



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

KAYSERİ İLİNDE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA İDRAR
OKSALAT ATILIMLARI İÇİN NORMAL DEĞERLERİN
BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ÇELİK

KAYSERİ – 2014



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

**KAYSERİ İLİNDE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA İDRAR
OKSALAT ATILIMLARI İÇİN NORMAL DEĞERLERİN
BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ÇELİK

Tez Danışmanları

Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU

Doç Dr. İsmail DURSUN

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TSU-12-3903 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve engin tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Peadiatri Ana bilim Dalında görev yapmakta olan tüm hocalarıma,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylasan ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında emek harcayan Tez Danışmanım Sayın Doçent Dr. İsmail Dursun ve Proföör Dr. M. Hakan Poyrazoğlu' na;

Eğitimim boyunca bilgisinden yararlandığım yan dal eğitimi alan değerli uzman doktorlara;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Tezimin istatistiklerinin hazırlanması aşamasında emeği geçen Sayın Doç Dr. Ahmet Öztürk Bey'e;

Tezimin verilerini elde etme aşamasında emeği geçen Atatürk Sağlık Yüksek Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümünden Sayın Doç. Dr. Habibe Şahin Hanımefendi'ye;

Ayrıca bana her zaman destek olan aileme;

Sonsuz tesekkürler...

İlknur ÇELİK,

Mart 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLOLAR ve ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. OKSALAT NEDİR.....	4
2.2.OKSALAT METABOLİZMASI.....	5
2.3. HİPEROKSALÜRİ.....	6
2.3.1. Primer Hiperoksalüri.....	8
2.3.2. Sekonder Hiperoksalüri.....	11
2.4. OKSALAT VE BÖBREK TAŞI.....	12
2.5. GIDA OKSALATI.....	16
2.5.1. Oksalat Analiz Yöntemleri.....	17
2.5.2. Pişirme Yöntemi	18
2.5.3. Biyolojik Çeşitlilik.....	18
2.5.4. Emilim ve Biyoyararlanım.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTISMA	36
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	69
TEZ ONAY SAYFASI.....	72

KISALTMALAR

AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
AGT	: Alanin glioksalat aminotransferaz
CaOx	: Kalsiyum oksalat
CFEX	: Klor/format exchanger
COM	: Kalsiyum oksalat monohidrat
GR/HPR	: Glioksalat redüktaz- hidroksipirüvat redüktaz
PH I	: Primer hiperoksalüri tip I
PH II	: Primer hiperoksalüri tip II
PH III	: Primer hiperoksalüri tip III
PH	: Primer hiperoksalüri
PRP	: Pridoksal fosfat
SAT-1	: Sülfat anyon transporter I
SLC26	: Solute Carrier 26

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1.	Yaşıa göre rastgele spot idrar oksalat/kreatinin değerleri	7
Tablo 2.	Matos V ve arkadaşlarının 1999 yılında sağlıklı çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada idrar oksalat/kreatinin oranları.....	8
Tablo 3.	Yaşıa göre normal Rastgele Spot idrar oksalat/kreatinin oranı ve oksalat atılımı	8
Tablo 4.	Yayınlardaki oksalat değerlerinin (mg/100gr) aralıkları ve hiperoksalüri bulunan hastalarda sınırlanan gıdalar	22
Tablo 5.	Çalışma grubunun cinsiyet ve gelir durumunun dağılımı	26
Tablo 6.	Yaş grupları ve cinsiyete göre idrar ortalama oksalat düzeyleri	27
Tablo 7.	Yaş grupları ve cinsiyete göre ortalama idrar oksalat/kreatinin oranları	28
Tablo 8.	Kayseri ili 6-15 yaş arası sağlıklı çocukların idrar oksalat persentil izelgesi	28
Tablo 9.	Kayseri ili 6-15 yaş arası sağlıklı çocuklar idrar oksalat/kreatinin oranı persentil izelgesi	29
Tablo 10.	Oksalat ve oksalat/kreatinin oranının bazı değişkenlerle ilişkisi	30
Tablo 11.	İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan vitaminlerle ilişkisi	31
Tablo 12.	İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan mineral ve elektrolitlerle ilişkisi.....	32
Tablo 13.	İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan karbonhidratların ilişkisi	33
Tablo 14.	İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan amino asid ve proteinlerin ilişkisi.....	34
Tablo 15.	İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan kolesterol, omega 3 ve 6 ile ilişkisi.....	35
Tablo 16.	Değişik yaş gruplarında idrar oksalat/kreatin oranları	38
Tablo 17.	Anlık idrar oksalat/kreatin oranlarının hesaplanmış ve her yaş dilimi ile ilişkili 95. persentil değerleri.....	39

Tablo 18.	İdrar oksalat/kreatinin oranları	40
Şekil 1.	Glisin ve glioksilik asit metabolizmasında yer alan yollar.....	5
Şekil 2.	Maksimum oksalat konsantrasyonu fizyolojik şartlarda çeşitli pH değerine sahip kalsiyum konsantrasyonlarının var olduğu bir ortamda CaOx kristallerinden çözünerek ortaya çıkabilir.	16

KAYSERİ İLİNDE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA İDRAR OKSALAT ATILIMLARI İÇİN NORMAL DEĞERLERİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Kayseri ilinde 6-15 yaş aralığındaki sağlıklı çocuklarda idrar oksalat atılımları için normal değerlerin, anlık idrarda oksalat/ kreatinin oranlarının hesaplanarak yaş grubu ve cinsiyete göre yüzdelik aralıklarının belirlenmesi ve beslenme alışkanlıkları ile oksalat atılımı arasındaki ilişkinin araştırılması

Materyal ve metod: Çalışma Kayseri ilinde yaşayan farklı gelir düzeyine sahip, 6-15 yaş arası 1200 sağlıklı çocuk ile yapıldı. Çalışmaya alınan sağlıklı çocukların bir günlük diyet ile aldıkları toplam kalori, enerji, su, karbonhidrat, yağ, protein, esansiyel amino asitler, esansiyel olmayan aminoasitler, mineraller, bitkisel proteinler ve vitaminler hesaplandı. Çocukların rastgele anlık idrar örnekleri toplanarak, idrar oksalat ve kreatinin değerleri ölçüldü. Oksalat spektrofotometrik olarak enzimatik yöntemle çalışıldı. Çalışmaya alınan sağlıklı çocukların anlık idrar oksalat/kreatinin oranı hesaplandı. Çalışma grubu 6-10 yıl ve 11-15 yıl olarak iki yaş grubuna ayrıldı

Bulgular:. Değerlendirmeye alınan 1072 çocuğun 494'ü kız, 578'i erkekti. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) . Buna karşın gelir dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tüm çalışma grubunda idrar ortalama oksalat düzeyleri ve idrar oksalat/kreatinin oranları açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). 6-10 yaş grubu ile 11-15 yaş grubu arasında ne idrar ortalama oksalat düzeyleri ne de idrar oksalat/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Çalışma gruplarından 6-10 yaş ve 11-15 yaş gruplarındaki kız cinsiyet için idrar ortalama oksalat düzeyleri sırasıyla (ortalama $\pm$ standart sapma) 12.39 ± 7.73 ve 13.04 ± 7.51 olarak belirlendi. 6-10 yaş ve 11-15 yaş gruplarındaki erkek cinsiyet için idrar ortalama oksalat düzeyleri sırasıyla 12.76 ± 7.71 ve 12.66 ± 7.58 olarak belirlendi. Yine 6-10 yaş ve 11-15 yaş gruplarındaki kız cinsiyet için idrar oksalat/kreatinin oranının ortalaması sırasıyla 0.179 ± 0.115 ve 0.174 ± 0.112 olarak belirlendi. 6-10 yaş ve 11-15 yaş gruplarındaki erkek cinsiyet için idrar oksalat/kreatinin oranının ortalaması sırasıyla 0.191 ± 0.117 ve 0.176 ± 0.11 olarak

belirlendi. Diyetle alınan toplam enerji, yağ, karbonhidrat ve mineral miktarları ile idrar ortalama oksalat ve oksalat/keratinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirlendi. Ayrıca diyetle alınan retinol, folik asit, mangan, fosfor, kükürt, çinko, bakır, fenilalanin, tirozin, triptofan, valin, glutamik asit, prolin, serin, elzem olmayan amino asit, bitkisel protein, sakkaroz ve kolesterol miktarları ile idrar ortalama oksalat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. İdrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan vitamin D, mangan, flor, iyot ve omega -3 yağ asidi miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu.

Sonuç: Kayseri yöresi için 6-15 yaş sağlıklı çocuklarda idrar ortalama oksalat düzeyi ve anlık idrar oksalat/kreatin oranının yaş grupları için özel referans değerleri belirlendi. Diyet faktörlerinin oksalat atılımı üzerine olan etkisinin daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: idrar, oksalat, sağlıklı çocuk, persentil

DETERMINATION OF NORMAL VALUES FOR URINARY OXALATE EXCRETION IN HEALTHY CHILDREN IN KAYSERİ

ABSTRACT

Objective; The aim of this study is to determine the percentile ranges by age group and gender by calculating the normal values for the urinary oxalate excretion and the ratio of instant urinary oxalate/ creatinine of the healthy children of 6-15 years of age in Kayseri province and to investigate the relationship between their eating habits and oxalate excretion.

Material and method: The study was conducted on 1200 healthy children of 6-15 years of age, with different income levels living in Kayseri. The total calorie, energy, water, carbohydrates, fats, proteins, essential amino acids, nonessential amino acids, minerals, vegetable proteins and vitamins obtained from a daily diet of the healthy children within the scope of the study were calculated. By collecting the instant urine samples of the children randomly, urine oxalate and creatinine values were determined. The oxalate was determined spectrophotometrically by employing enzymatic method. The ratio of the instant urine oxalate/creatinine of the healthy children within the context of the study was calculated. The study group was divided into two age groups as 6-10 years of age and 11-15 years of age group.

Findings: After the study data were obtained, the children whose urinary oxalate level and urinary oxalate/creatinine ratio were below 3 % and above 97 % were excluded from the study so as to minimize the error rate arising from the measurements. 1072 children were taken into consideration within the scope of this study 494 of whom were girls and 578 of whom were boys. The difference in gender distribution between the groups was determined to be statistically significant ($p < 0.05$). However, no significant statistically difference in terms of income distribution between the groups was detected. No statistically significant difference was determined within the whole study groups in terms of the level of average urinary oxalate and the ratio of urinary oxalate/creatinine ($p > 0.05$). Also, no statistically significant difference was determined between the 6-10 years age group and 11-15 years age group both in terms of the level of average oxalate in the urine and the ratio between urinary oxalate and creatinine ($p > 0.05$). The level of average urinary oxalate of the girls within the 6-10 years age group and 11-15 years age

group (average $\pm$ standard deviation) was determined as 12.39 ± 7.73 and 13.04 ± 7.51 , respectively. The level of average urinary oxalate of boys within the 6-10 years age group and 11-15 years age group was determined as 12.76 ± 7.71 and 12.66 ± 7.58 , respectively. The average of the ratio between the urinary oxalate and creatinine for the girls within the 6-10 years age group and 11-15 years age group was determined as 0.179 ± 0.115 and 0.174 ± 0.112 respectively. The average of the ratio between the urinary oxalate and creatinine for the boys within the 6-10 years age group and 11-15 years age group was determined as 0.191 ± 0.117 and 0.176 ± 0.11 , respectively. A statistically significant positive correlation was found between the amount of total energy, fat, carbohydrate and mineral obtained from dietary regime and the average urinary oxalate and the ratio of oxalate/creatinine. Moreover, a statistically significant positive correlation was found between the amounts of retinol, folic acid, manganese, phosphorus, sulphur, zinc, copper, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, valine, glutamic acid, proline, serine, non-essential amino acids, vegetable protein, saccharine and cholesterol obtained from dietary regime and average urinary oxalate levels. Statistically significant positive correlation was determined between the urinary oxalate/creatinine ratio and the amounts of dietary vitamin D, manganese, fluorine, iodine and omega-3 fatty acid.

Result: The specific reference values of the average level of urinary oxalate and urinary oxalate/creatinine ratio for the healthy children of 6-15 years of age in Kayseri province were determined. It was concluded that more comprehensive further studies are needed so as to understand better the impact of dietary factors on oxalate excretion.

Key words: Urine, oxalate, healthy children, percentile.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürolitiazis ülkemizde üzerinde durulması gereken bir halk sağlığı problemidir. Yapılan çalışmalarda sıklığı % 1 kadardır (1). Çocuklarda taş nedenli böbrek yetersizliklerinin sıklığı % 2 dir. Eğer taş etiolojisinde primer hiperoksalüri varsa, bu hastaların yarısında hayatın ikinci ve üçüncü on yılında son dönem böbrek yetmezliği meydana gelmektedir (2). Taş oluşumu için taş oluşturan iyonların idrar yoğunlukları, idrar akım hızı, idrar pH'sı, kristalizasyonu baskılayan sitrat ve magnezyum gibi maddelerin eksiklikleri, gelişimsel anomaliler gibi birçok faktörün etkileşimi gereklidir (3). Çocuklarda nefrolitiazise sebep olan en yaygın metabolik bozukluklar hiperkalsiüri ve hiperoksalüridir (4). Bu maddelerin idrarla atılımlarının fazla olduğunu belirleme gereksinimi normal idrar atılımları için standart değerlerin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Çalışmaların birçoğunda ifade edildiği gibi idrar mineral içerikleri bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (5–8).

Bu değişkenlik bölgeler ve toplumlar arasındaki beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabilmektedir (6,8). Ülkemizde diyetle tahıl tüketiminin fazla, et tüketiminin yetersiz olmasına bağlı oluşan amonyum asit ürattan oluşan endemik taşların fazla olduğu ve beslenmenin etkili olduğu belirtilmektedir (9). İlave olarak mineral atılımları yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmektedir (6–8).

Böbrek taşları, taşı oluşturan maddelerin iyonik bileşenlerinin idrardaki miktarı belirli eşik değeri aştığında ortaya çıkmaktadır (7). İdrarda oksalat konsantrasyonundaki artış, taş oluşumuna aynı orandaki kalsiyum artışından daha fazla etkin olmaktadır (10). Kalsiyum oksalat taşları çocukluk dönemi üriner sistem taşlarının %70-80'ini oluşturmaktadır. Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda diyetel faktörler, genetik yapı

gibi değişik nedenler etkili olmaktadır. Son yıllara kadar diyetin oksalat taşları oluşumundaki rolünün önemsiz olduğu kabul edilmekte idi. Ancak oksalat desteği yapılan ve yapılmayan metabolik diyetlerin tüketimi sonucunda oksalat atımında farklılıklar olduğu ve emiliminin de farklı olabileceği belirtilmektedir. Fazla alıma göre, düşük miktarda alınan oksalatın emilimi fazla olmakta, yüksek miktarda oksalat ise kristalize veya kompleks oluşturarak emilememektedir (11). Bu nedenle çocukların günlük oksalat tüketimlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Oksalatın idrar konsantrasyonunda az bir artma litojenik etkinin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (12,13,14). Günlük idrarda oksalat atılımı 20–40 mg’dır. Daha önceki literatür bilgileri idrar ile atılan oksalatın büyük bir bölümünün endojen kaynaklı olup, çok az kısmının besinsel kaynaklı olduğunu söylese de son dönemde yapılan çalışmalarda besinler ile alınan oksalatın idrarla atılan oksalata katkısının daha fazla olduğu üzerinde yoğunlaşmaktadır (11,15,16). İdrarda oksalat atılımının eşik değeri aşması hiperoksalüri olarak ifade edilir. Hiperoksalüri primer enzim defektleri, emilimin artması veya aşırı alınması sonucu meydana gelmektedir (17). Ispanak, kuru baklagiller, kakao ve çay gibi maddelerin fazla alınması oksalat atılımını arttırabilmektedir (16).

İdrar oksalat atılımını 24 saatlik idrar ile kantitatif olarak belirlemek idealdir. Ancak 24 saatlik idrar toplanması pratikte kolay uygulanabilen bir yöntem değildir ve idrar kontrolü olmayan çocuklarda üriner kateterizasyon gerektirir. Bu nedenle anlık idrarda oksalat/kreatinin hesaplanarak semi-kantitatif olarak değerlendirme yapılması daha kolay ve ayaktan takip edilen hastalar için daha uygulanabilir, pratik bir yöntemdir. Bu ölçümler sonucu ortaya çıkan sonuçlar, daha önceki çalışmalardan elde edilen normal değerler ile karşılaştırılarak mineral atılımları değerlendirilmektedir. Klinik gözlemlerimizden elde edindiğimiz tecrübeler bölgemizdeki çocukların idrar oksalat atılımları önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlardan farklılık göstermektedir. Taş analizi kalsiyum oksalat ile uyumlu olan nefrolitiazisli olgularda bile oksalat atılımları literatüre göre normal olabilmektedir.

Kalsiyum atılımı sağlıklı çocuklarda ülkemizde çalışılmış olmasına rağmen sağlıklı çocuklarda idrarda oksalat atılımı ile ilgili veri yoktur. Eldeki veriler taşlı çocuk popülasyonundan elde edilen verilerdir. Çalışmamızda bölgemizde yaşayan 6-15 yaşları arasında, farklı gelir düzeyindeki çocuklarda anlık idrarda oksalat, kreatinin düzeylerinin ölçülerek yaş grubu ve cinsiyete göre yüzdelik aralıklarının belirlenmesi ve

beslenme alışkanlıklarının oksalat atılımı üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada ayrıca çocukların günlük Ca ve oksalat alımlarının yanı sıra tüketilen protein miktarı ve diyetel etmenlerden B₆ vitamin alım düzeyleri de hesaplanacaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OKSALAT NEDİR

Oksalat oksalik asit olarak da bilinir. Oksalik asit, bitki kökenli en tanınmış organik asitlerden birisidir. Kimyasal formülü $(\text{COOH})_2$ 'dir. Tabiatta; sodyum tuzu halinde kuzukulağı bitkisinde, kalsiyum tuzu olarak kuzgun(ravent) bitkisinde ve birçok başka bitkinin hücre özsuyunda bulunur. Birçok bitkisel kaynakta içerik olarak bu organik asit bulunur. Bunlar içinde kuzukulağı, domates ve ıspanağı saymak mümkündür. Ayrıca insan vücudu hücrelerinde de doğal olarak oluşur. Oksalik asit güçlü bir asittir. Suda, alkol ve eterde çözünür. Yüksek dozları ölümcüldür. Asit olması ortamdaki mevcut bir iyonla tuz oluşturmasını beraberinde getirir. Vücuda ya da biyolojik canlı sisteme girmiş oksalik asit bu iyonlarla tuz oluşturur (18).

İnsanlarda oksalik asit askorbik asit ve aminoasit (Glisin ve Serin) metabolizmasının son ürünüdür (19).

