi

Ürik asit taşları pH<5.5 olduğunda kristalize olmaya başlar. Bu nedenle koruyucu tedavi de idrar pH>6.5 olacak şekilde alkalileştirilmeli ve bol hidrasyon yapılmalıdır. Bu sayede ürik asit çökmesi önlenmiş olur. Potasyum sitrat, sodyum sitrat, sodyum bikarbonat ve asetazolamid alkali idrar için kullanılır. Pürin içeren gıdalar diyetle sınırlandırılmalıdır. Sodyumun diyetle kısıtlanması da ürik asit ve kalsiyum atılımını azaltarak tekrarlayan taş oluşumu riskini azaltmaktadır. Yüksek fruktoz içeren besinler, ürik asit atılımını azaltan ilaçlar (asetil salisilik asit, tiazidler) kullanılmamalıdır. Pürin metabolizmasına etkili, ürik asit üretimini azaltan allopurinol günlük toplam 4-10 mg/kg/gün bölümüş dozlarında kullanılabilir [107, 108].

2.7.3.5. Sistinüri Tedavisi

Sistin taşları asidik idrarda kristalleştiği için, idrar pH 7'nin üstünde tutulmalıdır. Sıvı alımını artırmak da yine kristallenmenin önüne geçer. Potasyum sitrat ve sodyum bikarbonat idrar alkalinizasyonu için kullanılabilir. Tiopronin ve D-penisilamin gibi ilaçlar da kullanılabilir. Bu ilaçlar, sistinin

yapısındaki disülfid bağlarını kırarak ortaya çıkan sisteinle bağlanırlar. Oluşturdukları bu bileşen idrarda daha iyi çözünür [109]. D-penisillamin günlük toplam 20- 40 mg/kg/gün 4 dozda, tiopronin günlük 15-50 mg/kg/gün 3 dozda kullanılabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olan kaptopril de tedavide kullanılabilir. Kaptopril 0,1- 0,5 mg/kg/doz, günde 2 veya 3 doz olacak şekilde verilebilir. Kaptoprilin hipotansiyon yan etkisine dikkat edilmelidir. Sistin taşları ESWL'ye karşı dirençlidir. Bu sebeple diğer girişimsel yöntemler uygulanmalıdır [110] .

2.7.3.6. Hipositratüri Tedavisi

Tedavide amaç üriner sitrat düzeyini artırmaktır. Bu amaçla tedavide Potasyum sitrat günlük 2-3 mEq/kg bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Ayrıca plazma alkalinizasyonu yöntemi ile sitrat atılımını artırmak için potasyum bikarbonat kullanılabilir. Portakal ve limon suyu da tedavide faydalı görülmüştür. Ayrıca renal tübüler asidoz, kronik ishal, intestinal malabsorpsiyon gibi durumlarda da hipositratüri geliştiğinden altta yatan bu durumun tedavi edilmesi de şarttır [111, 112].

2.7.3.7. Enfeksiyon Taşlarının Tedavisi

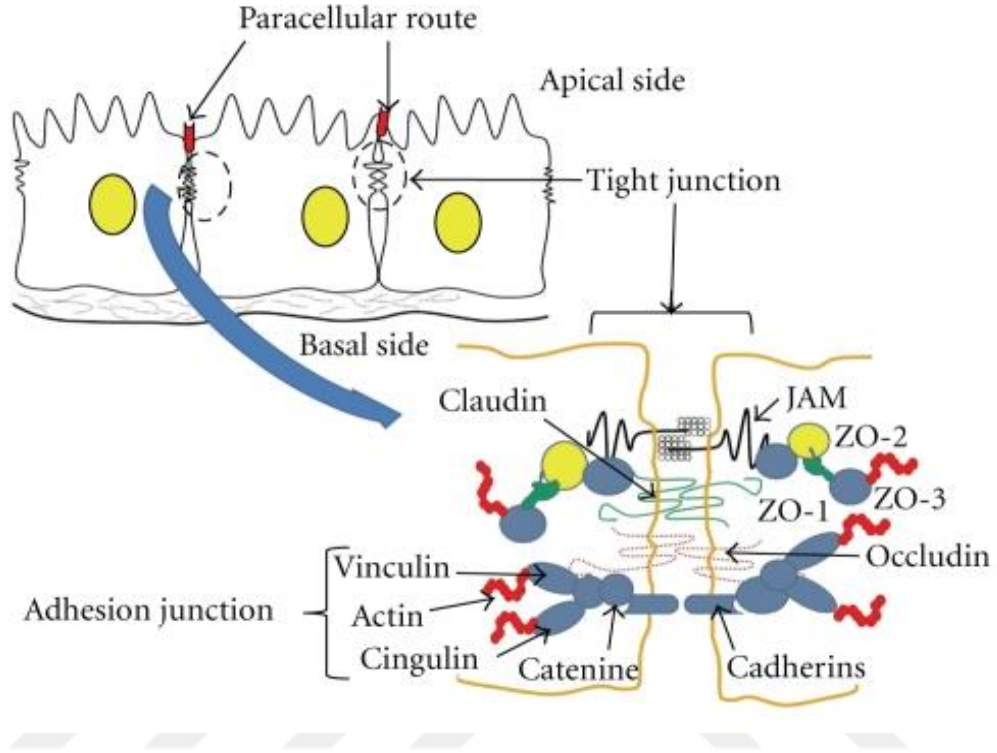
Enfeksiyöz taşı bulunan hastalarda idrar alkalinizasyonunun engellenmesi ve enfekte taşın çıkarılması gereklidir. Üriner enfeksiyonların önlenmesi enfeksiyöz üriner taşların tekrarlamasını önlemek için şarttır. Bu nedenle antibiyotik profilaksisi seçilen vakalarda kullanılabilir [113].

2.8. Claudin Proteinleri

2.8.1. Claudin Proteininin Yapısı ve Genetiği

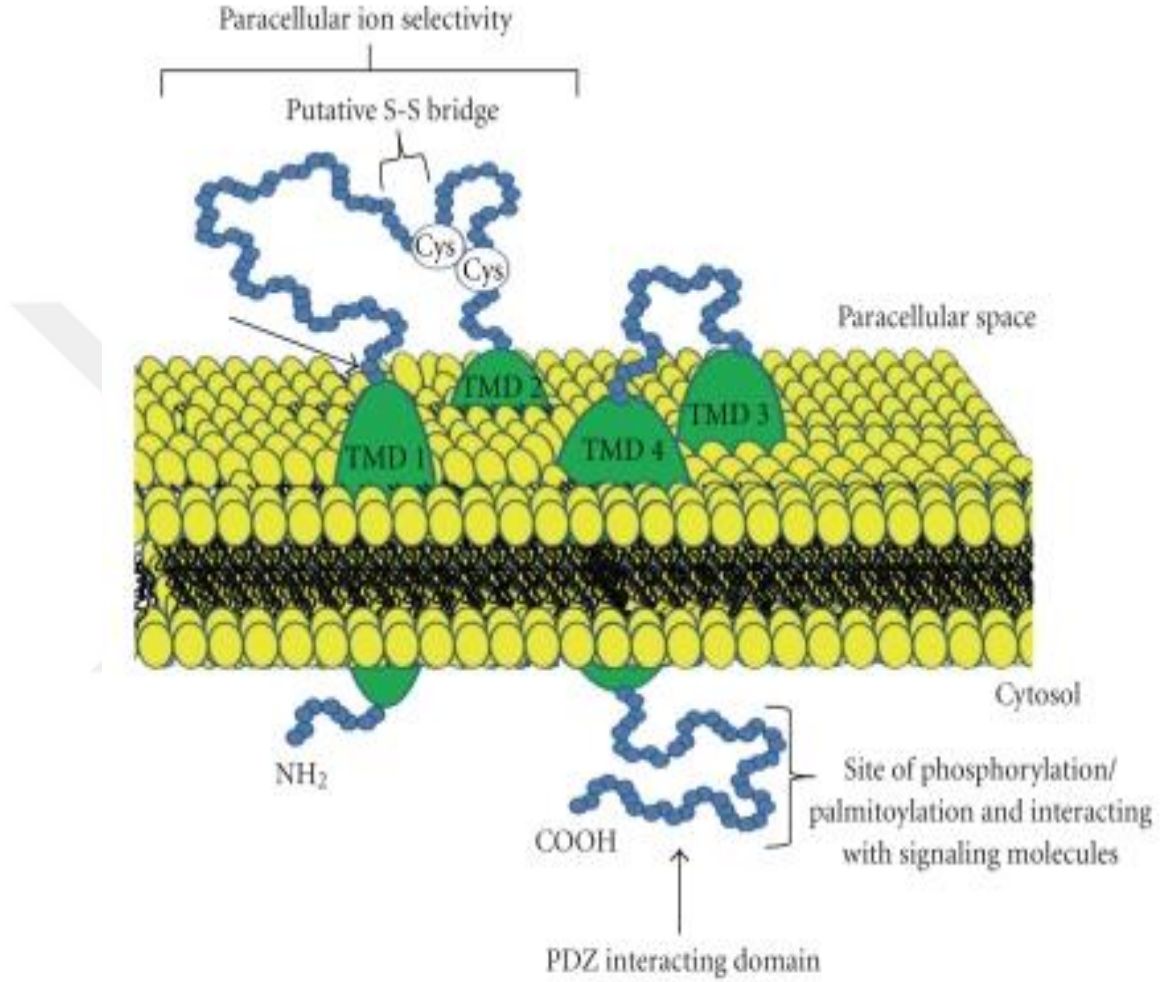
İlk defa 1998 yılında Japon araştırmacılar Mikro Furuse, Shoichiro Tsukita ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Claudinler, epitel hücrelerinde paraselüler yolda hem por hem de bariyer olarak işlev gören sıkı bağlantı (tight junction) proteinleridir. Sıkı bağlantı yapılarının komşu hücreye temas ettiği bölümlerde bulunurlar ve sıkı bağlantı yapılarının esas bileşeni olduğu düşünülmektedir.

Şekil 1. Sıkı Bağlantı Yapısının Temsili Gösterimi [114]



Claudinler multigenik bir ailedir ve ağırlıkları ortalama 20-27 kilodaltondur. Sitogenetik konumu 3q28'dir. Claudin proteinleri kısa bir hücre içi N-terminali, iki ekstraselüler loop ve uzun bir C-terminal kuyruğu ile dört transmembran sarmal bölüme sahiptir. Claudin proteinleri arasında en fazla dizi ve boyut heterojenliğini gösteren bölge karboksi-terminal kuyruğudur [3, 115]. Bu kuyruğun, hücre dışı seçiciliğe katkıda bulunduğunu düşünülür. Claudinlerin sıkı bağlantıyla ilişkili Zonula occludens-1 (ZO-1) , ZO-2 ve ZO-3 proteinleri PDZ bağlayıcı motif içerirler. Bu PDZ bağlayan motifler sayede MAGUK, MUPP1 ve PATJ proteinleri ile doğrudan etkileşime girerler. Claudinlerin ZO-1 gibi sitoplazmik yapı proteinleri ile etkileşimleri, onları aktin hücre iskeletine dolaylı olarak bağlar ve bu sıkı bağlantıda stabilize eder [116].

Şekil 2: Claudin Proteininin Yapısının Şematik Gösterimi [114]



Şekil 2’de Claudinlerin iki adet hücre dışı halkaları, dört adet trans membran domainleri (TMD), n-terminal kuyruğu ve c-terminal kuyruğu görülmektedir.

Memelilerde toplam 24 claudin geni bulunmuştur. İnsan ve şempanze genomlarında 23 CLDN geni mevcuttur (CLDN-13 yoktur). Bazı veriler claudin multigen ailesinin erken gen duplikasyonları yoluyla genişlediğini ve geliştiğini öne sürmesine rağmen, claudin evriminin kesin mekanizmaları bilinmemektedir [117].

2.8.2. Claudin ailesi üyeleri

Claudinlerin bilinen 24 üyesi bulunmaktadır. Birçok farklı dokuda çeşitli alt tipleri görülmüştür. Bazı claudin genlerinin mutasyonu, nedensel olarak mekanizma tam açıklanamasa da bazı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Claudin-1 eksikliği olan farelerin, transdermal su kaybından kaynaklanan dehidratasyonun bir sonucu olarak doğumdan hemen sonra öldüğü gösterilmiştir. Claudin-11 eksikliği ve claudin-14 geninin homozigot mutasyonu durumlarında farelerde işitme kaybı olduğu gösterilmiştir [110] [111] [119, 120]. Yine bir fare modelinde Schwann hücrelerinden sıkı bağlantılarında bulunan claudin-19'un eksikliğine bağlı periferik miyelinli lifler boyunca anormal sinir iletimine yol açan davranışsal kusurlar görülmüştür [121]. Claudin-1 genindeki mutasyonlar, ciltte ilerleyici pullanma ve iktiyozlu neonatal sklerozan kolanjit olarak bilinen safra kanallarının tıkanmasıyla sonuçlanmıştır [122]. Ayrıca claudin-3 ve claudin-4'ün bağırsakta *Clostridium perfringens* enterotoksini için yüzey reseptörleri olduğu bilinirken claudin-1, claudin-6 ve claudin-9'un da Hepatit C virüsü (HCV) girişi için reseptör görevi gördüğü bilinmektedir [123–125].

Bazı claudin proteininin bazı kanserlerde anormal şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Örneğin, CLDN-1 meme ve kolon kanserinde down regüle edilirken; CLDN-3 ve CLDN-4'ün ekspresyonunun over kanserinde yüksek oranda up regüle olduğu bulunmuştur. Gröne ve arkadaşları, kolorektal kanserlerde CLDN-1 ve CLDN-12'nin aşırı eksprese olduğunu; CLDN-8'in ise ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. CLDN-7'nin, kromofob renal hücreli kanserlerde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [126] [127] [128].

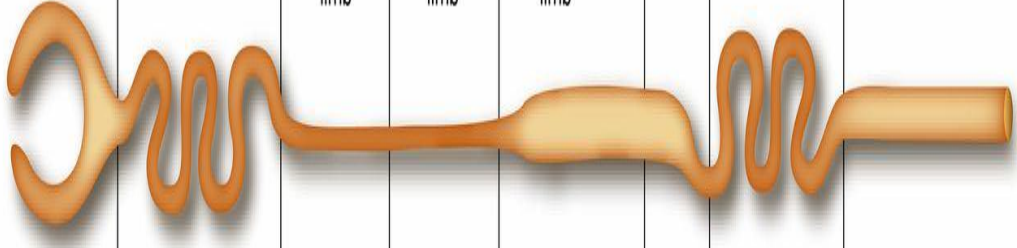
Claudin proteinleri geniş bir dizi benzerliği gösterir. Yüksek ortak dizi benzerliğine sahip olanlar klasik claudinler olarak isimlendirilir. Bu klasik tip

olarak isimlendirilen claudinler: CLDN 1-10, 14, 15, 17 ve 19' dur. Bunlar dışındaki claudinler klasik olmayan tipler olarak isimlendirilir. Bunlar da CLDN 11-13, 16, 18 ve 20-24'dür [129].

2.8.2. Claudin ve Böbrek İlişkisi

Çoğu claudin renal tübülde eksprese edilir. Her nefron segmentinin eksprese ettiği spesifik claudininin, o segmentin paraselüler seçici geçirgenlik özelliklerini belirlediği düşünülmektedir [3].

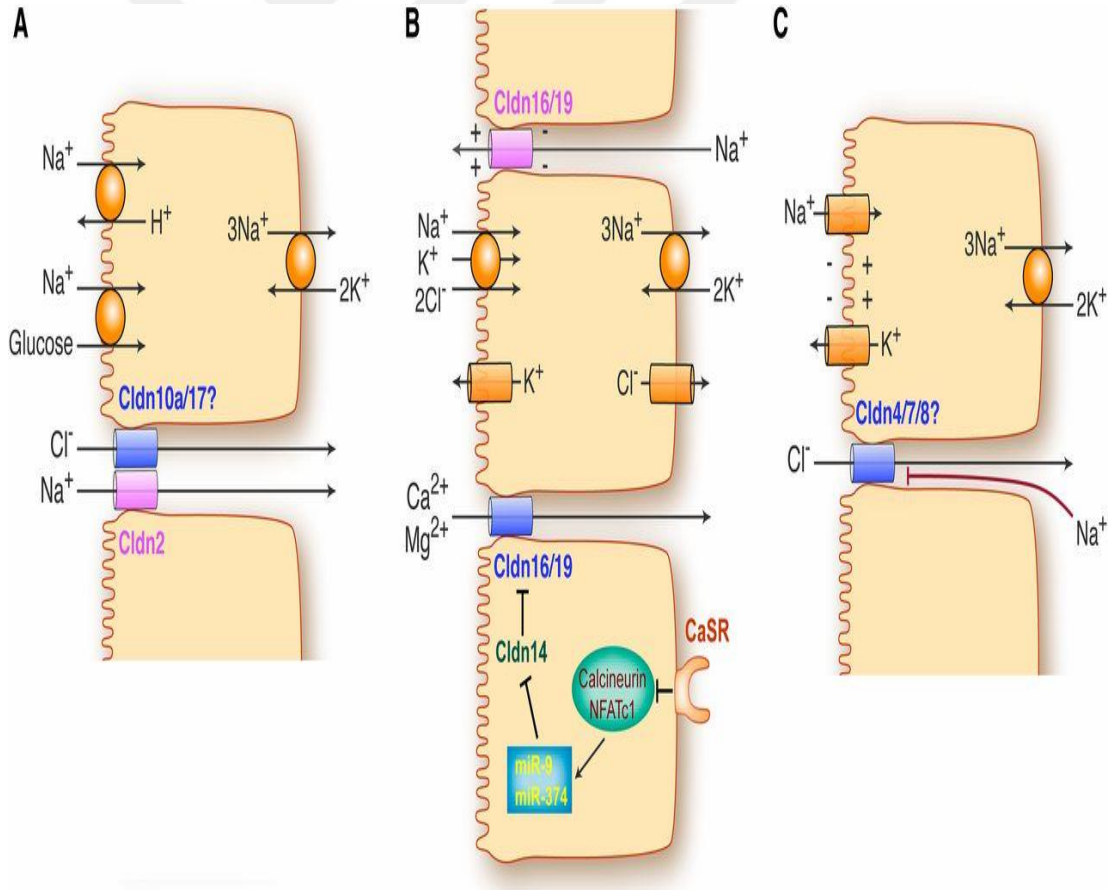
Şekil 3: Claudinlerin Böbrekteki Yerleşimi [3]

Bowman's capsule	Proximal tubule	Thin descending limb	Thin ascending limb	Thick ascending limb	Macula densa	Distal tubule	Collecting duct
							
Barrier to glomerular filtrate	Bulk reabsorption of Na, Cl, HCO ₃ ⁻ , glucose & water	Generation of medullary interstitial concentrating gradient		NaCl reabsorption, paracellular Ca & Mg reabsorption	Signaling TGF and renin secretion	Electroneutral NaCl reabsorption, transcellular Ca & Mg reabsorption	Electrogenic Na ⁺ reabsorption, K ⁺ & H ⁺ secretion; AVP-dependent water reabsorption
CLDN1							
	CLDN2						
			CLDN3				
			CLDN4				CLDN4
		CLDN7				CLDN7	
		CLDN8				CLDN8	
	CLDN10						
				CLDN14			
			CLDN16				
				CLDN18			
			CLDN19				
							CLDN18

Claudin-1 Bowman kapsülünde; Claudin-2 proksimal tübülde; Claudin-3 çıkan ince koldan toplayıcı tübüllere kadar olan bölümde; Claudin-4 proksimal ve toplayıcı tübüllerde; Claudin-7 ve Claudin-8 çoğunlukla distal tübül ve toplayıcı kanallarda; Claudin-16 ve Claudin-19 ise çıkan ince kol ve kalın kolda bulunur.

Proksimal tübülde etkili olanlar tuzun ve suyun reabsorbsiyonunda rol oynarlar. Çıkan kalın kolda etkili olan claudinler kalsiyum ve magnezyumun reabsorbsiyonu için önemlidir ve kalsiyum algılayıcı reseptör tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Distal nefrondaki claudinler sodyum geri emilimini, potasyum sekresyonunu kolaylaştırmak için katyon bariyerlerinin ve klorür gözeneklerinin oluşmasını sağlar.

Şekil 4: Claudinlerin Renal Tübüllerdeki Fizyolojik Görevleri [3]



Şekil 4-A: Proksimal tübülü göstermekte. Buradaki Na-H değişimi, Na-glikoz gibi organik çözünen maddelerle birleşimi yüksek bir luminal Cl konsantrasyonu ve negatif transepitelyal voltaj üretir. Buna müteakip lümen-pozitif voltaj, CLDN-2 aracılığıyla Na reabsorbsiyonunu sağlar.

Şekil 4-B: Çıkan kalın kolu göstermekte. Burada Na-K-2Cl taşıyıcısı ve apikal potasyum kanalı yoluyla oluşan transselüler Na reabsorbsiyonu bir lümen pozitif voltaj üretir. Bu voltaj, Claudin-16 ve Claudin-19 tarafından oluşturulduğu varsayılan sodyum seçici parasellüler porlarla daha da artar ve kalsiyum ile magnezyumun paraselüler geçişini sağlar. Kalsiyum sensing reseptör (CaSR); kalsinörin, mikro-RNA'lar ve claudin-14'ü içeren bir kaskad tarafından paraselüler taşımayı düzenler [3].

Şekil 4-C: Toplayıcı Tübülleri göstermekte. Na, bir apikal Na kanalı yoluyla elektrojenik olarak yeniden emilir. Claudin-4, claudin-7 ve/veya claudin-8 tarafından oluşturulan paraselüler yol, reabsorbe edilen Na'nın geri akışını önlemek için bir bariyer görevi görür.

Hou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Claudin-16'nın öncelikle Na geçirgenliğini artırdığını, claudin-19'un ise Cl geçirgenliğini azalttığını gösterilmiştir [44].

Claudin-16, claudin-19'daki bilinen genetik mutasyonların, ailesel hipomagnezemik hiperkalsiürik nefrokalsinoza (FHHNC) neden olduğu kanıtlanmıştır. Klasik FHHNC, CLDN-16'daki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu otozomal resesif hastalık, renal Mg kaybı, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile karakterizedir. Mg replasman, tiyazid diüretikleri ile tedavi edilirler. FHHNC'de tedaviye karşın son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş görülür.

CLDN-19'daki mutasyonlar, maküler kolobomata, nistagmus ve miyopi gibi oküler anormalliklerle ilişkili daha ciddi bir FHHNC tablosuna neden olur [37]

CLDN-14 de artık hiperkalsiüri ve böbrek taşlarının patogeneğinde yer almıştır. Geniş çapta bir genom çalışmasında, CLDN-14 genindeki ortak bir eşanlamlı varyant olan rs219780 böbrek taşlarıyla ilişkilendirilmiştir [130].

