T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUKLARDA TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HİPERKALSİÜRİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma BİLMİŞ BAĞRIYANIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Celalettin KOŞAN

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Fatma BİLMİŞ BAĞRIYANIK	**Sınav tarihi:** 16/ 11/ 2023
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Celalettin KOŞAN	
Tezin Konusu : Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında hiperkalsiüri sıklığının araştırılması	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zerrin ORBAK	Çocuk Endokrinoloji	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Celalettin KOŞAN	Çocuk Nefroloji	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Zafer BIÇAKÇI	Çocuk Hematoloji	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu 2
2.1.1. Tanımlamalar 2
2.1.1.1. Mikrobiyolojik Tanımlar 2
2.1.1.2. Klinik Tanımlamalar 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. İYE Geçirmek İçin Risk Faktörler 4
2.1.4. İYE Patogenezi 5
2.1.5. Teşhis 6
2.1.6. Tanıda Görüntüleme 7
2.1.7. Rekurren İYE tanı kriterleri 8
2.1.8. Atipik İye 9
2.1.9. İYE Tedavisi 9
2.1.10. Antibiyotik Profilaksisi 10
2.2. Hiperkalsiürinin Tanımı ve Epidemiyolojisi: 10
2.2.1. Etyoloji 12
2.2.2. Patofizyoloji 14
2.2.2.1. Kalsiyumun Gastrointestinal Metabolizması 18
2.2.2.2. Kalsiyum Metabolizmasında Böbreğin Rolü 19
2.2.3. İdrarla Atılan Kalsiyumun Miktarını Etkileyen Faktörler 21
2.2.3.1. Serum Kalsiyum Düzeyinin Artması 21
2.2.3.2. Endokrin Hastalıklar 21
2.2.3.3. Sodyum ve Su Atılımının Artması 21

2.2.3.4. Asidoz 22
2.2.3.5. Hipofosfatemi 22
2.2.3.6. İlaçlar 22
2.3. İdiyopatik Hiperkalsiüri 24
2.3.1. Absorbtif Hiperkalsiüri 24
2.3.2. Renal Hiperkalsiüri 24
2.3.3. Rezorptif Hiperkalsiüriler 25
2.3.4. Hiperkalsiüri Semptom ve Bulguları 25
2.3.5. Tanı 26
2.3.5.1. Kalsiyum Yükleme Testi 26
2.3.6. İditopatik HK Tedavisi 27
2.4. Hiperkalsiüri ve İdrar Yolu Enfeksiyonu İlişkisi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. Vaka Grubunun Oluşturulması 32
3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması 33
3.3. Vaka ve Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri 34
3.4. Yöntem 34
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇLAR 61
KAYNAKÇA 64
EKLER 74
EK-1. SAĞLIKLI ÇOÇUKLARDA YAPILACAK OLAN "SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ 74
EK-2. TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN ARAŞTIRMALAR İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 75
EK-3. TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSİÜRİ TARAMASI 76

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Anlamlı bakteriüri kriterleri 2
Tablo 2. İdrarla atılan kalsiyum miktarını etkileyen faktörler 23
Tablo 3. Vaka grubuna alınan hastaların genel özellikleri 36
Tablo 4. Vaka grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları 38
Tablo 5. Kontrol grubuna alınan hastaların genel özellikleri 39
Tablo 6. Kontrol grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları 40
Tablo 7. Vaka grubunda normokalsiüri ve hiperkalsiüri cinsiyet ve yaş ortalamaları karşılaştırılması 41
Tablo 8. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grubunda cinsiyetlere ve yaş ortalamaları karşılaştırılması 41
Tablo 9. Hiperkalsiürili olan vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş ortalaması karşılaştırılması 42
Tablo 10. Hiperkalsiürili olan erkek ve kız cinsiyetleri arasında Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılması 42
Tablo 11. Hiperkalsiürili olan vaka ve kontrol grupları arasındaki Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılması 42
Tablo 12. Vaka grubunda normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında üriner sistem anomalisi karşılaştırılması 43
Tablo 13. Hiperkalsiürili hastalarda vaka ve kontrol gruplarının üriner sistem anomalisi karşılaştırılması 44
Tablo 14. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplarının başvuru yakınmaları 45
Tablo 15. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplarının başvuru yakınmaları 46
Tablo 16. Hiperkalsiürili hastaların başvuru yakınmalarının karşılaştırılması 47
Tablo 17. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri olan bireyler arasında eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması 48

Tablo 18. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri olan bireyler arasında eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması 48
Tablo 19. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplar arasında ilaç kullanımı, soy geçmişi ve görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması ... 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vit metabolizması 17
Şekil 2. Yetişkinlerde kalsiyum hemostazı 18

KISALTMALAR DİZİNİ

ABU : Asemptomatik Bakteriüri
AHK : Absorptif Hiperkalsiüri
AAP : Amerikan Pediatri Derneği
AFR : Akut Faz Reaktanları
AMP : Antimikrobiyal Peptidler
Ca : Kalsiyum
CAKUT : Böbrek ve Üriner Sistemin Doğumsal Anomalileri
Cl : Klor
CRP : C reaktif protein
DMSA : Dimerkaptosüksinik Asit
E.COLİ : Eschericha Coli
ESR : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FHHNC : Ailesel Hipomagnesemi, Hiperkalsiüri ve Nefrokalsinosis
GIS : Gastrointestinal Sistem
HK : Hiperkalsiüri
HT : Hipertansiyon
İHK : İdiopatik Hiperkalsiüri
İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu
KRY : Kronik Renal Yetmezlik
Mg : Magnezyum
Na : Sodyum
NICE : Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü
PTH : Parathormon
P : Fosfor
RHK : Renal Hiperkalsiüri
RTA : Renal Tubuler Asidoz
TİYE :Tekrarlayan İdrar Yolu İnfeksiyonu (TİYE)
U-ca/cr : İdrarda Kalsiyum/Kreatinin Oranı
USG : Ultrasonografi
VCUG : Voidingsistoürografi

VUR	: Vezikoüreteral Reflü
VDR	: Vitamin D Reseptörü
1,25 (OH)2 D	: 1,25-dihidroksi D vitamini

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim ve tez çalışma dönemimde üzerimde çokça emeği olan, yol gösteren, eğitim sürecim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli tez danışman hocam Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Celalettin KOŞAN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde her zaman desteği olan, yol göstericilik yapan, bilgi ve deneyimlerini aktaran Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK a,

Eğitimim süresince bilgi birikimlerini esirgemeyen, her zaman yardım ve destekleri olan, yetişmemde büyük emekleri geçen Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı üyeleri olan değerli hocalarıma;

Tez çalışmamda vaka toplanmasında desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarıma ;

Aileme her zaman yanımda oldukları için ve bu süreçte gösterdikleri fedakarlıklar için, aynı şekilde sevgili eşime ise sürekli desteğini ve hoşgörüsünü esirgemediği için

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çocuklarda Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Hiperkalsiüri Sıklığının Araştırılması

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile takip ve tetkik edilen olgularda hiperkalsiüri sıklığının tespit edilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmaya Eylül 2021 – Eylül 2023 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde tekrarlayan İYE tanısı ile takip ve tedavisi devam eden, yaşları 1–18 yaş arasında olan 43 çocuk (9 erkek, 34 kız) vaka grubuna ve Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran, kronik hastalığı ve idrar yolu enfeksiyonu olmayıp çeşitli yakınmalarla tetkik edilen 1-18 yaş arası 46 çocuk (14 erkek, 32 kız) kontrol grubuna dâhil edilmiştir.

Vaka grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 8,09±4 yıl, kontrol grubundaki katılımcıların ise yaş ortalaması 11,02±3,91 yıldır. Her iki grubun cinsiyet ve yaş dağılımları benzerdir ve anlamlı bir farklılık yoktur. Vaka grubundaki tüm olguların Uriner Kalsiyum / Üriner Kreatin (Uca/Ucr) ortalaması 0,12±0,15, hiperkalsiürisi olanların ise 0,36±0,21'dir. Kontrol grubundaki tüm olguların Ca/Crortalaması 0,08±0,09, hiperkalsiürisi olanların ise 0,29±0,1'dir. Uca/Ucr'nin medyan değeri, hem vaka hem de kontrol grubunda farklı değildir.

Vaka ve kontrol grupları arasında hiperkalsiüri prevalansı benzer olarak bulundu. Hiperkalsiürisi olan hastalarda üriner sistem anomalisi, başvuru yakınması, aile hikayesi, ilaç kullanımı ve eşlik eden hastalıklar yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, üriner sistem anomalisi olarak renal taş, başvuru yakınması olarak karın ağrısı ve eşlik eden hastalıklar yönünden enürezis nokturna, hiperkalsiürisi olan vakalarda normokalsiürik vakalara göre daha fazlaydı.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuk hastalarda hiperkalsiüri (HK) sıklığının %11,63 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de önemli bir mortalite ve morbidite sebepleri arasında idrar yolu

enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar yer almaktadır ve bu enfeksiyonları kolaylaştıran etmenlerin araştırılması gerekliliği ortadadır. Bu bağlamda, literatürdeki çalışmalara dayanarak, çalışmamızda hiperkalsiüriyi değerlendirdik. Çalışmamız, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olan hastalarda, sağlıklı çocuklara kıyasla hiperkalsiüri sıklığının artmadığını göstermiştir. Ancak, hiperkalsiüriyle beraber görülen diğer hastalıklar açısından anlamlı bir veri bulunamamıştır. Bununla beraber, enürezis nokturna gibi dikkat çekici ve sıklıkla beraber görülen hastalıkların varlığı, karın ağrısı gibi yaygın semptomlarla ya da semptomsuz olarak hastaneye başvuran hiperkalsiüri vakaları da dikkate alındığında, hiperkalsiüriyi yalnızca kendi başına ele almak yerine, eşlik edebilecek diğer patolojiler açısından araştırmaları derinleştirmenin faydalı olacağı düşünülmüştür. Çalışma sonuçlarımızın, mevcut haliyle bile literatüre katkı sağlayabileceği; ancak, incelenen hasta sayısının artırılmasının bu katkıyı daha da anlamlı kılacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, idiyopatik hiperkalsiüri, üriner sistem anomalileri, idrar yolu enfeksiyonu komplikasyonları

ABSTRACT

Investigation of the Frequency of Hypercalciuria in Children with Recurrent Urinary Tract Infections

In order to determine the frequency of hypercalciuria in cases followed up and investigated for recurrent urinary tract infection (UTI) and to compare it with healthy children, a study was conducted including 43 children (9 males, 34 females) aged between 1-18 years who were diagnosed with recurrent UTI and were under treatment at the Pediatric Nephrology Clinic between September 2021 and September 2023. Additionally, a control group was formed of 46 children (14 males, 32 females) aged between 1-18 years who presented to the General Pediatrics Clinic without chronic illness or urinary tract infection but were examined for various complaints.

The average age of participants in the case group was 8.09±4 years, while the average age in the control group was 11.02±3.91 years. The gender and age distribution of both groups were similar, with no significant difference. The average Urinary Calcium/Creatinine (Uca/Ucr) ratio for all cases in the case group was 0.12±0.15, and for those with hypercalciuria, it was 0.36±0.21. In the control group, the average Ca/Crratio for all cases was 0.08±0.09, and for those with hypercalciuria, it was 0.29±0.1. The median value of Ca/Crwas not different in either the case or control groups.

The prevalence of hypercalciuria was found to be similar between the case and control groups. No significant difference was observed in patients with hypercalciuria in terms of urinary system anomalies, initial complaint at presentation, family history, medication use, and accompanying diseases. However, the presence of renal stones as a urinary system anomaly, abdominal pain as the initial complaint, and nocturnal enuresis as an accompanying disease were more common in cases with hypercalciuria compared to those with normocalciuria.

In conclusion, in this study, we found that the frequency of hypercalciuria (HK) in children with recurrent urinary tract infections was 11.63%. Given that complications arising from urinary tract infections are a significant cause of mortality and morbidity in Turkey, it is necessary to investigate the factors that facilitate these infections. In this context, based on studies in the literature, we evaluated hypercalciuria in our study. Our research has shown that the frequency of hypercalciuria in patients with recurrent urinary tract infections is not increased compared to healthy children. However, no significant data could be obtained regarding other diseases accompanying hypercalciuria. Nevertheless, considering the presence of notable and frequently accompanying diseases such as nocturnal enuresis, and cases of hypercalciuria presenting with common symptoms like abdominal pain or even without symptoms leading to hospital visits, it is thought that it would be beneficial to deepen the research in terms of other pathologies that may accompany hypercalciuria, rather than considering it in isolation. Our study results can contribute to the literature as they are; however, it is anticipated that increasing the number of patients examined would make this contribution even more meaningful.

Keywords: Recurrent urinary tract infections, idiopathic hypercalciuria, urinary system anomalies, complications of urinary tract infections

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda en sık görülen enfeksiyonların başında idrar yolu enfeksiyonları geliyor.(1) 1-11 yaş arasındaki çocuklar bu dönemde bir veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirir ve bu yaş aralığında İYE geçirme oranı %8 olarak belirlenmiştir. İlk enfeksiyondan sonraki 6-12 ay arasında, %30 vakada idrar yolu enfeksiyonu tekrarlar.(3) İdrar yolu enfeksiyonu sonrası, kısa dönemde de uzun dönemde de oluşabilecek komplikasyonlar açısından bu durum önemlidir.(4) Komplikasyonlar arasında renal hasar, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, hipertansiyon, proteinüri ve kronik renal yetmezlik (KRY) öne çıkmaktadır. Türkiye'de kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takipli hastalarda altta yatan neden araştırıldığında, idrar yolu enfeksiyonu ve veziko üreteral reflü'nün %19 oranında yer tuttuğu görülmüştür.(5) Tüm bu komplikasyonları önüne geçmek için erken teşhis ve yerinde tedavi yanı sıra, enfeksiyonların önlenmesi de gerekmektedir. Bu yüzden risk faktörlerinin ve predispozan faktörlerin belirlenmesi önem kazanıyor.(4) Bu predispozan faktörler arasında veziko üreteral reflü (VUR) ve mesane disfonksiyonu gibi anatomik faktörler, temel olarak idiyopatik hiperkalsiüri'nin de içinde olduğu metabolik faktörler vardır.(6)

Hiperkalsiüri, bu risk faktörlerinden biri olabileceği düşünülerek birçok çalışmada araştırılmıştır.(7)(8) Bu çalışmalarda, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE) nedeniyle takip ve tetkik edilen hastalar ile normal popülasyon arasında hiperkalsiüri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, ailede renal taş hikayesi, VUR tanısı, karın ağrısı gibi klinik ve hematuri gibi laboratuvar bulguları olan veya benzer risk faktörleri taşıyan hastalarda hiperkalsiüri sıklığının arttığı gözlenmiştir. Buna benzer çalışmalar, belirli hasta gruplarında hiperkalsiüri tespitinin ve düzeltilmesinin, hem tanı için yol gösterici olabileceğini hem de tedaviye yeni bir bakış açısı kazandırabileceğini düşündürmüştür. Biz de çalışmamızda, hastanemizde TİYE için tetkik edilen hastalarda hiperkalsiüri sıklığını araştırarak, tanı ve tedavi açısından yol gösterici kanıtlar sunmayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu

2.1.1. Tanımlamalar

idrar yolu enfeksiyonu (İYE) normal şartlarda steril olan idrar ve idrar yollarının çeşitli enfeksiyon ajanları ile enfekte olması olarak tanımlanır (9). İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda görülen en sık enfeksiyonlardan olup mikroorganizma cinsi, enfeksiyonun yeri (alt –üst), semptomların varlığı, enfeksiyonun süresi gibi kriterler değerlendirilerek enfeksiyon dönemi çeşitli tanımlamalar ile ifade edilir.

2.1.1.1. Mikrobiyolojik Tanımlar

- **Bakteriüri**

İdrarda bakteri tespit edilmesi bakteriüri olarak tanımlanır. İdrar örneği alınırken üretral veya periüretral flora ile bulaşma veya enfeksiyon nedeniyle oluşur.

Anlamlı bakteriüri

Genel olarak taze bakılan idrarda 1 ml'de 10^5 veya daha fazla koloni oluşturan bakteri (CFU) saptanması anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir. Ancak bu değer değişiklik göstrebilir. Anlamlı bakteriüri ölçütleri Tablo 1'de (2) gösterildi.

Tablo 1. Anlamlı bakteriüri kriterleri (2)

Belirtili olan kız hastada ml'de 10^2 CFU koliform bakteri veya ml'de 10^5 CFU koliform olmayan bakteri tespit edilmesi ,
Belirtili erkek hastada ml'de 10^3 CFU bakteri tespit edilmesi,
Belirtisiz hastalarda ard arda bakılan iki idrar numunesinde ml'de 10^5 CFU bakteri tespit edilmesi
Beliritili hastada suprapubik aspirasyonda herhangi bir bakteri üremesi
Transüretral kateterle alınan idrar örneğinde ml'de 10^2 CFU bakteri üremesi.

- **Belirtisiz (Asemptomatik) bakteriüri**

Asemptomatik bakteriüri üriner sisteme ait yakınması olmayan ancak alınan örneklerde anlamlı bakteriüri saptanması olarak tanımlanır. Bu çocuklarda genellikle mesane disfonksiyonu ile ilgili semptomlar görülsede bu semptomlar bakteriüri ile ilgili değildir.

- **Belirtili (Semptomatik) bakteriüri**

Üriner sisteme ait belirti ve bulgusu olan bir hastada anlamlı düzeylerde bakteriüri olması olarak tanımlanır (1-3).

2.1.1.2. Klinik Tanımlamalar

- **Sistit**

Sistit mesane enfeksiyonu olarak tanımlanır ve idrar yaparken ağrı, idrara çıkma sıklığında ve aciliyetinde artış ve suprapubik bölgede ağrı belirtileri ile ortaya çıkar. Genellikle bu belirtiler arasında ateş yoktur. Hiperkalsiüri, kristalüri, vulvovajinit, üretra bölgesinin irritan kimyasallarla teması gibi durumlarda da enfeksiyon olmadan benzer klinik bulgular görülebileceği akılda tutulmalıdır. (2)(10)(11)(12).

- **Akut üretral sendrom**

Ağrılı ve sık idrar yapma şikayetleri ile beraber idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri olmayan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır. Bu tanı mesane ve üretranın bakteriyel enfeksiyonları ve sistit tablosunu da içerir (1-4).

- **Akut piyelonefrit**

Böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin bakteriyel enfeksiyonu olarak tanımlanır. Klinik prezentasyonda hiç semptom olmayabilir veya yüksek ateşten

ikincil bakteremiye kadar semptomlar değişebilir. Semptomlar arasında ateş, titreme, halsizlik, yan ve sırt ağrısı bulunur. (1-4)(13).

- **Ürosepsis**

İdrar yolu enfeksiyonlarının az görülen komplikasyonu olup, üriner yol kökenli bakteriler nedeniyle ortaya çıkan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılan tanımlamadır (1)(3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en yaygın görülen enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonları yer alır. Bazen belirtisiz seyredebildiği için görülme sıklığı kesin olarak belirlenemese de, yaş, cinsiyet ve ırk faktörleri bu sıklığı etkilemektedir. (14)(15)

Yaşamın ilk yılı, İYE en sık görüldüğü dönemdir. 0-3 ay arası dönem hariç, diğer tüm yaşlarda kız çocuklarının İYE geçirme oranı daha yüksektir. Puberte döneminden önce, kızların %3-5'i ve erkeklerin %1-2'si en az bir kez İYE ile tedavi görmüştür. 1 yaşından sonra, kız çocuklarının İYE geçirme riski artış göstermektedir. Ateş, özellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda sık ve önemli bir belirtidir. (16)

2.1.3. İYE Geçirmek İçin Risk Faktörler

İYE'ler, bakteriyel virülans ve konak savunması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Farklı İYE türlerinin neden olduğu faktörler değişiklik gösterebilir.

Küçük çocuklarda dişi cinsiyet veya sünnetsiz erkek çocuklar, genç yaşlardaki çocuklarda ileri derecede VUR ve üriner sistem enstrümantasyonu (özellikle kalıcı mesane kateterizasyonu), ileri yaşlarda ise böbrek taşları, diyabet, cinsel aktivite risk faktörleri arasında sayılır. (17) Tüm çocukluk çağında ise genetic faktörler mikrofolorayı bozan antibiyotik kullanımı İYE için risk faktörü oluşturabilir.

