

Çocukluk Çağında Üriner Sistem Taş Hastalığının Epidemiyolojisi ve Taş Oluşumunda İdrarda Glikozaminoglikanların Yeri

EPIDEMIOLOGY OF UROLITHIASIS IN CHILDHOOD AND EFFECT OF GLYCOSAMINOGLYCANS ON URINARY STONE FORMATION

Dr. Tuba CEMİL,^a Dr. Esra BASKIN,^b Dr. Pınar Işık AĞRAS,^b Dr. Derya ALDEMİR,^c
Dr. Suna TÜRKÖĞLU,^c Dr. Nimet CINDIK,^d Dr. Nurcan CENGİZ,^e Dr. Ümit SAATÇİ^e

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^cPediyatrik Nefroloji Ünitesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

^bPediyatrik Nefroloji Ünitesi, ^cBiyokimya AD, ^dÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) ülkemizde üriner sistemin sık görülen hastalıklarından biridir. Bu çalışmada sağlıklı okul çağı çocuklarında ÜSTH sıklığı ve ailede taş öyküsü, sosyoekonomik durum, iklim, eğitim gibi faktörlerin taş oluşumu üzerine etkileri ve makromoleküler inhibitörlerden biri olan glikozaminoglikan (GAG) ve diğer risk faktörlerinin ÜSTH'daki yeri ve değerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 6-17 arasında değişen 2591 sağlıklı okul çağı çocuğu araştırılmaya alındı. Otuz taşlı olguda ayrıntılı laboratuvar incelemeleri yapıldı. Kontrol grubu olarak ailede ve kendinde taş öyküsü olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 33 çocuk çalışmaya dahil edildi. İdrar ve kan örnekleri alınarak biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Ayrıca idrar kalsiyum(Ca)/kreatinin(Cr), ürik asit (ÜA)/ Cr, Glikozaminoglikan (GAG)/Cr değerleri ve modifiye prediktif risk indeksi (PRI) hesaplandı.

Bulgular: Sağlıklı okul çocuklarında ÜSTH sıklığı %1,3 olarak bulundu. Genel popülasyonda ailede taş öyküsü %35,2, taşlı grupta %87,0 olarak tespit edildi. Taşlı grupta anne-baba akrabalığı taşımayan gruptan anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,05). Taşlı grupta hiperkalsiüri ve hiperürükozüri sıklığı kontrolden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Gruplar arasında idrar GAG/Cr düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p>0,05). Modifiye PRI taşlı hastalarda anlamlı şekilde düşük bulundu.

Sonuç: Bu araştırma; ülkemizde ÜSTH sıklığının hala önemli bir sorun olduğunu ailede taş öyküsünün sık görülmesi nedeniyle de ÜSTH'da ailevi faktörlerin önemli bir yeri olduğunu göstermiştir. Üriner GAG düzeyi ile ÜSTH arasında direk bir ilişki olmadığı, ancak hiperkalsiüri, hiperürükozüriyi içine alan değerler ile idrar GAG düzeyi arasındaki dengeyi belirleyen modifiye PRI'nin önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma ile özellikle taş oluşumunu belirlemede GAG atılımının incelenmesinin tek başına yararlı olmadığı, üriner inhibitör ve kolaylaştırıcı faktörlerin bir arada bakılmasının gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı, epidemiyoloji, glikozaminoglikan, modifiye prediktif risk indeksi

Abstract

Objective: Urolithiasis is one of the most common urinary system disease in Turkey. In our study, we aimed to investigate frequency of urolithiasis and family history for urolithiasis, and effect of factors like socio-economical and maternal educational status, climate conditions and glycosaminoglycans (GAG) which are inhibitory macromolecules, on the development of urinary stone disease.

Material and Methods: Two thousand five hundred and ninety one healthy school children aged between 6-17 years were included in the study. Thirty children known to urinary stones underwent detailed laboratory investigations. Age and sex matched 33 healthy children with no family history of urolithiasis served as control group. Laboratory investigations included serum biochemical parameters and urinary calcium/creatinine, uric acid/creatinine, GAG/creatinine and modified predictive risk index for urolithiasis was calculated.

Results: Frequency of urolithiasis in healthy school children was found to be 1,3%. Family history for urolithiasis was positive in 35,2% and 87,0% of cases in whole group and in cases with urolithiasis, respectively. Frequency of consanguinity were significantly higher in cases with urolithiasis (p<0,05). Frequency of hypercalciuria and hyperuricosuria were significantly higher than control group. There was no statistically significant difference between the mean urinary GAG/Cr ratios of control and urolithiasis group (p>0,05). Modified PRI was found to be lower in patients with urinary stones (p<0,05).

