



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEFROKALSİNOZİS SAPTANAN
HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ruken Gizem YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEFROKALSİNOZİS SAPTANAN
HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ruken Gizem YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bora GÜLHAN

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde bana her zaman katkıda bulunan; bilgisini, desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a,

Asistanlık sürecimde eğitim aldığım Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Ali DÜZOVA, Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN ve Dr. Öğr. Üyesi Eda Didem KURT ŞÜKÜR'e,

Birlikte çalıştığımız tüm hocalarıma ve uzmanlarıma; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personeline,

Desteklerini her zaman hissettiğim canım dostlarım Süreyya İpek Öztürk, Kübra Bayram ve Didem Tekeci'ye,

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan canım aileme,

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Araş. Gör. Dr. Ruken Gizem Yavuz

Ankara,2024

ÖZET

Yavuz, R.G. Çocukluk çağında nefrokalsinozis saptanan hastaların klinik özelliklerinin araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Çocukluk çağında nefrokalsinozisi olan hastaların izleminde böbrek fonksiyon durumu ve etki eden risk faktörleriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amacımız nefrokalsinozisi olan hastalarda hangi etiyolojik faktörün etkili olduğunu anlamak, böbrek sağkalımını ve etkileyen faktörleri incelemektir. Çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesine Ocak 2013-Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, en az iki US görüntülemesinde nefrokalsinozis saptanan hastaların klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi. 106 hastanın tanı alma yaşı 2,4 (IQR; 0,5-5,8) yıl, ortalama takip süresi 5,3±3,1 yıldır. Hastalar en sık rastlantısal (%56,6) olarak tanı aldı. En sık gözlenen US bulgusu %95,3 bilateral medüller nefrokalsinozistidir. En sık risk faktörü %25,5 hiperkalsüriydi. Son vizitte hastaların %8,5'inde nefrokalsinozis iyileşmişti, %3,8'inde bir yılda iyileşme oldu, %56'sında ise iyileşme olmadı. Son vizitte nefrokalsinozisi düzelen hastaların tanı anındaki idrar dansitesi ($p=0,02$), spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ($p=0,021$) ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı daha düşükken ($p=0,031$), 24 saatlik idrardaki sitrat miktarı ($p=0,036$) daha yüksekti. İzlemede eGFR değişimi tüm hastalarda %8,7 ($\pm 39,1$) arttı, kronik böbrek hastalığı gelişenlerde %28,5 ($\pm 15,9$) azaldı ve hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmedi. Öyküde diüretik kullanma durumuyla eGFR değişiminde sınırda anlamlı farklılık görülürken ($p=0,048$), D vitamini kullanımıyla arasında farklılık saptanmadı ($p=0,055$). Nefrokalsinozis kronik böbrek hastalığına ilerleyebilir, nefroloji polikliniklerinde takip ve tedavisine devam edilmesi gerekir. Tanı anındaki kalsiyum atılımı ve sitrat düşüklüğü iyileşmenin belirleyicisi olabilir.

Anahtar kelimeler: Nefrokalsinozis, hiperkalsüri, hipositratüri, hiperoksalüri

ABSTRACT

Yavuz, R.G. Investigation of clinical characteristics of patients diagnosed with nephrocalcinosis in childhood, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2024. There are few studies on renal function status and affecting risk factors in the follow-up of patients with nephrocalcinosis in childhood. Our aim is to understand which etiological factor is effective in patients with nephrocalcinosis and to examine kidney survival and affecting factors. In the study, the clinical characteristics of patients who were admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 2013 and January 2023 and were detected to have nephrocalcinosis in at least two US images were retrospectively examined. The age at diagnosis of 106 patients was 2,4(IQR; 0,5-5,8) years, and the average follow-up period was 5,3±3,1 years. Patients were most often diagnosed incidentally (56,6%). The most common US finding was bilateral medullary nephrocalcinosis in 95,3%. The most common risk factor was hypercalciuria in 25,5%. At the last visit, nephrocalcinosis had improved in 8,5% of patients, 3,8% had improvement at one year, and 56% had no improvement. Patients with recovered nephrocalcinosis at last visit had lower urine density ($p=0,02$), spot urine calcium/creatinine ratio ($p=0,021$), 24 hr-urine calcium/creatinine ratio ($p=0,031$) and higher 24-hr urinary citrate ($p=0,036$) at diagnosis. During follow-up, eGFR change increased by 8,7% ($\pm 39,1$) in all patients, decreased by 28,5% ($\pm 15,9$) in those who developed chronic kidney disease, and no patient developed end-stage renal disease. While there was a borderline significant difference in eGFR change with history of diuretic use ($p=0,048$), no difference was found with vitamin D use ($p=0,055$). Nephrocalcinosis may progress to chronic kidney disease, and continued follow-up and treatment in nephrology outpatient clinics is required. Low calcium excretion and citrate at the time of diagnosis may be determinants of recovery.