2.1.4. İYE Patogenezi

Üriner sistem sterildir, ve yeterli idrar akımı ile bozulmamış üroepitelyum, üriner sistemin sterilitesini koruyan en önemli faktörlerdir. Mikroorganizmanın üriner sisteme girişi sonrasında üç farklı klinik tablo ortaya çıkabilir. Hastaların bir kısmı, klinik semptom ve bulgu vermeyen, ancak tam idrar tetkikinde bakteri görülen asemptomatik bakteriüri şeklinde; mesane mukozasında enflamasyonla seyreden sistit tablosu ile; ya da enflamatuvar sürecin sistemik aktivasyonu sonrasında ateşli İYE ile karşılaşabilir. (18)

Üriner sistemde enfeksiyona yol açan bakteriler en sık Escherichia coli'dir ve Escherichia coli'yi Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa ve diğer mikroorganizmalar takip eder. (19) Hastanede yatış sırasında edinilen İYE'nin enfeksiyöz ajanları, hastane ortamına ve altta yatan konakçı faktörlere bağlıdır.(20)

İdrar yolu, üretranın distal kısmı dışında normalde sterildir. Fizyolojik olarak, periüretral bölgede barsak bakterileri bulunur. Sağlıklı genç kızlarda baskın bakteri Escherichia coli (E. coli) iken, erkeklerde 0-6 aydan sonra Proteus mirabilis baskındır. Daha büyük çocuklarda, bağırsak bakterileri genellikle periüretral florasını oluşturmaz. Bununla birlikte, diğer enfeksiyonlar için geniş spektrumlu antibiyotiklerin reçete edilmesi normal florada değişikliklere yol açabilir.(20)

İYE iki farklı yolla oluşabilir: hematojen yol enfeksiyon, sepsis esnasında mikroorganizmaların kan yoluyla üriner sisteme geçmesi sonrası görülür ve yenidoğanlarda tipiktir. (16) Asendan yol ise yenidoğan döneminden sonra baskındır ve idrar yolunda üropatojenik bakterilerin migrasyon, fiksasyon ve proliferasyonunu içerir. (22) (24) (25) (26)

İYE'ye konakçı bağışıklık sistemi yanıtı, çoğunlukla İYE'nin akut evre döneminde oluşur ve doğuştan gelen bağışıklık savunmalarına bağlıdır.(27) Üropatojenik E. Coli'ye verilen yanıt, glikolipid reseptörleri, TLR, IRF3 gibi faktörlerin aracılığıyla bakterileri öldürmek için nötrofil alımını ve sitokin üretimini

tetiklenmesi şeklindedir . (28)(29) Bir diğer bağışıklık sistemi yanıtı ise genellikle tüm organizmaların ürettiği doğal antibiyotikler olan antimikrobiyal peptitlerdir (AMP'ler). (30) Tüm bu bağışıklık sistemine ait faktörlerin rolü, bağışıklık sistemini etkileyen genetik varyasyonların konak duyarlılığını etkilediği gösterilerek daha fazla desteklenmiştir.(31)

İYE ‘ de üriner trakt malformasyonlarının rolü vardır.Yapılan bir çalışmada erken yaşta ilk İYE atağını geçiren 45 erkek bebeğin incelenmiş ve en yaygınları VUR, duplike toplayıcı sistem, posterior üretral kapakçıklar, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve renal hipodisplazi olan anomaliler tespit edilmiş.Ancak yine de İYE'lerde normal anatomi daha yaygın olarak tespit edilir.(32)(33)(34)(35)

2.1.5. Teşhis

İYE'nin klinik tanısı, semptomlara ve idrarda doğrulanmış bakteri üremesine dayanır. İdrarda lökositüri ve pozitif nitrit testi gibi diğer bulgular genellikle tanıyı desteklemek için kullanılır. (13)

Başlıca idrar toplama yöntemleri orta akım idrar alma, plastik torba, mesane kateterizasyonu ve suprapubik aspirasyon (SPA) içerir. Bu dört yöntemin değişken kontaminasyon oranları ve invazivliği vardır. (36)

Uluslararası yönergeler genellikle idrarın mesane kateterizasyonu veya ultrason kontrolü altında suprapubik aspirasyon ile toplanmasını önerir. Suprapubik aspirasyon, kontamine olmayan idrar örneği elde etmek için en duyarlı yöntem olarak varsayılır. (37)(38) Mesane kateterizasyonu, daha yüksek kontaminasyon oranlarına rağmen, SPA'ya bir alternatif olarak kabul edilir. Kültür amaçlı kateterizasyon ile elde edilen idrar, SPA ile elde edilene göre %95 sensitivite ve %99 spesifiteye sahiptir.

İdrar kültürü tanı için hala altın standarttır. İdrar kültüründe 10^5 (CFU)/ml veya üzerinde bakteri kolonisi anlamlı kabul ediliyor. Ancak, bakteriüri tespit etme aşamasında perirektal ve vajinal kaynaklı kontaminasyonlar karşımıza çıkmakta ve tanıyı zorlaştırmaktadır. Kateter ile alınan idrar kültürleri, torba idrarı ile alınan kültüre

göre güvenirliliği fazladır ve kesin veriler sunar. SPA ile alınan kültür sonuçları daha kesin olmakla beraber, invaziv işlem olmasından dolayı çoğu ülkede tercih edilmez (13)(39)

Lökositüri, İYE'li çocukların çoğunda bulunur ve AAP tarafından tanı koymak aşamasında bir ön şarttır. Bununla birlikte, İYE'li çocukların en az %10'unun idrarlarında lökosit veya lökosit esterazın bulunmadığı gösterilmiştir; bu özellikle E. coli dışındaki organizmaların neden olduğu İYE vakalarında geçerlidir. (40) Ayrıca, ateşli ve idrar yolu enfeksiyonu dışındaki enfeksiyonlarda çocukların çoğunda lökositüri görülebilir; bu nedenle, testin hem sensivitesi hem de spesifitesi düşüktür. (13)

Nitrit testinin bakteriüriyi teşhis etmek için çok yüksek bir özgüllüğü vardır ve yaygın olarak İYE'leri tanı koyarken kullanılır. Fakat bu testin duyarlılığı sadece %50 civarındadır. Bunun nedeni, tüm bakterilerin nitrit oluşturmaması ve nitritin açığa çıkması için zaman gerekmektedir. Özellikle bebeklerde görülen sık mesane boşalması, nitrit oluşumu için yeterli zamanın geçmesine fırsat tanımaz, bu da yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına sebep olur. (41)

C-reaktif protein, prokalsitonin ve ESR'nin akut piyelonefrit tanısında kullanılabilir. Düşük C-reaktif protein konsantrasyonu, akut piyelonefriti dışlamada yararlı olabilirken, prokalsitonin akut piyelonefritli bir çocuğa tanı koymada yardımcı olabilir.

2.1.6. Tanıda Görüntüleme

Yeni yönergeler, görüntülemenin yalnızca İYE sonrası böbrek hasarı ve bunun uzun vadeli sekel riskini azalttığı durumlarda değerli olduğunu varsaymaktadır. Bu yönergeler, Birleşik Krallık'taki Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve İtalyan Pediatrik Nefroloji Derneği (ISPN) tarafından yayınlanmıştır (38)(42)

NICE, AAP ve ISPN gibi farklı sağlık kuruluşlarının İYE için farklı yaş gruplarına ve durumlara yönelik çeşitli görüntüleme önerileri bulunmaktadır. Örneğin, NICE yönergeleri 6 aylıktan büyük çocuklar için ilk komplike olmayan İYE epizodu sonrası herhangi bir inceleme yapılmasına gerek olmadığını belirtirken, 6 ayın altındaki çocuklar için sadece RUS (Renal Ultrason) yapılmasını önermektedir. AAP ve ISPN kılavuzları ise, 2-24 aylık ve 2-36 aylık çocuklar için geçerli olup, ateşli İYE geçiren bu yaş grupları için RUS önermektedir.

Bu yeni kılavuzlar genellikle rutin VCUG veya DMSA taramalarını önermez; ancak, ultrason anormalse, çocuk kritik derecede hastaysa ve antibiyotiklere hemen yanıt vermiyorsa, tekrarlayan enfeksiyonlar durumunda daha fazla değerlendirme yapılmasını önerir.

- **Görüntüleme yapmak için önemli risk faktörleri**

1. Tekrarlayan enfeksiyonlar
2. Zayıf idrar akışı veya palpasyonla ele gelen böbrekler dahil olmak üzere bazı klinik belirtiler
3. Alışılmadık organizmalar (örneğin, Escherichia coli olmayanlar)
4. Bakteriyemi veya septisemi ile ilişkili İYE
5. 48-72 saat süresince antibiyoterapiye tam olarak yanıt vermeme
6. Sık görülen klinik ve epidemiyolojik durumlar dışında klinik (örneğin, daha büyük bir erkek çocukta İYE görülmesi)
7. Üriner sistemin antenatal ultrason taramasında bilinen dilatasyon veya anormallik

2.1.7. Rekurren İYE tanı kriterleri

- ≥3 kez alt İYE geçirmek
- ≥2 kez üst İYE geçirmek
- 1 kez üst İYE ve ≥1 alt İYE geçirmek (18)

2.1.8. Atipik İye

- Septisemi veya çok ciddi hastalık
- İdrar akımının zayıf olması, karın veya mesanede muayene ile tespit edilen kitle (hidronefroz, glob vezikale)
- Kreatinin bazal değerine göre artışı
- Uygun tedaviye 48 saatte içinde yanıt alınamaması
- Escherichia coli dışında sık karşılaşılmayan bir mikroorganizma ile enfeksiyon gelişmesi (18)

2.1.9. İYE Tedavisi

Tedavide temel basamağı antimikrobiyal ajanlar oluşturur ve amaç, akut enfeksiyonu temizleyerek ürosepsisi önlemek ve renal hasardan korumaktır. Başlangıçta antibiyotik seçimi, toplumda yaygın olarak izole edilen patojenlerin duyarlılıklarına göre ampirik olarak yapılırken, alınan örnekler sonucunda daha dar spektrumlu antibiyoterapi patojen ajanın duyarlılığına göre seçilmelidir. (44) (45) (46) (47)

İYE geçiren yenidoğan dönemindeki hastalar kesinlikle hastanede yatırılarak parenteral yolla tedaviye başlanmalıdır. Bu yaş grubundaki hastalardan tüm kültürler alınıp, sepsis ve menenjit ekarte edilmelidir. Yenidoğanda tercih edilecek ampirik tedavi, Group B streptococcus, Enterococcus ve Gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde ampisilin + gentamisin, sefotaksim veya sefotaksim + gentamisin olabilir.

1-2 ay arasındaki infantlarda tedavi damar içi olarak başlanmalı ve amoksisilin + seftriakson tercih edilebilir. Oral yolla tedavi 10-14 gün süresince devam ettirilmelidir. 2 aydan büyük çocuklarda, hastanın genel durumu iyi ise oral tedavi tercih edilmeli ve tedavide amoksisilin-klavulanik asit ya da üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Genel durumu kötü ve oral alımı yetersiz olan hastalarda IV ampisilin-sulbaktam veya seftriakson/sefotaksim kullanılabilir. Tedavi süresi 7-10 gündür. (43) Asemptomatik bskteriüride ise semptomatik enfeksiyon gelişmediği

sürece veya cerrahi operasyon planlanmadığı takdirde, infant ve çocuklarda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. (43)

2.1.10. Antibiyotik Profilaksisi

NICE ve AAP kılavuzlarında, 2-24 ay arasındaki çocuklarda ilk İYE atağı sonrasında profilaksi önerilmemektedir. AAP'nin yaptığı bir meta-analizde, VUR'si olmayan ve evre 1-4 VUR'si olan çocuklar profilaktik antibiyoterapi açısından karşılaştırılmış ve İYE tekrarının önlenemediği bulunmuştur. İtalyan kılavuzunun verilerinde ise, profilaktik antibiyoterapinin ilk kez İYE sonrası rutin kullanılması önerilmemiştir. Klavuz, antibiyotik profilaksisinin Grade 3-5 VUR'si olan ve tekrarlayan (≥3/yıl) ateşli İYE geçirmiş infant ve çocuklarda 1-2 yıl süresince, akut İYE tedavisi sonrası VCUG çekimi yapılana kadar verilmesini önermektedir.

Proflaktik olarak verilecek antibiyoterapi cotrimoksazol (2-3 mg/kg/gün tek doz) veya nitrofurantoin (1-2 mg/kg/gün tek doz) olabilir, yenidoğan dönemine özgü olarak ise amoksisilin (20 mg/kg/gün) kullanılabilir. Profilakside dar spektrumlu antibiyotik grupları, direnç gelişimini engellemek için kullanılır. (49)

2.2. Hiperkalsiürinin Tanımı ve Epidemiyolojisi:

Hiperkalsiüri (HK), idrarla atılan kalsiyum miktarının günlük olarak 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üzerinde olmasıdır. Çocuk yaş grubunda 24 saatlik idrar toplamanın zorlukları sebebiyle, tek idrar örneğinde bakılan idrar kalsiyum atılımı ile kreatinin atılım oranı (Ca/Cr) da tanıda kullanılmaktadır. Spot idrarda Ca/Cr oranı yaş aralığına göre değişir; 0-6 ay için < 0.8, 7-12 ay için < 0.6, 1-3 yaş için < 0.53, 3-5 yaş için < 0.39, 5-7 yaş için < 0.28, ve > 7 yaş için < 0.21 olarak değerlendirilir (51).

Ca/Cr oranının üst sınırının bu kadar farklı olması, çalışma gruplarındaki bireylerin yaşları, etnik kökenleri, yaşadıkları yerin iklimi, güneş ışınlarına maruz kalma süreleri, içtikleri suyun mineral içeriği gibi beslenme rutinleri ve coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklanmaktadır (52)(53).

Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada zenci çocuklarda ki idrar ortalama kalsiyum atılımı beyaz ırka ait çocuklara göre daha düşük olarak bulunmuş.(54) Buna karşılık Stapleton ve arkadaşlarına ait çalışma zenci ve beyaz ırk arasında bariz fark tespit edememiştir. (55)

Yaş idrarla kalsiyum atılımını etkileyen etmenlerden biridir. Kimi çalışmalar bu durumu destekler sonuçlar içersede (52)(53)(56), Moore ve arkdaşlarının, Stapleton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda yaşın idrar kalsiyum atılıma etkisinin gözlenmediği gösterilmiştir. (55)(54)

Hiperkalsiürinin cinsiyetle ilişkisi yapılan çalışmalarda irdelenmiş çoğu çalışmada cinsiyetle hiperkalsiüri arasında ilişki bulunamamıştır. (53)(54)(55)(57)

Beslenme şekillerinin de hiperkalsiüriye etkisi olduğu görülmüştür. Örneğin, beslenmesi anne sütü ile sağlanan prematür bebeklerde, olgunlaşmamış tübüler fosfor (P) transportu nedeniyle idrarda kalsiyum atılımının yüksek olduğu gözlemlenmiştir (58). Bu bulgular, preterm bebeklere ek fosfor verilmesini desteklemektedir. Infant döneminde kullanılan mamaların kalsiyum ve fosfor içeriğine göre, artmış Ca/P oranına sahip mamaların idrardaki kalsiyum atılımını artırdığı görülmüştür (53). Düşük hayvansal proteinli, yüksek lifli, sodyumdan kısıtlı ve potasyumdan zengin diyet önerileri ile beslenen hiperkalsiürili vakalarda idrardaki kalsiyum atılımının bariz şekilde azaldığı ve bununla beraber hiperkalsiüriye bağlı semptomların gerilediği gözlenmiştir (59) (60).

Hiperkalsiüri, hem normokalsemik hem de hiperkalsemik durumlara eşlik edebilir. En yaygın eşlik eden normokalsemik durumlar arasında immobilizasyon, steroid tedavisinin uzun süreli veya yüksek dozda verilmesi , diüretik tedaviler ve distal renal tübüler asidoz sayılabilir. Hiperkalsemik durumlar daha nadir görülür ve bu durumlarda en yaygın etyolojik nedenler D vitamini zehirlenmesi, hiperparatiroidizm, maligniteler ve aşırı kalsiyum glukonat alımıdır. Bu nedenlerin hiçbiri olmadan gelişen normokalsemik hiperkalsiüriye "idiyopatik hiperkalsiüri" adı verilir (61).

Moore ve arkadaşları, çocuklarda asemptomatik idiyopatik hiperkalsiüriyi ilk kez tanımlamışlardır ve sonraki çalışmalar, 3 ay-18 yaş arası asemptomatik çocuklarda hiperkalsiüri prevalansının %2.9 ile %6.2 arasında değiştiğini göstermiştir. Stapleton ve arkadaşlarının çalışmasında ise prevelans %4.2 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda, hiperkalsiüri sıklığı Ankara'da %4.2, Aydın'da %9.6, Erzurum'da ise %5.88 olarak tespit edilmiştir (61) (62).

2.2.1. Etyoloji

Çocuklarda hiperkalsiüri primer (idiyopatik) ve sekonder hiperkalsiüri olarak ayrılıp, sekonder hiperkalsemi nedenleri normokalsemik ve hiperkalsemik olarak iki gruba ayrılır. (62)(63)

A) Normokalsemik Hiperkalsiüri:

- Absorbtif tip hiperkalsiüri
- Renal hiperkalsiüri
    - İdiopatik
    - İkincil
        1. Loop diüretikleri
        2. Fosfat eksikliği
        3. Asidozis, distal renal tübüler asidozunu da içerir:
            • Artmış protein alımı
            • Ketojenik diyet
            • Metabolik asidoz
        4. Hipofosfatemik rikets ile birlikte olan herediter hiperkalsiüri
        5. CLCN5 klorid kanal mutasyonu (Dent hastalığı)
        6. Seyberth sendromu
        7. Prostaglandin E infüzyonu
        8. Bartter sendromu
        9. Hiperprostaglandin E sendromu
        10. Ekstremite kırıkları
        11. Kurşun zehirlenmesi

12. Fanconi sendromu
13. Uygunsuz ADH salınımı
14. Ekstrasellüler sıvı artışı
15. Jeneralize tübüler disfonksiyon
16. Metilksantinler
17. Hipomagnezemi

- Bilinmeyen mekanizmalar:
    1. Juvenil kronik artrit
    2. Diabetes mellitus
    3. Kistik fibrozis
    4. Medüller sünger böbrek
    5. Wilson hastalığı
    6. Kortikosteroid tedavisi
    7. Total parenteral nutrisyon
    8. Hipo-hipertiroidizm

B) Hiperkalsemik Hiperkalsiüri:

- Hareketsizlik
- Vitamin D intoksikasyonu
- Endokrin hastalıklar:
    1. Hiperparatiroidizm
    2. Hipertiroidizm
    3. Hiperadrenal kortikoidizm
- Sarkoidoz
- Malignensi
- İdiyopatik infantil hiperkalsemi
- Kalsiyum glukonat tedavisi
- Williams sendromu
- Yenidoğanlarda subkutan yağ nekrozu
- Jansen sendromu
- VIPoma
- Vitamin A toksisitesi

- Süt-alkali sendromu
- Lityum tedavisi

2.2.2. Patofizyoloji

Kalsiyumun üriner sistemden atılımı, çoklu hormonlar tarafından düzenlenen gastrointestinal sistem, kemik ve böbrekten oluşan üç temel organ arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucudur. (64)

- **Kalsiyum**

Kalsiyumun vücutta rol aldığı kritik fizyolojik ve biyokimyasal olaylar vardır. Bunlar;

- Sinir uyarı iletiminde
- Oosit aktivasyonu
- Pıhtılaşma fonksiyonunun devam ettirilmesi
- Ekzokrin bezlerin salgılama aktivitesinde
- Plazma membranında transport
- Çok sayıda enzim kaskadı yapısında
- Düz kas ve miyokardiyal kasılmada
- Hormonlar ve nörotransmiterlerin salınımında
- Bazı hormonların hücre içi etkilerini sağlamak örnek olarak verilebilir.

Ayrıca, kemik mineralizasyonu için kalsiyum ve fosfat ile birlikte yeterli ekstrasellüler sıvı ve periostal yoğunluk gereklidir. (65)

Kalsiyum iyonunun ortalama plazma düzeyi 9,4 mg/dl (2,4 mmol/l) olup, plazmadaki kalsiyumun normal sınırları 9–10 mg/dl aralığındadır. Kalsiyum iyonlarının büyük çoğunluğu, albümin başta gelmek üzere plazma proteinleri ile bağlı olarak plazmada bulunur. Hücre dışındaki kalsiyum miktarı, hücre içine kıyasla 10.000 kata yakın fazladır; bu nedenle hücreler, kalsiyumu hücre dışında tutmak için belirli mekanizmalara sahiptir. (66)(67)

Kalsiyum plazmada üç farklı şekilde bulunur:

1. Ortalama %40'ı (1,0 mmol/l) plazma proteinlerine bağlanmış durumdadır ve bu şekilde kapiller membrandan difüzyonla geçemez.
2. Ortalama %10'u (0,2 mmol/l) kapiller membrandan difüzyonla plazmaya ve interstisyel sıvılara geçebilir; burada sitrat ve fosfat gibi diğer maddelere iyonize olmayan bir biçimde bağlanmış durumdadır.
3. Ortalama %50'si iyonize durumdadır ve kapiller membranlardan difüzyona uğrayabilir.

Bu nedenle, plazma ve interstisyel sıvılarda herhangi bir maddeye bağlı olmadan serbest kalabilen iyonize kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 1,2 mmol/L'dir (68). Kalsiyumun vücuttaki işlevsel formu iyonize kalsiyumdur. İyonize ve kompleks halde bulunan kalsiyumun glomerülerden filtrasyona uğradığı bilinirken, plazma proteinlerine bağlı olan formu glomerüllerden filtre edilmez. (68).