Conclusion: This study showed that urolithiasis is still an important health problem in Turkey and familial factors play important role in its development. It has been demonstrated that there is not a direct relation between urinary GAG levels and urinary stone formation but modified PRI which includes hypercalciuria and hyperuricosuria together with urinary GAG levels is important. Results of our study revealed that urinary GAG levels should be evaluated together with other inhibitory and stimulatory factors of stone formation.

Key Words: Urolithiasis in childhood, epidemiology, glycosaminoglycan, modified predictive risk index

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:118-125

Geliş Tarihi/Received: 27.05.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Esra BASKIN
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Nefroloji Ünitesi,
6. Cadde no: 72/3, 06490, Bahçelievler, ANKARA
esrabaskin@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) ülkemizde üriner sistemin sık görülen hastalıklarından biri olup yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Batı ülkelerinde insidansı düşük olmasına rağmen, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde

hala yaygın bir problemdir. Okul çağı çocuklarında ÜSTH'nın prevalansı ülkemizde %0,8 olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarda, en fazla güney ve güneydoğu bölgelerinde rastlandığı görülmüştür.¹

Üriner sistemde taş oluşumu tek bir nedene bağlı olmayıp çok sayıda farklı faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Taş oluşumunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Üriner sistem taşlarının %80'inden fazlası kalsiyum içerir.² Normal idrar sıklıkla kalsiyum okzalat yönünden süpersatüre durumda olmasına rağmen pekçok kişide taş oluşmamaktadır. Bazı kişilerde taş oluşurken bazılarında neden taş oluşmadığı uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. İdrarda kalsiyum-okzalat-monohidrat kristallerinin büyümesini inhibe eden inhibitör maddelerin saptanmasından sonra çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. Başlıca iki tip inhibitör madde olduğuna inanılmaktadır. Bunlar magnezyum, sitrat ve pirofosfat gibi düşük moleküler ağırlıklı olanlar ve GAG, nefrokalsin, fibronektin, üropontin gibi büyük moleküler ağırlıklı olanlar şeklinde sınıflandırılabilir.²⁻⁵ GAG'lerden kondritin sülfat ve hyalüronik asitin, kalsiyum-okzalat presipitasyonunda etkili olduğunun gösterilmesi ile, GAG'lar taş oluşumunun potansiyel inhibitörleri olarak görülmeye başlanmıştır.^{2,4} Ancak bu inhibitör maddelerin taş patogenezindeki yeri halen tartışmalıdır. Bununla birlikte taş oluşturan kişilerin idrarında inhibitör maddelerin azlığı ya da yapısal ve fonksiyonel anormalliklerinin taş oluşumuna eğilim yarattığı düşünülmektedir.³⁻⁵

Genel olarak idrarın inhibitör etkisi; genetik, metabolik, edinsel ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bu etkenler arasındaki denge, idrardaki kristalizasyonu ve kristal oluşum hızının kinetiğini belirlemektedir. Bir çok çalışmada; idrar miktarı, idrar pH'sı, okzalat, polianyonlar, ürik asit ve kalsiyum atılımının önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.^{2,3}

Bu çalışmanın amaçları; ülkemizin farklı yörelerindeki okul çağı çocuklarında ÜSTH ve ailede taş öyküsü sıklığının araştırılması, sosyoekonomik durum, iklim, eğitim ve diğer risk faktörlerinin taş

oluşumu üzerine etkileri ve makromoleküler inhibitörlerden biri olan GAG'ların çocukluk çağı ÜSTH'daki yeri ve öneminin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmamız; 2002 yılı içerisinde tanımlayıcı, kesitsel ve anket yöntemli bir çalışma olarak planlandı. Çalışma üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan her çocuk için bilgilendirilmiş onay alındı. Farklı iklim koşulları, aile öyküsü ve sosyoekonomik durumun taş oluşumu üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla Ankara, Adana, Alanya'da seçilen ilk ve orta dereceli okullardaki sağlıklı çocuklar araştırıldı. Tüm okul öğrencilerine bir anket formu dağıtılarak kendinde üriner sistem taşı ve/veya ailede taş öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Bu aşamada 2591 olgu araştırmaya katıldı. Bölgelere göre okul çağı çocuklarında taş ve ailede taş öyküsü olma sıklığı araştırıldı.