Tüm bu çalışmaların ışığında claudinlerin, böbrek hastalıklarının patogeneğinde henüz keşfedilmemiş rollerinin de olması muhtemeldir [3].

2.8.3. Claudin-16 ve Mutasyonları

CLDN-16'da sadece FHHNC ile ilişkili 30'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır ve tümü hücre dışı halkalar veya transmembran alanlar içinde gösterilmiştir [131–136].

Praga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FHHNC'li ailelerin CLDN-16 mutasyonu olan 26 akrabasından 11'inde hipomagnezeminin eşlik etmediği izole hiperkalsiüri ve bunların da 4'ünde ÜSTH görülmüştür. Bu da izole hiperkalsiürinin klinik bir prezentasyon olarak claudin 16 ile bağlantılı olabileceğini düşünürmüştür [137].

Weber ve arkadaşlarının FHHNC'li ailelerde CLDN-16 ile ilgili yaptığı çalışmada, FHHNC kliniğini tam karşılamayan sadece hiperkalsiüri ve taş hastalığı kliniği olan aile üyeleri arasında heterozigot bir CLDN-16 mutasyonu gözlenmiştir. Bu nedenle heterozigot CLDN-16 mutasyonlarının hiperkalsiürik taş koşulların oluşmasında olası bir rolü olabileceği belirtilmiştir [138].

Müller ve ark.nın yaptığı çalışmada, CLDN-16'nın PDZ bağlama motifini etkileyen mutasyonların, çocukluk çağı hiperkalsiüri tablosu ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir [36].

III.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.05.2021 tarihinde onay almıştır. (Etik kurul karar no:20478486/816)

Hasta verilerinin kullanımı için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden 26.05.2021 tarihinde izin alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın ailesinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu aracılığıyla yazılı onay alındı.

Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklendi. (Proje no: 2021-079)

3.2. Araştırmanın Dizaynı

Araştırmamız, olgu kontrol tipi araştırma olarak dizayn edildi.

3.3. Araştırmanın Örneklem seçimi

Örnek büyüklüğü hesabı power analizi kullanılarak hesaplandı. Power %70 α :0.05, d(effect size) : 0.50 alındığında her bir grupta 50 kişi, toplam 100 kişi olarak hesaplandı.

Çalışma temmuz 2021 ile temmuz 2022 arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı sağlıklı 50 çocuk ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde primer hiperkalsürik üriner sistem taş hastalığı tanısı ile takip edilen 50 hasta arasında yürütüldü.

3.4. Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri

Hasta grubuna dahil olma kriterleri:

- 0-18 yaş aralığı

- İki farklı zamanda yapılan ultrasonografilerde de taş görülmesi veya taş düşürülebildiyse analizinde kalsiyum taşı olduğunun gösterilmesi
- İdiopatik hiperkalsiüri varlığı (sekonder hiperkalsiüri nedenlerinin hepsinin dışlandığı)

Hasta Gruptan Dışlanma Kriterleri:

- Hiperkalsiürinin olmaması ve/veya yapılabildiyse taş analizinde kalsiyum taşı görülmemesi
- Hiperkalsiüriye yol açan ilaç kullanımı (Topiramet, furosemid, steroid, asetazolamid, D vitamini intoksikasyonu)
- Sekonder hiperkalsiüri yapan kronik hastalıklar (cushing, sarkoidoz, hipofosfatemik rikets, metastatik kemik hastalığı, malignite, adrenal yetmezlik, primer hiperparatiroidizm, distal renal tübüler asidoz)
- Numunelerin uygun koşullarda saklanamaması

Kontrol Gruba Dahil Edilme Kriterleri

- 0-18 yaş
- ÜSTH öyküsü ve kliniği bulunmaması
- Yapılan üriner sistem usglerinde taş bulgusu görülmemesi
- Hiperkalsiüri olmaması
- Ailede ÜSTH öyküsü bulunmaması

Kontrol Grubundan Dışlanma Kriterleri

- Ailede ÜSTH öyküsü bulunması
- Hiperkalsiüri tespit edilmesi
- Yapılan USG'de taş şüphesi veya taşla uyumlu görünüm izlenmesi

3.5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Belirlenmesi

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin; tanı anındaki takvim yaşı, cinsiyetleri, boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, doğum öyküleri (doğum haftası, doğum şekli), yenidoğan döneminde hastane yatış

öykülerinin olup olmaması, antenatal ultrasonografide üriner bulguların olup olmaması, anne ve babada akrabalık, ailede ÜSTH öyküsü, ailede böbrek yetmezliği öyküsü, tanı öncesi semptomları, ilaç öyküsü, devit takviyesi alıyorsa miktarının ne kadar olduğu, idrar yolu enfeksiyon öyküsü olup olmaması, üriner anomali olup olmaması, medikal veya cerrahi tedavi alıp almadığı, taşın son durumu, komplikasyon ve rekürrens varlığı ebeveynlerle görüşülerek kaydedildi. Tuz, su, çay, kahve, gazlı içecek tüketip tüketmedikleri ailelere soruldu. Günlük tükettikleri tuz miktarını yemeklere ekstra tuz ilave edip etmediklerini sorarak gerçekleştirdik. Yemeklere ek tuz ilavesini fazla tuz alımı olarak kayıt altına aldık. Günlük su tüketim miktarını için ideal miktar Holiday Segar formülüne göre hesaplanıp ailelere kaç bardak içtikleri şeklinde sorulup mL'ye çevrilip kayıt altına alındı. Ultrasonografi ile üriner sistem ölçümleri, konjenital anomali varlıkları ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ile kontrol edildi. Antropometrik ölçümleri Türk çocuklarında tartı ve boy persantil eğrileri kullanılarak oluşturulan forma kaydedildi [139] (EK-1).

3.6. Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılanlardan; serum kalsiyum, potasyum, magnezyum, sodyum, ürikasit, üre, fosfor, kreatinin, BUN, alkalin fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 (OH) Vitamin D ve kan gazı tetkikleri alınarak biyokimya laboratuvarında çalıştırıldı. ÜSTH'nin Metabolik nedenleri için idrar örnekleme yapıldı. 24 saatlik idrar toplayamayan hastalarımız nedeni ile tam bir standardizasyon sağlayabilmek için alternatif yöntem olarak aynı gün için hasta tarafından hastanede verilen spot idrar tetkiki çalışıldı. Spot idrarda kalsiyum, okzalat, sitrat, ürik asid, sistin, magnezyum ve kreatinin düzeyleri belirlendi.

Hasta ve kontrol grubuna ait radyolojik veriler için üriner sistem ultrasonografisi kullanıldı. Hasta grupta üriner sistem taşlarını spontan düşürenlerin veya operasyonla taşı çıkarılanların taş örnekleri Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü'ne gönderilerek analiz sonuçları elde edildi. Veriler, sosyodemografik ve klinik bulguların yanına hastalara ait kişisel formlara işlendi (Ek-1). Genetik veriler için 1 cc kan numunesi EDTA hemogram

tüpüne alınarak -80 °C'de saklandı. Daha sonra bu numuneler genetik laboratuvarına soğuk zincir çantaları ile ivedilikle transport edildi

3.7. Biyokimyasal analiz

Biyokimya değerleri yaşa uygun referans aralıklarına göre değerlendirildi.

Tablo 9. Biyokimya Değerlerinin Yaşa Uygun Referans Aralıkları [140]

Serum Ca (mg/dl)	Yenidoğan		0-24 saat	9,0 - 10,6
			24-48 saat	7,0 - 12,0
			2-7 gün	9,0 - 10,9
	Çocuk			8,8 - 10,8
Serum Mg (mg/dl)	0-6 gün			1,2 - 2,6
	7-2 yaş			1,2 - 2,6
	2-14 yaş			1,5 - 2,3
Serum Fosfor (mg/dl)	0-5 gün			4,8 - 8,2
	1-3 yaş			3,8 - 6,5
	4-11 yaş			3,7 - 5,6
	12-15 yaş			2,9 - 5,4
	16-19 yaş			2,7 - 4,7
Serum Na (mEq/L)	Yenidoğan			133 – 146
	İnfant			134 – 144
	Çocuk			134 – 143
	Erişkin			135 – 145
Serum Potasyum (mEq/L)	0-1 hafta			3,2 - 5,5
	1 hafta- 1 ay			3,4 - 6,0
	1 ay - 6 ay			3,5 - 5,6
	6 ay-1 yaş			3,5 - 6,1
	> 1 yaş			3,3 - 4,6
	Erişkin			3,5 - 4,5
Serum Klor (mEq/ L)	Yenidoğan			97- 110
	Çocuk ve erişkin			98 – 106
Serum Ürikasit (mg/dl)	1 – 3 yaş			1,8 – 5
	4 – 6 yaş			2,2 - 4,7
	7 – 9 yaş			2,0 - 5,0
	10- 19 Yaş	Kız	10-11yaş	3,0 - 4,7
			12-15yaş	3,0 - 5,8
			16-19yaş	3,0 - 5,9
		Erkek	10-11yaş	2,3 - 5,4
			12-13yaş	2,7 - 6,7
			14-15yaş	2,4 - 7,8
			16-19yaş	4,0 - 8,6

Kan gazında 7,35-7,45 arası pH değeri normal; daha düşük pH değeri asidik; daha yüksek pH değeri ise bazik olarak değerlendirildi. Bikarbonat referans aralığı 22-26 mEq/L olarak kabul edildi.

25 (OH) Vitamin D düzeyi, 20 ng/ml altı değerlerde düşük; 20-100 ng/ml arasında normal; 100 ng/ml üzeri değerlerde ise yüksek olarak sınıflandırıldı.

Parathormon, 15 pg/ml'in altındaysa düşük; 15-65 pg/ml ise normal; 65 pg/ml'in üzerindeyse yüksek olarak kabul edildi.

GFR hesabı için Schwartz formülü kullanılmıştır. eGFR (ml/dk/1,73/m²) : $0,413 \times \text{boy (cm)} / \text{plazma Cr (mg/dl)}$.

Makroskopik hematüri, dışardan gözle bakılarak idrarda kanın görülmesi; mikroskopik hematüri ise ışık mikroskopunda 40' lık büyütmede her alanda 5'ten fazla eritrosit görülmesi olarak kabul edildi.

Piyüri ışık mikroskopundaki 40'lık sahada 5'ten fazla lökosit görülmesi olarak tanımlandı. Piyürisi veya İYE semptomları olan her hastadan idrar kültürü alındı. İdrar kültüründe üreme olması durumunda İYE tanısı koyuldu.

Proteinüri spot idrarda 2 yaş ve altındaki çocuklarda protein/kreatinin değerinin >0,5 ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda >0,2 olması olarak kabul edildi.

Spot idrar verileri hastanın yaşına göre belirlenen referans aralıklarına göre yorumlandı. En az iki farklı zamanda iki defa alınan idrar örnekleri ile değerlendirme yapıldı.

İdrarda kalsiyum atılımının normal aralığı 24 saatlik idrarda tüm yaş grupları için 4mg/kg/gün'ün altı olarak kabul edildi. Bunun üzerindeki değerler hiperkalsiüri olarak belirlendi. Spot idrardaki Ca/Cr oranını, 6 aydan küçüklerde 0.8 mg/mg'in altındaki değerler; 6-12 ay arasındakilerde 0.6 mg/mg'in altındaki değerler; 1-3 yaş arasında 0.53 mg/mg'in altındaki değerler; 3-5 yaş arasında 0.39 mg/mg'in altındaki değerler; 5-7 yaş arasında 0.28 mg/mg'in altındaki değerler; 7 yaş üzerinde ise 0.21 mg/mg'in altındaki değerler normal kabul edildi. Bu değerlerin üzeri hiperkalsiüri olarak belirlendi.

Hiperoksalüri için 24 saatlik idrarda oksalat atılımının $45\text{mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin üzerinde olması tanımı kullanıldı. Bunun altındaki oksalat değerleri normal olarak değerlendirildi. Spot idrardaki Oksalat/Cr oranı için normal aralıklar, 6 aydan küçük bebeklerde $0.28\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 6-24 ay arasındaki bireyler için $0.11\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 2-5 yaş arası $0.08\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 5-14 yaş arası $0.06\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 14 yaş üzeri ise $0.03\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altındaki değerler kabul edildi. Bu değerlerin üzerindeki idrar Oksalat/Cre değerleri hiperoksalüri kabul edildi.

Hipositratüri 24 saatlik idrarda, erkeklerde $365\text{ mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin; kadınlarda $310\text{ mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin altında sitrat atılımıdır. Spot idrarda Sitrat/Cr oranının, 0-5 yaş arasında $0.42\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altında; 5 yaş üzerindeyse $0.25\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altında olması olarak kabul edildi. Bu değerlerin üzerindeki değerler normal olarak değerlendirildi.

İdrarla ürik asit atılımı için normal aralıklar 24 saatlik idrarda $815\text{ mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin altı olarak kabul edildi. Spot idrarda Ürik asit/Cre oranı, 1 yaşından küçüklerde $2.2\text{mg}/\text{mg}$ 'in altı; 1-3 yaş arası $1.9\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 3-5 yaş arası $1.5\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 5-10 yaş arası $0.9\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altı; 10 yaş üzeri ise $0.6\text{mg}/\text{mg}$ 'in altı normal olarak kabul edildi. Bu değerlerin üzerindeki değerler hiperürikozüri olarak değerlendirildi.

Sistinüri 24 saat toplanan idrarda, 10 yaş altında $13\text{ mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin üzeri; 10 yaş üzerinde ise $48\text{ mg}/1.73/\text{m}^2$ 'nin üzerindeki değerler kabul edildi. Spot idrarda sistinüri için Sistin/Cre oranı, yenidoğanda $0.18\text{ mg}/\text{mg}$ 'nin üzeri; 1-6 ay arası infantlarda $0.11\text{ mg}/\text{mg}$ 'nin üzeri; 6 aydan büyük çocuklarda $0.038\text{ mg}/\text{mg}$ 'nin üzeri olarak kabul edildi. Bu değerlerin altındaki sistin atılımı normal olarak değerlendirildi.

Hipomagnezüri tanımı için 24 saatlik idrarda $0.8\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ 'ün altında magnezyum atılımı kabul edildi. spot idrardaki hipomagnezüri tanımı için Mg/Cr oranı $0.13\text{ mg}/\text{mg}$ 'in altında olması durumu kabul edildi.

İdrar dansitesi <1017 ise hipostenüri, $1010-1020$ ise izostenüri, >1020 ise hiperstenüri olarak gruplandırıldı.

İdrar pH >8 ise bazik idrar; <5.5 ise asidik idrar; 5-8 arası ise normal idrar pH'sı olarak kabul edildi.

3.8. Görüntüleme analizi

Üriner sistem ultrasonografisi tüm hasta ve kontrol gruplarında uygulandı. Hastalarda taşın boyutu, taşın yerleşimi, taşın üriner sistemdeki yönü, taşın adeti, usgde veya btde yapısal anomali olup olmadığı şeklinde gruplandırıldı.

3.9. Genetik analiz

3.9.1.DNA İzolasyonu

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 1ml periferik kandan 200µl alınarak genomik DNA elde edildi. Bu yöntem için Invitrogen Purelink Genomic Blood DNA Purification DNA izolasyon mini kiti kullanıldı. DNA eldesi işlemleri kit prospektüsüne göre yapıldı. Genomik DNA eldesinin aşamalarında kullanılan solüsyonların amaçları şu şekildedir: Hücre lizis solüsyonu ile hücre zarının uzaklaştırılıp hücre içeriklerinin açığa çıkmasını, proteinaz K ile tüm hücresel ve nükleer histon proteinlerin ve RNA'nın uzaklaştırılmasını sağlar. Alkolle DNA'nın membranda presipitasyon basamağı ile yıkaması gerçekleştirilir. Membrana bağlama basamakları sonucunda alkol, protein ve membran lipid kontaminasyonlarından uzaklaştırılmış halde en son uygulanan elüsyon basamağında DNA'nın saf olarak eldesi sağlanır. Elüsyon tampon çözeltisi ile membrana bağlı kalan nükleik asidin %85-100'ü elde edilir.

Invitrogen Purelink Genomic Blood DNA Purification (K1820-01) DNA izolasyon mini Kit prosedürü:

Hazırlama

- Su banyosu 550C'ye ayarlanır.
- Her hasta için 1,5 ml'lik ependorf, spin ve kolon tüpler hazırlanır.
- Etil alkol saf olması için yeni olarak hazırlanır. (%95>)

Prosedür

- Steril bir ependorf tüpüne 200µl donmuş ya da taze kan örneği konur.

- Üzerine 20 µl Proteinaz-K eklenir.
- 20 µl Rnase A ekleyin ve vortekslenir, oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilir.
- 200 µl Genomik/Lysis tamponundan eklenir ve homojen olana kadar vortekslenir.
- Protein sindirimini hızlandırmak için 550C'de 10 dk. su banyosunda inkübe edilir.
- 200 µl %96-100'lük etil alkol eklenir, 5 saniye kadar vortekslenir.
- Ependorftaki lizattan toplama tüplerine ~640 µl eklenir.
- 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edin. Kolonları atılır ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 500 µl Wash Buffer 1 ilave edilir.
- 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edin. Kolonları atılır ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 500 µl Wash Buffer 2 ilave edilir.
- 3 dakika maksimum hızda santrifüj edilir. Kolonları atın ve temiz tüpe yerleştirilir.
- 25-200 µl (ort. 100 µl) Elution Buffer eklenir, 1-2 dakika oda ısısında bekletilir.
- Maksimum hızda 1 dakika santrifüj edilir.
- Elde edilen DNA toplama tüpünde birikmiştir, burdan mikropipetle ependorfa aktarılarak +4C0'de ya da -200C"de saklanılarak, gerekirse dilüe edilerek kullanılır.

3.9.2. DNA'nın kontrolü

2 µl (100 ng) DNA çözeltisi %1'lik agaroz jelde elektroforez işlemine tabi tutuldu. DNA saflığının ölçülmesi için, NanoDrop Spektrofotometre cihazında 260/280 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Kontrolü tamamlanan DNA molekülleri, DNA sekans analizine başlamak üzere +40C'de saklandı.

3.9.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

CLDN16 geni için her bir ekzona özgül olan oligonükleotid primerler ile PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi için toplamda 25 µl olacak şekilde; içerisinde; 1µl genomic DNA , Gene Amp Gold Buffer (15 mmol/l Tris-HCl, pH 8.0, 50 mmol/l KCl), 2.5 mmol MgCl₂ hazırlandı her birinden 50 µmol/l dGTP, dATP, dTTP ve dCTP, 5 pmol forward ve reverse primer ve 1.0U Ampli Taq Gold polimeraz eklendi.

PCR reaksiyonu 1 ul (100 ng) genomik DNA, Enhancer Buffer (20 mM Tris (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂) 2.5 uL, d NTP mix karışımı 0.5 uL (0.2 mM), forward primer 1 uL (10 pmol/ul), reverse primer 1 ul (10 pmol/ul) (Invitrogen) , 1.0 U PlatinumTaq DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA), deiyonize su ile 25 uL total volüme tamamlanmıştır.

MyGene Gradient Thermal Cyclor cihazında gradient programında PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

3.9.4. DNA Dizileme

PCR'ı başarılı olan hastaların ürünleri ABI 3130XL Genetic Analyser otomatik DNA dizileme cihazına konuldu ve piklere göre nükleotid dizileri okundu.

Otomatik DNA dizi analiz cihazları basit olarak, sabit bilgisayarda yüklü programlar ile bu programların yönettiği elektroforez sistemini içerir. Elektroforetik ünitelerde bulunan lazer ışık kaynağı ile monokromatik bir ışık oluşturulur. Söz konusu DNA' nın bulunduğu jelmatriks bu monokromatik ışık ile taranır. Elektroforez süresince DNA' ya bağlanan floresan boya ışık ile taranan bölgeye geldiğinde uyarılır. Uyarılan boya kendi için karakteristik olan dalga boyunda ışığı geri yansıtır. Yansıyan bu ışık demeti bir detektör tarafından kaydedilir. Kaydedilen veriler bilgisayar programları ile

değerlendirilir ve sonuçlar grafiksel olarak bilgisayar ekranına aktararak değerlendirilir.

DNA dizileme sonucunda nükleotid değişimleri, National Institute of Health'in web sayfasındaki (www.ncbi.nih.gov) genbank ve protein database referans dizileri ile karşılaştırılmıştır.

3.10. İstatistik

Elde edilen tüm sonuçların ortalama değerleri, standart sapmaları ve standart hata değerleri rapor edildi. IBM SPSS 23.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Gruplar arasındaki ilişkiler Kolmogrov Smirnov normal dağılım testi, Mann-Whitney U testi, Ki-Kare testi ve Independent Samples t testi metotları kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma, 0-18 yaş aralığında hiperkalsiürik üriner sistem taş hastalığı tanısı olan 50 kişilik hasta grubu ve sağlıklı 50 kişilik kontrol grubu ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler tablo 10'da gösterilmiştir.

Hasta grubunun tanı yaş ortalaması $89,82 \pm 57,35$ ay; kontrol grubunun ise $88,28 \pm 41,15$ ay olarak görüldü. Hasta grubundakilerden 21'i (%42) kadın, 29'u (%58) erkek iken; kontrol grubundakilerin 24'ü (%48) kadın, 26'sı (%52) erkek olarak saptandı. Hasta grubunun vücut ağırlığı ortalaması $28,82 \pm 19,95$ kg, hasta grubunun $22,98 \pm 10,53$ kg idi. Hasta grubunun boy ortalaması $119,42 \pm 31,43$ cm, kontrol grubunun ise $111,54 \pm 23,83$ cm idi. Vücut kitle indeksi hasta grubunda ortalama $18,36 \pm 4,26$ iken; kontrol grubunda $17,31 \pm 1,10$ olarak görüldü.