Vücutta kalsiyumun en önemli kaynağı diyetle alınan kalsiyumdur. Bir günde alınması önerilen kalsiyum miktarı belirli dönemlerde değişmekle beraber 0-6 ay arasında 360 mg, 6-12 ay arasında 540 mg, 1–10 yaşlarında 800 mg ve 11–18 yaş aralığında 1200 mg olarak belirlenmiştir (67). Diyetle aldığımız kalsiyum ince barsakta temel olarak duodenum ve jejunumun ilk kısımlarından emilir. Çocukluk yaş grubu dışında diyetle alınmış kalsiyumun yarısından azı emilirken, çocuklarda hızlı büyüme döneminde, gebelikte, emzirme esnasında ve kalsiyumdan fakir beslenenlerde emilim oranı artar. Vücuttaki kalsiyum dengesi, gastrointestinal sistem, kemik ve böbreklerden oluşan bir orkestra gibi hormonlarla yönetilir. Kalsiyum homeostazında görevli bu hormonlar arasında D vitamini, parathormon ve kalsitonin bulunur ve büyük öneme sahiptirler (64).

- **Parathormon**

Ekstrasellüler kalsiyum düzeylerinin hassas olarak düzenlenebilmesi, PTH'nin iskelet sistemi ve böbrekler üzerindeki etkilerine bağlıdır. İyonize kalsiyumdaki ufak

değişiklikler, G-proteinlerle bağlı olan kalsiyum algılayan reseptörler tarafından paratiroid hücrelerine bildirilir ve PTH salgısı buna göre ayarlanır (69).

Diğer peptid hormonlar gibi, PTH hücreler üzerindeki etkilerini hücre membranı üzerindeki reseptörler aracılığıyla gösterir. Sonuçta çeşitli fosforilasyon kaskadları başlatılır ve hormonun etkileri ortaya çıkar. Renal kortikal tübüler hücrelerde bu etki adenilat siklaz-cAMP yapısı tarafından gerçekleştirilir (69).

PTH böbrek ve kemiklerde doğrudan, gastrointestinal sistemde dolaylı etkiyle bunu sağlar. PTH salgısındaki artışın etkileri şunlardır:

- Böbrekten kalsiyum reabsorpsiyonunda artış,
- PTH, proksimal tübüllerde cAMP aracılığıyla 1-α hidroksilaz enziminin aktivitesini artırır; bu enzim, 25(OH)2 D vitamini'ni 1,25(OH)2 D vitaminine dönüştürür. Artan 1,25(OH)2 D vitamini, barsakları doğrudan etkileyerek diyetle alınan kalsiyumun absorpsiyonunu artırır,
- Kemik rezorpsiyonunda artış.

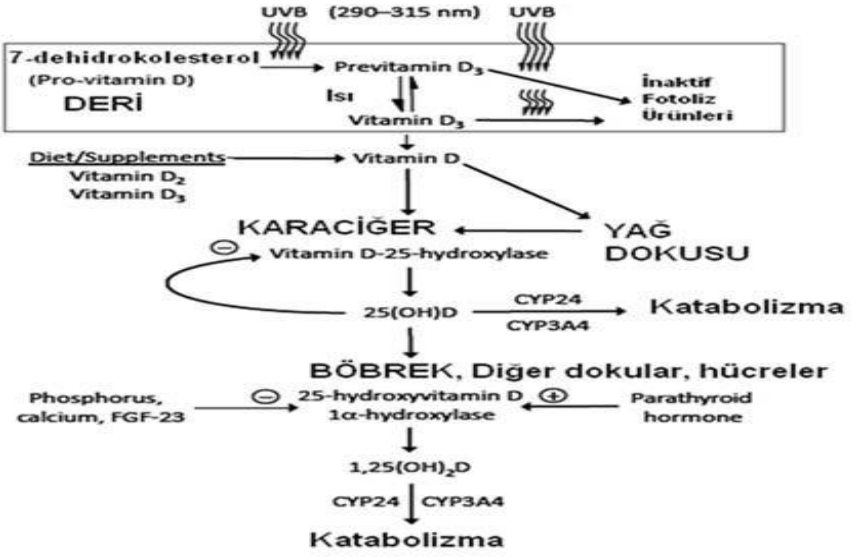
- **D vitamini**

Vitamin D, büyük ölçüde ultraviyole B (UVB) güneş ışınlarının derideki steroid öncüsü olan 7-dehidrokolesterolü dönüştürmesiyle doğal olarak üretilir; geri kalan kısmı ise besinlerden sağlanır. D vitamininin yaklaşık %80-90'ı güneş ışınlarının yardımıyla deride endojen olarak üretilirken, %10-20'lik kısmı hayvansal ve bitkisel besinler aracılığıyla vücuda alınır (70). Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla kalsidiol, ardından böbreklerde 1α-hidroksilaz enzimi aracılığıyla biyolojik olarak aktif şekil olan kalsitriol ortaya çıkar. 1α-hidroksilaz üzerinde parathormonun uyarıcı, kalsitriolün ise inhibe edici etkisi vardır. Bu etki, serum kalsidiol düzeylerinin negatif feedback mekanizmalarıyla kontrol edilmesini sağlar. (70) (71)

Kalsitriol, hücre içi vitamin D reseptörleri (VDR) ile vücutta birçok metabolik olayı tetikler. Hücre büyümesi ve farklılaşması, antiproliferasyon, apoptoz, adaptif/doğal immün cevaplar, kemik mineralizasyonu ve kalsiyum/fosfat dengesi gibi

çeşitli biyolojik olayları düzenler; dolayısıyla D vitamini, 900'den fazla gen varyantının ekspresyonunu böylelikle düzenlemiştir. (70)

Böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferol, 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüştürülür ve böylece karaciğerde oluşandan çok daha aktif bir D vitamini formu oluşur. Bu son dönüşümün böbreklerde olmaması durumunda, D vitamininin etkisinin büyük bir bölümünün eksik olduğu bilinir. Ayrıca, PTH bu dönüşümü sağlayan enzimi uyardığı için D vitamini aktivasyonundaki rolüne dikkat çekilmiştir. 1,25-dihidroksikolekalsiferol, bir hormon benzeri etki yaparak kalsiyumun intestinal emilimini sağlar. Bu etki, intestinal epitel hücrelerinde kalsiyum bağlayıcı protein sentezi ile gerçekleşir. 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretiminin denetimi, PTH, kalsiyum ve fosforun ortak etkisi ile sağlanır. (Şekil 1). (68) (71)



Şekil 1. D vit metabolizması (71)

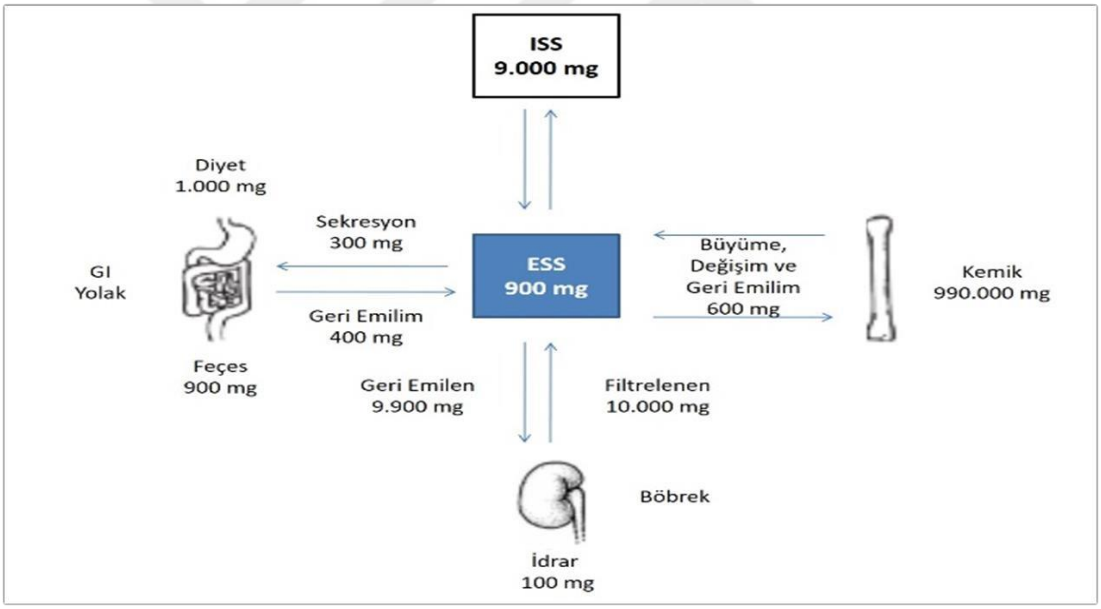
Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinden salgılanan polipeptid yapısında bir hormondur. (68) Kalsitonin, PTH'nin fizyolojik antagonistidir. Etkilerini bakımından PTH ve D vitaminin vücutta etkilerinden bağımsız olarak oluşturur. Kalsitonin, böbrek tübül hücrelerinin sitoplazma membranı üzerinde bulunan spesifik reseptörleri aktive eder ve cAMP düzeyinin artmasına neden olur. Bu etkisiyle Ca ve fosforun renal klirensini

artırıp, geri emilimini Na+, K+ ve Mg++ iyonları ile birlikte azaltır. Kalsitonin, kemikte osteoklastların aktivitelerini ve kemik rezorpsiyonunu azaltarak kalsiyum metabolizmasını yavaşlatır. Parathormonun kemikler üzerindeki etkisini engeller ve ek olarak osteoblastların etkinliğini artırıp kemiklere kalsiyum depolanmasını artırdığı düşünülmüş , ancak yeterli çalışma ve kanıt bulunamamıştır. Barsaklardan kalsiyum emilimi üzerinde etkisi yoktur. (72)

2.2.2.1. Kalsiyumun Gastrointestinal Metabolizması

Kalsiyum, vücuttaki beşinci temel elementtir. (73) Kalsiyumun vücuttan atılma yolları; idrar, deri ve gastrointestinal sistem (GIS) iken, vücuttaki kalsiyumun tek kaynağı besinlerle alınan kalsiyumdur. Bu sebeple vücuttaki kalsiyum miktarı diyetle değişir.



Şekil 2. Yetişkinlerde kalsiyum hemostazı (73)

Kalsiyumun intestinal absorpsiyonu iki faklı yolla olur. Bunlardan ilki transsellüler taşınma ikincisi parasellüler difüzyondur. Absorpsiyonun büyük bir kısmı ileumdan olmakla birlikte, aktif taşınma duodenum ve jejunumda daha yoğun olarak meydana gelir. Pasif taşınma ise tüm bağırsak bölümlerinde görülebilir ve bu, klaudin 2 ve 12 aracılığıyla olur. Aktif taşınmada azalma olsa bile, ileumdaki pasif taşınma,

tüm bağırsak boyunca yapılan taşınmadan on kat daha hızlıdır. Kolaylaştırılmış diffüzyonda, kalsiyum apikal membran kalsiyum kanalı, taşıyıcı alıcı potansiyel katyon kanalı alt ailesi 6 (TRPV6) aracılığıyla hücre içine alınır ve D vitamini aktivitesi ile aktifleşen kalbindin-D9k'ya aktarılır. Kalsiyumun hücre içinden aktif taşıması, plazma membran kalsiyum ATPaz 1 (PMCA1) aracılığıyla konsantrasyona karşı gerçekleştirilir. 1,25(OH)2D, kalbindin-D9k ve PMCA1'in transkripsiyonunda görev alır. (66)(74)(75)(76)

2.2.2.2. Kalsiyum Metabolizmasında Böbreğin Rolü

Böbreklerde kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi, vücuttaki kalsiyum/fosfor oranına göre değişik mekanizmalarla sağlanır. Serum kalsiyum/fosfor oranı yükseldiğinde, kalsiyum kemiklerde depolanır ve böbreklerden atılımı artırılır. Bu oran düştüğünde ise, kalsiyumun kemiklerden ve böbreklerden plazmaya geçişi teşvik edilir ve böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu arttırılır. Bu mekanizmalarla kalsiyum düzeyi belirli bir aralıkta tutulmaya çalışılır. (74)

Kalsiyum alımındaki yetersizlik veya atılımındaki artış serum kalsiyum seviyesinde azalma ile sonuçlanır. Paratiroid bezi, kalsiyum düşüşüne çok hassastır ve cevap olarak parathormon salgısını artırır. Artan PTH, böbreklerden kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırırken, kemiklerdeki kalsiyumun mobilizasyonunu başlatır. PTH artışına ek olarak 25-hidroksivitamin D3 ve 1 α-hidroksilaz aktivitesi azalmış kalsiyum seviyerlerine cevap olarak artar, böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D3 yoğunluğunun artmasını ve bağırsaklardan kalsiyumun absorpsiyonunun artmasını sağlar. Bu etkilerin sonucu olarak serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu normale döner. Kalsiyumun %98'i, fosfatın %80' inden fazlası böbreklerde filtrasyona uğrar ve böbreğin farklı kısımlarından reabsorbe edilir. Kalsiyumun böbreklerden reabsorpsiyonunun büyük bir kısmı glomerüllerde meydana gelir.

- **Renal Filtrasyon**

Plazmada hem serbest halde bulunan iyonize kalsiyum hem de kompleks halde bulunan kalsiyum glomerüllerden filtre edilebilir. Ancak plazmada proteine bağlı

olan % 40 kalsiyum kapiller membrandan geçemediğinden böbrekten filtre edilemez. (74) Bu sebeple kalsiyumun albümine bağlanma oranını değiştiren durumlar, böbreklerde filtre edilebilen kalsiyum oranını da değiştirmektedir. (68) Renal tübül hücrelerinin bazolateral kısımlarında bulunan CaSR ise artmış peritubüler Ca ile uyarılır ve Ca geri emilimi azalır. (74)

Nötral kalsiyum dengesinin sağlanabilmesi için filtre edilen kalsiyumun %98'inin renal tübüllerden resorbe edilmesi gerekir. Ortalama %70 kadarı proksimal tübüllerden çoğunlukla pasif mekanizmalarla geri emilirken, %20'si Henle'nin kulpundan, %8 kadarı distal tübülden, %5 veya daha düşük bir oranda ise toplayıcı kanallardan resorbe edilir.

Proksimal tübülün epitel hücrelerinin negatif elektrik yük taşıması nedeniyle ve ayrıca iyonize kalsiyum yoğunluğunun çok düşük olması sebebiyle kalsiyum, epitel hücresinin lümen tarafından hücre içine pasif difüzyonla geçebilir. Kalsiyumun proksimal tübül hücresindeki peritübüler mesafeye aktif transportu, bazolateral membranda "Na-Ca exchange" ile gerçekleşir. (68)(74)

Henle'nin inen kolu kalsiyuma karşı göreceli olarak geçirgen değildir. Bunun aksine, filtrelenen kalsiyumun yaklaşık %20'si Henle'nin çıkan kalın kolunun meduller kısmında lümen-pozitif yükü sebebiyle pasif şekilde transportu gerçekleşmektedir.

Filtrelenen Ca'nın %8'i ise distal kıvrımlı tübüllerden aktif transpotla geri emilir ve idrar kalsiyum atılımının major fizyolojik düzenleyicisi konumundadır. (74)

Elektrokimyasal gradyanlara karşı aktif Ca^2+ geri emilimi, apikal membran boyunca bulunan oldukça seçici renal epitelyal Ca kanalı 1 (TRPV5) aracılığı ile gerçekleşir. Bu kanallar, Ca^2+'ya seçici olarak daha geçirgen olup, 1,25(OH)_2D_3, östrodiol ve düşük kalsiyum içerikli diyet ile uyarılırlar. (74)

Sitozolik Ca^2+ difüzyonu, Ca^2+'nın 28 kDa kalbindin ve 9 kDa kalbindin'e bağlanmasıyla kolaylaştırılır ve distal nefron plazma zarı boyunca aktif ekstrüzyon, Na-Ca değiştirici ve bir Ca-ATPaz (PMCA1b) tarafından gerçekleştirilir. Ca^2+

genellikle bu segmentte Na+'yı takip ederken, Ca^2+ ve Na+'nın yeniden emilimi ve atılımı ayrışabilir. (74)

Toplayıcı tübüller, Ca^2+'nın yalnızca %5'ini resorbe eder. Ca^2+'nın tüm nefron boyunca geri emilmesinin bir sonucu olarak, son idrarda filtre edilen Ca^2+'nın sadece %2'si bulunur. (74)

2.2.3. İdrarla Atılan Kalsiyumun Miktarını Etkileyen Faktörler

2.2.3.1. Serum Kalsiyum Düzeyinin Artması

Glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun düzeyi, serum ve glomerüler filtrattaki kalsiyum yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Kalsiyumun serum konsantrasyonu ve filtre edilen kalsiyum seviyeleri arttığında, idrardan atılan kalsiyum seviyesi de artar. (77)(78)

Besinlerle fazla kalsiyum alımı, kalsiyum tedavisi, vitamin D intoksikasyonu, hareketsizlik, ekstremite fraktürleri, idiopatik infantil hiperkalsemi, malignensiler, Williams Sendromu, deri altı yağ nekrozu, Jansen Sendromu ve diğer hiperkalsemik durumlar (lityum tedavisi, vitamin a toksisitesi, süt alkali sendromu, sarkoidoz gibi) serum kalsiyum düzeyini artırarak hiperkalsemiye sebep olabilir. (78)(79)(80)

2.2.3.2. Endokrin Hastalıklar

Hiperparatiroidide renal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonunu, enterositlerden kalsiyum absorpsiyonunu ve kemikten plazmaya kalsiyum geçişinin artması, hipertiroidide filtre edilen kalsiyum miktarını artması ve hiperadrenal kortikoidizm de ise kortikosteroidlerin kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu engellemesi ve kemik rezorpsiyonunu artırması sonucunda HK görülür. (77) (80-84)

2.2.3.3. Sodyum ve Su Atılımının Artması

Glomerular filtrasyona serbest haldeki kalsiyumun %50-60'ı uğrar ve filtre

olan kalsiyumun %70'i proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir. (77)(80) Proksimal nefronda kalsiyum emilimi, sodyum ve su emilimine paralel olur. Bu sebeple, Na atılımının artması ile beraber idrarla kalsiyum atılımı da artmaktadır.

2.2.3.4. Asidoz

Asidoz, parathormonun (PTH) kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı etkisini inhibe ederek hiperkalsiüriye sebep olur. Metabolik asidozda tübüler kalsiyum atılımı artarken, tübüler reabsorpsiyonu inhibe edilir. (79) Renal tübüler asidoz (RTA), Fanconi Sendromu gibi durumlarda da metabolik asidoz ve artmış Na atılımı sebebiyle kalsiyum reabsorpsiyonu azalmıştır.

2.2.3.5. Hipofosfatemi

Hipofosfatemi, 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretimini artırır ve gastrointestinal sistem aracılığıyla kalsiyum absorpsiyonunu arttırır; PTH salgılanmasını inhibe eder. Sonuçta tübüler kalsiyum emilimi azalır ve hiperkalsiüri oluşur. (82)

2.2.3.6. İlaçlar

Diüretikler, karbonik anhidraz inhibitörleri, kortikosteroidler hiperkalsiüriye farklı mekanizmalarla sebep olan ilaç gruplarıdır. (77)(79)(80)(83)(84)

Bu faktörlerin yanısıra beslenme rutinleri , yaş , ırksal değişiklikler , mevsimsel değişiklikler ve diyetle alınan suyun mineral içeriğindeki farklılıklar da idrar kalsiyum atılımını etrkileyen faktörlerdir. (80)(83)(84-90)

İdrarla atılan kalsiyum miktarını etkileyen faktörler Tablo 2'de sıralanmıştır.

