

## ÇOCUK YAŞ GRUBU HASTALARDA TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER ENFEKSİYONLARDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE İKLİM ÖLÇÜTLERİ İLE İLİŞKİSİ

### THE CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES TO COMMUNITY-ACQUIRED URINARY INFECTIONS IN CHILDREN AND THE INTERRELATIONS WITH THE CLIMATIC CHANGES

Alaaddin PASHA\*, Ali AVCI\*\*, Hakan ERDEM\*, Selim KILIÇ\*\*\*, Lütfi TAHMAZ\*\*\*\*, Murat DAYANÇ\*\*\*\*\*

\* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA*

\*\* *Mevkii Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA*

\*\*\* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA*

\*\*\*\* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA*

#### ABSTRACT

**Introduction:** No connection is known to exist between the community-acquired pediatric urinary infections and the weather changes. The Aim of this study is to assess the interrelations between the climatic parameters and the urinary infections another aim of this study is to assess antibiotics resistant profile in our country.

**Materials and Methods:** Symptomatic 588 children residing in the community with urinary culture positivity exceeding 100.000 colony/ml were enrolled into the study. Monthly mean temperature (MMT), monthly mean maximum temperature (MMMT), monthly mean atmospheric pressure (MMA) and monthly mean humidity (MMH) were the climatic parameters involved in the study between April 1<sup>st</sup>, 2003 and April 30<sup>th</sup>, 2005.

**Results:** Moderate to good correlations between E. coli infections with either temperature or humidity values were found [MMT (r=0.47, p=0.019), MMMT (r=0.46, p=0.021), MMA (r=-0.48, p=0.014)]. The antibiotic resistance is so high, only third and fourth generation cephalosporins seem reasonable in the management of outpatient pediatric urinary infections in our region.

**Conclusion:** As the weather gets hot and less humid, E. coli is likely to cause community-acquired pediatric urinary infections in higher percentages.

**Key words:** Community-Acquired, Pediatric, Urinary infections, Climate

#### ÖZET

Toplum kökenli çocuk üriner enfeksiyonlar ile iklim ölçütleri arasındaki ilişki halen net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı çocuk yaş grubundaki hastalar ile iklim ölçütleri arasında var olabilecek korelasyonların saptanması ve değerlendirilmesidir. İkincil bir amacımız ise ülkemiz üriner sistem enfeksiyonlarındaki antibiyotik direncini araştırmaktır.

Üriner idrar kültüründe 100.000 koloni/ml üreme saptanan, semptomatik, toplum kökenli 588 çocuk hasta çalışmamıza alındı. İklim ölçütleri olarak, aylık ortalama sıcaklık (MMT), aylık ortalama maksimum sıcaklık (MMMT), aylık ortalama atmosferik basınç (MMA) ve aylık ortalama hava nemi (MMH) kayıt edilerek üriner enfeksiyon bulgularımız ile korele edildi.

Çalışmamızın istatistiksel verileri ışığında, üriner E.coli enfeksiyonları ile aylık ortalama sıcaklık ve aylık ortalama maksimum hava sıcaklığı ile pozitif korelasyon saptanırken, aylık ortalama hava nemi ile negatif korelasyon saptandı [MMT (r=0.47, p=0.019), MMMT (r=0.46, p=0.021), MMA (r=-0.48, p=0.014)], Hasta idrar antibiyogram incelemeleri sonucunda beklenenden çok daha yüksek oranda antibiyotik direnci saptandı, neredeyse yalnızca 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere karşı istenen düzeyde bir tedavi cevabı bulundu.

Hava sıcaklığı arttıkça toplum kaynaklı E coli üriner enfeksiyonlarında bir artış söz konusu iken, aylık ortalama hava nemi ile ters korelasyon saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Toplum kökenli, Çocuk, Üriner enfeksiyon, İklim

#### GİRİŞ

Her geçen gün daha da önem kazanan antibiyotiklere bakteriyel direnç gelişimi tüm dünyada

tartışılmaktadır. Dünya ekonomisi ve insan sağlığı üzerindeki en önemli sorunlardan biri olan ve gelecekte daha da önemli olacak olan bu konuda hasta-

Dergiyeye Geliş Tarihi: 24.01.2007

Yayına Kabul Tarihi: 08.04.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

## TEKRARLAYAN TAŞ HASTALIĞINDA BİYOKİMYASAL RİSK ETKENLERİ (Biochemical Risk Factors for Recurrent Urinary Stone Disease)

ne verileri ile ilgili araştırmalar oldukça çok iken toplum kaynaklı araştırmalar halen yeterli düzeyde değildir<sup>1</sup>. Çalışmamızın çocuk yaş grubunda, bu konudaki eksikliğe bir adım daha açıklık getireceğine inanmaktayız.

Toplum sağlık sorunlarını araştıran çalışmalar göstermiştir ki, birey sağlığı ile çevresel etkenlerin etkileşimleri toplum sağlığı açısından çok önemli hatta en belirleyici etkenlerdir. Üriner enfeksiyonlar çocuk yaş grubunda en önde gelen ateşli hastalık nedenleridir. Daha önce çocuk yaş grubu hastalarında, üriner enfeksiyonlar ile çevresel etkenlerden belki de en önemlisi iklim değişimleri arasında net bir korelasyon saptanamamıştır ya da halen uzlaşmış bir konu değildir. Çalışmamızda, ülkemiz toplum kaynaklı çocuk üriner sistem enfeksiyonlarında iklim ölçütleri ile bir korelasyon var mıdır konusu birincil olarak incelendi, ayrıca bu yaş grubunda yapılan antibiyotik seçimleri ve ülkemiz antibiyotik direnç haritası incelenmiştir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 25 ay süresince, 01.04.2003-31.04.2005 tarihleri arasında Sivas Kızılay Bölge Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran çocuk yaş grubu semptomatik üriner enfeksiyonu olan hastalar alındı.

