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

Tez yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Neşe ÖZKAYIN

EDİRNE İL MERKEZİNDE KREŞ, İLKÖĞRETİM VE LİSE ÇAĞI ÇOCUKLARINDA HİPERKALSİÜRİ PREVALANSI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa TEKİN

EDİRNE – 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Betül Acunaş'a, tez danışmanım Yrd.Doç.Dr Neşe Özkayın'a, ayrıca değerli hocalarım Prof.Dr. Serap Karasalihoğlu, Prof.Dr. Mehtap Yazıcıoğlu, Prof.Dr. Betül Orhaner, Doç.Dr. Ülfet Vatansever, Doç.Dr. Filiz Tütüncüler, Doç.Dr.Naci Öner, Yrd.Doç.Dr. Coşkun Çeltik, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Güzel, Yrd.Doç.Dr. Rıdvan Duran, Yrd.Doç.Dr. Yasemin Küçükuğurluoğlu'na ve çalışmamın değişik aşamalarında yardımını gördüğüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **HİPERKALSİÜRİNİN TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ** 3
- **HİPERKALSİÜRİNİN ETİYOLOJİSİ** 4
- **HİPERKALSİÜRİNİN PATOFİZYOLOJİSİ** 6
- **HİPERKALSİÜRİDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR** 17
- **HİPERKALSİÜRİDE TANI** 18
- **HİPERKALSİÜRİNİN TEDAVİSİ** 21

GEREÇ VE YÖNTEM 22

BULGULAR 26

TARTIŞMA 33

SONUÇLAR 43

ÖZET 45

SUMMARY 47

KAYNAKLAR 49

EKLER

KISALTMALAR

HK **:** Hiperkalsiüri

İH **:** İdiopatik hiperkalsiüri

PTH **:** Parathormon

Uc_a/U_{Cr} **:** Urine calcium/Urine creatinin

$1,25(OH)_2D$ **:** 1,25-dihidroksivitamin D

GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperkalsiüri (HK) primer (idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Bunlardan idiopatik hiperkalsiüride (İH) serum kalsiyum düzeyleri genellikle normal olarak saptanır. Bu nedenle, kesin tanı için 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak, çocuklarda çoğunlukla 24 saatlik idrar biriktirmek zor olduğundan spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları da tanı amaçlı kullanılabilmektedir (1-4). Hiperkalsiüri, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün'den fazla, spot idrarda kalsiyum/kreatinin 'Urine calcium/Urine creatinin' (Uca/Ucr) oranının 0,21'in üzerinde olması olarak tanımlanır (3).

Hiperkalsiüri, üriner sistem taş hastalığının en sık (%22-50) nedenlerinden biri olmasına rağmen HK'li çocuklar sıklıkla asemptomatiktir (5-10). Semptomatik olanlar ise çoğunlukla makroskopik veya mikroskopik hematüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, işeme disfonksiyonu, idrar kaçırma, tekrarlayan karın ağrısı, suprapubik hassasiyet ve yan ağrısı gibi şikayetlerle hekime başvurmaktadır (11-21). İlerleyen yaşlarda bu çocukların kemik mineral dansitelerinde düşüklük ortaya çıkabilmektedir (22-28).

İdiopatik hiperkalsiüri ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda ortalama Uca/Ucr oranlarının ve hiperkalsiüri sıklığının etnik ve bölgesel farklılık (%3-9) gösterdiği belirtilmiştir (12,29-34). Bu durum etnik, coğrafi, çevresel veya teknik pek çok sebebe bağlı olabilir. Dolayısıyla her bölge için ayrı ayrı çalışmaların yapılarak bölgeye uygun Uca/Ucr dağılımlarının hesaplanması önemlidir.

Taş kuşağında yer alan ülkemizde İH prevalansı ile ilgili çalışmaların sayısı az olduğundan tercih edilen bu çalışmanın amacı, daha önce hiç araştırılmamış olan Trakya

Bölgesi'nde yer alan Edirne ilindeki kreş ve okul çocuklarında HK sıklığının belirlenmesi ile ülkemiz verilerini artırmak, çalışma popülasyonuna ait ortalama Uca/Ucr oranlarını belirlemek, ailelere bu konunun önemini vurgulamak ve erken tanı ile çocukları hiperkalsiürinin komplikasyonlarından korumayı sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

HİPERKALSİÜRİNİN TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

İdrarla günlük olarak atılan kalsiyum miktarının 4 mg/kg'dan yüksek olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır. Ancak, çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak güç olduğundan ve pek çok araştırmacı idrarda kalsiyum atılımını tespit etmek için spot idrarda Uca/Ucr oranını kullanmaktadır (1-4). Yapılan çalışmalarda bu 2 yöntem arasındaki korelasyonun iyi olduğu gösterilmiştir.

Okul çağı çocuklarında Uca/Ucr oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilir. Ancak bazı araştırmacılar bu oranı 0,25–0,28 gibi yüksek değerler olarak kabul ederken diğerleri 0,18 olarak alınmasını önermektedir (4,20,29-31,35-37). Ayrıca, infantlarda Uca/Ucr'nin üst sınırının 0,8 gibi yüksek bir değer olduğu bildirilmektedir (31,36-38). Uca/Ucr'nin üst sınırı olarak önerilen bu farklı değerlerin çalışma gruplarındaki olguların yaş, cinsiyet, ırk, beslenme alışkanlıkları ve yaşanılan coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklandığı bildirilmiştir (15,29,32,34,36).

İdrarla kalsiyum atılımının yaşla ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmaların yanında, yaşla birlikte azaldığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (15,31,35,39).

Hiperkalsiürinin cinsiyetle ilişkisini araştıran bir çalışmada, hiperkalsiüri sıklığının erkek çocuklarda daha fazla olduğu saptanmışken (40), diğer çalışmalarda cinsiyetle arasında ilişki bulunamamıştır (30-35).

Siyah ırkta yapılan çalışmalarda Uca/Ucr oranının beyazlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (15,36).

Beslenme alışkanlıkları da hiperkalsiüriyi etkilemektedir. Fosfat eksikliği, hem

normal kişilerde hem de üriner sistem taşı olan olgularda idrarda kalsiyum atılımının artmasına neden olmaktadır. Sodyumdan kısıtlı ve potasyumdan zengin, düşük hayvansal proteinli veya yüksek lifli diyetle beslenen hiperkalsiürili olgularda idrarla atılan kalsiyum miktarının belirgin olarak azaldığı ve HK'ye bağlı semptomların gerilediği gözlenmiştir (41-45).

Hiperkalsiüri primer olabileceği gibi çeşitli klinik ve patolojik durumlara sekonder olarak da gelişebilir. Primer olanlar idiopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılır. İdiopatik hiperkalsiüride serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal olup hiperkalsiüri yapacak herhangi bir neden bulunmamaktadır (15).

Çocukluk çağı üriner sistem taşlarında İH görülme oranı %7 ile %53 arasında değişmektedir (5-10). Çocuklarda İH üriner sistem taşlarından çok alt üriner sistem belirti ve bulgularına yol açmaktadır (11,20,46,47).

İdiopatik hiperkalsiüri kalsiyumun artmış intestinal absorbsiyonu (Absorbtif Hiperkalsiüri) veya filtre edilen kalsiyumun defektif renal tübüler reabsorbsiyonu (Renal Hiperkalsiüri) sonucu ortaya çıkmaktadır (48,49). Bu iki tipin ayırıcı tanısı, ilk kez Pak ve ark. (50) tarafından geliştirilen oral kalsiyum yükleme testi ile yapılmıştır. Testin uygulaması sırasında hastaya oral kalsiyum yüklemesi yapılır. Yükleme öncesi ve sonrası Uca/Ucr değerlerine bakılır. Renal hiperkalsiüride bu yükleme öncesi ve sonrası değerler normalin üst sınırında olup fazla bir farklılık göstermez. Absorbtif tipte oral kalsiyum yüklemesi öncesinde Uca/Ucr değeri genellikle normalken yükleme sonrasında bu değer normalin üst sınırından fazladır (15).

Çocuklarda yapılan prevalans çalışmalarında HK sıklığı bölgesel farklılık göstermekle birlikte genel olarak %3–9 olarak bulunmuştur (29,31,35,40). Ülkemizde okul çağı çocuklarında yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda ise İH prevalansı %2,5 ile %9,6 arasında saptanmıştır (30-34).

HİPERKALSİÜRİNİN ETİYOLOJİSİ

Hiperkalsiüri primer veya pek çok klinik ve patolojik duruma sekonder olarak meydana gelebilir. Çocuklarda genel olarak sekonder hiperkalsiüri nedenleri Tablo l' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sekonder hiperkalsiüri nedenleri (51)

A. Asıl defektin gastrointestinal sistemden kaynaklandığı hastalıklar	**B. Asıl defektin iskelet sistemden kaynaklandığı hastalıklar**
Konjenital laktaz eksikliği	Osteogenezis imperfekta
Konjenital sükroz izomaltaz eksikliği	MEN 1 sendromu ve hiperparatirodizm
Glukoz/galaktoz malabsorbsiyonu	Geçici neonatal hiperparatiroidizm
Blue diaper sendromu	Metafizer kondrodisplazi
Herediter hipofosfatemik rikets	İnfantil hipofosfatazya
Williams Beuren sendromu	McCune-Albright sendromu
Hiperabsorbtif hiperkalsiüri	
Down sendromu	
C. Asıl defektin böbreklerden kaynaklandığı hastalıklar	**D. Monogenik kalıtımla geçen ve hiperkalsiürinin kesin mekanizması tam olarak bilinmeyen hastalıklar**
Dent's hastalığı	
Lowe sendromu	Kistik fibroz
Bilateral maküler kolobom ile birliktelik gösteren hiperkalsiüri	Beta talasemi
	Beckwith Wiedeman sendromu
Wilson hastalığı	Fenilketonüri
Distal renal tübüler asidozis (otozomal ressesif, sağırlık)	**E. Diğer hiperkalsiüri nedenleri**
Distal renal tübüler asidozis (otozomal ressesif, işitme kaybı yok)	İmmobilizasyon
	Cushing sendromu veya iyatrojenik
Distal renal tübüler asidozis (otozomal dominant)	Steroid kullanımı
	Sarkoidoz
Miks renal tübüler asidoz	D vitamini hipervitaminozu
Otozomal dominant hipokalsemi	Diürietik kullanımı (furosemid)
Psödohipoaldosteronizm tip 2	
Tirozinemi tip 1	
Glikojen depo hastalığı tip 1	
Familyal hipomagnezemi	

Hiperkalsiürili bir çocuk değerlendirilirken önce sekonder nedenlerin varlığı gözden geçirilmeli, bunlar yoksa İH düşünülmelidir. Çocuklardaki hiperkalsiüri vakalarının çoğunun idiopatik olduğu tespit edilmiştir. İdiopatik hiperkalsiürinin diğerlerinden en önemli farkı serum kalsiyumunun normal olmasıdır (48,49,51).

İdiopatik hiperkalsiüri semptomatik ve asemptomatik olarak ayrılabileceği gibi, görülme şekline göre de ailesel ve ailesel olmayan olarak da ikiye ayrılabilir. Ailesel tipin otozomal

dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ailesel tipte aile bireyleri ve birinci derece akrabalarda üriner sistem taşı ve hiperkalsiüri görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (51-54).

HİPERKALSİÜRİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Hiperkalsiüri gelişimi kalsiyum, vitamin D ve parathormon (PTH) metabolizması ile yakından ilişkili olduğundan hiperkalsiürinin patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu maddelerin vücuttaki normal fizyolojilerini kısaca gözden geçirmek gereklidir.

Kalsiyum

Kalsiyum vücutta en fazla miktarda bulunan katyondur. Doğumda bebeğin vücut ağırlığının %0,9'u kalsiyumdan oluşur. Büyümeyle birlikte pozitif bir kalsiyum dengesi söz konusudur. Büyüme durduktan sonra kalsiyum miktarı genellikle değişmez. Yetişkin yaşlarda ise yaş ilerledikçe kalsiyum dengesi negatif seyreder. Dolayısıyla ileri yaşlardaki kemik kitlesi ve kalsiyum içeriği pozitif kalsiyum dengesinin olduğu büyüme dönemiyle doğrudan ilişkilidir. Sağlıklı yetişkin bir insanın vücut ağırlığının %2'sini veya yaklaşık 1300 gramını oluşturur. Vücuttaki kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde hidroksiapatit kristali [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] şeklinde depolanır. Kalan kısmı ise dişlerin yapısında, yumuşak dokularda, hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur (55).

Kalsiyum plazmada 3 şekilde bulunur: %48'i iyonize halde, %40'ı proteinlere bağlı ve %12'si fosfat, bikarbonat ve sitrat ile kompleks oluşturarak taşınır. İyonize ve kompleks kalsiyum glomerüler filtrasyona uğrarken plazma proteinlerine bağlı kalsiyum glomerüllerden filtre edilmez. Plazmadaki proteinlere bağlı kalsiyumun %90'ı albümin ile, kalan kısmı ise globülin yapısındaki proteinlerle taşınır. Dolayısıyla plazmadaki serbest kalsiyum düzeyi albüminin plazma düzeyiyle yakından ilişkilidir. Albüminin plazmadaki her 1 gram/dl'lik düşüşüne paralel olarak total kalsiyum düzeyi 0,8 mg/dl olarak azalır (55).

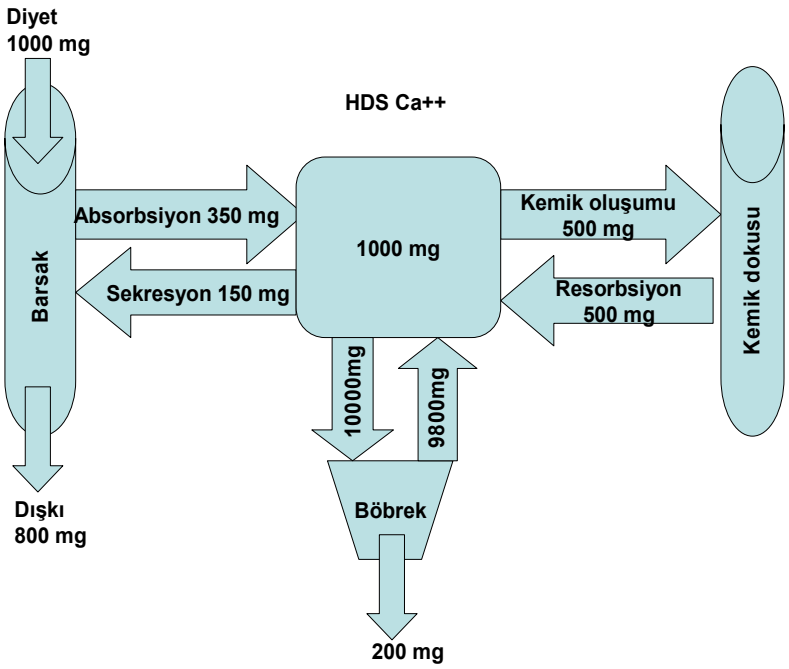
Plazmadaki bağlı kalsiyum 7 ile 8 arasındaki akut pH değişikliklerinden doğru orantılı olarak etkilenir. pH'taki 0,1 birimlik azalma serbest kalsiyum düzeyinde 0,12 mg/dl'lik artışa neden olur. Hipokalsemi ve metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi iyonize kalsiyum düzeyini düşürerek tetaniye sebep olabilir (55).

Serum kalsiyum düzeyi 9 ile 10,6 mg/dl arasında değişiklik gösterir. Serum kalsiyum konsantrasyonu çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Serbest kalsiyum

vücutta kan pıhtılaşması, kas kasılması, hormon salgılanması ve fonksiyonlarının gerçekleştirilmesi, sinir iletisi, iyon transportu gibi pek çok önemli fizyolojik mekanizmada rol almaktadır. Metabolik asidozu veya plazma protein düzeyi düşük olan, sitratlı kan ürünleri verilen, kardiyovasküler cerrahi geçiren ve karaciğer nakli yapılan hastalarda özellikle iyonize kalsiyum düzeyinin ölçülmesi önemlidir (55).