Key words: Nephrocalcinosis, hypercalciuria, hypocitraturia, hyperoxaluria

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nefrokalsinozis Tanımı	3
2.2. Nefrokalsinozis Patofizyolojisi	3
2.3. Klinik Yaklaşım	4
2.4. Görüntüleme Bulguları	5
2.5. Risk Faktörleri	7
2.5.1. Hiperkalsiüri	7
2.5.2. Hiperoksalüri	9
2.5.3. Hipositratüri	10
2.6. Nefrokalsinozisle seyreden hastalıklar	11
2.6.1. Bartter Sendromu	11
2.6.2. Renal Tübüler Asidoz	13
2.6.3. İlaç ve İntoksikasyonlar	16
2.6.4. Prematürite	17
2.6.5. Böbrek Nakli	20
2.7. Prognoz	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmanın Kapsamı ve Amaçları	23
3.2. Çalışma Kriterleri	23
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.2.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	23
3.3. Çalışmanın Niteliği ve Türü	23

3.3.1. Verilerin Toplanması	23
3.4. Tanımlar	24
3.5. İstatistiksel Analiz	26
3.6. Etik Kurul Onayı	27
4. BULGULAR	28
4.1. Hastaların Tanı Anındaki Genel Özellikleri	28
4.2. Tanı Anındaki Risk Faktörleri	35
4.3. Son Vizit Bulguları	37
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	65
EK 1. Veri Toplama Formu	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADEi	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AGT	: Peroksizomal alanin: glioksilat aminotransferaz
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis ektodermal distrofi
CASR	: Kalsiyum algılayan reseptör
CDG-1	: Konjenital glikozilasyon bozukluğu tip 1
CK	: Kreatin kinaz
CLDN16	: Claudin 16
CMV	: Sitomegalovirüs
CP	: Serebral palsi
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
dRTA	: Distal renal tübüler asidoz
FHHNC	: Ailesel hiperkalsiürik hipomagnezemi ve nefrokalsinozis sendromu
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GRHPR	: Glioksilat/hidroksipiruvat redüktaz
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
LDH	: Laktat dehidrogenaz (LDH)
NEK	: Nekrotizan enterokolit
OD	: Otozomal dominant
ODHH	: Otozomal dominant geçişli hipokalsemik hiperkalsiüri
OR	: Otozomal resesif
PH	: Primer hiperoksalüri
PHEX	: Fosfat düzenleyici gen
pRTA	: Proksimal renal tübüler asidoz
PTH	: Paratiroid hormon
RTA	: Renal tübüler asidoz
TMP	: Trimetoprim/Sülfametoksazol
UP darlık	: Üreteropelvik darlık
US	: Ultrasonografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1.	Renal tübüler asidozu olan kız hastanın ultrasonografi görüntüsü	6
Şekil 2.	Hiperkloremik metabolik asidoza klinik yaklaşım	16
Şekil 3.	Term ve prematür hasta sayısı dağılımı	29
Şekil 4.	Hastaların öyküde diüretik kullanma oranları	36
Şekil 5.	Hastaların öyküde D vitamini kullanma oranları	37
Şekil 6.	Tüm hastalarda ilk ve son vizitler arasındaki eGFR değişimi	43
Şekil 7.	Prematür/ Term gruplarının eGFR değişiminin karşılaştırılması	44
Şekil 8.	Diüretik kullanımıyla eGFR değişimi arasındaki ilişki	45
Şekil 9.	D vitamini kullanımıyla eGFR değişimi arasındaki ilişki	46