Ardışık yapılan üriner kültürlerde ya da hasta başvuru tarihinden itibaren son 1 ay içerisinde yapılan idrar kültürü aynı ajan olmak kaydı ile pozitif ise bu hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza üriner idrar kültüründe 100.000 koloni/ml patojen ajan üreyen 12 yaş altı klinik üriner enfeksiyonu olan çocuk yaş grubundaki hastalar kayıt edildi.

Hasta yaşı, cinsiyeti, klinik belirtileri, idrar tahlil sonuçları ve idrar kültür sonuçları hasta bilgi formuna kaydedilerek semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar uygun şekilde standardize edildi<sup>2</sup>. İdrar kültürü ve üreyen ajanın tipinin belirlenmesi klasik yöntemler ile belirlendi. Ancak saptanan ajanın tipinden emin olmadığımız durumlarda *Becton Dickinson BBL Crystal Bacterial Differentiation System* (USA) kullanılarak kesin ajan saptandı. *Escherichia coli* ülkemizde en sık karşılaşılan toplum kaynaklı üriner enfeksiyon etkenidir ve rutin idrar kültürlerinde en sık üreyen bakteridir. *Pseudomonas aeruginosa* ise idrar kültüründe üreyen patojenitesi en yüksek bakteridir<sup>1</sup>. Mikrobiyolojik çalışmalarda hangi ajanlara yönelik rutin

inceleme yapılması gerektiği belirlenmiştir<sup>3</sup>. Biz de çalışmamızda daha önce belirlenmiş ve yayınlanmış olan şartlara uygun olarak patolojik ajanlara ait data toplanması ve değerlendirilmesi yaptık.

Antibiyogram amaçlı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık profili NCCL (*National Committee Clinical and Laboratory Standards for 2002*) referans değerleri ile standardize edildi<sup>4</sup>.

Aylık ortalama hava sıcaklığı (MMT, santigrad derece), aylık ortalama maksimum hava sıcaklığı (MMMT, santigrad derece), aylık ortalama atmosferik basınç (MMAP, milimetre cıva basıncı/santimetrekare) ve aylık ortalama hava nemi (MMH, % oranı) bölge meteoroloji istasyonlarından alınarak kaydedildi. Bölge meteoroloji istasyonlarında saatlik olarak hava sıcaklığı, atmosferik basınç ve nemi ölçülerek kayıt edildi ve günlük ortalamaları hesaplandı. Ayrıca gün içerisindeki en yüksek sıcaklık kayıt edilerek aylık ortalaması hesaplandı.

Çocuk üriner kültürlerde üreyen mikrobiyolojik ajanlar ile iklim ölçütleri arasında olabilecek istatistiksel ilişki korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildi ve p değerinin <0.05 olduğu korelasyon durumları çok anlamlı olarak değerlendirilirken, aynı zamanda korelasyon katsayı değerinin 0.00-0.25 değerleri arası zayıf ilişkili, 0.25-0.50 değerleri orta dereceli ilişkili, 0.50-0.75 değerleri iyi ilişkili, 0.75-1.00 arası değerleri ise incelenen ölçütler arası kuvvetli ilişkili olarak değerlendirildi<sup>5</sup>.

### BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 588, 12 yaş altı pediatrik yaş grubuna dahil, semptomatik üriner enfeksiyonu olan ve idrar kültüründe üreme saptanan hasta alındı. Bu hastalardan 379'u kız (medyan yaş ortalaması:7.6), 209'u erkekti (medyan yaş ortalaması:6.1).

Toplamda 594 idrar örneğinde üreme ile saptanan mikrobiyolojik ajanlar ise; 382 *E. coli*, 72 *Proteus spp.*, 53 *CNS spp.*, 32 *Enterobakter spp.*, 25 Enterokok, 13 *P. aeruginosa spp.*, 11 *Klebsiella spp.*, ancak bu 594 hastadan 4 *Staphylococcus aureus* ve 2 *Edwardsiella tarda* kültür sonucu sayıları düşük olduğu için analize dahil edilmedi sonuç olarak yukarıda sayılan 588 kültür sonuçlu hasta veri inceleme programına dahil edildi.

Bölge iklim parametreleri ve üropatogenik ajanların listesi tablo 1’de verilmiştir. Tablo 2’de ise her iki grup parametrelerin istatistiki analizleri verilmiştir. Ayrıca antibiyotik duyarlılıkları da tablo 3’te verilmiştir. Çalışma süresinde kayıt altına alınan iklimsel değerler bölge için olağandır ve çalışma müddetince sıra dışı bir iklim hareketi saptanmamıştır.

Yapılan veri analizi sonucu, toplum kaynaklı *E coli* şuşları ve iklimsel şartlar arasında, aylık ortalama hava sıcaklığı (MMT) ve aylık ortalama maksimum sıcaklık (MMMT) ile pozitif korelasyon saptandı (MMT için  $r = 0.47$ ,  $p = 0.019$  & MMMT için  $r = 0.46$ ,  $p = 0.021$ ), aylık ortalama hava nemi (MMH) ile negatif bir korelasyon saptanmıştır ( $r = -0.48$ ,  $p = 0.014$ ).

#### TARTIŞMA:

Semptomatik üriner enfeksiyon pediatrik yaş grubunda saptanan en yaygın toplum kaynaklı sağlık problemidir. Yapılan bir çalışmada, 7 yaş öncesi kız çocuklarının 8.4%’ü ve erkek çocuklarının ise 1.7%’si üriner enfeksiyonu geçirmekte ve bu hastalarda sırasıyla 39%, 13% oranında tedavi sonrası nüks saptanmaktadır (6).