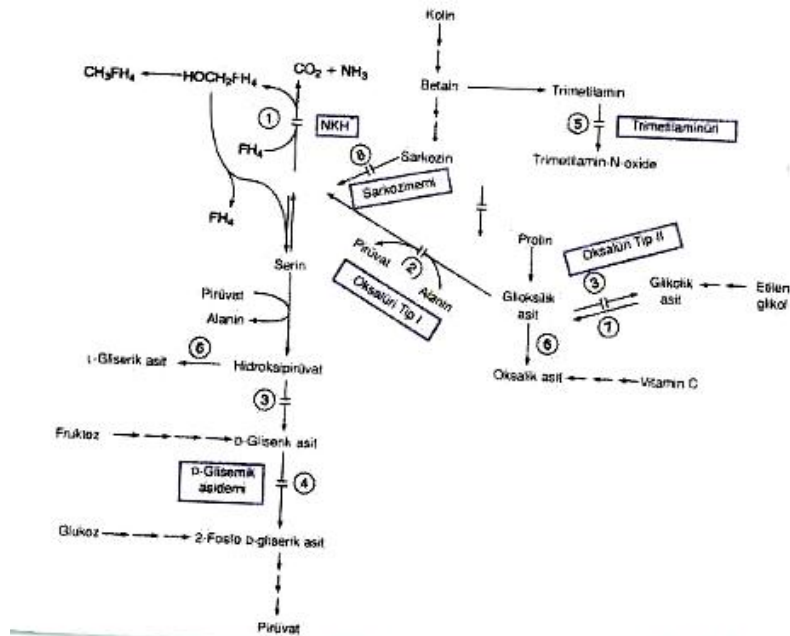
Normalde oksalik asit glioksilik asit ve daha az olarak da askorbik asidin oksidasyonu sonucu ortaya çıkar (18, 19). Glioksilik asit peroksizomlarda glikolik asit oksidasyonu sonucu oluşur. Glikolik asidin kaynağı belirsizdir. Glikolik asit (hidroksiasetik asit) alfa-hidroksi karboksilik asitler serisinin ilk üyesidir. Yani hem asit hem de alkol fonksiyonelliği olan en küçük organik moleküllerden biridir (19). Glikolik asit şeker kamışı, pancar, üzüm ve meyvelerde doğal iz bileşeni olarak bulunur. Ispanak ve ravent gibi oksalik asit içeren gıdalar bu bileşiğin temel gıda kaynaklarıdır. Oksalik asit insanlarda daha fazla metabolize olmaz ve oksalatlar şeklinde idrarla atılır. Oksalik asit sodyum ve potasyum iyonlarıyla suda çözülebilir tuzlar oluştururken, kalsiyum ile birleşerek suda erimeyen tuzlar meydana getirir. İdrarda oksalat yoğunluğunun artması

kalsiyum oksalat böbrek taşı oluşturma açısından idrar kalsiyum seviyesinin artmasından daha önemlidir (18,19). Kalsiyum oksalat suda nispeten çözünmez ve vücutta yoğunluğu artarsa dokularda (böbrekler ve eklemler) çöker (19).

2.2.OKSALAT METABOLİZMASI

Glisin başlıca serin ve treoninden sentezlenen esansiyel olmayan bir aminoasittir. Temel katabolik yolağında glisinin ilk karbonunun uzaklaştırılarak karbondioksite dönüştürülmesi için kompleks glisin uzaklaştırma enzimi gerekir. Mitokondriyal bir multienzim olan glisin uzaklaştırma enzimi 4 proteinden oluşur (20).

Glisin, serin aracılığı ile piruvat üzerinden metabolize olurken aynı zamanda hem glisin hem de serin için önemli olan yol glisin sentaz ile glisin-yarılma reaksiyonudur. Çift yönlü olan bu reaksiyon kofaktör olarak pridoksal fosfat (PRP) kullanılır ve CH₂ grubu tetrahidrofolata aktarılır. Glisinin girdiği diğer bir metabolik yol glioksalat üzerinden metabolize olmasıdır. Glioksalat oksidasyon ile oksalata dönüşür veya dekarboksilasyon ile formaldehid oluşturur. Ayrıca, askorbit asit metabolizması ile de oksalik asit sentezlenir. Glisin ve glioksilik asit metabolizmasında yer alan yollar Şekil 1'de gösterilmiştir (20).



Şekil 1. Glisin ve glioksilik asit metabolizmasında yer alan yollar. Enzimler: 1)Glisin temizleme enzimi, 2)Alanin;glioksalat aminotransferaz, 3)D-gliserik asit dehidrogenaz, 4)Gliserat kinaz, 5)Trimetalamin oksidaz, 6)Laktat dehidrogenaz, 7)Glioksilat oksidaz, 8)Sarkozin dehidrogenaz (20).

2.3. HİPEROKSALÜRİ

İnsanlarda oksalat, bilindik hiç bir faydası olmayan metabolik bir son üründür. Aslında, içindeki kalsiyum tuzunun düşük çözünürlüğünden ötürü karmaşık fizyolojik yaşam formlarının sağlığı açısından zararlı olabilmektedir. Kalsiyum oksalatın çözünürlük ürünü (CaOx) kolayca aşılır ve makroskopik topaklaşmalar (kümeleşmeler) halinde bir arada toplanabilen mikroskobik kristallerin oluşumuna yol açar. Oksalat, bir kez oluştuğunda, önemli bir ölçüde sadece renal boşaltım yoluyla vücuttan atılabildiğinden, düşük CaOx çözünürlüğünün sonuçlarından sıklıkla zarar gören böbrek olmaktadır. Ağır koşullarda, böbrekteki CaOx tortusu tam bir organ yetmezliği sonucunu doğurabilmektedir. Üzerine yıllarca araştırma yapılmış olmasına rağmen, üriner oksalat kaynakları hala net olarak tanımlanabilmiş değildir. Dayandığı temeller, uygun şekilde ya ekzojen (yani besinsel/diyetsel) ya da endojen (yani metabolik) olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak, oksalatın endojen metabolik kaynaklarından pek çoğu bile orjinal olarak besinsel/diyetle alınan oksalat öncüllerinden türedikleri için dolaylı olarak besinseldir (21-27).

Üriner oksalatın orjin (köken) açısından ne kadarının besinsel ya da metabolik olduğu halen bir hipotez konusudur. Üriner oksalatın doğrudan besinsel orijini üzerine yapılan tahminler sadece besinsel bileşime değil, aynı zamanda gastrointestinal bütünlük, renal fonksiyon ve endojen sentez düzeyine bağlı olarak % 5 kadar az bir orandan % 50 kadar fazla bir oran arasında değişim göstermiştir. Besinsel oksalatın, özellikle kalsiyumla birleştiğinde çok da etkin bir şekilde absorbe olmadığı açıktır. Glisin ve hidroksiprolin gibi amino asitler ile karbonhidratlar ve glikolat gibi türevleri de dahil olmak üzere, geniş çapta metabolitler oksalatın öncülleri olarak işlev görebilirler (21-27). Ancak, öncülü ne olursa olsun, çoğu muhtemelen glioksilat metabolik yolağı üzerinden oksalata dönüşürler. Beslenmede tüketilen oksalatın büyük çoğunluğu bitki temelli gıda maddelerinden kaynaklanmaktadır. Ette yok denecek kadar az miktarda bulunmaktadır. Fotosentezin bir ürünü olan glikolat gibi besinsel oksalat öncüllerinden bazıları da temel olarak bitkilerde bulunur. Oysaki kollajenin başlıca bileşeni olan hidroksiprolin gibi diğerleri ise, neredeyse bilhassa hayvanlarda bulunur. Yüksek oksalat içeriği ve bunun en azından bazı gıda maddelerinde bulunan metabolik öncülleri ile birlikte CaOx'un düşük çözünürlüğünden ötürü, CaOx'un çözünürlük ürününün sıklıkla aşılması şaşırtıcı

değildir. Dolayısıyla, CaOx böbrek taşlarının yaygın olması da eşit derecede olağandır (21).

“İdiyopatik” CaOx böbrek taşı hastalığının sebepleri çoğunlukla bilinmemesine rağmen, kalsiyum (hiperkalsiüri) ve oksalatın (hiperoksalüri) yüksek üriner atılımı, iyi bilinen risk faktörleridir. Sebepler ne olursa olsun bunların tabiatı gereği hem çevresel hem de genetik bileşenlerle birlikte multifaktöriyel (çok bileşenli) olmaları muhtemeldir. Nadir vakalarda hiperoksalüriyle ilişkili CaOx böbrek taşı hastalıkları açıkça monogenik (tek genli) kökenleri (orijinleri) oluşturmuştur. Bunlar primer hiperoksalürilerdir (21).

Hiperoksalüri primer ve sekonder olarak görülebilmektedir (28). Yirmi dört saatlik idrarda oksalat atılımının yüksek saptanması ile tanı konulmaktadır (29). Çocuklarda 24 saatlik idrar oksalatının 40 mg/1,73m²/gün, spot idrarda ise kreatinin ile oranının 4 yaş üzerinde 0,1 mg/mg, 4 yaş altında 0.15 mg/mg, 6 aydan küçük bebeklerde ise 0,3 mg/mg üzerinde olması hiperoksalüri olarak tanımlanmaktadır (30). Değişik literatür verilerinde kabul edilen normal rastgele anlık idrar oksalat/kreatinin oranları ve oksalat atılım değerleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo1,Tablo,2,Tablo,3) .

Tablo 1. Yaşa göre rastgele spot idrar oksalat/kreatinin değerleri (152,154,157,204,205)

Yaş (yıl)	Normal üst sınır mmol/mol
Bebekler < 6ay	0.37
>6ay -2 yıl	0.26
> 2-5 yıl	0.14
6-12 yıl	0.08
12-20 yıl	0.04

2 yaşından itibaren yetişkinlik boyunca 24 saatlik normal idrar oksalat atılımı sabit olarak < 0.45 mmol/ 1.73 m²/ 24 h dir (157) .

Tablo 2. Matos V ve arkadaşlarının 1999 yılında sağlıklı çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada idrar oksalat/kreatinin oranları (155).

Oksalat/Kreatinin(mg/mg)	
Yaş (yıl)	95. Persentil
0-0.5	<0.175
0.5-1	<0.139
1-2	<0.103
2-3	<0.08
3-5	<0.064
5-7	<0.056
7-17	<0.048

Tablo 3. Yaşa göre normal Rastgele Spot idrar oksalat/kreatinin oranı ve oksalat atılımı (206-211).

Yaş	Oksalat/kreatinin oranı(mmol/mol)
0-6 ay	60-360
7-24 ay	29-174
2-5 yıl	19-101
Adolesan	12-40
	< 50 mg/1.73 m /gün
Oksalat günlük atılımı (normal)	< 0.57 mg/kg/gün
	< 0.46 mmol/ 1.73 m /gün

2.3.1. Primer Hiperoksalüri

Primer hiperoksalüri (PH); idrardan artmış oksalat atılımı, tekrarlayan ürolitiazis, nefrokalsinozis ve çözünemeyen oksalatın vücutta birikimi ile karakterize, otozomal resessif kalıtım ile geçen nadir bir hastalıktır (31). Üç tipi vardır: Primer hiperoksalüri tip I (PH I) ve Primer hiperokzalüri tip II (PH II) doğuştan glioksalat metabolizması

bozukluğudur. Primer hiperoksalüri tip III (PH III) ise gastrointestinal hastalık olmaksızın hiperabsorbsiyon sonrası gelişir (31, 32).

Primer hiperoksalüri tip I en sık görülen ve daha ciddi seyreden primer hiperoksalüri formudur. Otozomal resesif geçer. Hastalık karaciğerde peroksizomal spesifik alanin glioksalat aminotransferaz (AGT) enziminin fonksiyonel bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Alanin glioksalat aminotransferaz (AGT)'yi şifreleyen gen 2q37.3 kromozomu üzerinde yer alır ve ~10 kb'i kapsayan 11 eksondan oluşur (33). Açık okuma çerçevesi, 392 amino asitten oluşan bir polipeptidi şifreler. Eksiklik idrarda glioksalat, glikolat ve oksalat birikimine yol açar. Pridoksin düzgün AGT aktivitesi için temel kofaktördür ve nadiren uzun süreli B6 vitamin eksikliği tip I PH'i taklit edebilir PHI'in prevelansı yaklaşık olarak $1.05/10^6$ / yıl, insidansı $0.12/10^6$ /yıldır (34-38). Primer hiperoksalüri (PH) sosyoekonomik düzeyin düşük olması ve ailede anne-baba akrabalığı ile yakından ilişkilidir (39). Primer hiperoksalüri tip I'in ana özelliği erken dönemde ilerleyici böbrek harabiyetinin oluşmasıdır. Hiperoksalüri tip II'de renal etkilenme hafiftir. PH I in nadir görülen alt grupları vardır. Küçük bebekler arasında erken dönem böbrek yetmezliği ve sistemik oksalozise neden olan formuna "infantil oksalozis" denir. Burada genellikle nefrolitiazis yoktur. Infantil oksalozis, muhtemelen daha çok yüksek serum oksalat düzeyi ve bunun böbrekler dahil diğer organlar üzerindeki sonuçları ile ilgilidir (40,41).

Primer Hiperoksalüri Tip II ya da L-gliserik asidüri bu hastalığın nadir görülen bir tipidir. Tip II primer hiperoksalüride, karaciğerde D-gliserat dehidrojenaz enzim aktivitesindeki eksiklik, glioksilatın oksalata dönüşümüne yol açar. Tip II PH, glioksalat redüktaz- hidroksipirüvat redüktaz enzim (GR/HPR) aktivitesinde bozukluğa yol açan gende mutasyonla oluşur. Glioksalat redüktaz- hidroksipirüvat redüktaz enzimlerini (GRHPR) şifreleyen gen, kromozom 9'un perisentromerik bölgesinde yer alır ve ~9 kb'e uzanan 9 eksondan ibarettir(42-44). GRHPR' nin açık okuma çerçevesi, 328 amino asitten oluşan bir polipeptidi şifreler. Artmış oksalat ve L-gliserik asit böbrek tarafından atılır. Tip II PH Tip I PH'ye oranla hafif bir formdur ama benign değildir. Son zamanlarda, hiperoksalüri ve DHDPSL geninde mutasyon olan 8 ailede, üçüncü bir form, tip III PH tanımlanmıştır (45). Tip III PH'de oluşan hiperoksalürinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Son alışmalar da Tip III PH bir atipik primer hiperoksalüri şekli olarak 4-hidroksi-2-oksooglutarat aldolaz mitokondriyal enzimini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır. Bu enzimi kodlayan DHAPSL geni kromozom 10 üzerinde yer almaktadır (45). PH1’de 100’den fazla, ancak PH2’de ise 20’den az mutasyon tespit edilmiştir (46). PH1’de mutasyonlardan bazılarının yaygın Pro 11 Leu polimorfizmi ile sinerji içerisinde etkileşme şeklinin yanı sıra, hem AGT hem de GR/HPR’e ait kristal yapılar, en azından mutasyonlardan bazılarının istenmeyen etkilerinin rasyonalizasyonuna imkan vererek özömlenmiştir. PH1’de geniş çeşitlilikte enzim fenotipleri bulunmuştur; ancak olasılıkla en görölmeye değeri olanı, Pro 11 Leu polimorfizmi ile Gly170Arg mutasyonunun bir bileşiminden kaynaklanan eşi görölmemiş peroksisom–mitokondri arası AGT yanlış hedeflemesi/mistargeting’dir. Katalitik olarak bu konumda aktif kalmasına rağmen, mitokondriyal AGT metabolik olarak etkisizdir (47).

Primer hiperoksalüride hastalığın başlama yaşı çok erkendir. Klinik sunum üç şekilde olur. Erken nefrokalsinozis ve hızlı gelişen böbrek yetmezliği ile ortaya çıkan nadir görölen infantil formu; yetişkinlerde taş pasajı şeklinde görölen geç başlangıçlı formu ve çocukluk ve adolesan döneminde tekrarlayan ürolitiazis ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile giden ve en sık görölen formudur. Başlangıç belirtileri; gelişme geriliği, idrar yolu enfeksiyonu, üremi, konvülsiyonlar, metabolik asidoz, anemi, kusma, makrohematüri, taş pasajı, dehidratasyon, poliüri ve ödemdir (48-50).

Klinikte oksalatın biriktiği dokulara göre belirtiler ortaya çıkar. Oksalozisde kalsiyum oksalat başlıca böbrek parenkimi, arterioller ve bütün organların msköler arterleri, retina, periferel sinirler (mononöritis multipleks), rete testis, myokardium (dilate kardiyomyopati, disritmiler, kalp bloğu ve kardiyak arrest), subkutan doku (ciltte ülserler), tiroid, sinovya (kristal artropatisi veya kristal tenosinovit), ekstremitelerin periferindeki büyük arterlerde (iskemi veya parmakların pulpasında iskemik lezyonlar), aktif kemik ve kemik iliğinde birikir (50,51,52).

Primer hiperoksalüride kemik tutulumu nadirdir. İskelet bozuklukları oksalat kristalinin kemik iliğinde birikmesi sonucunda gelişir. Kemik dokusunda sekonder inflamatuvar reaksiyonlara ve kemik rezorbsiyonuna yol açar. Ekstremitelerdeki tüböl kemiklerde metafizyel segmentlerde oksalat birikir. Radyolojik bulgusu irregöl transvers epifize doğru uzanan sklerotik bantlardır. Epifiz ve metafiz segmentleri arasında dar translusent

bölgeler bulunur. Vertebra ve pelviste kemik dansitesi artar. Bazı vakalarda sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak "güve yeniği" görünümü gelişebilir (53-57).

Hastalığın tanısı klinik gözlem, aile hikâyesi, radyoloji-sonografi, böbrek-kemik biyopsisi, idrarda oksalat ölçümü, idrar gliksalat atılımı, karaciğer dokusunda AGT aktivitesinin ölçümü ve DNA analizi ile konulabilir (62). Prenatal tanı hamileliğin 10-12. haftasında koryon villusunda ya da 15-17. haftada amniyon sıvısında DNA analizi ile mümkündür. Polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ve linkage analizi ile intragenik varyasyonlar ve ekstragenik polimorfizm tespit edilebilir (58).

2.3.2. Sekonder Hiperoksalüri

Sekonder hiperoksalüride, hem diyetle yüksek miktarda oksalat (veya oksalat prekürsörleri) alınması hem de diyetle alınan oksalik asidin intestinal sistemden artmış emilimine yol açan bozukluk vardır. Gastrointestinal oksalat emilimi diyetle kalsiyum alımı ile ters olarak değişim gösterir ve sonuç olarak kalsiyumdan yetersiz diyet oksalat emilimini ve hiperoksalüriyi arttırabilir (30,59). Oksalat askorbik asit metabolizmasının yan ürünüdür ve yüksek doz C vitamini de hiperoksalüri ile ilişkilidir. Pridoksin eksikliğinde (alanin-gliksilat aminotransferazın kofaktörü) , etilen glikol alımı, anestezik bir madde olan metoksifluran uygulamasını takiben de (direkt oksalik asidi oksitler) gözlenir. Artmış diyet emilimi genellikle yağ emilim bozukluğu veya kronik diyare ile karakterizedir (18,19).

Hiperoksalürinin sekonder nedenleri arasında gastrointestinal hastalık ile ilişkili olan enflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, ekzorin pankreatik yetmezlik (kistik fibrozis), safra yolu hastalığı ve ince bağırsak rezeksiyonu veya kısa bağırsak sendromu vardır. Bu durumlardaki patogeneze, intestinal lümende bulunan kalsiyuma bağlanan serbest yağ asitleri varlığından kaynaklanır. Bu durum serbest, emilebilir bağlanmamış oksalat oluşumuna yol açar (60). Son çalışmalar oksalat taşınması üzerine membran taşıyıcıları ailesinin Solute Carrier 26 (SLC26) 'nın önemini göstermiştir. Bu ailenin üyesinden ikisinin, sülfat anyon transporter I (SAT-1;SLC26A1) ve Klor/format exchanger (CFEX;SLC26A6), karaciğer ve böbreklerde oksalat transportuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Sülfat anyon transporter I (SAT-1;SLC26A1) ve CFEX 'in yokluğu veya yanlış fonksiyon göstermesinin hiperoksalüri ve ürolitiazis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Slc26a6 (CFEX veya PAT- I olarak da bilinir) renal proksimal tübülde bulunmaktadır. Aslında sodyum dengesinin düzenlenmesinde dolayısı ile kan

basıncı kontrolünde önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve son zamanlarda bağırsaktan oksalat salgılanmasına aracılık ederek oksalat dengesi üzerinde önemli bir fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (61).