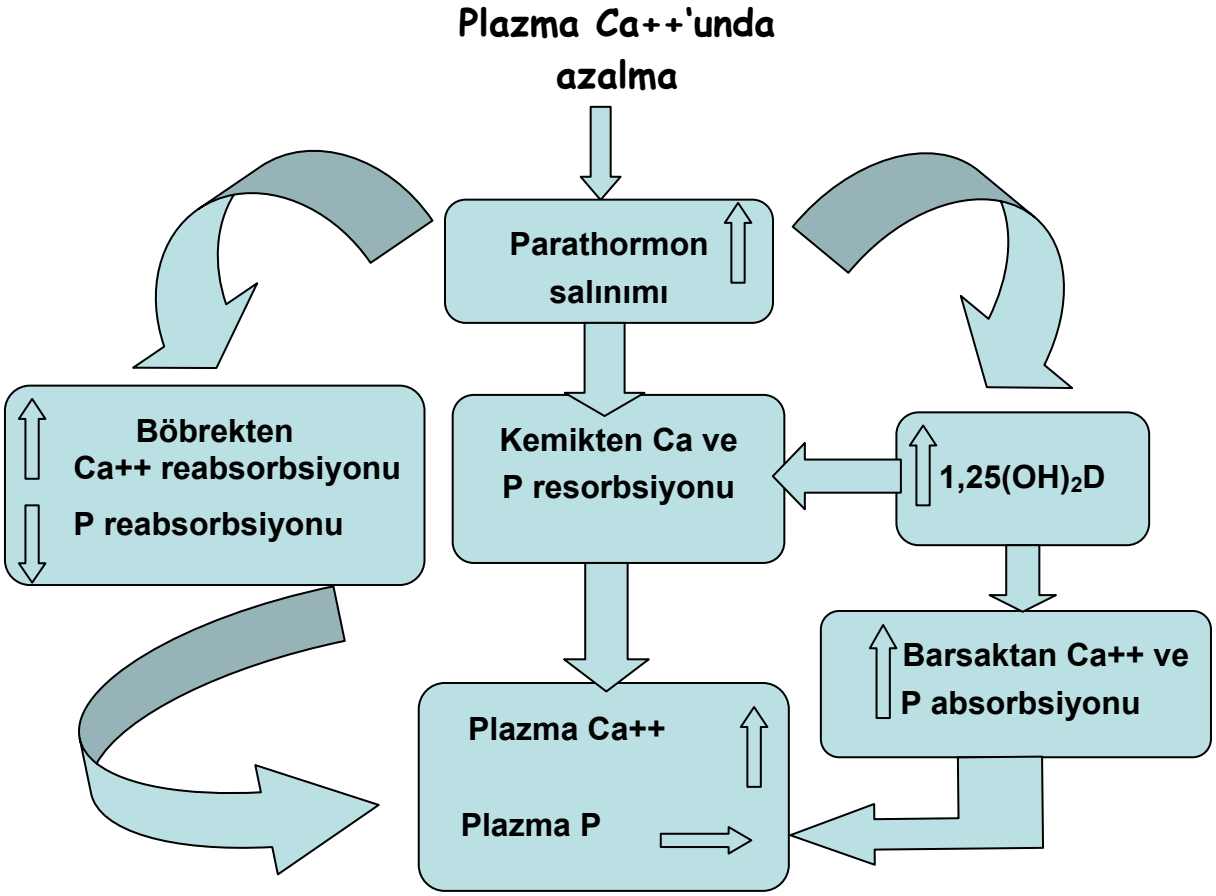
Diyetle alınan kalsiyum vücudun en önemli kaynağıdır. Kalsiyum ince barsak boyunca esas olarak duodenum ve jejunumun başlangıç kısımlarından özellikle aktif transportla absorbe edilir. Yetişkinlerde diyetle alınan kalsiyumun %20-25'i emilir. Çocuklarda hızlı büyüme periyodunda, gebelikte, laktasyon esnasında ve düşük kalsiyumlu diyet alanlarda intestinal absorbsiyon artar (55).

Vücuttaki kalsiyum dengesi, ince barsaklar, kemik ve böbrekler tarafından düzenlenir. Ekstrasellüler kalsiyum havuzu günlük alınan ve iskelet sisteminden resorbe edilen kalsiyumdan oluşur. Kalsiyum homeostazında D vitamini, PTH ve kalsitoninin büyük rolü vardır (55). Şekil 1 ve 2'de vücuttaki kalsiyum dengesi özetlenmiştir (55).



Şekil 1. Vücuttaki kalsiyum döngüsü

HDS: Hücre dışı sıvı.



Şekil 2. Hipokalsemiye homeostatik yanıt

1,25(OH)2D: 1,25 hidroksivitamin D **P:** İnorganik fosfat

⇧ **:** artma ⇩ **:** azalma ⇨ **:** değişiklik yok

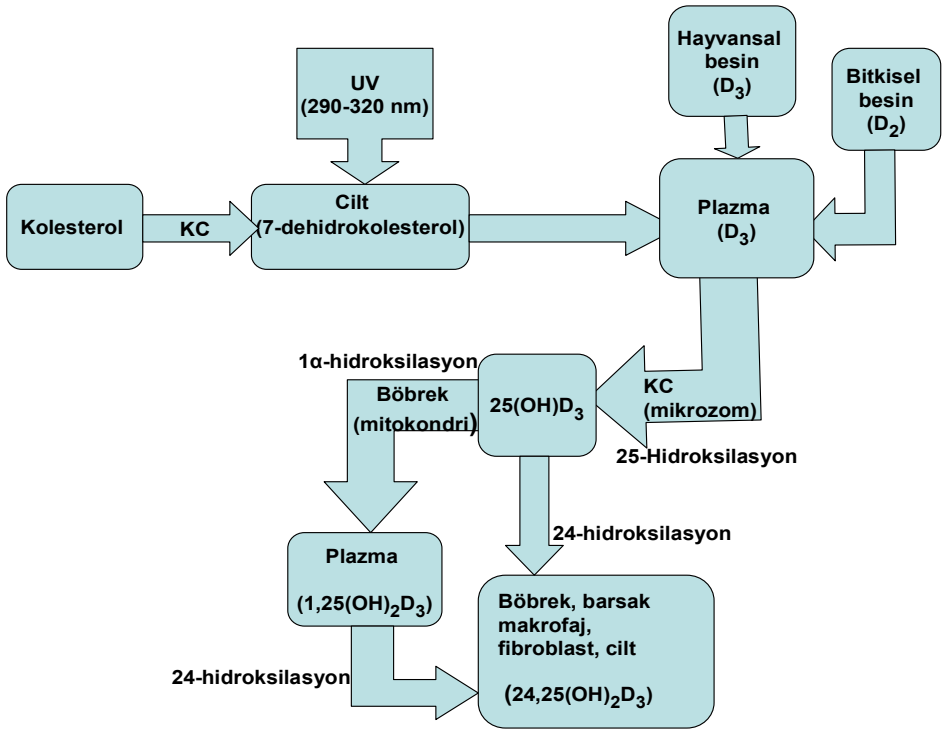
Parathormon

Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, paratiroid hücrelerinin plazma membranındaki kalsiyuma duyarlı reseptörler tarafından algılanır. Kalsiyuma duyarlı reseptörlerin aktivasyonu sonucu fosfolipaz C enzim aktivitesi artar. Hücre membranındaki fosfolipidlerden inositol 4,5-bifosfonat hidrolize uğrayarak inositol 1,4,5-trifosfat ve diaçilgliserol'e dönüşür. İntrasellüler inositol 1,4,5-trifosfat artışı hücre içinde depolanmış kalsiyumun salınmasına ve bu da artmış sitozolik kalsiyum artışı sonucu PTH salınımına neden olur. Dolayısıyla iyonize kalsiyum düzeyi düştüğünde paratiroid bezinden PTH salınımı artar. PTH ise böbreklerden kalsiyum emilimini ve fosfor atılımını, aynı zamanda $1,25(OH)_2D$ üretimini arttırır. $1,25(OH)_2D$ ise barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır. PTH ve $1,25(OH)_2D$ birlikte, kemikten ekstrasellüler aralığa kalsiyum ve fosfor salınımını arttırır. PTH'nın etkisi iki fazda gerçekleşir. İlk faz birkaç saat içinde kemik

dokusundaki osteoklastların aktivitelerinin arttırılması sonucu kalsiyum salınımı ile olur. Bu fazda hücre içi protein sentezine gerek yoktur. İkinci faz 12–18 saat içinde başlar. Bu fazda osteoklast aktivitesi ve sayısı artar. Protein sentezine gerek vardır (55).

D Vitamini

Aktive vitamin D (1,25(OH)2D) büyüme-gelişme ve kemik mineralizasyonu için oldukça önemli steroid yapılı bir hormondur. Bitkisel ürünlerden alınan ergokalsiferol (vitamin D2), hayvansal ürünlerden alınan kolekalsiferol (vitamin D3) ve 7-dehidrokolesterol'ün 290-320 nm dalga boyundaki ışıkla cilt altında kolekalsiferole dönüşmesiyle elde edilir. Bu formlar biyolojik olarak inaktif prohormon şeklindedir. Ancak önce karaciğerde 25, sonra böbrekte 1 numaralı karbonların hidroksillenmesiyle aktif hormon haline dönüşür. Karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzim aktivitesi, diyetle alınan ve güneşe maruziyetle oluşan D vitamini tarafından belirlenir. 1α-hidroksilaz enzimi özellikle böbreklerde olmak üzere osteoblastlarda, keratinositlerde ve makrofajlarda da aktivitesine rastlanabilen mitokondrial bir enzimdir. 1 α-hidroksilasyon işlemi başlıca aktif vitamin D ve PTH tarafından sıkı bir şekilde denetlenmekle birlikte kalsiyum, fosfor ve insülin benzeri büyüme faktörü–1 tarafından da kontrol edilir (55).



Şekil 3. D vitamini metabolizması

KC: Karaciğer, **UV:** Ultraviyole.

D vitamini metabolizmasında önemli olan bir diğer enzim de 24 hidroksilaz enzimidir. Bu enzim; 25-OHD ve $1,25(OH)_2D$' nin 24-hidroksilasyonu ile inaktivasyonuna neden olur. Böbreklerde, bağırsaklarda, fibroblastlarda, cilt altında, kemik dokusunda, makrofajlarda ve diğer pek çok dokuda bulunur. D vitamininin bu yolla inaktivasyonu asıl olarak böbreklerde ve bağırsaklarda gerçekleşir (49,55). D vitamini metabolizması Şekil 3'te özetlenmiştir.

Kalsitonin (Tirokalsitonin)

Plazma kalsiyum düzeyi yükseldiğinde devreye girerek kalsiyum düzeyini düşürür. Bunu kemikte osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi azaltarak kalsiyum rezorbsiyonunu baskılayarak yapar. Erişkinlerde kalsitoninin plazma kalsiyum konsantrasyonu üzerine etkisi zayıfken, büyümekte olan çocuklarda kemik oluşumu hızlı olduğundan kalsitoninin etkisi daha fazladır (48,50,55).

Kalsiyumun Hücresel Metabolizması

Hücre içi kalsiyumun tamamına yakın çoğunluğu hücre içinde endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde kalmodulin ve kalbindin-D gibi spesifik sitoplazmik proteinlere bağlı olarak depolanır. Bu miktar, yaklaşık 10^{-3} mmol/L ve sitoplazmadaki iyonize kalsiyum miktarının 10^5 katı kadardır. Bu fark kalsiyumu geri dönüşümlü olarak bağlayan hücre içi proteinler, hücre ve hücresel organel zarları ve kalsiyum pompalarına bağlıdır (55).

Kalsiyum barsaklarda ve böbrek tübülüs epitel hücre zarlarından direkt veya parasellüler alanlardan geçerek taşınır. Parasellüler taşınma, daha çok pasif olarak epitel-lümen arasında meydana gelen potansiyel veya yoğunluk farkı sayesinde oluşur. Bu durum, özellikle proksimal tübül ve Henle kulbunun inen kolunda NaCI rezorbsiyonuna bağlı olarak gerçekleşir. Transsellüler geçiş ise 3 basamakta olur. İlk olarak kalsiyum epitelyal hücrelerinin apikal membranlarından hücre içine pasif olarak geçer. Daha sonra $1,25(OH)_2D$ bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinler (kalbindin-D) ile bazolateral bölgeye taşınır. Burada Ca-ATPaz ve Na-Ca değiştirici pompalar ile interstisyel alana verilir. Çalışmalar böbrek ve ince barsak epitel hücrelerinin apikal membranlarında kalsiyumun pasif difüzyonla geçişini kolaylaştıran kalsiyum kanallarının varlığını göstermiştir. Bu kanallar özellikle proksimal ince barsakta, distal renal tübüllerde ve plasentada gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemde ve böbreklerde rol alan kalsiyum bağlayıcı proteinlerin üretimi, nükleer reseptörlere

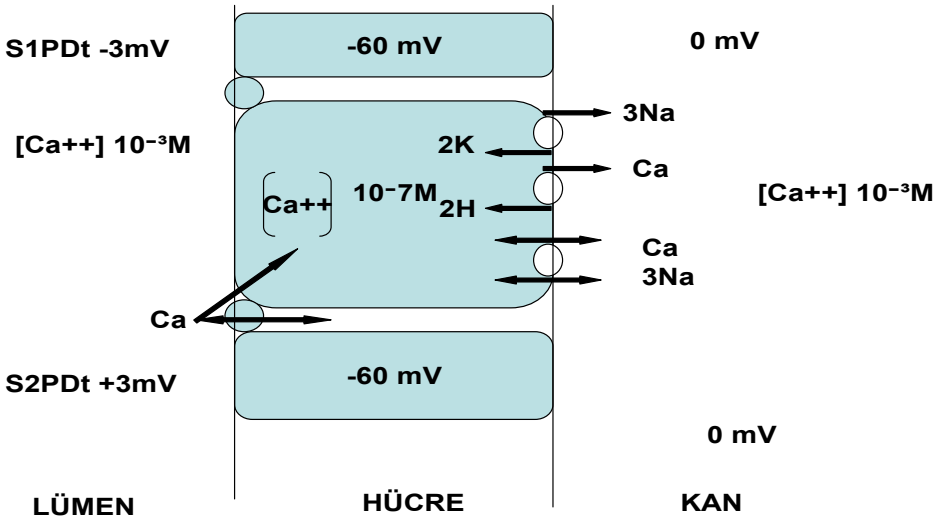
bağlanarak bu proteinleri kodlayan mRNA üretimini arttıran 1,25$(OH)_2$D tarafından kontrol edilir (48,50,55).

Nefronda Kalsiyum Taşınması

Yetişkin bir insanda glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun %98-99'u (8 gr/gün) böbrek tübüllerinden geri emilir. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık % 70 kadarı proksimal tübülde, % 20'si Henle kulbunda % 5-10'u distal tübüllerde, %5'ten az bir kısmı kollektör tübüllerden geri emilir. Geriye kalan % 1-3'lük kısmı idrarla atılır (48,50,55).

Proksimal tübül: Proksimal tübülün başlangıç kısmında filtre edilen kalsiyumun %60'ı, düz kısmında ise %10'u emilir. Proksimal tübül boyunca lümendeki kalsiyum pasif difüzyonla hücre içerisine alınır. Proksimal tübül hücresi içerisindeki negatif elektrik yükü, lümendeki kalsiyum konsantrasyonun düşük olması ve epitel hücresinin fırçamsı kenarı pasif difüzyona olanak sağlar.

Hücre içine alınan kalsiyumun peritübüler alana aktarılması bazolateral membrandaki Na-Ca ve kalsiyum pompaları ile aktif olarak sağlanır. Lümendeki kalsiyumun bir kısmı ise parasellüler alanlardan su ve diğer çözünen maddelerle birlikte peritübüler alana taşınır (Şekil 4) (48,50,55).



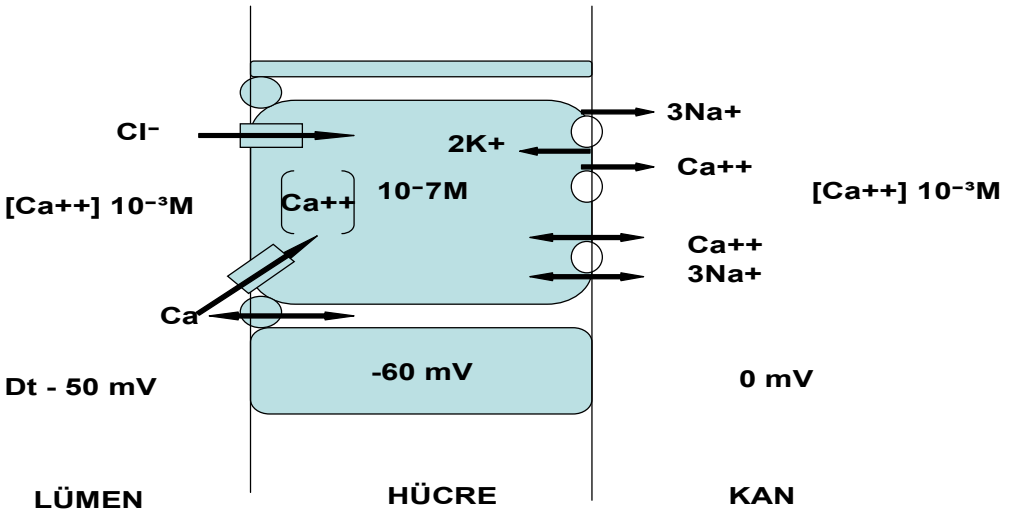
Şekil 4. Proksimal tübülün 1. ve 2. segmentinde kalsiyum taşınması (55)

S1P: Proksimal tübül 1. segment, **S2P:** Proksimal tübül 2. segment, **Dt**: Potansiyel fark.