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 1.	Nefrokalsinozis tanısı ile gelen hastanın ilk değerlendirilmesi	5
Tablo 2.	Nefrokalsinozisin ultrasonografi skorlaması	6
Tablo 3.	Spot idrar solüt atılım referans değerleri	11
Tablo 4.	Bartter sendromunun klinik ve genetik sınıflandırılması	12
Tablo 5.	Proksimal RTA (Tip II) nedenleri	13
Tablo 6.	Distal RTA (Tip I) nedenleri	14
Tablo 7.	Tip IV RTA nedenleri	15
Tablo 8.	Prematürlerde nefrokalsinozis etiyolojisi	18
Tablo 9.	İdrar metabolitlerinin yaşlara göre referans aralıkları	26
Tablo 10.	Hasta sayısının yaş gruplarına göre dağılımı	28
Tablo 11.	Hastaların tanı alma şekillerinin dağılımı	29
Tablo 12.	Tüm hastalarda altta yatan hastalıkların dağılımı	31
Tablo 13.	Term ve prematür hastalarda altta yatan hastalıkların dağılımı	32
Tablo 14.	Tanı anında kullanılan ilaçların dağılımı	33
Tablo 15.	Tanı anındaki US bulgularının dağılımı	34
Tablo 16.	İlk vizitteki DMSA bulgularının dağılımı	34
Tablo 17.	Tanı anındaki risk faktörlerinin dağılımı	35
Tablo 18.	Hastaların yıllık vizitlere katılım sayısı	38
Tablo 19.	Hastaların son vizitte kullandıkları ilaçların dağılımı	38
Tablo 20.	Son vizitteki US bulgularının dağılımı	39
Tablo 21.	Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların yıllara göre dağılımı	40
Tablo 22.	Hastalarda nefrokalsinozisin iyileşme durumlarının risk faktörüne göre değişimi	41
Tablo 23.	Hastaların iyileşme durumlarının değişkenlere göre değişimi	41
Tablo 24.	Kronik böbrek hastalığı gelişen tanıların dağılımı	42
Tablo 25.	eGFR değerlerine göre nefrokalsinozis bulgularında iyileşme durumunun karşılaştırılması	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrokalsinozis, tübüler epitel ve interstisyel böbrek dokusu dahil olmak üzere böbrek parankiminde kalsiyum tuzlarının birikmesi olarak tanımlanır. Yenidoğanlarda, özellikle erken doğmuş bebeklerde renal tübüler olgunlaşmama ve kalsiyum tuzu birikimini artıran ilaç ve besin takviyelerinin uygulanması nedeniyle daha sık görülür.

Etiyolojide ayrıca halka diüretiklerinin kullanımı, diyetle fazla kalsiyum ve D vitamini alımı, hiperkalsemiyle ilişkili genetik hastalıklar (Williams Beuren sendromu ve idiyopatik infantil hiperkalsemi gibi), distal renal tübüler asidozis ve Bartter sendromu gibi hiperkalsiüriyle seyreden birçok farklı hastalık grubundaki hastalıklar yer alır.

Nefrolitiazisin aksine nefrokalsinozis, özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatiktir. Bu nedenle, tanı genellikle başka nedenlerle yapılan bir görüntüleme çalışmasında tesadüfen nefrokalsinozis saptandığında veya renal tübüllerin konsantrasyon kapasitesinde azalma belirtileri görüldüğünde konulur. Bununla birlikte, altta yatan patolojik durum her zaman belirgin değildir ve ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene gerektirir.

Yüksek riskli bebeklerin sistematik renal ultrasonografisi sırasında veya idrar yolu enfeksiyonunun tanısız değerlendirilmesinin bir parçası olarak nefrokalsinozise rastlanabilir.