Hasta grubunun vücut ağırlığı persentil ortalaması $52,70 \pm 24,36$, kontrol grubunun ise $45,26 \pm 12,46$ olarak görüldü. Ortalama boy persentili hasta grupta $49,60 \pm 26,72$; kontrol grubunda $46,42 \pm 11,24$ idi. Vücut kitle indeksi persentili ise hasta grupta $53,52 \pm 28,86$ iken, kontrol grubunda $46,46 \pm 13,30$ idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı persentili, boy persentili ve vücut kitle indeksi persentil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

		Hasta Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	P
Yaş (ay)	Ortalama ± ss	89,82 ± 57,35	88,28 ± 41,15	0,87*
Cinsiyet	Kadın (n (%))	21 (%42)	24 (%48)	0,54**
	Erkek (n (%))	29 (%58)	26 (%52)	
Ağırlık (kg)	Ortalama ± ss	28,82 ± 19,95	22,98 ± 10,53	0,71***
Ağırlık (p)	Ortalama ± ss	52,70 ± 24,36	45,26 ± 12,46	0,58*
Boy (cm)	Ortalama ± ss	119,42 ± 31,43	111,54 ± 23,83	0,16*
Boy (p)	Ortalama ± ss	49,60 ± 26,72	46,42 ± 11,24	0,40*
VKI	Ortalama ± ss	18,36 ± 4,26	17,31 ± 1,10	0,94***
VKI (p)	Ortalama ± ss	53,52 ± 28,86	46,46 ± 13,30	0,11*

*:Bağımsız Örneklem T Testi, **: Ki-Kare Testi, ***:Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hasta grubunun 4’ü (%8) preterm, 46’sı (%92) term; kontrol grubunun 2’si (%4) preterm; 48’i (%96) term doğum öyküsüne sahipti. Yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü hasta grubundan 12 kişide (%24); kontrol grubundan ise 2 kişide (%4) görüldü. Anne ve baba arasında akrabalık varlığı hasta grubunda 8 kişide (%16); kontrol grubunda sadece 1 kişide (%2) görüldü. Ailede taş hastalığı varlığı hasta grubunun 35’inde (%70) görülürken kontrol grubunda ise kimsede yoktu (%0). Hasta ve Kontrol grubu arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü varlığı, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, ailede taş hastalığı varlığı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş, Soygeçmiş Özellikleri

	Hasta Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	P
Doğum haftası Preterm Term	4(%8) 46(%92)	2(%4) 48(%96)	0,68*
Yenidoğan dönemi hastane yatışı Var Yok	12(%24) 38(%76)	2(%4) 48(%96)	0,04*
Anne ve baba arasında akrabalık Var Yok	8(%16) 42(%84)	1(%2) 49(%98)	0,031*
Ailede taş hastalığı Var Yok	35(%70) 15(%30)	0(%0) 50(%100)	<0,01*

*:Ki-Kare Testi

Hasta ve Kontrol grubunun diyet özellikleri tablo 12’de gösterilmiştir. Diyetle fazla tuz tüketimini sorgulamak için yemeklere ek tuz ilave edilip edilmediği ve ilave tuz içeren paketlenmiş gıda kullanılıp kullanılmadığı soruldu. Hasta grubunun 23’ü (%46) ek tuz tüketirken, 27’si (%54) ek tuz tüketmiyordu. Kontrol grubunun 27’sinin (%54) ek tuz tükettiği görülürken, 23’ü (%46) ek tuz tüketmiyordu. Tuz tüketimi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p>0,05$).

Hastaların günlük içtiği su miktarı hasta ve kontrol gruplarında ailelere soruldu. Bu miktarın, vücut ağırlıkları baz alınarak hesaplanan Holiday Segar formülüne göre yeterli olup olmadığı çalışmaya kaydedildi. Hasta grubunun 8’i (%16) vücut ağırlığına göre az miktarda su tüketirken, 42’si (%84) yeterli miktarda su tüketiyordu. Kontrol grubunun 21’i (%42) az su tükettiği görülürken, 29’u (%58) yeterli su tüketiyordu. Su alım miktarları hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,04$).

Çay tüketimi hasta grupta 8 kişide (%16) mevcutken 42 kişide (%84) görülmedi. kontrol grubunda ise 12 kişi (%24) çay tüketirken 38 kişi (%76) çay tüketmiyordu. Kahve tüketimi hasta grubun 2’sinde (%4) mevcutken 48’inde (%96) yoktu. Kontrol grubunda 7 kişi (%14) kahve tüketirken, 43 kişi (%86)

kahve tüketmiyordu. Çay, kahve tüketimi açısından hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Gazlı içecek tüketimi hasta grubunun 13'ünde (%26) varken 37'sinde(%74) yoktu. Kontrol grubunun ise 29'u (%58) gazlı içecek tüketirken 21'i (%42) tüketmiyordu. Gazlı içecek tüketiminde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görüldü (p:0,01).

Takviye vitamin D kullanımı hasta grubunun 13'ünde (%26) mevcutken, 37'sinde (%74) yoktu. Kontrol grubunun 17'si (%34) vitamin D takviye kullanırken, 33'ü (%66) vitamin D kullanmıyordu. Çalışmada günlük 1000 U üzeri vitamin D kullanan üç kişinin hepsi kontrol grubundaydı. Sotoss tedavisi yapılan tek kişi de kontrol grubundaydı. Her iki grup arasında vitamin D kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Taşa neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanımı, hasta ve kontrol grubunda yoktu.

Tablo.12 Hasta ve Kontrol Grubunun Diyet Özellikleri

	Hasta Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	P
Yemeklerde Ek Tuz / Tuz İçeren Paketli Gıda Tüketimi			
Evet	23 (%46)	27 (%54)	0,42*
Hayır	27 (%54)	23 (%46)	
Yaşa Göre Yeterli Su Alımı			
Az miktar	8 (%16)	21 (%42)	0,04*
Yeterli miktar	42 (%84)	29 (%58)	
Çay Tüketimi			
Evet	8 (%16)	12 (%24)	0,31*
Hayır	42(%84)	38 (%76)	
Kahve Tüketimi			
Evet	2 (%4)	7 (%14)	0,16*
Hayır	48(%96)	43(%86)	
Gazlı içecek Tüketimi			
Evet	13 (%26)	29 (%58)	0,01*
Hayır	37 (%74)	21 (%42)	
Devit Kullanımı			
Günlük <1000u	13 (%26)	13 (%26)	0,23*
Günlük >1000u	-	3 (%6)	
Sotos tedavisi	-	1 (%2)	
Hayır	37 (%74)	33 (%66)	

*:Ki-Kare Testi

Hasta grubunda eşlik eden üriner anomaliler tablo 13’de gösterildi. En sık görülen üriner anomali 16 kişide (%32) görülen hidronefrozdu. Daha sonra 2 kişide (%4) UPD, 1 kişide (%2) üretral darlık, 1 kişide (%2) nörojen mesane, 1 kişide (%2) çift toplayıcı sistem, 1 kişide (%2) ektopik böbrek, 1 kişide (%2) de UPD ve VUR birlikteliği görüldü.

Tablo 13. Hasta grubunda eşlik eden ek üriner anomalilerin sıklığı

Üriner Defekt	Hasta Sayısı (n=50)
Hidronefroz	16 (%32)
UPD	2 (%4)
Üretral Darlık	1 (%2)
Nörojen Mesane	1 (%2)
Çift Toplayıcı Sistem	1 (%2)
Ektopik Böbrek	1 (%2)
UVD	0 (%0)
VUR	0 (%0)
At Nalı Böbrek	0 (%0)
Polikistik Böbrek	0 (%0)
UPD ve VUR	1 (%2)

Hasta grubunda geçirilmiş İYE öyküsü Tablo14’de gösterilmiştir. Hastaların 14’ünde (%28) tekrarlayan İYE, 8’inde (%16) sistit, 4’ünde (%8) pyelonefrit görüldü. Hastaların 24’ünde (%48) İYE öyküsü yoktu.

Tablo 14. Hasta Grubunda Geçirilmiş İYE Öyküsü

Geçirilmiş İYE	Hasta Sayısı (n=50)
Tekrarlayan iye	14 (%28)
Sistit	8 (%16)
Pyelonefrit	4 (%8)
İye öyküsü olmayan	24 (%48)

Hasta grubunun 37'sinde (%74) klinik semptom görüldü. Hasta grubunda görülen semptomların sıklığı Tablo 15'de gösterilmiştir. Semptom sıklıklarına göre hasta grubunda en sık semptom, 17 kişide (%34) görülen karın ağrısı idi. Dizüri ve bulantı-kusma yakınması hasta grubunda 14'er kişide (%28), makroskobik hematüri ise 13 kişide (%26) görüldü. Huzursuzluk hastaların 12'sinde (%24), KVAH ve taş düşürme öyküsü hastaların 5'inde (%10) mevcuttu. Ateş yüksekliği 4 hastada (%8), idrarda kötü koku 2 hastada (%4), bezde kırmızı renk öyküsü 2 hastada (%4) ve anüri 1 hastada (%2) görüldü.

Tablo 15. Hasta Grubunda Görülen Semptom Sıklığı

Semptom	Hasta grubu (n=50)
Karın Ağrısı	17 (%34)
Dizüri	14 (%28)
Bulantı-Kusma	14(%28)
Makroskobik Hematüri	13(%26)
Huzursuzluk	12(%24)
KVAH	5(%10)
Taş düşürme	5(%10)
Ateş	4(%8)
İdrarda koku	2(%4)
Bezde kırmızı renk	2 (%4)
Anuri	1(%2)

Hasta ve kontrol grubunun idrar biyokimya değerleri tablo 16'da gösterilmiştir. İdrar dansitesi hasta grubunda ortalama $1014,1 \pm 9,5$, kontrol grubunda ortalama $1009,4 \pm 3,6$ olarak bulundu. İdrar pH ortalaması hasta grubunda $6,07 \pm 1$, kontrol grubunda $6,78 \pm 0,8$ idi. Spot idrar Ca/Cr ortalaması hasta grubunda $0,56 \pm 0,38$ mg/mg, kontrol grubunda $0,13 \pm 0,08$ mg/mg bulundu. Spot idrar ürikasit/Cr ortalaması hasta grubunda $0,98 \pm 0,53$ mg/mg, kontrol grubunda $0,50 \pm 0,19$ mg/mg idi. Spot idrar Mg/Cr ortalaması hasta grubunda $0,17 \pm 0,08$, kontrol grubunda $0,30 \pm 0,15$ mg/mg görüldü. Spot idrar Na/K oranı, hasta grubunda ortalama $1,62 \pm 1,35$; kontrol grubunda $0,81 \pm 0,52$ idi. Spot idrar oksalat/Cr'nin hasta grubunda ortalaması $0,11 \pm 0,08$ mg/mg iken kontrol grubundaki ortalaması $0,06 \pm 0,05$ idi. Hasta grubunda idrar sistin/Cr ortalaması $0,035 \pm 0,033$ mg/mg, kontrol grubu ortalaması $0,026 \pm$

0,025 mg/mg idi. İdrar sitrat/Cr'nin hasta grubunda ortalaması $0,42 \pm 0,16$ mg/mg iken kontrol grubunda $0,57 \pm 0,18$ idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında idrar dansite, idrar ph, Spot idrar kalsiyum/Cr, spot idrar ürik asit/Cr, spot idrar Mg/Cr, spot idrar oksalat/Cr, spot idrar Na/K, spot idrar sitrat/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Spot idrar sistin/Cr'nin hasta ve kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Biyokimya Değerleri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
İdrar Dansite	Ortalama $\pm$ SS	$1014,1 \pm 9,5$	$1009,4 \pm 3,6$	0,02*
İdrar PH	Ortalama $\pm$ SS	$6,07 \pm 1$	$6,78 \pm 0,8$	<0.01*
İdrar Ca/Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,56 \pm 0,38$	$0,13 \pm 0,08$	<0.01*
İdrar Ürikasit /Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,98 \pm 0,53$	$0,50 \pm 0,19$	<0.01*
İdrar Mg/Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,17 \pm 0,08$	$0,30 \pm 0,15$	<0.01**
İdrar Na/K	Ortalama $\pm$ SS	$1,62 \pm 1,35$	$0,81 \pm 0,52$	<0.01*
İdrar Oksalat/Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,11 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,05$	0.04**
İdrar Sistin/Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,035 \pm 0,033$	$0,026 \pm 0,025$	0,14*
İdrar Sitrat/Cr	Ortalama $\pm$ SS	$0,42 \pm 0,16$	$0,57 \pm 0,18$	<0.01*

*:Bağımsız Değişken T Testi, **:Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubu idrar biyokimya değerlerinin dağılımı Tablo 17'de gösterildi. İdrar dansitesi hasta grubunun 20'sinde (%40) <1010 iken, 15'inde (%30) 1010-1020 arasında, yine 15'inde (%30) >1020 olarak bulundu. Kontrol grubunun 23'ünde (%46) dansite <1010, 26'sında (%52) 1010-1020 aralığında, 1'inde (%2) >1020 olarak bulundu. İdrar pH'sı hasta grubunun 19'unda (%38) asidik, 29'unda (%58) normal aralıkta, 2'sinde (%4) bazik görüldü. Kontrol grubunun ise 2'sinde (% 4) asidik, 44'ünde (%88) normal, 4'ünde (%8) ise bazik pH görüldü. Hasta grubunun tamamı hiperkalsiürik hastalardan seçildiği için spot idrar Ca/Cr oranı hasta grubunun tamamında

(%100) yüksekti. Aynı şekilde kontrol grubuna dahil olma şartı olduğu için spot idrar Ca/Cr oranı kontrol grubunda hiçbir hastada (%0) yüksek değildi. Spot idrar Ürik asit/Cr oranı hasta grubunun 5'inde (% 10) yüksekti. Ürik asit atılımı sağlıklı grupta ise hiçbir hastada (%0) yüksek değildi. Spot idrar Mg/Cr oranının düşüklüğü yani hipomagnezürü hasta grubunun 8'sinde (%16) mevcutken, kontrol grubunun 2'sinde (%4) mevcuttu. Spot idrar Na/K oranı, hasta grubun 14'ünde (%28) yüksekken kontrol grubun 1'inde (%2) yüksekti. Spot idrar oksalat/Cr oranı hasta grubunda 5 hastada (%10) yüksekken, kontrol grubunda hiçbir hastada (%0) yüksek değildi. Spot idrar sistin/cr oranı kontrol grubunda yine hiçbir hastada (%0) yüksek değilken, hasta grubunda 1 hastada (%2) yüksekti. Spot idrarda hipositratürü hasta grubunun 3'ünde (%6) mevcutken, kontrol grubunun 1'inde (%2) görüldü.

Hiperkalsiürik ÜSTH tanılı hasta grubunda hiperkalsiüriye en sık eşlik eden ek metabolik bozukluk %28 oranında hipernatriüri olarak görüldü. Daha sonra sırasıyla %16 oranıyla hipomagnezürü, %10 hiperürükozüri, %6 hipositratürü görüldü. İdrarda hematüri varlığı hasta grubunda 20'sinde (%40) mevcutken, kontrol grubunda hiç yoktu (%0). Piyüri hasta grubunun 10'unda (%20) mevcutken, kontrol grubunda hiç yoktu (%0). Kristalüri hasta grubunun 12'sinde (%24) mevcutken, kontrol grubunda yine hiç görülmedi (%0). İdrar kültürlerinde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu üremeleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; hasta grubunun 5'inde (%10) E.Coli, 3'ünde (%6) Klebsiella, 2'sinde (%4) Proteus, 1'inde (%2) enterokok üremesi görüldü. Kontrol grubunda ise geçirilmiş İYE öyküsüne sahip sadece 1 hastada (%2) E.coli üremesi görüldü. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p:0,04$).

Hasta ve kontrol grubu arasında İdrar Dansitesi, İdrar pH, spot idrar Ca/Cr, spot idrar Mg/Cr, spot idrar Na/K değerlerinin dağılımları ve hematüri, piyüri, kristalüri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Spot idrarda ürik asit,oksalat,sistin,sitrat atılımları açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubu İdrar Biyokimya Değerlerinin Dağılımı

	Hasta Grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	P
İdrar Dansite <1010 1010-1020 >1020	20 (%40) 15 (%30) 15 (%30)	23 (%46) 26 (%52) 1 (%2)	<0,01*
İdrar PH Asidik (pH<5,5) Normal Bazik (pH>8)	19 (%38) 29 (%58) 2 (%4)	2 (%4) 44 (%88) 4 (%8)	<0,01*
İdrar Ca / Cr Referans Yüksek	0 (%0) 50 (%100)	50 (%0) 0 (%0)	<0,01*
İdrar Ürik asit / Cr Yüksek Referans	5 (%10) 45 (%90)	0 (%0) 50 (%100)	0,056*
İdrar Mg / Cr Düşük Referans	8 (%16) 42 (%84)	2 (%4) 48 (%96)	0,046*
İdrar Na/K Yüksek Referans	14 (%28) 36 (%72)	1 (%2) 49 (%98)	<0,01*
İdrar Oksalat/Cr Yüksek Referans	0 (%0) 50 (%100)	5 (%10) 45 (%90)	0,056*
İdrar Sistin / Cr Yüksek Referans	0 (%0) 50 (%100)	1 (%2) 49 (%98)	1,0*
İdrar Sitrat / Cr Düşük Referans	3 (%6) 47 (%94)	1 (%2) 49 (%98)	0,62*
Hematüri Var Yok	20 (%40) 30 (%60)	0 (%0) 50 (%100)	<0,01*
Piyüri Var Yok	10 (%20) 40 (%80)	0 (%0) 50 (%100)	0,01*
Kristalüri Var Yok	12 (%24) 38 (%76)	0 (%0) 50 (%100)	<0,01*
İdrar Kültüründe Üreme E.coli Klebsiella Proteus Enterokok Üreme yok	5 (%10) 3 (%6) 2 (%4) 1 (%2) 39(%78)	1 (%2) 0 0 0 49(%98)	0,04*

*:Ki-Kare Testi

Hasta ve kontrol grubunun serum biyokimya değerleri tablo 18’de gösterildi. Serum kreatinin ortalaması hasta grubunda $0,23 \pm 0,11$ mg/dl, kontrol grubunda $0,24 \pm 0,12$ mg/dl görüldü. 25-OH Vitamin D düzeyinin hasta grubunda ortalaması $23,5 \pm 13$ ng/ml iken kontrol grubunda 21 ± 8 ng/ml idi. PTH düzeyinin hasta grubunda ortalaması $36,3 \pm 31,8$ pg/ml iken kontrol grubunda $31,1 \pm 26,9$ pg/ml idi. ALP düzeyinin hasta grubundaki ortalaması $181,8 \pm 96,9$ U/L, kontrol grubundaki ortalaması $155,3 \pm 88,9$ U/L görüldü. Fosfor ortalaması hasta grubunda $5,4 \pm 0,7$ mg/dl iken, kontrol grubunda $5,6 \pm 0,8$ mg/dl idi. Hasta grubunda Ca ortalaması $9,9 \pm 0,5$ mg/dl, kontrol grubunda Ca ortalaması $0,13 \pm 0,08$ mg/dl saptandı. Mg düzeyinin hasta grubunda ortalaması $2,03 \pm 0,18$ mg/dl iken kontrol grubunda ortalaması $2,3 \pm 0,3$ mg/dl olarak bulundu. Ürik asit düzeyinin hasta grubunda ortalaması $3,5 \pm 0,9$ mg/dl, kontrol grubundaki ortalaması $3,6 \pm 0,8$ mg/dl idi.

BUN düzeyinin hasta grubunda ortalaması $9,7 \pm 4,5$ mg/dl iken, kontrol grubundaki ortalaması $10,8 \pm 6,9$ mg/dl olarak bulundu. Üre düzeyi hasta grubunda ortalama $20,5 \pm 9,7$ mg/dl, kontrol grubunda ortalama $18,2 \pm 6$ mg/dl olarak saptandı. Na düzeyi ortalaması hasta grubunda $138,6 \pm 2,4$ mE/l, kontrol grubunda $137,6 \pm 2,6$ mEq/l idi. K düzeyi ortalaması hasta grubunda $4,4 \pm 0,5$ mEq/L, kontrol grubunda $4,4 \pm 0,6$ mEq/l idi. Cl düzeyi ortalaması hasta grubunda $103,1 \pm 3,2$ mEq/L, kontrol grubunda $101,6 \pm 2,6$ idi.

Ca, Mg düzeylerinin hasta grubu ve kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,05$). Kreatinin, 25 (OH) Vitamin D, PTH, ALP, rik asit, BUN, re, Na, K, Cl, P düzeylerinin hasta grubu ve kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Biyokimya Değerleri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Kreatinin	Ortalama±SS	0,23 ± 0,11	0,24 ± 0,12	0,81*
25 (OH) Vit. D	Ortalama±SS	23,5 ± 13	21 ± 8	0,26**
PTH	Ortalama±SS	36,3 ± 31,8	31,1 ± 26,9	0,37**
ALP	Ortalama±SS	181,8 ± 96,9	155,3 ± 88,9	0,15*
Fosfor	Ortalama±SS	5,5 ± 0,7	5,6 ± 0,8	0,10*
Ca	Ortalama±SS	9,9 ± 0,5	9,2 ± 0,6	<0.01*
Mg	Ortalama±SS	2,03 ± 0,18	2,3 ± 0,3	<0.01*
Ürik asit	Ortalama±SS	3,5 ± 0,9	3,6 ± 0,8	0,64*
BUN	Ortalama±SS	9,7 ± 4,5	10,8 ± 6,9	0,37*
Üre	Ortalama±SS	20,5 ± 9,7	18,2 ± 6	0,08*
Na	Ortalama±SS	138,6 ± 2,4	137,6 ± 2,6	0,49*
K	Ortalama±SS	4,4 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,8*
Cl	Ortalama±SS	103,1 ± 3,2	101,6 ± 2,6	0,06*

*:Bağımsız Değişken T Testi, **:Mann-Whitney U Testi

Hasta grubunun taş lokasyonları tablo 19'da gösterildi. Taş lokasyonları, hastaların 30'unda (%60) kalikte, 6'sında (%12) kaliks ve üreterde birlikte, 4'ünde (%8) üreterde, 3'ünde (%6) parankimde, 3'ünde (%6) parankim ve kalikte birlikte, 2'sinde (%4) kaliks ve mesanede birlikte, 1'inde (%2) mesane ve/veya altında, 1'inde (%2) hem parankimde hem kalikte hem de üreterde görüldü.

Tablo 19. Hasta Grubundaki Taş Lokasyonları

Taş Lokasyonu	Hasta sayısı (n = 50)
Kaliks	30 (%60)
Kaliks ve üreter	6 (%12)
Üreter	4 (%8)
Parankim	3(%6)
Parankim ve kaliks	3(%6)
Kaliks ve mesane	2(%4)
Mesane ve/veya altı	1(%2)
Parankim ve kaliks ve üreter	1(%2)

Hastalarda taşın yönü tablo 20’de gösterildi. Taşlar, 20 kişide (%40) sağ üriner traktusta, 19 kişide (%38) bilateral üriner traktusta, 10 kişide (%20) sol üriner traktusta ve 1 kişide (%2) orta hatta görüldü.