Tablo 2. İdrarla atılan kalsiyum miktarını etkileyen faktörler (62)

Etken	Ca atılımı	Mekanizma /nefron bölgesi
DİYET		
Volüm artışı	Artar	Azalmış distal tübülde reabsorpsiyon
NaCL	Artar	Azalmış distal tübül reabsorpsiyon
Protein	Artar	Net asid ve sülfat atılımı artar
Fosfor	Azalır	Azalmış 1.25$(OH)_2$D yapımı, Barsaktan Ca absorpsiyonunun azalması, Distal tübülde artmış reabsorpsiyon
METABOLİK		
Asidoz	Artar	Azalmış proksimal-distal tübül reabsorpsiyon
Alkaloz	Azalır	Artmış proksimal-distal tübül reabsorpsiyon
Hiperkalsemi	Artar	Ca'un artmış filtrasyonu Azalmış proksimal, distal reabsorpsiyon
HORMON		
PTH	Azalır	Henle'nin çıkan kalın kolunda, distal tübülde, toplayıcı kanallarda artmış reabsorpsiyon
Vitamin D	Azalır	Artmış distal reabsorpsiyon
İnsülin	Artar	Azalmış proksimal distal reabsorpsiyon
Glukagon	Artar	Bilinmiyor
Büyüme Hormonu	Artar	Bilinmiyor
Tiroid Hormonu	Artar	Filtre edilen Ca'un artması
Kalsitonin	Azalır	Henle'nin çıkan kalın kolunda artmış reabsorpsiyon
DİÜRETİKLER		
Mannitol	Artar	Azalmış proksimal reabsorpsiyon
Furosemid	Artar	Henle'nin çıkan kalın kolunda azalmış reabsorpsiyon
Tiazid, amilorid	Azalır	Distal tübülde artmış reabsorpsiyon
DİĞER		
Glikoz	Artar	Azalmış proksimal distal reabsorpsiyon
Glukokortikoidler	Artar	azalmış kemik rezorbsiyonu, volüm artışı
Östrojenler	Azalır	azalmış kemik reabsorbsiyonu

2.3. İdiyopatik Hiperkalsiüri

İdiyopatik hiperkalsiüri (İHK), sekonder hiperkalsiüri sebeplerinin dışlanmasından sonra, plazma kalsiyum düzeyinin normal aralıkta olup idrardan atılan kalsiyum miktarının normalin üzerinde olduğu klinik durum olarak tanımlanır. (91) İdiyopatik hiperkalsiürinin üç tipi vardır ve bunlar absorptif, renal ve resorptif olarak sıralanır

2.3.1. Absorbtif Hiperkalsiüri

Kalsiyumun intestinal kanaldan fazla miktarda emilimi sonucu gelişir. İntestinal kanaldan fazla miktarda emilimin sebebiyle plazmadaki kalsiyum yoğunluğu artar ve paratiroid bezi inhibe olur; azalmış PTH salgısı nedeniyle kalsiyumun böbrekten atılımı artmaktadır. Çoğunlukla artmış renal kalsiyum atılımı, intestinal sistemden emilimin artmasıyla bir denge içinde kalır ve böylelikle plazma kalsiyum normal aralıkta tutulur. Bu tipte serum fosfor düzeyinin normal veya düşük olabileceği görülmüştür. (62)(92)(93)

Absorptif hiperkalsiürinin üç alt grubu mevcuttur. Tip I'de, normal ya da kalsiyumdan kısıtlı beslenme ile değişmeksizin idrarla atılan kalsiyum yüksektir. İki alt tipi bulunur, D vitamini bağlı klasik tip ve değişken tip. Tip II'de ise normal diyetle kalsiyum atılımı yüksek bulunurken, kalsiyumdan kısıtlı beslenme ile kalsiyum atılımı düşüktür. Tip III'de ise diğer tiplerde görülmeyen renal fosfat kaybı vardır ve bunun sonucunda plazma fosforu düşüktür. Bu durum D vitamini üretiminin artması ve bağırsak kalsiyum emiliminin artması ile sonuçlanır. (93)

2.3.2. Renal Hiperkalsiüri

Kalsiyumun renal tübüllerden geri emiliminin azalmasına bağlı olarak düşük serum kalsiyumu, paratiroid bezini uyarır. Artan paratiroid hormonu (PTH) salgısı, kemikten aşırı kalsiyum rezorpsiyonuna yol açar ve kalsiyumun intestinal sistemden emilimini artırır; böylece plazma kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulur.

Bu hastalarda açlık serum PTH'si yüksektir; serum 1,25-dihidroksi D vitamini (1,25(OH)2D) düzeyi ve intestinal kalsiyum emilimi artmıştır; serum kalsiyum seviyesi normaldir ve açlıkta hiperkalsiüri vardır. Oral kalsiyum yükleme testinden sonra PTH fonksiyonları inhibe olur, serum PTH ve idrar cAMP düzeyleri düşer. Kemik rezorpsiyonu sonucunda kemik dansitesi azalır. (93)(94) Renal hiperkalsiürinin etyopatogenezi netleştirilememiş olsa da, proksimal tübüllerde primer yapısal anormalliklerin veya fonksiyonel bir eksikliğin hiperkalsiüriye sebep olduğu düşünülmektedir. (92)(93)

2.3.3. Rezorptif Hiperkalsiüriler

Kemikten kalsiyumun fazla miktarda rezorpsiyonu sonucu oluşan ve hiperkalseminin de eşlik ettiği hiperkalsiürilere "rezorptif hiperkalsiüri" denir. Primer hiperparatiroidi, tirotoksikoz, maligniteler ve sarkoidoz en sık rastlanan sebepler arasındadır. Rezorptif hiperkalsiüriler genellikle primer hiperparatiroidi sonucu geliştiğinden, plazma PTH, vitamin D ve kalsiyum düzeyleri yüksek, fosfor düzeyi ise düşüktür. Bunun sonucunda böbrekten atılan kalsiyum miktarı artmıştır. Kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Hastalarda negatif kalsiyum dengesi ve açlık hiperkalsiürisi bulunmaktadır. (93)

2.3.4. Hiperkalsiüri Semptom ve Bulguları

İdiyopatik hiperkalsiürili çocuklarda karın ağrısı, yan ağrısı, idrar inkontinansı, dizüri, enürezis nokturna, poliüri, pollaküri gibi semptomlarla ve izole mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri, üriner sistemde taş, osteopeni, raşitizm, steril piyüri, kısa boy, proteinüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi bulgularla seyredebilir ancak çoğunlukla asemptomatiktirler. Erişkinlerde üriner sistem taşları ve buna bağlı renal kolik, tıkayıcı üropati, hematüri gibi belirti ve bulgular öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda İHK'nin mikroskopik ve makroskopik hematürisi olan vakalarda %12-36'ya varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (94)(95). Asemptomatik vakalarda yapılan çeşitli çalışmalarda ise hiperkalsiüri sıklığı %2.9-6.2 arasında bildirilmiştir. (96)

2.3.5. Tanı

Hiperkalsiürinin tanısı koyulurken iki farklı yol izlenebilir. İlki 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakmaktır. Ancak çocuklarda 24 saatlik idrar örneği toplamanın zorluğu farkedilmiş ve sonuçların güvenilir olmadığı görülmüştür. Çocuklarda ikinci bir seçenek olarak spot idrarda Ca/Cr oranına bakılarak yapılan tarama testleri kullanılmaktadır (52)(58)(97)(98). Yapılan araştırmalarda, 24 saatlik Ca atılımını en doğru yansıtan spot idrar numunelerinin sabah ikinci alınan ve öğleden sonra alınan iki saatlik idrar numuneleri olduğu gösterilmiştir (53)(57)(98)(99). Spot idrarda Ca/Cr oranı yaşlara göre değişmekte olup; 0-6 ay için < 0.8, 7-12 ay için < 0.6, 1-3 yaş için 0.53, 3-5 yaş için 0.39, 5-7 yaş için 0.28, > 7 yaş için <0.21 normal sınırlar olarak kabul edilir. (51) Hiperkalsiüri tanısı konan hastalarda ileri tetkikler gereklidir. Bu tetkikler arasında serum Ca, P, Mg, PTH, 1,25(OH)2D, üre ve kreatinin seviyelerinin belirlenmesi yer alır. Ayrıca tam idrar tetkiki ve renal ultrasonografi yapılmalıdır. Bu tetkiklere ek olarak, hiperkalsiüri alt tipinin anlaşılabilmesi ve tedavi rejiminin belirlenebilmesi için oral kalsiyum yükleme testinin yapılması önerilmektedir (100)(101).

2.3.5.1. Kalsiyum Yükleme Testi

PAK testi, yani oral kalsiyum yükleme testi, hiperkalsiüri alt tiplerinin ayırıcı tanısında kullanılan bir testtir. Renal hiperkalsiüride, hastanın açken bakılan serum Ca seviyeleri normal iken, açlık idrarında bakılan kalsiyum seviyelerinin yüksek olduğu (Ca/Cr > 0,21) tespit edilir. Oral Ca yükleme testi yapıldıktan sonra renal hiperkalsiürili hastalarda idrarla atılan Ca atılımının yüksek olduğu görülür ve PTH düzeyi artar. Absorptif hiperkalsiüride ise serum Ca normal düzeylerde, açlık Ca/Cr oranı 0,21'in altındadır. Oral kalsiyum verildikten sonra Ca/Cr oranı 0,21'in üzerine çıkar ve PTH seviyesi düşük veya normaldir. Kalsiyum yükleme testi, renal ve absorptif hiperkalsiüriyi ayırt etmede her zaman net sonuçlar veremeyebilir. Renal ve absorptif hiperkalsiürinin birbirinin devamı olan tek bir hastalığın parçası olabileceği göz önünde bulundurularak, günümüzde bu testin uygulanma sıklığı azalmıştır (102)(103).

2.3.6. İditopatik HK Tedavisi

Hiperkalsiürik çocuklarda en uygun tedavi seçimi hususunda değişik görüşler bulunmaktadır. Erişkinlerde absorptif ve renal tip hiperkalsiüri tedavisinde farklı türde ilaçlar kullanılsa da, bu ilaçların çocuklarda yan etki profilleri tam olarak ön görülememektedir. Bu sebeple, çocuklarda bu ilaçların kullanımı genellikle semptomatik hiperkalsiüri durumlarında uygun görülmektedir. Çocuklarda hiperkalsiüri tedavisinin gerektiği durumlar şunlardır:

- Persistan hiperkalsiüriye eşlik eden üriner sistem taşları
- Yineleyen makroskobik hematüri atakları
- Hastanın günlük aktivitesini etykileyecek kadar sıklıkta idrara çıkması
- Enfeksiyona olmaksızın ciddi dizüri olması

Asemptomatik idiyopatik hiperkalsiürili hastalarda rutin olarak tedavi önerilmemektedir. (6)(54)(104)(105)(106) Tedavi yöntemi, çocuğun kalsiyum dengesini koruyacak, yeterli kemik gelişimini sağlayacak, maliyeti düşük, kolay uygulanabilir ve yan etki profili dar olacak şekilde belirlenmelidir. Tedavide temel başlangıç basamağı, fazla sıvı tüketimi ile idrarla atılan kalsiyumun yoğunluğunu azaltmak ve böylece taş oluşum riskini azaltmaktır. Günlük olarak çıkarılan idrar miktarı 35 mg/kg/gün olmalı veya idrar yoğunluğu 1010 veya daha az olacak düzeyde sıvı alımı sağlanmalıdır. (60)(92)

Renal hiperkalsiüride (RHK), altta yatan esas bozukluk üriner sistem kaynaklı olduğundan, beslenme ile alınan kalsiyumun azaltılması idrarla kalsiyum atılımını azaltmaz ve bu sebeple diyetle kalsiyum alımının azaltılması anlamlı değildir. (64)

Absorptif tip hiperkalsiürinin patofizyolojisi, kalsiyumun intestinal sistemden fazla miktarda absorpsiyonuna dayanır. Bu mekanizma, beslenmeyle alınan kalsiyum miktarının kısıtlanmasıyla kırılabilir. Bu yöntemde, kemik gelişimi için pozitif kalsiyum dengesinin korunması dikkate alınmalıdır. (64)

Beslenme önerilerinin başında günlük alınan sodyum miktarının azaltılması gelir (2,0–2,4 gr/gün). Bunun nedeni, beslenme ile vücutta artan sodyumun renal atılımı sırasında kalsiyumla beraber atılmasıdır. Besinlerle sodyum kısıtlaması hiperkalsiüriyi düzeltmiyorsa, günlük alınan potasyum miktarının en az 5-6 servis meyve veya sebze ile artırılması önerilir (3-3.5 gr/gün). Potasyum desteği, kalsitriolün sentezinin azalmasına sebep olarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve böbreklerde fosfor retansiyonunu artırır. Potasyum desteği oral olarak potasyum sitrat toz veya solüsyon şeklinde verilmektedir. Beslenme tavsiyelerine uygunluk, idrarda Na+/K+ oranı kontrol edilerek değerlendirilebilir; bu oran <2,5 olmalıdır (64)(92).

İHK ilaçla tedavi yapılması tartışmalı bir konudur. Araştırmacıların çoğu, farmakolojik ajanlarla tedavinin yalnızca semptomatik hiperkalsiürik hastalarda uygulanabileceğini, diğer tedavi protokollerinin ise daha özgürce kullanılabileceğini düşünmektedir.

Costanzo ve arkadaşları, ve yakın zamanda Jang ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalar gösterdi ki; klorotiazidin tübüler lümene akut uygulanması, distal kıvrımlı tübüllerde TRPV5 ve calbindin-D(28k) ekspresyonunu arttırmış ve sodyum klorür kotransporter ekspresyonunu düşürerek kalsiyum absorpsiyonunun artmasına neden olmuştur (64). Klorotiazid 15-25 mg/kg/gün dozunda kullanılırken hidroklorotiazid 1,5-2,5 mg/kg/gün olarak kullanılır. Uzun süre tiazid tedavisi alan hastalarda elektrolit, lipid ve glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir (64)(92).

Renal hiperkalsiüride kullanılan farmakolojik ajanların absorptif hiperkalsiüride kullanılması uygun değildir. Bunların kullanımı negatif kalsiyum dengesine sebep olabileceğinden sakıncalıdır.

2.4. Hiperkalsiüri ve İdrar Yolu Enfeksiyonu İlişkisi

İdrar yolu enfeksiyonları ve hiperkalsiüri arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. İdiyopatik HK ve böbrek taşı ilişkisi daha önceden araştırılsa da, İYE ile ilişkili renal taş dışındaki hastalıklar ilk kez Heiliczer ve arkadaşları tarafından bahsedilmiştir. Renal kolik, hematuri, dizüri, piyüri, proteinüri, enürezis,

osteopeni, tekrarlayan İYE gibi bozukluklar için mikrokristallerin üriner sistemi oluşturan epitel hücrelerine verdiği zarar mesul tutulmuştur. Tekrarlayan İYE olan ve HK saptanan hastalarda tiazid grubu diüretikle tedavi sonrası İYE yinelemesinin durduğu bildirilmiştir. (7)

İHK'de belirlenen tekrarlayan İYE'li hastalarda HK tedavi edilmesi ile İYE tekrarlarının azaldığı tespit edilmiştir (94)(95). Hiperkalsiüride İYE'nin patofizyolojisi birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Üroepitel konak savunmasında bakterisidal reaksiyon, inflamatuar tepki bütünlüğü ve lokal IgA salınımı gibi önemli görevlerde rol oynar. Araştırmacılar, hiperkalsiüride Ca oksalat mikrokristallerinin üroepiteli hasarlayıp bu savunma mekanizmasını zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Bu, epitel hücre yüzeyi ile bakteri arasında savunma mekanizmalarının aktif olması için gereken yakın teması engelleyerek, aynı zamanda bakterilere koruyucu bir bariyer oluşturup idrarla mekanik olarak atılmasını engelleyerek sebep olur. (95)(107)(108) Lieske ve ark. (108) yaptığı çalışmada ise Ca oksalat monohidrat kristallerinin renal epitel hücrelerinden uropontin salgılanmasını indüklediği gözlemlenmiş ve uropontinin kristalleri üroepitele yapışmasını engelleyerek böbrekleri kristal birikiminden koruduğu ve dolayısıyla böbrek taşı gelişimini engellediği anlaşılmıştır. Aynı zamanda uropontinin makrofaj ve monositler için kemotaktan bir madde olup, sitokin salgılanması ile inflamatuar tepkiyi ve büyüme faktör salgılanmasını artırarak da fibrotik yanıtı indüklediği ve üriner sistem epitel hücre direnç mekanizmalarını da etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Epitel hücreleriyle temas eden Ca oksalat monohidrat kristalleri, transkripsiyon faktörlerini, ekstrasellüler matriks düzenleyicilerini ve büyüme faktörlerini içeren belirli genlerin aktivasyonunu tetiklemektedir. Bu etkileşim, fibroblastların çoğalmasına ve potansiyel olarak interstisyel fibrozisin oluşumuna yol açabilir (108). Farklı bir çalışmada öncesinde İYE geçirmemiş ve ilaç kullanmamış, günde 1500 mg oral Ca karbonat kullanan kadın vakalardan oluşan iki grup mukayese edilmiştir. Bu vakaların idrarından elde edilen üriner sistem epitel hücrelerine E. coli ekilmiş, Ca karbonat kullananlarda idrarla Ca atılımının ve epitel hücrelerine bakteriyel adezyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Böylece İYE'nin kolaylaştığı ileri sürülmüştür (109). Akil ve ark. (110) yaptığı bir çalışmada ise sıçanlarda furosemid ile normokalsemik hiperkalsiüri oluşturulmuş.

Mesane, üreter ve böbrek biyopsileri ile örnekler alınmış ve histolojik inceleme, ışık ve elektron mikroskopisinde incelemeler yapılmıştır. Mesanenin epitel tabakasında dikkate değer dönüşümler gözlemlenmiştir. Özellikle, apikal hücrelerin kubbe şekilleri bozulmuş ve hipertrofiye uğramıştır. Ayrıca, bu hücreler birbirinden ayrılmış ve sitoplazmalarında vakuolizasyon gözlenmiştir. Orta epitel katmanında mitotik aktivitenin arttığı ve polimorfonükleer lökosit ile makrofaj sayısının yükseldiği tespit edilmiştir. Vasküler yapıda ise staz, vazodilatasyon ve ödem belirtileri görülmüştür. Kollajen liflerin yapısında da ayrılmalar meydana gelmiştir. Üreterlerde, apikal hücrelerin sayısında artış ve sitoplazmada vakuol oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca, lamina propriada ödem belirtileri tespit edilmiştir. Proksimal tubullerde ise, ödem, tubuler lümen içinde kabarcık oluşumu, interstisyel alanda vasküler staz, mikrovillus kaybı ve tubullerin kristallerle tıkanması gibi değişiklikler saptanmıştır. Glomerullerde yoğun bir eritrosit birikimi de gözlemlenmiştir. Bu bulgular, hiperkalsiürinin üroepitelyal hücrelerde yapısal değişikliklere sebep olarak mesane, üreter ve özellikle proksimal tubullerde epitelyal bariyerin zayıflamasına sebep olduğunu gösterir. Bunun sonucu olarakta enfeksiyon riskinin arttığı görülmüştür. (110). Hanneman ve arkadaşları (111) piyelonefrit gibi üriner sistem enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonlara hasar vererek hiperkalsiüriye sebep olduğunu ileri sürmüştür. Bir çalışmada da VUR'u olan hastalar normal toplumla karşılaştırıldığında hiperkalsiüri oranının arttığı görülmüştür. (8) Haberal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise renal taşı olan, VUR ve düzeltilmiş VUR nedeniyle takipli 3 hasta grubu karşılaştırılmış, hem ortalama UCa/Cr oranı hem de hiperkalsiüri oranı, VUR ile takipli ve üriner taş gruplarında düzeltilmiş VUR grubuna göre yüksekti. Ayrıca UCa/Cr oranı VUR ile takipli hastalarda renal taş ile takipli hastalara benzer olarak sonuçlanmış. (112)

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri içeren tübüler hastalıklar da tanımlanmıştır. FHHNC (Familial Hipomagnezemi, Hiperkalsiüri ve Nefrokalsinoz) genetik olarak otozomal resesif bir şekilde aktarılan bir renal tübüler hastalıktır ve ismini oluşturan bileşenler hastalığın bulgularını oluşturur. FHHNC'li hastalarda tekrarlayan İYE, sık sık idrara çıkma, fazla su içme, büyümede duraksama, üriner sistem taş hastalığı ve ileri zamanlarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) kliniği ile başvururlar. Bu kliniğin oluşma patofizyolojisinde Henle'nin çıkan kalın kolunda

Mg ve Ca reabsorpsiyonundaki azalma rol oynar ve hipermagnezüri ve hiperkalsiüri ile sonuçlanır. Genetik mutasyon üçüncü kromozomda (3q) paracellin-1 (PCLN-1) (claudin-16) adlı proteini kodlayan gende yer alır. Bu protein Henle kulbunun çıkan kolunda hücreler arası solüt yük taşınmasında rol oynar (113)

HK, üriner sistem taş hastalığına sebep olan en yaygın metabolik bozukluktur. HK ile birlikte görülen hastalıklardan Bartter sendromu, Dent hastalığı, otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri (ADHH), ailesel hipomagnezemi-hiperkalsiüri, hipofosfatemiğ hiperkalsiürik nefrolitiazis gibi, eş zamanlı olarak ailesel üriner sistem taş hastalığı belirlenen ve çoğunlukla tübüler disfonksiyon gösteren bu hastalıklar genetik yapıları açısından araştırılmıştır. Familial idiyopatik hiperkalsiürili hastalarda kromozom 1q23.3-q24 bölgesinde CLCN5 geni, 12q12-q14 bölgesinde VDR geni ve 9q33.2-q34.2 bölgesinde daha tanımlanmamış bir gen hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmuştur.

1078 aminoasitten oluşan insan kalsiyum hassas reseptörü (CaSR) kodlayan gen, kromozomun 3q21.1 bölgesinde bulunur. Bu reseptör, bir hücre yüzey proteini olup, paratiroid bezlerinde ve böbreklerde eksprese edilir. PTH salınımı ve renal tübüllerden Ca reabsorpsiyonunun ekstraselüler Ca seviyesine göre ayarlanmasında önemli bir rol oynar. Fonksiyon kaybı ile sonuçlanan mutasyonlar, ailesel hipokalsiürik hipokalsemiye neden olurken, fonksiyon kazanımına yol açan mutasyonlar otozomal dominant kalıtımla hipokalsemi ve hiperkalsiüriye yol açar. Ailesel olarak üriner sistem taş hastalığı görülen bireyler, hiperkalsiüri ve diğer tübüler bozukluklar açısından değerlendirilmelidir (113).