Oxalobacter formigenes zorunlu anaerobik oksalat indirgeyici enterik bir bakteridir. İnsanlar da dâhil olmak üzere birçok memeli barsağında bulunmaktadır. Oksalat bu bakterinin tek besin karbon kaynağıdır. *Oxalobacter formigenes* sadece barsaklardaki oksalatı indirgemekle kalmaz, barsaklarda endojen salgılanan oksalatı da değiştirir. Böylece kan ve idrardaki oksalatı azaltmaktadır (61-66). İnsan dışkısında bir diğer oksalat azaltıcı organizma olan *Enterococcus faecalis* tanımlanmıştır (67). *Providencia rettgeri* ve *Lactobacillus gasseri* de yeni yayınlarda oksalat indirgeyici bağırsak bakterileri arasında tanımlanmaktadır (67).

2.4. OKSALAT VE BÖBREK TAŞI

Son 25 yıldan beri artan üriner oksalat salgılanmasının kalsiyum oksalat (CaOx) taş oluşumu için majör bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (68). Kalsiyum oksalat monohidrat (COM) ürolitiyazisli hastaların idrar yollarında oluşan taşların başlıca bileşenidir (69). İdrar yollarındaki taş oluşumu birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık bir süreçtir. Normal idrar kalsiyum ve oksalat (CaOx) yüzünden aşırı doygun olsa da, birçok insanda taş oluşumu gözükmez. Tipik olarak oluşan herhangi bir kristal tutulması için yeterli bir büyüklüğe ulaşmadan önce hızlı bir şekilde atılır. Yüksek miktarlarda kalsiyum ve/veya oksalatın fazla miktarları COM taş şekillendiriciler ile atılır (70, 71). Ancak artmış aşırı doygunluk tek başına taş hastalığının sebebi olarak sayılamaz, çünkü diğer faktörler de taşların oluşumu ve büyümesinde rol alırlar (72). Bu faktörler arasında kristallerin aşağı doğru akmasını ağlayan idrar akış hızı, diğer idrar bileşenlerinin kristal çekirdeklenme ve kristal büyüme hızı üzerindeki etkileri, kristallerin toplanma alanı ve kristallerin hücrelere bağlanması vardır. Her birinin göreceli katkısı bilinmemekle birlikte, normal idrarda bu faktörlere etki eden bir dizi COM kristalleşme inhibitörleri tespit edilmiştir (73-76). Bu tip inhibitörler, yeni kristallerin spontan oluşumu için gerekli olan kalsiyum ve oksalat konsantrasyonlarını arttırırlar ve kristal büyümesini, toplanmasını ve böbrek hücrelerine bağlanmasını azaltırlar. Ayrıca, *in vitro* COM kristalleşmesi, normal bireylerin üriner proteinleri tarafından taş oluşturan bireylerin üriner proteinlerine göre önemli ölçüde daha fazla engellenir (77,78). Koruyucu oldukları varsayılmalarına rağmen, CaOx kristalizasyon

inhibitörlerinin kesin rolü saptanamamıştır. Normal idrar in vitro deneylerde gözlemlenen COM kristal büyümesinin engellenmesi, çoğunlukla protein makromoleküllerin varlığı nedeniyle meydana gelir (74, 79). İnhibitörlerin bu koruyucu etkileri özellikle hamilelik süresince veya fazla vitamin D alımı gibi durumlarda oluşan fizyolojik olarak yükselmiş kalsiyum salgılanması durumlarında önemlidir. Bireysel üriner proteinlerin moleküler özelliklerinin ve fizyolojik etkilerin bilinmesi, onların hastalığındaki rolünü belirlemek için bir ön koşuldur.

Üriner taş oluşumuna sebep olan karmaşık patolojik süreç, en iyi şekilde biyomineralizasyonun daha genel araştırma işleminin sağladığı kapsamda anlaşılır. Yaşayan organizmalar biyomineralize yapılar üretmek için özel partiküller ve bireysel kristaller, kristal bileşenler yığını ve mineral-organik kompozit mikroyapıların üretimi gibi bir dizi mekanizmalar kullanırlar (80). Tersine, birçok organizma potansiyel patolojik kristalleşmeyi önleme kapasitesine sahiptir. Böylece biyomineralizasyon, iki ayrı fonksiyonel rol üstlenir.

Birinci rolü, organizmalar için gerekli olan ekstraselüler sistemlerin düzenlenmesidir (kalsiyum karbonat kabukların oluşumu ve karbonize hidroksiapatit diş ve kemiklerde gibi) (81, 82, 83). Sert yapıların düzenlenmesindeki güncel görüşler kalsifiye organizmaların çekirdeklenme ve büyümeyi yönlendiren protein şablonları ve modülatörler kullandıklarını varsayarlar. Alternatif olarak, biyomineralizasyon potansiyel zararlı mineralize ürünlerin miktarını kısıtlar. Bu ikinci rolde protein-kristal etkileşimleri, ya kısmi ya da tam mineralizasyon inhibisyonunda koruyucu bir fonksiyon üstlenebilirler. Kutup balıklarının kanlarındaki proteinler ile buz oluşumunun inhibisyonu bu gibi korumaya benzer bir örnek teşkil etmektedir.

Biyomineralizasyonun kritik ve büyük ölçüde bilinmeyen bir yanı, moleküler seviyede biyolojik yüzeylerdeki kristalleştirme üzerinde uygulanan kontrol mekanizmaları içerir. Bu yüzden böbrek taşlarının başlıca bileşeni olan COM'un patolojik mineralizasyon mekanizmalarını saptamak önemli bir hedeftir. Kuşkusuz kristalizasyon üzerindeki biyolojik kontrol kendi özgünlüklerdeki farklılığa dayanan bir dizi etkileşimin bir sonucudur. Yüksek özgünlükteki bir düzenleme, bir makromolekülün tamamlayıcı etki alanı veya küçük bir molekül ile bir kristal yüzey üzerinde bir basmağın etkileşimine dayalı olabilir. Bu gibi basamak özellikli etkileşimler, COM kristallerinin çeşitli yüzeylerinde oluşan kristal büyümesinde sitrat ve osteopontinin birincil etkilerinden

sorumludurlar (84,85). Buna benzer olarak, karboksilatlar da görülen bariz anyonik fonksiyonlu anyonik molekül ve polipeptidler, COM ile yüzey ve adım özellikli etkileşimler gösterirler (86). Buna ilaveten çözeltide poliaspartik asit bulunduğunda, karboksilasyon işlevli atomik kuvvet mikroskopunun (AFM) uçları COM kristallerine azalmış bağlanma sergilerler (87). Bunun aksine, sadece çökeltme için termodinamik itici kuvveti artıran ya da moleküler bağlanma/ayrılma olaylarda engelleri azaltan sıvı faz içindeki iyonik çevresel değişiklikler özellikli olmayan kontrolleri göstermektedir. Çok hücreli organizmaların fonksiyonu için gerekli olan sert yapıları sağlamadaki biyomineralizasyon süreçleri yoğun bir şekilde araştırılmıştır (81,82,83).

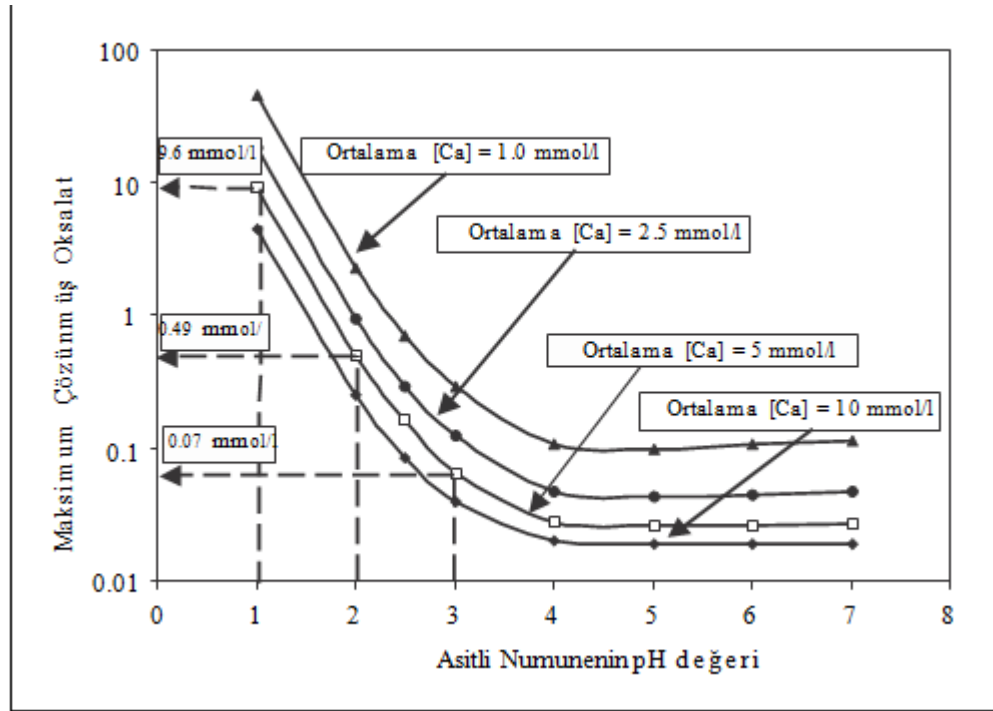
Ancak patolojik mineralizasyon moleküler seviyede tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Uzun yıllar boyunca oksalatın CaOx taşı oluşumunu belirlemedeki rolü hafife alınmıştır. Bunun ana sebebi idrarda tespit edilmesinin ve ölçülmesinin zor olmasıdır. 40-50 yıl önce kullanılan kimyasal metotlar hantal ve külfetliydi ve birçok hataya açık durumdaydı. Ayrıca idrar örneği alınması ve hatta analiz edilmesi sırasında potansiyel olarak fazla değerler bulunması ihtimali vardı. Sonuç olarak birçok laboratuvar oksalat ölçümüne yaklaşıyordu. Oksalat ölçümü yapanların çoğu ise güvenilir sonuçlar bulmaktaydı. Aynı dönemde bu laboratuvarların çoğu idrardaki kalsiyumu ise doğru bir şekilde ölçebiliyordu. Bu sebeple uzun yıllar boyunca hiperkalsüri kalsiyum içerikli taşı olan hastalar için ‘altın standart’ kabul edilmiştir (88).

Son 20 yılda ise idrardaki oksalatın ölçümü için iyon iletkenliğine , yüksek performanslı likit kromatografiye , kapılar elektro-ferezisine ve gaz kromatografisi ile kütle spektrometrisinin bir kombinasyonuna dayalı yeni bir dizi metot geliştirilmiştir (89-92). Bu metotlar oksalatın tespitini ve ölçümünü geliştirmişlerdir. Fakat halen idrar örneğinin analizden önceki muamelelerinin doğru olup olmadığına dayanmaktadırlar (93,94). Aslında idrar numunelerinin işlemleri muhtemelen oksalat analizindeki en önemli adımdır. Önceden var olan CaOx kristallerinin çözünmesinde başarısız olunması ya da CaOx kristallerini içeren homojen bir numune alınmasındaki başarısızlık önemli derecede yüksek veya düşük oksalat ölçümlerine yol açabilir. Ayrıca bilinmelidir ki, özellikle yüksek hiperkalsüri olan bir hastanın idrarında CaOx kristallerinin tam olarak çözünmesi neredeyse pH 1 değerinde bir asitleştirme gerektirir (Şekil 2). Şekil 2’de gösterilen çözünme eğrileri CaOx’un pH ile ilişkili olarak çözünürlüğünü ve gastro entestinal yol boyunca emilime hazır oksalatın miktarını belirlemede son derece

önemlidir .

Yaklaşık 35 yıl önce laboratuvar ortamında çökelti çalışmalarıyla normal kalsiyum ve oksalat içeren bir idrar örneğinde kalsiyum konsantrasyonunu normalin üzerinde artırmanın 5–10 mmol/l (7.5–15 mmol/gün atılıma eşdeğer) CaOx kristallerinin çökmesine çok az etkisinin olduğu ortaya çıkmıştır (95). Diğer yandan, üriner oksalat miktarının artırılması aşırı doygunlukta artışa sebep olmuştur ve ayrıca 0.3 mmol/l (0.45 mmol/gün oranında atılıma eşdeğer, diğer bir deyişle normal değerin üst limiti) oksalat konsantrasyonunda kristalüri başladığı gözlemlenmiştir. Bu laboratuvar çalışmaları sonraları taş oluşumunda kalsiyum ve oksalatla ilgili yapılan başka çalışmalar tarafından da teyit edilmiştir. Bu çalışmalar (a) CaOx kristalüri miktarını belirlemede, (b) CaOx'un büyük kristallerinin ve aglomeratlarının yüzdesini belirlemede, (c) nükseden taş oluşumlarındaki yıllık taş sayısı bakımından düzensizliklerin şiddetini belirlemede üriner oksalattaki artışın üriner kalsiyumdaki artıştan çok daha önemli olduğunu göstermiştir (13). Ilımlı hiperoksalürinin CaOx taş oluşumundaki önemi birçok laboratuvarın çalışmalarında da teyit edilmiştir (14,96-98). Fakat şu çelişki halen mevcuttur: Düşük konsantrasyonlardaki iyon, kristalüri ve taş riskini kontrol etmektedir. Bu durum üriner oksalattaki küçük artışların üriner kalsiyumdaki artışlarla kıyaslandığında izafi önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca, aynı durum üriner pH değerindeki küçük artışların üriner kalsiyumdaki artışlardan çok daha kritik olduğu kalsiyum fosfat kristalizasyonunda da geçerlidir (95). Bunun sebebi pH değerindeki 6.2 civarı veya üzerinde küçük bir artışın fosfatın kalsiyum fosfat kristalleri üretmek için kalsiyumla çökelen bir türü olan üriner PO_3^- konsantrasyonunda logaritmik bir artışa sebep olmasıdır .



Şekil 2. Maksimum oksalat konsantrasyonu fizyolojik şartlarda çeşitli pH değerine sahip kalsiyum konsantrasyonlarının var olduğu bir ortamda CaOx kristallerinden çözünerek ortaya çıkabilir.

2.5. GIDA OKSALATI

Günümüze dek gıda oksalat seviyelerine çok az ilgi vardı. Çünkü günlük idrar oksalat atılımının sadece % 10' unun gıdalardan kaynaklandığı hakkında bir değerler dizisi hâkimdi. Holmes ve arkadaşları 2001'de (16) 10 ila 250 mg arası diyetle oksalat tüketiminde %24 ila %53 oranında idrara atılan edilen oksalatın kaynağının gıda oksalatından oluştuğunu gösterdiklerinde bu düşünce değişti. Bu çalışma daha önceden zannedilenin aksine diyet oksalatının üriner oksalat seviyeleri için önemli rol oynadığını gösterdi. Holmes ve Asimos (11) yeni yayınladıkları bir gözden geçirme (review) makalelerinde renal kalsiyum oksalat taşı oluşumunda diyet oksalat emiliminin ve atılımının ne kadar önemli olabileceğini kanıtlamaya çalıştılar. İdrar oksalat konsantrasyonu kalsiyum konsantrasyonunun onda biri olmasına rağmen (99) birçok insan idrarında kalsiyum oksalat seviyeleri nerdeyse doyumluk sınırındadır ve çok az bir oksalat seviyesi artışı bile kristal çökmesi ile neticelenebilir. Tarihi olarak diyet tedavileri üriner kalsiyum seviyelerini azaltmaya odaklanmış olsa bile, Pak ve arkadaşları (100) idrar kalsiyum oksalat doyumluğuna kalsiyum ve oksalat seviyelerinin eşit katkıda bulunduğunu gösterdiler.

Diyetten oksalat miktarının azaltılması için hangi gıdanın ne kadar oksalat içerdiğinin bilinmesi gereklidir. Ama gıda ve beslenme uzmanları bazı gıdalar için farklı değerler içeren yayınlarla karşılaşmaktadırlar. Tek bir gıda için farklı oksalat miktarları ölçülebilir, bu farklılıklar analiz metotlarından ve/veya kültür tiplerini (bir türün genetik çeşitliliğinin farklı zirai tohum tipleri oluşturması), hasat zamanını, büyüme şartlarını kapsayan farklı sebeplerle oluşan biyolojik çeşitliliklerden meydana gelebilir. Gıda oksalatının biyoyararlanımı ve bu sayede oluşan idrar oksalatı gıdanın işlenmesi, pişirme yöntemleri, oksalat tuzlarının farklılıkları, yemeğin bileşenleri ve hastanın bağırsaklarında mevcut olabilen *Oxalobacter formigenes* varlığından etkilenecektir (101).

2.5.1. Oksalat Analiz Yöntemleri

Gıda oksalatının erken dönem analizleri gravimetrik yöntemlere dayanmaktadır (102). Oksalat asitle ortaya çıkarılır, kalsiyum tuzlarıyla çöktürülür sonrasında ise kolorimetrik yöntemle veya gaz kromatografisiyle ölçülürdü. Çökmüş kalsiyum tuzlarının alternatif bir ölçüm yöntemi ise atomik emilim metodudur. Bu yöntemde bilinmeyen kayıplar meydana gelebilir ve işçilik ve zaman yoğun bir yöntemdir. Honow ve Hesse (103) temel olarak askorbattan (C vit.) kaynaklı sıcak asitle meydana getirebildikleri oksalatı vişne suyunda gösterebildiler. Oksalatı açığa çıkarmak için kullandıkları bu kendi yöntemlerini analiz ettiklerinde oda sıcaklığında vişne suyunda 2 N hidroklorik asit tamdı ve bu işlemi yaparken yeni bir oksalat üretimi olmamıştı. Bu yöntemin güvenilirliğini iyon elektroferezi , yüksek performanslı lipit kromatografisi , gaz kromatografisi ve oksalat oksidaz kullanılarak yapılan enzimatik ölçüm ile doğruladılar (104-107).

Gıdalar sadece su ile özütlendiği/ortaya çıkardığı zaman meydana gelen oksalat çözünebilir oksalat olarak isimlendirilmiştir. Bu genelde potasyum oksalattan meydana gelmektedir. Çözünmeyen oksalat ise toplam oksalattan çözünebilir oksalatın çıkarılmasıyla bulunabilir. Çözünmeyen oksalat ana olarak kalsiyum oksalat olarak varsayılabilir ve bu form bitkilerdeki temel kalsiyum oksalat kristallerini oluşturmaktadır (108). Magnezyum oksalatta zayıfça suda çözünmektedir ancak iki yöntemle de bu bileşiğin nasıl ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir ve bu formda bitkilerde bulunmaktadır (109). Magnezyum oksalatın çözünmeyen oksalat kısmına dâhil edilmesi, oksalat yoğun bir ortama magnezyum ilave edildiği zaman oksalat

emiliminin kalsiyum oksalat ile olduğu kadar azalması şeklinde yapılan gözlemlerle desteklenebilir. Bazı kanıtlar oksalat emiliminin ve atılımının total oksalatla değil de çözünebilen oksalatla orantılı olduğunu göstermektedir (11,110).

2.5.2. Pişirme Yöntemi

Çözünebilen oksalat bitkilerden su ile ortaya çıkarılabileceğinden gıdaların su ile haşlanması sonucu oksalat miktarlarının etkilenmesi pekte şaşırtıcı bir sonuç olmayacaktır. Chei ve Liebman (111) sebzelerin kaynatılmasının total oksalat miktarını %30' dan %87' e kadar azalttığını bulmuşlardır ve bu kayıp temelde çözünebilen oksalat sayesinde olmaktadır. Ispanak ve havuçtan kaybolan bu total oksalat miktarı haşlama suyunda artan oksalat miktarına uymaktadır. Jaworska (112), Savage ve arkadaşları (113) ve Judsprasong ve arkadaşları (114) Yeni Zelanda ve Tayland sebzelerinin suda kaynatılmasıyla yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçlar elde ettiler. Eğer haşlama suyu dâhil edilmezse, bitkileri kaynatmak çözünebilen oksalat miktarını azaltmak için bir seçenek olabilir. Karşılaştırma olarak patateslerin fırında pişirilmesiyle veya fıstıkların veya susamların kavrulmasıyla oksalat miktarları değişmemektedir (111,114,115).