Tablo 20. Hasta Grubundaki Taş Yönleri

Taş Yönü	Hasta sayısı (n=50)
Sol traktus	20 (%40)
Bilateral	19(%38)
Sağ traktus	10 (%20)
Orta hat	1(%2)

Hasta grubunda taşların 15’i (%30) tek, 35’i (%70) multipl idi (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta Grubundaki Taş Adetleri

Taş Adeti	Hasta sayısı (n=50)
Tek	15 (%30)
Multipl	35 (%70)

Hasta grubundaki taşların 9’u (%18) <3mm, 31’i (%62) 3-10 mm arasında, 10’u (%20) ise >10 mm olarak görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta Grubundaki Taş Boyutları

Taş boyutları	Hasta sayısı (n=50)
<3mm	9 (%18)
3 – 10mm	31 (%62)
>10 mm	10 (%20)

Hasta grubunda taş analizi yapılabilen hasta sayısı 12 idi. Taş analizi sonucu 8'inde (%67) Ca Oksalat Monohidrat ve Ca Oksalat Dihidrat taşları birlikte, 3'ünde (%25) Ca Oksalat Monohidrat (Whewellit) taşı, 1'inde (%8) Ca Oksalat Dihidrat (Weddelit) taşı görüldü (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta Grubundaki Taş Analizi Sonucu

	Taş Analizi Yapılabilen Hastalar (n=12)
Ca Oksalat Monohidrat (Whewellit)	3 (%25)
Ca Oksalat Dihidrat (Weddelit)	1 (%8)
Ca Oksalat Dihidrat ve Ca Oksalat Monohidrat	8 (%67)

Çalışmada hastaların 40'ına (%80) medikal tedavi, 9'una (%18) girişimsel tedavi, 4'üne (%8) ise cerrahi tedavi uygulandı (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta Grubundaki Tedavi Seçenekleri

	Hasta Sayısı (n=50)
Medikal Tedavi	40 (%80)
Girişimsel Tedavi	9 (%18)
Cerrahi Tedavi	4 (%8)

Medikal tedavi seçenekleri tablo 25'te gösterilmiştir. Medikal tedavi yapılan 40 hastanın 38'inde (%95) potasyum sitrat seçilirken, 2 tanesinde (%5) hidroklorotiyazid seçildi.

Tablo 25. Medikal Tedavi Seçenekleri

	Medikal Tedavi Gören Hasta Sayısı (n=40)
Potasyum sitrat	38 (%95)
Hidroklorotiyazid	2 (%5)

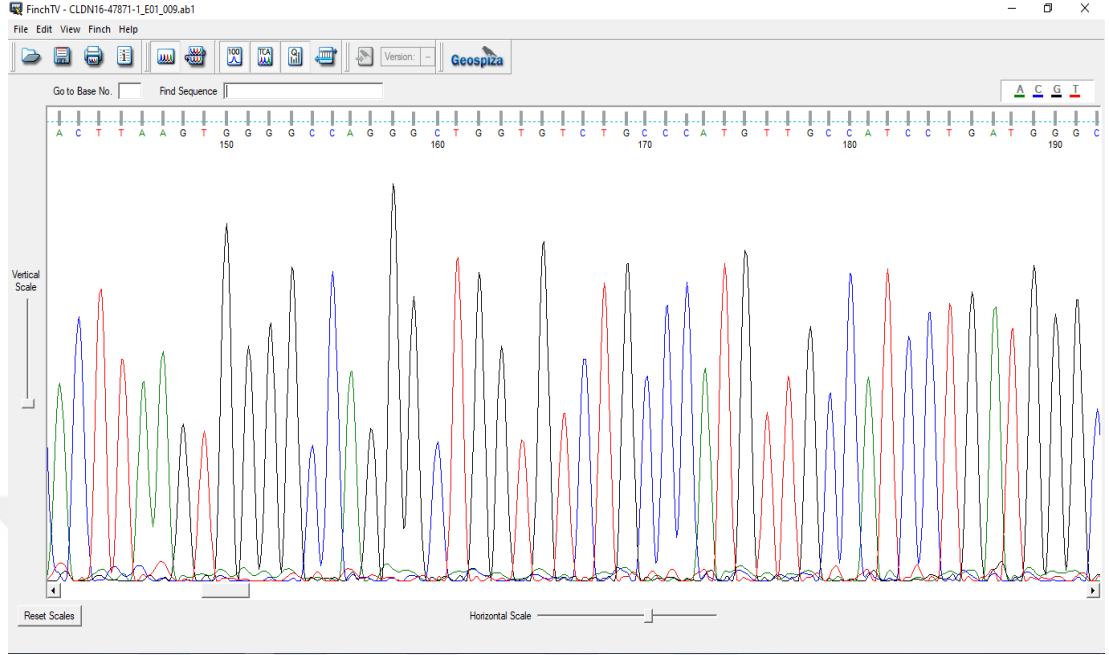
Tedavi sonrası hastaların 26'sında (%52) tam rezolüsyon olup hiç taş kalmadığı görülürken, 18'inde (%36) taş boyutlarının regrese olduğu, 6'sında (%12) ise taş boyutlarında regrese olmadan aynı boyutta rezidü kaldığı görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta Grubunda Tedavi Sonrası Yanıt

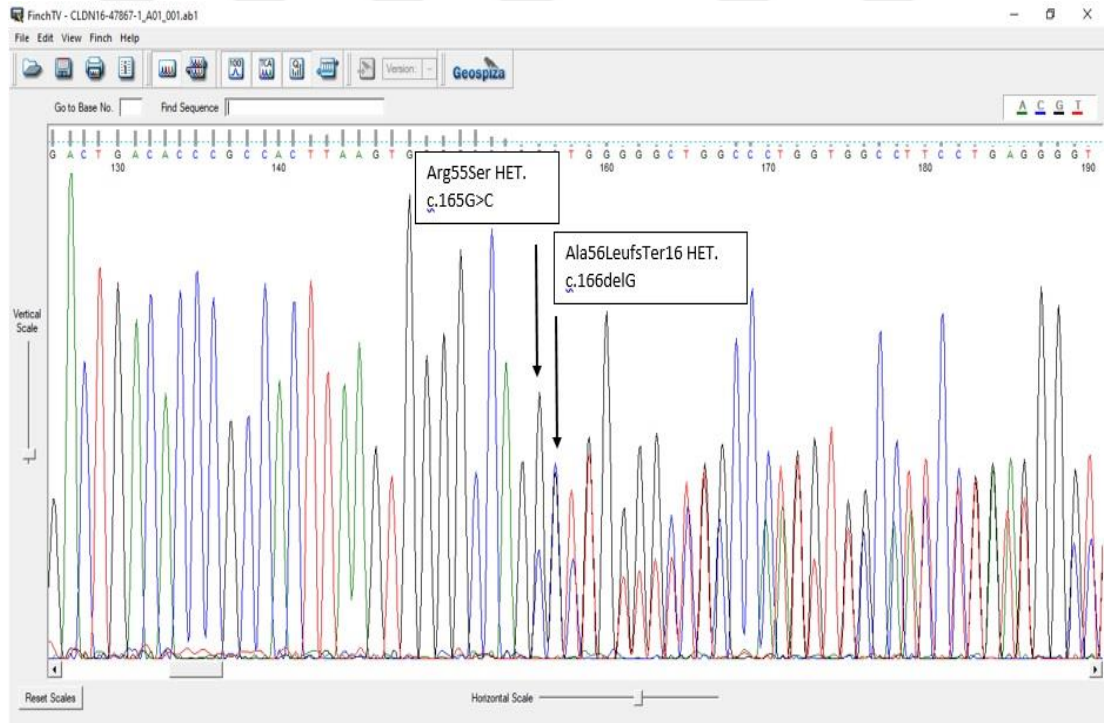
	Hasta Sayısı (n=50)
Tam rezolüsyon	26 (%52)
Regrese ancak rezidü kalan	18 (%36)
Aynı boyutta rezidü kalan taş	6 (%12)

Hasta ve kontrol grubu bilinen CLDN-16 mutasyonlar için tarandı. 5 eksonda yapılan çalışmalarda ekson-1'de Arg55Ser aminoasit değişimine neden olan c.165G>C ve Ala56LeufsTer16 değişimine neden olan c166delG'nin birleşik (compound) heterozigot mutasyonu görüldü. Bu birleşik heterozigot mutasyonun hasta ve kontrol grubunda dağılımları Tablo 27'de gösterildi. Arg55Ser /Ala56LeufsTer16 birleşik heterozigot mutasyonu hasta grubunun 23'ünde %46, kontrol grubunun ise 9'unda (%18) görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p:0,03).

Şekil 5. Hasta ve Kontrol Grubundaki Normal Ekson-1



Şekil 6. Hasta ve Kontrol Grubundaki Birleşik Heterozigot Mutasyonun Görüldüğü Ekson-1



Tablo 27. Hasta ve Kontrol Grubunun CLDN-16 Gen Panel Sonucu

	Hasta Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	P
Arg55Ser /Ala56LeufsTer16 Birleşik heterozigot mutasyon var yok	23 (%46) 27 (%54)	9 (%18) 41 (%82)	0,03*

*:Ki-Kare Testi

Hasta Grubunda CLDN-16 mutasyonu olan 23 hasta ve mutasyonu olmayan 27 hastanın demografik özellikleri tablo 28’de verildi. Kadın cinsiyet mutasyonlu hastaların 11’ini (%47,8), mutasyonsuz hastaların 10’unu (%37); erkek cinsiyet mutasyonlu hastaların 12’sini (%52,2), mutasyonsuzların 17’sini (%63) oluşturdu. Tanı yaşı mutasyonlu hastalarda ortalama $35,30 \pm 32,57$ ay, mutasyonsuz hastalarda ortalama $39,03 \pm 43,50$ ay olarak görüldü. Ortalama boy mutasyonlu hastalarda $113,34 \pm 30,10$ cm, mutasyonsuz hastalarda $124,59 \pm 32,16$ cm; boy persentili ortalaması mutasyonlu hastalarda $44,09 \pm 24,77$, mutasyonsuzlarda $54,29 \pm 27,88$ olarak görüldü. Vücut ağırlığı mutasyonlu hastalarda ortalama $28,80 \pm 18,42$ kg, mutasyonsuz hastalarda $30,52 \pm 21,37$ kg idi. Vücut ağırlık persentil ortalaması mutasyonlu hastalarda $54,41 \pm 27,14$ kg, mutasyonsuz hastalarda $51,26 \pm 22,15$ kg bulundu. VKİ mutasyonlu hastalarda ortalama $18,53 \pm 4,57$, mutasyonsuz hastalarda $18,21 \pm 4,06$ olarak gösterildi. VKİ persentili ise mutasyonlu hastalarda ortalama $60,84 \pm 28,04$, mutasyonsuz hastalarda $47,29 \pm 28,57$ idi.

Mutasyonlu ve mutasyonsuz hasta grupları arasında cinsiyet, tanı yaşı, boy, boy persentili, vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili, VKİ, VKİ persentili parametrelerinden hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ($p < 0,05$).

Tablo 28. Hasta Grubunda CLDN-16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Demografik Özellikleri

		CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
Cinsiyet	Kadın (n(%)) Erkek (n(%))	11 (%47,8) 12 (%52,2)	10 (%37) 17 (%63)	0,44*
Tanı Yaşı(ay)	Ortalama ± SS	35,30 ± 32,57	39,03 ± 43,50	0,73*
Boy (cm)	Ortalama ± SS	113,34 ± 30,10	124,59 ± 32,16	0,21*
Boy persentil	Ortalama ± SS	44,09 ± 24,77	54,29 ± 27,88	0,18*
Kilo (kg)	Ortalama ± SS	28,80 ± 18,42	30,52 ± 21,37	0,51*
Kilo persentil	Ortalama ± SS	54,41 ± 27,14	51,26 ± 22,15	0,65*
VKİ	Ortalama ± SS	18,53 ± 4,57	18,21 ± 4,06	0,79*
VKİ Persentil	Ortalama ± SS	60,84 ± 28,04	47,29 ± 28,57	0,09*

*:Mann-Whitney U Testi

Mutasyonlu ve mutasyonsuz hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 29’da gösterildi. Preterm doğum öyküsü, mutasyonu olan hastaların 3’ünde (%13); mutasyonsuz hastaların 1’inde (%3,7) görüldü. Term doğum öyküsü ise mutasyonlu hastaların 20’sinde (%87), mutasyonsuz hastaların 26’sında (%96,3) görüldü. Yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü mutasyonlu hastaların 5’inde (%21,7) mevcutken, 1’inde (%79,3) yoktu. Mutasyonsuz hastaların 7’sinde (%25,9) yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü görülürken, 20’sinde (%74,1) yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü görülmedi. Ebevenyler arasında akrabalık, mutasyonlu hastaların 3’ünde (%13); mutasyonsuzların 5’inde (%18,5) mevcuttu. Ailede taş hastalığı öyküsü, mutasyonlu hastaların 18’inde (%78,3); mutasyonsuz hastaların 17’sinde (%63) görüldü. Bu parametrelerden hiçbirisi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p<0,05$).

Tablo 29. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Özgeçmiş, Soygeçmiş Özellikleri

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
Doğum Haftası Preterm Term	3 (%13) 20 (%87)	1 (%3,7) 26 (%96,3)	0,32*
Yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü Var Yok	5 (%21,7) 18 (%78,3)	7 (%25,9) 20 (%74,1)	0,73*
Ebeveynler arası akrabalık Var Yok	3 (%13) 20 (%87)	5 (%18,5) 22 (%81,5)	0,71*
Ailede taş hastalığı öyküsü Var Yok	18 (%78,3) 5 (%21,7)	17 (%63) 10 (%37)	0,24*

*:Ki-Kare Testi

Hasta grubunda mutasyonu olan ve olmayanların idrar biyokimya değerleri tablo 30'da gösterildi. İdrar Dansitesi mutasyonlu hastalarda ortalama $1013,65 \pm 9,07$ iken mutasyonsuz hastalarda $1014,37 \pm 10,07$ idi. İdrar pH mutasyonlu hastalarda ortalama $5,93 \pm 0,89$ iken, mutasyonsuz hastalarda ortalama $6,19 \pm 1,08$ idi. Spot idrar Ca/Cr atılımı mutasyonlu hastalarda ortalama $0,60 \pm 0,37$ mg/mg iken, mutasyonsuz hastalarda $0,52 \pm 0,36$ mg/mg olarak bulundu. Spot idrar ürikasit/Cr, mutasyonlu hastalarda ortalama $1,0 \pm 0,55$ mg/mg iken mutasyonsuz hastalarda ortalama $0,93 \pm 0,51$ mg/mg idi. Spot idrar Mg/Cr mutasyonlu hastalarda ortalama $0,25 \pm 0,22$ mg/mg, mutasyonsuz hastalarda ortalama $0,20 \pm 0,10$ mg/mg olarak görüldü. Spot idrar Na/K mutasyonlu hastalarda ortalama $2,56 \pm 1,91$ mg/mg, mutasyonsuz hastalarda ortalama $1,20 \pm 0,29$ mg/mg idi. Spot idrar oksalat/Cr mutasyonlu hastalarda ortalama $0,065 \pm 0,051$ mg/mg, mutasyonsuz hastalarda ortalama $0,071 \pm 0,066$ mg/mg olarak görüldü. Spot idrar sistin/Cr mutasyonlu hastalarda ortalama $0,35 \pm 0,33$ mg/mg iken mutasyonsuz hastalarda ortalama $0,35 \pm 0,34$ mg/mg idi. Spot idrar sitrat/Cr mutasyonlu

hastalarda ortalama $0,41 \pm 0,20$ mg/mg iken mutasyonsuz hastalarda ortalama $0,42 \pm 0,12$ mg/mg olarak görüldü.

İdrar Dansite, idrar pH, spot idrar Ca /Cr, spot idrar ürik asit/Cr, spot idrar Mg/Cr, spot idrar Oksalat/Cr, spot idrar sitrat/Cr, spot idrar sistin/Cr değerlerinin mutasyonlu ve mutasyonsuz hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Spot idrar Na/K oranında mutasyonlu hastalarla mutasyonsuz hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0,02$).

Tablo 30. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu olan ve Olmayanların İdrar Biyokimya Değerleri

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
İdrar Dansite	$1013,65 \pm 9,07$	$1014,37 \pm 10,07$	0,37*
İdrar PH	$5,93 \pm 0,89$	$6,19 \pm 1,08$	0,79*
İdrar Ca / Cr	$0,60 \pm 0,37$	$0,52 \pm 0,36$	0,43*
İdrar Ürikasit/Cr	$1,0 \pm 0,55$	$0,93 \pm 0,51$	0,53*
İdrar Mg / Cr	$0,25 \pm 0,22$	$0,20 \pm 0,10$	0,28*
İdrar Na/K	$2,56 \pm 1,91$	$1,20 \pm 0,29$	0,02*
İdrar Oks./Cr	$0,065 \pm 0,051$	$0,071 \pm 0,066$	0,72*
İdrar Sistin/Cr	$0,35 \pm 0,33$	$0,35 \pm 0,34$	0,96*
İdrar Sitrat/Cr	$0,41 \pm 0,20$	$0,42 \pm 0,12$	0,84*

*:Mann-Whitney U Testi

Mutasyonlu ve mutasyonsuz hastalarda serum biyokimya değerleri tablo 31’de gösterildi. 25-OH Vitamin D düzeyinin ortalaması, mutasyonlu hastalarda $22,60 \pm 10,50$ ng/ml iken mutasyonsuz hastalarda $24,26 \pm 15,00$ ng/ml idi. PTH düzeyi ortalaması, mutasyonlu hastalarda $35,79 \pm 26,58$ pg/ml iken mutasyonsuz hastalarda $36,85 \pm 36,16$ pg/ml idi. ALP düzey ortalaması mutasyonlu hastalarda $234,17 \pm 111,70$ U/L iken, mutasyonsuz hastalarda

229,85 $\pm$ 123,31 U/L idi. Fosfor düzeyi mutasyonlu hastalarda ortalama 5,29 $\pm$ 0,70 mg/dl iken mutasyonsuz hastalarda 5,43 $\pm$ 0,81 mg/dl olarak görüldü. Ca düzeyi ortalaması mutasyonlu hastalarda 9,88 $\pm$ 0,50 mg/dl, mutasyonsuz hastalarda ise 9,86 $\pm$ 0,43 mg/dl idi. Mg düzey ortalaması mutasyonlu hastalarda 2,01 $\pm$ 0,17,mg/dl mutasyonsuz hastalarda 2,06 $\pm$ 0,19 mg/dl bulundu. Ürik asit, mutasyonlu grubunda ortalama 3,32 $\pm$ 0,91 mg/dl iken mutasyonsuz hastalarda ortalama 3,67 $\pm$ 0,91mg/dl idi. BUN, mutasyonlu hastalarda ortalama 10,56 $\pm$ 5,26 mg/dl iken mutasyonsuz hastalarda ortalama 9,02 $\pm$ 3,62 mg/dl olarak tespit edildi. Üre ortalaması, mutasyonlu hastalarda 21,87 $\pm$ 11,63 mg/dl; mutasyonsuz hastalarda 19,37 $\pm$ 7,69 mg/dl idi. Na ortalaması, mutasyonlu hastalarda 138,00 $\pm$ 1,98 mEq/L iken mutasyonsuz hastalarda 139,11 $\pm$ 2,70 mEq/L olarak bulundu. K ortalaması mutasyonlu hastalarda 4,51 $\pm$ 0,51 mEq/L iken mutasyonsuz hastalarda 4,31 $\pm$ 0,52 mEq/L idi. Cl ortalaması, mutasyonlu hastalarda 102,39 $\pm$ 3,21 mEq/L iken mutasyonsuz hastalarda 103,74 $\pm$ 3,19 mEq/L görüldü. Kreatinin ortalaması, mutasyonlu hastalarda 0,23 $\pm$ 0,11 mg/dl iken mutasyonsuz hastalarda 0,24 $\pm$ 0,11 mg/dl idi.

Serum biyokimya parametrelerinden hiçbir CLDN-16 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31. Hasta Grubunda CLDN-16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Serum Biyokimya Değerleri

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
25- OH Dvit	22,60 ± 10,50	24,26 ± 15,00	0,65*
PTH	35,79 ± 26,58	36,85 ± 36,16	0,90*
ALP	234,17 ± 111,70	229,85 ± 123,31	0,89*
Fosfor	5,29 ± 0,70	5,43 ± 0,81	0,52*
Ca	9,88 ± 0,50	9,86 ± 0,43	0,97*
Mg	2,01 ± 0,17	2,06 ± 0,19	0,35*
Ürik asit	3,32 ± 0,91	3,67 ± 0,91	0,17*
BUN	10,56 ± 5,26	9,02 ± 3,62	0,23*
Üre	21,87 ± 11,63	19,37 ± 7,69	0,37*
Na	138,00 ± 1,98	139,11 ± 2,70	0,11*
K	4,51 ± 0,51	4,31 ± 0,52	0,18*
Cl	102,39 ± 3,21	103,74 ± 3,19	0,14*
Kreatinin	0,23 ± 0,11	0,24 ± 0,11	0,76*

*Mann-Whitney U Testi

Mutasyonu olan ve olmayan hastaların taş özellikleri Tablo 32’de gösterilmiştir. Taş lokasyonu mutasyonlu hastaların 12’sinde (%52,2) kalikste, 3’ünde (%13) üreterde, 3’ünde (%13) kaliks ve üreterde birlikte, 2’sinde (%8,7) parankimde görüldü. Mutasyonlu hastalardan 1’inde (%4,3) hem parankimde hem kalikste, 1’inde (%4,3) hem kalikste hem mesanede, 1’inde(%4,3) hem parankimde hem kalikste hem de üreterde görüldü. Taş lokasyonu mutasyonsuz hastaların 18’inde (%66,7) kalikste, 3’ünde (%11,1) hem kalikste hem üreterde, 1’inde (%3,7) parankimde, 1’inde (%3,7) üreterde, 1’inde (%3,7) mesanede, 1’inde (%3,7) hem kalikste hem mesanede görüldü.

Taş yönü mutasyonu hastaların 12’sinde (%52,2) bilateral iken, 8’inde (%34,8) sol tarafta, 3’ünde (%13) sağ tarafta idi. Mutasyonsuz hastaların

12'sinde (%44,4) sol tarafta, 7'sinde (%25,9) sağ tarafta, 7'sinde (%25,9) bilateral, 1'inde (%3,7) ise orta hatta görüldü.

Taş adeti, mutasyonlu hastaların 7'sinde (%30,4) tek iken 16'sında (%69,6) multipl idi. Mutasyonsuz hastaların 8'inde (%29,6) tek iken 19'unda (%70,4) multipl idi. Taş boyutu mutasyonlu hastaların 3'ünde (%13) <3mm, 16'sında (%69,6) 3 ile 10 mm arasında, 4'ünde (%17,4) >3 mm olarak bulundu. Mutasyonsuz hastalardaki taş boyutu ise hastaların 6'sında (%22,2) <3mm, 15'inde (%55,6) 3 – 10 mm arasında, 6'sında (%22,2) olarak bulundu.