Bilindiği üzere patojen bir organizmanın neden olabileceği akut enfeksiyon epidemisinde, iklimsel şartlar, patojene ait faktörler (özellikle patojenite potansiyeli) ve konak faktörleri en önemli rolü oynarlar ki tüm bu faktörlerin birleşimi sonucu aslında yıllık enfeksiyon epidemisi haritalarında hazırlanabilir (7). Ayrıca birçok enfektif ajanında iklim ile yakından etkileşimi bilinmektedir (8,9). Bu iklim değişikliklerinin üriner ajan patojenler ile ilgili olarak inkübasyon süresi kısalması, yayılım şeklinin daha etkin olması, çoğalma katsayısının artması ya da bu şartlarda tersi şartlarda azalmalar olabileceği bilinmektedir (9). Ancak halen yıllık üriner sistem enfeksiyonlarının azalması ya da artması ile ilgili olarak tam bir iklim etkilenim teorisi ortaya konamamıştır. Daha önce bu konu ile ilgili olarak sınırlı bir kaç *E coli* vaka serisi incelenmiştir örneğin son 11 yılı baz alan bir vaka serisinde *E coli* nedenli hemolitik üremik sendromun özellikle haziran-eylül aylarında arttığı gösterilmiştir (10), yani bu klinik tablonun hava sıcaklığı ile direkt pozitif korelasyonu saptanmıştır. Yine ajan patojen ve iklim koşulları arasında ki korelasyona örnek olarak Afrika’da yapılan toplum kökenli vaka

serisinde pediatrik yaş grubunda sıcak ile *Enteropatojenik E coli* nedenli diare epidemisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (11). Bir başka çalışmada, *E coli*’nin yılın kurak zamanlarında sebzelerde yapılan kültürlerde daha sık oranda kolonize olabildiğini göstermiştir (12). Yine benzer sonuçlar stafikoklar içinde bulunmuştur. Bir prospektif analiz ile yapılan çalışmada, *Stafilokokkus saprofitikus*’un iklim şartlarına bağlı olarak daha yüksek oranda patojen olabildiğini göstermiştir (13). Tüm bu verilerin ışığında diyebiliriz ki, üriner sistem enfeksiyonlarına da neden olan birçok patolojik ajan iklim koşulları ile etkileşerek daha patojen hale gelebilmektedir.

Çalışmamızda, 25 ay süresince ki bu süreçte alışılmadık bir iklim değişikliği olmamıştır, tüm bu etkilenimlere muhtemel en hassas hasta grubu olan pediatrik hasta yaş gurubunda üriner enfeksiyonlara neden olan patojenler ile iklim koşulları arasında saptanabilecek korelasyonlar incelendi. *E coli* nedenli üriner enfeksiyonu olan hastalarda, hava sıcaklığının üriner sistem enfeksiyonunu pozitif yönde etkileyen, hava neminin ise bu hastalarda negatif yönde enfeksiyon gelişimini etkileyen birer faktör oldukları saptandı. Bir başka izahla, eğer hava sıcaklığı yükselirse bu etkiye paralel olarak pediatrik yaş grubunda *E coli* nedenli üriner sistem enfeksiyonu gelişme şansı belirgin artacaktır. Aynı zamanda, çalışma sonucumuz olarak ortalama hava nemi ile *E coli* nedenli pediatrik üriner enfeksiyonlar arasında negatif korelasyon vardır. Ayrıca belirtmemiz de gerekir ki, bir meteoroloji kaidesi olarak hava sıcaklığı ile nem oranı arasında negatif korelasyon mevcuttur.

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlara neden olan ajanlardaki antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde çok ürkütücü sonuçlar mevcuttur. Ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin, sefaklor and trimetoprim-sulfametaksazol gibi bazı ajanlara neredeyse tamamıyla direnç gelişimi söz konusudur. Diğer yandan, sefepim, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin, amikasin halen tedavide kullanımı etkin antibiyotik ajanlar gibi görünmektedir. Pediatrik hasta yaş grubunda kinolonlar ile aminoglikozidlerin mevcut yan etkileri nedenli kullanımları ya çok sınırlıdır ya da kontrendikedir (15,16). Bu verilerin yanında 3. ve 4. kuşak sefalosporinlerin pediatrik hasta yaş

**TEKRARLAYAN TAŞ HASTALIĞINDA BİYOKİMYASAL RİSK ETKENLERİ**  
(Biochemical Risk Factors for Recurrent Urinary Stone Disease)

grubunda üriner sistem enfeksiyonlarının sağaltımında en önemli role sahip olduğu görülmektedir. Ancak ne yazık ki bilinçsiz ilaç kullanımı ve olağan şartlarda gelişen antibakteriyel direnç nedenli kısa süre sonra bu ajanlarda direnç gelişecektir. Tüm verilerimiz ışığında diyebiliriz ki, pediatrik hasta yaş grubunda saptanan üriner enfeksiyonlarda mutlaka idrar kültürü ve antibiyogram çalışması yapılmalıdır. Acaba verilerimiz ışığında hastaya planlanacak antibiyotik seçiminde iklim parametrelerinin etkisi var mıdır? Halen böylesine bir yargı için tarafımızca yeterli veri yoktur.

Halen üriner enfeksiyonlar ile iklim parametreleri arasında tedavi planlamalarını etkileyecek düzeyde net verilere sahip değiliz. Ancak enfeksiyon profiline etkisi olan 3 önemli etkeni sıralayalım; patojene ait özellikler, çevresel etkiler ve konak özellikleri (7). Çevresel nedenler arasında en önemli etkenlerden biride iklimsel etkiler olarak görülmektedir. Sıcaklık artışında *E coli* nedenli enfeksiyon artışlarını, sıcaklık arttıkça vücut sıvı kaybı artışı ve sıvı alımının azalması gibi önemli nedenlerle de izah edebiliriz.