Anket formu bilgilerine dayanarak, karın ağrısı, kanlı idrar, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü gibi taş hastalığı ile ilişkisi olabilecek semptomları olan 120 çocuk ultrasonografi ve/veya direk karın grafisi ile araştırıldı. Çalışmaya alınan çocuklarda metabolik nedene bağlı taş hastalığı, renal hastalık, diabetes mellitus, kollajen doku hastalığı, taş hastalığını etkileyecek ilaç kullanımı, proteinüri ve yakın tarihte geçirilmiş üriner sistem enfeksiyon öyküsü bulunmamaktaydı. Otuz dört çocukta üriner sistem taş hastalığı saptandı. Bunlardan ulaşılabilen 30 taşlı olguda ayrıntılı olarak laboratuvar incelemeleri yapıldı. Kontrol grubu olarak ailede ve kendinde taş öyküsü olmayan benzer yaş grubu ve cinsiyetteki 33 sağlıklı çocuk çalışma kapsamına alındı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemeler için venöz kan örnekleri alındı. İdrar incelemeleri için sabah ilk idrar örnekleri kullanıldı.

Çalışma kapsamına alınan çocuklarda tam kan sayımı, BUN (kan üre azotu), Cr, ürik asit, Ca, P (fosfor), ALP (alkalen fosfataz), PTH (parathormon), Na (sodyum), K (potasyum), Mg (magnezyum) düzeyleri çalışıldı. Tam idrar incelemesi, idrar kültürü, idrar GAG/Cr, idrar ÜA/Cr, idrar ozmolaritesi, idrar dansitesi, Ca/Cr ve 24

saatlik idrarda Ca düzeyi bakıldı. Yirmidört saatlik idrarda 4 mg/kg/gün'ün üzerinde Ca atılımının saptanması hiperkalsiüri olarak tanımlandı.^{6,7} Spot idrarda idrar ÜA/Cr (mg/mg) oranının 1,0'in üzerinde olması hiperürükozüri olarak kabul edildi.⁸

Bu çalışmada Mg ve sitrat çalışılmadığı için Nikkila'nın kullandığı;

Prediktif Risk İndeksi (PRI) = (log 100 x GAG x sitrat x Mg / Ca x ÜA) formülü modifiye edildi.⁹

Modifiye PRI = log 100 x GAG / ÜA x Ca olarak hesaplandı. Bu formül ile taş oluşumunu inhibe eden faktörlerden biri olarak bilinen idrar GAG/Cr ile taş oluşumunu kolaylaştıran idrar Ca/Cr ve ÜA/Cr değerleri arasında oranlama yapılarak gruplar karşılaştırıldı.

İdrar GAG analizi, metakromatik boya kullanımını prensibine dayanan spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirildi.^{10,11}

Çalışmada elde edilen parametreler SPSS for windows sürüm 11.0 kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U, t-student ve ki-kare testleri kullanıldı. Modifiye PRI'leri kullanılarak ROC analizi yapıldı. Bu analizde duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerler saptanarak modifiye PRI'nin taş oluşma riski üzerine olan etkisi incelendi. Değişkenler arasında korelasyonlar spearman analizi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma kullanıldı. P değerinin 0,05'den daha küçük olması istatistiksel önemlilik sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

İki bin beş yüz doksan bir okul çocuğundan elde edilen anket formlarının değerlendirilmesinde, tarama yapılan olguların yaş dağılımlarının 6-17 yaş arasında olduğu görüldü. Olguların 1291'i kız (%49,8), 1300'ü erkek (%50,2) idi. 2591 çocukta ÜSTH sıklığı % 1,3 (34 olguda) olarak bulundu. Ailede taş öyküsü ise %35,2 (913 olguda) olarak tespit edildi. Olguların 1568'i (%60,5) sıcak iklim olarak kabul ettiğimiz Adana ve Alanya'da, 1023'ü (%39,5) soğuk iklim olarak kabul ettiğimiz Ankara ilinde yaşamaktaydı. Ekonomik durumun 1674

(%64,6) olguda iyi, 917 olguda (%35,4) kötü düzeyde olduğu görüldü.

Taşlı 30 hasta ile kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de, laboratuvar verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. İki grubun yaş, ağırlık, vücut yüzey alanı ortalamaları ve cinsiyet dağılımları birbirine benzer özellikte olup, gruplar arasında fark tespit edilmedi (p> 0,05). Taşlı hastalarda E/K (erkek/kız) oranı 1,5 olarak hesaplandı.

İklim koşulları, annelerin eğitim düzeyleri ve ekonomik durumları gruplar arasında benzer özelliklere sahipti (p>0,05). Anne baba akrabalığı oranı taşlı grupta (10 olgu) kontrol grubuna göre (5 olgu) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 1). Hiperkalsiüri; taşlı olguların %33,3'ünde görülürken, kontrol grubunun %12,1'inde tespit edildi. Taşlı hastalarda hiperkalsiüri anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,021). Benzer şekilde hiperürükozüri olgu sayısı taşlı hastalarda (%39,1) kontrol grubundan (%3,4) anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi (p= 0,005). Taşlı grupta idrar Ca/Cr ve ÜA/Cr değerleri yüksek olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi (p<0,05).