Enürezis ve idiopatik hiperkalsiüri (HK) birlikteliği, yapılan sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Vachvanichsanong ve arkadaşları (94) idiopatik HK'ye sahip çocuk yaş grubundaki hastaların %23'ünde üriner inkontinans bulunmuştur. Bu sonuca neden olan mekanizma, kalsiyum kristallerinin mesanede oluşturduğu irritasyon olarak düşünülmüştür. Bu irritasyon, mesanede kasılmaya sebep olurken, mesane çıkışında gevşemeye yol açar ve sonuç olarak üriner inkontinans gelişebileceği düşünülmektedir. (94)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden izin alınarak yapılmıştır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle 24.11.2021 – 01.09.2023 tarihleri arasında tetkik ve takip edilen 1-18 yaş arasındaki 43 hastadan spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı araştırıldı. Kontrol grubu olarak hastaneye idrar yolu enfeksiyonu olmaksızın başvuran, kronik hastalığı olmayan 46 sağlıklı çocukta benzer testler uygulandı. Çalışma hakkında detaylı bilgiler içeren 'Bilgilendirme Formları' (Ek 2) katılımcıların ebeveynlerine sunulmuş ve onların anlayışını sağlamak için 'Onam Formları' (Ek 3) imzalatılmıştır.

Katılımcıların demografik bilgileri, medikal geçmişi, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, soy geçmişi ve görüntüleme sonuçları detaylı bir şekilde kaydedilmiştir. İki grup arasında hiperkalsiüri açısından fark olup olmadığı ve hiperkalsiüri gözlenen hastalarda ek risk faktörlerinin neler olduğu araştırıldı.

Takip sürecinde, çalışmaya katılan hastalara standart kalsiyum içerikli bir diyet tavsiye edilmiştir. Ayrıca, hastaların kahvaltılarını yapmış ve sabahın ilk idrarını atmış bir şekilde gelmeleri talep edilmiştir.

3.1. Vaka Grubunun Oluşturulması

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Anabilim Dalı'nda 2021-2022 yılları arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu açısından tetkik ve takip edilen çocuklar üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya katılan olguların yaş aralığı 1-18 olarak belirlenmiştir. Katılımcıların TİYE tanısı almış olmaları gerekmektedir. Ayrıca, başvuru anında akut bir idrar yolu enfeksiyonu geçirmiyor olmaları, Ca metabolizmasını etkileyecek immobilizasyon durumlarının bulunmaması ve idrar Ca atılımını etkileyecek diüretik ve kortikosteroid benzeri tedavileri almıyor olmaları da araştırmanın kriterleri arasında yer almaktadır.

Çalışmaya katılan her hastanın başlangıçta araştırma formları (Ek 1) doldurulmuştur. Bu formlar aracılığıyla hastanın ismi, soy ismi, cinsiyeti, teşhis edilmiş hastalıkları, eğer varsa sürekli kullandığı ilaçlar, aile içinde üriner sistem taş hastalığı olup olmadığı, başvuru anındaki mevcut semptomları, çocuğa bugüne kadar uygulanan üriner sistem görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemlerin sonuçları kaydedilmiştir. Hikâye, fiziksel muayene, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonu olmadığı belirlendikten sonra, tüm hastalardan anlık idrar örnekleri toplanmış ve bu örnekler üzerinden kalsiyum ve kreatinin seviyeleri analiz edilmiştir. Spot idrarda U-Ca/Cr oranı yaşlara göre değişmekte olup; 0-6 ay < 0.8, 7-12 ay < 0.6, 1-3 yaş < 0.53, 3-5 yaş < 0.39, 5-7 yaş < 0.28, >7 yaş <0.21 olması normal olarak değerlendirilir. (50) Hiperkalsiüri teşhisi konulan hastalarda, hiperkalsiüriye yol açabilecek durumları belirlemek için; serumda kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, sodyum, klor, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), magnezyum, PTH ve 25(OH) D vitamini seviyeleri analiz edildi. Yapılan testler sonucunda sekonder hiperkalsiüri belirlenen hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Tam idrar tahlilinde, 40x büyütmeyle santrifüj edilmiş idrarda her alanda beş veya daha fazla lökositin görülmesi piyüri olarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemede, her büyük büyütme alanında beş veya daha fazla eritrosit görülmesi mikroskopik hematüri olarak, gözle görülür derecede kanlı idrar ise makroskopik hematüri olarak değerlendirildi. Dipstick yöntemi kullanılarak idrarda protein, idrarın pH seviyesi, idrar yoğunluğu, keton, glukoz, nitrit, bilirubin, ürobilinojen, kan ve lökosit esteraz seviyeleri incelendi.

3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubuna Atatürk Üniversitesi Genel Pediatri Polikliniğine başvuran, idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş ve hiperkalsiüri için risk faktörü taşımayan 1-18 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Ailelerinden onam alındıktan sonra bu çocuklardan spot idrar Ca/Cr oranları incelenmiştir.

Kontrol grubuna dahil edilen 46 çocuğun 14'ü erkek, 32'si kız olup yaş ortalamaları 11,02±3,91 yıldı.

3.3. Vaka ve Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri

- Olgunun yaşı 1 ile 18 yaş arasında olmalıdır.
- Vaka grubuna alınması için tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış ve bu nedenle tetkik ediliyor olmalıdır.
- Kontrol grubuna alınması için kronik hastalık ve ilaç kullanımının olmaması
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyecek uzun süreli yatalaklık, ilaç kullanımı veya kalsiyum düzeyini etkileyecek başka bir hastalığın bulunmaması gerekmektedir.
- Aileler tarafından doldurulmuş ve imzalanmış 'Bilgilendirme Formları' ve 'Onay Formları' (Ek 2 ve 3).
- 'Araştırma Formu'nun (Ek 4) doldurulmuş olması.
- Tetkik anında akut İYE geçirmiyor olmalıdır.

3.4. Yöntem

a. İdrar kalsiyum ve kreatinin miktarlarının belirlenmesi: Spot idrar kalsiyum ve kreatin, Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Arsenazo reaktifi, otomatik Beckman Coulter AU/DxC AU analizörleri kullanılarak Arsenazo III (2,2'-(1,8-Dihidroksi-3,6-disülfonaftalen-2,7-bisazo)-bisbenzenarsonik asit) ile yoğun bir mor renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona giren kalsiyum iyonlarına (Ca^{2+}) dayanmaktadır. Bu yöntemle Ca-Arsenazo III kompleksinin absorbansı 660/700 nm'de bikromatik olarak ölçülür. Reaksiyon sonucu karışımın absorbansındaki artış, numunedeki kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak tespit edilir ve böylece kalsiyum seviyesi belirlenir. Sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir. Kreatinin ise kreatinin reaktifi ile otomatik Beckman Coulter AU/DxC AU analizörleri kullanılarak ölçülür. Bu madde, kreatin ile alkalin ortamda pikrik asitle sarı-turuncu renkli bir bileşik oluşturur. 520/800 nm'de değişim hızı, numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır ve sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir.

b. İdrarda kalsiyum atılımı, kalsiyumun (mg/dl) kreatinine (mg/dl) oranlanması ile U-Ca/Cr oranı olarak elde edilmiştir.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS Versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma ve medyan değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için iki grup arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. P-değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Pediatri Bölümü Çocuk Nefroloji Polikliniğine tekrarlayan İYE ile başvuran 43 hastadan oluşan vaka grubunun incelenmesi sonucunda, ortalama yaş 8,09±4 yıl ve hastaların çoğunluğu (%79,07) kız olarak bulunmuştur. Üriner sistem anomalisi bakımından en yüksek oran renal taşlı hastalarda (%25,58) görüldü. Tüm hastaların serum kalsiyum değerleri normal bulunurken, Ca/Cr oranı ortalama 0,12±0,15 olarak belirlendi. Başvurudaki en çok tespit edilen şikâyet karın ağrısı (%18,60) olarak tespit edildi. Bunları huzursuzluk, idrar kaçırma ve idrar yaparken yanma şikâyetleri izledi. Yirmi beş olguda (%58,14) yakınma yoktu. Bu hastalarda başvuru anında İYE olmayan vakalar seçildiğinden yukardaki şikâyetler TİYE bağlanmadı. Diğer yakınmalar Tablo 3'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 43 çocuğun 9'u (%20,93) erkek, 34'ü (%79,07) kız olup katılımcıların yaş ortalaması 8,09±4'tür. Normokalsiüri vaka sayısı 38 kişi (%88,37), hiperkalsiüri vaka sayısı 5 kişi (%11,63)'tür.

Tablo 3. Vaka grubuna alınan hastaların genel özellikleri

Vaka grubu (n=43)		N/ort±s.s	%/medyan(min-max)
Yaş		8,09±4	8 (1-17)
Cinsiyet	Erkek	9	(20,93)
	Kız	34	(79,07)
Üriner sistem anomalisi	Yok	11	(25,58)
	Grade-1 VUR	2	(4,65)
	Grade-2 VUR	1	(2,33)
	Grade-3 VUR	2	(4,65)
	Grade-4 VUR	2	(4,65)
	Mesane disfonksiyonu	2	(4,65)
	Nörojen mesane	1	(2,33)
	Opere VUR	2	(4,65)
	Pelvilektazi	7	(16,28)
	Parapelvik kist	1	(2,33)
	Renal taş	11	(25,58)
	Sağ hipoplazik böbrek	1	(2,33)
Serum Ca	Normal	43	(100,00)
Ca/Cr		0,12±0,15	0,05 (0,01-0,7)

Tablo 3. (Devamı)

Ca/Cr	Normokalsiüri	38	(88,37)
	Hiperkalsiüri	5	(11,63)
İYE	Yok	43	(100,00)
AFR(Akut Faz Reaktanı)	Negatif	43	(100,00)
Başvuru yakınması ()	Yok	25	(58,14)
	Ayaklarda ağrı	0	(,00)
	Baş ağrısı	0	(,00)
	Bel ağrısı	0	(,00)
	Eklemlerde ağrı	0	(,00)
	Halsizlik	0	(,00)
	Huzursuzluk	2	(4,65)
	İdrar kaçırma	2	(4,65)
	İdrar yaparken yanma	3	(6,98)
	İdrarda koku	1	(2,33)
	İştahsızlık	0	(,00)
	Kabızlık	0	(,00)
	Karın ağrısı	8	(18,60)
	Kas ağrısı	0	(,00)
	Kilo alımı yetersiz	0	(,00)
	Mide bulantısı	0	(,00)
	Saçlarda dökülme	0	(,00)
	Sık idrara çıkma	0	(,00)
	Yan ağrısı	2	(4,65)

Vaka grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

Araştırılan hasta grubunun büyük bir kısmında (%81,41) herhangi bir eşlik eden hastalık bulunmamıştır. Enürezis nokturna ve hematüri gibi durumlar küçük bir hasta grubunda gözlemlenmiştir (%6,98 ve %4,65 sırasıyla). Hastaların %79,07'si herhangi bir ilaç kullanmamaktayken, geriye kalan kısım çeşitli ilaçlarla tedavi edilmektedir. Soy geçmişi incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun (%86,05) böbrek taşı ya da diğer ürolojik hastalıklar açısından bir aile öyküsüne sahip olmadığı görülmüştür. Görüntüleme sonuçlarına bakıldığında ise hastaların %60,47'sinin normal olduğu, geri kalan hastalarda ise çeşitli renal patolojilerin (taş, atrofi, skar vb.) saptandığı görülmektedir.

Tablo 4. Vaka grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları

		N	%
Eşlik eden hastalık	Yok	35	(81,41)
	Enürezis nokturna	3	(6,98)
	Epilepsi	1	(2,33)
	FMF	0	(,00)
	Hematüri	2	(4,65)
	Nörojen mesane	1	(2,33)
	RTA	1	(2,33)
İlaç	Yok	34	(79,07)
	Bactrim	3	(6,98)
	Üropan	1	(2,33)
	Depakin	1	(2,33)
	Detrisitol	1	(2,33)
	Largopen potasyum sitrat	1	(2,33)
	Minirin	1	(2,33)
	Pyeloseptil	1	(2,33)
Soy geçmiş	Yok	37	(86,05)
	Renal taş	4	(9,2)
	Renal transplant	2	(4,6)
Görüntüleme sonuçları	Normal	26	(60,47)
	Renal taş	1	(2,33)
	Atrofik böbrek	3	(6,98)
	Renal skar	2	(4,65)
	Kist	1	(2,33)
	Mesane divertikülü	1	(2,33)
	Pelvikalektazi	3	(6,98)

Kontrol grubu verilerine göre, katılımcıların yaş ortalaması 11,02±3,91 yıl olup, medyan yaş 11'dir. Grubun büyük bir kısmı kızlardan (%69,57) oluşurken, erkeklerin oranı %30,43'tür. Kontrol grubu oluşturulma kriterlerine uygun olarak üriner sistem anomalisi bu grupta tespit edilmemiştir. Serum kalsiyum seviyeleri normal sınırlarda bulunmuş ve Ca/Cr oranının ortalaması 0,08±0,09, medyan değeri ise 0,05 olarak ölçülmüştür. Grubun büyük çoğunluğu (%91,30) normokalsiüri iken, küçük bir kısmı (%8,70) hiperkalsiüri olarak belirlenmiştir. Başvuru yakınmaları açısından, katılımcıların yarısında herhangi bir şikayet bulunmamakta, diğer yarısında

ise karın ağrısı, kabızlık, kas ağrısı gibi çeşitli yakınmalar gözlemlenmiş ve bu yakınmaların frekansı %2,17 ile %13,04 arasında değişmektedir.

Tablo 5. Kontrol grubuna alınan hastaların genel özellikleri

Kontrol grubu n=46		N/ort±s.s	%/medyan(min-max)
Yaş		11,02±3,91	11 (3-17)
Cinsiyet	Erkek	14	(30,43)
	Kız	32	(69,57)
Üriner sistem anomalisi	Yok	46	(100,00)
Serum ca	Normal	46	(100,00)
Ca/Cr		0,08±0,09	0,05 (0-0,43)
Ca/Cr	Normokalsiüri	42	(91,30)
	Hiperkalsiüri	4	(8,70)
AFR	Negatif	46	(100,00)
Başvuru yakınması	Yok	23	(50,00)
	Ateş	0	(,00)
	Ayaklarda ağrı	1	(2,17)
	Baş ağrısı	1	(2,17)
	Bel ağrısı	1	(2,17)
	Eklemlerde ağrı	1	(2,17)
	Halsizlik	1	(2,17)
	Huzursuzluk	0	(,00)
	İdrar kaçırma	0	(,00)
	İdrar yaparken yanma	0	(,00)
	İdrarda koku	0	(,00)
	İştahsızlık	1	(2,17)
	Kabızlık	3	(6,52)
	Karın ağrısı	6	(13,04)
	Kas ağrısı	4	(8,70)
	Kilo alımı yetersiz	1	(2,17)
	Mide bulantısı	1	(2,17)
	Saçlarda dökülme	1	(2,17)
	Sık idrara çıkma	1	(2,17)
	Yan ağrısı	0	(,00)

Kontrol grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerin sonucu olarak katılımcıların büyük bir çoğunluğu (%91,30) herhangi bir eşlik eden hastalığa sahip değildir. Ancak, küçük bir yüzde (%6,52) enürezis nokturna ve çok daha küçük bir yüzde de (%2,17) FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) hastalığı ile vardı. Katılımcıların hiçbiri herhangi bir ilaç tedavisi almamaktadır ve soy geçmişlerinde renal taş veya benzeri bir durum tespit edilmemiştir. Kontrol grubundaki tüm katılımcıların görüntüleme sonuçları normal olarak rapor edilmiş ve böbreklerle ilgili herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

Tablo 6. Kontrol grubu eşlik eden hastalık, ilaç, soy geçmiş ve görüntüleme sonuçları

		N	%
Eşlik eden hastalık	Yok	42	(91,30)
	Enürezis nokturna	3	(6,52)
	Epilepsi	0	(,00)
	FMF	1	(2,17)
	Hematüri	0	(,00)
	Nörojen mesane	0	(,00)
	RTA	0	(,00)
İlaç	Yok	46	(100,00)
Soy geçmiş	Yok	46	(100,00)
Görüntüleme sonuçları	Normal	0	(100,00)

Vaka grubunda, normokalsiüri ve hiperkalsiüri olguları arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımı incelendiğinde normokalsiüri grubunda %23,68'ini erkekler, %76,32'sini kızlar oluşturmaktadır. Hiperkalsiüri grubunda ise erkek bulunmazken, kızların oranı %100'tür. Fakat bu farklılık istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmedi (p=0,221). Yaş ortalamalarına gelirsek, normokalsiüri grubunun yaş ortalaması 8,29±4,12 yıl (medyan 8 yıl, aralık 1-17 yıl) iken, hiperkalsiüri grubunun yaş ortalaması 6,6±2,88 yıl (medyan 7 yıl, aralık 2-9 yıl) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki yaş farkı da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p=0,405).

Tablo 7. Vaka grubunda normokalsiüri ve hiperkalsiüri cinsiyet ve yaş ortalamaları karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	
Cinsiyet	Erkek	9	(23,68)	0	(,00)	0,221
	Kız	29	(76,32)	5	(100,00)	
Yaş*		8,29±4,12	8 (1-17)	6,6±2,88	7 (2-9)	0,405

Ki-kare testi * mann whitney-u testi

Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grubunda cinsiyetlere göre dağılım ve yaş ortalamaları karşılaştırılmıştır. Erkeklerde normokalsiüri grubunda %30,95 oranında, hiperkalsiüri grubunda ise %25 oranında bulunmaktadır. Kızlarda bu oranlar sırasıyla %69,05 ve %75'tir. Yaş ortalamaları ise normokalsiüri grubunda 11,21 ve hiperkalsiüri grubunda 9 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 8. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grubunda cinsiyetlere ve yaş ortalamaları karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	
Cinsiyet	Erkek	13	(30,95)	1	(25,00)	0,805
	Kız	29	(69,05)	3	(75,00)	
Yaş*		11,21±3,83	11,5 (3-17)	9±4,76	7 (6-16)	0,315

Ki-kare testi * mann whitney-u testi

Hiperkalsiürisi olan vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş ortalamaları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlılık yoktur.

Vaka grubunda hiperkalsiürili erkek oranı %0 iken, kontrol grubunda bu oran %25'tir. Vaka grubunda hiperkalsiürisi olanların tamamı kız iken, kontrol grubunda ise kızlar %75 oranında bulunmuştur. Yaş ortalamaları ise vaka grubunda 6,6, kontrol grubunda 9 olarak kaydedilmiştir. Bu karşılaştırmada da istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 9. Hiperkalsiüirili olan vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş ortalaması karşılaştırılması

Hiperkalsiüri		Vaka		Kontrol		P
		N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	N/ort±s.s	%/medyan(min-max)	
Cinsiyet	Erkek	0	(,00)	1	(25,00)	0,236
	Kız	5	(100,00)	3	(75,00)	
Yaş*		6,6±2,88	7 (2-9)	9±4,76	7 (6-16)	0,802

Ki-kare testi * mann whitney-u testi

Hiperkalsiürili olan erkek ve kız cinsiyetleri arasında Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılmıştır. Erkeklerde bu oran ortalama 0,2 iken, kızlarda 0,35 olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılıklar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 10. Hiperkalsiürili olan erkek ve kız cinsiyetleri arasında Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılması

	Erkek		Kız		P
	Ort±s.s	Medyan(min-max)	Ort±s.s	Medyan(min-max)	
Ca/Cr	0,2±.	0,2 (0,2-0,2)	0,35±0,17	0,28 (0,21-0,7)	0,222

Mann whitney-u testi

Hiperkalsiürili olan vaka ve kontrol grupları arasındaki Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda ortalama Ca/Cr değeri 0,36, kontrol grubunda ise 0,29 olarak kaydedilmiştir. Bu değerler arasında da istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır..