Nefrokalsinozisi saptamak için yüksek çözünürlüklü ultrasonografi en uygun görüntüleme yöntemidir. Nefrokalsinozis, tutulduğu anatomik bölgeye göre sınıflandırılır. Kortikal nefrokalsinozis sıklıkla akut kortikal nekroz, kronik glomerülo nefrit veya kronik graft reddine bağlı olarak gelişir. Medüller nefrokalsinozis, kortikal nefrokalsinozisten veya diffüz nefrokalsinozisten ayrılır ve ekojenite derecesine göre grade 1,2 ve 3 olarak üç alt tipe ayrılır. Grade 1’de medüller piramit sınırlarının çevresinde orta derecede ekojenite artışı; grade 2’de medüller piramidin tamamında orta derecede ekojenite artışı; grade 3’te ise medüller piramidin tamamında yoğun ve homojen ekojenite artışı bulunmaktadır. Prematüre bebeklerde ve risk altındaki çocuklarda ultrasonografinin rutin kullanımı sayesinde, çok sayıda durumun nefrokalsinozis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Literatüre bakıldığında nefrokalsinozis tanısı olan hastaların böbrek fonksiyon ve gelişimiyle ilgili kısıtlı veriler olduğu ve sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada amacımız nefrokalsinozis tanısı olan hastalarda hangi etiyolojik faktörlerin etkili olduğunu araştırmak, bu hastalarda böbrek sağkalımını ve etkileyen faktörleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrokalsinozis Tanımı

Nefrokalsinozis, böbrek parankimi ve tübüllerinde kalsiyum tuzlarının birikmesini ifade eder; ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi görüntüleme teknikleri kullanılarak anatomik lokalizasyonuna göre sınıflandırılır (1).

Dünyada nefrokalsinozis prevalans ve insidansının arttığı bilinmektedir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde nefrokalsinozis sıklığının 100.000’de 36-57 aralığında olduğu gösterilmiştir (3). Ülkemizde bu konuda yapılmış epidemiyolojik bir çalışma olmamakla birlikte, son yıllarda yapılmış çok merkezli ve retrospektif bir çalışmayla etiyoloji, risk faktörleri ve 1 yıllık izlem sonuçları paylaşılmıştır (4).

Çocuk yaş grubunda nefrokalsinozis sıklığının, yetişkinlerde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında arttığı söylenebilir (5).

Nefrokalsinozis, özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatiktir. Bu nedenle tanı, genellikle başka nedenlerle yapılan bir görüntüleme çalışmasında nefrokalsinozis saptandığında veya renal tübüllerin konsantrasyon kapasitesinde azalma belirtileri görüldüğünde konulur. Yüksek riskli bebeklerin sistematik renal ultrasonografisi sırasında veya idrar yolu enfeksiyonunun tanısız değerlendirilmesinin bir parçası olarak nefrokalsinozise rastlanabilir. Özellikle erken doğmuş bebeklerde nefrokalsinozis prevalansı yüksek olabilir. Gestasyonel yaşı 32 haftadan küçük olanlar ve doğum ağırlığı 1500 gr’dan az olan bebeklerin yüksek risk taşıdığı bilinmektedir. Bu nedenle, ilk taşı olan veya nefrokalsinozisi olan her bebek veya çocuk için kapsamlı ve erken tanı muayenesi zorunludur. Bu tavsiyeye uyularak, taş hastalığının tekrarlaması veya nefrokalsinozisin ilerlemesi önlenemez veya en kötü senaryo dikkate alınarak erken son dönem böbrek yetmezliğinin (örneğin primer hiperoksalürili hastalarda) önlenmesi sağlanabilir (1, 5).

2.2. Nefrokalsinozis Patofizyolojisi

İki önemli süreç nefrokalsinozis gelişiminde rol oynamaktadır: (1) renal tübüllerde kristal oluşumu ve (2) distal tübülde kristal birikmesi. Litojenik faktörlerin artması veya idrar hacminde azalmayla idrar dansitesinin artması tübüllerde kristal oluşumuna yol açabilir. İdrar dansitesinin fazla olmaması, epitelyumun normal yapıda

olması, kristal inhibitörü olarak görev yapan sitrat, magnezyum ve proteinlerin olması kristal oluşumunu ve birikimini engellemektedir. Bu mekanizmaların yokluğunda ise beklendiği üzere kristal oluşumu ve birikimi meydana gelir. Epitelyal bozuklukların yanı sıra, kristal oluşumunu ve birikmesini engelleyen mekanizmalar, A ve/veya D vitamini fazlalığı, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığında da görüldüğü gibi fazla miktarda çözünür madde tarafından engellenebilir. Ayrıca bazı metabolitlerin fazla üretimi (primer hiperoksalüri gibi); enfeksiyon veya prematürite nedeniyle tübüler epitelin düzensiz ve immatür olması; tübüler taşıma kusurları da etiolojide rol oynamaktadır (5).