Henle kulbu: Filtre edilen kalsiyumun %20'si henle kulbunda lümen-pozitif transepitelial voltaja bağlı olarak pasif difüzyonla emilir. Ayrıca kortikal henle kulbunda kalsiyumun emilmesinde PTH'nun da rolü vardır. Bu segmentte furosemid ile NaCI transportunun inhibisyonu transepitelyal voltajı düşürerek kalsiyum ekskresyonunun artmasına neden olur (48,50,55).

Distal tübül: Filtre edilen kalsiyumun %10'unun reabsorbe edildiği bölüm olmakla birlikte kalsiyumun fizyolojik kontrolü ile ilgili en önemli yerdir. Kalsiyum transepitelyal voltaja ve yüksek elektrokimyasal gradiente karşı transsellüler aktif transportla taşınır. Nefronun bu kısmı aynı zamanda tiazid grubu diüretiklerin kalsiyum ve sodyum emilimini azalttıkları kısımdır.

Hücre içine alınan kalsiyum nefronun bu kısmında D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinler ile bazolateral bölüme taşınır. Buradan da Ca^{++} ATPaz ve Na^{+}-Ca^{++} değiştirici pompalarla peritübüler alana taşınır (Şekil 5) (48,50,55).



Şekil 5. Distal tübülde kalsiyum taşınması (55)

Dt: Potansiyel fark.

Toplayıcı kanallar: Filtre edilen kalsiyumun %5'inin emildiği kısımdır. Kortikal bölgedeki toplayıcı kanallarda gösterilen Ca^{++}ATPaz ve kalbindin-D aktivitesinin gösterilmesi emilimin burada aktif transportla gerçekleştiğini göstermektedir. Medüller kısımda ise %1 oranında kalsiyum emilimi gerçekleşir (48,50,55).

Böbreklerden Kalsiyumun Emilmesini Etkileyen Faktörler

1. Diyet: Renal tübüler kalsiyum absorbsiyonu ve idrarla ekskresyonu diyetle özellikle ilişkilidir. Diyetle alınan kalsiyum miktarı kalsiyum ekskresyonunu önemsenmeyecek derecede etkilemektedir. Oysa protein alımı ile doğru orantılıdır. Fazla proteinli diyet tekrarlayan taş öyküsü olan hastaların sıklığını arttırır. Ekstrasellüler sıvı hacminde artış kalsiyum ve sodyumun ekskresyonu ve absorbsiyonunu doğrudan etkiler. Akut NaCI infüzyonu distal ve proksimal tübülde kalsiyum absorbsiyonunu azaltır. Bunun intrarenal mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır. Parenteral fosfor alımı idrarla kalsiyum ekskresyonunu azalttığı gibi bağırsaklardan kalsiyum emilimini de kısıtlamaktadır. Bu durum, fosfat yüklemesi sonrası meydana gelen PTH salınımının uyarılması, $1,25(OH)_2D$ sentezi ve serum konsantrasyonu azalması sonucu gerçekleşir. Tam tersine fosfat kısıtlaması idrarla kalsiyum atılımını arttırır. Ancak bu etki PTH ve $1,25(OH)_2D$ ile direkt olarak etkili değildir (55).

2. Hormonlar: PTH, renal kalsiyum reabsorbsiyonunda en önemli hormondur. Glomerüler filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarını düşürür ve aynı zamanda tübüler reabsorbsiyonu arttırır. Asıl etkisi, nefronun kortikal Henle kulbu ve distal tübül kısımlarında görülür. Etkisini, cAMP-protein kinaz A ve fosfolipaz-C-protein kinaz C yollarını kullanarak gösterir. PTH aynı zamanda epitelyal kalsiyum kanallarının kalsiyum reabsorbsiyonundaki etkisini de arttırır.

Aktive vitamin D'nin ($1,25(OH)_2D$) esas etkisi, distal tübülüslerde kalsiyum reabsorbsiyonunu uyarmasıdır. Aynı zamanda epitelyal kalsiyum kanalı ekspresyonunu da arttırır.

Bunun yanısıra insülin, glikoz, glukagon, büyüme hormonu, tiroid hormonu ve kortikosteroidler idrar kalsiyum atılımını arttırırken, kalsitonin ve östrojen ise azaltır (55).

3. Metabolik durum: Kronik metabolik asidoz kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda ve insanlarda amonyum klorür yüklemesinden sonra kalsiyumun idrarla atılımının arttığı saptanmıştır. HK, metabolik asidozun düzeltilmesi veya alkali tedavisiyle normale döner. Tersine metabolik alkaloz, respiratuar asidoz ve alkaloz da kalsiyum atılımını azaltır.

Hiperkalsemi glomerüler filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarının artmasına neden olarak kalsiyum atılımını arttırmaktadır (55).

4. Diüretikler: Mannitol, proksimal tübülüslere etki ederek kalsiyum emilimini azaltır. Furosemid ve etakrinik asit özellikle Henle kulbuna etki ederek Na ile birlikte

kalsiyumun pasif emilimini azaltır. Tiazid grubu diüretikler ve amilorid, distal tübülüslerde kalsiyumun geri emilimini arttırarak kalsiyum atılımını azaltır (55). Böbreklerden kalsiyum atılımını etkileyen faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Böbreklerden kalsiyum atılımını etkileyen faktörler (55)

Faktör	Kalsiyum atılımı	Nefrondaki mekanizma
DİYET		
Vücut sıvı hacminde artış	Artar	Distal reabsorbsiyon azalır
Sodyum klorür	Artar	Tanımlanmamış
Protein	Artar	Net asit ve sülfat atılımı artar
Fosfor	Azalır	-1,25(OH)2D üretimi azalır
		-İntestinal Ca emilimi azalır
		-Ca'un distal tübülde emilimi artar
METABOLİZMA		
Asidoz	Artar	Proksimal ve distal tübülde Ca emilimi azalır
Alkaloz	Azalır	Proksimal ve distal tübülde Ca emilimi artar
Hiperkalsemi	Artar	Filtre edilen Ca yükü artar
HORMONLAR		
PTH	Azalır	Distal tübül ve henle kulbunda Ca emilimi artar
D vitamini	Azalır	Distal tübülde emilim artar
		Bilinmeyen diğer etkiler
İnsülin	Artar	Proksimal ve distal tübülde emilimi azalır
Glukagon	Artar	Renal kan akımı ve GFR artar
Büyüme hormonu	Artar	Tanımlanamamış
Tiroid hormonu	Artar	Filtre edilen kalsiyum yükü artar
		PTH azalır
Kalsitonin	Azalır	Henle kulbunda emilim artar
DİÜRETİKLER		
Mannitol	Artar	Proksimal tübülde emilim azalır
Furosemid	Artar	Henle kulpunda emilim azalır
Tiazidler ve amilorid	Azalır	Distal tübüllerde emilim artar
DİĞER		
Glikoz	Artar	Proksimal ve distal tübülde emilim azalır
Kortikosteroitler	Artar	? Kemik resorbsiyonu azalır ve total vücut sıvı hacmi artar
Östrojenler	Azalır	? Kemik resorbsiyonu azalır

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, **PTH:** Parathormon.

İdiopatik Hiperkalsiüri

İdiopatik hiperkalsiüri, idrarla günlük 4 mg/kg/gün kadar kalsiyum atılması veya gün içinde alınan herhangi bir spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranının 0,21'den büyük olması ve yapılan incelemelerde hiperkalsiüriye neden olabilecek sekonder bir sebebin olmaması olarak tanımlanır (56). İH'nin etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Sporadik veya ailesel geçişli olabilir. Ailesel forma daha sık rastlanmaktadır (%40-60). Ailesel formun özellikle otozomal dominant kalıtıldığı görülmektedir. Sorumlu gen veya genlerin bulunması ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır (51-54).

Absorbtif ve renal olmak üzere 2 tipi vardır.

Absorbtif Hiperkalsiüri

Absorbtif hiperkalsiüride esas anormallik kalsiyumun barsaklardan aşırı emilimidir (15,50). Özellikle postprandial HK söz konusudur.

Absorbtif hiperkalsiürili hastaların jejunal biyopsilerinde kalsiyum emiliminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İntestinal aşırı emilim nedeniyle dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu arttığında filtre olan kalsiyum miktarı da artar ve paratiroid fonksiyonları baskılanır. PTH kalsiyumun renal reabsorbsiyonunu arttıran bir hormon olduğundan, PTH düzeyi düştüğünde kalsiyumun renal atılımı artmaktadır. Artmış renal kalsiyum atılımı genellikle yüksek intestinal kalsiyum absorbsiyonu ile kompanse edilir ve böylece serum kalsiyumu normal düzeyde tutulur (15,48,49).

Absorbtif hiperkalsiürili hastalarda serum fosfatı normal veya düşük bulunmuştur. İnsan ve hayvanlarda diyetle az fosfat alımının $1,25(OH)_2D$ sentezini artırdığı ve buna bağlı olarak intestinal kalsiyum absorbsiyonunun arttığı görülmüştür (43,49).

Absorbtif hiperkalsiürinin 3 tipi tespit edilmiştir. Tip I'de hem normal hem de kalsiyumdan kısıtlı diyet alımında idrarla kalsiyum atılımı yüksektir. D vitaminine bağlı klasik ve değişken iki alt tipi vardır. Tip II'de normal diyetle kalsiyum atılımı yüksek, kalsiyumdan kısıtlı diyetle düşüktür. Tip III'de ise diğer tiplerden farklı olarak renal fosfat kaybına bağlı olarak serum fosforu düşüktür

Renal Hiperkalsiüri

Renal hiperkalsiürideki aşırı renal kalsiyum kaybının mekanizması tam aydınlatılmamıştır. Ancak, renal hiperkalsiüride esas anormalliğin kalsiyumun renal reabsorbsiyonundaki yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Kalsiyumun renal yolla kaybedilmesi sonucu düşen serum kalsiyum düzeyi paratiroid fonksiyonlarını uyarır. PTH'nın artmasına

bağlı olarak kemikten aşırı kalsiyum mobilizasyonu ve bağırsaktan kalsiyum emilimi olur. Artan PTH renal 1,25$(OH)_2$D sentezini uyarır. l,25$(OH)_2$D ise bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırır. Bu olayların sonucunda serum kalsiyumu normale döner. Renal hiperkalsiüride meydana gelen sekonder hiperparatiroidizmin primer hiperparatiroidizmden farkı, serum kalsiyumunun normal olmasıdır. Renal hiperkalsiürili hastaların açlık serum PTH'sı, l,25$(OH)_2$D düzeyi ve açlık idrar c-AMP'si yüksektir. İntestinal kalsiyum absorbsiyonu artmakla birlikte serum kalsiyum değerleri normaldir. İdrar kalsiyumu yüksektir (15,48,49).

Yapılan bazı çalışmalarda renal hiperkalsiürili bazı hastalarda tübüler ektazinin tespit edilmesi, tübüldeki primer yapısal anormalliklerin hiperkalsiüriye neden olduğunu düşündürmektedir. Vezikoüretral reflüsü olan hastalarda hiperkalsiürinin ve hiperkalsiüriye bağlı taş hastalığının daha fazla görülmesi bu durumu destekler niteliktedir (57).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda defektif renal absorbsiyona sebep olabilecek moleküler düzeyde birtakım defektler tespit edilmiştir. Serbest adenilat siklaz enzimi, kalsiyuma duyarlı resptörler, D vitamini reseptörü, 1-alfa hidroksilaz enzimi, sodyum fosfat kotransporter-2, epitelyal Ca^{+2} kanalları, claudin-16 ve klor kanalı-5 gibi moleküler yapıların kromozomal düzeydeki defektlerine bağlı olarak böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunun azaldığı gözlenmiştir (41,58-65).

Diyetle yüksek oranda sodyum ve hayvansal protein alınması, ayrıca uzun süreli furosemid tedavisi en önemli sekonder renal hiperkalsiüri nedenleri arasında sayılmaktadır (15,41,42,66).

Renal hiperkalsiürinin temel özellikleri normokalsemi, yüksek açlık idrar kalsiyumu ve yüksek veya normal PTH aktivitesi şeklinde özetlenebilir (15).

Renal ve absorbtif hiperkalsiürilerin tedavisi birbirinden farklı olduğundan doğru olarak tanımlanmaları son derece önemlidir. Bu amaçla ilk defa Pak ve ark. (50) tarafından geliştirilen oral kalsiyum yükleme testi kullanılmaktadır. Oral kalsiyum yükleme testinden sonra PTH fonksiyonları baskılanır. Serum PTH ve idrar c-AMP seviyesi azalır (15).

Resorbtif Hiperkalsiüri

Renal ve absorbtif hiperkalsiüriye ek olarak primer hiperparatiroidiye sekonder olarak gelişir. Burada paratiroid fonksiyonları serum kalsiyum düzeyinden bağımsız olarak yükselir. Dolayısıyla, kemikten kalsiyum resorbsiyonu artmıştır. Buna bağlı olarak yükselen serum kalsiyum düzeyi hiperkalsiüriye neden olur (15).

HİPERKALSİÜRİDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hiperkalsiüriye bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar yaşla ilişkilidir. İdiopatik hiperkalsiürili erişkinlerde üriner sistem taşlarına ait belirti ve bulgular (renal kolik, obstrüktif üropati, hematüri v.s.) ön planda iken çocuklarda enürezis, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, dizüri, hematüri gibi tablolara daha sık rastlanmaktadır. İH'li yetişkinlerde üriner sistem taşı görülme sıklığı %40-60 dolayında iken bu çocuklarda taş hastalığı %5-57 oranında görülmektedir (11,14,15,17,20,46,67,68).

İdiopatik hiperkalsiürili çocuklarda rastlanan belirti ve bulgulardan en fazla önem verileni hematüridir. Hematüri olgularında idrarda kalsiyum atılımına bakmak pek çok sağlık merkezinde rutin bir uygulama değildir. Ancak konuyla ilgili yapılan çalışmalarda mikroskopik veya makroskopik hematürili hastalarda İH görülme sıklığı %28–35 oranında saptanmaktadır (11,12,14,46,69).

İdiopatik hiperkalsiüriye bağlı mikroskopik hematüri asemptomatik seyrettiği halde makroskopik hematüride bazen dizüri ve suprapubik ağrı olabilmektedir (12,14,67).

Hiperkalsiürinin belirtilerinden biri de dizüridir. Özellikle enfeksiyöz olmayan dizürilerde hiperkalsiüri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (11,12,20,47,68).

Piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonları bozarak hiperkalsiüriye neden olduğu ileri sürülmüştür. İdiopatik hiperkalsiüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu için taş olmaksızın da önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, çocukluk çağında tanı konup tedavi edilmesi önemlidir. Renal hiperkalsiürili hastaların çoğunda önceden geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu vardır (11,12,16,18,20,68).

Enürezis, çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Enürezisin gelişimsel, genetik, psikojenik ve organik pek çok sebebinin olduğu bilinmektedir. Ancak son zamanlarda bazı enürezisli olguların hiperkalsiüri ile ilişkili olduğu saptanmaya başlanmıştır (11,20,67,70-73).

Vachvanichsanong ve ark. (72) idiopatik hiperkalsiürili çocukların %23'ünde üriner inkontinans görüldüğünü ortaya koymuşlardır. İdiopatik hiperkalsiüride oluşan enürezisten kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu irritasyona bağlı olarak mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla da istem dışı işemenin gerçekleştiği ileri sürülmektedir (72).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle renal hiperkalsiürili hastaların ileriye yönelik takiplerinde kemik mineral yoğunluklarının azaldığı tespit edilmiştir. Büyüme

çağında negatif kalsiyum dengesi ile büyüyen çocukların yetişkin dönemde iken taş hastalığının yanısıra erken osteoporoza maruz kalması beklenen bir sonuçtur. Özellikle renal hiperkalsiürili hastalarda artan kemik resorbsiyonuna bağlı olarak kemik dansitesi azalır (22-28).

HİPERKALSİÜRİDE TANI

İdiyopatik hiperkalsiüri tanısı idrarla atılan kalsiyum miktarının ölçülmesi ile konur. 24 saatlik idrarda ölçülen kalsiyum miktarının 4 mg/kg'ı geçmesi hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Ancak çocuklarda bu uygulama pratikte zordur. Bu nedenle, tanısal amaçlı olarak çeşitli laboratuar testlerinin kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmış ve sonuçta 24 saatlik idrardaki kalsiyum miktarını en iyi yansıtan yöntemin sabah ikinci kez yapılan spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranı olduğu görülmüştür (3,56). Bununla birlikte idrarda N-asetil glikozamin, sodyum/potasyum, üre/kreatinin ölçümleri ve idrar osmolaritesinin ölçülmesi gibi yöntemler de tanısal amaçlı kullanılmaya çalışılmıştır (1-4,74).

Pek çok araştırmacı hiperkalsiüri tanısı için özellikle spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranını 0,21 olarak kabul ederken bundan daha düşük veya yüksek değerler de tanısal amaçlı kullanılmıştır. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bu oran 0,8'e kadar çıkabilmektedir (31,36-40,67,75).