Taşlı olguların 3'ünde her iki böbrekte (%10), 4'ünde sol böbrekte (%13,3), 16'sında sağ böbrekte (%53,3), 6'sında (%20) ureterde, 1'inde (%3,3) mesanede taş tespit edildi. Taşlı grupta sadece 4 olguda (%13,3) ailede taş öyküsü bulunmuyordu. Diğer olguların %39'unda birinci, %44,4'ünde ikinci, %3,3'ünde ise üçüncü derece akrabalarda taş öyküsü mevcuttu.

Ortalama idrar GAG/Cr düzeyleri taşlı grupta 5,50±2,72, kontrol grubunda ise 4,81±2,49 olarak

Tablo 1. Vakaların demografik özellikleri.

	Taşlı Hastalar (n=30)	%	Kontrol (n=33)	%	P Değeri
Yaş (ort±SD)	9,53±3,66		9,57±2,87		0,27
Cins (E/K)	18/12	(60/40)	17/16	(51,5/48,5)	0,78
Akrabalık	10*	(33)	5*	(15,1)	0,04
Sosyoekonomik Düzey					0,1
Kötü	24	(80)	31	(94)	
İyi	6	(20)	2	(6)	
Eğitim Düzeyi:					0,68
Eğitimsiz	-		1	(3,03)	
atr 1988;30:145-51.	5	(16,6)	10	(30,3)	
Ortaokul	3	(10)	5	(15,1)	
Lise	14	(46,6)	14	(42,4)	
Üniversite	6	(20)	3	(9,09)	

* İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar (p<0,05)

Tablo 2. Olguların gruplara göre laboratuvar özellikleri.

	Taşlı hastalar (n:30)	Kontrol (n:33)	P değeri
Ağırlık (kg)	28,13±13,62	35,11±16,51	0,42
Vücut yüz ölçümü (m ²)	0,97±0,31	1,13±0,36	0,70
İdrar Ca/Cr	0,17±0,10*	0,11±0,12*	0,03
İdrar GAG/Cr (mg/mmol Cr)	5,50±2,72	4,81±2,49	0,25
İdrar ÜA/Cr	0,98±0,70*	0,63±0,23*	0,01
İdrar ÜA/GAG (mg/mmol Cr)	0,26±0,22	0,18±0,11	0,21
Modifiye PRI	4,42±0,46*	4,76±0,63*	0,04
İdrar pH	6,08±0,75	5,87±0,63	0,52
İdrar ozmolalite (m Osmol/kg H ₂ O)	453±168	428±209	0,218
BUN (mg/dl)	13,80±3,31	13,20±3,06	0,48
Serum kreatinin (mg/dl)	0,63±0,18	0,67±0,12	0,28
Serum ürik asit (mg/dl)	3,54±1,02	3,59±0,63	0,42
Serum Fosfor (mg/dl)	5,16±1,14	5,30±0,49	0,46
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,86±0,57	9,95±0,46	0,84
IPTH (pg/ml)	35,59±18,17	35,05±26,66	0,53
Sodyum (meq/L)	137,87±3,37	139,00±2,75	0,45
Potasyum (meq/L)	4,17±0,47	4,07±0,30	0,64
Magnezyum(mg/dl)	1,90±0,29	2,02±0,42	0,62

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar (p<0,05)

bulundu. Her iki grubun GAG/Cr düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p>0,05) (Tablo 2). ÜA/GAG oranı her iki grupta benzer düzeylerdeydi (p>0,05). Grupların ortalama serum BUN, Cr, Ca, P, Na, K, PTH, Mg, idrar pH, ozmolalite değerleri arasında farklılık bulunamadı.

Taşlı grupta hiperkalsüürlü olguların idrar GAG/Cr düzeyleri (4,85±2,42) hiperkalsüüri olmayanlara göre (5,79±2,69) daha düşük bulunmakla beraber aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0,05). Taşlı grupta hiperürükozürlü olguların idrar GAG/Cr düzeyleri (4,52±2,15), hiperürükozürlü olmayanlardan (5,60±2,66) daha düşük tespit edildi. Ancak aralarındaki fark anlamlı değildi (p>0,05).

İdrar GAG/Cr düzeyleri; yaş, vücut yüzey ölçümü ve ağırlık ile anlamlı negatif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla r = -0,25 p=0,004, r = -0,34 p=0,007, r = -0,35 p=0,005). Gruplara ayrılarak incelendiğinde ise taşlı olgularda yaş ile idrar GAG/Cr düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon (r = -0,6, p =0,000) tespit edilmesine rağmen diğer grupta bu ilişki gösterilemedi (p>0,05) (Şekil 1).