2.5.3. Biyolojik Çeşitlilik

Bir gıdanın farklı örneklerinde en az üç nedenden ötürü çeşitlilik söz konusudur; bitkinin parçası (kök, yaprak vs), kültürler/tohumlar arası genetik çeşitlilik ve ziraat şartları.

Birinci olarak, aynı bitki bile olsa parça başına düşen ağırlık bakımından farklı parçalar farklı oksalat seviyeleri içermektedir. Örnek olarak bambu filizlerinin genç sürgünlerinde yaşlı kısımlara göre üç kat daha fazla oksalat bulunmaktadır (116). Tüm tahıllarda oksalat kepek kısmında yoğunlaşmaktadır, dolayısıyla buğday beyaz una işlenirken oksalat miktarının üçte biri kaybolmaktadır (117). Albihn ve Savage (118) oca bitkisinin (bir Yeni Zelanda yer elması çeşidi) farklı parçalarında değişik yoğunlukta oksalat olduğunu ve bitki çeşidinden veya pişirme yönteminden bağımsız olarak deri kısmında yüksek oranda oksalat barındırdığını bildirdiler. Bunlara zıt olarak patatesin kabuğunda ve gövdesinde oksalat miktarları göreceli olarak birbirine yakın oranda bulunmaktadır (119).

İkinci olarak, oksalat içermesi bakımından zirai tohumlar arasında genetik çeşitlilikler bulunmaktadır. Wilson ve arkadaşları (120) 15 farklı karambola (yıldız meyvesi)

çeşidinde on kata kadar farklı seviyede oksalat değerleri ölçümlenirler. Libert ve Creed (121) 78 Rhubarb (Işkın) tohumunu test ettiler ve kuru ağırlıkta %3.35'den %9.48'e kadar 3 kat değişebilen farklılıklar buldular. Çalışmalarında tüm bitkiler aynı tarlaya aynı mevsimde ekilmişlerdi ve aynı anda toplanmışlardı ve bu şekilde büyüme faktörleri en az şekilde ölçümleri etkilemişti. Libert genotipe göre %72 oranında çeşitlilik olabileceğini hesaplamıştır (122). Zirai tohumlar arasında genetik çeşitlilik soya ve oca bitkisinde de mevcuttu, Horner ve arkadaşları (123) analiz ettikleri 116 soya bitkisinde oksalat miktarları açısından 82mg/100gr' dan 214mg/100gr' a kadar olan aralıkta farklılıklar bulmuşlardı, diğer taraftan Sangketkit ve arkadaşları (124) 14 oca bitkisi üzerine yaptıkları araştırmada iki kata kadar farklılık gözlemlemişlerdi.

Ziraat şartlarının etkisi aynı soya tohumun farklı yıllarda kullanılması sonucunda da görülmüştü (123). Morita ve arkadaşları (125) çay bitkilerinin su içerisinde yetiştirme yöntemiyle büyütülürken artan amonyum miktarının büyüyen gövdede oksalat miktarını azalttığını ve oksalat birikiminin pirinçlerde nitrat/amonyum seviyelerinden etkilendiğini bildirdiler (126). Zhang ve arkadaşları (127) tarafından da nitrojenin benzer etkisi ıspanak üzerinde gösterilmişti . Jaworska (128) hasat vaktinin yılın farklı zamanlarına denk gelmesinin oca bitkisinde oksalat seviyesini etkilediğini bulmuştu. Zıt olarak, Streeter ve arkadaşları (129) soya fasulyesi yetiştirilirken artmış kalsiyum veya nitrojen desteğinin olgun tohumlar oluştuğunda yapılan ölçümlerde kalsiyum veya oksalat açısından bir farklılık gözlemlememişlerdi. Ancak tohum şartlarının değiştirilmesiyle elde edilen son ürünün oksalat miktarındaki farklılıklar tohumlar arası farklılıklara göre kıyaslandığında oldukça az miktarda değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı, gıdalarda oksalat seviyelerini düşürmek için ticari açıdan uygun, düşük oksalat seviyelerine sahip tohumları yetiştirmek oldukça gelecek vaat etmektedir.

2.5.4. Emilim ve Biyoyararlanım

Araştırmalar göstermiştir ki, laboratuvar ortamındaki oksalat gastro-entestinal yol boyunca pasif olarak emilebilmektedir (92). Fakat alınan gıdalardaki oksalatın şekline ve aynı anda başka ne tür gıdalar alındığına ve gastro-intestinal yol boyunca değişen pH ve kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak oksalat emilimi büyük ihtimalle midede ince bağırsakta ya da daha sonra kalın bağırsakta olacaktır (92,110,130,131). Fakat bütün bu yol boyunca da emiliminin mümkün olduğu unutulmamalıdır. Eğer alınan gıdalar çözünebilir şelikde oksalat içeriyorsa ve eğer midedeki kalsiyum

konsantrasyonu düşükse, bu durumda oksalat o bölgede emilebilir. Eğer gıdada CaOx halinde oksalat varsa, bu durumda çeşitli kalsiyum konsantrasyonlarında (CaOx'un pH karşısındaki bilinen çözünürlük eğrisine bağlı olarak) birazının normal gastrik F2 pH değerinde çözünmesi beklenir, fakat çözünecek olan miktar kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Böylece diyebiliriz ki midedeki kalsiyum konsantrasyonu ne kadar yüksekse alınan CaOx'un çözünmesi o kadar düşük düzeyde olacaktır. Ayrıca o bölgedeki emilen oksalat miktarı da aynı oranda düşük olacaktır. Magnezyum da oksalatın karmaşık hale gelip emiliminin daha az olmasında rol oynar (107,132). Fakat bu durum midede küçük bir faktördür.

Midedeki içerik ince bağırsağa girdiği ve alkalize olduğu zaman çözünen kalsiyumun ve oksalat iyonlarının bazıları yeniden çökebilir ve magnezyum ile oksalat iyonları çözünebilir bir kompleks oluşturabilir ve bu sebeple oksalat emilim için daha az mevcut olabilir. Kalsiyum ve magnezyum ince bağırsakta emildikleri için çöken CaOx'un bazıları yeniden çözünebilir ve magnezyumla birleşen oksalatın bazıları serbest kalabilir. Sonuç olarak bu durumda oksalat distal ince bağırsakta emilim için elverişli hale gelecektir. Ayrıca bağırsak içeriği kalın bağırsağa ulaştığında kalan kalsiyumun çoğu buradaki alkaline şartlar altında kalsiyum fosfat olarak çökecektir ve bu durum sonradan pasif olarak emilebilecek olan 'serbest' oksalat konsantrasyonunu artıracaktır (110). Kalın bağırsakta bulunan içerik asidik hale gelirse oksalat emilimi artar (133). Bunun muhtemel sebebi CaOx kristallerinin ileri derecede çözünmeleri ve kalan kompleks magnezyum oksalatın ayrışmasıdır. Emilen oksalat yüzdesi oksalat alımına ve diyetin kalıntılarının bileşimine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Bu yüzde oranı ayrıca vücut ölçüsüne de bağlıdır (121,134).

Yeterli bir oral alım sonrası, plazma oksalat seviyeleri bir saat sonra artar ve pikini 4 ila 6 saat arasında yapar (131,135). Oral alım miktarının %80'den %90'a kadar olan kısmı 8 ila 11 saat arasında atılır, 24 saat içinde ise %95'den %100'e kadar atılım tamamlanır (136,137). Bunlardan ötürü, alım sonrası idrara atılan oksalat miktarındaki artış, alım sonrası gerçekleşen oksalat emilimine eşit kabul edilebilir.

Diyete seçilecek gıdanın mevcut oksalat miktarının ne kadarının emildiği, bu seçimi yaparken dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. Emilim üç büyük faktörden etkilenir; tüketilen gıdadaki mevcut oksalat biçimleri, oksalat içeren gıda veya

yemekteki kalsiyum ve magnezyum miktarları ve oksalat tüketen bakterilerin bağırsaklarda bulunup bulunmadıkları.

Bazı kanıtlar oksalat emiliminin çözünebilen oksalatla orantılı olduğunu göstermektedir (110). Ancak deney farelerinde kalsiyum oksalat %2 oranında değişmeden emilebilmektedir (138), belki de insanlarda da az bir miktarda çözünmeyen oksalat şekilleri doğrudan emiliyor olabilir. Taş hikayesi olmayan bireylerde sodyum oksalat tuzları yendiği zaman emilim oranı %2'den %21'e kadar bulunmuştur (139). Chai ve arkadaşları (137) hiperoksalaürik taş hastalığı hikayesi olan hastalarda 24 saat içinde normooksalaürik taş hastalığı hikayesi olan hastalara göre daha fazla oksalat iyonu emildiğini (sırasıyla %10,9' a %8,2) bildirdiler. Krishnamurthy ve arkadaşları (130) da 6 saatte benzer bir bulgu gözlemlediler (sırasıyla %3, 9' a %2, 8). Voss ve arkadaşları da (132) taş hastalığı olan bireylerde ortalama bağırsaktan gerçekleşen oksalat emiliminin fazla olduğunu bildirdiler. Taş hastalığı hikâyesi olan bireylerde olmayan bireylere göre oksalat emilim aralığı oldukça geniştir (92,130,132,137). Hesse ve arkadaşları (133) oksalat aşırı emilimini tanımlamak için 48 saat içerisinde %15 atılımı sınır değeri olarak önerdiler. Bu oranda atılım gerçekleştiği zaman, çalışmalarda bahsedildiği üzere, taş hikâyesi olanlarda olmayanlara göre daha fazla oksalat emilimi meydana gelmektedir.

Kalsiyum ve magnezyumun eş zamanlı tüketimi oksalat emilim miktarlarını azaltmaktadır çünkü serbest oksalatlar çözünemeyen formlara dönüşmektedirler. Liebman ve Costa (109) 198 mg oksalat verilmesi sonrasında, 300 mg kalsiyum veya magnezyum tüketiminin yaklaşık yarı yarıya oksalat emilimini azalttığını bildirmişlerdir. Yakın zamanda Zimmerman ve arkadaşları (134) sağlıklı gönüllülerde sodyum tuzu olarak 2.4mg oksalat ile 240 mg magnezyum tüketiminin oksalat emilimini %8,6'dan %5,2'ye düşürdüğünü bildirdiler. Soya fasulyeleri soya peynirine dönüştürüldüğü zaman neredeyse oksalatın tamamı çözünmeyen formlar halinde magnezyum ve kalsiyum ile bağlanmaktadır. Bundan dolayı soya fasulyesi ve soya peynirinden oksalat emiliminin göreceli olarak az olması şaşırtıcı bir netice değildir (%2'den %5'e kadar) (139). Diyet oksalat miktarlarının çözünebilen ve çözünemeyen formlarının ne kadar emildikleri hakkında ki yapılacak ileri çalışmalar diyet önerilerinin gözden geçirilmesine sebep olacaktır.

Oksalat seviyelerini azaltan bir kaç intestinal organizma bildirilmiştir. En fazla çalışılan *Oxalabacter formigenes*'dir. *Oxalabacter formigenes* yokluğunun veya az miktarda bulunmasının yüksek idrar oksalat ıtrahı ile alakalı olduğu bildirilmiştir (140). Birde sürekli yüksek oksalat içeren diyetle karşı bir çeşit adaptasyon mekanizması var gibi görünmektedir, Zimmerman ve arkadaşları (141) günlük 600 mg oksalat tüketen 4 olgudan ikisinde, altı hafta sonra, normal 63 mg diyetle döndüklerinde yapılan ölçümlerde, daha az oranda oksalat emilimi gerçekleştiğini gözlemlediler. Ancak altı hafta yüksek oksalat diyeti sonunda toplam oksalat atılımı hala yüksekti. Hiperoksalürisi olan hastalarda kısıtlanan gıdalar ve bu gıdaların oksalat değerleri (mg) aşağıda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Yayınlardaki oksalat değerlerinin (mg/100gr) aralıkları ve hiperoksalüri bulunan hastalarda sınırlanan gıdalar. Tek değer varsa tek çalışma yapılmıştır (101).

Gıda 100gr	Tanım	Yayınlardaki Değerlerin Aralıkları (mg)
Ispanak	Çiğ	400-900
Rhubarb (ışkın)	Çiğ veya pişmiş	260-1235
Yıldız meyvesi (karambola)	Çiğ	80-730
Pancar	Kökleri	76-675
Pancar	Yaprakları	121-916
Çay(100ml)	Siyah demlenmiş	48-92
Çay(100ml)	Yeşil demlenmiş	6-26
Çay(100ml)	Bitkisel demlenmiş	0-8
Çikolata	Kakao yoğun	170-623
Çikolata	Sütlü	42-123
Kabuklu yemişler	Badem	431-490
	Kaju	231-262
	Fındık	167-222
	Ceviz	74
	Pekan	64
	Antep fıstığı	49-57
	Avusturalya fındığı	42
Kepek	Buğday	457
Baklagiller	Fasulye,pişmiş	8-91
	Yer fıstığı	96-705
	Suya fasulyesi kurutulmuş	82-214
	Soya peyniri	3-280
	İşlenmiş sebze proteinleri	58-150

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2012-Kasım 2013 yılları arasında Kayser'i ilinde gelir düzeyi düşük, orta ve yüksek olacak şekilde, anaokulu, ilköğretim1-8. sınıflar ve lise-1 öğrencileri de dâhil 1200 sağlıklı çocuk ile yapıldı. Çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışma olarak planlandı. Okullar gelir düzeyine göre seçilirken İl Milli Eğitim Müdürlüğü ile çalışmanın kapsamı ve amacı görüşülerek sosyo-ekonomik düzeyi farklı bölgelerden 3 tane anasınıfı, 4 tane ilköğretim okulu ve 3 tane lise belirlendi. Çalışma için gerekli yasal izinler alındı. Etik kuruldan çalışma için olur alındı (Karar no:2012/63-03.01.2012). Çalışmaya katılacak sağlıklı çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı (Ek 1).

Çalışmaya alınan sağlıklı çocuklara kronik hastalık sorgulama formu dağıtıldı (Ek 2). Bu form ile çocuğun adı soyadı, yaşı, devam ettiği okulu, cinsiyeti ve bilinen bir kronik hastalığının varlığı bilgileri elde edildi. Kronik hastalığı olanlar, bir aydan beri devam eden ishal, öksürük şikâyeti olanlar, havale geçirenler, sürekli ilaç kullananlar, böbrek taşı rahatsızlığı olanlar ve zamanından önce doğanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya alınan sağlıklı çocuklara idrar örneği toplanmadan bir gün öncesine ait bir günlük besin ve içecek tüketim miktarını sorgulayan bir form dağıtıldı (Ek 3). Bu form ile bir gün öncesine ait besin ve içecek tüketim miktarı elde edildi. Formlar Atatürk Sağlık Yüksek Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümünde analiz edildi. Çocukların bir günlük diyet ile aldıkları kalori, enerji, su, karbonhidrat, yağ, protein, esansiyel amino asitler, esansiyel olmayan aminoasitler, mineraller, bitkisel proteinler ve vitaminler hesaplandı.

İdrar numuneleri rastgele bir zamanda 10 ml olacak şekilde steril idrar kaplarına toplandı. Oksalat çalışılacak idrarlar 5 ml olacak şekilde falcon kapaklı idrar kaplarına aktarıldı ve koruyucu olarak 0,1 ml 6N HCl ilave edildi. Kreatinin çalışılacak idrarlara herhangi bir koruyucu ilavesi yapılmadı. İdrarlar çalışma zamanına kadar -20 °C de muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler hastanemiz merkez laboratuvarı bünyesindeki biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. İdrar kreatinin ölçümü merkez biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik olarak ölçüldü. İdrar oksalat analizleri BEN SRL tipi oksalat kitleri ile spektrofotometrik enzimatik olarak ölçüldü.

Sağlıklı çocukların genel karakteristik özellikleri, gelir düzeyleri, anlık idrar oksalat/kreatinin, oksalat, kreatinin analiz sonuçları ve diyetisyen tarafından hesaplanan besin ilişkili değişkenler 'SPSS 15.0' programıyla bilgisayar ortamında kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm değişkenlerin Shapiro Wilks testi ile dağılımı test edildi. Tüm veriler hem ortalama $\pm$ standart sapma hem de ortanca (minimum- maksimum) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler yapılırken ilk önce 1200 çocuğun idrar oksalat ve idrar oksalat/kreatinin oranlarının 3. ve 97 . yüzdelerinde bulunan değerleri çalışma dışı bırakıldı. Böylece ölçümsel hata ve metodolojik yanlışlıklar en aza indirilmeye çalışıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analiz bu dışlama işlemi yapıldıktan sonra geriye kalan 1072 çocuğun verileri üzerinden yapıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında independent t testi, gruplar arası dağılımların karşılaştırılmasında ki-kare testi ve değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya sağlıklı olduğu bilinen 6-15 yaş arası 1200 çocuk dahil edildi. Çalışma verileri elde edildikten sonra idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranı 3 persentilin altında ve 97 persentilin üzerinde olan çocuklar ölçümsel hata oranını en aza indirmek amacıyla çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 1072 çocuğun 494'ü kız, 578'i erkekti. Çalışma grubu 6-10 yıl ve 11-15 yıl olarak iki yaş grubuna ayrıldığında 6-10 yaş grubunun erkek kız cinsiyet oranı yaklaşık %50 iken , 11-15 yaş grubunda erkek çocuk oranı %57.3'e çıkmıştı ve gruplar arasındaki cinsiyet dağılım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı idi (ki kare testi, $p<0.05$, Tablo 4). Buna karşın gelir dağılım açısından gruplar arsında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Çalışma grubuna dahil edilen çocukların cinsiyet dağılımı ve gelir durumu Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunun cinsiyet ve gelir durumunun dağılımı

Yaş grupları	Değişkenler		n	%
6-10 yaş (n=532)	Cinsiyet	Erkek	263	49.4*
		Kız	269	50.6
	Gelir durumu	Düşük	180	33.8
		Orta	174	32.7
		Yüksek	178	33.5
11-15 yaş (n=540)	Cinsiyet	Erkek	231	42.7
		Kız	309	57.3
	Gelir durumu	Düşük	176	32.6
		Orta	182	33.7
		Yüksek	182	33.7
Tüm grup	Cinsiyet	Erkek	494	46.1
		Kız	578	53.9
	Gelir durumu	Düşük	356	33.2
		Orta	356	33.2
		Yüksek	360	33.6

* $p < 0.05$, 11-15 yaş grubu cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında

İdrar oksalat düzeylerinin karşılaştırılması:

a. Cinsler arasında karşılaştırma:

Tüm çalışma grubunda idrar ortalama oksalat düzeyleri açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$, Tablo 6). Ayrıca hem 6-10 yaş grubunda hem de 11-15 yaş grubunda idrar ortalama oksalat düzeyleri açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$, Tablo 6).

b. Yaş grupları arasında karşılaştırma: Yaş grupları arasında idrar oksalat atılımı açısından farklılık olup olmadığı araştırıldığında;

- 6-10 yaş grubu ile 11-15 yaş grubu arasında idrar ortalama oksalat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$, Tablo 6). Yine 6-10 yaş grubu ile 11-15 yaş grubunun kızları ve erkekleri birbirleri ile karşılaştırıldı ve bu gruplar arasında ne kızlarda ne de erkeklerde idrar ortalama oksalat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$, Tablo 6)

Tablo 6. Yaş grupları ve cinsiyete göre idrar ortalama oksalat düzeyleri (mg/L)

Yaş (Yıl)	Cinsiyet		Genel Toplam
	Kız	Erkek	
6-10	12.39 ± 7.73	12.76 ± 7.71	12.57 ± 7.72
	11.13	11.56	11.34
	(1.97-35.08)	(1.91-33.39)	(1.91-35.08)
11-15	13.04 ± 7.51	12.66 ± 7.58	12.82 ± 7.55
	10.89	11.42	11.34
	(1.94-34.98)	(1.94-35.12)	(1.94-35.12)
Toplam	12.69 ± 7.63	12.7 ± 7.64	12.7 ± 7.63
	11.07	11.47	11.34
	(1.94-35.08)	(1.91-35.12)	(1.91-35.12)

İdrar oksalat/kreatinin oranlarının karşılaştırılması:

a. Cinsler arasında karşılaştırma:

Genel çalışma grubunda idrar ortalama oksalat/kreatinin oranları açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 7).