Hiperkalsiüri tanısı konan hastaların ileri tetkik edilmesi gerekmektedir. Bu hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, üriner sistem enfeksiyonu veya taşının bulunup bulunmadığının araştırılması için serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, $1,25(OH)_2D$, üre, kreatinin düzeyi belirlenmeli; tam idrar analizi ve böbrek ultrasonografisi yapılmalıdır.

Ayrıca hiperkalsiüri tipinin belirlenmesi ve buna göre tedavi edilmesi önemlidir. Bu nedenle yapılan bazal laboratuar incelemelerine ek olarak oral kalsiyum yükleme testinin yapılması planlanmalıdır (11,14,15).

Test yapılmadan önceki gece çocuğa akşam yemeğinden sonra bir şey yememesi ve sadece su içmesi söylenir. Testin yapılacağı günün sabahında gece boyu mesanede biriken idrar boşaltılır (sabah ilk idrarı). Çocuğa 240 ml distile su içirilir ve iki saatlik açlık idrarı biriktirilerek bu idrarda kalsiyum/kreatinin oranına bakılır. Daha sonra çocuğa 1 g/1,73 m^2 oral kalsiyum verilir. Çocuğun bundan sonraki 4 saatlik idrarı toplanır ve Uca/Ucr oranına bakılır. Aynı zamanda ürik asit ve PTH düzeylerine bakılır (15).

Renal hiperkalsiüride hastanın açlık serum kalsiyumu normalken, açlık idrarında atılan kalsiyum miktarı yüksektir (Uca/Ucr >0,21). Oral kalsiyum yükleme testinden sonra

renal hiperkalsiürili hastalarda idrarda kalsiyum atılımı değişmeyerek yüksek kalır (15).

Absorbtif hiperkalsiüride ise serum kalsiyumu normal, açlık Uca/Ucr oranı 0,21'in altında (Uca/Ucr >0,21), oral kalsiyum yüklendikten sonra ise Uca/Ucr oram 0,21'in üzerine çıkar. (Uca/Ucr >0,21). Tablo 3'te hiperkalsiüri subtiplerinin kalsiyum yükleme testi ile ayırıcı tanısı özetlenmiştir (15).

Tablo 3. İdiopatik hiperkalsiüride ayırıcı tanı (15)

	Absorptif Tip I (Vitamin D–bağımlı, kalsik tip)	Absorptif Tip I (Vitamin D–bağımlı, değişken Tip)	Absorptif Tip II (Kalsiyumdan kısıtlı diyete yanıtlı)	Absorptif Tip III (Renal fosfat kaybı)	Renal kalsiyum kaybı	Resorptif
İdrar kalsiyumu (Na ve Ca'dan kısıtlanmamış diyet)	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (kalsiyumdan kısıtlı diyet)	Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (açlık)	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
İdrar kalsiyumu (1 g Ca yükleme sonrası)	Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Serum PO_4 (açlık)	Normal	Normal	Normal	Düşük	Normal veya yüksek	Düşük
Serum kalsiyumu (açlık)	Normal	Normal veya yüksek	Normal	Normal veya yüksek	Normal veya düşük	Yüksek
Serum parathormonu	Normal veya düşük	Normal veya düşük	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
Serum parathormonu (1 g Ca yükleme sonrası)	Normal veya düşük	Normal veya düşük	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
Serum vitamin D-3 (kalsitriol)	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Açlıkta ketokonazole normokalsiürik yanıt	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok
Kemik kalsiyumu	Normal	Normal veya düşük	Normal	Normal veya düşük	Düşük	Düşük

HİPERKALSİÜRİNİN TEDAVİSİ

Hiperkalsiürinin tedavisi etiyolojisi ve idiopatik hiperkalsiüri alt grupları ile yakından ilişkilidir. Bütün hiperkalsiüri olgularında fazla sıvı tüketimi genel bir prensiptir. Bunun yanında asemptomatik hiperkalsiürili olgularda medikal tedavi önerilmemektedir. Günümüzde tedavinin temelini diyet oluşturmaktadır. Buna rağmen, diyet tedavisine uyumsuz veya diyetten fayda görmeyen hastalara medikal tedavi uygulanmaktadır (15,76-80).

Absorbtif tip hiperkalsiüride asıl sorun, kalsiyumun bağırsaklardan aşırı emilimidir. Bu nedenle kalsiyumdan kısıtlı diyet uygulaması tedavinin esasını oluşturur. Bununla birlikte kalsiyumun bağırsaklardan emilimini engelleyen nötral fosfatlar ve selüloz fosfat da kullanılabilmektedir. Ancak çocuklarda büyüme çağında negatif kalsiyum dengesinin oluşturulması ve osteoporoz riski nedeniyle tedavinin dikkatli uygulanması gerekir (15,76-82).

Renal hiperkalsiüride böbrek tübülüslerinden kalsiyumun geri emilmesinde sorun olduğundan tedavi kalsiyumun geri emilimini arttırmaya yöneliktir. Kalsiyumun tübülüslerden emilimi sodyum ile paralellik gösterdiğinden diyette sodyum kısıtlaması tedavide etkilidir. Diyette kalsiyum kısıtlanmaz. Aynı zamanda, semptomatik olgularda distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini arttıran tiazid grubu diüretikler tedavi amacıyla kullanılmaktadır (15,76-80).

Resorbtif tip hiperkalsiüride esas amaç etyolojiye yönelik olmalıdır (hiperparatiroidizm) (11,76-80).

Sekonder hiperkalsiürili bireylerde ise altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır (15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından Temmuz 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Edirne il merkezindeki kreş, anaokulu, ilköğretim okulları ve liselerde yapıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi. Edirne Valiliği (Ek 2), Milli Eğitim Bakanlığı Eğitimi Araştırma ve Geliştirme Dairesi Başkanlığından (EARGED) (Ek 3) çalışma yapmak için izin alındı. Edirne İl Milli Eğitim Müdürlüğü İstatistik Daire Başkanlığı'ndan 2007–2008 eğitim yılında il merkezindeki anaokulu, ilköğretim okulları ve liselerin sınıf listeleri alındı. Bu listelerdeki okullarda kayıtlı öğrenci sayıları, sınıfları ve cinsiyetleri her okul için ayrı ayrı belirtilmekteydi. Kreş listeleri kurumların kendisinden alındı.

Çalışmanın alanı, Edirne şehir merkezindeki kreş, ilköğretim okulları ve liseler, evreni ise 2007-2008 öğretim yılında toplam 17 ilköğretim, 11 lise ve 2 kreşte öğrenim gören 25380 öğrenci olarak belirlendi.

Örnek Büyüklüğü, Örnekleme Yöntemi ve Örneklerin Seçimi

Araştırmada %80 güç ve %95 güvenle beklenen hiperkalsiüri prevalansı %2 sapma ile %5 olacağı varsayımı ile, alınması gerekli en küçük örneklem büyüklüğü 1367 olarak hesaplandı. Ancak olası olumsuzluklar da göz önüne alınarak çalışmaya 1400 kişi alındı (30,32). Bu hesaplama için tüm sınıf listeleri üzerinden hangi sınıftan kaç çocuk seçileceği;

$$\text{Seçilecek öğrenci sayısı} = \frac{\text{Sınıf kız veya erkek öğrenci mevcudu X 1400}}{25380}$$

formülü ile hesaplandı (83).

Çalışmada sistematik örnekleme yöntemi uygulandı. Tüm okul ve kreşlerdeki 25380 çocuk içinden seçilecek çocuk sayısı 1400 olduğu için devir sayısı 25380/1400=18 olarak bulundu. Her sınıf için çalışmaya alınacak çocuklar sınıf listesi üzerinde erkek ve kızlar ayrı ayrı 18 atlanarak seçildi (ör: 1. erkek, 18. erkek, 36. erkek öğrenci. 1. kız, 18. kız, 36. kız öğrenci gibi). Çalışmaya alınması kararlaştırılan bireylerden herhangi birisinin çalışmaya katılmayı reddetmesi halinde veya herhangi bir nedenden dolayı çalışmadan dışlanması gerektiğinde sınıf listesinde kendisinden bir sonra gelen aynı cinsiyetteki birey çalışmaya alındı.

Fizik muayene ve anket sonuçlarına göre daha önce İH, böbrek hastalığı ve sekonder hiperkalsiüriye neden olabilecek metabolik ve endokrinolojik hastalığı olan, D vitamini ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan (D vitamini, oral kalsiyum, diüretik, antikonvülzan v.b), preterm doğmuş ve yoğun bakım tedavisi almış çocuklar çalışma dışı bırakıldı (3,51,84,85).

Anket Formunun Oluşturulması

Hiperkalsiüri etiyolojisi ve klinik bulguları göz önüne alınarak 1 sayfadan ve 2 bölümden oluşan bir anket formu hazırlandı (Ek 4). Birinci bölümde çalışmaya katılacak bireylerin kimlik bilgileri, doğum yerleri, adres ve telefon numaralarını içeren sorular bulunmaktaydı. İkinci bölüm ise hiperkalsiüri etiyolojisi ve klinik bulguları ile ilgili toplam 15 sorudan oluşmaktaydı.

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın yapılacağı okul ve kreşlerde çalışmaya katılacak gönüllü sayısının %10'unu kapsayacak şekilde anketin kullanılabilirliği ile ilgili bir pilot çalışma yapıldı. Bu çalışmada çocukların çalışmaya katılmadan önceki 3 günlük diyetlerinin yazılmasının istenmesinin, olguların çalışmaya katılmasını olumsuz yönde etkilediği ve soruyu yanıtlayanların da yeterli bilgi vermediği tespit edilince bu soru anketten çıkarıldı.

Anket soruları ile hiperkalsiürinin sebep olduğu klinik bulguların ortaya konması (idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan karın ağrısı, hematüri ve böbrek taşı öyküsü, idrar

kaçırma v.b) ve çalışmaya katılmayı dışlayacak bazı faktörlerin (kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi) saptanması amaçlandı.

Verilerin Toplanması

Bu çalışma için ilgili makamlardan gerekli izinler alındıktan sonra çalışmanın yapılacağı okul ve kreş yöneticileri ziyaret edildi. Sınıf öğretmenleri çalışma hakkında bilgilendirildi. 1400 öğrencinin çalışmaya alınması ve her okul veya kreşte mevcut öğrenci sayısı ile orantılı olarak çalışmaya alınacak gönüllü sayısı daha önceden belirlenmişti. İlk ziyaret sırasında çalışmaya katılmak için gönüllü olan bireylere kendileri veya aileleri tarafından doldurulacak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 5) ve çalışma için anket formu (Ek 4) dağıtıldı. Okul veya kreşler 3 gün sonra 2. kez saat 9:00'da ziyaret edildi. Bu ziyarete T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Nefroloji Bölümünde eğitim gören 4 Tıp Fakültesi son sınıf öğrencisi de katıldı.

Çalışmaya katılan çocuklar, okul idarecileri tarafından belirlenen bir salonda muayene edildi ve çocuklara önceden dağıtılan anket formları toplandı. Bu şekilde çalışmadan dışlanacak bireyler belirlendi. Çalışmaya katılması uygun görülen çocuklara temiz idrar kapları dağıtıldı ve idrar vermeleri istendi. Bu idrar örnekleri sabah ikinci idrarı olarak kabul edildi. Alınan örnekler hemen Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuarına götürüldü ve burada her biri en az 3'er ml'lik örnek olacak şekilde ikiye bölündü. Ayrılan örneklerden biri ISO 9001 sertifikalı ve Türk Standartları Enstitüsü tarafından onaylı Nüve-NF400 (Ankara, Türkiye) marka santrifüj cihazında 2500 devirde 5 dk. süreyle santrifüj edilerek aynı nitelikteki Nikon Elips E200 (Osaka, Japan) marka laboratuar mikroskobu ile incelendi. Bu aşamada x40 büyük büyütmede her alanda 5 veya daha fazla eritrosit görülenler hematürik, lökosit görülenler piyürik olarak değerlendirildi. Diğer örnekte ise Architect® c8000 (Abbott, 2004, Germany) otoanalizör cihazında, idrar kalsiyumu iyon selektif ve idrardaki kreatinin spektrofotometrik yöntemle Abbott kitleriyle ölçüldü. Daha sonra kalsiyum ve kreatinin sonuçları oranlandı. Bu oranın 0,21'den büyük olması hiperkalsiüri olarak değerlendirildi (3). Elde edilen bütün sonuçlar her gönüllü için ayrı ayrı kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma grubunda hiperkalsiüri prevalansı hesaplandı. Çalışmaya katılan çocukların demografik verileri çıkarıldı. Anket ve idrar mikroskopisi sonuçları ile elde

edilen verilerle hiperkalsiüriye eşlik edebilecek bazı klinik bulgular belirlendi. Hiperkalsiürik ve hiperkalsiürik olmayan çocuklar elde edilen bulgular açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerde tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama±SS ve niteliksel verilerde sayı ve yüzdeler verilerek Pearson χ^2 , dört gözlü tablolarda beklenen değer 5'ten küçük olanlarda Fisher χ^2 analizi, çok gözlü tablolarda ise Kolmogorov-Smirnov iki örnek testi kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Çalışmanın evreni, Edirne il merkezinde bulunan kreş, ilköğretim okulları ve liselerde öğrenim gören toplam 25380 çocuktan oluşmaktaydı. Bunların 11903'ü (%46,9) erkek, 13477' si (%53,1) kız idi.

Çalışmaya toplam 746 (%53,1) kız, 660 (%46,9) erkek gönüllü çocuk alındı. 6 yaş ve altı gruptan 64 ve 6–18 yaş grubundan ise 1342 kişi çalışmaya katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 12,16±3,37'idi.

Çalışmaya alınan bireylerden 1095'i (%77,9) Edirne doğumluydu. Edirne doğumlu olmayanların sayısı ise 311'di (%22,1). Katılımcılarla ilgili demografik veriler Tablo 4'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan olguların tüm verileri Ek 6'da sunulan kompakt diskte kayıtlı olarak verilmiştir.

Hiperkalsiüri prevalansının saptanması amacıyla yapılan çalışmada, olgulara ait Uca/Ucr oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı hesaplandı.

Çalışma sonucunda katılımcılardan alınan idrar örneklerinde kalsiyum/kreatinin oranına bakıldı. Bütün grupta Uca/Ucr ortalaması 0,10±0,08, kızlarda 0,10±0,08 ve erkeklerde 0,09±0,08 olarak ölçüldü. Cinsiyete ve yaş gruplarına göre ortalama Uca/Ucr değerleri Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya katılan olguların demografik verileri

	Olgu sayısı n (%)
Cinsiyet	
Kız	746 (47)
Erkek	660 (53)
Doğum yeri	
Edirne	1095 (78)
Edirne dışı	311 (22)
Yaşa göre dağılım	
6 yaş ve altı	64 (5)
6 yaş üzeri	1342 (95)
Yaş ortalaması	12,16±3,37

Tablo 5. **İdrar kalsiyum ve idrar kreatinin oranlarının cinsiyete göre ortalama değerler**

Cinsiyet	**Kişi sayısı**	**Ortalama Uca/Ucr**
Kız	746	0,10±0,08
Erkek	660	0,09±0,08

Uca/Ucr: Urine calcium/Urine creatinin.

Tablo 6. İdrar kalsiyum ve idrar kreatinin oranlarının yaş gruplarına göre ortalama değerleri

Yaş	**Kişi sayısı**	**Ortalama Uca/Ucr**
4	12	0,13±0,12
5	18	0,10±0,10
6	34	0,09±0,07
7	73	0,11±0,09
8	103	0,11±0,09
9	126	0,10±0,08
10	116	0,09±0,07
11	123	0,10±0,10
12	109	0,08±0,06

Uca/Ucr: Urine calcium/Urine creatinin.