Taş özellikleri mutasyonlu ve mutasyonsuz hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 32. Hasta Grubunda CLDN-16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Taş Özellikleri

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
Taş Lokasyonu			
Kaliks	12 (%52,2)	18 (%66,7)	0,71*
Parankim	2 (%8,7)	1 (%3,7)	
Üreter	3 (%13)	1 (%3,7)	
Mesane/ Mesane altı	0 (%0)	1 (%3,7)	
Parankim ve Kaliks	1 (%4,3)	2 (%7,4)	
Kaliks ve Üreter	3 (%13)	3 (%11,1)	
Kaliks ve Mesane	1 (%4,3)	1 (%3,7)	
Parankim ve Kaliks ve Üreter	1 (%4,3)	0 (%0)	
Taş Yönü			
Sağ	3 (%13)	7 (%25,9)	0,21*
Sol	8 (%34,8)	12 (%44,4)	
Bilateral	12 (%52,2)	7 (%25,9)	
Orta hat	0 (%0)	1 (%3,7)	
Taş adeti			
Tek	7 (%30,4)	8 (%29,6)	0,95*
Multipl	16 (%69,6)	19 (%70,4)	
Taş Boyutları			
<3mm	3 (%13)	6 (%22,2)	0,57*
3mm-10mm	16 (%69,6)	15 (%55,6)	
>10mm	4 (%17,4)	6 (%22,2)	

*: Ki-Kare Testi

Taş boyutları, mutasyonlu hastalarda ortalama $6,54 \pm 2,8$ mm iken mutasyonsuz hastalarda ortalama $6,18 \pm 3,9$ mm idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 33).

Tablo 33. Hasta Grubunda CLDN-16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Taş Boyut Ortalamaları

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
En büyük taşın boyutu (mm)	$6,54 \pm 2,8$	$6,18 \pm 3,9$	0,71*

* Mann-Whitney U Testi

Mutasyonlu ve mutasyonsuz hastalarda tedavi yanıtı tablo 34’de gösterilmiştir. Tedavi sonrası mutasyonlu hastaların 10’unda (%43,5) tam rezolüsyon olduğu ve hiç taş kalmadığı, 9’unda (%39,1) taş boyutlarının küçüldüğü ancak rezidü kaldığı, 4’ünde (%17,4) aynı boyutta rezidü kaldığı görüldü. Mutasyonsuz hastaların 16’sında (%59,3) tam rezolüsyon olup hiç taş kalmadığı, 9’unda (%33,3) taş boyutlarının küçüldüğü ancak rezidü kaldığı, 2’sinde (%7,4) aynı boyutta rezidü kaldığı görüldü. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p>005$).

Tablo 34. Hasta Grubunda CLDN16 Mutasyonu Olan ve Olmayanların Tedavi Yanıtı

	CLDN-16 Mutasyonlu Hastalar (n=23)	CLDN-16 Mutasyonsuz Hastalar (n=27)	P
Tam rezolüsyon	10 (%43,5)	16 (%59,3)	0,42*
Regrese ama rezidü kalan	9 (%39,1)	9 (%33,3)	
Aynı boyutta rezidü kalan	4 (%17,4)	2 (%7,4)	

*:Ki-Kare Testi

V. TARTIŞMA

Üriner Sistem Taş Hastalığı (ÜSTH), yüksek morbiditesi ve ciddi komplikasyonları olan multifaktöriyel etkenlerin sorumlu tutulduğu, ülkemizde ve tüm dünyada prevalans ve insidansı artan önemli bir hastalıktır.

ÜSTH etiolojisinde en sık etiyolojik faktör, yapılan tüm çalışmalarda metabolik nedenler olarak görülmüştür. ÜSTH tanılı çocuklarda altta yatan metabolik bozukluk oranı, %40 ile %80 gibi geniş bir aralıkta tanımlanmıştır [20] [21] [22]. Issler ve ark'nın İngiltere'de yaptığı gelişmiş ülkelerde bu konuyla ilgili yapılmış en büyük kohort çalışmalarından birinde ÜSTH tanılı olguların %34'ünde altta yatan metabolik anomali neden olarak gösterilmiştir [141]. Ülkemizde Çeliksoy ve ark'nın yaptığı geniş örneklem gruplu bir araştırmada ise ürolitiazis tanısı alan pediatrik hastaların %76'sında metabolik bozukluk bildirilmiştir [22].

ÜSTH tanısı alan çocuklarda en sık görülen metabolik bozukluk yapılan çalışmaların çoğunda hiperkalsiüri olarak gösterilmiştir. Issler ve ark'nın İngiltere'de yaptığı çalışmada metabolik nedenlerden en sık %52 ile hiperkalsiüri gösterilmiştir [141]. Ülkemizde ise Elmacı ve ark'nın yaptığı çalışmada, metabolik nedenlerin %31,5'ini hiperkalsiüri, %24,2'sini hipositratri, %11,4'ünü hiperoksalüri, %9,1'ini hiperürikozüri, %3,9'unu hipomagnezüri, %3,1'ini sistinüri oluştururken; Çeliksoy ve ark'nın yaptığı çalışmada ise yine metabolik nedenlerden en sık görüleninin %41 ile hiperkalsiüri olduğu gösterilmiştir [15] [22].

Metabolik nedenlerle oluşan taş hastalığında, hastalığın rekürrens ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda olası metabolik nedenlerin erken tespiti önemlidir. Bu noktada son yıllarda genetik tanı yöntemlerinin ÜSTH için önemi daha çok ortaya çıkmış ve bu konu üzerinde çok fazla çalışma yapılmaya başlanmıştır.

Hiperkalsiüri ile ilişkilendirilen birçok genetik lokus gösterilmiştir. Bunlardan en bilinenlerinden biri claudin ailesi genleridir. Claudin ailesi,

membran protein ailesindendir. Renal tübüler parasellüler solüt transferini sağlar. CLDN-14, CLDN-16 ve CLDN-19 genlerindeki bazı mutasyonların ÜSTH oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir [30]. CLDN-16 henlenin çıkan kalın kolunda Ca-Mg reabsorpsiyonunda görev alır. Gen CLDN-16'daki fonksiyon kaybı idrar ile hiperkalsiüriye neden olur. CLDN-16 ve CLDN-19'daki bilinen genetik mutasyonların ailesel hipomagnezemik hiperkalsiürik nefrokalsinoza (FHHNC) neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu mutasyonlar dışında CLDN-16'da 20'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır [131]. Tüm bu çalışmalar Claudin-16'nın FHHNC'ye neden olan bilinen mutasyonları haricindeki bazı mutasyonlarının da hiperkalsiüri ve ÜSTH ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Biz de bu güncel çalışmaların ışığında pediatrik hiperkalsiürik üriner sistem taş hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve genetik olarak Claudin-16 ile ilişkisini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak inceledik.

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığında daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, erişkin yaş grubu kadar belirgin olmamakla birlikte, erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre taş hastalığının daha sık olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 1,14:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. [12, 13] [14] [15] . Tekin ve ark'nın pediatrik kalsiyum taşına sahip hastalarla yaptığı çalışmada da erkek/kadın oranı:1,9:1 görülmüştür [50]. Primer hiperkalsiürik olgularla yapılan çalışmalarda da erkek/kız oranının 3:1-1,2:1 arasında değiştiği ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir [142, 143]. Bizim çalışmamızda da hasta grubumuzda erkeklerde daha sık görüldü. Erkek/kadın oranı 1,38:1 olarak literatür ile benzerdi. Kontrol grubu ve hasta grubu cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı persentil, vücut kitle indeksi persentil dağılımlarına göre birebir eşleştirilmeye çalışılarak oluşturulduğu için hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı.

ÜSTH tüm çocukluk yaş gruplarında görülebilmekle beraber tanı yaşı coğrafi bölgelere göre 0-17 yıl arasında değişmektedir [14–16]. Ortalama yaş Elmacı ve ark'nın yaptığı geniş çaplı çalışmada $2,6 \pm 3,4$ (0,1-17,0) yıl olarak gösterilmiştir [15]. Tanı anındaki yaş, Bak ve ark'nın çalışmasında ortalama 72

± 35.7 ay bulunmuştur [61]. Bizim çalışmamızda tanı anındaki ortalama yaş, ay cinsi olarak $89,82 \pm 57,35$ ay bulundu. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu.

Prematürite ÜSTH için risk faktörlerindendir. Prematürelerde renal tübül immatüritesi ÜSTH için zemin hazırlamaktadır. Prematüreler için üretilen mamaların veya total parantral desteklerin kullanımını artmış solüt yükü nedeni ile taş oluşumu kolaylaştırmaktadır. Prematüritelere sık görülen respiratuar distres sendromu, yenidoğan sepsisi gibi hastalıklar varlığında tedavide furosemid, gentamisin, vankomisin, steroid gibi ilaçların kullanımı da ÜSTH oluşumunda etken olarak çalışmalarda gösterilmiştir [144]. Mohamed ve ark'nın prematüreler üzerinde yaptığı bir çalışmada, prematürelerin %16 gibi bir kesiminde ÜSTH geliştiği gözlenmiştir [144]. Sas ve ark'nın pediatrik ÜSTH hastaları ile yaptığı çalışmada hastaların %5,8'inde; Issler ve ark. Çalışmasındaysa %10'unda prematürite öyküsü olduğu gösterilmiştir [141, 145]. Bizim çalışmamızda da prematürite oranı hasta grupta literatürle uyumlu olarak %8 idi. Kontrol grubunda ise %4 olarak bulundu. ÜSTH olan grupta prematürite oranı kontrol grubuna göre daha yüksek çıksa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü tedavide furosemid, gentamisin, vankomisin, steroid gibi taş neden olabilecek ilaçların kullanımı nedeni ile ÜSTH oluşumuna neden olabilir [144]. Çalışmamızda yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü hasta grupta %24, kontrol grubunda %4 idi. Kontrol grubuna göre ÜSTH olan grupta yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü olan hasta oranı daha yüksek görüldü. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Aile öyküsü varlığı taş hastalarında çeşitli sıklıklarda gösterilmiş olup genetik geçişinin destekleyicisidir. Çeşitli çalışmalarda ÜSTH olan çocukların %40-76' sında ailede ÜSTH öyküsü gösterilmiş olup, aile öyküsü olanların %41'inde ebeveynler arasında akrabalık olduğu gösterilmiştir [1] [14] Ece ve ark'nın yaptığı çalışmada hastaların ebeveynlerinde akraba evliliği oranını %33,3; aile öyküsünü ise %45,7 oranında saptamıştır [87]. Ertan ve ark'nın

yaptığı çalışmada ise ailede ÜSTH öyküsü olan hastaların %68,2'sinde, ebeveynler arasındaki akrabalık ise hastaların %27'sinde görülmüştür. Bizim çalışmamızda ailede taş öyküsü ÜSTH olan grupta %70 olarak görüldü. Kontrol grubu oluşturulurken ailede taş öyküsü olan kişiler çalışmaya dahil edilmediği için kontrol grubunda ailede taş öyküsü oranı %0 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık farklılık mevcuttu. Ebeveynler arasında akrabalık oranı ise hasta grupta %16 iken kontrol grubunda %2 idi. İki grup arasındaki fark İstatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tuz tüketiminin ve su alımındaki azlığının ÜSTH nedenlerinden olduğu bilinmektedir. Muldowney ve ark ÜSTH olan bireylerde yaptığı çalışmada günlük idrar kalsiyum atılımının, diyet sodyum alımını 200'den 80 mM/gün'e kısıtlayarak azaltıldığı gösterilmiştir [146].Tuz tüketim miktarı açısından hasta ve kontrol grupları arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu duruma neden olarak hastalarımızı sekonder değil primer hiperkalsiürik gruptan oluşturmamız ve tanı sonrası diyet önerisine uyulması olduğu düşünüldü. Su içme oranlarına bakıldığında hasta grupta vücut ağırlığına göre su tüketimi az olanların oranı %16, kontrol grubunda ise %42 olarak görüldü. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ÜSTH tanılı hasta grubunun kontrol grubuna göre su tüketiminin daha çok olması diyetle iyi uyum ile ilişkilendirildi.

ÜSTH olgularında yapılan çalışmalarda kalsiyum ve aşırı D vitamini kullanımının özellikle hiperkalsiürik taş hastalarında etiyolojide önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [147]. Mohamed ve ark'nın 2007 yılında 150 taş hastası infantta yaptığı çalışmada 20 hastada yüksek doz D vitamini kullanımı tespit edilmiştir [144]. Çalışmamızda hasta grubunun %26'sı günlük 1000 U'yi geçmeyecek şekilde Vitamin D kullanıyorken kontrol grubunda ise % 34 lük kesim Vitamin D kullanıyordu. Günlük 1000 U üzeri ve yüksek doz Sotos tedavileri sadece kontrol grubu hastalarında görüldü. Sekonder hiperkalsiürik hastaları dahil etmediğimiz için hasta grubunda D vitamini aşırı alım öyküsü yoktu. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D kullanım oranları arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hiperkalsiürik taş hastalığına neden olan ilaçlardan en bilinenleri furosemid, topiramat, amfoteresin-B, asetazolamid, glukokortikoidler, teofilin, zonisamid'dir. Hasta grubu oluşturulurken sekonder hiperkalsiüri nedenleri ekarte edildiği için ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Büyüme gelişme geriliği hem ÜSTH hem de idiopatik hiperkalsiürisi olan çocuklarda görülen klinik özelliklerden biridir [148, 149]. Erbağcı ve ark'nın yaptıkları çalışmada boy ve/veya vücut ağırlığı 3-10p arasında olan hastaların oranı %18; 3 persentilin altında olanlar ise %29,3 olarak bulunmuştur [150]. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 3p altında hasta bulunmadı. 3-10 p arası 1 hasta mevcuttu. Vücut ağırlığı persentilinin hasta grubunda ortalaması $52,70 \pm 24,36$, kontrol grubunda ortalaması $45,26 \pm 12,46$ olarak görülmüştür. Hasta grubunda boy persentili 3p altında olan hasta görülmezken, 10p altı 1 hasta mevcuttu. Boy persentili ortalaması hasta grubunda $49,0 \pm 26,72$, kontrol grubunda $46,42 \pm 11,24$ idi. Kontrol grubu, hasta grubunun vücut ağırlık ve VKİ özelliklerine uygun şekillendirilmeye çalışıldığı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Polito ve ark.'nın hiperkalsiürik taş hastalarında yapmış olduğu çalışmada hastaların %4,7'si obez olarak saptanmıştır [151]. Çalışmamızda hasta grubunda VKİ 85-95p arası olan yani fazla kilolu 4(%2)hasta ; VKİ 95p üzeri yani obez olan 3(%6) hasta mevcuttu. VKİ persentili hasta grubunda $53,52 \pm 28,86$, kontrol grubunda $46,46 \pm 13,30$ olarak görüldü. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ve VKİ değerleri hasta grubuna göre benzer aralıkta şekillendirildiği için istatistik olarak aralarında anlamlılık yoktu.

Yapılan çalışmalarda ÜSTH olan hastaların %20-40'ında ya tanı anında idrar yolu enfeksiyonu mevcuttu ya da geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü olduğu görüldü. Özellikle infant taş hastalarındaki İYE sıklığının, daha büyük yaş grubundaki taş hastalarında görülen İYE sıklığına göre belirgin fazla olduğu bulunmuştur [11, 15]. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ÜSTH riskinin arttığı da gösterilmiştir [24] [9] Aynı zamanda idiopatik hiperkalsiürinin de idrar yolu enfeksiyonu için tek başına bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [152]. Hasta grubumuzda ÜSTH ile eş zamanlı

İYE tanısı da alan hasta yok idi. Ancak hasta grubunda %52 oranında geçirilmiş veya tanı sonrası takiplerde gelişen İYE görüldü. Hasta grubunda tekrarlayan İYE öyküsü %28, piyelonefrit öyküsü %8, sistit öyküsü %16 idi.

Pediyatrik ÜSTH'de yapılan çalışmaların çoğunda idrar kültüründe en sık üreyen patojen E.coli olarak gösterilmiştir [153]. Ülkemizde daha önce Çeliksoy ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada E.coli ile benzer sıklıkta Klebsiella da görülmüştür [22]. Bizim çalışmamızda da en sık üreyen patojen literatür ile uyumlu olarak E.Coli bulundu. E.Coli üremesi hasta grubunun %10'unda, klebsiella %6'sında, proteus %4'ünde, enterokok %2'sinde görüldü.

Konjenital ve anatomik anomalilerden obstrüktif üropati (UV darlık, UP darlık), VUR, medüller sünger böbrek, otozomal dominant polikistik böbrek, at nalı böbrek, mesane ekstrofisi, nörojenik mesane gibi staza yol açan anomalilerde taş riskinin arttığı gösterilmiştir. Pediyatrik ÜSTH ile yapılan çalışmalarda, hastaların %10-35'inde yapısal anomaliler olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda ÜSTH tanısına ve yapısal anomalilere sahip pediyatrik popülasyonda %60-80 gibi yüksek oranda metabolik bozuklukların da eşlik ettiği gösterilmiştir [68, 70, 140, 141]. Amancio ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada pediyatrik üriner taş hastalarında eşlik eden yapısal anomaliler sırasıyla hastaların %49'unda görülen hidronefroz, %6,3'ünde görülen üreteropelvik bileşke darlığı ve %4,8'inde görülen VUR olarak gösterilmiştir [156]. Ülkemizde Elmacı ve ark'nın yapmış olduğu 742 pediyatrik üriner taş hastasını içeren çalışmada yapısal anomali olarak en sık vezikoüreteral reflü (%2.6) ve üreteropelvik bileşke darlığı (%2.6) saptanmıştır [15, 157]. Bizim çalışmamızda ÜSTH tanılı hasta grubunda eşlik eden yapısal anomalilerden en sık görüleni %32 hastada görülen hidronefrozdu. Daha sonra ise %4 oranında UP darlık, %2 oranında nörojen mesane, %2 oranında üretral darlık, %2 oranında çift toplayıcı sistem, %2 oranında ektopik böbrek görüldü.

Pediyatrik popülasyonda taş hastalarının tanı aldıkları başvuru bulguları hasta yaşına, taşın boyutuna, yerleşim yerine ve yaptığı obstrüksiyonun derecesine, tablonun akut olup olmamasına göre değişiklik gösterir. En sık

görülen semptomlar infantlarda ajitasyon, huzursuzluk, ağlama atakları; oyun çağı ve okul öncesi çocuklarda spesifik olmayan karın ağrısı; Yaşça daha büyük çocuklarda yan ağrısı, hematüridir.

Tüm pediatrik popülasyona bakıldığında semptomatik olan hastalarda en sık görülen semptom ağrıdır. Diğer yaygın görülen semptomlar ise hematüri, bulantı/kusma ve dizüridir. [70] [68] Yapılan çalışmalarda ağrının, ÜSTH olan hastalarda görülme sıklığı %40-75 aralığında saptanmıştır [84]. Ağrının şiddeti ve yeri, taşın lokasyonuna göre değişkenlik gösterebilirken en sık görülen türü karın ve yan ağrısıdır.

Çocuk hasta serilerinde mikroskopik veya makroskopik hematüri sıklığı %33-55 arasında değişmektedir. Gross hematüri sıklığı ise %15 olarak bulunmuştur [66, 67]. Dizüri yakınması %11,8-35,0 arasında; taş düşürme yakınması %2,4-5,4 arasında; bulantı/kusma yakınması %4,7-15,3 arasında bildirilmiştir. ÜSTH görülenlerin yaklaşık %15 ila 20'si ise asemptomatiktir. Özellikle küçük çocuklarda insitidental olarak, görüntüleme yapıldığında fark edilebilir [65, 66, 67]. Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptom literatür ile uyumlu olarak hastaların %34'ünde görülen karın ağrısı idi. Daha sonra ise sırasıyla bulantı/kusma %28 hastada, dizüri %28 hastada, makroskopik hematüri %26 hastada, huzursuzluk %24 hastada, KVAH %10 hastada, taş düşürme %10 hastada, ateş %8 hastada, idrarda koku %4 hastada, bezde kırmızı renk değişikliği %4 hastada, anüri %2 hastada görüldü.

Tam idrar tetkiki, ÜSTH tanısında kullanılan ilk basamak tetkikler içinde yer alır. İdrar dansitesi ve asidifikasyon değerleri hematüri, piyüri ve kristalüri varlığı açısından değerlendirilmesi amacı ile mutlaka idrar analizi yapılmalıdır. Amancio ve ark'nın pediatrik ÜSTH ile yaptığı geniş çapta bir çalışmada en sık idrar sediment bulgusu %58,3 ile hematüri ve %57,3 ile piyüri olarak saptanmıştır. Kristalüri oranı ise %3,1 olarak gösterilmiştir [156]. Dursun ve ark'nın çalışmasında hematüri %38,5, piyüri %25,7 iken; Baştuğ ve ark'nın yaptığı çalışmada mikroskopik hematüri %31,5; piyüri ise %28 oranında tespit edilmiştir [9, 16]. Bazı hastalarda başvuru semptomlarından olan hematüri ve/veya steril piyüri tablosu, idrar yolu enfeksiyonu olarak yanlış tanı

almaktadır. Bu hastalarda ayırıcı tanıda ÜSTH muhakkak düşünölmeli ve olası ÜSTH tanısını almaları geciktirilmemelidir [158]. Çalışmamızda hematüri oranı hasta grubunun %40'ında mevcutken kontrol grubunun hiçbir bireyinde (%0) mevcut değildi. Piyüri, hasta grubunun %20'sinde mevcutken kontrol grubunun hiçbir bireyinde (%0) mevcut değildi. Kristalüri, hasta grubunun %24'ünde mevcutken kontrol grubunun hiçbir bireyinde (%0) mevcut değildi. Hematüri, Piyüri ve Kristalüri varlığının iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda idrar pH'nın rolü oldukça tartışmalıdır. Kalsiyum fosfat, enfeksiyon taşlarının 6'dan büyük pH'da; ürik asit, sistin taşlarının ise asidik idrarda oluştuğu gösterilmiştir. Çoğu çalışmada, kalsiyum oksalat taşlarının herhangi bir idrar pH'ında oluşabileceğı gösterilmişse de çoğunlukla asidik idrarla ilişki kurulmuştur [159, 160]. Çalışmamızda hasta grubunda idrar pH ortalaması $6,07 \pm 1$ göröldü. İdrar pH hasta grubunun %38'inde asidik, %4'ünde bazik, %58'inde normal pH aralığında göröldü. Kontrol grubunda ise pH ortalaması $6,78 \pm 0,8$ göröldü. Kontrol grubunun %4'ü asidik pH aralığında, %88'i normal pH aralığında, %8'i bazik pH aralığında göröldü. Hasta grubunda ortalama idrar pH değeri kontrol grubuna göre daha asidik ve asidik pH görölme sıklığı daha yüksekti. İstatistiksel olarak da anlamlılık mevcuttu.

İdrar dansitesi, kristallerin üriner sistem epitelinde yerleşmesinde önemlidir. Dansitesi düşük olan idrar, metabolik risk faktörlerinin süpersatürasyonunu önleyip idrarla atılımını kolaylaştırarak taş oluşumuna önler. Literatürde taş hastalığı olan bireylerin normal popölasyona göre tanı anında dansitelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [148]. Dolayısıyla dansitesi yoğun idrar taş oluşumu için önemli bir faktördür. Hasta grubunda idrar dansitesi ortalama $1014,1 \pm 9,5$ iken kontrol grubunda ortalama $1009,4 \pm 3,6$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göröldü.