Bununla birlikte gerek 6-10 yaş grubunda gerekse 11-15 yaş grubunda idrar ortalama oksalat/kreatinin oranları açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 7).

b. Yaş grupları arasında karşılaştırma: Yaş grupları arasında idrar oksalat/kreatinin oranları açısından farklılık olup olmadığı araştırıldığında;

a. 6-10 yaş grubu ile 11-15 yaş grubu arasında idrar ortalama oksalat/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 7). Yine 6-10 yaş grubunun kızları ve erkekleri ile 11-15 yaş grubunun kızları ve erkekleri arasında idrar ortalama oksalat/kreatinin oranları açısından karşılaştırılma yapıldığında, ne kızlarda ne de erkeklerde bu iki yaş grubu arasında idrar ortalama oksalat/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 7).

Tablo 7. Yaş grupları ve cinsiyete göre ortalama idrar oksalat/kreatinin oranları (mg/mg)

Yaş (Yıl)	Cinsiyet		Toplam
	Kız	Erkek	
6-10	0.179 ± 0.115	0.191 ± 0.117	0.185 ± 0.116
	0.158	0.178	0.170
	(0.023-0.480)	(0.023-0.482)	(0.023-0.482)
11-15	0.174 ± 0.112	0.176 ± 0.11	0.175 ± 0.111
	0.145	0.150	0.148
	(0.023-0.480)	(0.024-0.479)	(0.023-0.480)
Toplam	0.177 ± 0.114	0.183 ± 0.114	0.180 ± 0.114
	0.153	0.163 (0.023-0.482)	0.157
	(0.023-0.480)		(0.023-0.482)

Çalışma grubunun idrar oksalat düzeyleri ile idrar oksalat/kreatinin oranlarının sonuçları yaş ve cinsine göre ayrı ayrı ve her iki cins birlikte genel toplam olmak üzere yüzdelik dilimlere ayrılarak persentil çizelgeleri oluşturuldu. Oluşturulan persentil çizelgeleri Tablo 8 ve 9’da verilmiştir.

Tablo 8. Kayseri ili 6-15 yaş arası sağlıklı çocukların idrar oksalat (mg/L) persentil çizelgesi

Yaş (Yıl)	Persentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Kız											
6-10	2.57	2.87	3.58	4.19	5.79	11.13	17.50	21.06	23.93	28.09	29.95
11-15	2.56	3.30	4.38	5.57	7.87	10.89	16.87	21.27	24.00	28.81	31.23
Toplam	2.57	3.08	3.71	4.55	6.70	11.07	17.25	21.12	23.90	28.49	30.35
Erkek											
6-10	2.40	2.80	3.58	4.19	5.83	11.56	18.71	22.34	24.06	26.56	28.58
11-15	2.51	3.06	3.57	4.43	6.38	11.42	18.03	21.84	23.75	26.50	28.54
Toplam	2.51	2.98	3.57	4.35	6.30	11.47	18.13	22.06	23.81	26.44	28.53
Tüm grup											
6-10	2.51	2.87	3.58	4.19	5.79	11.34	17.85	21.79	24.05	27.65	28.96
11-15	2.53	3.15	3.71	5.07	6.87	11.34	17.59	21.41	23.74	27.76	29.90
Toplam	2.52	2.99	3.65	4.43	6.53	11.34	17.69	21.52	23.79	27.66	29.05

Tablo 9. Kayseri ili 6-15 yaş arası sağlıklı çocuklar idrar oksalat/kreatinin oranı (mg/mg) persentil çizelgesi

Yaş (Yıl)	Persentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Kız											
6-10	0.027	0.030	0.043	0.053	0.078	0.158	0.260	0.309	0.350	0.408	0.423
11-15	0.034	0.037	0.055	0.065	0.084	0.145	0.242	0.309	0.354	0.411	0.445
Toplam	0.029	0.037	0.048	0.060	0.081	0.153	0.255	0.309	0.352	0.407	0.430
Erkek											
6-10	0.028	0.032	0.044	0.057	0.089	0.178	0.276	0.336	0.363	0.389	0.447
11-15	0.031	0.036	0.049	0.057	0.091	0.150	0.245	0.312	0.343	0.400	0.428
Toplam	0.031	0.034	0.047	0.057	0.090	0.163	0.260	0.317	0.357	0.391	0.427
Tüm grup											
6-10	0.028	0.031	0.044	0.055	0.084	0.170	0.264	0.319	0.358	0.401	0.423
11-15	0.032	0.037	0.050	0.061	0.087	0.148	0.243	0.310	0.350	0.402	0.434
Toplam	0.030	0.036	0.048	0.058	0.086	0.157	0.258	0.313	0.355	0.401	0.429

İdrar ortalama oksalat ve oksalt/kreatinin oranlarının diğer değişkenlerle ilişkilerinin incelenmesi:

- Çalışma grubunda idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranları ile yaş cinsiyet ve gelir dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.
- İdrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan günlük toplam enerji, yağ, karbonhidrat ve mineral miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo 10). Buna karşılık idrar oksalat düzeyi ile günlük alınan total sıvı miktarı, protein,

lif ve organik asid miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 10).

- İdrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan günlük toplam enerji, yağ, ve mineral miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirlenirken ($p<0.05$, Tablo 10), idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan günlük toplam su, protein, karbonhidrat, lif ve organik asid miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 10).

Tablo 10.Oksalat ve oksalat/kreatinin oranının bazı değişkenlerle ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
Demografik Değişkenler		
Cinsiyet	0.001	0.026
Gelir dağılımı	-0.002	-0.004
Yaş	0.036	-0.025
Diyetle Alınan Değişkenler		
Enerji (kcal)	0.095*	0.072*
Su (gr)	0.041	0.012
Protein (gr)	0.052	0.020
Yağ (gr)	0.082*	0.079*
Karbonhidrat (gr)	0.062*	0.039
Lif (gr)	-0.010	0.014
Mineral (gr)	0.072*	0.060*
Organik asid (gr)	0.030	-0.018

O/K: Oksalat/Kreatinin

* $p<0.05$

Diyetle alınan günlük vitamin düzeyleri ile idrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının ilişkisine bakıldığında;

- Diyetle alınan retinol ve folik asid düzeyleri ile idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 11). Çalışmada araştırılan diğer vitamin düzeyleri ile idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 11).

- Diyetle alınan retinol ve vitamin D düzeyleri ile idrar oksalat/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 11). Çalışmada

araştırılan diğer vitamin düzeyleri ile idrar oksalat/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 11).

Tablo 11. İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan vitaminlerle ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
Vitamin A (µg)	0.026	0.009
Retinol (µg)	0.080*	0.074*
Karoten (mg)	0.000	-0.028
Vitamin D (µg)	0.045	0.067*
Vitamin E (mg)	-0.001	-0.002
Vitamin K (µg)	0.047	0.053
Vitamiin B1 (mg)	0.031	0.005
Vitamin B2 (mg)	0.055	0.019
Niasin (mg)	-0.007	-0.029
Pantotenik asid (mg)	0.051	0.018
Vitamin B6 (mg)	0.031	0.007
Biotin (µg)	0.046	0.031
Folik asid (µg)	0.072*	0.047
Vitamin B12 (µg)	0.037	0.039
Vitamin C (mg)	-0.012	-0.022

O/K: Oksalat/Kreatinin

* $p<0.05$

İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan mineral ve elektrolitlerle ilişkisine bakıldığında;

- İdrar oksalat düzeyinin günlük diyetle alınan fosfor, kükürt, çinko, bakır, mangan ve flor düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki gösterdiği ($p<0.05$, Tablo 12), buna karşılık diğer mineral ve elektrolitlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermediği belirlendi.
- İdrar oksalat/kreatinin oranının günlük diyetle alınan mangan, flor ve iyotla ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki gösterdiği ($p<0.05$, Tablo 12), buna karşılık diğer mineral ve elektrolitlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermediği belirlendi.

Tablo 12. İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan mineral ve elektrolitlerle ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
Sodyum (mg)	0.058	0.058
Potasyum (mg)	0.030	0.000
Kalsiyum (mg)	0.058	0.014
Magnezyum (mg)	0.039	0.029
Fosfor (mg)	0.063*	0.026
Kükürt (mg)	0.071*	0.049
Klor (mg)	0.045	0.043
Demir (mg)	0.051	0.039
Çinko (mg)	0.073*	0.055
Bakır (mg)	0.067*	0.052
Mangan (mg)	0.068*	0.066*
Flor (µg)	0.125*	0.098*
İyot (µg)	0.037	0.063*

O/K : Oksalat/Kreatinin

*p<0.05

İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan karbonhidratların ilişkisi araştırıldığında;

- İdrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan karbonhidratlardan sadece sakaroz ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 13). Diyetle alınan diğer karbonhidratlarla İdrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 13).
- İdrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan karbonhidratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 13).

Tablo 13. İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan karbonhidratların ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
Mannitol (gr)	-0.032	0.019
Sorbitol (gr)	-0.037	-0.024
Ksilol (gr)	0.046	0.022
Glikoz (gr)	0.049	0.010
Fruktoz (gr)	0.020	-0.006
Galaktoz (gr)	-0.002	-0.033
Monosakkarit (gr)	0.034	-0.010
Sakkaroz (gr)	0.064*	0.026
Maltoz (gr)	0.013	0.011
Laktoz (gr)	0.010	-0.023

O/K: Oksalat/Kreatinin

*p<0.05

İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan amino asid ve proteinlerle ilişkisi araştırıldığında; idrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan fenilalanin, tirozin, triptofan, valin, glutamik asid, pirolin, serin, elzem olmayan amino asidler ve bitkisel protein miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken (p<0.05, Tablo 14), idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan amino asid ve proteinler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.05, Tablo 14).

Tablo 14. İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan amino asit ve proteinlerin ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
İzolösin (mg)	0.057	0.019
Lösin (mg)	0.050	0.007
Lizin (mg)	0.037	-0.015
Metionin (mg)	0.049	0.009
Sistein (mg)	0.055	0.025
Fenilalanin (mg)	0.062*	0.027
Tirozin (mg)	0.064*	0.023
Treonin (mg)	0.058	0.020
Triptofan (mg)	0.060*	0.024
Valin (mg)	0.065*	0.030
Arginin (mg)	0.051	0.017
Histidin(mg)	0.043	0.004
Elzem olan amino asit (mg)	0.057	0.016
Alanin (mg)	0.043	0.007
Aspartik asit (mg)	0.058	0.016
Glutamik asit (mg)	0.062*	0.033
Glisin (mg)	0.045	0.007
Pirolin (mg)	0.078*	0.038
Serin (mg)	0.068*	0.034
Elzem olmayan amino asit (mg)	0.065*	0.024
Bitkisel protein (gr)	0.062*	0.058
Ürik asit (mg)	0.033	0.001
Pürin (mg)	0.026	-0.005

O/K: Oksalat/Kreatinin

*p<0.05

İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan kolesterol, omega 3 ve omega 6 ile ilişkileri araştırıldığında; idrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan kolesterol arasında ve idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan omega 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi (p<0.05, Tablo 15).

Tablo 15. İdrar oksalat düzeyi ve oksalat/kreatinin oranının diyetle alınan kolesterol, omega 3 ve 6 ile ilişkisi

Değişkenler	Oksalat (r)	O/K (r)
Kolesterol (mg)	0.067*	0.053
Omega3 (gr)	0.038	0.070*
Omega6 (gr)	0.019	0.021

O/K: Oksalat/Kreatinin

*p<0.05

5. TARTISMA

Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda çoğunlukla gerçek sıklığından daha az tanı konulan ve önemli komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Çocuklukta, prematüre bir yenidoğandan ergenliğe kadar her dönemde üriner sistem taşı görülebilir (142).

Çocukluk çağı taş hastalığı gelişmiş ülkelerde nispeten nadir görülür ve değişik serilerde sıklığının % 2-2,7 arasında değiştiği bildirilmiştir (142,143). Ürolitiazis ülkemiz de dâhil olmak üzere özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik bir hastalıktır. Ülkemizde çocukluk çağı taş hastalığı görülme sıklığının geniş coğrafi dağılım farklılığı, iklim, beslenme, genetik ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkili gibi görünmektedir. Türkiyede çocuklarda taş hastalığının yaklaşık %20-30’unda metabolik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Kalsiyum içeren taşlar (kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat), en yaygın taş türünü oluşturur ve taşların yaklaşık % 75 inde, bu bileşim bulunmaktadır (144,145). Taşlar renal, ürolojik, endokrin veya metabolik hastalığa bağlı olarak oluşabilir.

Taş oluşumunun patofizyolojisi ve fizikokimyasal ilkelerinin daha iyi anlaşılması ayrıntılı metabolik değerlendirme gereksinimini arttırmıştır ve tıbbi tedavi bu hastalarda tekrarlamaların önlenmesinde önem taşımaktadır. Bu hastaların geniş kapsamlı bir metabolik değerlendirmeden geçmeleri gerekir. Taş hastalığı olan çocukların çoğunluğunda en az bir hazırlayıcı faktör vardır ve bu faktörler hastaların yaklaşık % 75’inde tanımlanabilir. Hiperoksalüri taş hastalığına zemin hazırlayan en önemli faktörlerden biridir ve böbrek taşı olan çocukların % 20 kadarında bulunur (14,146). Literatürde çocukluk çağı ürolitiazisinde hiperoksalüri oranı %8,8-30,9 oranında bildirilmiştir (147, 148). Dursun ve arkadaşlarının (149) Kayseri yöresinde 179 çocuk

üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %26,7'sinde hiperoksalüri tespit edilmiştir. Üriner sistem taş oluşumunda önemli elementlerden biri 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 (150). Ancak idrar oksalat seviyesi yüksek tüm olgularda taş oluşmaması, bu metabolik defektin, dehidratasyon, hipositratri, hipomagnezüri ve protein malabsorbsiyonu gibi diğer etkenlerle birlikte etkili olduğunu düşündürmektedir (150). Nitekim Danimarka'da yapılan bir çalışmada, taş hastaları ile kontrol grubu arasında oksalat seviyeleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (151). 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 (143).

Taş hastalığında metabolik değerlendirmenin önündeki en büyük engel, işlemin maliyeti ve 24 saatlik idrar toplama zorluğu gibi gözükmektedir. 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 (152). 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. 24 saatlik idrar toplamamanın mümkün olmadığı hallerde, anlık idrar örneği kullanılabilir. Gün boyunca idrarla atılan kalsiyum, oksalat, sitrat, pH ve idrar hacminde önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Özellikle yemekler ve uyku ile ilgili ortaya çıkan değişimler bildirilmiştir (135).

İdrar oksalat ölçüm zorlukları nedeniyle çocuklarda oksalat atılımının normal değerlerini gösteren literatür verileri oldukça azdır (152,153). İdrar oksalat/kreatinin oranları yabancı literatür verilerinden elde edilen sonuçlar ile kıyaslanarak hiperoksalüri tanısı koulmaktadır. Beslenme alışkanlıklarının ülkeler hatta aynı ülkede bölgeler arasında oldukça değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Biz bu çalışmada Kayseri yöresi için anlık idrar oksalat atılım düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranlarının hesaplanmasını ve yaş gruplarına göre yüzdelik dilimlerinin belirlenmesini hedefledik. Yöremizde taş hastalığı olan çocuklarda metabolik değerlendirme yapılırken kendi yöremizin anlık idrar oksalat/kreatinin oranlarının hiperoksalüri tanısında yardımcı olabileceğini düşündük.

Konu ile ilgili daha önce yapılmış literatür bilgilerine ve anlık idrar oksalat /kreatinin oranlarına kısaca göz atacak olursak; anlık idrar oksalat/kreatinin oranının normal değerlerinin gösterildiği bir çalışma Barratt ve arkadaşları tarafından (152) 1991 yılında Londrada, yaşları 1-17 yaş arasında değişen 137 normal çocukta yapılmıştır. Sabah ikinci idrar örneğinde idrar oksalatı immobilize oksalat oksidaz yöntemi ile enzimatik olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada idrar oksalat/ kreatinin oranlarının yaş ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir ve bu azalma yaş ile birlikte artmış kas kitlesi ile ilişkili olarak idrar kreatinin değerlerinin artmasına bağlanmıştır (Tablo 16) (152).

Tablo 16. Değişik yaş gruplarında idrar oksalat/kreatinin oranları (152)

	<1 yaş (n=27)	1-5 yaş (n=67)	5-12 yaş (n=31)	>12 yaş (n:12)
İdrar oksalat: idrar kreatinin (mmol:mmol)	0.061 (0,015-0.26)	0.036 (0.011-0.12)	0.030 (0.0059-0.15)	0.013 (0.0021-0.083)

*1mmol/mmol=0.35 mg/mg

Anlık idrar oksalat/kreatinin oranının normal değerlerinin gösterildiği bir başka çalışma Reusz ve arkadaşları (153) tarafından 1994 yılında yaşları 1ay-14.5 yıl arasında değişen 391 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmıştır. Çalışmada 8-12 saatlik açlık sonrası alınan sabah ilk idrar örneğinde iyon kromatografi tekniği ile idrar oksalat ölçümü yapılarak, anlık idrar oksalat/kreatinin oranları hesaplanmış ve her yaş dilimi ile ilişkili 95. persentil değerleri gösterilmiştir (Tablo 17). Aynı çalışmada çalışmaya dahil edilen çocuklardan 24 saatlik idrar toplanmıştır. İdrar oksalat değerleri 24 saatlik idrar örneğinde de ölçülmüştür. Çalışmalarında anlık idrar oksalat/kreatinin oranları ile 24 saatlik idrar oksalat/kreatinin oranları arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. İdrar oksalat kreatinin oranının en yüksek değeri bebeklerde gösterilirken, yaşla birlikte bu oranın azaldığı gösterilmiştir (153).

Tablo 17. Anlık idrar oksalat/kreatinin oranlarının hesaplanmış ve her yaş dilimi ile ilişkili 95. persentil değerleri (153)

Yaş	Sayı	OK/KR (mikromol/milimol) 95. Persentil
1 ay	26	133 (61-280)
1-6 ay	24	125 (57-270)
7 ay-1 yıl	21	11 (51-230)
1-1.5 yıl	22	85 (40-180)
1.5-2.5 yıl	26	66 (32-140)
2.5-3.5 yıl	22	57 (23-125)
3.5-4.5 yıl	27	46 (18-110)
4.5-5.5 yıl	34	38 (15-100)
5.5-6.5 yıl	33	32 (13-92)
6.5-7.5 yıl	26	27 (10-80)
7.5-8.5 yıl	27	26 (8-76)
8.5 -9.5 yıl	21	26 (8-79)
9.5-10.5 yıl	23	25(8-79)
10.5-11,5 yıl	15	24 (6-82)
11.5-12,5 yıl	14	24 (7-76)
12.5-13,5 yıl	13	24 (8-72)
13.5-14,5 yıl	17	25 (6-73)

OK/KR: idrar oksalat/kreatinin oranı

*1mikromol/mmol=7.9x10⁻³ mg/mg)

Von Schnakenburg ve arkadaşları (154) tarafından 1994 yılında anlık idrar oksalat/kreatinin oranının yaş ve vücut yüzeyi ile ilişkisini incelemek amacıyla yaşları 1 gün-13 yıl arasında değişen 169 sağlıklı çocuk ile bir çalışma yapılmıştır. İdrar oksalatı otomatik iyon kromatografi yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışmada oksalat/kreatinin oranı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen yaş ve idrar oksalat/kreatinin oranları Tablo 18’ de gösterilmiştir.