Tablo 6 (devamı). İdrar kalsiyum ve idrar kreatinin oranlarının yaş gruplarına göre ortalama değerleri

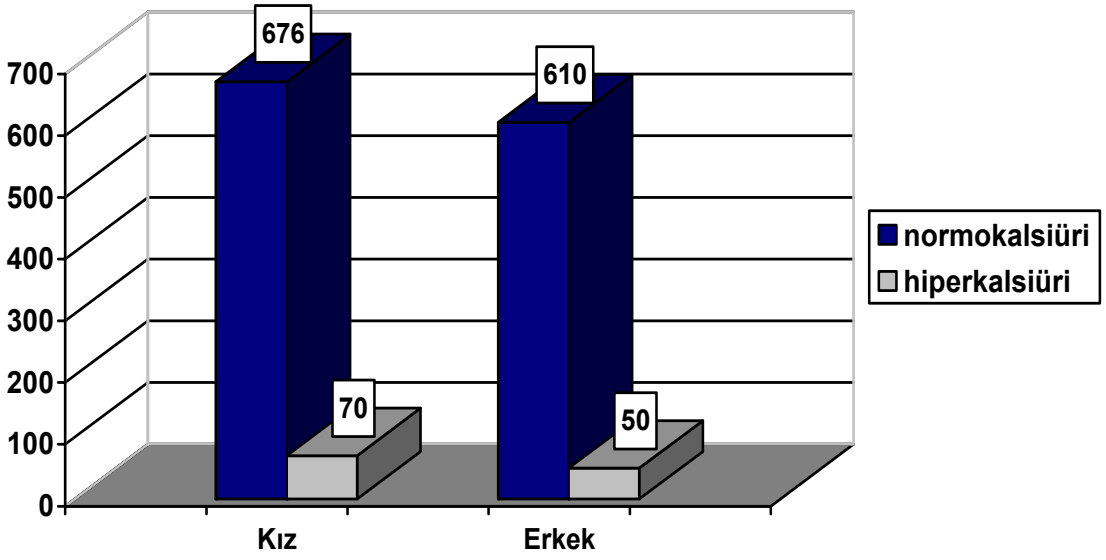
13	111	0,09±0,07
14	117	0,08±0,06
15	164	0,10±0,07
16	176	0,10±0,06
17	124	0,12±0,06

Uca/Ucr: Urine calcium/Urine creatinin

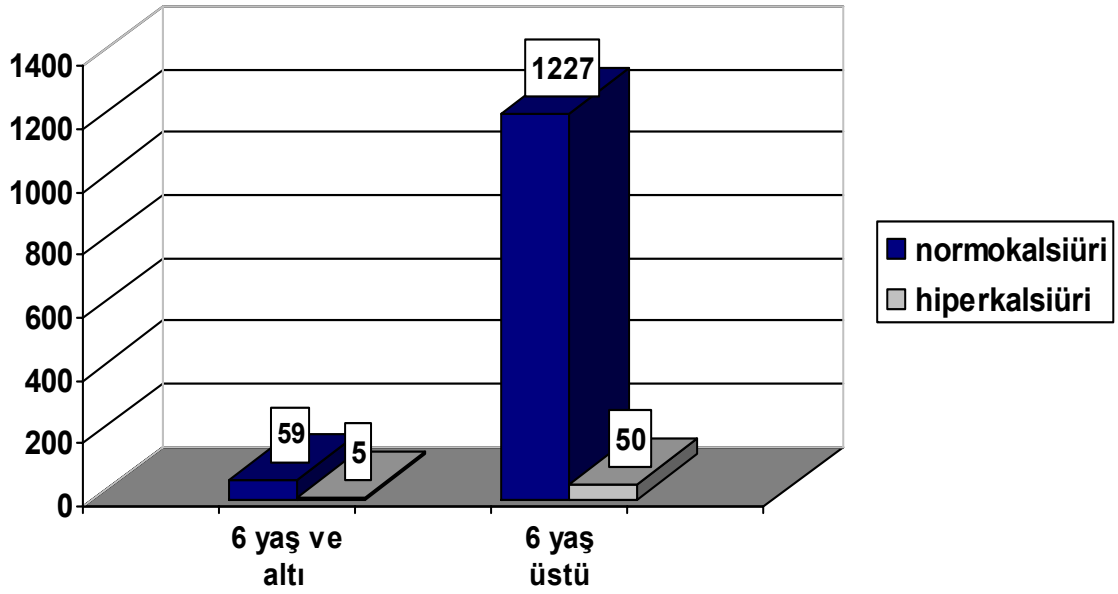
Çalışmaya alınan 1406 çocuktan 120 tanesinde (%8,5) hiperkalsiüri tespit edildi. Bunlardan 70'i kız ve 50'si erkekti. Dolayısıyla hiperkalsiüri prevalansı kızlarda %9,38, erkeklerde %7,69 olarak saptandı. Kızlar ve erkekler arasında hiperkalsiüri sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p<0,226). HK prevalansı Edirne doğumlu olanlarda %8,49, olmayanlarda ise %8,68 olarak belirlendi (p=1). Dolayısıyla her iki grup arasında HK prevalansı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7, Şekil 6-8).

Tablo 7. Hiperkalsiürisi olan olguların olmayanlar ile cins, yaş grupları ve doğum yerine göre karşılaştırılması

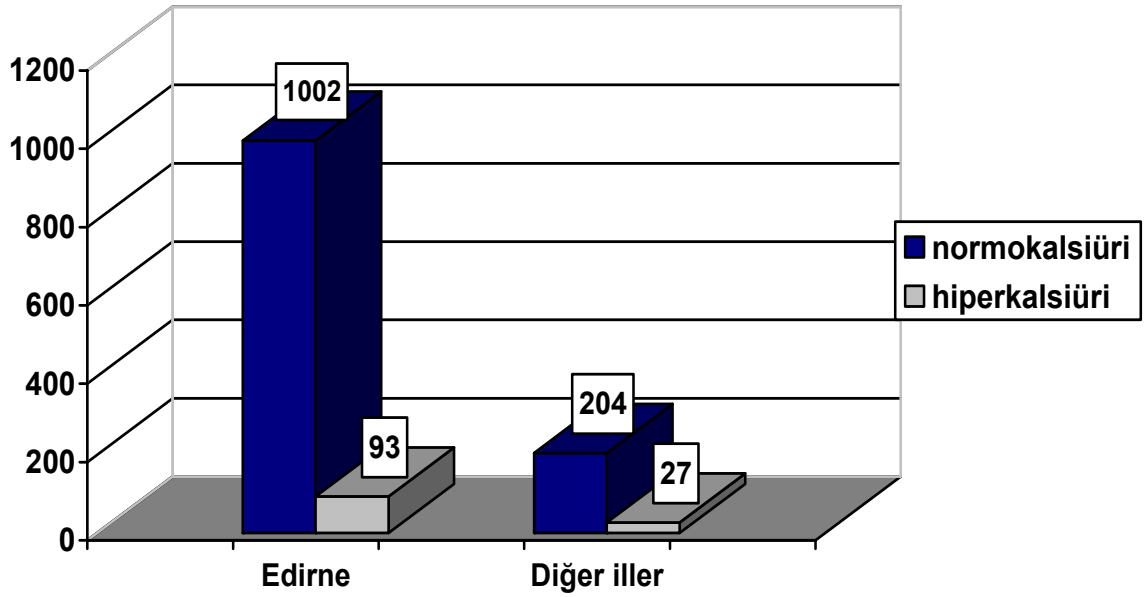
	Hiperkalsiüri n (%)	**Normokalsiüri n (%)**	**P değeri**
Cinsiyet			
Kız	70 (9,38)	676 (90,62)	
Erkek	50 (7,69)	610 (92,31)	<0,226
Yaş grupları			
≤6 yaş	5 (7,8)	59 (92,2)	
7–17 yaş	115 (8,6)	1227 (91,4)	<0,832
Doğum yeri			
Edirne	93 (8,5)	1002 (91,5)	
Diğer	27 (8,6)	284 (91,4)	1



Şekil 6. Kızlarda ve erkeklerde hiperkalsiürili olguların normokalsiürik olgularla karşılaştırılması



Şekil 7.Altı yaş ve altı ile 6 yaş üstü normokalsiürik olguların hiperkalsiürik olgularla karşılaştırılması



Şekil 8. Edirne doğumlu olan ve olmayan, normal ve hiperkalsiürili olguların karşılaştırılması

Çalışma esnasında alınan idrar örnekleri mikroskopik olarak incelendi. Hiperkalsiüri saptananların %7,5'inde (n=9) saptanmayan olguların ise %0,5'inde (n=6) hematüri saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,01).

Katılımcılardan hiperkalsiürisi olanların %5'inde (n=6), hiperkalsiüri saptanmayanların ise %2,2'sinde (n=28) piyüri tespit edildi. Hiperkalsiürik ve normal bireyler arasında piyüri açısından anlamlı fark saptandı (p<0,01). Hiperkalsiürili ve normal grubun idrar mikroskopi sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hiperkalsiürik olgularla normokalsiürik olguların İdrar mikroskopisi sonuçlarının karşılaştırılması

	Hiperkalsiürik n (%)	Normokalsiürik n (%)	P değeri
İdrar mikroskopisi			
Hematüri	9 (7.5)	6 (0,5)	<0,01
Piyüri	6 (5)	28 (2,2)	<0,01

Çalışmaya alınan bireylere yönelik yapılan anket çalışmasında katılımcıların kanlı idrar, karın ve yan ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, akraba evliliği, ailede böbrek taşı, dizüri ve enürezis noktürna öyküsü sorgulandı.

Katılımcılardan hiperkalsiürisik olanlarda %1,7 (n=2) normokalsiüriklerde ise %2,8 (n=36) oranında en az bir kez kanlı idrar yapma öyküsü saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,77$) (Tablo 9, Şekil 9).

Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu açısından sorgulanan katılımcılardan hiperkalsiürisi olanların %21'inde (n=25) normal grubun ise %16'sında (n=206) en az bir kez geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü alındı. Ancak her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p<0,96$) (Tablo 9, Şekil 9).

Dizüri hikâyesi de sık sık idrar yaparken yanma şikâyeti şeklinde sorgulandı. Hiperkalsiürili grupta %7,5 (n=9), normal grupta ise %6,6 (n=85) olarak saptandı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,709$) (Tablo 9, Şekil 9).

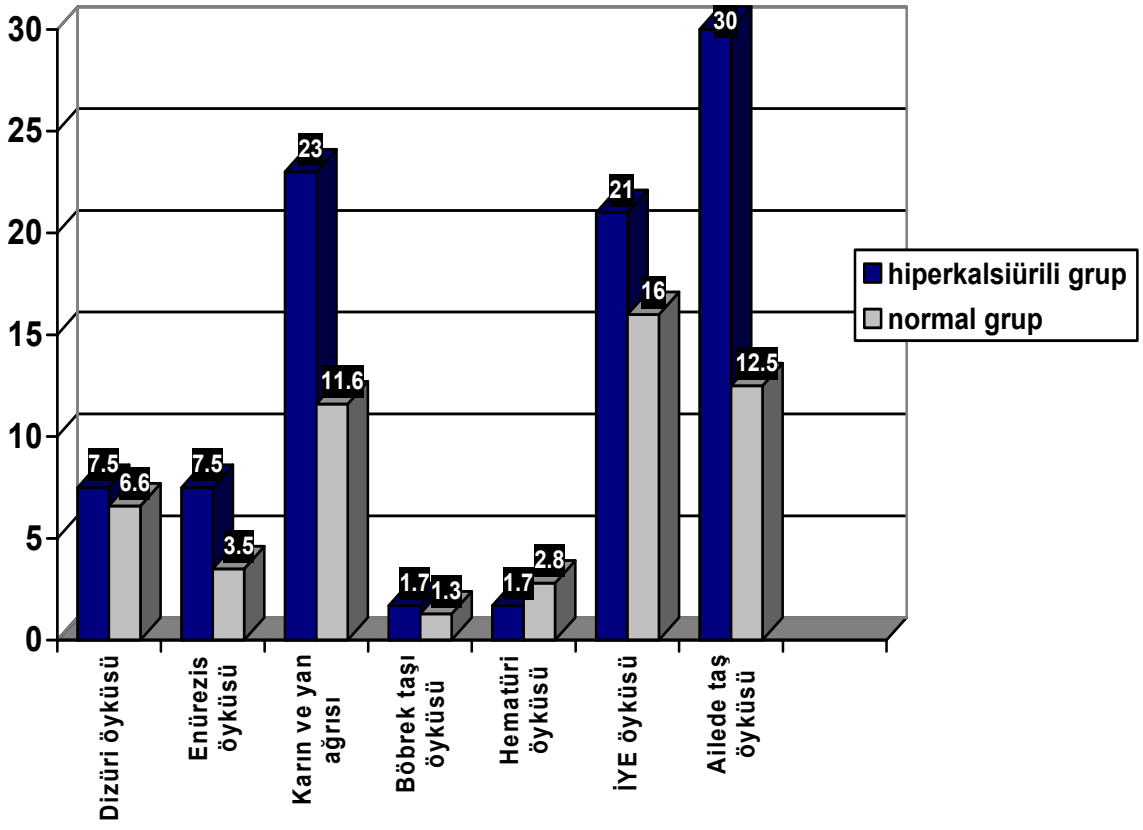
Hiperkalsiürili grup ile hiperkalsiüri saptanmayan gruplar ailede böbrek taşı hastalığı açısından karşılaştırıldı. Hiperkalsiürili olguların birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında böbrek taşı hastalığı görülme sıklığı % 30 (n=36) iken normal grupta bu oran %12,5 (n=161) olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,03$) (Tablo 9, Şekil 9).

Hiperkalsiüri için önemli bir belirti olarak kabul edilen sık karın ve yan ağrısı öyküsü hiperkalsiürili bireylerin %23'ünde (n=28) görülürken aynı şikâyetler normokalsiürik gruptakilerin %11,6'sında (n=149) belirlendi. Dolayısıyla karın ağrısı şikayeti hiperkalsiürik olgularda normokalsiürik olanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,00$) (Tablo 9, Şekil 9).

Gece idrar kaçırma şikayeti (enürezis nokturna) katılımcılardan hiperkalsiürisi olanların %7,5'inde (n=9) olmayanların ise %3,5'inde (n=45) saptandı. Her iki grup arasındaki fark anlamlı idi ($p<0,04$) (Tablo 9, Şekil 9).

Tablo 9. Anket sonuçlarına göre elde edilen bulguların hiperkalsiüirili ve normokalsiürik grupla karşılaştırılması

	Hiperkalsiüri n (%)	Normokalsiüri n (%)	P
Kanlı idrar öyküsü	2 (1,7)	36 (2,8)	<0,76
Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü	25 (21)	206 (16)	<0,96
Dizüri varlığı	9 (7,5)	85 (6,6)	<0,70
Ailede böbrek taşı hikâyesi	36 (30)	161 (12,5)	<0,03
Sık karın ve yan ağrısı öyküsü	28 (23)	149 (11,6)	<0,01
Enürezis noktürna varlığı	9 (7,5)	45 (3,5)	<0,04



Şekil 9. Anket sonuçlarına göre elde edilen bulguların normal ve hiperkalsiüirili grupla karşılaştırılması
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu.

TARTIŞMA

Hiperkalsiüri idrarda günlük 4 mg/kg'ın üzerinde kalsiyum atılımı olarak tanımlanır (3,56). Hiperkalsiüriye neden olabilecek pek çok sekonder neden bulunmaktadır. Bu durumların farklı pek çok klinik ve laboratuar bulguları tabloya eşlik edebilmektedir. Ancak çocuklarda çoğunlukla idiopatik hiperkalsiüri görülmektedir (48,49).

Hiperkalsiüri çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonu, dizüri, enürezis, karın ve yan ağrısı gibi pek çok klinik tabloya sebep olabilmektedir (11-21). Hiperkalsiüriye bağlı taş hastalığı ise daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hiperkalsiürili hastalardaki negatif kalsiyum dengesi ileriki yaşlarda kemik mineral yoğunluğunda da azalmaya neden olmaktadır (22-28). Önemli morbiditelere neden olabilen bu hastalığın erken çocukluk döneminde tanınması önemlidir.

Hiperkalsiüri tanısının 24 saatlik idrar biriktirilerek konması özellikle çocukluk çağındaki olgular için son derece zordur. Özellikle prevalans çalışmaları gibi çok fazla olgunun aynı anda incelenmesini gerektiren durumlarda bu zorluk daha da ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar daha kolay ve pratik tanı koyma araçları geliştirme çabasına girmişlerdir. Son yıllarda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile en korele yöntemin sabah ikinci spot idrar örneğinde bakılan kalsiyum/kreatinin oranı olduğu benimsenmiştir (3). Ancak, hiperkalsiüri için belirlenen sınır değerler pek çok çalışmada farklılık göstermektedir. Bu nedenle yine spot idrarda Na/K, N-asetil glikozamin, idrar osmolaritesi/kreatinin oranı gibi parametrelerin çalışılması gündeme gelmiştir (1-4,74). Ancak, belirtilen bu yöntemlerin, tanıyı desteklese bile tanısal değerlerinin Uca/Ucr oranına üstünlüğü saptanmamıştır.

Vachvanichsanong ve ark. (67)'nın yaptığı çalışmada, bu oran 0,18 iken son zamanlarda özellikle de ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran 0,21 olarak kabul edilmiştir (32-34). Bazı araştırmacılar tarama sırasında kalsiyum/kreatinin oranı 0,21'in üzerinde saptanan olgularda 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının ölçülmesini kullanmayı önermişlerdir (86).

Hiperkalsiüri prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışma gruplarında ortalama Uca/Ucr oranları yaş ve cinsiyete göre dağılımları belirlenmiştir. Natalie ve ark. (36)'nın 368 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada 19 ay-6 yaş grubu arasındaki çocuklarda ortalama Uca/Ucr oranı 0,10, 7 yaş ve üzeri grupta ise 0,09 bulunmuştur. Moore ve ark. (87)'nın yaptığı ve çoğunluğunu zenci çocukların oluşturduğu bir çalışmada ise ortalama Uca/Ucr oranı 0,06 olarak belirlenmiştir. Vachvanichsanong ve ark. (67)'nın Tayland'lı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada 5–10 yaş arası çocuklarda ortalama Uca/Ucr oranı 0,10, 10–15 yaş arası grupta 0,06 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Çalışkan ve ark. (86)'nın İstanbul'da yaptığı araştırmada ortalama Uca/Ucr oranı 0,10 ve +2SS değeri 0,21 bulunmuştur.