Burada önemli bir vurguda, küresel ısınmanın sıkça gündeme geldiği bu günlerde iklimin ısınması ve *E coli* gibi epidemik salgınlar yapma potansiyeli olan patojenlerin patojenite yeteneğini arttırmasıdır. Sadece bu sonuç bile olması muhtemel bir sağlık felaketinin habercisi olabilir. Daha da ötesinde atmosferik basınç artışı normal flora sakinleri olan bakterilerin patojenite kazanmasına neden olabilmektedir, buna örnek çalışma verimiz olan kuagülaz negatif stafilkokları verebiliriz. Özellikle günümüz teknoloji olanakları göz önüne alındığında, değişen çevresel etkenler incelendiğinde bu veriler önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak diyebilirizki, çevresel etkenlere daha hassas olan pediatrik yaş grubu vaka serimizde bulduğumuz sonuçlar ile mutlaka üriner enfeksiyonlu pediatrik hastalarda idrar kültürü ve antibiyogram çalışması yapılmalıdır. Ayrıca değişen yaşam şartlarımızda gelecekte çevresel etkenlerin hayatımıza olan istenen yada istenmeyen etkilerini daha fazla sayıda vaka serisi ile irdelenmelidir.

**Tablo 1.** 24 saatlik idrar analizi sonuçları (ortalama±standart sapma)

	Genel Toplam		Erkekler		Kadınlar	
	Taş (n:118)	Kontrol (n:53)	Taş (n:76)	Kontrol (n:36)	Taş (n:42)	Kontrol (n:17)
Ürik asit (mg/gün)	574±264**	522±209	612±290**	514±219	497±183*	539±192
Kalsiyum (mg/gün)	192±97**	138±79	201±101**	133±73	174±89**	149±93
Oksalat (mg/gün)	37.4±17**	29.3±13.9	37±15.5*	29.8±14.4	38.1±20.1	28.4±13.1
Sitrat (mg/gün)	242±201*	291±199	236±187	218±159	255±231**	444±191
Sodyum (mEq/gün)	185±77**	166±78	190±83**	162±83	176±63**	173±68
Potasyum (mEq/gün)	43.1±15.7	39±16.4	43.7±17	34.8±16.1	42.1±12.9	47.7±13.8
Magnezyum (mg/gün)	91.9±38	87±43.8	96.9±39.4	88.5±47.4	81.7±33.3	84±36.1
Askorbat (mmol/gün)	0.28±0.38**	0.15±0.18	0.32±0.43**	0.15±0.19	0.24±0.24	0.17±0.14
Protein (mg/gün)	515±679**	178±269	562±772**	183±126	416±424**	222±447
pH	5.93±0.54	5.86±0.55	5.95±0.5	5.77±0.51	5.88±0.63	6.06±0.6

\*: p<0.05 ; \*\*: p<0.01

**Tablo 2.** Rutin biyokimyasal kan analizi sonuçları (ortalama±standart sapma)

	Genel Toplam		Erkekler		Kadınlar	
	Taş (n:118)	Kontrol (n:53)	Taş (n:76)	Kontrol (n:36)	Taş (n:42)	Kontrol (n:17)
Glisemi (mg/dl)	93.9±28.5**	81.2±10	89.3± 6.5*	81.2±10.1	103.3±43*	81.1±10.2
Üre (mg/dl)	30.4±13.1	30.9±7.6	31.6±14.8	31.4±7.1	27.8±8.1	29.7±8.6
Kreatinin (mg/dl)	0.94±0.42*	0.8±0.15	1.02±0.46**	0.84±0.14	0.77±0.26	0.71±0.15
Ürik asit (mg/dl)	5.66±1.08	5.68±1.27	5.81±1.02	5.8±1.24	5.35±1.15	5.44±1.34

<b>Sodyum (mEq/lt)</b>	138.8±2.8	138.4±2.8	139.4±2.8	138.6±2.7	137.7±2.7	137.8±3.1
<b>Potasyum (mEq/lt)</b>	4.19±0.4	4.19±0.46	4.20±0.43	4.19±0.5	4.18±0.32	4.19±0.36
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.41±0.53	9.67±0.42	9.46±0.55	9.71±0.42	9.32±0.49	9.6±0.44
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	3.42±0.58	3.74±0.6	3.52±0.6	3.76±0.63	3.22±0.48	3.7±0.55
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	2.07±0.2**	2.17±0.18	2.08±0.2**	2.2±0.19	2.05±0.19	2.11±0.16
<b>Kolesterol (mg/dl)</b>	188±34**	162±34	180±33**	155±36	204±33**	178±22
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	160±105**	108±68	164±118*	122±73	150±74**	79±45

\*: p<0.05 ; \*\*: p<0.01

**Tablo 3.** Metabolik defekt oranları (%)

	Genel Toplam		Erkekler		Kadınlar	
	Taş (n:118)	Kontrol (n:53)	Taş (n:76)	Kontrol (n:36)	Taş (n:42)	Kontrol (n:17)
<b>Hipositratüri</b>	77±42	62±49	76±42	77±42	77±42	29±47
<b>Hiperoksalüri</b>	33±47	23±42	32±47	22±42	33±48	24±44
<b>Hiperkalsüri</b>	42±49	25±43	46±50	22±42	33±48	29±47
<b>Hiperürükozüri</b>	33±47	13±34	39±49	11±32	19±39	18±39
<b>Hipernatriüri</b>	33±47	32±47	34±47	31±47	30±46	35±49

Olgular yirmi dört saatlik idrarlarındaki kalsiyum değerleri açısından karşılaştırıldığında, kalsiyumun tüm gruplardaki taş hastalarında belirgin olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Bir günde idrarla atılan kalsiyumun mg/gün cinsinden ortalama±standart sapma değerleri, taş hastaları ve sağlam olgular için sırasıyla 192±97 ve 138±79 olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel açıdan çok anlamlı (p<0.01) olarak değerlendirildi (Tablo 1).