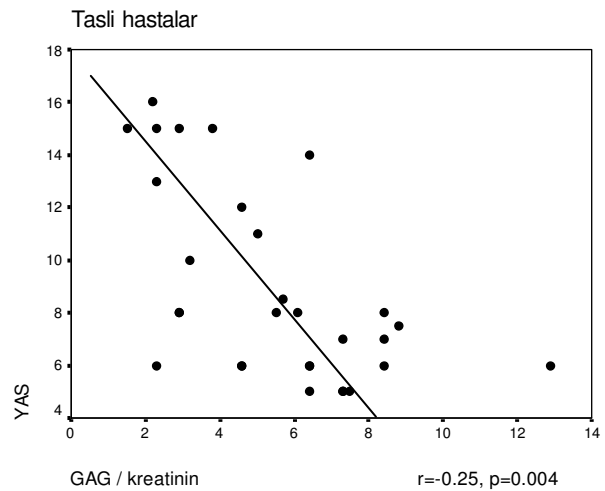
Ortalama modifiye PRI taşlı hastalarda (4,42±0,46), kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (4,76±0,63, p<0,05) (Tablo 2).

Modifiye PRI indeksleri saptandıktan sonra ROC analizi yapılarak klinik değerlendirme ve tedavi açısından taş oluşma riski Tablo 3'te sunuldu. ROC analizinde 5,4'ün üzerinde taşlı hasta saptanmadı. PRI 4,7'nin altındaki değerler taş oluşma yönünden risk faktörü olarak kabul edildi.

Tartışma

Üriner sistem taş hastalığı özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerin pediatrik üroloji problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. ÜSTH insidansı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermekte olup Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) hastaneye kabul edilen olgularda 1/1000-1/7000 arasında değişmektedir. Türkiye hala endemik ülkeler grubunda yer almaktadır. Akıncı ve ark.'ın 15 yaş üzerindeki hastalarda yaptığı bir çalışmada ÜSTH insidansı %2,2 olarak tespit edilmiştir.¹ Okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada Remzi ve ark. ÜSTH prevalansını %0,8 olarak bildirmişlerdir.¹² Bizim çalışmamızda ise 6-17 yaş grubu sağlıklı 2591 okul çocuğunu kapsayan ÜSTH taş sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Türkiyede halen çocukluk yaş grubunda ÜSTH'nin önemini koruduğunu göstermektedir.

Çocuklarda ÜSTH taşın, yeri ve tipi ne olursa olsun genel olarak erkeklerde daha sık görülmekte olup E/K oranı ülkeler arasında büyük farklılıklar



Şekil 1. Ortalama idrar GAG/Cr düzeyleri ile yaş korelasyonu.

Tablo 3. Taş oluşma riski.

PRI*	Duyarlılık	Özgünlük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	RR**
3.7	9.5	98.6	66.7	78.9	3.15
3.9	9.5	95.8	40	78.4	1.8
4.1	14.3	87.5	25	77.8	1.12
4.3	28.6	79.2	28.6	79.2	1.37
4.5	52.4	59.7	27.5	81.1	1.45
4.7	81	48.6	31.5	89.7	3.06
4.8	90.5	42.7	33.3	94.4	6.0
4.9	90.5	40.3	30.6	93.5	4.75
5.0	90.5	34.7	28.8	92.6	3.88

*Prediktif risk index (PRI)

**Relatif risk

PRI 4.7'nin altındaki değerler taş oluşma yönünden yüksek riske sahip bulundu.

göstermektedir.¹³ ABD'de yapılan farklı çalışmalarda E/K oranı; 1,3-2,1 arasında değişirken, Hindistan'da 9,25 gibi yüksek bir oran bildirilmektedir.^{2,14} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Saatçi E/K oranını 3, Remzi ve ark. 2,3, Öner ve ark. 1,6 olarak bildirmişlerdir.^{12,15,16} Bizim çalışmamızda da E/K oranı 1,5 olarak bulunmuştur.

Taş oluşumunda genetik faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Ersoy ve ark. Ege bölgesinde yaptıkları çalışmada sağlıklı okul çocuklarında ailede taş öyküsünü %9,58 oranında bulmuştur.¹⁷ Çalışmamızda okul çağı çocuklarında ailede taş hastalığı öyküsü %35,2 oranında iken, taşlı olgularda ailede taş öyküsü %87 gibi çok yüksek bir düzeyde bulunmuştur. ÜSTH olanlarda ailede taş öyküsünün endemik bölgelerde %50'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Noyan ve ark bu oranı %61 olarak bildirmiştir.²¹ Çalışmamızda taşlı olgularda akrabalık oranı yüksek bulunmuştur. Taşlı olgularımızda akrabalık oranı ve ailede taş öyküsünün belirgin olarak yüksek olması, bu olguların daha çok ailesel olduğunu destekler niteliktedir.