Tablo 11. Hiperkalsiürili olan vaka ve kontrol grupları arasındaki Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılması

	Vaka		Kontrol		P
	Ort±s.s	Medyan(min-max)	Ort±s.s	Medyan(min-max)	
Ca/Cr	0,36±0,21	0,25 (0,21-0,7)	0,29±0,1	0,27 (0,2-0,43)	0,712

Mann whitney-u testi

Vaka grubunda, normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında üriner sistem anomalisi durumlarına bakıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir: normokalsiüri

grubunda %23,68 (9 hasta), hiperkalsiüri grubunda ise %40 (2 hasta) hastada herhangi bir üriner sistem anomalisi tespit edilmemiştir . VUR'un farklı dereceleri için normokalsiüri grubunda; Grade-1 için %5,26 (2 hasta), Grade-2 için %2,63 (1 hasta), Grade-3 ve Grade-4 için her ikisi için de %5,26 (2'şer hasta) olarak bulunmuştur. Hiperkalsiüri grubunda bu derecelerde VUR saptanmamıştır. Diğer üriner sistem anomalisi durumlarına gelirsek; 'mesane disfonksiyonu', 'nörojen mesane', 'parapelvik kist' ve 'hipoplazik böbrek' durumlarında normokalsiüri grubunda sırasıyla %5,26, %2,63, %2,63 ve %2,63 oranlarında, hiperkalsiüri grubunda ise bu durumlar saptanmamıştır. 'Opere VUR' durumunda gruplarda birer hasta çocuk tespit edilmiştir. 'Pelvilektazi' durumunda normokalsiüri grubunda %18,42 (7 hasta) bulunmuşken, hiperkalsiüri grubunda bu durum saptanmamıştır. 'Renal taş' durumunda ise normokalsiüri grubunda %23,68 (9 hasta) ve hiperkalsiüri grubunda %40 (2 hasta) olarak bulunmuştur. Ancak bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,854).

Tablo 12. Vaka grubunda normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında üriner sistem anomalisi karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
Üriner sistem anomalisi	Yok	9	(23,68)	2	(40,00)	0,854
	Grade-1 VUR	2	(5,26)	0	(,00)	
	Grade-2 VUR	1	(2,63)	0	(,00)	
	Grade-3 VUR	2	(5,26)	0	(,00)	
	Grade-4 VUR	2	(5,26)	0	(,00)	
	Mesane disfonksiyonu	2	(5,26)	0	(,00)	
	Nörojen mesane	1	(2,63)	0	(,00)	
	Opere VUR	1	(2,63)	1	(20,00)	
	Pelvikaliektazi	7	(18,42)	0	(,00)	
	Parapelvik kist	1	(2,63)	0	(,00)	
	Renal taş	9	(23,68)	2	(40,00)	
	Hipoplazik böbrek	1	(2,63)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Hiperkalsiürili vakaların %40'ında üriner sistem anomalisi tespit edilmemiş olup, "Opere VUR" anomalisi sadece vakaların %20'sinde gözlenirken, kontrol grubunda bu anomaliden rastlanmamıştır. Benzer şekilde, renal taş anomalisi hiperkalsiürili vakalarda %40 oranında bulunurken, kontrol grubunda bu duruma rastlanmamıştır. Kontrol grubunda hiçbir üriner sistem anomalisi gözlenmediği için istatistiksel olarak bir p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 13. Hiperkalsiürili hastalarda vaka ve kontrol gruplarının üriner sistem anomalisi karşılaştırılması

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Üriner sistem anomalisi	Yok	2	(40,00)	4	(100,00)	---
	Opere VUR	1	(20,00)	0	(,00)	
	Renal taş	2	(40,00)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında başvuru yakınması durumları karşılaştırılmıştır. Gruplar arası anlamlılık yoktur.

Tablo 14. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplarının başvuru yakınmaları

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
Başvuru yakınması	Yok	21	(55,26)	4	(80,00)	0,625
	Ayaklarda ağrı	0	(,00)	0	(,00)	
	Baş ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Bel ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Eklemlerde ağrı	0	(,00)	0	(,00)	
	Halsizlik	0	(,00)	0	(,00)	
	Huzursuzluk	2	(5,26)	0	(,00)	
	İdrar kaçırma	2	(5,26)	0	(,00)	
	İdrar yaparken yanma	3	(7,89)	0	(,00)	
	İdrarda koku	1	(2,63)	0	(,00)	
	İştahsızlık	0	(,00)	0	(,00)	
	Kabızlık	0	(,00)	0	(,00)	
	Karın ağrısı	7	(18,42)	1	(20,00)	
	Kas ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Kilo alımı yetersiz	0	(,00)	0	(,00)	
	Mide bulantısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Saçlarda dökülme	0	(,00)	0	(,00)	
	Sık idrara çıkma	0	(,00)	0	(,00)	
	Yan ağrısı	2	(5,26)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında başvuru yakınması durumları karşılaştırılmıştır. Normokalsiüri grubunda yakınma olmadan başvuranların oranı %47,62 iken, hiperkalsiüri grubunda bu oran %75'tir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,999). Diğer başvuru yakınmaları, her iki grup içinde az sayıda ve benzer oranlarda saptanmıştır. Örneğin, karın ağrısı yakınması normokalsiüri grubunda %11,90, hiperkalsiüri grubunda ise %25 oranında tespit edilmiştir. Ancak, birçok yakınma (huzursuzluk, idrar kaçırma, idrar yaparken yanma, idrarda koku, yan ağrısı gibi) her iki grupta da saptanmamıştır. Gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 15. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplarının başvuru yakınmaları

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
Başvuru yakınması	Yok	20	(47,62)	3	(75,00)	0,999
	Ayaklarda ağrı	1	(2,38)	0	(,00)	
	Baş ağrısı	1	(2,38)	0	(,00)	
	Bel ağrısı	1	(2,38)	0	(,00)	
	Eklemlerde ağrı	1	(2,38)	0	(,00)	
	Halsizlik	1	(2,38)	0	(,00)	
	Huzursuzluk	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrar kaçırma	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrar yaparken yanma	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrarda koku	0	(,00)	0	(,00)	
	İştahsızlık	1	(2,38)	0	(,00)	
	Kabızlık	3	(7,14)	0	(,00)	
	Karın ağrısı	5	(11,90)	1	(25,00)	
	Kas ağrısı	4	(9,52)	0	(,00)	
	Kilo alımı yetersiz	1	(2,38)	0	(,00)	
	Mide bulantısı	1	(2,38)	0	(,00)	
	Saçlarda dökülme	1	(2,38)	0	(,00)	
	Sık idrara çıkma	1	(2,38)	0	(,00)	
	Yan ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Vaka ve kontrol grupları arasında hiperalsiürisi olan hastaların başvuru yakınması durumları karşılaştırılmıştır. Hiperkalsiürili olan hem vaka hem de kontrol grubunda çoğunlukla herhangi bir yakınma olmadan başvurulmuştur (%80 ve %75 oranlarında sırasıyla). Karın ağrısı, her iki grupta da görülen tek yakınma olup vaka grubunda %20 ve kontrol grubunda %25 oranında kaydedilmiştir. Diğer potansiyel yakınmaların hiçbiri her iki grupta da tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, başvuru yakınmaları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 16. Hiperkalsiürili hastaların başvuru yakınmalarının karşılaştırılması

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Başvuru yakınması	Yok	4	(80,00)	3	(75,00)	0,858
	Ayaklarda ağrı	0	(,00)	0	(,00)	
	Baş ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Bel ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Eklemlerde ağrı	0	(,00)	0	(,00)	
	Halsizlik	0	(,00)	0	(,00)	
	Huzursuzluk	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrar kaçırma	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrar yaparken yanma	0	(,00)	0	(,00)	
	İdrarda koku	0	(,00)	0	(,00)	
	İştahsızlık	0	(,00)	0	(,00)	
	Kabızlık	0	(,00)	0	(,00)	
	Karın ağrısı	1	(20,00)	1	(25,00)	
	Kas ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Kilo alımı yetersiz	0	(,00)	0	(,00)	
	Mide bulantısı	0	(,00)	0	(,00)	
	Saçlarda dökülme	0	(,00)	0	(,00)	
	Sık idrara çıkma	0	(,00)	0	(,00)	
	Yan ağrısı	0	(,00)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Tablo 17'te vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri olan bireyler arasında eşlik eden hastalıkların durumu karşılaştırılmıştır. Normokalsiüri grubunda, katılımcıların %78,94'inde herhangi bir eşlik eden hastalık tespit edilmemiştir. Aynı şekilde, hiperkalsiüri grubundaki tüm bireylerde (%100) eşlik eden bir hastalık bulunmamaktadır. Normokalsiüri grubunda, enürezis nokturna (%7,89) ve hematüri (%5,26) en yaygın olarak gözlenen eşlik eden hastalıklar iken diğer hastalıklar çok daha düşük oranlarda tespit edilmiştir. Hiperkalsiüri grubunda ise hiçbir eşlik eden hastalık saptanmamıştır. Sonuç olarak, eşlik eden hastalık durumları açısından normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 17. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri olan bireyler arasında eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
Eşlik eden hastalık	Yok	27	(78,94)	5	(100,00)	0,983
	Enürezis nokturna	3	(7,89)	0	(,00)	
	Epilepsi	1	(2,63)	0	(,00)	
	Fmf	0	(,00)	0	(,00)	
	Hematüri	2	(5,26)	0	(,00)	
	Nörojen mesane	1	(2,63)	0	(,00)	
	Rta	1	(2,63)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Kontrol grubundaki normokalsiüri grubunda katılımcıların %92,86'sında herhangi bir eşlik eden hastalık tespit edilmemiştir. Hiperkalsiüri grubunda ise katılımcıların %75'inde eşlik eden bir hastalık bulunmamaktadır. Normokalsiüri grubunda enürezis nokturna (%4,76) ve FMF (%2,38) eşlik eden hastalıklar olarak gözlenirken, hiperkalsiüri grubunda sadece enürezis nokturna (%25) eşlik eden hastalık olarak tespit edilmiştir. Diğer hastalıkların hiçbiri her iki grupta da tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, eşlik eden hastalık durumları açısından kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 18. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri olan bireyler arasında eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
Eşlik eden hastalık	Yok	39	(92,86)	3	(75,00)	0,284
	Enürezis nokturna	2	(4,76)	1	(25,00)	
	Epilepsi	0	(,00)	0	(,00)	
	FMF	1	(2,38)	0	(,00)	
	Hematüri	0	(,00)	0	(,00)	
	Nörojen mesane	0	(,00)	0	(,00)	
	RTA	0	(,00)	0	(,00)	

Ki-kare testi

Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında ilaç kullanımı, geçmiş ve görüntüleme sonuçları karşılaştırılmıştır.

Normokalsiüri grubunda ilaç kullanımı olmayanların oranı %78,95 iken, hiperkalsiüri grubunda bu oran %80'dir. Trimetoprim sülfametoksazol ilacını kullananların normokalsiüri grubundaki oranı %5,26, hiperkalsiüri grubunda ise %20'dir. Diğer ilaç kullanımı oranları iki grup arasında benzerdir.

Soy geçmişi açısından, normokalsiüri grubunda soy geçmişinde özellik olmayanların oranı %84,21 iken, hiperkalsiüri grubunda bu oran %100'dür. Normokalsiüri grubunda, renal taş veya renal transplant hikayesi olanların oranı sırasıyla %10,52 ve %5,26'dır.

Görüntüleme sonuçlarına bakıldığında, her iki grupta normal bulguların oranı benzerdir (%60,53 ve %60,00). Renal taş bulgusu normokalsiüri grubunda %15,79 iken, hiperkalsiüri grubunda %20'dir. Diğer görüntüleme sonuçları, iki grup arasında benzer oranlardadır.

Sonuç olarak, normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında ilaç kullanımı, soy geçmişi ve görüntüleme sonuçları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 19. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri gruplar arasında ilaç kullanımı, soy geçmişi ve görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması

		Normokalsiüri		Hiperkalsiüri		P
		N	%	N	%	
İlaç	Yok	30	(78,95)	4	(80,00)	0,950
	Trimetoprim sülfametoksazol	2	(5,26)	1	(20,00)	
	Üropan	1	(2,63)	0	(,00)	
	Depakin	1	(2,63)	0	(,00)	
	Detrisitol	1	(2,63)	0	(,00)	
	Amoksisilin	1	(2,63)	0	(,00)	
	Minirin	1	(2,63)	0	(,00)	
	Pyeloseptil	1	(2,63)	0	(,00)	
Soy geçmiş	Yok	32	(84,21)	5	(100,00)	0,989
	Renal taş	4	(10,52)	0	(,00)	
	Renal transplant	2	(5,26)	0	(,00)	
Görüntüleme sonuçları	Normal	23	(60,53)	3	(60,00)	0,958
	Atrofik böbrek	3	(7,89)	0	(,00)	
	Renal skar	2	(5,26)	0	(,00)	
	Kist	1	(2,63)	0	(,00)	
	Mesane divertikülü	1	(2,63)	0	(,00)	
	Pelvikolektazi	2	(5,26)	1	(20,00)	
	Renal taş	6	(15,79)	1	(20,00)	

Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalardan oluşan vaka grubunda hiperkalsiüri sıklığı değerlendirilmiştir ve sağlıklı çocuklardan meydana gelen kontrol grubu ile hiperkalsiüri sıklığı açısından karşılaştırma yapılmıştır. Vaka grubundaki katılımcıların %79,07'sini kızlar oluşturmaktadır. Bu kızların idrar yolu enfeksiyonlarına erkeklere göre daha yatkın oldukları genel bilgisi ile uyumlu görülmüştür. Prepubertal dönemde kızların %3-5'i, erkeklerin %1-2'sinin en az bir defa İYE tanısı aldıkları bilinmektedir. Bir yaşından sonra kızlarda erkeklere oranla İYE geçirme riski ortalama 10-15 kat daha fazla olduğu araştırmalarda belirtilmiştir. (16) Vaka grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 8,09±4 yıl olarak bulunmuştur. Normokalsiüri olan 38 kişi (%88,37), hiperkalsiüri olan 5 kişi (%11,63)'tür.

Çalışmaya üriner sistem hastalığı olmayan, İYE nedeniyle tedavi almamış ve çeşitli yakınmalar nedeniyle tetkik edilen kontrol grubundan 14 kişi erkek, 32 kişi kız katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 11,02±3,91'dir. Normokalsiüri olan 42 kişi, hiperkalsiüri olan 4 kişidir.

Hiperkalsiürili olan vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları karşılaştırılmıştır. Vaka grubundaki hiperkalsiürili hastaların tamamı kızken, kontrol grubundaki hiperkalsiürili kızların oranı %75'tir. Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.23$). Hiperkalsiürili vakaların yaş ortalamaları vaka grubunda 6.6, kontrol grubunda ise 9 olarak kaydedilmiştir. Bu karşılaştırmada istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Yaş ve cinsiyet dağılımındaki bu benzerlik, vaka ve kontrol grubunun benzer özelliklerle oluşturulmasına bağlanabilir.

Hiperkalsiürili vakalarda cinsiyet bazında Ca/Cr oranını değerlendirdiğimizde, erkeklerde bu oranın tüm bireyler için sabit bir değer olan 0.2 olduğunu görüyoruz; bu, erkekler arasında Ca/Cr oranının minimum ve maksimum değerler arasında değişmediği anlamına gelmektedir. Öte yandan, kızlarda Ca/Cr oranı daha değişken bir yapıya sahiptir; ortalama değer 0.35±0.17 ve medyan değer 0.28 olarak

belirlenmiştir, Ca/Cr oranı kızlarda 0.21 ile 0.7 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar, cinsiyetler arasında idrar Ca atılımında belirgin bir ayrım olmadığını göstermektedir. Cinsiyetin idrardaki kalsiyum atılımına etkisi üzerine yapılan birçok araştırma bulunmaktadır. Stapleton ve ekibi (55) siyahi ve beyaz çocuklar arasında Ca/Cr oranı ve cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, Gürkan ve ekibi (114) kız çocuklarında ortalama Ca/Cr değerini 0.07±0.06, erkek çocuklarında ise 0.08±0.07 olarak saptamışlardır. Aydın'da yapılan bir başka çalışmada, aynı yaş aralığındaki kız ve erkek çocuklar arasında Ca/Cr oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (116). Bizim çalışmamızda da, Stapleton ve arkadaşlarının çalışmasıyla ve Aydın ilinde yapılan çalışmayla benzer olarak, erkek ve kız çocukları arasında Ca/Cr ortalama değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.025).

İdrardaki kalsiyum atılımı yanısıra hiperkalsiüri üzerine cinsiyetin etkisini araştırmak için yapılan birçok araştırma, değişik sonuçlar ortaya koymuştur. Moore ve ekibi (54) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Ca/Cr oranları açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamış; ancak idiyopatik hiperkalsiüri vakalarının erkek çocuklarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Kruse ve arkadaşları (58) hiperkalsiürik çocukların çoğunluğunun 12 yaş üstü kız çocuklarından oluştuğunu bulmuşlardır. Manz ve ekibi (116) idiyopatik hiperkalsiüri vakalarının erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü, Rath ve ekibi (117) ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Türkiye'deki araştırmalarda; Çalışkan ve ekibi (118) hiperkalsiürik çocukların çoğunluğunun erkek olduğunu, Gül (119) Ankara'da, Berçem (120) Sivas'ta ve Bitlisli (121) Erzurum'da yaptıkları çalışmalarda cinsiyetler arasında hiperkalsiüri prevalansı açısından anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, yöremizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, hiperkalsiüri prevalansı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu farklı sonuçların nedenleri incelendiğinde, etnik, coğrafi, çevresel veya teknik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) nedeniyle tetkik ve takip edilen hastaların başvuru yakınmaları incelenmiş, %41,86 'lik bir oranla olgunun yakınması olduğu, 25 olguda (%58,14) ise herhangi bir yakınma bulunmadığı tespit

edilmiştir. En sık rastlanan yakınma karın ağrısı (%18,6) olmuştur. Bunu sırasıyla idrar yaparken yanma (%6,9), huzursuzluk (%4,6) ve idrar kaçırma (%4,6) izlemiştir. Literatürdeki çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Örneğin, Venezuela'da tekrarlayan İYE nedeniyle takip edilen çocuk hastalarda karın ağrısı, ateş ve idrar yaparken yanma gibi tipik semptomlar bu çalışmada da sıkça gözlenmiştir. Ayrıca, Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olan çocuklarda bu tür semptomların yaygın olduğu belirtilmiştir.(122)

İYE belirtileri yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kanellopoulos'un gerçekleştirdiği araştırmada (119), en yaygın İYE belirtisi olarak %83 oranında ateşin tespit edildiği, bunu %28 ile beslenme zorluğunun takip ettiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, ishal (%23), büyüme geriliği (%15) ve kusma (%11) diğer sık görülen belirtiler arasında yer almaktadır. Ginsburg'un yürüttüğü çalışmada (124) ise, İYE tanısı konan çocuklarda en sık rastlanan belirti %67 ile ateşken, sarılık %7 ile daha nadir bir bulgu olarak kayıtlara geçmiştir. Farklı araştırmalarda elde edilen bu belirti sıklığındaki farklılıkların, çalışmalara katılan hastaların yaş ortalamalarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kontrol grubundaki hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde, katılımcıların yarısının herhangi bir yakınma bildirmediği görülmektedir. Diğer yarısında ise karın ağrısı, kabızlık, kas ağrısı gibi çeşitli yakınmalar mevcuttur ve bu yakınmaların frekansı %2,17 ile %13,04 arasında değişmektedir. Hiperkalsiüri olan olguların büyük bir kısmında (%80) herhangi bir yakınma rapor edilmemişken, %20'si karın ağrısı şikayeti ile başvurmuştur. Normokalsiüri olan grupta yakınma bildirmeyenlerin oranı %47,62 iken, hiperkalsiüri olan grupta bu oran %75 olarak belirlenmiştir. Ancak, bu iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,999$). Diğer başvuru yakınmaları ise her iki grup içinde az sayıda ve benzer oranlarda gözlemlenmiştir. Örneğin, karın ağrısı yakınması normokalsiüri grubunda %11,90, hiperkalsiüri grubunda ise %25 oranında kaydedilmiştir. Bununla birlikte, ateş, huzursuzluk, idrar kaçırma, idrar yaparken yanma, idrarda koku, yan ağrısı gibi birçok yakınma her iki grupta da rapor edilmemiştir.

Literatürde hiperkalsiüri (HK) tanısı ile izlenen çocuklarda en sık rastlanan şikayetler acil ve sık sık idrara çıkma, idrar yaparken ağrı, karın ağrısı, idrar kaçırma ve hematüri olarak kaydedilmiştir (7). Huzursuzluk yaşayan çocuklarda bu tür yakınmaların, idrar yaparken yaşanan ağrı veya karın ağrısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Huzursuzluk şikayeti olmayan çocuklara kıyasla Ca/Cr atılım oranlarının yüksek olması, bu hipotezi destekleyen anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

HK idrarda günlük 4 mg/kg (0.1 mmol/kg/gün) üzerinde kalsiyum atılması olarak tanımlanmaktadır. Spot idrarda U-ca/cr oranı yaş gruplarına göre değişiklik gösterir; 0-6 ayda < 0.8, 7-12 ayda < 0.6, 1-3 yaş arası 0.53, 3-5 yaş arası 0.39, 5-7 yaş arası < 0.28, 7 yaş üstünde ise <0.21 normal kabul edilir (51). Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamanın zorluğu ve verilerin güvenilirliği, spot idrarda Ca/Cr oranının ölçümünü güvenilir bir yöntem haline getirmiştir (52) (98) (99) (123). Nordin ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, spot idrardaki Ca/Cr oranının 24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımını güvenilir şekilde yansıttığı tespit edilmiştir (99). Aynı araştırmada, gece boyunca açlık sonrası sabah alınan ikinci idrar örneğinin, spot idrarda Ca/Cr oranını ölçmek için en uygun numune olduğu belirlenmiştir. Ghazali ve Barratt (52) çocuklar üzerinde benzer bir çalışma yaparak Ca/Cr oranının 24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımını doğru şekilde yansıttığını göstermişlerdir. Wills ve ekibi (98) primer hiperparatiroidi olan yetişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, her iki metot arasında güçlü bir ilgileşim olduğunu kanıtlamışlardır. Kruse ve arkadaşları (58) ise sabah ikinci idrar kadar, öğleden sonraki iki saatlik idrardaki Ca/Cr oranının da kalsiyum atılımını güvenilir şekilde gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada, tarama yöntemi olarak spot idrardaki Ca/Cr oranını kullanmayı tercih ettik.