İdrarla bir günde atılan oksalat değeri taş hastaları için 37.4±17 mg iken kontrol grubu için 29.3±13.9 mg olarak tespit edildi. Genel toplamda istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01) bulunan bu farkın, erkeklerde anlamlı (p<0.05) olduğu saptandı (Tablo 1).

Her iki grubun 24 saatlik idrar sitrat değerleri genel olarak karşılaştırıldığında taş hastaları için ortalama±standart sapma değeri mg/gün cinsinden 242±201 iken aynı değer, kontrol grubunda 291±199 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bulunan bu farkın kadınlar arasında istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01) olduğu tespit edildi (Tablo 1).

24 saatlik idrardaki sodyum değerleri açısından karşılaştırıldığında, taş hastalarının ortalama ve standart sapma değerleri 185±77 mEq iken kontrol grubunda 166±78 mEq olarak bulundu ve bu farkın istatistik olarak çok anlamlı (p<0.01) ol-

duğu görüldü. Aradaki farkın tüm gruplarda mevcut olduğu saptandı (Tablo 1).

Her iki grup idrarla atılan günlük askorbik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında, taş hastalarının askorbik asit için ortalama±standart sapma değeri mmol/gün cinsinden 0.28±0.38, taşsız olgularda ise 0.15±0.18 olarak bulundu. İstatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01) bulunan bu farkın erkeklerde (0.32±0.43 ve 0.15±0.19) de taş hastaları lehine mevcut olduğu saptandı (Tablo 1).

Bir günde idrarla atılan protein değerleri ortalama±standart sapması taş hastalarında daha yüksekti. Değerler genel toplamda taş hastaları ve kontrol grubu için sırasıyla 515±679 mg/gün ve 178±269 mg/gün olarak tespit edildi. Taş hastaları lehine olan bu farkın istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01) olduğu saptandı (Tablo 1).

Olguların 24 saatlik idrar pH'ları ve bir günde idrarla atıkları potasyum ve magnezyum değerleri her iki grup için farklı bulunmadı (Tablo 1).

Olguların rutin biyokimyasal analiz sonuçları karşılaştırıldığında açlık kan şekerlerinin genel toplamda taş hastalarında daha yüksek olduğu tespit edildi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01) bulundu (Tablo 2).

Kan kreatinin değerlerinin mg/dl cinsinden ortalama±standart sapma sonuçları, taş hastaları için 0.94±0.42 iken taşsızlarda 0.8±0.15 olarak tes-

*TEKRARLAYAN TAŞ HASTALIĞINDA BİYOKİMYASAL RİSK ETKENLERİ  
(Biochemical Risk Factors for Recurrent Urinary Stone Disease)*

pit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) bulundu. Erkeklerde ise bu farkın çok anlamlı olduğu ( $p<0.01$ ) saptandı (Tablo 2).

Kan magnezyum değerleri taşlı hastalarda mg/dl cinsinden  $2.07\pm 0.2$  iken taşsızlarda  $2.17\pm 0.18$  olarak bulundu. Bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak çok anlamlı ( $p<0.01$ ) olduğu tespit edildi. Magnezyum değerleri tüm gruplardaki taş hastalarında taşsızlara göre daha düşük bulunurken, aradaki fark istatistiksel olarak erkeklerde çok anlamlı ( $p<0.01$ ) idi (Tablo 2).

Olguların serum kolesterol ve trigliserid değerleri taş hastalarında daha yüksek bulundu. Trigliserid değerleri genel toplamda ortalama±standart sapma sonuçları taş hastaları ve kontrol grubu için sırasıyla  $160\pm 105$  mg/dl ve  $108\pm 68$  mg/dl idi. Bu fark kadınlar ve genel toplamda istatistiksel olarak çok anlamlı ( $p<0.01$ ) idi. Kolesterol değerleri ise genel toplamda ortalama±standart sapma sonuçları taş hastaları için  $188\pm 34$  mg/dl iken kontrol grubu için  $162\pm 34$  mg/dl olarak bulundu. Bu farkın istatistiksel olarak çok anlamlı ( $p<0.01$ ) ve her iki cinstede mevcut olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Her iki gruptaki olguların açlık kan şekeri, kreatinin, kolesterol ve trigliserid değerleri dışındaki rutin biyokimyasal ve hemogram analiz sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda ise anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

24 saatlik idrar analizi sonuçlarına göre taş olgularında en sık görülen metabolik defekt %77 oranında hipositratüri olup bunu %42 oranında hiperkalsiüri, %33 oranında hiperoksalüri ve hiper-natriüri ve %32 oranında hiperürükozüri izledi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle erkeklerde hiperkalsiüri ve hiperürükozüri arasındaki farkların daha belirgin olduğu, kadın taş hastaları ve kontrol grubu arasındaki hipositratüri farkının sağlam olgularda idrar sitrat seviyesinin yüksek olması nedeniyle çok belirgin olduğu saptandı (Tablo 3).

Taş örneği veren toplam 42 olgunun taş analizi sonuçlarına göre kalsiyum, taşların %80'inde mevcut iken, tüm taşların %68'inde kalsiyum oksalat şeklinde bulundu. Tüm taşların %55'inin saf kalsiyum oksalat taşı olduğu tespit edildi. Taşların içeriğinde magnezyum amonyum fosfatın diğer bileşenlerle birlikte bulunma oranı %24, aynı bileşe-

nin saf halde bulunma oranı ise %13 idi. Ürik asit ise taşların %8'inin içeriğinde tespit edildi.