ÜSTH hastalarında en sık metabolik anomalinin primer hiperkalsiüri olduğu çeşitli yayınlarla gösterilmiştir. İdiopatik hiperkalsiüriye eşlik eden ek diğeri metabolik bozuklukların gösterildiğı çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Brezilya'da 471 idiopatik hiperkalsiüri hastası ile yapılan çalışmada en sık eşlik eden diğer metabolik anomaliler %18,5 hiperürikozüri ve %8,5 hipositratüri olarak gösterilmiştir [161]. İran'da taş hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise hiperkalsiüriye eşlik eden en sık diğer metabolik anomali %7,7 oranında hiperürikozüri olarak bildirilmiştir [162].

Kovacevic ve ark'nın yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürik olan üriner sistem taş hastalarında hiperkalsiüri ile idrar sodyum/potasyum oranı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [163]. Fransa'da yapılan başka bir çalışmada ise taş hastalarındaki en sık kombine metabolik nedenin hiperkalsiüri ve hipernatriüri olduğu gösterilmiştir [164].

Hasta grubumuzun tamamı primer hiperkalsiürik taş hastalarından oluştuğu için hasta grubunun %100'ü hiperkalsiürikken, kontrol grubunda hiçbir birey (%0) hiperkalsiürik değildi. Srivastava ve ark'nın yaptığı çalışmada spot idrar Ca/Cr ortalaması, hiperkalsiürik hasta grubunda $0,65 \pm 0,46$ mg/mg görülmüştür [165]. Çalışmamızda hasta grubumuzda spot idrar Ca/Cr ortalaması $0,56 \pm 0,38$ mg/mg, kontrol grubunda ise $0,13 \pm 0,08$ mg/mg görüldü. İdrar kalsiyum atılımı açısından iki grup arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Çalışmamızda hiperkalsiüriye ek olarak görülen diğer metabolik bozukluklardan en sık %28 oranında Na / K yüksekliği (hipernatriüri) görüldü. Bu sonuç Kovacevic ve ark'nın yaptığı çalışma ile uyumlu idi. Daha sonra ise sırayla %16 oranında hipomagnezüri, % 10 oranında hiperürikozüri, % 6 oranında hipositratüri görüldü.

Cirillo ve ark'nın ÜSTH tanılı hasta grubunda yaptığı çalışmada Spot İdrar Na/K oranı $4,16 \pm 2,36$ görülmüş ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [166]. Çalışmamızda Spot idrar Na/K düzeyinin hasta grubunda ortalaması $1,62 \pm 1,35$ mg/mg, kontrol grubunda $0,81 \pm 0,52$ mg/mg idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Spot idrar Na/K yüksekliği hasta grubunun %28'inde, kontrol grubunun %2'sinde görüldü. Bu dağılımsal fark da istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda hasta grubunun spot idrar Na/K atılım ortalamasının ve hipernatriürik hasta oranının daha yüksek olması literatür ile uyumlu idi.

Spot idrar Mg/Cr, Ogikawa ve ark'nın yaptığı çalışmada taş hasta grubunda ortalama 0.074 ± 0.043 mg/mg, kontrol grubunda 0.096 ± 0.041 mg/mg olarak bulunmuş [167]. Çalışmamızda hasta grubunda ortalama $0,17 \pm 0,08$ mg/mg, kontrol grubunda $0,30 \pm 0,15$ mg/mg idi. Hipomagnezürü hasta grubunun %16'sında görülürken, kontrol grubunun %4'ünde görüldü. Bu iki parametre de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla, Mg/Cr ortalamasının daha düşük olması ve hipomagnezürük birey sayısının daha fazla olması literatür ile uyumlu idi.

Spot idrar Ürik asit/Cr hasta grubunda ortalama $0,98 \pm 0,53$ mg/mg; kontrol grubunda $0,50 \pm 0,19$ mg/mg idi. Hasta grubunun %10'unda hiperürikozürü mevcutken kontrol grubunda hiçbir hastada (%0) mevcut değildi. Hasta grubundaki ürik asit atılım değerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlılık gösterdi.

Spot idrar Oksalat/Cr oranı Japonya'da taş hastalarında yapılan çalışmada hasta grubunda 0.018 ± 0.011 mg/mg, kontrol grubunda 0.020 ± 0.015 olarak gösterilmiş. Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalaması $0,11 \pm 0,08$ mg/mg iken kontrol grubundaki ortalaması $0,06 \pm 0,05$ idi. Kontrol grubunda hiçbir hastada (%0) hiperoksalüri yokken, hasta grubunda %10 hastada vardı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Spot idrar sistin/Cr ortalama değeri hasta grubunda $0,035 \pm 0,033$ mg/mg, kontrol grubunda $0,026 \pm 0,025$ mg/mg idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Sistinüri hasta grubunda hiçbir hastada görülmezken (%0), kontrol grubunda 1 hastada (%2) görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Spot idrar sitrat / Cr ortalama değeri hasta grubunda $0,42 \pm 0,16$ mg/mg, kontrol grubunda $0,57 \pm 0,18$ mg/mg idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Hipositratüri hasta grubunun %6'sında, kontrol grubunun %2'sinde görüldü. Hipositratüri oranı ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

ÜSTH ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda; hiperkalsiürik çocuklarda artmış 25 (OH) Vitamin D3 değerleri bildirilmiştir [73, 137]. Fallahzadeh ve ark. 2012 yılında yaptığı çalışmada hasta grubunun 25(OH) vitamin D düzeyi ($33,85 \pm 14,78$) kontrol grubununkinden ($18,26 \pm 7,43$) daha yüksek bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise hasta grubuna sekonder hiperkalsiürik hastaları dahil etmeyip sadece primer hiperkalsiürik hastalarla çalıştığımız için 25 (OH) Vit D3 düzeyi yüksek herhangi bir hastamız olmadı. Hasta grubunun değerleri, kontrol grubu ile benzer görüldü. Çalışmamızda 25 (OH) Vit D3 düzeyi hasta grubunda ortalama $23,5 \pm 13$ ng/ml, kontrol grubunda 21 ± 8 ng/ml olarak görüldü. İki grup arasında istatistik olarak anlamlılık yoktu.

İdiopatik hiperkalsiüri ile ilgili literatürde PTH değerlerinin tamamen normal olduğu çalışmalar da olmakla birlikte; renal idiyopatik hiperkalsiürde sekonder kompanzasyon mekanizması neticesinde olduğu düşünülen PTH artışının eşlik ettiği çalışmalar da gösterilmiştir [32, 149, 168]. ÜSTH ile ilgili yapılan çalışmalarda da PTH genellikle referans aralıklarda bulunmuştur [169]. Çalışmamızda PTH, hasta grubundaki iki hastada sınırda yüksek değerlerde; kalan tüm hastalarda ise referans aralığında bulundu. Çalışmamızda hasta grubunda PTH ortalaması $36,3 \pm 31,8$ pg/ml iken kontrol grubunda $31,1 \pm 26,9$ pg/ml bulundu. Hasta ve kontrol grupları PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılı farklılık yoktu.

Hasta grubumuzda, idiyopatik hiperkalsiüri ve ÜSTH ile ilgili literatür ile uyumlu olarak tüm hastalarımız normokalsemikti [149, 169]. Hasta grubu Ca ortalama değeri $9,9 \pm 0,5$ mg/dl iken kontrol grubu $9,2 \pm 0,6$ mg/dl idi. Hiperkalsemik hiçbir hasta olmamasına rağmen hasta grubunun Ca ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek görüldü. İstatistiksel olarak anlamlılık da mevcuttu.

Göknaar ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada, taş hastaları ve kontrol grubunda serum P, 25(OH)VitD3, ALP, ürik asit, Cr, Na değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır [170]. Bizim çalışmamızda da Ca dışındaki diğer serum elektrolit, biyokimya değerleri hasta grubunun

tamamında referans değerler aralığındaydı ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

ÜSTH, erişkin grupta daha sık görülmekle birlikte pediatrik popülasyonda da KBH ve SDBY tablolarına neden olabilmektedir. Ülkemizde görülen çocuk KBH vakalarının % 4-8'inde üriner sistem taşlarının etken olduğu gösterilmiştir [2, 171]. Şirin ve ark'nın yaptığı çalışmada %8 oranında gösterilmiştir [2]. Çalışmamızda olguların tamamının başvuru anında Cr, GFR değerleri normal aralıkta saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonucun nedeninin, hastaların tanı yaşının küçük olmasından yola çıkarak erken tanı ve tedavinin morbidite ve komplikasyon sıklığında azalmayı sağlaması olduğu düşünüldü.

Çocuklarda ÜSTH tanısında radyasyon içermeyen, taşın lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve oluşturduğu komplikasyonları gösteren ultrasonografi en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir [88, 89]. Bizim hastalarımızın tamamı da USG ile tanı almıştı.

Üriner sistem taşının büyüklüğü >3mm ise makrolitiazis, ≤3mm ise mikrolitiazis olarak tanımlanmıştır. Çeliksoy ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada üriner sistem taş hastalığı olanların %23,7'sinde mikrolitiazis, %76,3'ünde makrolitiazis saptanmıştır [22]. Bizim çalışmamızda mikrolitiazis oranı %18 iken makrolitiazis oranı %82 idi. Bu sonuç Çeliksoy ve ark'nın çalışması ile uyumlu görüldü.

Ülkemiz alt üriner sistem taşı açısından endemik bölgede olmasına rağmen artık ülkemizde de en sık taş lokalizasyonunun üst üriner sistem olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [14] [91]. Bozkurt ve ark'nın 342 pediatrik ürolitiazis hastası ile yaptığı çalışmada taşların %86'sı böbrek ve pelvis yerleşimli bulunmuştur [153]. Mesane taşları daha çok immobil hastalarda ve geri kalmış ülkelerde daha sık görülmektedir [172]. Amancio ve ark'nın taş lokalizasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %34'ünde pelvikalisijel bölgede, %29.2'sinde renal parankimde, %17.9'unda sadece ureterde, %9.4'ünde mesanede, %1.9'unda uretrada taş görülmüştür [156]. Çalışmamızda da taşlar en sık üst üriner sistem yerleşimli görüldü. Taş

yerleşimi %60 hastada kalikste, %12 hastada hem kaliks hem üreterde, %8 hastada üreterde, %6 hastada renal parankimde, %6 hastada hem renal parankimde hem kalikste, %4 hastada hem kaliks hem mesanede, %2 hastada mesanede, %2 hastada hem mesane hem kaliks hem de üreterde görülmüştür.

Taş yönü ile ilgili yapılan çalışmalarda üriner sistem solunda sağına göre daha sık taş görüldüğü gösterilmiştir. Elmacı ve ark'nın yaptığı çalışmada taş yönü hastaların %25'inde üriner sistemin solunda, %16'sında üriner sistemin sağında, %56'sında ise bilateral görülmüştür [157] [11, 161, 162]. Bak ve ark'nın yaptığı çalışmada bilateral ÜSTH olan olguların çoğunda metabolik bir neden gösterilmiştir [61]. Bizim çalışmamızda %40 hastada sol tarafta, %20 hastada sağ tarafta, %38 hastada bilateral, %2 hastada orta hatta yerleştiği görüldü. Bu bulgu literatür ile uyumluydu.

Taş analizi, taş düşüren veya cerrahi olarak taşı çıkarılan hastalarda yapılabilen önemli bir tetkiktir. Ülkemizde Bozkurt ve ark'nın, Elmacı ve ark'nın yaptıkları gibi geniş örneklem büyüklükleri ile yapılan çalışmalarda en sık rastlanan taş türünün kalsiyum oksalat olduğu tespit edilmiştir [69, 153]. Ülkemizde 1 yaş altı infantlarda yapılan taş analizinde taşların çoğunluğunun kalsiyum oksalat ve urat taşı olduğu gösterilmiştir [173] Bizim çalışmamızda hasta grubunun 12'sine (%24) taş analizi yapılabildi. Taş türleri sıklığa göre %67 oranında Ca Oksalat Dihidrat ve Ca Oksalat Monohidrat birlikteliği, %25 oranında Ca Oksalat Monohidrat (Whewellit), %8 oranında Ca Oksalat Dihidrat (Weddelit) görüldü.

Literatürde 5 milimetreden küçük üriner sistem taşlarının kendiliğinden düşme eğiliminin yüksek olduğu, 5-7 mm arasındaki taşların %50'sinin kendiliğinden düştüğü, 7 mm'den büyük taşların ise yine girişimsel işlem gerektirdiği bildirilmiştir [174]. Mikrolitiazis için sadece hidrasyon ve diyetin yeterli olup bu taşların spontan düşme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Ancak taş boyutu mikrolitiazis dahi olsa metabolik bir risk faktörü varlığında medikal tedavi düşünülmesi önerilmektedir. Alt pol taşlarının da anatomik olarak spontan pasajının daha zor olması nedeni ile tedavisiz takip yerine ilk fırsatta

medikal tedavi başlanması gerektiği ile ilgili yayınlar mevcuttur [172]. Çalışmamızda hasta grubumuzun tamamına sodyum kısıtlayıcı diyet ve hidrasyon uygulandı. Taş boyutu <3mm olan, ek semptomu olmayan ve hiperkalsiüri ağır olmayan 10 (%20) hastaya medikal ek tedavi uygulanmadı.

Literatürde hiperkalsiürik ÜSTH için medikal tedavide en sık kullanılanlar genellikle potasyum sitrat, potasyumlu scholl solüsyonu hidroklorotiyazid'dir. İdiopatik hiperkalsiüri tedavisinde potasyum sitrat ve hidroklorotiyazid tedavilerinin birbirlerine belirgin üstünlük kurmadığı gösterilmiştir [175]. Bu sebebeyle hidroklorotiyazidin, pediatrik yaş grubu olası yan etkilerini göz önünde bulundurarak ilk tercih olarak potasyum sitrat tercih ettik. Bizim çalışmamızda medikal tedavi tercih ettiğimiz hasta sayısı 40 (%80) idi. Tercih ettiğimiz medikal ajanlar: 38 hastada (%95) potasyum sitrat, 2 hastada (%5) hidroklorotiyazid idi.

Medikal tedaviyle regrese olmayan semptomatik böbrek taşları, kanaldan geçemeyen ve obstrüksiyona neden olan üreter taşları varlığında girişimsel/cerrahi tedavi düşünülmektedir. Literatürde çocuklarda taş tedavisinde hastaların %24-38'ine girişimsel veya cerrahi işlem uygulandığı, ilk tercih edilen yöntemin %12-15 oranında ESWL olduğu bildirilmektedir [156, 176]. Çalışmamızda ise %12 hastaya ESWL, %6 hastaya URS, %8 hastaya cerrahi PCL uygulandığı görüldü.

Pediatrik ÜSTH ile ilgili ülkemizde Demir ve ark'nın yaptığı çalışmada, medikal tedavi ile izlenen hastaların %62,7'sinde tam rezolüsyon, %34'ünde taş boyutlarında azalma ve %3,3'ünde taş boyutlarında artma saptanmıştır [177]. Çalışmamızda hastaların %52'sinde tam rezolüsyon, %36'sında taş boyutlarının azaldığı, %12'sinde taş boyutlarının aynı oranda rezidü kaldığı görüldü. Erbağcı ve ark'nın yaptığı çalışmada ise taş hastalarının %40'ında tam rezolüsyon görüldüğü belirtildi [150]. Çalışmamızdaki tam rezolüsyon oranı literatürle uyumlu görüldü.

CLDN-16'nın FHHNC kliniği dışında da hiperkalsiüri kliniği ile bağlantılı olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar güncel literatürde bulunmaktadır. Praga ve ark'nın yaptığı çalışmada, FHHNC'li ailelerin CLDN-16 mutasyonu

olan 26 akrabasından 11'inde izole hiperkalsiüri (nefrokalsinozis ve Hipomagnezeminin eşlik etmediği) ve bunların da 4'ünde ÜSTH görülmüştür. Bu da izole hiperkalsiürinin klinik bir prezentasyon olarak CLDN-16 ile bağlantılı olabileceğini düşünürmüştür [137].

Weber ve ark'nın FHHNC'li ailelerde CLDN-16 ile ilgili yaptığı çalışmada, FHHNC kliniğini tam karşılamayan sadece hiperkalsiüri ve taş kliniği olan aile üyeleri arasında heterozigot bir CLDN-16 mutasyonu gözlenmiştir. Bu nedenle heterozigot CLDN-16 mutasyonlarının hiperkalsiürik taş oluşturan koşulların oluşmasında olası bir rolü olabileceği belirtilmiştir [138].

Müller ve ark'nın yaptığı çalışmada, CLDN-16'nın PDZ-bağlama motifini etkileyen mutasyonların çocukluk çağı hiperkalsiüri tablosu ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir [36].

Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu CLDN-16 genetik paneli ile bilinen tüm mutasyonlara karşı tarandı. Yalnızca Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 (c165G>C / c166delG) birleşik heterozigot mutasyonu görüldü. Literatürde bu birleşik heterozigot mutasyonla ilgili bir çalışma mevcut değildi. Leiden Open Variation Database (LOVD)'e göre bu mutasyonlar incelendiğinde, c165G>C DNA değişiminin Arg55Ser aminoasit değişimine oluşturduğu ve bu değişikliğin klinik olarak şu ana kadar benign olarak tanımlandığı görüldü. c166delG DNA değişiminin proteini ise Ala56LeufsTer16 olduğu görüldü. Bu mutasyonun ise klinik olarak şu ana kadar muhtemelen benign (likely benign) olarak yorumlandığı görüldü.

Bu mutasyonlar hasta grubunun %46'sında, kontrol grubunun ise %18'inde görüldü. Sağlıklı kontrol grubunda sıklığının %1'den fazla olması nedeni ile bu mutasyon polimorfizm olarak tanımlandı. Çalışmamızda hasta grubunda bu polimorfizmin sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü.

Bu polimorfizmin görüldüğü hasta grubu ile polimorfizmin görülmediği hasta grubu arasında cinsiyet dağılımı, tanı yaşı, boy, vücut ağırlığı, VKİ parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Polimorfizimli hastalarla polimorfizmsiz hastalar arasında preterm doğum öyküsü ve yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü sıklıkları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ebeveynler arası akrabalık polimorfizm olan hastaların %13'ünde görülürken, polimorfizm olmayan hastaların %18,5'inde görüldü. Taş hastalarında CLDN16 polimorfizmi olan grupta daha az akrabalık görülmesinin nedeni olarak üriner sistem taş hastalığının CLDN-16 dışında da birçok gen tarafından kalıtılan multigenetik aktarımı sorumlu tutuldu. Ebeveynler arasındaki akrabalık ve ailede taş öyküsü varlığı da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İdrar dansitesi ve idrar pH ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Spot idrar Ca/Cr oranı polimorfizmi olan hasta grupta polimorfizmi olmayan hastalara göre daha fazla görüldü. Benigno ve ark'nın CLDN-16 mutasyonlu FHHNC'li hastalarda yaptığı çalışmada idrar Ca/Cr ortalaması $0,57 \pm 0,25$ gösterilmiştir [178]. Çalışmamızda polimorfizimli hastalarda idrar Ca/Cr ortalama değeri $0,60 \pm 0,37$ mg/mg, polimorfizmsiz hastalarda $0,52 \pm 0,36$ mg/mg idi. CLDN-16'nın hiperkalsiüri etiyolojisindeki rolü nedeni ile bu sonuç beklenmekteydi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülemedi. Anlamlılığın sağlanamamasının, hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü.

Literatürde FHHNC'li hastalarla yapılan çalışmalarda hiperkalsiüri ve hipermagnezüri dışındaki diğer solüt atılımları normal aralıkta görülmüştür. Çalışmamızda da Spot idrar ürik asit/Cr, oksalat/cr, sistin/Cr, sitrat/Cr atılımlarının polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubundaki ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Spot idrar Na/K atılımı polimorfizimli hasta grubunda, polimorfizmsiz hasta grubuna göre belirgin yüksek saptandı. Spot idrar Na/K ortalama değeri, polimorfizimli hastalarda ortalama $2,56 \pm 1,91$ iken polimorfizmsiz hastalarda $1,20 \pm 0,29$ idi. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Polimorfizimli hastaların hepsinin Serum Ca, P, Na, K, Cl, üre, ürikasit, kreatinin, 25-OH vitamin D, PTH, ALP parametreleri referans aralıklardaydı ve

polimorfizmsiz hasta grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı.

FHHNC'li hastaların tamamında nefrokalsinozis varlığı gösterilmiştir. İtalyada FHHNC'li hastalarda yapılan çalışmada parankim tutulumunun yanında en sık eşlik eden taş lokasyonunun üreter olduğu gösterilmiştir. Taş lokasyonu polimorfizimli ve polimorfizmsiz hasta grubunun her ikisinde de en sık kalikste görüldü. Kalikste taş, polimorfizimli hasta grubunun %52,2'sinde görülürken polimorfizmsiz hasta grubunun ise %66,7'sinde görüldü. Üreterde yerleşen taş oranı, polimorfizimli hastalarda daha yüksek bulundu. Üreterde taş polimorfizimli hastalarda %13, polimorfizmsiz hastalarda %3,7 oranında görüldü. Parankim yerleşimli taş oranı da polimorfizimli hastalarda daha yüksek görüldü. polimorfizm görülen hastalarda parankimde yerleşen taş %8,7 oranındayken polimorfizm görülmeyen hastalarda %3,7 idi. Taş lokasyonlarının dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.

Üriner sistemdeki bilateral taş sıklığının genetik geçişin destekleyicisi olduğu Alon ve ark çalışmalarında vurgulamıştır [74]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak CLDN-16 mutasyonlu hastalarda en sık taş yönü %52,2 oranında bilateral idi. polimorfizmsiz hastalarda %25,9 oranında bilateral taş görüldü. Sol üriner traktus polimorfizmsiz hastalarda %44,4 ile en sık görülen yönken, polimorfizimli hasta grubunda %34,8 ile ikinci sıklıkta görüldü. Taş yönlerinin arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi.

Taş adeti dağılımı, polimorfizimli ve polimorfizmsiz hastalar arasında benzerdi. Multipl taş oranı, polimorfizimli hastaların %69,6'sında görülürken polimorfizmsiz hastaların %70,4'ünde görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Taş boyutu ortalaması polimorfizimli hastalarda, polimorfizmsiz hastalara göre daha büyük görüldü. Taş boyut ortalaması polimorfizimli hastalarda $6,54 \pm 2,8$ mm iken polimorfizmsiz hastalarda $6,18 \pm 3,9$ olarak görüldü. Taş boyutlarının dağılımında da makrolitiazis oranının polimorfizm olan hastalarda polimorfizmsizlere göre daha sık görüldüğü tespit edildi ancak bu iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı. Bu sonucun nedeninin örneklem büyüklüğünün nispeten küçük kalması olduğu düşünüldü.