Tablo 18. İdrar oksalat/kreatinin oranları (154)

Yaş	İdrar oksalat/kreatinin oranı (mmol/mol)
Bebekler	131 ± 57
2 yaş çocuklar	84 ± 55
5 yaş çocuklar	56 ± 35
10 yaş üstü çocuklar	42 ± 31

Matos ve arkadaşları (155) tarafından 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada yaşları 1 ay-17 yıl arasında değişen 383 sağlıklı çocuktan (181 kız,203 erkek) sabah ikinci idrar örneği alınarak idrar oksalat/kreatinin oranlarının normal değerleri, 5. ve 95. persentilleri belirlenmiştir. Tekrarlanabilirliğini sınamak için deneklerin %63'ünde 2 hafta ara ile alınan iki idrar örneği analiz edilmiştir. İdrar oksalat/kreatinin oranının 95. persentil değerleri 1-6 ay için 0.175 mg/mg, 7 yaş ve üstünde 0.048 mg/mg olarak gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerde idrar oksalat/kreatinin oranı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. İdrar oksalat/kreatinin oranının yaşla birlikte hızlıca azaldığı ve 7 yaşında normal yetişkin değerlerine ulaştığı gösterilmiştir (155)

Sikora ve arkadaşları (156) tarafından 2001 yılında Polonya'da yaşları 6-16 yıl arasında değişen 109 sağlıklı çocuk ile yapılan bir çalışmada sabah ikinci idrar numunesi alınarak idrar oksalat/kreatinin oranı hesaplanmıştır. Çalışmada idrar oksalat/kreatinin oranının büyük çocuklarda azaldığı, 12 yaş üstü ve altı çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Çalışmada idrar oksalat/kreatinin oranının 95. persentil değerleri yaklaşık olarak 12 yaş altı çocuklarda 0.076 mmol/mmol iken 12 yaş üstü çocuklarda 0.051 mmol/mmol olarak bulunmuştur (156).

İdrar oksalat/kreatinin oranlarının belirlenmesi ile ilgili yukarıda belirtilen çalışmalarda, çocukluk çağının geniş yaş dağılımı göz önünde tutulduğunda çalışma gruplarına alınan sağlıklı çocuk sayılarının yetersiz olduğu görülmektedir. Çalışmamız 6-15 yaşları arasında önceki çalışmalara göre sağlıklı çocuk sayısı açısından daha büyük bir çalışma grubunu içermektedir. Çalışmamızda 6-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda anlık idrar oksalat/kreatinin oranları literatürde bildirilen değerlere göre yüksek bulundu. Literatürde anlık idrar oksalat/kreatinin oranları arasındaki farklılıklar oksalat ölçüm tekniği ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki farklılık da muhtemel oksalat

ölçüm tekniği ile ilişkili olabilir. Bu farklılığa yöresel beslenme alışkanlıkları ve insanlarda oksalat metabolizmasının heterojenitesinin de katkısı olabilir. Litertür ile uyumlu olarak çalışma grubumuzda idrar ortalama oksalat düzeyleri ve idrar oksalat/kreatinin oranları açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çocukluk çağında idrar oksalat atılımının seyri konusunda farklı çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Gibbs ve Watts (157) yaş ile birlikte idrar oksalat atılımında anlamlı değişiklik olduğunu ve idrar oksalat atılımının yetişkin değerlerine ulaştığı 14 yaşına kadar giderek arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar çocukluk çağında oksalat atılımının birim zaman başına atılan miktar olarak ifade edilmesinin daha doğru olacağını, yani kişinin vücut kitle ölçüsüne göre değiştiğini, kreatinin atılımı ile ilgili olmadığını ileri sürmüşlerdir (157). Buna karşılık Matos ve arkadaşları (155) çalışmalarında anlık idrar kreatinin oranlarının 7 yaşına kadar hızlıca azaldığını ve 7 yaşında yetişkin değerlere ulaştığını göstermişlerdir. Yine Sikora ve arkadaşları (156) yaptıkları çalışmada 12 yaş altı ve üstü çocuklarda anlık idrar oksalat/kreatinin oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim bulgularımız yukarıdaki üç çalışma ile de uyumlu değildi. Biz çalışmamızda gerek idrar oksalat düzeyi gerekse idrar oksalat/kreatinin oranları açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Ayrıca çalışma grubumuzda ne idrar oksalat düzeyinin ne de idrar oksalat/kreatinin oranlarının yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi belirlenmedi.

Diyetsel faktörlerin kalsiyum oksalat böbrek taşı oluşumunda güçlü bir etkisi vardır (158-160). Diyetle kalsiyum, magnezyum ve potasyumun az, sodyum ve oksalatın fazla tüketimi taş oluşumuna katkıda bulunabilir. Bizde çalışmamızda diyetel faktörler ile idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranının ilişkisini inceledik. Literatürde diyet proteininin idrar oksalat atılımına etkisi üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı araştırmacılar diyet proteininin idrar oksalat atılımını arttırdığını ve protein kısıtlamasının idrar oksalat atılımını azalttığını bildirmiştir (15.161.162). Bu yüksek oksalat atılımının artmış protein tüketimi ile birlikte glikolat ve oksalat öncül maddelerinin alımının artmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (162). Diğer araştırmacılar ise protein alımı ile idrar oksalat atılımı arasında herhangi bir ilişki gözlenmediğini bildirmiştir (163.164.165). Çalışmamızda ikinci görüşü

destekler nitelikte diyetle alınan günlük toplam protein miktarı ile idrar oksalat atılımı ve idrar oksalat/kreatinin oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ancak idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan günlük toplam enerji, yağ, karbonhidrat ve mineral miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi.

Literatürde vitamin D'nin intestinal kalsiyum emilimini artırarak idiopatik hiperkalsiüri patogenezinde önemli role sahip olduğu ve kalsiyum aşırı emiliminin bağırsaktan serbest oksalat emilimini arttırarak hiperoksalüriye yol açabileceği öne sürülmektedir (166). Çalışma bulgularımız bu hipotezi destekler nitelikte olup, biz de diyetle alınan vitamin D düzeyleri ile idrar oksalat/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirledik.

Retinol eksikliği ile böbrek taşı oluşumu ilişkisinin incelendiği bir çalışmada retinol eksikliği olanlarda hafif-yüksek idrar oksalat atılımı tespit edilmiş olmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiş ve ürolitiazis ile retinol eksikliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (167). Bizim bulgularımız bu görüşü destekler nitelikte değildi. Tam aksine biz diyetle alınan retinol miktarı ile idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatin oranı arasında anlamlı pozitif ilişki belirledik. Literatür bilgilerine aykırı olan bu bulgumuzun araştırılması ve yeni çalışmalarla teyit edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Literatür bilgilerine göre vitamin B6 ve folik asit kombine tedavisinin primer hiperoksalürili hastalarda idrar oksalat atılımını azaltmakta daha etkili olduğu anlaşılmaktadır. Ancak Gibbs ve Watts (35) tarafından yapılan bir çalışmada primer hiperoksalürili hastalarda vitamin B6 ve folik asit tedavisinin idrar oksalat atılımını azaltmadığı gösterildi. Folik asit ile idrar oksalat atılımının ilişkisinin araştırıldığı başka bir literatür bilgisi henüz mevcut değildir. Biz çalışmamızda diyetle alınan folik asit miktarı ile idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki belirledik. Bizim çalışmamızda bulduğumuz bu pozitif ilişkiyi açıklamak için bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Bir randomize çalışmada günde 1000 mg vitamin C takviyesinin idrar oksalat atılımını %22 arttırdığı gösterilmiştir (168). Ancak vitamin C'nin düşük veya daha sık tüketilen dozlarda idrar oksalat atılımı üzerine etkisi bilinmemektedir (168). Biz çalışmamızda idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan diğer vitaminler

(Vitamin C, E, K, B1, B2, B6, B12, Niasin, Pantotenik asid, Biotin) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlemedik.

Oksalat emilimini etkileyen en önemli faktörün diyet kalsiyumu olduğu varsayılmaktadır. Von Unruh ve arkadaşları (112) yeni geliştirilmiş ve standardize edilmiş bir [¹³C₂] oksalat absorpsiyon ölçüm metoduyla sağlıklı bireylerde kalsiyum alımı ile gastrointestinal oksalat emilimi arasındaki ilişkiyi hesapladılar. Kalsiyumun günlük alımı 200 ila 1200 mg arasında olduğu zaman oksalat emilimi kalsiyum alımı ile doğrusal bir fonksiyonda izlenmekteydi.

Bin iki yüz (1200) mg'ın üstündeki ek kalsiyum alımlarında ise intestinal oksalat emilimi az bir miktarda etkilenmekteydi. Buna rağmen, aşırı kalsiyum alımı anlamlı derecede fazla miktarda üriner kalsiyum atılımı ile neticelenmişti. Vaka kontrol çalışması halinde 186 kalsiyum oksalat taşı bulunan hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hiperoksalüri (idrara aşırı oksalat atılımı) olsun veya olmasın diyetten kalsiyum alımı ile idrara oksalat atılımı arasında zıt yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (113). Literatürde böbrek taş hastalığı ve kalsiyum, magnezyum, fosfor ve sülfür arasındaki karmaşık ilişkiler hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. Ancak taş hastalığı oluşumunda bu mineraller arasındaki karmaşık ilişkilerin önemli olabileceği düşünülmektedir (169).

Magnezyum desteğinin oksalat emilimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada oksalat alımı ile eş zamanlı yapılan Mg desteğinin oksalat emilimini azalttığı, oksalat alımından 12 saat sonra verilen Mg desteğinin ise oksalat emilimini üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (170, 171, 172). Magnezyumun oksalat metabolizmasında direkt bir etkisi gösterilememiştir ancak belirli reaksiyonlarda kofaktör olabileceği düşünülmektedir (171). Magnezyumun idrarın çözünürlük özelliklerini değiştirmek suretiyle taş hastalık oluşumu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (170,172). Biz çalışmamızda diyetle alınan kalsiyum ve magnezyum miktarları ile ne idrar oksalat düzeyi ne de idrar oksalat/kreatin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Düşük kükürt içeren diyet ile beslenmenin ratlarda oksalat taş oluşumuna karşı kısmi koruma sağladığı gösterilmiştir (173). Bu korumanın oksalik asit, inorganik sülfat ve inorganik fosfatın idrar atılımında önemli bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnsan ve hayvanlarda idrar sülfatının en önemli kaynağının kükürt içeren amino asitler

olduğu gösterilmiştir (174). Kükürt bir dizi reaksiyon sonucunda inorganik sülfata dönüştürülür. Bu reaksiyonların kofaktör olarak pridoksin ve niasine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu vitaminlerin eksikliğinde de idrar sülfat atılımı düşük tespit edilebilir. Diyet kükürt (amino asit) içeriğinin idrar net asit atılımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (174). Wang ve arkadaşları (175) tarafından diyet ile sülfür içeren amino asit alımının idrarla hem kalsiyum hem de sülfat atılımını arttırdığı ve böylece kalsiyum ihtiva eden taş hastalığı için riski arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda bu literatür bilgisini destekler nitelikte diyetle alınan kükürt miktarları ile idrar oksalat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi.

Coburn ve arkadaşları (176) deneysel olarak ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada düşük fosfor içeren diyet ile beslenmenin kalsiyum sitrat taşlarından daha çok kalsiyum oksalat taş oluşumu için riski arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca oral fosfat tedavisinin erkeklerde kalsiyum içeren taşları önemli ölçüde azalttığı ve hayvanlarda deneysel taş oluşumunu engellediği bildirilmiştir (177). Fosfor tedavisinin taş oluşumunu azaltıcı etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Fosfatın, kalsiyumun hem bağırsaktan emilimini hem de idrardan atılımını azaltıcı rol oynayabileceği öne sürülmüştür (177). Bu koşullar altında fosfat tedavisinin koruyucu etkileri; İdrar net kalsiyum oksalat üretiminin azalması ve fosfatın doğrudan çözücü etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (177). Ayrıca oral fosfat tedavisinin idrar oksalat düzeyini azalttığı gösterilmiştir (178). Bizim çalışmamızda da bu literatür bilgisini destekler nitelikte diyetle alınan fosfor miktarları ile idrar oksalat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi. Ancak diyetle alınan hem kükürt hem de fosfor miktarları ile idrar oksalat atılım ilişkisinin daha detaylı çalışmalarla desteklenmesi ve patogenezin açığa çıkarılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Komleh ve arkadaşları (179) tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylere göre taşlı bireylerde idrar bakır ve manganez düzeyleri düşük, çinko düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Meyer ve Angino (170,179) bakırın engelleyici etkisinin kalsiyum –fosfat kristal büyümesi üzerine olduğunu kalsiyum-oksalat kristalleri üzerine olmadığına dikkat çekmişlerdir.

Mangan aktif taş hastalığı olan kişilerin serum ve idrarında normal kişilere göre daha düşük bulunmuştur (169,179).

Literatür bilgilerine göre demir elementinin taş oluşumu üzerine etkisi açık değildir. Bazı araştırmacılar demir elementinin kalsiyum oksalat kristal oluşumu ve gelişimi üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (169,180).

Çinko elementinin taş oluşumu üzerine etkisinin incelendiği araştırma sonuçları çelişkilidir. Taşlı hastalar ile normal hastaların karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda idrar çinko düzeyi bazı çalışmalarda yüksek bazılarında ise düşük bulunmuştur. Çinko elementinin taş oluşumundaki rolü hala net olarak gösterilememiştir (179,181).

Çalışmamızda idrar oksalat düzeyinin günlük diyetle alınan çinko, bakır ve mangan miktarları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki gösterdiği tespit edildi. Ayrıca idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan mangan miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirlendi.

Anasuya (182) tarafından üriner sistem taş oluşumu üzerine flor elementinin rolünün araştırıldığı ratlar ile yapılan deneysel bir çalışmada diyet ile fazla flor alımının kalsiyum oksalat kristal oluşumunu kolaylaştırdığı ve mesane taşı oluşumunu arttırdığı ancak fazla flor alımının idrar oksalat atılımı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda idrar oksalat düzeyi ve idrar oksalat/kreatinin oranı ile günlük diyetle alınan flor miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Flor alımı ile idrar oksalat atılımı arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu konuda yapılacak daha detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Literatür de artmış sodyum alımının diyet sodyumunun hiperkalsiürik etkisinden dolayı nefrolitiazis gelişimini arttırdığı düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalar sodyum alımı ile yeni böbrek taşı oluşumu arasında pozitif ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (183). Bu konu ile ilgili farklı görüşü savunan araştırmacılar tarafından artmış idrar sodyumunun CaOx taş hastalığı riskini arttırmadığı gösterilmiştir (184). Biz de çalışmamızda da ikinci görüşü destekler nitelikte ne idrar oksalat düzeyinin ne de idrar oksalat/kreatin oranının diyetle alınan sodyum ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmedi.

Çalışmamızda idrar oksalat/kreatinin oranı ile diyetle alınan iyot miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirledik. Diyet iyot alımı ile idrar oksalat atılımı arasındaki ilişkinin incelendiği bir literatür bilgisi henüz bulunmamaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi çalışmamızda birçok minerale (fosfor, kükürt, çinko, bakır,

mangan, flor ve iyot) idrar oksalat atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkilerin niteliği, idrar oksalat atılımı üzerine bu minerallerin etki mekanizması ve taş oluşumu üzerine minerallerin etkisi daha ileri çalışmalarla araştırılmalı ve bu konular aydınlığa kavuşturulmalıdır.

Fruktoz tüketiminin son zamanlarda böbrek taşı oluşumu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (185). Fruktoz tüketiminin idrar bileşimini değiştirerek taş oluşum riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür. Diyetle alınan fruktozun kalsiyum, oksalat ve ürik asit atılımını arttırdığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır (186, 187, 188). Fruktoz tüketimi insulin direncine neden olursa idrar pH'sını azaltabilir (189). İdrar kalsiyum ve oksalatını arttırması CaOx taş oluşum riskini arttırabilir (190). İlâveten idrar ürik asit atılımını arttırarak ve idrar pH'sını azaltarak ürik asit taş riskini de arttırır (191). Fruktoz metabolizması ile oksalat sentezi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sonuçları çelişkilidir. Sağlıklı bireylerde fruktoz ve glukoz alımının idrar oksalat atılımı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada intravenöz fruktoz (75 gr) infüzyonunun glukoz (75 gr) infüzyonuna kıyasla idrar oksalat atılımını %60 oranında arttırdığı gösterilmiştir (173). Aksine bir başka çalışmada oral glukoz (75 gr) yüklenmesinden 3 saat sonra idrar oksalat atılımında %62'lik artış gösterildi (192). İnsanlarda fruktoz metabolizması ve taşınması, glukozdan birçok şekilde ayrılır. Fruktoz ince bağırsaktan glukozun yarısı oranında emilir, ancak dolaşımdan temizlenmesi glikoza kıyasla iki kat fazladır (193). Fruktoz tüketimi ile tesadüfî böbrek taşı arasındaki ilişkinin araştırıldığı 3 farklı kohort çalışmada diyet ile alınan fruktoz miktarının taş oluşumu için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(185). Bazı çalışmalar fruktoz metabolizmasından oksalat oluşumu için bir yolak varlığını destekler (194,195). Bizim çalışmamızda bu görüşün aksine, diyetle alınan fruktoz miktarı ile ne idrar oksalat düzeyi ne de idrar oksalat/kreatinin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmedi.

Kalsiyum oksalat taş hastalığı olan kişilerde oksalat ve sakkaroz emiliminin incelendiği bir çalışmada artmış sakkaroz emiliminin oksalat emilim yüzeyini arttırarak oksalat emilimini de attırdığı gösterilmiştir (196). Biz çalışmamızda da bu görüşü destekler nitelikte idrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan sakkaroz miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirlendi.