Berçem (34)'in Sivas yöresinde yaptığı tez çalışmasında ortalama Uca/Ucr oranı 0,12, Ersoy ve ark. (30)'nın Manisa yöresinde yaptıkları çalışmada ortalama 0,07, Ceran ve ark. (38)'nın yaptıkları çalışmada ortalama 19 ay- 6 yaş arası çocuklarda 0,14, 7 yaş ve üzeri çocuklarda ortalama 0,10 olarak bulunmuştur.

Görüldüğü gibi, Uca/Ucr ve hiperkalsiüri ile ilgili farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda çoğunlukla farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum etnik, coğrafi, çevresel veya teknik pek çok sebebe bağlı olabilir. Dolayısıyla her bölge için ayrı ayrı çalışmaların yapılarak bölgeye uygun Uca/Ucr dağılımlarının hesaplanması ve hiperkalsiüri için tanısal değer taşıyacak sınır değerlerinin belirlenmesi veya daha etkili tanısal araçların geliştirilmesi önemlidir.

Edirne İl Merkezindeki okul ve kreş çocuklarında hiperkalsiüri prevalansını belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada kızlarda 0,10±0,08 ve erkeklerde 0,09±0,08 olmak üzere bütün katılımcılarda ortalama Uca/Ucr oranını 0,10±0,08 olarak saptadık. Ortalama Uca/Ucr oranı için her iki cins ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Elde ettiğimiz sonuçlar, ülkemizde yapılan çalışmalardan Çalışkan ve ark. (86)'nın, yurt dışında yapılan çalışmalardan ise Natalie ve ark. (36)'nın sonuçlarıyla benzer ancak, Berçem (34), Ersoy (30), Ceran (38), Moore (87), Vachvanichsanong (67) gibi araştırmacıların sonuçlarından farklıdır.

Spot idrar örneğinde Uca/Ucr oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır. HK tanısı için alınan idrar örneklerinin açlık veya tokluk idrarı olması da önemlidir. Çünkü özellikle absorbtif tip hiperkalsiüride açlık idrar örneklerinde kalsiyum düzeyi normal veya düşük saptanabilmektedir (15). Bu nedenle çalışmamızda sabah tok karnına alınan ikinci idrar örneğini kullandık.

Hiperkalsiüri prevalansı, pek çok çalışmada bölgesel ve etnik farklılık göstermiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da hiperkalsiüri prevalansındaki bölgesel farklılıklar dikkat çekmektedir.

Moore ve ark. (87) tarafından yapılan, Uca/Ucr oranının üst sınırını 0,24 olarak kabul ettikleri çalışmada 273 çocukta hiperkalsiüri prevalansı %2,9 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacılar araştırdıkları popülasyonda Uca/Ucr için buldukları ortalama 0,06±0.062 değerinin 2SS üstü olan 0,18'i kullandıklarında prevalansın %6,2 olduğunu göstermişlerdir. Manz ve ark. (40) 3-18 yaşları arasında olan 507 Alman çocukta yaptıkları çalışmada hiperkalsiüri tanısı için 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının 4 mg/kg/gün kriterini kullandıklarında hiperkalsiüri prevalansını %8,6 olarak bulmuşlardır.

Ülkemizde okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansını bulmaya yönelik olarak yapılan ve Uca/Ucr oranının üst sınırının 0,21 olarak kabul edildiği çalışmalarda, Gül (33) Ankara yöresinde hiperkalsiüri prevalansını %4,2, Ersoy ve ark. (30) Manisa yöresinde %4,2, Bitlisli (32) Erzurum yöresinde %5,88, Berçem (34) Sivas yöresinde %7,4, Çalışkan ve ark. (86) İstanbul yöresinde %5,8 olarak bulmuşlardır. Sönmez ve ark. (31) Aydın ilinde 15 günlük ile 15 yaş arası 2252 çocukta yaptıkları bir araştırmada hiperkalsiüri prevalansını %9,6 olarak belirlemişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada Edirne yöresindeki okul ve kreş çocuklarında hiperkalsiüri prevalansı %8,5 olarak saptandı. Bu oran Edirne'de ikamet eden ancak Edirne doğumlu olmayan 204 çocukta %8,6, Edirne doğumlu olanlarda ise %8,5 olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Çalışma sonuçlarımız yurt dışında yapılan çalışmalardan Manz ve ark. (40)'nın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuç, ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki değerlerin çoğundan daha yüksek fakat Aydın'da yapılan araştırma sonucundan düşüktür (31–34,86). Bu farkın nedeni etnik, genetik veya çevresel birtakım faktörler olabilir. Özellikle Aydın'da yapılan çalışmada süt çocuklarının da çalışmaya dahil edilmesi ve hiperkalsiüri tanısı için Uca/Ucr değerinin 0,21 olarak kullanılması hiperkalsiüri sıklığını yüksek göstermiş olabilir (31). Çünkü süt çocuklarında ortalama Uca/Ucr değerleri büyük çocuklardan daha yüksektir.

Yapılan pek çok çalışmada cinsiyetin hiperkalsiüri üzerindeki etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Manz ve ark. (40)'nın yaptıkları çalışmada, idiopatik hiperkalsiürinin erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmişken Rath ve ark. (35)'nın yaptıkları başka bir araştırmada cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gül (33)'ün Ankara'da, Berçem (34)'in Sivas yöresinde, Bitlisli (32)'nin Erzurum yöresinde yaptıkları çalışmalarda kız ve erkek çocuklar arasında hiperkalsiüri prevalansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ersoy ve ark. (30)'nın Manisa yöresinde yaptığı çalışmada ise hiperkalsiüri prevalansı erkeklerde daha yüksek saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada hiperkalsiüri prevalansı kızlarda %9,38 ve erkeklerde %7,7 olarak belirlendi. Ancak sonuçlar arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç ülkemizde yapılan çalışmaların çoğu ile benzerlik göstermektedir.

Hiperkalsiüri, çocukluk yaş grubunda üriner sistem taş oluşumundan daha çok taşla ilişkisi olmayan pek çok klinik tabloya neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda polikliniklere hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, dizüri, karın ve yan ağrısı, işeme disfonksiyonu, enürezis gibi nedenlerle başvuran olgularda altta yatan nedene yönelik yapılan araştırmalarda hiperkalsiürinin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Hiperkalsiürinin tedavi edilmesi ile belirtilen klinik durumların çoğunda belirgin derecede iyileşme sağlanmaktadır (1,11,12,14,20-23,68,72). Belirtilen durumlar çocuklarda önemli morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Benzer durumlarla kliniklere başvuran çocuklarda yapılan incelemelerde genellikle herhangi bir üriner sistem anomalisine de rastlanmamaktadır (11,68). Bu nedenle hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulguların tanımlanması önem arz etmektedir. Halen bu amaçla pek çok kontrollü ve geniş katılımlı randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mikroskopik veya makroskopik hematüri üriner sistem taş hastalığının önemli bir bulgusudur. Hematüri, hiperkalsiürili bireylerde üriner sistemde taş olmaksızın da ortaya çıkabilen önemli bir klinik belirtidir. Vachvanichsanong ve ark. (12)'nın yaptıkları geriye dönük bir çalışmada 124 hiperkalsiürik çocuğun 50 tanesinde üriner sistem enfeksiyonu saptanmış ve bunların da %36'sında hematüri tespit edilmiştir. Aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada 52 karın ağrısı şikâyeti olan hiperkalsiürik olgunun %21'inde mikroskopik hematüri ve %3'ünde ise makroskopik hematüri gözlenmiştir (67).

Feld ve ark. (88)'nın 263 hematürik hastayla yaptıkları bir araştırmada, bu hastaların %81'inde spot idrarda Uca/Ucr oranı değerlendirildiğinde 29'unda (%11) mikroskopik hematüri saptamışlardır. Penido ve ark. (11)'nın 471 hiperkalsiürik olguyla yaptıkları bir başka çalışmada olguların %31'inde ilk bulgu olarak karın ağrısı ile birlikte

mikroskopik hematüri %14'ünde ise karın ağrısı olmaksızın mikroskopik hematüri tespit edilmiştir. Konuyla ilgili ülkemizde yapılan araştırmalarda ise Tabel ve ark. (14)'nın 131 hiperkalsiürili çocukta yaptıkları çalışmada 66 çocukta (%50,3) makroskopik hematüri saptanmıştır. Bıyıklı ve ark. (17)'nın yaptığı başka bir çalışmada ise tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan 75 çocuğun hiperkalsiürik olanlarında hematüri %35 oranında saptanmışken hiperkalsiürik olmayanlarında bu oran %33 olarak belirlenmiştir. Çalışmalar genel olarak semptomatik hiperkalsiürili bireylerle yapılmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada katılımcıların daha önce hematüri atağı geçirip geçirmedikleri anket aracılığı ile sorgulandı. Aynı zamanda alınan spot idrar örnekleri mikroskopik olarak incelendi. Katılımcılardan hiperkalsiüri tespit edilen 120 çocuğun 9'unda (%7,5) mikroskopik hematüri tespit edildi. Buna karşılık hiperkalsiüri tespit edilmeyen popülasyondaki 1286 çocuğun 6'sında (%0,5) mikroskopik hematüri saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bütün çalışma grubundaki olguların hiçbirinde makroskopik hematüri saptanmadı. Anket sonuçlarına göre ise hiperkalsiürili bireylerin %1,7'sinde, hiperkalsiürili olmayanların ise %2,8'inde kanlı idrar yapma öyküsü alındı. Hematüri öyküsü gruplar arasında farklılık göstermezken idrar örneklerinin mikroskopik incelemesi sonucunda hiperkalsiürili bireylerde daha yüksek oranda hematüri saptandı. Hematürinin çoğu zaman mikroskopik olması veya makroskopik hematürilerin ise tanınamaması aradaki farklılığın nedeni olabilir. Ancak bu sonuçlar özellikle tekrarlayan hematüri ataklarıyla hekime başvuran hastalarda etiyolojik faktörler araştırılırken hiperkalsiürinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Hiperkalsiüri çocuklarda özellikle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk, üriner sistem taşı veya anomalisi olmayan çocuklar için de geçerlidir. Konuyla ilgili Stojanovic ve ark. (68)'nın herhangi bir üriner sistem anomalisi veya taşı olmayan ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 75 çocukla yaptıkları çalışmada araştırmacılar 16 çocukta (%21) hiperkalsiüri tespit ederken buna karşılık 30 çocuktan oluşan kontrol grubunda 2 çocukta (%7) hiperkalsiüri tespit etmişlerdir.

Vachvanichsanong ve ark. (12)'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları bir araştırmada karın ağrısı şikayeti olan 52 hiperkalsiürik olgunun 14'ünde (%27) idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tabel ve ark. (14)'nın 131 hiperkalsiürik çocuk ile yaptıkları çalışmada katılımcıların %23'ünde idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bıyıklı ve ark. (17)'nın 5 yaş üstü tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu şikayeti olan 75 çocukta yaptıkları çalışmada

çocukların 32'sinde (%43) hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu nedenle ülkemizde özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu şikâyeti olan çocuklarda hiperkalsiürinin mutlaka önemsenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Bizim yaptığımız çalışmada çocuklara dağıtılan anket formlarında geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü sorgulandı. HK tespit ettiğimiz çocukların 25 tanesinde (%21) bir veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü tespit edildi. Bu oran hiperkalsiüri tespit edilmeyen 1286 çocuğun %16'sında saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma kapsamında alınan idrar örneklerinin mikroskopik incelenmesinde hiperkalsiürili bireylerin %5'inde ve hiperkalsiürisi olmayanların ise %2,2'sinde piyüri saptadık. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. Dolayısıyla çalışmamızda hiperkalsiürili bireylerde idrar mikroskopisi, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsünden daha değerli bulundu. Bu sonuç idrar yolu enfeksiyonunun çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi veya semptomatik olanlarda ise tanının konulmamasından kaynaklanabilir. Bütün bu sonuçlar göstermektedir ki özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda hiperkalsiüri önemli bir etiyolojik faktördür. Dolayısıyla çocuk hekimlerinin bu tür hastaların takip ve tedavilerinde hiperkalsiüriye önem vermesi gerektiği açıktır.

Hiperkalsiüri oluşumunda çevresel ve diyetsel faktörlerin yanı sıra genetik geçişin de önemli etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda İH'nin ailesel ve ailesel olmayan iki tipi tanımlanmıştır. Ailesel tip İH'nin otozomal dominant geçiş gösterdiği ve bu tipte aile üyeleri ve birinci derece akrabalarda hiperkalsiüri ve üriner sistem taşlarının sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Nicolaidou ve ark. (89)'nın yaptığı bir çalışmada 40 tane hiperkalsiürik çocuğun 19'unun (%47.5) 1. derece akrabalarında hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Hiperkalsiürili 19 çocuk ve hiperkalsiüri tespit edilen toplam 25 tane 1.derece yakınının incelenmesi sonucunda toplam 44 kişiden 38'inde absorbtif ve 6'sında renal tip hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Ailesel geçiş saptanan olguların soyağacı değerlendirmesine göre hastalığın otozomal dominant olarak kalıtıldığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ersoy ve ark. (30)'nın Manisa'da yaptığı bir çalışmada ailesinde böbrek taşı öyküsü alınan 44 katılımcıdan 20 sinde (%45,4) hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Berçem (34)'in Sivas yöresinde yaptığı tez çalışmasında ise hiperkalsiüri tespit edilen 26 çocuktan 13'ünün 1. derece akrabalarında (%50) böbrek taşı öyküsü alınmıştır.

Edirne'de okul ve kreş çocuklarına yönelik yapmış olduğumuz çalışmada hiperkalsiüriye bağlı olarak gelişebileceği düşünülen birtakım klinik bulguları, çocuklar ve ebeveynleri tarafından doldurulmak üzere hazırlanmış anket formu aracılığı ile belirledik.

Edirne il merkezindeki kreş ve okul çocuklarına yönelik yaptığımız çalışmada katılımcılardan ailede böbrek taşı öyküsünün varlığı birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda ayrı ayrı sorgulandı. Ancak taş öyküsü alınan aile bireylerinde hiperkalsiüri varlığı araştırılamadı. Buna rağmen hiperkalsiüri saptadığımız 120 olgudan 21'inde (%17,5) 1. derece, 12'sinde (%10) 2. derece, 3'ünde (%2,5) 3. derece akrabalarda böbrek taşı öyküsü saptandı. HK saptanmayan katılımcıların ise %5,4'ünde 1. derece %6,5'inde 2. derece %0,6'sında 3. derece akrabalarında böbrek taşı öyküsü saptandı. Hiperkalsiürili ve hiperkalsiürili olmayan iki grup arasında ailede böbrek taşı öyküsünün varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Dolayısıyla, özellikle aile bireylerinde taş öyküsü olan çocukların klinik değerlendirmelerinde hiperkalsiüri dikkate alınmalıdır.

Gerek yurt içi, gerekse yurtdışında pek çok araştırmacı hiperkalsiüri ile karın ve yan ağrısı birlikteliğini incelemiştir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları hiperkalsiüri için önemli bir belirti olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Özellikle erken çocukluk döneminde ve ilk kez tanı alan hiperkalsiürili olguların çok büyük bir kısmında üriner sistem taşı saptanmamaktadır. Ancak uzun dönem takiplerinde bu hastaların bir kısmında renal kalisiyel mikrolitiyazis veya nefrolitiyazis gelişebilmektedir. Buna rağmen tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikâyetleri, hiperkalsiürili hastaların çoğunda herhangi bir üriner sistem taşı olmaksızın da gözlenmektedir (11).

Vachvanichsanong ve ark. (67)'nın Amerika Birleşik Devletlerinde yaptıkları bir araştırmada 124 hiperkalsiürili olgudan 52'sinde (%42) sık tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikâyeti saptamışlardır. Bu 52 olgudan sadece 6'sında (%12) böbrek taşı saptanırken, %15'inde mesane spazmı, %27'sinde üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. HK nedeniyle tedavi edilen 52 olgunun %86'sında tekrarlayan karın veya yan ağrısı şikâyetleri ya tamamen kaybolmuş veya azalmıştır. Esfahani ve ark. (20) İranlı 21 hiperkalsiürili çocuktan 4'ünde (%19) tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikayeti gözlemlemişlerdir. Tabel ve ark. (14) İzmir'de yaş ortalaması 7,9±3,19 yıl olan 131 hiperkalsiürili çocuğun %60,3'ünde karın ve yan ağrısı şikayeti tespit etmişlerdir. Gül (33)'ün, Ankara'da polikliniğe başvuran 5-15 yaş grubu çocuklarda hiperkalsiüri prevalansını saptamak amacıyla yaptığı tez çalışmasında tespit edilen 32 hiperkalsiürili olgunu %68,8'inde karın ağrısı şikayeti tespit edilmiş ve buna karşılık hiperkalsiüri saptanmayan olgularda bu oran %24,6 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada lomber ağrı ayrıca sorgulanmış ve bu durum hiperkalsiürili çocuklarda %21,9 ve hiperkalsiürili olmayanlarda %4,7 olarak saptanmıştır. Bitlisli (32)'nin 1995 yılında Erzurum yöresindeki okullarda yaptığı araştırmada, taranan 1647

öğrenci arasında saptanan 97 hiperkalsiüri olgusunun %40,3'ünde tekrarlayan karın ağrısı şikayeti saptanmıştır.