Hiperkalsiüri ve hiperürükozürinin herbirinin taş oluşumunda risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. İdiopatik hiperkalsiürinin ailevi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.^{17,20,21} İdiopatik hiperkalsiürlü çocukların %70'inden fazlasında ailede taş öyküsünün pozitif olduğu bildirilmektedir.^{20,22} Taşlı hastalarda hiperkalsiüri sıklığı %23-60, hiperürükozüri ise %24-40 oranında bildirilmiştir.^{6,21,23} Bizim taşlı olgularımızda

hiperkalsiüri %33, hiperürükozüri %39,1 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur.

GAG'lar en önemli makromoleküler inhibitörlerden biridir. Kondritin sülfat normal idrarda en fazla bulunan GAG grubudur.^{4,24} Taşlar ile GAG paternleri arasındaki uyumsuzluk GAG'ların taşın yapısına girmesinde bir seçicilik olduğunu düşündürmektedir. Heparan sülfat ve kondritin sülfat kristal yüzeyine bağlanmakta birbiri ile yarışır.²⁵⁻²⁷ Taş oluşumunda üriner GAG'ın konsantrasyonundan çok sülfatasyon derecesi önemlidir.²⁷⁻²⁹ Heparan sülfat daha fazla sülfatlanmış olduğu için kalsiyuma bağlanma affinitesi daha yüksektir.²⁵⁻²⁷ GAG alt gruplarının taş patogenezindeki rolleri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda kondritin sülfatın kalsiyum-okzalat kristalizasyonunu ve agregasyonunu inhibe ettiği belirtilirken, diğer bir grup çalışmada taş gelişimini artırıcı rolü olduğu ileri sürülmektedir.^{9,26,28-33}

Taşlı hastalarda GAG atılımı üzerine yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatüre bakıldığında bir çok araştırmada taşlı hastalarda idrar GAG düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{9,27-28,31,34-39} Bazı araştırmacılar ise taşlı hastalarda idrar GAG düzeyinin arttığını belirtmektedirler.⁴⁰⁻⁴³ Diğer bir grup çalışmada ise taşlı hastalarda idrar GAG atılımının sağlıklı kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir.^{27,29,30,41,44} İdrar GAG atılımındaki bu farklı sonuçlar; yapılan araştırmalardaki seçilen olgu gruplarının birbirinden çok değişik olmasından kaynaklanabileceği gibi, GAG ölçüm yöntemlerinde belli bir standardizasyon olmamasına da bağlı olabilir.^{40,45} Ayrıca GAG, ÜSTH oluşumunda rolü olan inhibitör faktörlerden sadece birisidir. Bu birbirinden farklı sonuçlar taş hastalığının gelişiminde tek bir risk faktörü olmadığını ve daha bir çok faktörün taş oluşumunda rol oynadığı görüşünü pekiştirmektedir. Bilindiği gibi farklı zamanlarda farklı şartlar altındaki kişilerde bu faktörlerin rölatif önemi ve etkileşimleri değişmektedir. Sonuç olarak bu etkenler arasındaki denge, idrardaki kristalizasyonu ve kristal oluşum hızının kinetiğini

belirlemektedir. İdrar GAG atılımını etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Üriner GAG atılımının kızlara oranla erkeklerde %20 daha fazla olduğu belirtilmektedir.^{26,37} Ayrıca gün içindeki ritmi değişkenlik göstermekte ve özellikle sabah idrarında daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^{26,37} Çocuklarda daha yüksek olan idrar GAG düzeyi yaşla birlikte azalmaktadır.³⁹ Bizde çalışmamızda özellikle taşlı grupta erkeklerde idrar GAG düzeyini kızlardan anlamlı şekilde yüksek bulduk. Bu sonuç literatür bilgilerini desteklemektedir.

Çalışmamızda, üriner GAG atılımını taşlı ve taşsız hastalarda farklı bulamadık. Ancak hiperkalsüürlü taşlı olgularda idrarla GAG atılımını hiperkalsüüri olmayanlardan daha düşük bulduk. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da taş oluşumunda GAG'ın, idrardaki Ca ile bağlanarak düzeyinin ve inhibitör etkisinin azaldığını düşündürmüştür. Nitekim benzer şekilde hiperürükozürlü olgularda da GAG düzeyinin hafif düşüklüğü bu görüşümüzü desteklemektedir. Ürik asitin idrarda GAG ile bağlanarak, GAG'ın kalsiyum-okzalat taşı oluşumundaki inhibitör etkisini azalttığı bildirilmiştir.⁴⁶