Tedavi sonrası taş boyutunda tam rezolüsyon polimorfizimli hastalarda %43,3 görülürken; polimorfizmsiz hastalarda %59,3'dü. Gruplar arasındaki tedaviye yanıtta bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Çalışmamızda taş hastalığı görülen hasta grubunda polimorfizm sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması nedeniyle bu polimorfizmin varlığının, hiperkalsiürik taş hastalığına yatkınlığa neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılığı polimorfizimli hasta grubunun örneklem boyutunun nispeten küçük olması sayılabilir. Gelecekte daha geniş örneklem grupları ile çalışmaların yapılması, CLDN-16'nın Hiperkalsiürik ÜSTH ile ilişkisinin netleştirilmesini sağlayabilir. Bu sayede ÜSTH hastalığı için erken tanı ve erken tedavi ile komplikasyonların oluşması önlenabilir.

VI. SONUÇ

1. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
2. Hasta ve kontrol grubu arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
3. Hasta grubunda yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü sıklığı, anne baba arasında akrabalık sıklığı ve ailede taş hastalığı varlığının sıklığı hasta grubuna göre istatistiksel olarak belirgin yüksekti.
4. Yeterli miktarda su tüketimi, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
5. Hasta grubunda en sık eşlik eden metabolik bozukluklar sırasıyla hidronefroz (%32), UP darlık(%4) idi.
6. Hasta grubunda en sık görülen semptomlar %34 oranında karın ağrısı, %28 oranında dizüri, %28 oranında bulantı ve kusma idi.
7. İdrar dansitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü.
8. İdrar pH ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük görüldü.
9. Spot idrar Ca/Cr, Ürik asit/Cr, Na/K değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek görüldü.
10. Spot idrar Mg/Cr, sitrat / Cr değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu.
11. Serum Ca düzeyi, Hasta grubunun tamamında referans aralıklarda olmasına rağmen kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
12. Serum Mg düzeyi kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük görüldü.
13. Kreatinin, üre, ALP, PTH, 25-OH vitamin D, ürik asit, Na, K, Cl düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer değerlerde görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
14. Hematüri, piyüri ve kristalüri sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek görüldü.

15. İdrar kültüründe üreme sıklığı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü.
16. Hasta grubunda idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla E.Coli %10, Klebsiella %6, proteus %4, enterokok %2 olarak bulundu.
17. Medikal tedavi hasta grubunun %80'inde, girişimsel tedavi %18'inde, cerrahi tedavi %8'inde uygulandı.
18. Medikal tedavi seçeneği olarak en sık potasyum Sitrat %95 oranında tercih edildi. Diğer seçenek olan hidroklorotiyazid hastaların %5'inde kullanıldı.
19. CLDN-16 gen paneli sonucu hasta ve kontrol grubunda Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 birleşik heterozigot mutasyonu görüldü. Bu mutasyonların sağlıklı kontrol grubundaki sıklığının yüksek olması nedeni ile bu mutasyon polimorfizm olarak kabul edildi.
20. Bu polimorfizmlerin sıklığı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla görüldü. Bu nedenle bu polimorfizmlerin hiperkalsiürik taş hastalığına yatkınlık yaratabileceğini düşündürdü.
21. Polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ,VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
22. Polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubu arasında doğum haftası, yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, ailede taş hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
23. Spot idrar Ca/Cr, polimorfizimli hasta grubunda polimorfizmsiz hasta grubuna göre daha yüksek ortalamada görülmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
24. Spot idrar Na/K, polimorfizimli hasta grubunda polimorfizmsiz hasta grubuna göre belirgin oranda yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi.
25. İdrar Dansite, idrar pH, spot idrar Mg/Cr, ürik asit/Cr, oksalat/Cr, sistin/Cr, sitrat/Cr oranları polimorfizimli ve polimorfizmsiz hasta grupları arasında benzerdi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

26.25-OH Vitamin D, PTH, ALP, P, Mg, Na, K, Cl, kreatinin, üre, ürik asit parametreleri polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubu arasında benzerdi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

27.Taş boyutu, taş lokasyonu, taşın üriner sistemdeki yönü açısından polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

28.Tedavi sonrası tam rezolüsyon oranı, mutasyonlu hasta grubunda mutasyonsuz hasta grubuna göre daha düşük oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



VII.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH), birçok morbidite ve komplikasyonu olan prevalansı giderek artan bir hastalıktır. Bu hastalığın etiyolojisinde en sık etken olan metabolik nedenlerin varlığının hastalığın kliniğinin daha ciddi seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir. Günümüzde genetik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile metabolik etiyolojiye yol açan genetik nedenlerin tespiti bu multigenetik hastalıkta önem kazanmaktadır. Böbrek epitelindeki sıkı bağlantıya iyon geçirgenliğini sağlayan proteinlerden olan Claudin-16'nın ÜSTH etiyolojisindeki yeri henüz aydınlatılmamıştır. Çalışmamız pediatrik popülasyonda hiperkalsiürik üriner sistem taş hastalığında Claudin-16'nın etkisini göstererek çocukluk çağı üriner taş hastalığının genetik temelini aydınlatmayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma Temmuz 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı sağlıklı 50 çocuk ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde primer hiperkalsiürik üriner sistem taş hastalığı tanısı ile takip edilen 50 hasta arasında yürütüldü. Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ, doğum haftası gibi sosyodemografik özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunda yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü sıklığı, anne baba arasında akrabalık sıklığı ve ailede taş hastalığı varlığının sıklığı hasta grubuna göre istatistiksel olarak belirgin yüksekti ($p<0,05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre Spot idrar Ca/Cr, ürik asit/Cr, Na/K değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek; Spot idrar Mg/Cr, sitrat/Cr değerleri ise istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük görüldü ($p<0,05$). Serum Ca düzeyi, Hasta grubunun tamamında referans aralıklarda olmasına rağmen kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,05$). Hematüri, piyüri ve kristalüri sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek görüldü ($p<0,05$). Hastaların %80'ine medikal tedavi uygulandı. En sık tercih edilen

medikal ajan potasyum sitrat idi. CLDN-16 gen paneli sonucu hasta ve kontrol grubunda Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 birleşik heterozigot mutasyonu görüldü. Bu mutasyonun sağlıklı kontrol grubundaki sıklığının yüksek olması(%9) nedeni ile bu mutasyon polimorfizm olarak kabul edildi. Bu polimorfizmin sıklığı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla görüldü ($p<0,05$). Polimorfizimli hasta grubu ile polimorfizmsiz hasta grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ,VKİ, doğum haftası, yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü, ailede taş hastalığı varlığı, anne ve baba arasında akrabalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Spot idrar Ca/Cr, polimorfizimli hasta grubunda polimorfizmsiz hasta grubuna göre daha yüksek ortalamada görülmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Spot idrar Na/K, polimorfizimli hasta grubunda polimorfizmsiz hasta grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0,05$). Tedavi sonrası tam rezolüsyon oranı, mutasyonlu hasta grubunda mutasyonsuz hasta grubuna göre daha düşük oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda Claudin-16 genindeki Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 birleşik heterozigot polimorfizmi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü. Bu nedenle bu polimorfizmin varlığının, hiperkalsiürik taş hastalığına yatkınlığa neden olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte daha geniş örneklem grupları ile çalışmaların yapılması, Claudin-16'nın Hiperkalsiürik ÜSTH ile ilişkisinin netleştirilmesini sağlayabilir. Bu sayede ÜSTH hastalığı için erken tanı ve erken tedavi ile komplikasyonların önüne geçilebilir.

VIII. SUMMARY

INTRODUCTION AND PURPOSE: Childhood urinary system stone disease is a disease with an increasing prevalence with many morbidities and complications. It has been shown that the presence of metabolic causes, which is the most common factor in the etiology of this disease, causes the clinical course of the disease to progress more seriously. Today, with the development of genetic diagnosis methods, the detection of genetic causes leading to metabolic etiology gains importance in this multigenetic disease. The role of Claudin 16, which is one of the proteins that provide ion permeability to the tight junction in the kidney epithelium, in the etiology of urinary system stone disease has not yet been clarified. In our study, we aim to elucidate the genetic basis of childhood urinary stone disease by demonstrating the effect of Claudin 16 in hypercalciuric urinary system stone patients in the pediatric population.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out between 50 healthy children under 18 years of age who applied to Manisa Celal Bayar University Pediatrics Polyclinic between July 2021 and July 2022 and 50 patients followed up in Manisa Celal Bayar University Hospital Pediatric Nephrology Polyclinic with the diagnosis of primary hypercalciuric urinary system stone disease. All statistical analyzes were performed using the SPSS 23.0 package program.

RESULTS: There was no statistically significant difference in sociodemographic characteristics such as age, gender, body weight, height, BMI, week of birth between the patient and control groups ($p>0.05$). In the patient group, the frequency of hospitalization in the neonatal period, the frequency of consanguinity between parents and the presence of stone disease in the family were statistically significantly higher than the patient group ($p<0.05$). Spot urine Ca/Cr, Uric acid/Cr, Na/K values were statistically significantly higher in the patient group compared to the control group; Spot urine Mg/Cr and citrate / Cr values were statistically significantly lower ($p<0.05$). Although the serum Ca level was within the reference ranges in the entire patient group, it was found to be statistically significantly higher when

compared to the control group. ($p < 0.05$). The frequency of hematuria, pyuria and crystalluria was found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). Medical treatment was applied to 80% of the patients. The most frequently preferred medical agent was potassium citrate. As a result of the CLDN16 gene panel, Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 compound heterozygous mutation was seen in the patient and control groups. Due to the high frequency of this mutation in the healthy control group (9%), this mutation was accepted as a polymorphism. The frequency of this polymorphism was statistically significantly higher in the patient group than in the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the patient group with polymorphism and the patient group without polymorphism in terms of age, gender, body weight, height, BMI, week of birth, history of hospitalization in the neonatal period, presence of stone disease in the family, and consanguinity between parents ($p > 0.05$). Although spot urine Ca / Cr was higher in the patient group with polymorphism than in the patient group without polymorphism, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Spot urine Na / K was significantly higher in the patient group with polymorphism compared to the patient group without polymorphism ($p < 0.05$). Although the rate of complete resolution after treatment was lower in the patient group with mutation than in the patient group without mutation, it was not found to be statistically significant ($p > 0.05$).

CONCLUSION: In our study, Arg55Ser/Ala56LeufsTer16 combined heterozygous polymorphism in the Claudin-16 gene was found to be statistically significantly higher in the patient group than in the healthy control group. Therefore, we concluded that the presence of this polymorphism may predispose to hypercalciuric stone disease. Future studies with larger sample groups may clarify the relationship of Claudin 16 with Hypercalciuric URTI. In this way, complications can be prevented with early diagnosis and early treatment for urinary system stone disease.

IX. EKLER

EK-1

Hasta adı-soyadı:	
Doğum tarihi:	
Telefon:	
Yaşı (Ay):	
Tanı yaşı (Ay):	
Cinsiyeti:	☐ kadın ☐ erkek
Boy / Boy (p)	
Vücut ağırlığı / Vücut ağırlığı(p)	
VKI / VKİ (p)	
Doğum şekli:	☐ nsvy ☐ c/s
Doğum haftası:	☐ preterm ☐ term
Yenidoğan döneminde hastane yatışı	☐ Var ☐ yok
Antenal usg	☐ Olağan ☐ hidronefroz ☐ taş
Anne babada akrabalık	☐ var (varsa derecesi:) ☐ yok
Ailede böbrek taş hastalığı	☐ var ☐ yok
Ailede böbrek yetmezliği	☐ var ☐ yok
Usgde/btde taş lokasyonu:	☐ parankim ☐ Kaliks ☐ Üreter ☐ Mesane ve altı
Taşın üriner sistemdeki yönü	☐ sağ ☐ sol ☐ Bilateral ☐ Orta Hat
Taş adeti:	☐ Tek ☐ multipl
Usgde/btde taş boyutu	
Usgde/btde hidronefroz	☐ var ☐ yok
Taş hastalığı tespit edilmeden önce semptom var mıydı?	☐ evet ☐ hayır
Semptom varsa nedir?	☐ dizüri ☐ bulantı-kusma ☐ karın ağrısı ☐ kvah ☐ huzursuzluk ☐ ateş ☐ makroskopik hematüri ☐ İdrarda kötü koku ☐ Dizüri ☐ anüri ☐ Bezde pembe/kırmızı renk ☐ taş düşürme ☐ enürezis

İye öyküsü var mı?	☐ Pyelonefrit ☐ sistit ☐ Tekrarlayan iye ☐ hayır
Üriner Yapısal anomali, Anatomik darlık, defekt var mı?	☐ upd ☐ uvd ☐ çift top. sistem ☐ vur ☐ nörojen mesane ☐ At nalı böbrek ☐ medüller sünger böbrek ☐ polikistik böbrek ☐ mesane ekstrofisi
Yemeklere tuz ilave edilir mi?	☐ evet ☐ hayır
Kola, çay, kahve kullanımı var mı? Varsa hangisi	
Günde kaç bardak su içer?	☐ az ☐ yeterli
Kullandığı ilaçlar:	
Günlük Devit takviyesi alıyor mu?	☐ 400-1000U/g ☐ 1000iu/G üzeri ☐ sotoss ☐ hayır
Spot idrar kalsiyum/kreatinin:	
Spot idrar ürik asit/kreatinin	
Spot idrar mg/kreatinin	
Spot idar na/k	
Spot idrar okzalat/kreatinin	
Spot İdrar sitrat/kreatinin	
Spot İdrar sistin/kreatinin	
Hematüri	☐ var ☐ yok
Piyüri	☐ var ☐ yok
Kristalüri	☐ var ☐ yok
İdrar dansite:	
İdrar ph	
İdrar kültürü	☐ Üreme yok ☐ E.Coli, ☐ Proteus ☐ Klebsiella ☐ Stafilokok ☐ Diğer
Kan devit düzeyi:	
Kan pth düzeyi:	
Kan alp düzeyi:	
Kan fosfor düzeyi:	
Kan kalsiyum:	
Kan mg:	
Kan ürik asit:	
Kan BUN:	
Kan üre:	
Kan sodyum	

Kan potasyum:	
Kan kreatinin:	
GFR:	
Taş analizi:	
CLDN16 Gen paneli:	
Tedavi:	☐ Medikal tedavi (.....) ☐ Girişimsel (.....) ☐ cerrahi
Tedavi sonrası rezidü taş:	☐ Yok ☐ Var-Regrese olmuş ☐ Var-Stabil ☐ Var-Progrese olmuş



XI. KAYNAKÇA

1. Hoppe, B., Leumann, E., & Milliner, D. S. (2008). Urolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood. İçinde *Comprehensive Pediatric Nephrology* (ss. 499-525).
2. Şirin, A., Emre, S., Alpay, H., Nayir, A., Bilge, I., & Tanman, F. (1995). Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatric Nephrology*, 9(5), 549-552.
3. Yu, A. S. L. (2015). Claudins and the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(1), 11-19.
4. Sarica, K. (2006). Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urological Research*, 34(2), 96-101.
5. Akinci, M., Esen, T., & Tellaloğlu, S. (1991). Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *European Urology*, 20(3), 200-203.
6. Remzi, D., Cakmak, F., & Erkan, I. (1980). A Study on the Urolithiasis Incidence in Turkish School-Age Children. *Journal of Urology*, 123(4), 608-608.
7. Önen, A. (2013). Urinary system stone disease in children. *Turkish Association of Pediatric Surgeons*, 8-32.
8. Tasian, G. E., & Copelovitch, L. (2014). Evaluation and Medical Management of Kidney Stones in Children. *The Journal of Urology*, 192(5), 1329-1336.
9. Baştuğ, F., Gündüz, Z., Tülpar, S., Poyrazoğlu, H., & Düşünsel, R. (2013). Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. *World Journal of Urology*, 31(5), 1117-1122.
10. Fallahzadeh, M. A., Hassanzadeh, J., & Fallahzadeh, M. H. (2016). What do we know about pediatric renal microlithiasis? *Journal of Renal Injury Prevention*, 6(2), 70-75.
11. Novak, T. E., Lakshmanan, Y., Trock, B. J., Gearhart, J. P., & Matlaga, B. R. (2009). Sex Prevalence of Pediatric Kidney Stone Disease in the United States: An Epidemiologic Investigation. *Urology*, 74(1), 104-107.
12. Ertan, P., Tekin, G., Öger, N., Alkan, S., & Horasan, G. D. (2011). Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urological Research*, 39(2), 105-110.

13. Tabel, Y., Akin, I. M., & Tekin, S. (2009). Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis: single-center experience from eastern Turkey. *Urologia Internationalis*, 83(2), 217-221.
14. Özokutan, B. H., Küçükaydin, M., Gündüz, Z., Kabaklioğlu, M., Okur, H., & Turan, C. (2000). Urolithiasis in childhood. *Pediatric Surgery International*, 16(1), 60-63.
15. Elmacı, A. M., Ece, A., & Akın, F. (2014). Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis*, 42(5), 421-426.
16. Dursun, I., Poyrazoglu, H. M., Dusunsel, R., Gunduz, Z., Gurgoze, M. K., Demirci, D., & Kucukaydin, M. (2008). Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *International Urology and Nephrology*, 40(1), 3-9.
17. Faerber, G. J. (2001). Pediatric urolithiasis. *Current Opinion in Urology*, 11(4), 385.
18. Parry, E. S., & Lister, I. S. (1975). SUNLIGHT AND HYPERCALCIURIA. *The Lancet*, 305(7915), 1063-1065.
19. Dursun Ismail Bastug Funda. (t.y.). *Çocuk Nefroloji El Kitabı* (2018. bs).
20. Bowen, D. K., & Tasian, G. E. (2018). Pediatric Stone Disease. *The Urologic Clinics of North America*, 45(4), 539-550. 2
21. Cameron, M. A., Sakhaee, K., & Moe, O. W. (2005). Nephrolithiasis in children. *Pediatric Nephrology*, 20(11), 1587-1592.
22. Celiksoy, M. H., Yilmaz, A., Aydogan, G., Kiyak, A., Topal, E., & Sander, S. (2015). Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology*, 85(4), 909-913.
23. Ali, S. H., & Rifat, U. N. (2005). Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 20(10), 1453-1457.
24. Kidney stones in children: Epidemiology and risk factors - UpToDate. (t.y.).
25. Peng, J.-B., Chen, X.-Z., Berger, U. V., Vassilev, P. M., Tsukaguchi, H., Brown, E. M., & Hediger, M. A. (1999). Molecular Cloning and Characterization of a Channel-like

Transporter Mediating Intestinal Calcium Absorption *. *Journal of Biological Chemistry*, 274(32), 22739-22746.

26. Hoenderop, J. G. J., Hartog, A., Stuiver, M., Doucet, A., Willems, P. H. G. M., & Bindels, R. J. M. (2000). Localization of the Epithelial Ca²⁺ Channel in Rabbit Kidney and Intestine. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(7), 1171-1178.

27. Hoenderop, J. G. J., Vennekens, R., Müller, D., Prenen, J., Droogmans, G., Bindels, R. J. M., & Nilius, B. (2001). Function and expression of the epithelial Ca²⁺ channel family: comparison of mammalian ECaC1 and 2. *The Journal of Physiology*, 537(Pt 3), 747-761.

28. Aladjem, M., Barr, J., Lahat, E., & Bistritzer, T. (1996). Renal and Absorptive Hypercalciuria: A Metabolic Disturbance With Varying and Interchanging Modes of Expression. *Pediatrics*, 97(2), 216-219.

29. Pak, C. Y. (1979). Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 237(6), F415-F423.

30. Bataille, P., Achard, J. M., Fournier, A., Boudailliez, B., Westeel, P. F., Esper, N. E., ... Sebert, J. L. (1991). Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney International*, 39(6), 1193-1205.

31. Lau, Y. K., Wasserstein, A., Westby, G. R., Bosanac, P., Grabie, M., Mitnick, P., ... Agus, Z. S. (1982). Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: resistance to phosphate administration. *Mineral and electrolyte metabolism*, 7(5), 237-249.

32. Moore, E. S., Coe, F. L., McMann, B. J., & Favus, M. J. (1978). Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. *The Journal of Pediatrics*, 92(6), 906-910.

33. Mittal, R. D., Bid, H. K., Manchanda, P. K., & Kapoor, R. (2008). Predisposition of genetic polymorphism with the risk of urolithiasis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(2), 106-116.

34. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis | SpringerLink. (t.y.).

35. Hendy, G. N., D'Souza-Li, L., Yang, B., Canaff, L., & Cole, D. E. (2000). Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia,

neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Human Mutation*, 16(4), 281-296.

36. Müller, D., Kausalya, P. J., Claverie-Martin, F., Meij, I. C., Eggert, P., Garcia-Nieto, V., & Hunziker, W. (2003). A Novel Claudin 16 Mutation Associated with Childhood Hypercalciuria Abolishes Binding to ZO-1 and Results in Lysosomal Mistargeting. *The American Journal of Human Genetics*, 73(6), 1293-1301.

37. Konrad, M., Schaller, A., Seelow, D., Pandey, A. V., Waldegger, S., Lesslauer, A., ... Weber, S. (2006). Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *American Journal of Human Genetics*, 79(5), 949-957.

38. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms - ScienceDirect. (t.y.).

39. Ozturk, M., Kordan, Y., Cangul, H., Dogan, H. S., Kilicarslan, H., Vuruskan, H., & Oktay, B. (2008). Association of urokinase gene 3'-UTR T/C polymorphism with calcium oxalate urolithiasis in children. *International Urology and Nephrology*, 40(3), 563-568.

40. Telci, D., Dogan, A. U., Ozbek, E., Polat, E. C., Simsek, A., Cakir, S. S., ... Sahin, F. (2011). KLOTHO Gene Polymorphism of G395A Is Associated with Kidney Stones. *American Journal of Nephrology*, 33(4), 337-343.

41. Moe, O. W., & Bonny, O. (2005). Genetic Hypercalciuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(3), 729-745.

42. Gambaro, G., Vezzoli, G., Casari, G., Rampoldi, L., D'Angelo, A., & Borghi, L. (2004). Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(6), 963-986.

43. Akin, Y., Uçar, M., & Yücel, S. (2013). Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turkish journal of urology*, 39(4), 253-263.

44. Hou, J., & Goodenough, D. A. (2010). Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 19(5), 483-488.

45. Lorenz-Depiereux, B., Benet-Pages, A., Eckstein, G., Tenenbaum-Rakover, Y., Wagenstaller, J., Tiosano, D., ... Strom, T. M. (2006). Hereditary hypophosphatemic rickets

with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *American Journal of Human Genetics*, 78(2), 193-201.

46. Cochat, P., & Rumsby, G. (2013). Primary Hyperoxaluria. *New England Journal of Medicine*, 369(7), 649-658.

47. Hueppelshaeuser, R., von Unruh, G. E., Habbig, S., Beck, B. B., Buderus, S., Hesse, A., & Hoppe, B. (2012). Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease. *Pediatric Nephrology*, 27(7), 1103-1109.