Edirne il merkezindeki kreş ve okul çocuklarında sağlıklı oldukları kabul edilen 1406 katılımcıyla yaptığımız çalışmada hiperkalsiüri tespit edilen 120 olgunun 28'inde (%23) tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikâyeti saptandı. Bu oran, hiperkalsiüri saptanmayan grupta %11,6 idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Görüldüğü gibi hiperkalsiürili olgularda karın ve yan ağrısı şikâyeti ile ilgili ayrı ayrı merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak buna rağmen hiperkalsiürili gruplarda hiperkalsiürisi olmayanlara göre karın ağrısı şikâyeti anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuç genel olarak diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlardan daha düşüktür. Sonuçlar arasındaki farklılık, özellikle bazı araştırmalarda çalışma gruplarının semptomatik hiperkalsiürili bireylerden oluşmasından, ağrının subjektif bir bulgu olması veya ağrı anamnezinin farklı yöntemlerle alınmasından (anket, yüz yüze görüşme v.b) kaynaklanabilir. Sonuç olarak, tekrarlayan karın ağrısı şikâyeti olan çocuklarda altta yatan başka bir patolojik durum yoksa hiperkalsiüri özellikle anımsanmalıdır.

Enürezis pek çok psikojenik veya organik nedenlere bağlı olarak gelişen bir durumdur. Son yıllarda hiperkalsiüri ile ilişkisi gündeme gelmiş ve hiperkalsiüri önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmiştir. Konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalarda tedavi edilen hiperkalsiürili olguların çoğunda enürezisin düzeldiği görülmüştür.

Vachvanichsanong ve ark. (67)'nın yaptığı bir çalışmada 124 hiperkalsiürili olgunun 28'inde (%23) enürezis saptanmıştır. Aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada ise karın ağrısı şikâyeti olan 52 hiperkalsiürili çocuğun %13'ünde enürezis noktürna saptanmıştır (73). Aceto ve ark. (90)'nın İtalya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 450 hiperkalsiürili olgunun 179'unda (%39) enürezis noktürna tespit edilmiş ve enürezisli çocukların %81,5'inde gece ölçülen plazma antidiüretik hormon düzeyi düşük saptanmıştır. Esfahani ve ark. (20)'nın İran'da yaptıkları bir başka çalışmada ise 21 hiperkalsiürili olgunun 4'ünde (%19) enürezis noktürna gözlenmiştir. Penido ve ark. (11)'nın Brezilya'daki 471 hiperkalsiürili çocuğun klinik bulgularının takibi amacıyla yaptıkları çalışmada 38 olguda (%8) enürezis tespit edilmiştir. Konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Tabel ve ark. (14)'nın İzmir'de hiperkalsiürili 131 çocukla yaptığı çalışmada çocukların %13'ünde enürezis saptanmıştır. Gül (33)'ün Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çocuk polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran 4-15 yaş arası 223 çocuk hastayla yaptığı tez çalışmasında

hiperkalsiüri tespit edilen 32 çocuğun 10'unda (%31,3) enürezis saptanmıştır. Bu oran enürezis tanısı almayan diğer gruptaki 191 çocukta %23,6 olarak belirlenmiştir. Ancak, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu durum hiperkalsiürili grupla karşılaştırılan kontrol grubunun polikliniğe herhangi bir hastalık şikâyeti nedeniyle başvuran bireylerden seçilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü konuyla ilgili yapılmış diğer pek çok çalışmada enürezisin hiperkalsiüri için önemli bir klinik bulgu olduğu vurgulanmıştır.

Edirne'deki okul çocuklarında yaptığımız çalışmada hiperkalsiüri saptadığımız 120 çocuğun 9'unda (%7,5) enürezis noktürna öyküsü alındı. 1125 sağlıklı çocukta ise bu oran %3,5 olarak belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Elde ettiğimiz sonuç Penido ve ark. (11)'nın saptadıkları sonuç ile benzerlik gösterse de genel olarak yapılan diğer çalışmalardan düşüktür. Bu durum, diğer araştırmalarda seçilen hiperkalsiürili olguların hiperkalsiürinin sebep olduğu klinik bulgulardan herhangi birisi nedeniyle polikliniklere başvuran hastalardan yani semptomatik hiperkalsiürili bireylerden oluşmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak hiperkalsiüri yaklaşık her 12 çocuktan 1'inde görülebilen bir hastalıktır. Hiperkalsiüriye bağlı olarak ortaya çıkan bazı rahatsızlıklar uzun dönem sonuçları itibarı ile önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Enürezis noktürna gibi bazı sonuçlar çocuklarda psikososyal sorunlara da yol açabilir.

Çalışmamızda Edirne il merkezindeki kreş ve okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansını %8,5 olarak saptadık. Elde ettiğimiz sonuç konuyla ilgili ülkemizde doğu illerinde yapılan çalışma sonuçlarından yüksek olup ancak batı illerimizde yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu fark sosyoekonomik, çevresel veya beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabilir. Bu durumun açıklanması için kontrollü geniş katılımlı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma sonucunda hiperkalsiürili çocukların aile bireylerinde taş hastalığı görülme sıklığının yüksek olduğunu gördük. Bu durum hiperkalsiüri tespit edilen olguların aile bireylerinin de bu hastalık açısından taranmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Karın ağrısı ve enürezis noktürna öyküsü hiperkalsiürili çocuklarda normokalsiürik olanlara göre daha sık saptandı. Buna karşılık geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri öyküsü açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak tamamı asemptomatik olan katılımcıların idrar mikroskopisi sonucunda hiperkalsiürili çocuklarda normokalsiürik olanlara göre daha yüksek oranda hematüri ve piyüri saptadık. Bu durum hiperkalsiüri prevalansının yüksekliği

de göz önüne alındığında çocukluk yaş grubunun bu hastalık açısından taranmasının, ailelerin konu hakkında bilgilendirilmesi ve hekimlerin konuyla ilgili duyarlılıklarının arttırılması için eğitim programlarının düzenlenmesinin gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca üriner siteme ait bir takım şikayetlerin (kanlı idrar yapma, üriner sistem enfeksiyonu, idrar kaçırma v.b) altında yatan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ile ilgili yapılacak çalışmalarda hiperkalsiürinin de irdelenmesi ve öneminin vurgulanması gerektiği görülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada Edirne İl merkezindeki kreş ve okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansı ve hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulgular araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Edirne İl Merkezindeki kreş ve okullarda yaş ortalaması 12,16±3,33 olan ve 746'sıkız, 660'ı erkek toplam 1406 çocukla yaptığımız çalışmada, ortalama Uca/Ucr oranı 0,10±0,08 olarak belirlendi.

2. Hiperkalsiüri prevalansı kızlarda %9,38, erkeklerde %7,69, Edirne doğumlu olanlarda %8,5, Edirne doğumlu olmayanlarda %8,6, 6 yaş ve altı grupta %7,8, 6 yaş üstü grupta %8,6 ve genel popülasyonda %8,5 olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3. Hiperkalsiürisi olan çocukların %7,5'inde, olmayanların ise %0,5'inde mikroskopik hematüri saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak anket sonuçlarına göre kanlı idrar yapma öyküsü açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

4. İdrar mikroskopisi sonuçlarına göre hiperkalsiürik çocukların %5'inde, hiperkalsiürisi olmayan çocukların %2,2'sinde piyüri saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Oysa anket sonuçlarına göre geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve dizüri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

5. Üriner sistem taş hastalığı, hiperkalsiüri saptanan çocukların aile bireylerinin (1., 2. ve 3. derece akraba) %30'u ve normokalsiürik olanların ise %12,5'inde saptandı. Aradaki fark anlamlı idi.

6. Hiperkalsiürisi olan çocukların % 28'inde, olmayanların ise %11,6'sında sık tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikayeti saptandı. Aradaki fark anlamlı idi ve sık tekrarlayan karın ve yan ağrısı şikayetinin hiperkalsiüri için önemli bir klinik bulgu olduğu saptandı.

7. Edirne il merkezindeki okul çocuklarından hiperkalsiürik olanların % 7,5'inde hiperkalsiürik olmayan çocukların ise %3,5'inde enürezis noktürna saptandı. gruplar arasındaki fark anlamlı idi. Buna göre hiperkalsiürinin enürezis noktürna için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Bu çalışma Temmuz 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Edirne İl merkezindeki kreş, ilköğretim okulları ve liselerde yürütülmüş kesitsel bir alan çalışmasıdır. 17 ilköğretim, 11 lise ve 2 kreşte eğitim gören 25380 çocuk arasından sistematik örnekleme yöntemiyle seçilen 1406 kişi çalışmaya alındı. Çalışma sonucunda Edirne İl merkezindeki kreş ve okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansı ve hiperkalsiüriye eşlik eden klinik bulguların saptanması amaçlandı. Katılımcılara dağıtılan anket formlarının sonuçları ve kendilerinden alınan idrar örnekleri incelenerek çalışma için veriler elde edildi.

Edirne İl merkezindeki kreş ve okul çocuklarında ortalama idrar kalsiyum/ kreatinin oranı 0,10±0,08 olarak belirlendi. Çalışma popülasyonuna ait hiperkalsiüri prevalansı %8,5 olarak saptandı. Ayrıca, hiperkalsiüri prevalansının kız-erkek, 6 yaş ve altı - 6 yaş üstü, Edirne doğumlu olanlar-olmayanlar gibi gruplar arasında farklılık göstermediği gözlendi.

Hiperkalsiürili çocuklarda mikroskopik hematüri ve piyürinin normal çocuklara göre daha sık görüldüğü saptandı ($p<0,01$). Buna karşılık hematüri, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu ve dizüri öyküsünün hiperkalsiüri için belirleyici olmadığı sonucuna varıldı.

Ailede üriner sistem taş hastalığı ($p<0,03$), sık tekrarlayan karın ve yan ağrısı ($p<0,01$) ve enürezis noktürna öyküsünün ($p<0,04$) hiperkalsiürili çocuklarda normal popülasyona göre daha sık görüldüğü tespit edildi.

Hiperkalsiürinin, çocukluk yaş grubu için önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu, neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu, enürezis noktürna, hematüri gibi bazı klinik tabloların önemli morbidite ve iş gücü kaybına yol açabileceği, hiperkalsiüri tespit edilen olguların akrabalarının da hastalık açısından taranması gerektiği, bu nedenle gerek aileler ve gerekse

çocuk hekimleri tarafından önemsenmesi gereken bir hastalık olduğu, dolayısıyla çocukluk yaş grubunun bu hastalık açısından gerektiğinde taranması, halkın konu hakkında bilgilendirilmesi için eğitim programlarının düzenlenmesi ve hekimlerin konu hakkındaki duyarlılıklarının arttırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Çocuk**,** Hiperkalsiüri, Prevalans, kalsiyum/kreatinin oranı

PREVALENCE OF HYPERCALCIURIA IN BABY NURSERY AND SCHOOL CHILDREN IN EDIRNE

SUMMARY

This cross section study is conducted between 2007 July and 2008 February at the school and baby nursery school in Edirne. One thousand four hundred six students from 17 primary, 11 high school and baby nursery school among 25380 children were enrolled into study. At the end of the study, it is aimed to find the hypercalciuria prevalence and clinical evidence accompanying hypercalciuria in the school children in Edirne. Data for the study were gained from the questionnaire results and excreta samples for the study.

Urine calcium/urine creatinin rate were found 0.10±0.08 in the school and nursery children in Edirne. Hypercalciuria prevalence was found to be 8.5% in the study population. And also, no difference was observed between the girls or boys, children <6 years of age or higher or from children from Edirne and out of Edirne.

In children with hypercalciuria, microscopic hematuria and pyuria was found more often than normal children ($p<0.01$). However, it was found that hematuria, urinary tract infection or story for dysuria were not determinents for hypercalciuria.

Urinary tract stone illness ($p<0.03$), recurrent abdominal and flank pain ($p<0.01$) and history of enuresis nokturna ($p<0.04$) were found more often in the families of the children with hypercalciuria compared to normal population.

In conclusion, hypercalciuria is an important public health problem for the children and some clinical problems such as urinary tract infection, enuresis nokturna and hematuria

may cause important morbidity and loss of workforce. Thus, all relatives of the patients with hypercalciuria must be investigated and be overrated by the family and the doctors. Children may be searched when needed and an education programme should be held for the public.

Key Words: Child, hypercalciuria, prevalance, calcium/ creatinin ratio

KAYNAKLAR

1. Sikora P, Glatz S, Stapenhorst B.B, Hesse M, Hoppe B. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis or risk of urolithiasis. Pediatr Nephrol 2003; 18: 996–9.

2. Hilgenfeld MS, Simon S, Blowey D, Richmond W, Alon U.S. Lack of seasonal variations in urinary calcium/creatinine ratio in school-age children. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1153–55.

3. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? Pediatr Nephrol 2004; 19: 577–82.

4. Mir S, Serdaroglu E. Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1562–5.

5. Hess B, Strub UH, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1362–8.

6. Spivacow FR, Negri AL, Valle EE, Calvino I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. Pediatr Nephrol 2007; 5: 894–9.

7. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C et al. Pediatric urolithiasis evaluation of risk factors in 95 children. Scand J Urol Nephrol 2003; 37: 129–33.

8. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. Int Urol Nephrol 2008; 40: 3–9.

9. William G, Hoff V. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. Nephron Clin Pract 2004; 98: 45–8.

10. Amaro RC, Golberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol 2005; 31: 29–33.

11. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinamba AL, Franca A, Andrade BH et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. J Pediatr 2001; 77: 101–4.

12. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. Scand J Urol Nephrol 2001; 35: 112–6.

13. Escribano J, Balaguer A, Martin R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. J Urol Nephrol 2004; 38: 422–6.

14. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. J Pediatr Urol 2006; 2: 453–8.

15. Stephen WL. Hypercalciuria. Medicine Urology [serial online]. 2002. http://www.emedicine.com/med/TOPIC1069.HTM

16. Escribano J, Feliu A, Balaguer A, Espax R, Soler L. Symptomatology and development of urolithiasis in children with frequency-dysuria syndrome associated with hypercalciuria. Pediatr Nephrol 1999; 40: 780–4.

17. Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1435–8.

18. Lopez MM, Chavez LA, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. Pediatr Nephrol 1999; 13: 433–7.

19. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions Pediatr Nephrol 2008; 23: 503–6.

20. Esfahani ST, Madani A, Siadati AA, Nabavi M. Prevalence and symptoms of idiopathic hypercalciuria in primary school children of Tehran Iran. J Pediatr 2007; 17: 353–8.

21. Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 1996; 10: 435–7.

22. Garcia V, Juan N, Victoria N, Rodrigueza G. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. Nephron Clin Pract 2003; 94: 89–3.

23. Penido M, Lima E, Marino V, Franca A, Souto M. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. Pediatr Nephrol 2003; 18: 133–9.

24. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, Manna G. Bone mass loss in calcium stone disease: Focus on hypercalciuria and metabolic factors. J Nephrol 2003; 16: 260–6.

25. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl D glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. J Nephrol 2005; 10: 99–102.

26. Abrams SA and O'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in chidren with chronic illnesses. Annu Rev Nutr 2004; 24: 13–32.

27. Pacifici R. Idiopathic Hypercalciuria and osteoporosis-distinct clinical manifestations of increased cytokine induced bone resorption? J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 29–32.

28. Polito C, Iolascon G, Andreoli BNS, Mana A. Growth and bone mineral density in long-lasting idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol 2003; 18: 545–7.

29. Kaneko K, Chiba M, Hashizume M, Kunii O, Sasaki S, Shimoda T et al. Extremely high prevalence of hypercalciuria in children living in the Aral Sea region. Acta Pediatr 2002; 91: 1116–20.

30. Ersoy B, Ertan P, Uyanık B, Kasırga E. Sağlıklı okul çocuklarında idiopatik hiperkalsiüri sıklığı. Türk Klinik Pediatri Dergisi 2002; 11: 6–9.

31. Sonmez F, Akcanal B, Altincik A, Yenisey Ç. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. Int Urol Nephrol 2007; 39: 917–22.

32. Bitlisli H. Erzurum Merkez İlkokul Çocuklarında Asemptomatik Hiperkalsiüri Prevalansı (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1995.

33. Gül A. Polikliniğe Başvuran 4–15 Yaş Arası Çocuklarda Hiperkalsiüri Sıklığının Spot İdrarla Araştırılması (tez). Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2001.