### **TARTIŞMA**

Üriner sistem taş hastalığı genç yaş hastalığı olup erkeklerde kadımlara göre 2-3 kat daha sıklıkla görülmektedir<sup>1,6</sup>. Biz de olgularımızın yaklaşık yarısının 20-40 yaş grubuna ait olduğunu bulduk. Bununla birlikte hastalığın ilk ortaya çıktığı yaşın çok daha erken olduğu bilinmektedir<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızda da olguların ilk tanılarının ortalama 15 yıl önce konulduğu görüldü.

Günlük idrarda kalsiyum oranının normalden daha fazla olmasının, taş oluşumu için iyi bilinen bir risk etkeni olduğu iyi bilinmektedir<sup>7,8</sup>. Bir çalışmada, 65 yaş altı 5221 taş hastasında 24 saatlik idrar kalsiyum oranı 213 mg/gün olarak bulunmuş<sup>9</sup>, sekizinci taş sempozyumunda 10 değişik ülke için bu değer 170-280 arasında olduğu belirtilmiştir<sup>10</sup>. Biz de çalışmamızda taş hastalarının 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesini kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Hiperkalsiüri sınır değerini 200 mg/gün olarak aldığımızda, taş olgularımızda %42, kontrol grubunda ise %25 oranında hiperkalsiüri saptadık. Çalışmamızda, hiperkalsiürinin 2. en sık görülen metabolik defekt olduğunu tespit ettik.

Üriner sistem taş oluşumunda ikinci önemli element olan oksalatın 24 saatlik idrardaki normal değeri genellikle 40 mg olarak benimsenmiş, emilim ve atılımındaki küçük artışların bile kalsiyum oksalat taşı oluşumu için risk etkeni olduğu belirtilmiştir. Ancak idrar oksalat seviyesi yüksek tüm olgularda taş oluşmaması, bu metabolik defektin, dehidratasyon, hipositratüri, hipomagnezüri ve protein malabsorbsiyonu gibi diğer etkenlerle birlikte etkili olduğunu düşündürmektedir<sup>7</sup>. Nitekim Danimarka'da yapılan bir çalışmada, taş hastaları ile kontrol grubu arasında oksalat seviyeleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır<sup>11</sup>. Ülkemizde ise çocuk taş hastalarında yapılan bir çalışmada, kalsiyum taşlı çocukların 24 saatlik idrarında kontrol grubundan daha fazla oksalat bulunduğu ve taş hastalarında hiperoksalüriye normallerden 3 kat daha fazla sıklıkla rastlandığı belirtilmiştir<sup>12</sup>.

Bir günde idrarla atılan oksalat değerinin üst sınırını 40 mg olarak aldığımızda taş hastalarımızın %33'ünün oksalat değerlerinin kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğunu saptadık.

Pürinlerin diyet ile fazla alınması veya endojen ürik asit yapımının artması sonucunda idrardaki monosodyum urat kristallerinin arttığı ve heterojen çekirdekleşme sürecinin hızlandığı bilinmektedir<sup>7</sup>. Değişik ülkelerdeki taş hastalarında 470 mg/gün ile 740 mg/gün arasında olduğu bildirilen günlük idrar ürik asit seviyesinin<sup>10</sup> üst sınırını 600 mg/gün olarak belirlediğimizde, taş hastalarımızın %32'sinde, sağlam olguların ise %13'ünde hiperürizmi saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Pak, üriner sistem taş hastalığı için risk etkenlerini belirlerken, idrar sodyum miktarının da diğer risk etkenleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda da 24 saatlik idrar sodyum seviyeleri taş hastaları ve sağlam olgular için sırasıyla 185 mEq ve 166 mEq olarak bulundu.

Üriner sistem taş hastalığının bilinen en önemli inhibitörü olan sitratın kalsiyum ile birleşerek, iyonize kalsiyum oranını düşürdüğü ve kristalizasyon sürecini yavaşlattığı, aynı zamanda monosodyum uratların seviyesini de düşürerek heterojen çekirdekleşmeyi engellediği bilinmektedir<sup>7</sup>. Metabolik asidoz, hipokalemi, açlık, glukoneogenez ve asit ağırlıklı diyet durumlarında düşük olarak bulunan 24 saatlik idrar sitrat seviyesi ortalaması batı ülkelerinde genellikle 400-500 mg/gün, Tayvan, Kore ve Hindistan gibi doğu ülkelerinde ise, ciddi hipositratri için sınır değer olarak kabul edilen 320 mg/gün değerinin altındadır<sup>10</sup>. Ülkemizdeki bir çalışmada da çocuk taş hastalarında 24 saatlik idrar sitrat seviyesi ortalama 261 mg olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kontrol grubundaki sağlam olgularda bu değer 491mg/gün olarak rapor edilmiştir<sup>12</sup>. Ülkemize ait bir diğer çalışmada ise, çocuklarda en sık rastlanan metabolik risk etkenleri hipositratri ve hipomagnezürü olarak bulunmuş, hiperkalsiüri ise yine hipositratriyle birlikte yetişkinlerde önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>13</sup>.

Japonya'da yapılan bir çalışmada taş hastalığı olmayan çocuk ve erişkinlerde 24 saatlik idrar sitrat miktarları çocuklar lehine belirgin olarak farklı bulunmuş ve bu farkın, taş hastalığının çocuk yaş grubunda daha az görülme nedeni olabileceği belirtilmiştir<sup>14</sup>.