Hiperkalsiüri için belirlenen referans değerler çoğu çalışmada farklılık göstermektedir. Stapleton ve ekibi (55), çocuk hastalarda Ca/Cr oranının 0,21 ve üzeri olmasını hiperkalsiüri olarak kabul etmişlerdir. Ghazali ve Banat (52) bu oranı 0.25 olarak belirlemişlerdir. Nordin ve arkadaşları (99) erişkin hastalarda bu değeri 0.28 olarak saptamışlardır. Moore (54), çoğunluğu zenci olan bir çalışma grubunda, hiperkalsiüri kriteri olarak Ca/Cr'nin ortalamanın 2 standart sapma üstündeki 0.18 değerini kullanmıştır. Türkiye'de, özellikle İstanbul, Ankara ve Diyarbakır gibi

bölgelerde yapılan çalışmalarda, hiperkalsiüri tanısı için Ca/Cr oranının 0.21 ve üzerinde olması gerektiği kabul edilmiştir (96). Çalışmamızda Ca/Cr üst sınırlarını yaşlara göre ayırdık ve 0-6 ay < 0.8, 7-12 ay < 0.6, 1-3 yaş 0.53, 3-5 yaş 0.39, 5-7 yaş < 0.28, > 7 yaş <0.21 olarak kabul ettik (51). Çalışmada hiperkalsiürili olan vaka grubundaki olguların Ca/Cr ortalaması (0.36±0.21) ile kontrol grubunun Ca/Cr (0.29±0.1) ortalaması arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.71).

Çalışmada hiperkalsiüri görülme oranları, vaka grubu ve kontrol grubu için değerlendirildiğinde, vaka grubunda hiperkalsiüri oranı %11.3, kontrol grubunda ise %8.7 olarak saptanmış ve birbirine yakın bulunmuştur. Vaka grubunun hiperkalsiüri oranları, kontrol grubunun hiperkalsiüri oranlarından (%11) farklı bulunmamıştır. Çeşitli çalışmalarda 0.17-0.28 arası değerler hiperkalsiüri için sınır alınmış, çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı %0.6-12.7 arasında bildirilmiş olup, ülkemizde ise %2.8-12.5 arasında olarak saptanmıştır (115). Çalışmamızda hem vaka grubu hem de kontrol grubunda hiperkalsiüri sıklığı yapılan çalışmalara benzer oranlardadır

İYE ile ilişkili hiperkalsiüri sıklığı sınırlı sayıda çalışmada rapor edilmiş ve İYE geçirenlerde HK sıklığı %21 ile %43 arasında belirlenmiştir (102)(118). İdiyopatik HK'nin neden olduğu böbrek taşı dışındaki hastalıklar ilk kez Heiliczer ve arkadaşları (7) tarafından dile getirilmiş, bu hastalıklarda mikrokristallerin üriner epitel hücrelerine verdiği hasarın etkili olduğu belirtilmiştir. Tekrarlayan İYE yaşayan, üriner sistem anatomisi normal ve yaşları 6 ay ile 11 yıl arasında değişen altı kız çocuğunda HK tespit edilmiş, tiazid tedavisi sonrasında bu çocuklarda İYE'nin tekrar etmediği gözlemlenmiştir. Lopez ve arkadaşları (95) ise 2 ile 12 yaş arasında, tekrarlayan İYE geçiren ve üriner sistem anatomisi normal olan 59 HK'li çocukta, HK tedavisi sonrasında İYE sıklığının azaldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada HK için kabul edilen sınır 0.20 olarak belirlenmiştir. Çalışma grubundaki çocukların %76'sında diğer tübüler hastalıklar saptanmış, fakat çocuklar DMSA ile incelenmediği için tübüler disfonksiyonun geçirilmiş İYE'lere bağlı olup olmadığı kanıtlanamamıştır. Araştırmacılar, üroepitel hücrelerinin bakterisidal aktivite, inflamatuar yanıt ve lokal IgA sekresyonu gibi savunma görevleri olduğunu ve HK sırasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin bu hücrelere zarar vererek savunma mekanizmalarını zayıflattığını

ifade etmişlerdir. Aynı ekip, antibakteriyel yanıtın başlatılabilmesi için bakterinin epitel hücrelerinin yüzeyine yakın temasının gerekli olduğunun ancak kalsiyum oksalat monohidrat kristalleri bu teması bozarak savunma sisteminin cevabını yavaşlattığını belirtmişlerdir.

Stojanovic ve arkadaşları (107) 3 ile 18 yaş arasında 118 İYE geçiren çocukta, enfeksiyondan 6 hafta sonraki hiperkalsiüri durumunu incelemişlerdir. Çalışmada, hiperkalsiüri %21 oranında tespit edilmiştir. Hiperkalsiüri tanısı için 3 kez ölçülen rastgele idrardaki Ca/Cr değerinin 0.21 veya daha yüksek, ya da 24 saatlik idrarda 4 mg/kg/gün veya daha yüksek olması kabul görmüştür. Çalışmaya katılan çocukların %33'ünde tekrarlayan İYE tespit edilmiş ve rekurren İYE olanlarda hiperkalsiüri yaygınlığı (%44) ilk kez İYE geçirenlere (%10) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperkalsiüri olan grubun idrardaki Ca/Cr ortalaması 0.42±0.17 iken, hiperkalsiüri olmayan grubun ortalaması 0.11±0.05 olarak belirlenmiştir. Farklı bir çalışmada, Venezuela'da tekrarlayan İYE ve hiperkalsiüri arasında geniş çaplı bir ilişki tespit edilememiştir (95).

Bıyıklı ve arkadaşları (122) 5 yaş ve üzeri tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) geçiren çocuklar üzerinde bir çalışma yapmışlar ve 75 olgunun 32'sinde (%43) İHK idiyopatik hiperkalsiüri tespit etmişlerdir. Hiperkalsiüri tanısı için idrardaki Ca/Cr üst sınırı 0.24 veya 24 saatlik idrarda 4 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Hiperkalsiüri olan grubun idrardaki Ca/Cr ortalaması 0.50±0.21 iken, hiperkalsiüri olmayan grubun ortalaması 0.10±0.04 olarak saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada da 5 yaşın üzerindeki çocuklarda tekrarlayan İYE ile hiperkalsiüri arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (122).

Haberal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hiperkalsiüri ve İYE arasında pozitif bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu bağlantının, her iki durumda da yakından ilişkili olduğu düşünülen vezikoüreteral reflü (VUR) ile alakalı olduğu düşünülmüştür. Bu yüksek reflü derecesinin daha belirgin üriner staza neden olarak hem hiperkalsiüri sıklığını hem de İYE sıklığını artırdığı düşüncesine dayanmaktadır. Sonuç olarak, ısrarlı hiperkalsiüri olan hastalarda altta yatan taş hastalığı veya metabolik bir durum olmadığında VUR araştırılmasını önermişlerdir.(112)

Bizim çalışmamızda, vaka grubundaki katılımcıların sadece %11,63'ünde hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Bu, yineleyen İYE geçiren hastalar arasında hiperkalsiüri sıklığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur. (23)(30) Çalışmamızda kontrol grubunda hiperkalsiüri sıklığının, tekrarlayan İYE ile takip edilen olgularla benzer yüzdede olması da, tekrarlayan İYE ve hiperkalsiüri arasında bir ilişki olmadığını öne süren çalışmaları destekler niteliktedir.

İYE görülme sıklığının arttığı durumlar arasında işeme disfonksiyonu, doğuştan gelen ürogenital sistem anomalileri, konstipasyon ve paraziter enfeksiyonlar bilinmektedir. (126)(127) Çalışmaya alınan olguların %74,42'ünde eşlik eden ürogenital anomali mevcuttu. Bunların dağılımı şu şekildedir: 11 olguda renal taş, 7 olguda pelvikalektazi, 7 olguda değişik derecelerde VUR (vezikoüreteral reflü), 2 olguda operasyon geçirmiş VUR, 2 olguda mesane disfonksiyonu, 1 olguda parapelvik kist ve 1 olguda hipoplazik böbrek bulunmaktadır.

Bununla birlikte, eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, büyük bir kısmında (%81,41) herhangi bir eşlik eden hastalık bulunmamıştır. Enürezis nokturna ve hematüri gibi durumlar küçük bir hasta grubunda gözlemlenmiştir (%6,98 ve %4,65 sırasıyla). İşeme bozukluğunun %26,6 sıklıkla bildirildiği Bıyıklı ve arkadaşlarının (122) çalışması ve %19 sıklıkla işeme bozukluğu bildirilen Sorensen'in (34) çalışmasına rağmen, bizim çalışmamızdaki vaka grubunda işeme bozukluğu %6,98 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Bu fark, Bıyıklı ve ark.'nın (122) çalışmasının sadece 5 yaş üzeri çocukları, Sorensen'in (128) çalışmasının ise yalnızca dört yaş ve üzeri kız hastaları kapsamasından kaynaklanabilir, çünkü bu çalışmalar bizim çalışmamıza benzer özellikte değildir.

Çalışmamızda TİYE ile başvuran olgularda üriner sistem anomalisi açısından elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır ve benzer sonuçlar olduğu görülmüştür. Bir çalışmada, üriner sistemle ilgili semptomları olan çocuklarda idiyopatik hiperkalsiüri prevalansı araştırılmış ve hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda %49.1 oranında renal taşa rastlanmıştır (129). Ayrıca, idiyopatik hiperkalsiüri olan çocuklarda tekrarlayan İYE'nin önlenmesi üzerine hidroklorotiazid

kullanımının etkisini inceleyen bir diğer çalışma, hidroklorotiazid kullanılarak renal taş oluşumunu ve tekrarlayan İYE riskini azalttığını görülmüştür. Bu çalışma, bizim hasta grubumuzda renal taşın en çok eşlik eden üriner sistem anomalisi olmasını da desteklemektedir (130).

Çalışmamızda vaka grubundaki hastalarda normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında üriner sistem anomalileri açısından karşılaştırma yapıldı. Normokalsiüri grubundaki hastaların %23,68'inde (9 hasta) herhangi bir üriner sistem anomalisi tespit edilemezken, hiperkalsiüri grubundaki hastaların %40'ında (2 hasta) üriner sistem anomalisi bulunmamıştır. Vezikoüreteral reflü (VUR) derecelerine göre normokalsiüri grubunda; grade-1 için %5,26 (2 hasta), grade-2 için %2,63 (1 hasta), grade-3 ve grade-4 için her biri için %5,26 (2'şer hasta) oranında VUR tespit edilmiştir. Hiperkalsiüri grubunda ise bu derecelerde VUR saptanmamıştır. Diğer üriner sistem anomalileri incelendiğinde; normokalsiüri grubunda 'mesane disfonksiyonu' %5,26, 'nörojen mesane' %2,63, 'parapelvik kist' %2,63 ve 'hipoplazik böbrek' %2,63 oranlarında bulunurken, hiperkalsiüri grubunda bu durumlar gözlenmemiştir. 'Opere edilmiş VUR' durumunda her iki grupta da birer hasta mevcuttur. 'Pelvilektazi' durumunda normokalsiüri grubunda %18,42 (7 hasta) bulunurken, hiperkalsiüri grubunda bu durum saptanmamıştır. 'Renal taş' durumunda ise normokalsiüri grubunda %23,68 (9 hasta), hiperkalsiüri grubunda ise %40 (2 hasta) oranında tespit edilmiştir. Ancak, bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,854).

Çalışmamızla benzer sonuçlar veren Köker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da (131), çocukluk çağında idiyopatik hiperkalsiüri ile başvuran hastaların farklı klinik tablolarla başvurabileceği ve bu durumların böbrek taşları veya idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmiştir. İHK olan ve olmayan çocuklar arasında işeme bozukluğu, ağrı, hematüri (kanlı idrar), böbrek taşı ve aile geçmişi yönünden yapılan karşılaştırmada, bu faktörler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma grubunda hiperkalsiüri belirlenen olguların %63'ünde işeme bozukluğu, %50'sinde ağrı, %35'inde hematüri, %6'sında böbrek taşı ve %59'unda böbrek taşı açısından aile öyküsü bulunmuştur.

Ancak bu çalışma da, yineleyen İYE tanısı alan hastalarda hiperkalsiüri sıklığının üriner sistem anomalileri ile doğrudan ilişkili olmadığını doğrulamıştır (131).

Yineleyen İYE olan hastaların demografik ve klinik özelliklerini inceleyen bu çalışma, özellikle hiperkalsiüri sıklığını merkezine almıştır. Cinsiyet dağılımı açısından, normokalsiüri grubunda erkeklerin oranı belirgin olup hiperkalsiüri grubunda ise kızlar çoğunluktadır. Ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaş dağılımında, normokalsiüri grubundaki hastaların yaş ortalaması hiperkalsiüri grubundakilere göre biraz daha yüksektir, fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir. İlaç kullanımı ve soy geçmişi gibi faktörlerin hiperkalsiüri oluşumunda majör bir etken olmadığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, yineleyen İYE olan hastalarda hiperkalsiüri sıklığının cinsiyet ve yaş dağılımı açısından farklılık gösterdiği, ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımının, bu hastalarda hiperkalsiüri oluşumunda önemli bir rol oynamadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki Dr. Ayça Altıncık (115) ve Dr. Ayşegül Alpcan (96)'ın tez çalışmaları ile uyumludur. Ayrıca, Tokat ilinde 6-18 yaş arası okul çocuklarında yapılan bir diğer çalışmada, idrar numunelerinden kalsiyum ve kreatinin ölçülerek yaşa ve cinsiyete göre hiperkalsiüri yaygınlığına bakılmış ve bu yaygınlığın cinsiyet ve yaşla belirgin bir bağlantısının olmadığı gözlemlenmiştir (132).

Vaka grubundaki hastaların %79,07'si herhangi bir ilaç kullanmamaktayken, geriye kalan kısım tekrarlayan İYE nedeniyle çeşitli ilaçlar kullanmaktaydı. Bu ilaçlar, profilaksi için sık kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, amoksisilin gibi ilaçlar ve mesane disfonksiyonu düşünülen olgularda antikolinerjik ilaçlardı. Diüretikler, karbonik anhidraz inhibitörleri, kortikosteroidlerin idrarda kalsiyum atılımını arttırdığı bilinmektedir (132); ancak antibiyotikler ile hiperkalsiüri ilişkisine dair veri bulunmamaktadır. Akçanal ve arkadaşlarının çalışmasında (62) olguların kullandıkları vitamin, flor ve demir preparatları ile U-ca/cr atılımı arasında ilişki saptanmamıştır.

Soy geçmişi incelendiğinde, vaka grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun (%86,05) böbrek taşı ya da diğer ürolojik hastalıklar açısından bir aile öyküsüne sahip olmadığı görülmüştür. Hiperkalsiürili hastalarda aile öykülerinde üriner sistem hastalığına rastlanmamıştır. Bıyıklı ve arkadaşlarının (122) 5 yaşın üzerinde yineleyen İYE'si olan çocuklarda hiperkalsiüri sıklığını araştırdığı bir çalışmada, hiperkalsiüri tespit edilen hastaların %59'unda ailede üriner sistem taş hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Vachvanichsanong'un belirtili İHK olan 124 çocuğun incelemesinde %44'ünde ailede üriner sistem taş öyküsü olduğu belirtilmiştir. Lopez ve arkadaşlarının (95) ise HK'si olan yineleyen İYE'li çocuklarda %34 olguda ailede üriner sistem taşı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, bizim çalışmadan farklı olarak, hiperkalsiürisi olan çocuklar çalışmaya alınırken, bizim çalışmamızda normokalsiürik ve hiperkalsiürik vakalar karışık alınmıştır. Bu sebeple ailede taş hikayesine daha az rastlanmış olabilir.

6. SONUÇLAR

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Pediatri ve Çocuk Nefroloji Polikliniğine başvuran, İYE geçirmeyen sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu (46 hasta) ve TİYE olan çocuklardan oluşan vaka grubunun (43 hasta) hiperkalsiüri prevalansı ve eşlik eden klinik tabloları araştırılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Çalışmaya vaka grubunda 34 kız, 9 erkek hasta; kontrol grubundan ise 32 kız, 14 erkek hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması vaka grubunda 8,09±4 yıl iken, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 11,02±3,91 yıl olup, her iki grubun cinsiyet ve yaş dağılımları benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
2. Çalışmaya alınan olgularda vaka grubunda 5 hastada, kontrol grubunda 4 hastada hiperkalsiüri mevcuttu. Hiperkalsiüri prevalansı vaka grubunda %11,6, kontrol grubunda %8,7 olarak saptanmıştır. Vaka ve kontrol grupları arasında hiperkalsiüri sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda hiperkalsiüri ile izlenen hastalarda cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
3. Vaka grubundaki tüm olgularda Ca/Cr ortalaması 0,12±0,15 iken, hiperkalsiürisi olanlarda 0,36±0,21; kontrol grubunda tüm olgularda 0,08±0,09 iken, hiperkalsiürisi olanlarda 0,29±0,1 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
4. Hiperkalsiürili hastalarda erkek ve kız cinsiyetleri arasında Ca/Cr ortalamaları karşılaştırılmıştır. Erkeklerde bu oran ortalama 0,2 iken, kızlarda 0,35 olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılıklar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamaktadır.
5. Hiperkalsiüri saptanan hastaların hiçbirinde üriner sisteme ait aile hikayesine rastlanmamıştır.
6. Vaka grubunda, normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında üriner sistem anomalisi durumlarına bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki hastalar üriner sistem anomalisi olmayan hastalardan seçildiği için bu karşılaştırma kontrol grubunda yapılmamıştır.

7. Vaka grubunda hiperkalsiürik hastalarda eşlik eden üriner sistem anomalisi olarak 2 hastada renal taş, 1 hastada VUR tespit edilmiştir.
8. Vaka grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında başvuru yakınması durumları karşılaştırılmıştır. Çoğu hastada herhangi bir yakınma gözlenmezken, %23,68 vakada ateş yüksekliği mevcuttu. Hiperkalsiürili hasta grubunda yine %80 oranında yakınma yokken, %20 oranında karın ağrısı en sık şikayet edilen durumdu. Vaka grubunda yapılan başvuru yakınması için yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
9. Kontrol grubundaki normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında, başvuru yakınmaları incelendiğinde, benzer yakınma profilleri gözlenmiştir. Ancak bazı farklılıklar dikkat çekicidir. Hiperkalsiüri grubundaki hastaların büyük bir kısmı (%75) belirgin bir yakınma olmaksızın kliniğe başvurmuşlardır. Bu, hiperkalsiüri'nin çoğu zaman belirti göstermeyebileceğini veya bireylerin bu belirtileri fark etmekte zorlanabileceğini gösterebilir. Bu da, hiperkalsiüri'nin erken teşhisinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.
10. Kontrol grubunda ise hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda %75 oranında aktif şikayet yokken, %25 oranında karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Ancak normokalsemik grupla karşılaştırmada anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
11. Hastalar gece veya gündüz üriner inkontinans açısından incelendiğinde, hiperkalsiürili grupta yalnızca 1 hastada enürezis nokturna tespit edilmiştir. Normokalsiürik vakalarda enürezis tespit edilmemiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,284).
12. Bu çalışma ile elde edilen verilere göre, TİYE olan hastaların başvuru yakınmaları ile hiperkalsiüri sıklığı arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak yineleyen İYE olan hastalarda hiperkalsiüri sıklığı bu çalışma ile detaylı bir şekilde incelenmiştir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve hiperkalsiuri arasındaki ilişki, klinik pratiğimizde sıkça karşılaştığımız bir durum olup, bu konuda net bilgilerin elde edilmesi tedavi protokollerinin seçilmesinde önem arz etmektedir. Bu çalışma sunduğu verilerle bu ilişkinin daha kapsamlı anlaşılmasına katkı sunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda hiperkalsiüri sıklığının artmadığını ve üriner sistem anomalileri ile doğrudan ilişkili olmadığını doğrulamaktadır.