34. Berçem GA. Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında Hiperkalsiüri Prevalansı, İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Enürezis Olgularında Görülme Sıklığı (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.

35. Rath MK, Aggarwal TK, Mishra B, Talukdar NS, Murthy BC, Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. Indian Pediatrics 1994: 31: 311–6.

36. Natalie P, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 133–9.

37. Öner A, Erdogan Ö, Çamurdanoglu D, Demircin G, Bülbül M, Delibas A. Reference values for urinary calcium and uric acid excretion in healthy Turkish children. International Pediatr 2004; 19: 154–7.

38. Ceran O, Akin M, Aktürk Z, Ozkozaci T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. Indian Pediatrics 2003; 40: 884–7.

39. Ozkaya O, Buyan N, Erol I, Atalay Y, Beyazova U, Şahin F et al. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion in full-term healthy newborns. Turk J Pediatr 2005; 47: 39–45.

40. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. Pediatr Nephrol 1999; 13: 894–9.

41. Rotily M, Lionetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P, Vazı A. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. Kidney International 2000; 57: 1115–23.

42. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Carbonare L, Ciuffreda M, Corro P et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Am J Clin Nutr 1999; 69: 267–71.

43. Negri AL, Valle RS, Fradinger E, Zanchetta AMJ. Renal phosphate leak in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Urol Res 2003; 31: 378–81.

44. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. Pediatrics 1997; 100: 675–81.

45. Heilberg I, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50: 823–31.

46. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi RB, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 2000; 15: 211–4.

47. Fivush B. Irritability and dysuria in infants with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol 1990; 4: 262 –3.

48. Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1082–95.

49. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1659–73.

50. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsand J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorbtive and renal hypercalciurias [abstract]. N Engl J Med 1975; 292: 497.

51. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 729–45.

52. Nickavar A, Sharifian M, Tabarroki A. Pattern of inheritance of idiopathic hypercalciuria in two families. Acta Medica Iranica 2006; 44: 357–69.

53. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis 2004: 44(6): 963–86.

54. Polito C, Manna A, Villani BN, Toro R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1102–4.

55. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds.). Pediatric nephrology 5th ed. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2004: p.209–17.

56. Langman CB. Disorders of phosphorus, calcium and vitamin D. In: Avner E.D, Harmon WE, Niaudet P (Eds.). Pediatric nephrology 5th ed. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2004: p.248–9.

57. Nieto VG, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 507–11.

58. Yao JJ, Bai S, Alexander J. David AK, Favus JM. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25 Dihydroxyvitamin D3 in genetic hypercalciuric stone-forming rats. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1300–9.

59. Favus M, Karnauskas A, Parks J, Coe LF. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4937–43.

60. Bonnardeaux A, Lapointe JY, Bichet DG. Chloride channels and hypercalciuria: an unturned stone. J Clin Invest 1997; 99: 819–21.

61. Petrucci M, Scott P, Ouimet D, Trouve ML, Proulx Y, Valiouette L et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Kidney Int 2000; 58: 38–42.

62. Kang JH, Choi HJ, Cho HY, Lee JH, Ha IS, Cheong HI. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis associated with CLDN16 mutations. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1490–3.

63. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4937–43.

64. Baggio B, Budakovic A, Nassuato M, Vezzoli G, Manzatoe E, Luisetto G. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. Kidney Int 2000; 58: 1278–84.

65. Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, Manno G, Guadagno V, Strazzullo P et al. The relationship of 30 vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2259–65.

66. Lloyd SE, Pearce SHS, Gunther W, Kawaguchi H, Igarashi T, Jentsch TJ. Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in japanese children is due to mutations of the renal chloride channel (CLCN5). J Clin Invest 1997; 99: 967–74.

67. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. Acta Pediatr 2001; 90: 643–8.

68. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1291–5.

69. Youn T, Trachtman BSH, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. Clinic Pediatr 2006; 45: 135–41.

70. Nicolaidou P, Georgouli G, Athanassaki K, Kavazarakis A, Karpathios T. Atrial natriuretic peptide in children with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol 2000; 14: 853–5.

71. Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R at. all. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children symptoms restores AQP2 excretion and improves clinical. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283: 895–903.

72. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. J Urol 1994; 152: 1226–8.

73. Neveus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. BJU Int 2002; 90: 725–9.

74. Polito C, Signoriello G, Andreoli S, Manna A. Urinary urea excretion in idiopathic hypercalciuria of children. Journal of Pediatr Urol 2006; 2: 419–23.

75. Reuszl GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltenyi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. Pediatr Nephrol 1995; 9: 39–44.

76. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. Pediatr Nephrol 2004; 19: 516–20.

77. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50: 823–31.

78. Rodriguez AF, Martin M.A, Garcia MJ, Polo MA, Pichardo SP, Gomez AZ. Role of thiazides in prophylaxis of relapsing calcium stones. Actas Urol Esp 2006; 30 :305-9.

79. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. Am Fam Phy 2006; 74: 86-95.

80. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. Pediatr Nephrol 2007; 16: 827–33.

81. Faassen A, Ploeg EMC, Habets HML, Meer R, Hermus RJJ, Janknegt RA. The effects of the calcium-restricted diet of urolithiasis patients with absorptive hypercalciuria type II on risk factors for kidney stones and osteopenia. Urol Res 1998; 26: 65–9.

82. Sellers AC. E, Sharma A, Rodd C. Adaptation of Inuit children to a low-calcium diet. CMAJ 2003; 168: 1141-3.

83. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. Eskişehir: Kaan Kitap Evi; 2003. s. 273–94.

84. Allgrove J. Disorders of calcium metabolism. Current Paediatrics 2003; 13: 529–35.

85. Cheidde L, Vieira TC, Lima PR, Saad ST, Heilberg IP. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. Pediatrics 2003; 112: 1361–7.

86. Çalışkan S, Erkan T, Sever L, Arısoy N. İstanbul'da çocuklarda hiperkalsiüri taraması. Türk Pediatri Arşivi 1992; 27: 36–8.

87. Moore ES, Coe FL, Mc Mann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciiiria in children: prevalence and metabolic characteristics [abstract]. J Pediatr 1978; 92: 906.

88. Feld LG, Meyers KEC, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. Pediatrics 1998; 102: 42–7.

89. Nicolaidou P, Themeli S, Karpathios T, Georgouli H, Athanassaki K. Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes [abstract]. J Urol 1996; 155: 1042.

90. Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M at. all. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: multicenter study [abstract]. J Urol 2003; 170: 1670.

EKLER

EK 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: Karar Tarihi: 04.01.2007

4- Trakya Üniversitesi Etik Kurulu 28.12.2006 tarihinde **"Edirne İl Merkezinde 5-18 Yaş Arası Okul Çocuklarında Hiperkalsiüri Prevalansının Araştırılması"** adlı **TÜTFEK-2006/121** protokol no.lu **Dr. Mustafa TEKİN**'in tez çalışmasını incelenmesine geçildi. Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ izinli olması nedeniyle katılamadı

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, **Yrd. Doç. Dr. Neşe ÖZKAYIN**'ın yürütücüsü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; çalışmanın isminin "**Edirne İl Merkezinde 3-18 Yaş Arası Kreş ve Okul Çocuklarında Hiperkalsiüri Prevalansının Araştırılması**" olarak değiştirilmesine ve istenilen protokol değişikliğinin uygun olduğuna mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Uzman Avukat	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

EK 2

T.C
EDİRNE VALİLİĞİ
İl Milli Eğitim Müdürlüğü

10 EKIM 2007

Sayı :B.08.4.MEM.4.22.00.04.510/(ICEC)- 354
Konu : Anket çalışması.

VALİLİK MAKAMINA

İlimiz Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa TEKİN' in 2007-2008 öğretim yılı birinci yarıyıl döneminde 04.01.2008, ikinci yarıyıl döneminde 23/05/2008 tarihine kadar İlimiz Merkez İlçedeki Anaokulu, Anasınıfı, İlköğretim ve Ortaöğretim Okulları gönüllü öğrencilerine yönelik "Hiperkalsiüri Prevalansının Araştırılması" konulu tez çalışmasını uygulama isteği ile ilgili 01/09/2007 tarih ve 60-1157-14948 sayılı yazısı ve ekleri ilişikte sunulmuştur.

İlimiz Merkez ilçedeki anaokulu, anasınıfı, ilköğretim ve ortaöğretim okulları gönüllü öğrencilerine yönelik ekte sunulan anket formuna göre eğitim ve öğretimi aksatmadan **Okul Müdürlerinin sorumluluğunda** söz konusu anket çalışmasının yapılabilmesi için gerekli iznin verilmesini arz ederim.

Şaban ARDA
Milli Eğitim Müdür V.

EKİ: Anket Örneği (3 Sayfa)

OLUR
09../10/2007
Ali Deniz BÜRMEN
Vali a.
Vali Yardımcısı

Edirne İl Milli Eğitim Müdürlüğü
Vilayet Binası Kat:3 22020 EDİRNE.
Bilgi için:
Telefon: (0 284) 225 16 32
Faks : (0 284) 225 49 08
E-posta: edirnemem@meb.gov.tr
Eletronik Ağ: http://edirne.meb.gov.tr

EK 3

FORM: 2

T.C.
MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI
Eğitimi Araştırma ve Geliştirme Dairesi Başkanlığı

ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME FORMU

ARAŞTIRMA SAHİBİNİN	
Adı Soyadı	Mustafa TEKİN
Kurumu / Üniversitesi	Trakya Üniversitesi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
Araştırma yapılacak iller	Edirne-Merkez
Araştırma yapılacak eğitim kurumu ve kademesi	Edirne-Merkez Anaokulu, Anasınıfı, İlköğretim ve Ortaöğretim öğrencileri.
Araştırmanın konusu	Edirne il merkezinde 3-18 yaş arası kreş ve okul çocuklarında Hiperkalsiüri prevalansının araştırılması
Üniversite / Kurum onayı	Var (X) / Yok
Araştırma/proje/ödev/tez önerisi	Tez Çalışması.
Veri toplama araçları	1- 3-18 yaş arası çocuklarda Hiperkalsiüri prevalansının araştırılması Anket Formu. 2- 3-18 yaş arası çocuklarda Hiperkalsiüri prevalansının araştırılması Fizik Muayene Formu
Görüş istenilecek Birim/Birimler	Trakya Üniversitesi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
KOMİSYON GÖRÜŞÜ	
1-Anketin uygulanması sırasında gönüllülük ilkesine uyulması esastır. 2- Araştırmacı reşit olmayan öğrenciler için alınacak veli izin belgelerinin birer nüshasını M.E.M. ne teslim etmekle yükümlüdür. 3- Araştırmacı taahhütname tutanağına 1. ve 2. maddede anılan ifadeleri eklemekle yükümlüdür. 4- Araştırmanın amaç, önem, problem ve alt problemler, sayıtlılar, sınırlılıklar, tanımlar, araştırma yöntemi, evren, örneklem, çalışma takvimi ve kaynakçayı içeren yazı **DANIŞMAN ONAYLI** olmalıdır. 5.Kreşlerde yapılacak araştırma izni M.E.M. nü ilgilendirmediğinden bu izin yalnızca anaokul,anasınıfı,ilköğretim ve ortaöğretim okullarını kapsamaktadır.	
Komisyon kararı	Oybirliği / Oyçokluğu ile alınmıştır.
Muhalif üyenin Adı ve Soyadı:	Gerekçesi; ----------

KOMİSYON

05/10/2007
Komisyon Başkanı
Fikret MERTER
Şub. Md.

Üye
Müzeyyen YİĞİT
And.G.S.L. Reh.Öğr.

Üye
Burhan SELVİ
Öğretmenevi ASO Md. Yrd.

EK 4

EDİRNE İL MERKEZİNDE 3-18 YAŞ ARASI KREŞ VE OKUL ÇOCUKLARINDA HİPERKALSİÜRİ PREVALANSI ÇALIŞMASI İÇİN ANKET FORMU

Adı:	Adres:	
Soyadı:	Tel. No:	Cinsiyet: K☐ E☐
Doğum tarihi:	Okulu:	Sınıfı:
Doğum yeri:	Şu anda yaşadığı yer:	
Annenin doğum yeri:	Şu anda yaşadığı yer:	
Babanın doğum yeri:	Şu anda yaşadığı yer:	
Tartı: % B oy: %	KB: %	

1) Herhangi bir böbrek hastalığı var mı ?
evet ☐ hayır ☐ Varsa nedir ?.....

2) Hiç kanlı idrar yaptı mı ?
evet ☐ hayır ☐ Varsa rengini tanımlayınız.....
Sayısı.....
Süresi.....

3) Sık sık idrara çıkma şikayeti olur mu ?
evet ☐ hayır ☐

4) İdrar yaparken yanma oluyor mu ?
evet ☐ hayır ☐

5) Gece idrar kaçırma şikayeti var mı ?
evet ☐ hayır ☐

6) Sık sık karın veya yan ağrısı şikayeti olur mu ?
evet ☐ hayır ☐

7) Hiç böbrek taşı düşürdü mü yada daha önce herhangi bir doktor tarafından böbreklerinde taş olduğu söylendi mi ?
evet ☐ hayır ☐

8) Daha önce hiç idrar yolu enfeksiyonu (idrar yollarında iltihap) geçirdi mi ?
evet ☐ hayır ☐ Evetse kaç kez ?.....
Bunların kaç tanesi idrar kültürü ile tespit edildi ?.....

9) Ailenizde (anne, baba, kardeş, hala, teyze, amca ,dayı, kuzen....) herhangi bir böbrek hastalığı olan var mı?
evet ☐ hayır ☐ Varsa kimde ve nedir ?.....

10) Ailenizde (anne, baba, kardeş, hala, teyze, amca ,dayı, kuzen..) böbrek taşı olan var mı ?
evet ☐ hayır ☐ Varsa kimde ?.....

11) Anne ve baba arasında akrabalık var mı ?
evet ☐ hayır ☐ Varsa tanımlayınız.....

12) Erken doğum öyküsü var mı veya bebeklik döneminde hiç yoğun bakım tedavisi aldı mı?
evet ☐ hayır ☐

13) Sürekli olarak kullandığı herhangi bir ilaç var mı ?
evet ☐ hayır ☐
Kullanıyorsa isimlerini belirtiniz.....

14) Sürekli olarak tedavi görmesini gerektirecek bir hastalığı var mı ?
evet ☐ hayır ☐ Varsa nedir ?.....

15) İçme suyunuzu nereden temin edersiniz?
Şebeke suyu (musluk suyu) ☐ ☐ Satın alınan damacana veya şişe suyu ve markası .....

EK 5

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Edirne il merkezindeki 3-18 yaş arası kreş ve okul çocuklarında hiperkalsiüri prevalansının (sıklığının) araştırılması'dır.

Ülkemizde böbrek taşı hastalığına sık rastlanmaktadır. Bunun en sık nedenlerinden biri de idrarla fazla miktarda kalsiyum atılması olarak tanımlanan hiperkalsiüridir. Bu araştırmanın amacı, hiperkalsiüri sıklığının belirlenmesidir. Bu araştırmada sizden içerisinde birtakım soruların yer aldığı bir anket formu doldurmanız istenecek. Gerekli anket formları en az 1 gün önceden size verilecektir. Ayrıca bir kez sabah yapılan idrardan 5 ml kadar örnek alınacaktır. Alınan idrar örneği biyokimyasal olarak incelenecek; kalsiyum ve kreatinin düzeyine bakılacak ve ayrıca mikroskobik olarak incelenecektir. Kalsiyum/kreatinin oranı 0.21'den fazla olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilecektir. Yapılacak olan işlemlerin çocuklara zarar vermediği ve herhangi bir risk arz etmediği, bilime ve bireye katkı niteliğinde olduğu unutulmamalıdır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 4 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 1400'dür. Bu araştırma ile ilgili olarak sizi ilgilendirecek herhangi bir gelişme olduğunda size bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için yada çalışma ile ilgili herhangi bir sorun yaşandığında Dr. Mustafa Tekin'e 0505 815 94 27 nolu telefondan veya mustafa5060@gmail.com adresinden ulaşabilirsiniz. Bu araştırmada verilen anket formunu eksiksiz ve doğru olarak doldurmak, idrar örneklerini verilen idrar kaplarına doldurarak araştırmacılara vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında çocuğunuzun klinik durumuna bağlı olarak çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir. Çocuğunuza ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu araştırmada çocuğunuz için hiçbir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir; ancak çoğunlukla çocukluk çağında belirti vermeyen, idrarda bazen mikroskopla bazen de gözle görülür nitelikte kanamayla seyreden ve böbrek taşı oluşumuna neden olan hiperkalsiürinin taranması, varsa teşhisinin konulması, idrar mikroskobisinin incelenmesi sırasında varsa saptanacak bir idrar yolu enfeksiyonu teşhisinin konulması ve bu konuda bilgilendirilmeniz kazanımlarınız olacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:
Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:
Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

EK 6

Araştırmaya alınan katılımcıların tüm verileri