Literatür bilgileri idrar oksalat atılım değişkenliği üzerine diyetel protein tüketiminden ziyade genetik faktörler ve fizyolojik değişikliklerin (hormonal dalgalanmalar gibi)

katkısının daha fazla olabileceğini göstermektedir. Hidroksiprolin, glisin, fenilalanin, tirozin, triptofan metabolizmasının oksalat sentezi ile sonuçlandığı gözlenmiştir (23,27,158). İdrar oksalat atılımı üzerine diyet proteininin etkisinin, fazla protein alımında enerji kaynağı olarak amino asitlerin kullanımındaki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda diyetle alınan fenilalanin, tirozin, triptofan, serin ve prolin miktarları ile idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki tespit ettik. Bu ilişki literatürde belirtildiği gibi bu amino asitlerin metabolizmasının oksalat sentezi ile sonuçlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Diyet ile glutamik asit tüketiminin de idrar oksalat atılımını arttırdığı gösterilmiştir (197). Bu artışın endojen oksalat sentezinin artması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (197). Biz de çalışmamızda bu görüşü destekler nitelikte diyetle alınan glutamik asit ile idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki gösterdik. Bir çalışmada diyet ile hidroksiprolin alımının idrar oksalat atılımını arttırdığı gösterilmiştir (161,198). Hockaday ve arkadaşları (199) ise yaptıkları bir çalışmada diyetle hidroksiprolin alımından sonra idrar glikolat ve glioksalat atılımında artış tespit ettiler. İdrar oksalat atılımında artış tespit etmediler. Diyetle glisin alımı ve idrar oksalat atılımı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı araştırmacılar tarafından glisinin normal bireylerde idrar oksalat atılımını arttırdığı tespit edilmiştir (19, 200). Bu konuda yapılan diğer araştırmalar ise glisinin normal bireylerin bir kısmında idrar oksalat atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda diyet ile alınan glisin miktarı ile ne idrar oksalat düzeyi ne de idrar oksalat/kreatin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmedi. Literatür bilgilerine göre diyetle bitkisel protein alımı ile idrar oksalat atılımı artar (165, 201). Hayvansal protein alımı idrar oksalat atılımını etkilemez ve idrar ürat atılımını etkiler (163). Biz de çalışmamızda bu literatür bilgisini destekler nitelikte diyetle alınan bitkisel protein ve idrar oksalat düzeyi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda diyetle alınan elzem olmayan amino asit ve valin miktarları ile idrar oksalat atılımı arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki belirledik. Bu da protein alımı ile idrar oksalat atılımının arttığını destekleyen literatür bilgileri ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Diyet yağ asitlerinin kalsiyum oksalat taşı oluşumunu etkilediği düşünülmektedir. Artmış fosfolipid arışodonik asit seviyesi (bir n-6 yağ asidi), anyon taşıyıcılarını aktive ederek renal ve intestinal oksalat taşınmasını etkilemekte belki de hiperoksalüriyi

tetikleyebilmektedir. İdiyopatik kalsiyum oksalat taş hikâyesi olan 58 hastada 24 saatlik idrar örnekleri ve diyetlerinin analizi neticesinde diyetteki araşidonik asit seviyeleri ve idrar oksalat atılımı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (120). Balık yağı tüketimi hastalarda plazma araşidonik asit seviyelerini azaltmakta ve bu da idiyopatik kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda idrar kalsiyum ve oksalat atılımını azaltmaktadır (121-123). Ancak son zamanlarda yapılmış, ileriye dönük bir çalışmada, taş oluşumuyla yağ asitleri tüketimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (121-123). Araşidonik ve linoleik asitlerin fazla tüketimi taş riskini artırmamaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin fazla tüketilmesi de tesadüfî böbrek taşları oluşum riskini düşürmemektedir (202). Taş oluşum riski üzerine serum lipit profilinin incelendiği başka bir çalışmada ise total kolesterol düzeylerinin ürik asit, kalsiyum oksalat monohidrat ve kalsiyum oksalat dihidrat taşı olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (203). Biz çalışmamızda idrar oksalat düzeyi ile diyetle alınan kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit ettik. Bu bulgu taş oluşum riski üzerine lipit profilinin incelendiği literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca idrar oksalat/kreatinin oranı ile omega 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki belirledik. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bu ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için bu konuda yapılacak daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

İdrar ve plazma oksalat düzeyi ölçüm zorlukları nedeniyle Türkiye için idrar oksalat/kreatinin oranının çocukluk çağına özel referans değerlerini gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Bu eksiklikten dolayı bu çalışmada Kayseri yöresi için 6-15 yaş sağlıklı çocuklarda anlık idrar oksalat/kreatinin oranının yaş grupları için özel referans değerleri belirlendi. Çalışma bulgularımız 24 saatlik idrar toplamanın mümkün olmadığı durumlarda anlık idrar oksalat/kreatin oranları ile izlenecek hastaların tanı, tedavi ve tedavi takibinde kullanılabilir. Bununla birlikte idrar oksalat atılımı ile diyetle alınan nütrisyonel öğeler arasındaki ilişkilerle ilgili bulgularımızın ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği inancındayız.

Değerlendirmeye alınan 6-15 yaş arası farklı gelir düzeyinden 1072 sağlıklı çocukla yapılan bu çalışmada şu sonuçlar elde edildi:

1. 6-15 yaş grubunda idrar oksalat atılımı yaş ve cinsiyetler arasında bir farklılık göstermiyordu.
2. İdrar oksalat atılımının 95.persentile denk gelen değeri 6-10 yaş arası çocuklarda yaklaşık 28.0 mg/L idi. 11-15 yaş çocuklarda idrar oksalat atılımının 95.persentile denk gelen değeri yaklaşık 28.0 mg/L idi.Tüm grup için de 95. persentil değeri 28.0 mg/ L olarak belirlendi.
3. İdrar oksalat /kreatin oranı için 95.persentile denk gelen değer 6-10 yaş arası çocuklarda 0.40 mg/mg idi,11-15 yaş arasında da bu değer 0.40 mg/mg olarak belirlendi.Tüm yaş gruplarında idrar oksalat /kreatin oranının 95.persentil değeri genel olarak 0.40 mg/mg olarak belirlendi.

4. İdrar oksalat atılımının günlük diyetle alınan toplam enerji, yağ, karbonhidrat ve mineral miktarı ile ilişkili olduğu görüldü. Özellikle vitaminlerden retinol ve folik asit , minerallerden fosfor, kükürt, çinko, bakır, mangan ve flor, karbonhidratlardan sakkaroz, amino asitlerden fenilalanin, tirozin, triptofan, valin, glutamik asit, serin, prolin, elzem olmayan amino asitler ve bitkisel protein alımı ile kolesterol ve omega-3 alımı idrar oksalat atılımı üzerine etkili besinsel faktörler olarak belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Remzi D, Çakmak F, Erkan I. A study on ürolithiasis incidence in school age children. J Urol 1980;123:608.
2. Milliner DS. Urolithiasis. In: Awner ED, (Eds) Pediatric Nephrology. 5th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
3. Hulton SA. Evaluation of urinary tract calculi in children. Arch Dis Child 2001;84:320-23.
4. Hari P, Bag ga A, Vasudev V, Singh M, Srivastana RN. Aetiology of nephrolithiasis in North Indian Children. Pediatr Nephrol 1995;9: 474-75.
5. Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V, Ahuja RK, Srivastana RN. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in North Indian children. Pediatr Nephrol 1997; 11: 189-92.
6. Se Santo NG, De Lorio B, Capasso G, at al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile(southern Italy). Pediatr Nephrol 1992; 6:149-57.
7. Chen YH, Lee A-J, Chen C-H, Chesney RW, Stapleton FB, Roy S. Urinary mineral excretion among normal Taiwanese children. Pediatr Nephrol 1994; 8: 36-39.
8. Esbjorner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. Acta Pediatr 1995; 84: 156-59
9. Baysal YE, Koyun M, Akman S, Güven AG, Güntekin E. Çocuklarda ürolitiazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47:254-59.
10. Erda M. Üriner sistem taş hastalığında kan ve idrar kalsiyum, fosfor, ürik asit ve idrar oksatının rolü. Uzmanlık Tezi, 1988 Ankara.
11. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation. Urol Res 2004; 32:311-16 .

12. Hess B, Hasler Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 :1362-68.
13. Robertson WG, Peacock M. The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria?. *Nephron* 1980;26:105-10.
14. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, Hoppe B, Sidhu H, Leumann E. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child*. 2000;82;322-26
15. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al. Should recurrent calcium oxalate Stone formers become vegetarians. *Br J Urol* 1979;51:427-31.
16. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001;59(1): 270-76
17. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 :1986-93.
18. Hodgkinson A, Zarembski PM. Oxalic acid metabolism in man: a review. *Calcif Tissue Res* 1968;2:115-32.
19. Hagler L, Herman RH. Oxalate metabolism I. *Am J Clin Nutr* 1973;26:758-65.
20. Richard E. Behrman, MD, Kliegman, MD, Jenson, MD, Nelson Textbook OF Pediatrics (1 nd ed), (Türkçe çeviri, Dr. Teoman Akçay), 2008;417-18.
21. Crawhall JC, Mowbray RR, Scowen EF, Watts RW. Conversion of glycine to oxalate in a normal subject. *Lancet* 1959; 2:810.
22. Knight J, Holmes RP. Mitochondrial hydroxyproline metabolism: implications for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 2005; 25:171-75.
23. Knight J, Jiang J, Assimos DG, Holmes RP. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 2006;70 :1929-34.
24. Noguchi T. Amino acid metabolism in animal peroxisomes. In: Fahimi HD, Sies H, eds. *Peroxisomes in Biology and Medicine*. Springer-Verlag 1987:234-43.
25. Rofe AM, Chalmers AH, Edwards JB. (14C) oxalate synthesis from (U-14C) glyoxylate and (1-14C) glycollate in isolated rat hepatocytes. *Biochem Med* 1976; 16 :277-83.

26. Rofo AM James HM, Bais R, Edwards JB, Conyers RA. The production of [14C] oxalate during the metabolism of [14C] carbohydrates in isolated rat hepatocytes. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1980; 58 :103-16.
27. Takayama T, Fujita K, Suzuki K, et al. Control of oxalate formatio from L-hydroxyproline in liver mitochondria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 :939-46.
28. Watts R W E. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *Q J Med* 2005; 98: 241-46.
29. Sarica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res* 2006;34: 96-101.
30. Mandeville J A, Nelson C P. Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2009; 19 : 419-23.
31. Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS Lett* 1986; 201:20-24.
32. Danpure CJ, Jennings PR. Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with primary hyperoxaluria type 1. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75:315-22.
33. Purdue PE, Lumb MJ, Fox M, et al. Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine: glyoxylate aminotransferase. *Genomics* 1991;10:34-40.
34. Barrat TM, Danpure CJ. Hyperoxaluria. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Baltimore, Lipincott Williams&Wilkins 1999; 609-19.
35. Watts RWW. Primary hyperoxaluria. *Urol Int* 1997; 59:203-13.
36. Danpure CJ, Rumsby G. Enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1: consequences for clinical management. In: Khan SR, ed. *Calcium oxalate in biological systems*, Boca Rotan: CRC Press, 1995:189-205.
37. Cochat P, Gaulier JM, Koch Naguira PC, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999; 158;75-80.
38. Scheinman II. Primary hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:340-51.

39. Cochat P, Paulo C, Noguiera K, et al . Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical, and economics issues. *J Pediatr* 1999; 135:746-50.
40. Ernst L, Bernd H. Disease of the month the primary hyperoxalurias. *Am Soc Nephrol* 2001; 12:1986-93.
41. Macedo CS, Yoshida EM, Viero RM, Riyuzo MC, Bastot HD. Primary hyperoxaluria with endstage renal failure in an infant. *Jornal de Pediatri* 2002;78:171-75.
42. Cramer SD, Ferree PM, Lin K, Milliner DS, Holmes RP. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2063-69.
43. Rumsby G, Cregeen DP. Identification and expression of a cDNA for human hydroxypyruvate/glyoxylate reductase. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1446:383-88.
44. Webster KE, Ferree PM, Holmes RP, Cramer SD. Identification of missense, nonsense and deletion mutations in the GRHPR gene in patients with primary hyperoxaluria type II (PH2). *Hum Genet* 2000; 107:176-85.
45. Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHAPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2289-95.
46. Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, et al. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:36-44.
47. Danpure CJ, Cooper PJ, Wise PJ, Jennings PR. An enzyme trafficking defect in two patients with primary hyperoxaluria type 1: peroxisomal alanine/glyoxylate aminotransferase rerouted to mitochondria. *J Cell Biol* 1989; 108:1345-52.
48. Khoo JJ, Pee S, Kamaludin DP. Infantile primary hyperoxaluria type 1 with end stage renal failure. *Pathology* 2006 Aug; 38 : 371-74.
49. Pirulli D, Marangella M, Amoroso A. Primary hyperoxaluria: genotype-phenotype correlation. *J Nephrol* 2003; 16 : 297-309.

50. Van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Waterham HR, Wanders RJ, Janssen MJ, et al. Primary hyperoxaluria remains undiagnosed in patients with hyperoxaluria and recurrent urolithiasis. *Clin Chem* 2007; 53 : 1553-55.
51. Ajzensztejn MJ, Sebire NJ, Trompeter RS, Marks SD. Primary hyperoxaluria type 1. *Arch Dis Child*. 2007 Mar; 92 :197.
52. Van Driessche L, Dhondt A, De Sutter J. Heart failure with mitral valve regurgitation due to primary hyperoxaluria type 1: case report with review of the literature. *Acta Cardiol* 2007; 62 :202-6.
53. Desmond P, Hennessy O. Skeletal abnormalities in primary oxalosis. *Australasian Radiol* 1993; 37 :83-85.
54. Elmstahl B, Rausing A. A case of hyperoxaluria, radiological aspects. *Acta Radiol* 1997; 38 :1031-34.
55. Frishberg Y, Feinstein S, Rinat C, Drukker A. Hypothyroidism in primary hyperoxaluria type I. *J Pediatr* 2000; 136 :255-57.
56. Julian BA, Faugere MC, Malluche HH. Oxalosis in bone causing a radiographical mimicry of renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9 :436-40.
57. Schnitzler CM, Kok JA, Jacobs DW. Skeletal manifestations of primary oxalosis. *Pediatr Nephrol* 1991; 5 : 193-99.
58. Cochat P, Basmajian O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child* 2000;82 :470-73.
59. Bak M, Ural R, Ağın H. Pediatrik ürolitiaziste metabolik nedenler. *T klin pediatri* 2004;13:104-13.
60. Pearle MS and Lotan Y. Urinary lithiasis: Etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA (Eds), *Campbell-Walsh Urology Philadelphia, Saunders*, 2007; p. 1363.
61. Hatch M, Freel RW. The roles and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *Semin Nephrol* 2008; 28 :143-51.
62. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV. Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr* 1986;116 :455-60.

63. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG. Oxalobacter formigenes gen. oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. Arch Microbiol 1985;141:1-7.
 64. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. Oxalobacter formigenes and its potential role in human health. Appl Environ Microbiol 2002; 68:3841-47.
 65. Hoppe B, Beck B, Gatter N, et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int 2006;70 : 1305–11.
 66. Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. Kidney Int 2006;69 :691-98.
 67. Miller AW, Kohl KD, Dearing MD. The Gastrointestinal Tract of the White-Throated Woodrat (Neotoma albigula) Harbors Distinct Consortia of Oxalate-Degrading Bacteria. Appl Environ Microbiol. 2014; 80:1595-601.
 68. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, and Clark PB: Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. Br J Urol 1978; 50 :449–54
 69. Coe FL, Parks JH, and Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992; 327 : 1141–52.
 70. Galosy R, Clark L, Ward DL, and Pak CYC. Renal oxalate excretion in calcium urolithiasis. J Urol 1980; 123 : 320–23.
 71. Robertson WG, Peacock M, and Nordin BEC. Calcium crystalluria in recurrent renal stone formers. Clin Sci 1968; 34: 579–94.
 72. Asplin JR, Parks JH, and Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. Kidney Int 1997; 52: 1602–8.
 73. Asplin J, Deganello S, Nakagawa Y, and Coe FL. Evidence that nephrocalcin and urine inhibit nucleation of calcium oxalate monohydrate crystals. Am J Physiol 1991;261: 824–30.
-

74. Edyvane KA, Hibberd CM, Harnett RM, Marshall VR, and Ryall RL. Macromolecules inhibit calcium oxalate crystal growth and aggregation in whole urine. *Clin Chim Acta* 1987; 167 : 329–38.
 75. Hess B, Nakagawa Y, and Coe FL. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal aggregation by urine proteins. *Am J Physiol* 1989; 257: 99–106.
 76. Meyer JL and Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest Urol* 1975;13 :36–9.
 77. Asplin JR, Parks JH, Chen MS, et al. Reduced crystallization inhibition by urine from men with nephrolithiasis. *Kidney Int* 1999;56 : 1505–16.
 78. Robertson WG and Peacock M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone formers. *Clin Sci* 1972; 43 : 499–506.
 79. Nakagawa Y, Abram V, Kezdy FJ, Kaiser ET, and Coe FL. Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urine. *J Biol Chem* 1983;258 : 12594–600.
 80. Navrotsky A. Energetic clues to pathways to biomineralization: precursors, clusters and nanoparticles. *Proc Nat Acad Sci* 2004; 101 : 12096–101.
 81. Dove PM, DeYoreo JJ, and Weiner S. Biomineralization. *Rev Mineral Geochem* 2003; 54: 1–381.
 82. Lowenstam H and Weiner S. *On Biomineralization*. New York: Oxford Univ. Press, 1989, p. 324.
 83. Mann S. *Biomineralization Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry* New York:Oxford Univ. Press 2001;p;198.
 84. Qiu SR, Wierzbicki A, Orme CA, et al. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization by osteopontin and citrate. *Proc Nat Acad Sci* 2004;101:1811–15.
 85. Qiu SR, Wierzbicki A, Salter A, et al. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization by citrate molecules through selective binding to atomic steps. *J Am Chem Soc* 2005;127: 9036–44.
-

86. Guo S, Ward MD, and Wesson JA. Direct visualization of calcium oxalate monohydrate crystallization and dissolution with atomic force microscopy and the role of polymeric additives. *Langmuir* 2002;18: 4284–91.
 87. Sheng X, Ward MD, and Wesson JA. Adhesion between molecules and calcium oxalate crystals: critical interactions in kidney stone formation. *J Am Chem Soc* 2003;125: 2854–55.

 88. Ph. Jaeger W.G. Robertson Role of Dietary Intake and Intestinal Absorption of Oxalate in Calcium Stone Formation *Nephron Physiol* 2004;98:64–71.
 89. Robertson WG, Scurr DS: Prevention of ascorbic acid interference in the measurement of oxalic acid in urine by ion-chromatography. *Clin Chim Acta* 1984; 140 :97–99.
 90. Hughes H, Hagen L, Sutton RAL: Determination of urinary oxalate by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1982; 119:1–3.
 91. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG: Dietary oxalate and its intestinal absorption. *Scan Microsc* 1995; 9:1109–18.
 92. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, Von Unruh GE, Sauerbruch T: Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: Application of a new test with [¹³C₂] oxalate. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:329–33.
 93. Hodgkinson A: Sampling errors in the determination of urine calcium and oxalate: Solubility of calcium oxalate in HCl-urine mixtures. *Clin Chim Acta* 1981; 109 :239–44.
 94. Robertson WG: Mild hyperoxaluria: A critical review and future outlook; in Borghi L, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Novarini A (eds): *Kidney Stones*. Cosenza, Editoriale Bios, 1999, pp 33–42.
 95. Robertson WG, Nordin BEC: Activity products in urine; in Hodgkinson A, Nordin BEC (eds): *Proceedings of the Renal Stone Research Symposium*. London, Churchill, 1969, pp 221–32.
 96. Hallson PC, Rose GA: Chemical measurement of calcium oxalate crystalluria: Results in various causes of calcium urolithiasis. *Urol Int* 1990; 45:332–5.
-

97. Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG: Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996 Jan; 49 :200–8.
 98. Leonetti F, Dussol B, Berthezene P, Thirion X, Berland Y: Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:617–22.
 99. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. *Ann Intern Med* 1987;106 :114-29.
 100. Pak CYC, Adams-Huet B, Poindexter JR, Pearle MS, Peterson RD, Moe OW. Relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate. *Kidney Int* 2004; 66 :2032-37.
-
101. Linda K. Massey RD. Food Oxalate: Factors Affecting Measurement, Biological Variation, and Bioavailability . *J Am Diet Assoc* 2007;107:1191-94.
 102. Oxalic acid. In: Horwitz W, ed. *AOAC Methods*. 13th ed. Washington, DC: American of Analytical Chemists; 1980:541-542.
 103. Honow R, Hesse A. Comparison of extraction methods for the determination of soluble and total oxalate in foods by HPLC-enzyme-reactor. *Food Chem* 2002; 78:511-21.
 104. Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of food and daily oxalate intake. *Kidney Int* 2000; 57 :1662-67.
 105. Honow R, Bonartz D, Hesse A. An improved HPLC-enzyme-reactor method for the determination of oxalic acid in complex matrices. *Clin Chim Acta* 1997; 261:131-39.
 106. Ohkawa H. Gas chromatographic determination of oxalic acid in foods. *J Assoc Off Anal Chem* 1985; 68 :108-11.
 107. Kasidas GP, Rose GA. Oxalate content of some common foods: Determination by an enzymatic method. *J Human Nutr* 1980; 34 :255-66.
 108. Libert B, Franceschi V. Oxalate in crop plants. *J Agric Food Chem* 1987; 35:926-938.