Biz de çalışmamızda taş hastalarının 24 saatlik idrar sitrat değerini, doğu ülkeleri ortalamasına

yakın bir değer olan 242 mg/gün olarak tespit ettik. Ancak ilginç olan sağlam olgularımızda da 24 saatlik idrar sitrat miktarı ortalamasının ciddi hipositratri seviyesinin altında olması idi (291 mg/gün). Günlük idrar sitrat seviyesini 320 mg olarak belirlediğimizde, hipositratriinin taş hastalarında %77 ile en sık görülen metabolik defekt olduğunu saptadık.

Yayınlarında askorbik asit ve taş oluşumu ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur<sup>15,16</sup>. Birçok araştırmacı idrardaki oksalatın alkali şartlarda askorbik asidin çözülmesine bağlı olduğunu kabul etmektedir<sup>17</sup>. Nitekim bizim çalışmamızda da taş hastalarının 24 saatlik idrar askorbik asit seviyeleri, özellikle erkeklerde daha belirgin olmak üzere kontrol grubundan daha yüksekti. Askorbik asit ve oksalat değerlerini karşılaştırdığımızda aralarında doğru oranda anlamlı bir ilişki saptandı.

Günlük idrarda 200 mg'a kadar proteinürinin normal olarak kabul edildiği ve yüksek ateş, aşırı soğuğa maruz kalma, ağır egzersiz ve hatta ağır emosyonel stres sonrası ise hafif proteinürinin görülebildiği bilinmektedir<sup>18</sup>. Bizim çalışmamızda da taş hastalarının 24 saatlik idrar protein miktarları kontrol grubundakilerden belirgin olarak fazla bulundu. Bunun nedeninin taşın neden olduğu böbrek işlev kaybı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Taş hastalarının sabah açlık kan şekerlerinin, taşsızlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasının, taş hastalarının yaş ortalamasının kontrol grubundaki olgulardan daha yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak, her iki gruptan yaş ortalamaları eşit gruplar alındığında aradaki farkın sabit olduğu tespit edildi.

Üriner sistem taş hastalarının serum kreatinin seviyeleri de kontrol grubundakilerden belirgin olarak daha fazla idi. Kreatinin seviyeleri arasındaki farkın uzun yıllar taş hastalığına maruz kalmış olgulardaki bozulan böbrek işlevleri nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Taş hastalarının kolesterol ve trigliserid değerleri, kontrol grubundakilerden belirgin olarak daha yüksek idi. Bu fark özellikle erkeklerde çok daha belirgindi. Taş hastaları ve kontrol grubu arasındaki yaş ve vücut kütle indeksi ortalamaları arasındaki fark düzeltildikten sonra yapılan analizlerde kolesterol ve trigliserid değerleri arasındaki farkın sabit kaldığı görüldü. Böylece iki grup arasın-

## TEKRARLAYAN TAŞ HASTALIĞINDA BİYOKİMYASAL RİSK ETKENLERİ (Biochemical Risk Factors for Recurrent Urinary Stone Disease)

daki kolesterol ve trigliserid değerleri arasındaki farkın yaş ve kilo ile ilgisinin olmadığı, olguların yağ metabolizması ve beslenme alışkanlıklarının sonucunda oluşabileceği düşünüldü.

ABD’de geniş bir seride yapılan üriner sistem taş analizlerinde kalsiyum oksalat %84, ürik asit %5, kalsiyum ve ürik asit %7, kalsiyum fosfat %4 oranında bulunmuş, strüvit taşlarına ise %1’den daha az oranda rastlandığı belirtilmiştir<sup>9</sup>. Japonya’da ise bir çalışmada, tüm taşların %75’inin kalsiyum oksalat ve fosfat, %16’sının magnezyum amonyum fosfat ve %2’sinin ürik asit içerdiği belirtilmiştir<sup>6</sup>. Çalışmamızda taş analizi yapılan 42 olgunun sonuçlarına göre kalsiyumun, taşların %80’inin içeriğinde bulunduğu ve taşların %55’inin saf kalsiyum oksalat taşı olduğu görüldü. Strüvit taşlarının bileşeni olan magnezyum amonyum fosfat, taşların %24’ünde diğer elementlerle karışım halinde, %13’ünde ise saf halde bulundu. Ürik asit ise tüm taşların sadece %8’inde bileşim halinde mevcuttu.

Uluslararası sekizinci taş sempozyumunda belirtildiğine göre, katılan tüm ülkelerde kalsiyum oksalat, taşların %60’ından fazlasında mevcutken, tüm taşların ancak %10’undan azı strüvit taşıdır. Ürik asit taşları ise yalnızca Kore, Tayvan ve Suudi Arabistan’da %15’in üzerinde olup diğer ülkelerde bu oranın altındadır<sup>10</sup>.

Bizim çalışmamız da taşların kompozisyonları açısından Japonya’da yapılan çalışma ile benzerlik göstermektedir. Kalsiyum, %80 taşın temel bileşeni olarak saptanırken, magnezyum amonyum fosfatın tüm taşların bileşiminde %24 oranında bulunduğu görüldü. Kalsiyum her ne kadar taşların ana komponenti olsa da, magnezyum amonyum fosfat içeren strüvit taşları %24 gibi azımsanmayacak bir oranda bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada da pediyatrik yaş grubundaki taş hastalarının %62’sinde enfeksiyon saptanması üriner sistem taş hastalığı oluşumunda, enfeksiyonun hala önemli bir risk etkeni olduğunu göstermektedir<sup>19</sup>.