2.3. Klinik Yaklaşım

Nefrokalsinozisin böbrek üzerine etkisi, altta yatan hastalıkla ilişkili ve geniş bir spektrumda görülmektedir. Bu hastaların çoğu iyi durumda olsa da son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilir. Altta yatan nedenin aydınlatılması ve takibin aksatılmaması bu açıdan önemlidir (2).

Yetişkin nefrolitiazis ve nefrokalsinozis etiyojisinde daha çok çevresel faktörler etkili olurken, çocukluk çağı nefrokalsinozisinde genetik ve/veya metabolik bozukluklar ön plandadır. Ayrıca çocuk yaş grubunda prognozun yetişkinlere kıyasla daha kötü olduğu ve izlemde daha düşük böbrek fonksiyonuna sahip olduğu bilinmektedir (1, 5).

Bazı vakalarda altta yatan neden tam aydınlatılamamaktadır; bu sebeple tanıda ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene ve hastanın vizitlerle takibinin aksatılmaması önem taşımaktadır. Klinik öyküde eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü, doğum öyküsü ve aile hikayesine özellikle dikkat edilmelidir (1). Hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, kusma, hematüri şikayeti sonrasında veya rastlantısal olarak tanı alabilmektedir. Nefrokalsinozis tanısı en sık ultrasonografi görüntülemesiyle konulmaktadır. Altta yatan hastalığı aydınlatmak için serum ve idrar tetkiklerinden yararlanır. Hastada hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi gibi elektrolit dengesizliği, metabolik asidoz veya metabolik alkaloz olması; idrar pH ve dansitesi, idrarla elektrolit kaybı olup olmadığına bakılması, litojenik ve inhibitör maddelerin idrarla atılımına bakılması, metabolik hastalık

düşünülyorsa uygun testlerin yapılması tanıyı aydınlatmaya yardımcı olmaktadır (1, 6) (Tablo 1).

Tablo 1. Nefrokalsinozis tanısı ile gelen hastanın ilk değerdendirilmesi (6)

Öykü, aile hikayesi	Diyet, sıvı alımı, ilaç kullanımı, vitamin kullanımı, kronik hastalıklarının sorgulanması
Klinik bulgular	Ağrı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, kusma yakınmalarının sorgulanması
İdrar	İdrar pH, dansite, osmolalite, glukoz, protein, silendir, idrar kültürü Spot idrar: Oksalat, sitrat, ürik asid, kalsiyum/kreatinin oranı 24 saatlik idrarda: Litojenik ve inhibitör faktörlerin ölçümü
Serum	Elektrolitler, kalsiyum, fosfor, magnezyum, fosfor, üre, ürik asit, kreatinin, alkale fosfataz Kan gazı: pH, pCO ² , HCO ₃ , laktat
Görüntüleme	Ultrasonografi, Bilgisayarlı tomografi

Hiperkalsiüri en sık görülen risk faktörüdür fakat hipositratüri, hiperoksalüri gibi başka metabolik faktörler veya renal tübüler asidoz gibi tübüler hastalıklar da etiyolojide rol oynamaktadır (1, 4).

2.4. Görüntüleme Bulguları

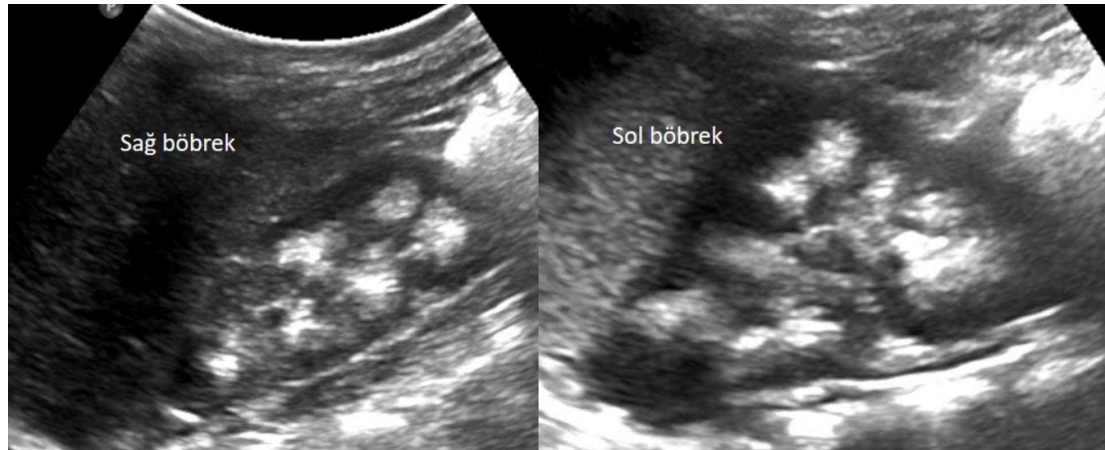
Kortikal ve diffüz veya medüller nefrokalsinozis olarak sınıflandırılır; sonradan medüller nefrokalsinozis de ekojeniteye göre grade 1-3 arasında sınıflandırılabilir (Tablo 2) (1, 2).