109. Liebman M, Costa G. Effects of calcium and magnesium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *J Urol* 2000; 163:1565-69.
 110. Chai W, Liebman M. Assessment of oxalate absorption from almonds and black beans with and without the use of an extrinsic label. *J Urol* 2004 ;172:953-57.
 111. Chai W, Liebman M. Effect of different cooking methods on vegetable oxalate content. *J Agric Food Chem* 2005; 53 :3027-30.
 112. Jaworska G. Content of nitrates, nitrites, and oxalates in New Zealand spinach. *Food Chem* 2005; 89:235-42.
 113. Savage GP, Vanhanen L, Mason SM, Ross AB. Effect of cooking on the soluble and insoluble oxalate content of some New Zealand foods. *J Food Comp Anal* 2000; 13:201-06.
 114. Judprasong K, Charoenkaitkul S, Sungpang P, Vasanachitt K, Nakjamanong Y. Total and soluble oxalate contents in Thai vegetables, cereal grains and legume seeds and their changes after cooking. *J Food Comp Anal* 2006; 19:340-47.
 115. Toma RB, Tabekhia MM, Williams JD. Phytate and oxalate contents in sesame seed (*Sesamum indicum* L). *Nutr Reports Int* 1979;20:25-31.
 116. Kozukue E, Kozukue N, Kurosaki T. Organic acid, sugar, and amino acid composition of bamboo shoots. *J Food Sci* 1983; 48:935-38.
 117. Chai W, Liebman M. Oxalate content of legumes, nuts, and grainbased flours. *J Food Comp Anal* 2005; 18:723-29.
 118. Albihn PBE, Savage GP. The effect of cooking on the location and concentration of oxalate in three cultivars of New Zealand-grown oca (*Oxalis tuberosa* Mol). *J Sci Food Agric* 2001; 81:1027-33.
 119. Bushway RJ, Bureau JL, McGann DF. Determinations of organic acids in potatoes by high performance liquid chromatography. *J Food Sci* 1984; 49:75-81.
 120. Wilson CW, Shaw PE, Knight RJ. Analysis of oxalic acid in carambola (*Averrhoa carambola* L). and spinach by high-performance liquid chromatography. *J Agric Food Chem* 1982; 30:1106-08.
-

121. Libert B, Creed C. Oxalate content of seventy-eight rhubarb cultivars and its relation to some other characters. *J Hort Sci* 1985; 60:257-61.
 122. Libert B. Genotypic and non-genetic variation of oxalate and malate content in rhubarb (*Rheum* spp. L.). *J Hort Sci* 1987; 62:513-21.
 123. Horner, HT. Cervantes-Martinez T, Healy R, et al. Oxalate and phytate concentrations in seeds of soybean cultivars (*Glycine max* L.). *J Agric Food Chem* 2005; 53:7870-77.
 124. Sangketkit C, Savage GP, Martin RJ, Mason SL. Oxalate content of raw and cooked oca (*Oxalis tuberosa*). *J Food Comp Anal* 2001; 14:389-97.
 125. Morita A, Suzuki R, Yokota H. Effect of ammonium application on the oxalate content of tea plants (*Camellia sinensis* L.). *Soil Sci* 2004;50:763-69.
 126. Ji X-M, Peng X-X. Oxalate accumulation as regulated by nitrogen forms and its relationship to photosynthesis in rice (*Oryza sativa* L.). *J Integrative Plant Biol* 2005; 47:831-38.
 127. Zhang Y, Lin X, Zhang Y, Zheng SJ, Du S. Effects of nitrogen levels and nitrate/ammonium ratios on oxalate concentrations of different forms in edible parts of spinach. *J Plant Nutr* 2005; 28:2011-25.
 128. Jaworska G. Nitrates, nitrites, and oxalates in products of spinach and New Zealand spinach. *Food Chem* 2005; 89:395-401.
 129. Streeter JG. Effects of nitrogen and calcium supply on the accumulation of oxalate in soybean seeds. *Crop Sci* 2005; 45:1464-68.
 130. Krishnamurthy MS, Hruska KA, Changhoke PS. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. *J Urol* 2003; 169:2030-33.
 131. Hautmann RE. The stomach: A new and powerful oxalate absorption site in man. *J Urol* 1993; 140:1-04.
 132. Voss S, Hesse A, Zimmerman DJ, Sauerbruch T, von Unruh G. Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers than in healthy controls: Measurements with the [¹³C₂]oxalate test. *J Urol* 2006;175:1711-15.
-

133. Von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. Reference range for gastrointestinal oxalate absorption measured with a standardized [¹³C₂] oxalate absorption test. *J Urol* 2003; 169:687-90.
134. Zimmerman DJ, Voss S, von Unruh GE, Hesse A. Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate. *Urol Int* 2005; 74:262-67.
135. Hautmann RE. The stomach: A new and powerful oxalate absorption site in man. *J Urol* 1993; 140:1-04.
136. Prenen JAC, Boer P, Mees EJD. Absorption kinetics of oxalate from oxalate-rich food in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1007-10.
137. Chai, W, Liebman M, Kynast-Gales S, Massey L. Oxalate absorption and endogenous oxalate synthesis from ascorbate in calcium oxalate stone formers and non-stone formers. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1060-69.
138. Hanes DA, Weaver CM, Heaney RP, Wastney M. Absorption of calcium oxalate does not require dissociation in rats. *J Nutr* 1999; 129:170-73.
139. Massey LK, Grentz LM, Horner HT, Palmer RG. Soybean and soyfood consumption increase oxalate excretion. *Top Clin Nutr* 2002; 17:49-59.
140. Hatch M, Freel RW. Intestinal transport of an obdurate anion: Oxalate. *Urol Res* 2005; 33:1-18.
141. Zimmerman DJ, Hesse A, von Unruh GE. Influence of a high-oxalate diet on intestinal oxalate absorption. *World J Urol* 2005; 23:324-29.
142. Santos-Vistoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ III. Renal stone disease in children. *Clin Pediatr* 1998; 37:583-600.
143. Tekin A, Tekgul N, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hipocitraturia is the most importante risk factor. *J Urol* 2000; 164 :162-65.
144. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241–45.
145. Stapleton FB, McKay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987; 16:980–92.

146. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, et al. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002; 167:1607
-
147. Shahta HA, Usama NR. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1453-57.
148. Oner A, Demircin G, Ipekçioğlu H, Bülbül M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997;31: 453-58.
149. Dursun I, Poyrazoğlu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, Kucukaydın M. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 3-9
150. 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. 1995; 276-304
151. Osther PJ: Hyperoxaluria in Idiopathic Calcium Nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol*. 1999 Dec; 33 : 368-71
152. Barratt TM, Kasidas GP, Murdoch I, Rose GA, Urinary oxalate and glycolate excretion and plasma oxalate concentration. *Arch Dis Child* 1991;66:501-3
153. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltenyi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:39-44
154. Von Schnakenburg C, Byrd DJ, Latta K, Reusz GS, Graf D, Brodehl J. Determination of oxalate excretion in spot urines of healthy children by ion chromatography *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994 ; 32:27-9.
155. Matos V, Van Melle G, Werner D, Bardy D, Guignard JP. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:e1.
156. Sikora P, Zajackowska M, Zinkiewicz Z, Wawrzyszuk T. Evaluation of oxalate/creatinine ratio in the second morning urine sample of health school children *Pol Merkur Lekarski*. 2001; 10:271-3.
-
157. Gibbs DA, Watts RWE: The variation of urinary oxalate excretion with age. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 901-8.

158. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Amer.* 2000; 27:255–68.
159. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int.* 2006; 70:835–9.
160. Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:2253–59.
-
161. Giannini S, Nobile M, Sartori L, et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:267-71.
162. Holmes RP, Goodman HO, Hart LJ, Assimos DG. Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 1993; 44:366-72.
163. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:140-6.
164. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:861-67.
165. Marangella M, Bianco O, Martini C, Petrarulo M, Vitale C, Linari F. Effect of animal and vegetable protein intake on oxalate excretion in idiopathic calcium stone disease. *Br J Urol* 1989; 63:348-51.
166. Giannini S, Nobile M, Castrignano R, et al. Possible link between vitamin D and hyperoxaluria in patients with renal stone disease. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84:51-4.
167. Singh PP, Kiran. Retinol deficiency and urinary stone disease: clinical evidence is missing *Scanning Microsc* ; 7:443-6.
168. Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CYC, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003;170:397-401.
169. Munoz JA, Valiente M: Effects of trace metals on the inhibition of calcium oxalate crystallization. *Urol Res* 2005; 33: 267-72.

170. Meyer JL, Angino EE: The role of trace metals in calcium urolithiasis. *Invest Urol* 1977; 14: 347-50.
171. Scott R, East BW, Janczysyn J et al: Concentration of some minor and trace elements in urinary tract stones: a preliminary study. *Urol Res* 1980;8: 167-69.
172. Durak İ, Kılıç Z, Perk H et al: Iron, copper, cadmium, zinc and magnesium contents of urinary tract stones and hair from men with stone disease. *Eur Urol* 1990; 17: 243-47.
173. Faragalla FF, Gershoff SN. İnterrelations among magnesium, vitamin b6, sulfur and phosphorus in the formation of kidney stones in the rat. *J Nutr* 1963; 81:60-6.
174. Lemann Jr, Relman As. The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: the effects of DL-methionine in normal man. *J Clin Invest* 1959; 38: 2215-23.
175. Wang XB, Zhao XH. The effect of dietary sulfur-containing amino acids on calcium excretion. *Adv Exp Med Biol* 1998; 442: 495-99.
176. Coburn SP, Packett LV Jr. Calcium, phosphorus and citrate interactions in oxalate urolithiasis produced with a low-phosphorus diet in rats. *J Nutr* 1962; 76: 385-92.
177. Edwards NA, Russell RG, Hodgkinson A. the effect of oral phosphate in patients with recurrent renal calculus. *J Urol* 1965;37:390-98.
178. Elliot JS, Ribeiro ME, Eusebio E. The effect of oral phosphate upon the urinary excretion of oxalic acid. *Invest Urol* 1970; 7 :528-31.
179. Komleh K, Hada P, Pendse AK, Singh PP: Zinc, copper and manganese in serum, urine and stones. *Int Urol Nephrol* 1990; 22: 113-18.
180. Durak İ, Kılıç Z, Şahin A, Akpoyraz M: Analysis of calcium, iron, copper and zinc contents of nucleus and crust parts of urinary calculi. *Urol Res* 1992; 20: 23-6.
181. Hofbauer J, Steffan I, Höbarth K et al: Trace elements and urinary Stone formation: new aspects of the pathological mechanism of urinary Stone formation. *J Urol* 1991; 145: 93-6.

182. Anasuya A. Role of fluoride in formation of urinary calculi: studies in rats. *J Nutr* 1982; 112 :1787-95.
183. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.
184. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Impact of urine sodium on urine risk factors for calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 2009; 182:2330-33.
185. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73:207 -12.
186. Nguyen NU, Dumoulin G, Henriët M-T, et al. Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. *Horm Metab Res* 1995;27:155–8.
187. Milne DB, Nielsen FH. The interaction between dietary fructose and magnesium adversely affects macromineral homeostasis in men. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19:31–7.
188. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism* 1972; 21: 713–21.
189. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386–92
190. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73: 489–96.
191. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009;75: 585–95.
192. Nguyen NU, Dumoulin G, Wolf JP, Berthelay S. Urinary calcium and oxalate excretion during oral fructose or glucose load in man. *Horm Metab Res* 1989; 21: 96–9.
193. Steinmann B, Gitzelmann R, Berghe GVD. Disorders of fructose metabolism. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1489-1520.

194. Milne DB, Nielsen FH. The interaction between dietary fructose and magnesium adversely affects macromineral homeostasis in men. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:31–7.
195. Conyers RAJ, Bais R, Rofe AM. The relation of clinical catastrophes, endogenous oxalate production, and urolithiasis. *Clin Chem* 1990; 36: 1717–30.
196. Knight J, Jiang J, Wood KD, Holmes RP, Assimos DG. Oxalate and sucralose absorption in idiopathic calcium oxalate stone formers. *Urology* 2011;78(2) :475.
197. Zarembski, P. M. & Hodgkinson, A. Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. *Clin. Chim. Acta* 1969;25: 1-10.
198. Conyers RA, Need AG, Bracken A, et al. The effect of short-term dietary changes on biochemical values in blood and urine and on some urinary risk factors for calcium oxalate stone formation in humans. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1985;28.135–52
199. Hockaday Td, Clayton JE, Smith LH. The metabolic error in primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child* 1965; 40(213):485-91.
200. Dean BM, Watts RW, Westwick WJ. The conversion of [1-13C] glycine and [2-13C] glycine to [13C] oxalate in primary hyperoxaluria: evidence for the existence of more than one metabolic pathway from glycine to oxalate in man *Clin Sci* 1968; 35:325-35.
201. Siener R, Hesse A. The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects. *Eur Urol.* 2002;42.289-96.
202. Siener R, Hesse A. Recent advances in nutritional research on urolithiasis. *World J Urol* 2005; 23: 304-8.
203. İnci M, Demirtaş A, Şarli B, Akınsal E, Baydilli N. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones. *Ren Fail* 2012;34:1140-43.
204. Morgenstern BZ, Milliner DS, Murphy ME, et al. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: A longitudinal study. *J Pediatr* 1993; 123: 248–51.

205. Kasidas GP, Rose GA: The measurement of plasma oxalate and when this is useful, in Vahlensieck W, Gasser G (eds): Pathogenese und Klinik der Harnsteine. Darmstadt, Steinkopff, 1987, pp 140–47.
206. Laufer J, Pomeranz A. Renal stone disease in childhood. Drukker A, Gruskin AB (eds) Pediatric Nephrology. Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger, 1994, vol 5, pp 79-91.
207. Stapleton FB. Childhood stones. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31: 1001-15.
208. DeSanto NG, DiLorico B, Capasso G. Population based data on urinary excretion of calcium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile. Pediatr Nephrol 1992; 6: 149-57.
209. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr 1984; 143: 25-31.
210. Goodyer P, Sadi I, Ong P. Cystinuria subtype and risk of nephrolithiasis. Kidney Int 1998; 54: 56-61.
211. Stapleton FB, Linshaw MA, Hassahein K. Uric acid excretion in normal children J Pediatr 1978;92: 911-14.

EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

SAYIN VELİ;

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Bölümü olarak çok sayıda böbrek taş hastalığı olan çocuk takip etmekteyiz. Böbrek taş hastalıklarının çoğunda idrarda bazı maddelerin miktarlarında anormallikler bulunabilmekte ve bu anormalliklere göre hastalara tedavi vermekteyiz. Bu bozuklukların çoğu günlük yediklerimizden ve içtiklerimizden etkilendiği için Kayseri bölgesi için bu maddenin (oksalik asit veya oksalat) sağlıklı çocuklarda idrarda bulunması gereken normal miktarlarının ne olduğunu bilmek çok önemlidir. Ancak şu an bölgemizdeki normal değerleri bilmediğimiz için hastalığın teşhisi sırasında istemesek de yabancı ülkelerin değerlerini kullanmak zorunda kalıyoruz. Bu yüzden, böbrek taş hastalığı olan ve bölgemizde yaşayan çocukların hastalıklarının doğru tanınabilmesi için sağlıklı olduğunu düşündüğümüz çocuğunuzun 10 ml idrarına ihtiyacımız vardır. İdrar örneği, normal idrar yaparken çocuğun kendisine verilecek kap içerisine işeme yolu ile alınacaktır. Eğer kabul edersiniz bu idrar örneğinden sadece oksalat ölçümü yapılacaktır. Bu işlem sırasında çocuğunuz her hangi bir ağrı çekmeyecektir.

Çocuğumdan idrar örneği alınmasını / idrar örneği göndermeyi kabul ediyorum.

Velinin adı:

İmzası:

Ek 2: Deneklere verilecek kronik hastalık sorgulama formu

1. Çocuğun Adı Soyadı :

2. Çocuğun yaşı :

3. Devam ettiği okulu :

4. Çocuğun cinsiyeti: 1. Erkek 2. Kız

5. Çocuğunuzun bilinen bir hastalığı var mı?

1. Evet 2. Hayır

Cevabınız evet ise hastalığının adı:

6. Bir aydan beri devam eden ishal (amel) şikayeti var mı? 1. Evet 2. Hayır

7. Çocuğunuz ateşsiz havale geçirdi mi ? 1. Evet 2. Hayır

8. Çocuğunuzda sürekli devam eden(en az 3 hafta) 1. Evet 2. Hayır

öksürük şikayeti var mı?

9. Çocuğunuzda doktorlar tarafından adı konulmuş 1. Evet 2. Hayır

Böbrek hastalığı var mı?

10. Çocuğunuzda böbrek taşı rahatsızlığı var mı? 1. Evet 2. Hayır

11. Çocuğunuzda bilinen kalp hastalığı var mı? 1. Evet 2. Hayır

12. Çocuğunuzda sürekli kullandığınız ilaç var mı? 1. Evet 2. Hayır

Cevabınız evet ise ilacın adı:

13. Çocuğunuz zamanında mı doğdu? 1. Evet 2. Hayır

NOT: Lütfen sizin ile ilgili doğru olduğunu düşündüğünüz şıkkı yuvarlak içine alınız.

Ek 3: Bir Günlük Besin ve İçecek Tüketim Miktarı

ÖĞÜNLER	BESİN VEYA YEMEK ADI	MİKTARI (Adet, Gram)	ÖLÇÜLER:
SABAHA			Et köfte büyüklüğü, Yumurta adedi ve pişme şekli yazılacak, Süt: Cinsi (aromalı-sade) gram veya su/çay bardağı, Peynir (Cinsi belirtilecek) Kibrit kutusu büyüklüğü- Ekmek-ekmeğin cinsi (kepekli-beyaz-tem buğday unu) ve etimek büyüklüğü ile bir dilim sayılacak Pilav-makarna yemek kaşığı ile- Bal, reçel tatlı kaşığı ile – Dolma, baklava sayısı ile- Meyve büyük ,küçük ve adedi belirtilecek- Zeytin sayısı ile Sıvı ve Kahvaltılık yağ tatlı kaşığı ile Şeker tane veya tatlı kaşığı ile Bisküvi cinsi ve adedi Çikolata cinsi ve gram ölçüsü İçecekler çay ve su bardağı Diğer yiyecekler porsiyon olarak belirtilecek
ÖĞLE			
AKŞAM			
ARA ÖĞÜNLER			

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

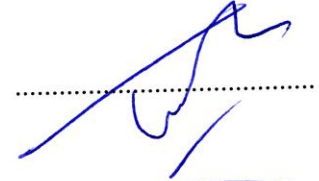
Dr. İlknur ÇELİK'e ait “**Kayseri İlinde Sağlıklı Çocuklarda İdrar Oksalat Atılımları İçin Normal Değerlerin Belirlenmesi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 29. / 04 / 2014

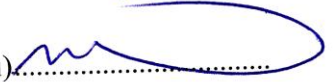


İmza

Başkan : Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ



Üye : Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU (Tez Danışmanı)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet CANPOLAT