### SONUÇ

Üriner sistem taş hastalığında hangi olgulara metabolik araştırma yapılmalı sorusuna cevapta riskli olguların benzer davranış, yaşam biçimi ve ortak laboratuvar bulgularının belirlenmesi son derece önem taşımaktadır. Metabolik çalışmada za-

man alıcı sorgulamaların ve pahalı tetkiklerin sadece tekrarlama riski olan olgulara yapılabilmesi ancak bu şekilde mümkün olabilecektir.

Taş hastalığında metabolik değerlendirmenin önündeki en büyük engel, işlemin maliyeti ve 24 saatlik idrar toplama zorluğu gibi gözükmetedir. Bu amaçla yirmi dört saatlik idrara karşı yöntemler araştırılmış, bir çalışmada 3 adet sabah verilen ilk idrarın, 24 saatlik idrar örneğinin yerini alabileceği iddia edilmiştir<sup>20</sup>. Ancak spot idrarın, kişinin günlük metabolik durumunu yansıtmaktan uzak olduğunu tahmin etmek zor değildir. Bu nedenle olgulardan 24 saatlik idrar örneği toplamak gerekli olsa da bu numunelerde birçok ölçütün bakılması oldukça zahmetli, zaman alıcı ve pahalıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, taş hastalığına sahip, erkek olgulardan rutin biyokimyasal analizlerinde yüksek açlık serum glisemi, kolesterol, trigliserid ve kreatinin değerlerine sahip ve idrarlarında proteinürisi olanlar, hastalığın tekrarlaması açısından riskli olarak değerlendirilmeli ve 24 saatlik idrarda en sık görülen ve aynı zamanda basit ve ucuz olarak tespit edilebilen hipositatüri, hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hiperürükozüri açısından araştırılmalıdır. Ancak bu şekilde ayrıntılı, zaman alıcı ve pahalı araştırma ve tetkiklerin uygulanmasına gerek olmayabilecektir.

### KAYNAKLAR

- 1- **Pearle MS, Lotan Y:** Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology and Pathogenesis. Campbell’s Urology, (eds) Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters., Ninth Edition Vol 2 Chapter 42, Philadelphia Pennsylvania, Saunders Company, 1363-1392, 2007.
- 2- **Menon M, Parulkar BG, Drach GW:** Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management. Campbell’s Urology, (eds) Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan Jr, E.D., Wein, A.J., Seventh Edition Vol III; Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 2661-2733, 1998.
- 3- **Uribarri J, Men S, Carrol JH:** The First Kidney Stone. Ann Intern Med.; 111: 1006-1009, 1989.
- 4- **Chalmers AH, Lark J:** Urinary Ascorbate Measurement by Rate Analysis in a Centrifugal Analyzer. Clin Chemistry; 31: 353-354, 1985.
- 5- **Holt C, Cowley DM, Chalmers AH:** Rapid Estimation of Urinary Citrate by Use of a Centrifugal Analyser. Clin Chemistry; 31: 779-780, 1985.
- 6- **Kohri K, Ishikawa Y, Katoh Y, Kataoka K, Iguchi M, Yachiku S, Kurita:** Epidemiology of Urolithiasis in the Elderly. Int Urol Nephrol; 23: 413-421, 1991.
- 7- **Stoller ML, Bolton DM:** Urinary Stone Disease. Smith’s General Urology, (eds) Tanagho, E.A., Mc Aninch, J.W., Fourteenth Edition, Connecticut, Appleton and Lange Company, 276-304, 1995.



- 8- **Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Huang JK:** The Efficacy of Potassium Citrate Based Medical Prophylaxis for Preventing Upper Urinary Tract Calculi: A Midterm Follow-up Study. *J Urol*; 161: 1453-1457, 1999.
- 9- **Donald LG, Stoller ML, Bruce JE, Leslie SW:** Geriatric Urolithiasis. *J Urol*; 158: 2221-2224, 1997.
- 10- **Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM:** Ethnic and Geographic Diversity of Stone Disease. *Urology*; 50: 504-507, 1997.
- 11- **Osther PJ:** Hyperoxaluria in Idiopathic Calcium Nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol*. 33: 368-371, 1999.
- 12- **Tekin A, Tekgöl S, Atsu N, Şahin A, Özen H, Bakka-  
oğlu M:** A Study of the Etiology of Idiopathic Calcium Urolithiasis in Children: Hypocitraturia is the Most Important Risk Factor. *J Urol*; 164: 162-165, 2000.
- 13- **Tefekli A, Esen T, Ziylan O, Erol B, Armağan A, An-  
der H, Akıncı M:** Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: Is there any difference? *Urol Int* 70: 273-7, 2003.
- 14- **Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, Yoshioka T,  
Koide T, Takahara S, Okuyama A:** Possible Causes for the Low Prevalance of Pediatric Urolithiasis. *Urology*; 53: 1229-1234, 1999.
- 15- **Urivetzky M, Kessarıs D, Smith AD:** Ascorbic Acid Overdosing: A Risk Factor for Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *J Urol* 147:1215-1219, 1992.
- 16- **Wandzilak TR, D'andre SD, Davis PA:** Effect of High Dose Vitamin C on Urinary Oxalate Levels. *J Urol* 151: 834, 1994.
- 17- **Assimos DG, Holmes RP:** Role of Diet in the Therapy of Urolithiasis. *Urol Clin North Am*. 27: 255-268, 2000.
- 18- **Öbek A:** Dahili Böbrek Hastalıkları: İç Hastalıkları. (eds) Obek, A: 3. Baskı, 487-553, 1989.
- 19- **Erbağcı A, Erbağcı AB, Yılmaz M:** Pediatric Urolithiasis: Evaluation of Risk Factors in 95 Children. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology*. 37: 129-133, 2003.
- 20- **Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH:** Spot Urine Samples for the Metabolic Evaluation of Urolithiasis Patients. *Eur Urol*. 32: 294-300, 1997.