TİYE ile takip edilen hastalarda eşlik eden hastalıkların varlığının hastaların genel sağlık durumları ve potansiyel komplikasyonlar üzerine önemli etkileri vardır. Bu çalışmada, normokalsiüri ve hiperkalsiüri grupları arasında eşlik eden hastalıklar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat, enürezis nokturna durumunun hiperkalsiüri grubunda dikkat çekici bir oranda fazla olduğu görülmüştür. Bu, gece idrar kaçırma durumunun hiperkalsiüri ile potansiyel bir ilişkisi olabileceğini düşündürebilir. Ancak bu ilişkinin doğrulanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda genel olarak bakıldığında, hiperkalsiüri grubunun belirgin bir semptom olmadan başka nedenlerle kliniğe başvurduğu görülmektedir. Bu durum bu grup hastaların başka nedenlerle veya rutin kontroller için kliniğe başvurduğunda tesadüfen tanı alabileceğini göstermektedir. Bu yüzden başvuru şikayetleri spesifik olamayan hastalarda eğer klinik şüphe varsa hiperkalsiüri araştırılması erken tanı ve tedavi açısından önemli olabilir.

KAYNAKÇA

1. Mahmoodzadeh H, Nikibakhsh A, Karamyyar M, Gheibi S, Gholizadeh S, Hooshmand H. Idiopathic hypercalciuria in children with vesico ureteral reflux and recurrent urinary tract ınfection. *Urology Journal*, 2010; 7(2): 95-98.

2. Hanson LA , Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Svanborg Eden C. Biology and pathology of urinary tract infections. *Journal of Clinical Pathology , 1981,* 34(7): 695-700.

3. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: An overview. *Jornal de Pediatria*, 2010, 96(S1): 65-79.

4. Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M, Erdogan Ö, Akyüz SG, Çaltik A. The association between urinary tract ınfection and ıdiopathic hypercalciuria in children. *Renal Failure,* 2013, 35(3): 327-332.

5. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrology Dialysis Transplantation,2002, 17(12): 2087-2093.

6. Balestracci A, Battaglia LM, Toledo I, Martin SM, Wainsztein RE. Idiopathic hypercalciuria in children with urinary tract infection. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2014, 112(5): 428-433.

7. Heiliczer JD, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to ıdiopathic hypercalciuria in children. *Pediatric Clinics of North America*, 1987, 34(3): 711-718.

8. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003,18(3): 507-511.

9. Dağcıoğlu BF, Şimşek E, Tepeli R. Is there an association between urinary tract infection and toilet type? *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* ,2021, 15(2) :335-340

10. Leung AK, Robson WL. Urinary tract infection in infancy and childhood. *Advances in Pediatrics,* 1991,38: 257-285

11. Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 2th ed. India, Informa UK , 2007:553-572.

12. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In:Brenner BM (ed). *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia,W.B. Saunders Company,1996:1597-1654.

13. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *The Lancet*, 2020, 395(10237): 1659-1668.

14. Chen L, Baker MD. Racial and ethnic differences in the rates of urinary tract ınfections in febrile ınfants in the emergency department. *Pediatric Emergency Care*, 2006, 22(7): 485-487.

15. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1): 11-17.

16. Taşkesen M, Karabay AB. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. *Archives Medical Review Journal*, 2009,18: 57-69.

17. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract ınfection in children. *Pediatrics*, 2021,147(2): 1-12.

18. Başoğlu N, İşlek İ. The news in approach to the urinary tract infection in children. *Medical Journal of Bakirkoy*, 2019, 15(4): 317-322.

19. Jackson EC. Urinary tract infections in children: Knowledge updates and a salute to the future. *Pediatric Review*, 2015 ,36(4): 153-166.

20. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of Pediatric Urology*, 2017, 13(6): 567-573.

21. Bollgren I, Wınberg J. The periurethral aerobic flora in girls highly susceptible to urinary ınfections. *Acta Paediatrica*, 1976, 65(1): 81-87.

22. O'Brien K, Stanton N, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: Exploratory study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*,2011, 29(1): 19-22

23. Yılmaz R. (2020). Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarına yaklaşım. *Chronicles of Precision Medical Researchers*, 2020, 1(2): 56-63.

24. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 2010, 7(8): 430-441.

25. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Current Opinion in Urology*, 2002, 12(1): 33-38.

26. Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HLT. Redundancy and specificity of Escherichia coli iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infection and Immunity*,2011, 79(3):1225-1235

27. Ragnarsdóttir B, Fischer B, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Lutay N, Rämisch S, Svensson ML, Wullt B, Yadav M, Svanborg C. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: Insights into the genetics of urinary tract infections. *European Journal of Clinical Investigation*, 2008,38(SUPPL.2): 12-20.

28. Ragnarsdóttir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: Host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatric Nephrology*, 2012,27(11): 2017-2029

29. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nature Reviews Urology*, 2011, 8(8): 449-468

30. Ali ASM, Townes CL, Hall J, Pickard RS. (2009). Maintaining a sterile urinary tract: The role of antimicrobial peptides. *The Journal of Urology*, 2009,182(1): 21-28

31. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MCU, Godaly G, Jodal U, Karpman D, Leijonhufvud I, Linde´n C, Martinell J, Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Truedsson L, Andersson B, Svanborg C . A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS ONE*,2007, 2(9): e825.

32. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clinics in Perinatology*, 2015,42(1): 17-28

33. López Sastre JB, Ramos Aparicio A, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Crespo Hernández M. (2007). Urinary tract infection in the newborn: Clinical and radio imaging studies. *Pediatric Nephrology*,2007, 22(10): 1735-1741.

34. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract ınfection. *Clinical Pediatrics (Phila)*,2004, 43(7): 619-625

35. Goldman M, Lahat E, Strauss S, Reisler G, Livne A, Gordin L, Aladjem M. Imaging after urinary tract infection in male neonates. *Pediatrics*,2000, 105(6): 1232-1235

36. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P , Kocvara R, Nijman RJM, Radmayrf C, Tekgul S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European Urology*,2015, 67(3): 546-558

37. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*,2007, 335(7616): 395-397.

38. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G,Materassi M, Pecile P, Pennesi M, Pisanello L, Sica F, Toffolo A, Montini G. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatrica*,2012, 101(5): 451-457

39. Roberts KB, Wald ER. The diagnosis of utı: Colony count criteria revisited. *Pediatrics*,2018, 141(2): e20173239.

40. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association between uropathogen and pyuria. *Pediatrics*, 2016, 138(1): e20160887.

41. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(4): 240–250.

42. Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011,128(3): 595–610

43. Sürmeli Döven S. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarına güncel yaklaşım (Current approach to urinary tract infections in children). *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*,2022, 15: 7–12.

44. Wıppermann CF, Schofer O, Beetz R, Schumacher R, Schweden F,Rıedmıller H, Büttner J. Renal abscess in childhood. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991,10(6): 446–449

45. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, Ozcakar ZB, Acar B, Guriz H, Aysev D, Ekima M, Yalcınkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*,2006, 28(5):413–416.

46. Wu CY, Chiu PC, Hsieh KS, Chiu CL, Shih CH, Chiou YH. Childhood urinary tract infection: A clinical analysis of 597 cases. *Acta Paediatrica Taiwanica*, 2004,5(6): 328–333

47. Hoberman A, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*,1999, 104(1): 79–86.

48. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection–related renal scarring: A systematic review. *Pediatrics*,2017, 139(5): e20163145

49. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*,2009, 43(5): 369–372

50. Lavigne JP, Vitrac X, Bernard L, Bruyère F, Sotto A. Propolis can potentialise the anti-adhesion activity of proanthocyanidins on uropathogenic Escherichia coli in the prevention of recurrent urinary tract infections. *BMC Research Notes*,2011, 4(1): 522

51. Baştuğ F. İnfantlarda üriner sistem taş hastalığı: Etyoloji ve tedavi. *Endouroloji Bülteni*, 2013,6: 143–151.

52. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood*, 1974,49(2): 97–101.

53. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *The Journal of Pediatrics*,1993, 123(3): 393–397

54. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. *The Journal of Pediatrics*,1978, 92(6): 906–910

55. Stapleton FB, Roy S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *New England Journal of Medicine*, 1984,310(21): 1345–1348.

56. Esbjorner E, Jones I. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatrica*, 1995,84(2) : 156–159.

57. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*,1984, 143(1): 25–31

58. Karlén J, Aperia A, Zetterström R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *The Journal of Pediatrics*,1985, 106(5): 814–819.

59. Dupuy P, Amiel C, Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Hautmann R. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney International*,2000, 57(3): 111–119.

60. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2006,50(4): 823–831.

61. Akyol B, Kiyak A, Akçay A, Akçay T, Canpolat N, Turhan P, Aydoğan G. Asemptomatik türk çocukları nda idrarla kalsiyum atılımı ve idyopatik hiperkalsiüri sıklığı. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2002,17: 7–10.

62. Akçanal B. Aydın İlinde Çocuklarda İdrar Kalsiyumunun Yüzdelik Değerleri Ve Buna Etki Eden Faktörler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakultesi , Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Aydın, Adnan Menderes Üniversitesi, 2004.

63. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *Journal of the American Society of Nephrology*,2005, 16(3): 729–745.

64. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatric Nephrology*,2007, 22(10): 1659–1673.

65. Pravina P, Sayaji D, Rao MA. Calcium and its role in human body. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*,2013, 4(2):659-668.

66. Bronner F. (2001). Extracellular and intracellular regulation of calcium homeostasis. *The Scientific World Journal*,2001, 1: 919–925.

67. Adelman RD. Nelson Textbook of Pediatrics ,14th ed. Philadelphia,W.B. Saunders Company, 1996:196-197.

68. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji, 3. Cilt. İstanbul ,Nobel Tıp Kitapevi ,1989: 1355-1369.

69. Refik T. Paratiroid Hormon. *Aktüel Tıp Dergisi*,2007, 12(3): 1–8.

70. Balci C, Toktaş N. D vitamini sentezi, metabolizmasi ve sağlik üzerin etkileri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*,2021, 2021(1): 33–47.

71. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011,54: 99–119.

72. Austin LA, Heath H. Calcitonin. *New England Journal of Medicine*, 1981,304(5): 269–278

73. Dener B, Yıldıran H. Böbrek yetmezliklerinde kalsiyum metabolizması değişiklikleri ve olası riskleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019,8(4): 444–450.

74. Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann J. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. *American Society for Bone and Mineral Research*, 2006, 76-117.

75. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*,2010, 47(4): 181–195.

76. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*,2011, 347(1-2): 25–29.

77. Edelman CM. Hypercalcemia, hypercalciuria, and renal disease. In:CM Edelman (eds).*Pediatric Kidney Disease* ,2nd ed. United States of America, Little, Brown and Company ,1992: 1675-1677.

78. Langman CB. Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins. 2004:237-255.

79. Milliner DS.Urolithiasis. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds). *Pediatric Nephrology*, 5th ed.Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1091-1112.

80. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds). *Pediatric Nephrology*,5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:209-236

81. Guyton AC, Hall JE. Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan hacminin kontrolünde renal mekanizmaların entegrasyonu; potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyumun renal düzenlenmesi. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Tıbbi Fizyoloji*, 9. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 1996: 362-382.

82. Jones K, Mughal Z. Disorder of mineral metabolism and nephrolitiasis. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ (eds). *Clinical Paediatric Nephrology*, 3th ed. New York, Oxford University Pres, 2003:87-89.

83. Noe HN, Stapleton FB. Hypercalciuria and calcium stone disease. In: O'Donnell B, Koff SA (eds). *Pediatric Urology*, 3th ed. Cambrige, Oxford University Pres. 1997;648-650.

84. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Akil İ, Keskinoğlu A. Böbrek ve üriner sistem hastalıkları.İçinde: Cura A (editör). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*,… İzmir, E.Ç.V.yayınları No:6. 1999: 493-496.

85. Özgür S. Çocuk beslenmesinde mineraller.İçinde: Cura A (Editör). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*, İzmir, E.Ç.V yayınları No:6 1999:161-79.

86. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran N, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinay calcium exrection in healty school children. *Pediatric Nephrology*,1997,11(2):186- 188.

87. Yarış N, Siga E, Kalyoncu M, Dilber E, Ökten A. (2001). Trabzon bölgesi ilkokul çağı çocuklarında idrarda kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2001: 44, 333-337.

88. Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healty Thai children. *Pediatric Nephrology*,2000,14(8-9):847-850.

89. Natalie PS, Alexies VO, Simon SD, Alon US . Normal urinary calcium/creatine ratios in African American and Causian children. *Pediatric Nephrology*,2001,16(2):133-139.

90. O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang KL, Welch TR. Variables related to urinary calcium excrection in young girls. *Journal of Pediatric Gastroenterology &amp Nutrition*, 1996,23(1):8-12.

91. Önder M, Ağraş PI, Arikan Fİ, Kurt Ü, Dallar Y. İdiyopatik hiperkalsiürik çocukların kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*,2013, 15(1): 1-9.

92. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 2009, 24(11): 2129–2135.

93. Wipt P, George KM. New ınsights ınto the pathogenesis of ıdiopathic hypercalciuria. *Seminars in Nephrology*, 2008,23(1): 1–7.

94. Vachvanichsanong P, Malagon M, Prayong ESM. Urinary tract ınfection in children associated with ıdiopathic hypercalciuria. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2001,35(2): 112–116.

95. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatric Nephrology*,1999, 13(5): 433–437.

96. Alpcan A. Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde Görülen Hastalarda Hiperkalsiüri Birlikteliğinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.

97. Dönmez O, Yüce N, İlçöl YÖ, Ediz B, Durmaz O, Kılıçbay İ. Sağlıklı çocuklarda idrar kalsiyum atılımı. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*,2009,44:131-134.

98. Wills MR. The urinary calcium/creatinine ratio as a measure of urinary calcium excretion. *Journal of Clinical Pathology*,1969, 22(3): 287–290.

99. NORDIN BE, Assessment of calcıum excretıon from the urınary calcıum/creatınıne ratıo. *The Lancet*, 1959,274(7099):368–371.

100. Penido MGMG, Diniz JSS, Moreira MLSF, Tupinambá ALF, França A, Andrade BH, Souto MFO. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *Jornal de Pediatria*.2001,77(2):101-104.

101. Tabel Y, Mir S. Çocuklarda idiyopatik hiperkalsiürinin uzun dönem sonuçları. *Journal of Pediatric Urology*, 2006,2(5):453–458.

102. Santos F, Suárez D, Málaga S, Crespo M. Idiopathic hypercalciuria in children: Pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *The Journal of Pediatrics*,1987,110(2): 238–243.

103. Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt, B NA, McGuire J, Sakhaee K, Bush S, Nicar M, Norman DA. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *The American Journal of Medicine*,1980,69(1): 19-30.

104. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary ıncontinence due to ıdiopathic hypercalciuria in children. *Journal of Urology*,1994, 152(4): 1226–1228.

105. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *The Journal of Pediatrics*,1981,99(5): 716–719.

106. Roy S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *The Journal of Pediatrics*,1981,99(5):712–715.

107. Stojanović VD, Milošević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatric Nephrology*,2007,22(9):1291–1295.

108. Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1995,268(4):604-612.

109. Apicella LL, Sobota AE. Increased risk of urinary tract infection associated with the use of calcium supplements. *Urological Research*, 1990,18(3):213–217.

110. Akil I, Kavukçu S, Inan S, Yılmaz O,Atilla P, İşlekel H, Neşe N, Müftüoğlu S. Evaluation of histologic changes in the urinary tract of hypercalciuric rats. *Pediatric Nephrology*,2006,21(11):1681–1689.

111. Henneman PH, Benedict AP, Forbes AP, Dudley HR. İdiyopatik hipercalcuria. *New England Journal of Medicine*, 1958, 259(17): 802–807

112. Haberal HB, Artykov M, Hazir Berk, Altan M, Citamak B, Kahraman O, Tekgul S, Dogan HS. Çocuklarda hiperkalsiüriyi etkileyen önemli bir risk faktörü: Vezikoüreteral reflü. *European Journal of Pediatric Surgery*,2021, 31(06): 530–534.

113. Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis: renal stone disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1116(1): 461–484.

114. Gürkan MF, Öztürk İH, Bolat MÖ, Demirel N. Okul çocuklarında asemptomatik idiyopatik hiperkalsiüri prevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 1992, 19: 3-4.

115. Altıncık A. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu ile İdiyopatik Hiperkalsiüri İlişkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.

116. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatric Nephrology*,1999, 13(9): 894–899.

117. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. Indian Pediatrics,1194, 31(3): 311–316.

118. Çalışkan S, Erkan T, Ansoy N. İstanbulda çocuklarda hiperkalsiüri taraması. İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi,1992, 24(36):38.

119. Gül A, Arikan İ. Frequency of hypercalciuria in 4 to 15 years old children. *Journal of Contemporary Medicine*, 2015, 5(4): 226–232

120. Berçem GA. Sivas Yöresine Hiperkalsiüri Sıklığı. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.

121. Selimoğlu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakelleoğlu C. Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*,1998, 40(3): 399–404.

122. Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatric Nephrology*, 2005, 20(10): 1435–1438.

123. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatric Nephrology*,2006,21(8):1131-1137.

124. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*,1982,69(4):409-412.

125. Gökçe C, Gökçe O, Baydinç C, Ilhan N, Alaşehirli E, Ozküçük F,Taşçi M, Atilkeler MK, Celebi H, Arslan N. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Archives of Internal Medicine*, 1991,151(8): 1587–1588

126. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract ınfections. *Clinical Microbiology Reviews*,2005, 18(2): 417–422.

127. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. *Western Journal of Medicine*,1992, 157(5): 554–561.

128. Sorensen K, Lose G, Nathan E. Urinary tract infections and diurnal incontinence in girls. *European Journal of Pediatrics*,1988, 148(2): 146–147.

129. Esteghamati M, Ghasemi K, Nami M. Prevalence of idiopathic hypercalciuria in children with urinary system related symptoms attending a pediatric hospital in Bandar Abbas in 2014. *Electronic Physician*,2017, 9(9): 5261–5264.

130. Yousefi, P, Firouzifar, M., & Cyrus, A. (2013). Does hydrochlorothiazide prevent recurrent urinary tract infection in children with idiopathic hypercalciuria? *Journal of Pediatric Urology*, 9(6), 775–778.

131. Köker A, Torun Bayram M, Soylu A, Özmen D, Kavukçu S, Türkmen MA. Clinical Features of Cases Followed with Idiopathic Hypercalciuria in Childhood, Long-term Follow-up Results and Retrospective Evaluation of Complications. *Meandros Medical and Dental Journal*,2020, 21(1): 54–61.

132. Gül A, Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Kasap T, Takçı Ş, Karaaslan E, Önder Y, Çıtıl R, Bütün İ,Demir O.Prevalence of hypercalciuria and urinary calcium excretion in school-aged children in the province of Tokat. *Turkish Pediatric Archive*,2016, 51(4): 193–197.

133. Hanson LA, Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Svanborg Eden C. Biology and pathology of urinary tract infections. *Journal of Clinical Pathology*,1981, 34(7): 695–700.

EKLER

EK-1. SAĞLIKLI ÇOÇUKLARDA YAPILACAK OLAN "SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

SAĞLIKLI ÇOÇUKLARDA YAPILACAK OLAN
"SAĞLIKLI COCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Çocuklarda Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Hiperkalsiüri Sıklığının Araştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof.Dr. Celalatin Koşan
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör.Dr.Fatma Bilmiş
Destekleyici (varsa): Yok

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr. Fatma Bilmiş sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın hiperkalsiüri ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Prof.Dr. Celalettin Koşan istenen şey çocuğunuzun tedavisi için alınacak kandan kan elektrolitleri çalışmak ve idrarda kalsiyum /kretain oranına bakmak .

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz **çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında hiperkalsiüri sıklığının** artıp artmadığı eğer artmış ise daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza yaşı nedeniyle bilgi veremeyeceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alamayacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.
Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Arş.Gör.Dr. Fatma Bilmiş
Adres:
Tel:
İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Sağlıklı çocuk ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	1/1

EK-2. TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN ARAŞTIRMALAR İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN ARAŞTIRMALAR İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **Çocuklarda Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Hiperkalsiüri Sıklığının Araştırılması**
Sorumlu Araştırıcının Adı:Prof.Dr.Celalatin KOŞAN
Diğer Araştırıcıların Adı:Arş.Gör.Dr.Fatma Bilmiş
Destekleyici (varsa):Yok

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "**Çocuklarda Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Hiperkalsiüri Sıklığının Araştırılması** " isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni tekralayan idrar yolu enfeksiyonu olması . Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Bu araştırmada **Çocuklarda Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Hiperkalsiüri Sıklığının Araştırılması** amaçlanmıştır.
Çalışmaya hasta ve kontrol grubu olmak üzere toplam 80 çocuk katılacaktır.
Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?
1)Çalışmanın numune alımı sırasında(idrar örneği) yaşanabilecek riskler dışında herhangi bir riski bulunmamaktadır.
2)Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?
Bu çalışma sayesinde çıkabilecek sonuçlarla bu hastalığın tanısı ve tedavisine katkıda bulunulacaktır.
Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

EK-3. TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPERKALSİÜRİ TARAMASI

AD-SOYADI:
NEFROLOJI PROTOKOL NO :
YAŞ:
CINSIYET:
TANI:
BAŞVURU ŞİKAYETİ :
EŞLİK EDEN HASTALIK :
AİLE HİKAYESİ :
KULLANDIĞI İLAÇ:
TAM İDRAR TETKİKİ
İDRAR U-CA/CR:
SERUM KALSİYUM :