48. Results of Long-Term Treatment with Orthophosphate and Pyridoxine in Patients with Primary Hyperoxaluria | NEJM. (t.y.).

49. del Valle, E. E., Spivacow, F. R., & Negri, A. L. (2013). [Citrate and renal stones]. *Medicina*, 73(4), 363-368.

50. A STUDY OF THE ETIOLOGY OF IDIOPATHIC CALCIUM UROLITHIASIS IN CHILDREN: HYPOCITRURIA IS THE MOST IMPORTANT RISK FACTOR | Journal of Urology. (t.y.).

51. Miller, L. A., Noe, H. N., & Stapleton, F. B. (1989). Uric acid excretion in children with urolithiasis. *The Journal of Pediatrics*, 115(6), 923-926.

52. Jinnah, H. A. (2009). Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Disease Models & Mechanisms*, 2(3-4), 116-121.

53. Genetic Disorders Resulting in Hyper- or Hypouricemia - ScienceDirect. (t.y.).

54. Tasic, V., Hynes, A. M., Kitamura, K., Cheong, H. I., Lozanovski, V. J., Gucev, Z., ... Sayer, J. A. (2011). Clinical and Functional Characterization of URAT1 Variants. *PLOS ONE*, 6(12), e28641

55. Sumorok, N., & Goldfarb, D. S. (2013). Update on cystinuria. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22(4), 427-431. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283621c5d>

56. Biyani, C. S., & Cartledge, J. J. (2006). Cystinuria—Diagnosis and Management. *EAU-EBU Update Series*, 4(5), 175-183.

57. Cystinuria: mechanisms and management | SpringerLink. (t.y.).

58. Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria | *Nephrology Dialysis Transplantation* | Oxford Academic. (t.y.).
59. Marra, G., Vercelloni, P. G., Edefonti, A., Manzoni, G., Pavesi, M. A., Fogazzi, G. B., ... Picot, I. C. (2012). Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency: An Underdiagnosed Cause of Lithiasis and Renal Failure. İçinde *JIMD Reports - Case and Research Reports*, 2012/2 (ss. 45-48). Berlin, Heidelberg: Springer.
60. Perrone, H. C., dos Santos, D. R., Santos, M. V., Pinheiro, M. E., Toporovski, J., Ramos, O. L., & Schor, N. (1992). Urolithiasis in childhood: Metabolic evaluation. *Pediatric Nephrology*, 6(1), 54-56.
61. Bak, M., Ural, R., Agin, H., Serdaroglu, E., & Calkavur, S. (2009). The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *International Urology and Nephrology*, 41(3), 453-460.
62. Taylor, E. N., Stampfer, M. J., & Curhan, G. C. (2005). Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. *JAMA*, 293(4), 455-462.
63. Robertson, W. G., Heyburn, P. J., Peacock, M., Hanes, F. A., & Swaminathan, R. (1979). The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract. *Clinical science (London, England)*, 57(3), 285-288.
64. BRESLAU, N. A., BRINKLEY, L., HILL, K. D., & PAK, C. Y. C. (1988). Relationship of Animal Protein-Rich Diet to Kidney Stone Formation and Calcium Metabolism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(1), 140-146.
65. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers - ScienceDirect. (t.y.).
66. Taylor, E. N., Stampfer, M. J., & Curhan, G. C. (2004). Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 3225-3232.
67. Renal lithiasis and nutrition | *Nutrition Journal* | Full Text. (t.y.)

68. Guan, N., Fan, Q., Ding, J., Zhao, Y., Lu, J., Ai, Y., ... Yao, Y. (2009). Melamine-Contaminated Powdered Formula and Urolithiasis in Young Children. *New England Journal of Medicine*, 360(11), 1067-1074.
69. Spivacow, F. R., Negri, A. L., del Valle, E. E., Calviño, I., Fradinger, E., & Zanchetta, J. R. (2008). Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatric Nephrology*, 23(7), 1129-1133.
70. Prevention of Renal Stones by a High Fluid Intake? - Abstract - European Urology 1988, Vol. 14, No. 5 - Karger Publishers. (t.y.).
71. VanDervoort, K., Wiesen, J., Frank, R., Vento, S., Crosby, V., Chandra, M., & Trachtman, H. (2007). Urolithiasis in Pediatric Patients: A Single Center Study of Incidence, Clinical Presentation and Outcome. *Journal of Urology*, 177(6), 2300-2305.
72. Sternberg, K., Greenfield, S. P., Williot, P., & Wan, J. (2005). PEDIATRIC STONE DISEASE: AN EVOLVING EXPERIENCE. *The Journal of Urology*, 174(4, Part 2), 1711-1714.
73. Milliner, D. S., & Murphy, M. E. (1993). Urolithiasis in Pediatric Patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(3), 241-248.
74. Alon, U. S., & Srivastava, T. (2016). Urolithiasis in children. İçinde *Clinical Pediatric Nephrology* (3. bs). CRC Press.
75. Xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood - ScienceDirect. (t.y.).
hYOSei9pDiOi7iNNkuOxtyJwCjBqhXR7OJzzTNfKSHkPyQ8I-3vISULZa1i
76. Matlaga, B. R., Shah, O. D., & Assimos, D. G. (2003). Drug-Induced Urinary Calculi. *Reviews in Urology*, 5(4), 227-231.
77. Cohen-Solal, F., Abdelmoula, J., Hoarau, M. P., Jungers, P., Lacour, B., & Daudon, M. (2001). [Urinary lithiasis of medical origin]. *Therapie*, 56(6), 743-750.
78. Pak, C. Y. C., & Holt, K. (1976). Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism*, 25(6), 665-673.
79. Miller, N. L., Evan, A. P., & Lingeman, J. E. (2007). Pathogenesis of Renal Calculi. *Urologic Clinics of North America*, 34(3), 295-313.

80. Narter, F., & Sarica, K. (2013). Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. *Endouroloji Bulteni*, 135-142.
81. Intranephronic Calculosis: Its Significance and Relationship to Matrix in Nephrolithiasis | Journal of Urology. (t.y.).
82. Marangella, M., Bagnis, C., Bruno, M., Vitale, C., Petrarulo, M., & Ramello, A. (2004). Crystallization Inhibitors in the Pathophysiology and Treatment of Nephrolithiasis. *Urologia Internationalis*, 72(Suppl. 1), 6-10.
83. Kumar, V., & Lieske, J. C. (2006). Protein regulation of intrarenal crystallization. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(4), 374-380.
84. Resnick, M. I., & Boyce, W. H. (1978). Spherical calcium bodies in stone-forming urine. *Investigative urology*, 15(6), 449-451.
85. Robertson, W. G., Peacock, M., Marshall, R. W., Marshall, D. H., & Nordin, B. E. C. (1976). Saturation-Inhibition Index as a Measure of the Risk of Calcium Oxalate Stone Formation in the Urinary Tract. *New England Journal of Medicine*, 294(5), 249-252.
86. JCI - Kidney stone disease. (t.y.).
87. Ece, A., Ozdemir, E., Gürkan, F., Dokucu, A. I., & Akdeniz, O. (2000). Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 7(9), 330-334.
88. Comparison of ultrasound versus computed tomography for the detection of kidney stones in the pediatric population: a clinical effectiveness study | SpringerLink. (t.y.).
89. Smith, S. L., Somers, J. M., Broderick, N., & Halliday, K. (2000). The Role of the Plain Radiograph and Renal Tract Ultrasound in the Management of Children with Renal Tract Calculi. *Clinical Radiology*, 55(9), 708-710.
90. Passerotti, C., Chow, J. S., Silva, A., Schoettler, C. L., Rosoklija, I., Perez, - Rossello Jeannette, ... Nguyen, H. T. (2009). Ultrasound Versus Computerized Tomography for Evaluating Urolithiasis. *Journal of Urology*, 182(4S), 1829-1834.
91. CT urograms in pediatric patients with ureteral calculi: do adult criteria work? | SpringerLink. (t.y.).

92. Morrison, J. C., Kawal, T., Van Batavia, J. P., & Srinivasan, A. K. (2017). Use of Ultrasound in Pediatric Renal Stone Diagnosis and Surgery. *Current Urology Reports*, 18(3), 22.
93. Stapleton, F. B. (2002). Childhood stones. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31(4), 1001-1015, ix.
94. Önen, A. (2010). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı: Urinary stones in pediatric age group. *Turkish Archives of Pediatrics*, 45, 104-109.
95. Tian, D., Li, N., Huang, W., Zong, H., & Zhang, Y. (2017). The efficacy and safety of adrenergic alpha-antagonists in treatment of distal ureteral stones in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(2), 360-365.
96. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I | . (t.y.).
97. Lu, P., Wang, Z., Song, R., Wang, X., Qi, K., Dai, Q., ... Gu, M. (2015). The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 43(3), 199-206.
98. Turna, B., Tekin, A., Yağmur, İ., & Nazlı, O. (2016). Extracorporeal shock wave lithotripsy in infants less than 12-month old. *Urolithiasis*, 44(5), 435-440.
99. Demirci, D., Altıok, E., Gülmez, İ., Ekmekçioğlu, O., & Poyrazoğlu, H. M. (2006). Stepwise shock wave lithotripsy: Results of initial study for the treatment of urinary stones in childhood. *International Urology and Nephrology*, 38(2), 189-192.
100. Outcomes of Ureteroscopic Management of Pediatric Urolithiasis: A Comparative Analysis of Prepubertal and Adolescent Patients - ScienceDirect. (t.y.).
101. Straub, M., Gschwend, J., & Zorn, C. (2010). Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatric Nephrology*, 25(7), 1239-1244.
102. He, Q., Xiao, K., Chen, Y., Liao, B., Li, H., & Wang, K. (2019). Which is the best treatment of pediatric upper urinary tract stones among extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a systematic review. *BMC Urology*, 19(1), 98

103. Long, C. J., & Srinivasan, A. K. (2015). Percutaneous Nephrolithotomy and Ureteroscopy in Children:: Evolutions. *Urologic Clinics*, 42(1), 1-17.
104. Dietary Therapy in Idiopathic Nephrolithiasis | Nutrition Reviews | Oxford Academic. (t.y.).
105. Choi, J. N., Lee, J. S., & Shin, J. I. (2011). Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatrica*, 100(8), e71-e74.
106. The primary hyperoxalurias - ScienceDirect. (t.y.).
107. Cameron, M. A., & Sakhaee, K. (2007). Uric Acid Nephrolithiasis. *Urologic Clinics of North America*, 34(3), 335-346.
108. Neuhaus, T. J., Belzer, T., Blau, N., Hoppe, B., Sidhu, H., & Leumann, E. (2000). Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Archives of Disease in Childhood*, 82(4), 322-326.
109. Barbey, F., Joly, D., Rieu, P., Méjean, A., Daudon, M., & Jungers, P. (2000). MEDICAL TREATMENT OF CYSTINURIA: CRITICAL REAPPRAISAL OF LONG-TERM RESULTS. *The Journal of Urology*, 163(5), 1419-1423.
110. Perazella, M. A., & Buller, G. K. (1993). Successful Treatment of Cystinuria With Captopril. *American Journal of Kidney Diseases*, 21(5), 504-507.
111. Barcelo, P., Wuhl, O., Servitge, E., Rousaud, A., & Pak, C. Y. C. (1993). Randomized Double-Blind Study of Potassium Citrate in Idiopathic Hypocitraturic Calcium Nephrolithiasis. *The Journal of Urology*, 150(6), 1761-1764.
112. Medical Evaluation and Treatment of Urolithiasis - Pediatric Clinics. (t.y.).
113. Griffith, D. P., Gleeson, M. J., Lee, H., Longuet, R., Deman, E., & Earle, N. (1991). Randomized, Double-Blind Trial of Lithostat™ (Acetohydroxamic Acid) in the Palliative Treatment of Infection-Induced Urinary Calculi. *European Urology*, 20, 243-247.
114. Singh, A. B., Sharma, A., & Dhawan, P. (2010). Claudin Family of Proteins and Cancer: An Overview. *Journal of Oncology*, 2010, e541957.
115. Tsukita, S., & Furuse, M. (1998). Overcoming barriers in the study of tight junction functions: from occludin to claudin. *Genes to Cells*, 3(9), 569-573.

116. Angelow, S., Ahlstrom, R., & Yu, A. S. L. (2008). Biology of claudins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 295(4), F867-F876.
117. Lal-Nag, M., & Morin, P. J. (2009). The claudins. *Genome Biology*, 10(8), 235.
118. Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., Yoshida, Y., Haratake, A., Sugitani, Y., ... Tsukita, S. (2002). Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier : a lesson from claudin-1–deficient mice. *Journal of Cell Biology*, 156(6), 1099-1111.
119. Formation of tight junction: determinants of homophilic interaction between classic claudins - Piorntek - 2008 - The FASEB Journal - Wiley Online Library. (t.y.).
120. Claudin 14 knockout mice, a model for autosomal recessive deafness DFNB29 , are deaf due to cochlear hair cell degeneration | Human Molecular Genetics | Oxford Academic. (t.y.).
121. Miyamoto, T., Morita, K., Takemoto, D., Takeuchi, K., Kitano, Y., Miyakawa, T., ... Tsukita, S. (2005). Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons : a lesson from claudin-19–deficient mice. *Journal of Cell Biology*, 169(3), 527-538.
122. Geliş tarihi 27 Mart 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504013307> Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: A tight junction disease - ScienceDirect. (t.y.).
123. Clostridium perfringens Enterotoxin Utilizes Two Structurally Related Membrane Proteins as Functional Receptors in Vivo * - Journal of Biological Chemistry. (t.y.).
124. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry | Nature. (t.y.).
125. Claudin-6 and Claudin-9 Function as Additional Coreceptors for Hepatitis C Virus | Journal of Virology. (t.y.).
126. Gröne, J., Weber, B., Staub, E., Heinze, M., Klamann, I., Pilarsky, C., ... Buhr, H. J. (2007). Differential expression of genes encoding tight junction proteins in colorectal cancer: frequent dysregulation of claudin-1, -8 and -12. *International Journal of Colorectal Disease*, 22(6), 651-659.

127. Choi, Y. L., Kim, J. B., Kwon, M. J., Choi, J. S., Kim, T. J., Bae, D. S., ... Shin, Y. K. (2007). Expression profile of tight junction protein claudin 3 and claudin 4 in ovarian serous adenocarcinoma with prognostic correlation. *Histology and histopathology*.
128. Choi, Y. D., Kim, K. S., Ryu, S., Park, Y., Cho, N. H., Rha, S. H., ... Choi, C. (2007). Claudin-7 is Highly Expressed in Chromophobe Renal Cell Carcinoma and Renal Oncocytoma. *Journal of Korean Medical Science*, 22(2), 305-310.
129. Krause, G., Winkler, L., Mueller, S. L., Haseloff, R. F., Piontek, J., & Blasig, I. E. (2008). Structure and function of claudins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1778(3), 631-645.
130. Thorleifsson, G., Holm, H., Edvardsson, V., Walters, G. B., Styrkarsdottir, U., Gudbjartsson, D. F., ... Stefansson, K. (2009). Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nature Genetics*, 41(8), 926-930.
131. Müller, D., Kausalya, P. J., Bockenhauer, D., Thumfart, J., Meij, I. C., Dillon, M. J., ... Hunziker, W. (2006). Unusual Clinical Presentation and Possible Rescue of a Novel Claudin-16 Mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 3076-3079.
132. Tajima, T., Nakae, J., & Fujieda, K. (2003). Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. *Pediatric Nephrology*, 18(12), 1280-1282.
133. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle - ScienceDirect. (t.y.).
134. Kang, J. H., Choi, H. J., Cho, H. Y., Lee, J. H., Ha, I. S., Cheong, H. I., & Choi, Y. (2005). Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis associated with CLDN16 mutations. *Pediatric Nephrology*, 20(10), 1490-1493.
135. CLDN16 Genotype Predicts Renal Decline in Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis | American Society of Nephrology. (t.y.).
136. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: blocking endocytosis restores surface expression of a novel Claudin-16 mutant that lacks the entire C-terminal cytosolic tail | Human Molecular Genetics | Oxford Academic. (t.y.).

137. Praga, M., Vara, J., González-Parra, E., Andrés, A., Alamo, C., Araque, A., ... Rodicio, J. L. (1995). Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney International*, 47(5), 1419-1425.
138. Weber, S., Schneider, L., Peters, M., Misselwitz, J., Rönnefarth, G., Böswald, M., ... Konrad, M. (2001). Novel Paracellin-1 Mutations in 25 Families with Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(9), 1872-1881.
139. Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., Darendeliler, F., & Baş, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri, 14.
140. Stanley FL. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Text Book of Pediatrics [Internet]. United States of America, Elsevier Saunders, 2011;19: [e708_1-e708_8]
141. Issler, N., Dufek, S., Kleta, R., Bockenhauer, D., Smeulders, N., & Van't Hoff, W. (2017). Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC nephrology*, 18(1), 136.
142. Pediatric urolithiasis: Experience from a tertiary referral center - ScienceDirect. (t.y.).
143. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? | SpringerLink. (t.y.).
144. Mohamed, J., Riadh, M., & Abdellatif, N. (2007). Urolithiasis in infants. *Pediatric Surgery International*, 23(4), 295-299.
145. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis | SpringerLink. (t.y.).
146. Muldowney, F. P., Freaney, R., & Moloney, M. F. (1982). Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney International*, 22(3), 292-296.
147. Daudon, M. (1999). [Drug-induced urinary calculi in 1999]. *Progres en urologie*, 9(6), 1023-1033.

148. Çetin, N., Sav, N., & Yildiz, B. (2015). ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI: TANI VE TEDAVİ / URINARY SYSTEM STONE DISEASE IN CHILDREN: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 37(1), 1-13.
149. Diagnosis and management of hypercalciuria in children : Current Opinion in Pediatrics. (t.y.).
150. Erbagci, A., Erbagci, A. B., Yilmaz, M., Yagci, F., Tarakcioglu, M., Yurtseven, C., ... Sarica, K. (2003). Pediatric Urolithiasis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 37(2), 129-133.
151. Polito, C., La Manna, A., Nappi, B., Villani, J., & Di Toro, R. (2000). Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 14(12), 1102-1104.
152. Urinary Tract Infection in Children Associated with Idiopathic Hypercalciuria: Scandinavian Journal of Urology and Nephrology: Vol 35, No 2. (t.y.).
153. Bozkurt, Y., Ece, A., Yolbaş, İ., Sancaktutar, A. A., Kelekçi, S., Güneş, A. G., & Yel, S. (2009). Pediatrik ürolitiazis: 342 hastaya ait verilerin değerlendirilmesi. *Duzce Medical Journal*, 11(2), 21-25.
154. Obstruction Uropathy/Imaging | Journal of Urology. (t.y.).
155. Urinary Stone Formation in Children with Prenatally Diagnosed Uropathies - RICKWOOD - 1991 - British Journal of Urology - Wiley Online Library. (t.y.).
156. Amancio, L., Fedrizzi, M., Bresolin, N. L., & Penido, M. G. M. G. (2016). Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *Brazilian Journal of Nephrology*, 38, 90-98.
157. Elmaci, A. M., Ece, A., & Akın, F. (2014). Clinical characteristics and metabolic abnormalities in preschool-age children with urolithiasis in southeast Anatolia. *Journal of Pediatric Urology*, 10(3), 495-499.
158. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children - ScienceDirect. (t.y.).
159. Carvalho, M. (2018). Urinary pH in calcium oxalate stone formers: does it matter? *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 6-7.

160. Manissorn, J., Fong-ngern, K., Peerapen, P., & Thongboonkerd, V. (2017). Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Scientific Reports*, 7(1), 1798.
161. Penido, M. G., Diniz, J., Moreira, M., Tupinambá, A., França, A., Andrade, B., & Souto, M. (2001). Hipercalcúria idiopática: apresentação de 471 casos. *Jornal De Pediatria - J PEDIATR*, 77.
162. Afshin, S. A., & Shohreh, M. (2011). Pediatric Urolithiasis An Experience Of A Single Center, 5(5), 309-313.
163. Kovacević, L., Kovacević, S., Smoljanić, Z., Peco-Antić, A., Kostić, N., Gajić, M., ... Jovanović, O. (1998). [Sodium excretion in children with lithogenic disorders]. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 126(9-10), 321-326.
164. Glémain, P., & Prunet, D. (2006). [Identification of lithogenic risk factors by a simplified first-line laboratory assessment in urinary calculi patients]. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 16(5), 542-545.
165. Srivastava, T., Winston, M. J., Auron, A., & Alon, U. S. (2009). Urine Calcium/Citrate Ratio in Children With Hypercalciuric Stones. *Pediatric Research*, 66(1), 85-90.
166. Cirillo, M., Laurenzi, M., Panarelli, W., & Stamler, J. (1994). Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney International*, 46(4), 1133-1139.
167. Ogawa, Y., Yonou, H., Hokama, S., Oda, M., Morozumi, M., & Sugaya, K. (2003). Urinary saturation and risk factors for calcium oxalate stone disease based on spot and 24-hour urine specimens. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 8, a167-176.
168. Burckhardt, P., & Jaeger, P. (1981). Secondary hyperparathyroidism in idiopathic renal hypercalciuria: fact or theory? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53(3), 550-555.
169. Full article: The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish infants with urolithiasis. (t.y.).

170. Goknar, N., Öktem, F., Torun, E., Gok, O., Demir, A. D., Kucukkoc, M., & Kilic, U. (2016). The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish infants with urolithiasis. *Renal Failure*, 38(4), 545-551.
171. Gürgöze, M. K., & Sarı, M. Y. (2011). Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 26(6), 933-937.
172. Ozgor, F., Berberoglu, Y., Akman, T., Murat, Kezer, C., & Muslumanoglu, A. Y. (2012). Treatment modalities for lower Pole Stone in kidney / Bobrek Alt Kaliks Taslarinda Tedavi Secenekleri. *The Medical Bulletin of Haseki*, 50(1), 1-6.
173. Çamlar, S. A., Soylu, A., & Kavukçu, S. (2020). Characteristics of infant urolithiasis: A single center experience in western Turkey. *Journal of Pediatric Urology*, 16(4), 463.e1-463.e6.
174. Evan, A. P. (2010). Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatric Nephrology*, 25(5), 831-841.
175. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria - Escibano, J - 2009 | Cochrane Library. (t.y.).
176. Barata, C. B., & Valette, C. O. S. (2018). CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF 106 PEDIATRIC PATIENTS WITH UROLITHIASIS IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL. *Revista Paulista de Pediatria*, 36, 261-267.
177. Demir, F., Yavuz, S., Kiyak, A., Aydoğan, G., Korkmaz, O., & Sari, F. (2014). İnfantil Ürolitiyazis: Tek Merkez Deneyimi. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 6(3), 137-141.
178. Hypomagnesaemia–hypercalciuria–nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic. (t.y.).