Son yıllarda taş oluşumundaki risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, taş oluşumunu kolaylaştıran ve inhibe eden faktörler arasındaki oranların hesaplanması önem kazanmıştır. Baggio ve ark. idiyopatik kalsiyum taşı olan 14 çocuk hastada taş oluşumunu kolaylaştıran ve inhibe eden faktörlerin idrarda atılımını incelemiş ve bu faktörlerin tek tek incelendiğinde kontrollere göre farklı olmamasına rağmen, okzalat/sitrat X GAG oranının taşlı hastalarda kontrollerden anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermiştir.⁴⁴ Batinic ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da idrarda Ca/Cr, okzalat/Cr, sitrat/Ca, Mg/Ca x okzalat ve okzalat/sitrat x GAG oranlarına bakılmış ve taşlı hastalarda en az 3 parametrede patoloji olduğu tespit edilmiştir.⁴⁷ Nikkila'nın erişkin hastalarda yaptığı ve üriner taş oluşumu ile ilgili PRI'nin hesaplanmasını içeren çalışması da benzer temele dayanmaktadır. Literatürde; inhibitör faktörlerin, kolaylaştırıcı faktörlere oranının logaritması ile elde edilen bu risk indeksinin özellikle tekrarlayan taşı olan hastalarda anlamlı derecede düşük

olduğu gösterilmiştir.⁹ Çalışmamızda da benzer şekilde ortalama modifiye PRI değerleri taşlı hastalarda belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle ÜSTH oluşumunda risk faktörlerinin her birinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine birbirine oranlarının değerlendirilmesinin daha yararlı olabileceği düşüncesine varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada PRI 5,4'ün üzerinde olan olgular arasında taşlı hasta tespit edilmedi. PRI 4,7'nin altındaki değerler taş oluşma yönünden risk faktörü olarak kabul edildi.

Araştırmamızda; ülkemizde ÜSTH'nın hala önemli bir sorun olduğu, ailede taş öyküsünün sık görüldüğü ve ÜSTH'da ailevi faktörlerin önemli bir yeri olduğu görülmüştür. Üriner GAG düzeyi ile ÜSTH arasında direk bir ilişki olmadığı, ancak hiperkalsüüri, hiperürükozüri ve modifiye PRI'nin önemli faktörler olduğu anlaşılmıştır. Özellikle PRI 4,7'nin altında olan hastalarda taş gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile taş oluşumunu belirlemede GAG atılımının incelemesinin tek başına yararlı olmadığı, üriner inhibitör ve kolaylaştırıcı faktörlerin bir arada bakılmasının gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akıncı M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: An updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991;20:200-3.
2. Blaji KC, Menon M. Urolithiasis, mechanism of stone formation. *Urol Clin North Am* 1997;24:1-11.
3. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001;358:651-6.
4. Kohri K, Garside J, Blacklock NJ. The effect of glycosaminoglycans on the crystallisation of calcium oxalate. *Br J Urology* 1989;63:584-90.
5. Pak CYC. Kidney stones. *Lancet* 1989;351:1797-801.
6. Kher KK. Urinary stone disease. In: Kehr KK, Makker SP, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. First Ed, Singapore: Mc Graw Hill 1992. p.699-723.
7. Thomas SE, Stapleton FB. Urolithiasis in Children. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. p.607-19.
8. Stapleton FB, Noe HN, Roy S, Jenkins G. Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 1982;136:675-8.

9. Nikkila TM. Urinary glycosaminoglycan excretion in normal and stone-forming subjects: significant disturbance in recurrent stone formers. *Urol Int* 1989;44:157-9.
10. Whitley CB, Ridnour MD, Draper KA, Dutton CM, Neglia JP. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin Chem* 1989;35:374-9.
11. De Jong JGN, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJHM. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1989;35:1472-7.
12. Remzi D, Çakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school age children. *J Urol* 1980;123:608.
13. Neyzi O. Üriner sistem taşları. Neyzi O, Ertuğrul T. Düzenleyenler. *Pediatrici*. 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 1990:1245-8.
14. Kapodia T, Vani SN. Urolithiasis in childhood. *Indian J Pediatr* 1991;58:671-4.
15. Saatçi Ü. Turkey: Stone disease and urinary tract infection. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. 3rd ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p.1441-6.
16. Öner A, Demircin G, İpekçioglu H, Bülbül M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997;31:453-8.
17. Ersoy B, Ertan P, Uyanık BS, Kasırga E, Ertılav N, Onağ A. Sağlıklı okul çocuklarında idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. *T Klin Pediatr* 2002;11:6-9.
18. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241-248.
19. Noyan A, Yaşar H, Bayazit AK, Anarat R, Bayazit Y, Anarat A. Urinary nephrocalcin excretion in children with urolithiasis. *Nephron Physiol* 2003;94:59-61.
20. Langman CB, Moore ES. Pediatric urolithiasis. In: Edelmann CM, ed. *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed, Boston: Little Brown and Company, 1992. p.2005-2013.
21. Santos M, Brouhard BH, Cunningham RJ. Renal stones disease in children. *Clin Pediatr* 1998;37:583-600.
22. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Familial idiyopatik hiperkalciüri. *Turk J Pediatr* 1988;30:145-51.
23. Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000;27:203-3.
24. Robertsan SP, Resnick MI. Urinary stone matrix and urinary macromolecules. In urolithiasis and Related Clinical Research, Ed. Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W, New York, London: Plenum Pres, 1985. p.911-8.
25. Jenkins AD. Calculus formation. In: Gillenwatder JY, Grayhack JT, Howards SS, Duekett JW, eds. *Adult and Pediatric Urology*. Second Ed, Missouri: Mosby-Year Book, 1996. p.461-95.
26. Hesse A, Wuzel H, Vahlensieck W. The excretion of glycosaminoglycans in the urine of calcium-oxalate stone patients and healthy persons. *Urol Int* 1986;41:81-7.
27. Harangi F, Györke Z, Melegh B. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy and stone-forming children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:555-8.
28. Ertürk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology* 2002;59:495-9.
29. Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins and stones formation: Adult themes and child's play. *Pediatr Nephrol* 1996;10:656-66.
30. Lama G, Carbone MG, Marrane N, Russo P, Spagnuolo G. Promoters and inhibitors of calcium urolithiasis in children. *Child Nephrol Urol* 1990;10:81-4.
31. Ebisuno S, Kohjimoto Y, Yoshida T, Ohkawa T. Effect of urinary macromolecules on aggregation of calcium oxalate in recurrent calcium stone formers and healthy. *Urol Res* 1993;21:265-8.
32. Ryall RL, Harnett R, Marshall VR. The effect of monosodium urate on the capacity of urine, chondroitin sulphate and heparin to inhibit calcium oxalate crystal growth and aggregation. *J Urol* 1986;135:174-7.
33. Mclean RJC, Downey J, Clapham L, Nickel JC. Influence of chondroitin sulphate, heparin sulphate, and citrate on proteus mirabilis-induced struvite crystallization in vitro. *J Urol* 1990;144:1267-71.
34. Gianotti M, Genestar C, Palou A, Pons A, Conte A, Grases F. Investigation of GAGS on 24-hour and 2-hour urines from calcium oxalate stone formers and healthy subjects. *Int Urol Nephrol* 1989;21:281-9.
35. Akçay T, Erbaş M, Konukoğlu D. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal individuals and patients with renal stones. *Med Sci Res* 1994;22:77-8.
36. Akçay T, Konukoğlu D, Dinçer Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. *Arch Dis Child* 1999;80:271-2.
37. Michelacci YM, Ghashan RQ, Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Int* 1986;36:1022-8.
38. Gambaro G, Cicerello E, Marzaro G, et al. A critical evaluation of the urinary inhibiting activity in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urol Int* 1986;41:418-21.
39. Ryall RL, Hibberd CM, Mazzachi BC, Marshall VR. Inhibitory activity of whole urine: A comparison of urines from stone formers and healthy subjects. *Clin Chim Acta* 1986;154:59-68.
40. Hesse A, Wuzel H, Vahlensieck W. Significance of glycosaminoglycans for the formation of calcium oxalate stones. *Am J Kidney Dis* 1991;17:414-9.
41. Hwang TIS, Preminger GM, Poindexter J, Pak CYC. Urinary glycosaminoglycans in normal subjects and patients with stones. *J Urol* 1988;139:995-7.

42. Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:435-7.
43. Abdel-Aziz AF, El-Waseef A, El-Fotouh MA. Biochemical relationship between urine composition and urinary stone formation in stone forming patients. *Int Urol Nephrol* 1996;28:457-64.
44. Baggio B, Gambaro G, Favaro S et al. Juvenile renal stone disease: a study of urinary promoting and inhibiting factors. *J. Urol* 1983;130:1133-5.
45. Nesse A, Garbossa G, Romero MC, Bogado CE, Zanchetta JR. Glycosaminoglycans in urolithiasis. *Nephron* 1992;62:36-9.
46. Conte A, Roca P, Genestar C, Grases F. Uric acid and its relationship with glycosaminoglycans in normal and stone-former subjects. *Nephron* 1989;52:162-5.
47. Batinic D, Milosevic D, Blau N, et al. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Inf Comput Sci* 2000;40:607-10.