Tablo 2. Nefrokalsinozisin ultrasonografi skorlaması (7)

Grade 0	Medüller piramit bölgesinde anormal ekojenite bulgusu yok
Grade 1	Medüller piramit sınırlarında hafif derecede ekojenite artışı bulunur
Grade 2	Medüller piramidin tamamında orta derecede ekojenite artışı bulunur
Grade 3	Medüller piramidin tamamında yoğun ve homojen ekojenite artışı bulunur

Kortikal nefrokalsinozis, anormal kalsiyum birikiminin parankim hasarı yapmasıyla sonuçlanmaktadır. Sık görülmemekle birlikte, etiyolojide renal kortikal nekroz, orak hücreli anemi, kronik glomerülonefrit veya malignensi ve travma vakaları önemlidir. Bu vakalar, nefrokalsinozis vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (1, 4).

Medüller nefrokalsinozis en sık görülen tip olup, kalsiyum homeostazisinin bozulmasıyla çıkan kalın kolonda mineral reabsorbsiyonu ve toplayıcı kolondaki asit-baz dengesizliği sonucu oluşmaktadır. Distal renal tübüler asidoz, primer hiperoksalüri, primer hiperparatiroidizm, medüller sünger böbrek ve kalıtsal tübülopati hastalarda görülebilmektedir (1).



Şekil 1. Renal tübüler asidozu olan kız hastanın ultrasonografi tetkikinde her iki böbrekte medüller nefrokalsinozis ile uyumlu yoğun medüller hiperekojenite izlenmektedir.

2.5. Risk Faktörleri

2.5.1. Hiperkalsiüri

Çocukluk çağında nefrokalsinozis için en yaygın risk faktörü hiperkalsiüridir. Normal kalsiyum atılımı <4 mg/kg/gün olarak bilinmektedir. Geleneksel olarak renal ve absorbtif tip olarak 2 sınıfa ayrılabilir fakat bu yaygın bir kullanım değildir. Renal tipte açlık idrarından bakılan kalsiyum atılımında artma olduğu bilinmektedir. Hiperkalsiürinin sebepleri multifaktöriyel bir hastalık olan idiyopatik hiperkalsiüri, genetik bozukluklar veya hiperparatiroidizm gibi altta yatan diğer hastalıklar olabilir (2, 5).

İdiyopatik hiperkalsiüri, multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %50'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Genetik risklerin, beslenmeyle ilgili risklerden daha etkili olduğu görülmektedir. Aynı ailede kalsiyum atılımı ebeveynler ile çocukları ve kardeşler arasında da pozitif ilişki göstermektedir (2, 5).

Genetik nedene bir örnek olarak otozomal dominant geçişli hipokalsemik hiperkalsiüri (ODHH) verilebilir. Bu duruma kalsiyum algılayan reseptör (*CaSR*) genindeki ve bu reseptör yolağına ($G\alpha 11$) etkili genlerdeki mutasyonlar neden olmaktadır. *CaSR* geni 3q13.3-q2 kromozomu üzerinde bulunur ve plazma zarı üzerinde bulunan G-proteinine bağlı reseptörü kodlar. Bu reseptör kalsiyum iyonlarının bağlanmasıyla aktive olur. Vücutta yaygın olarak eksprese edilmektedir. Örneğin tübüllerden ve bağırsaktan kalsiyum emilimi, paratiroid hormon salgılanması ve kemiğin yeniden şekillenmesinde görev alır. Aktive edici mutasyonlarla ODHH oluşmaktadır. Henle kulbunun çıkan kolunda aktif ve pasif kalsiyum geri emilimi inhibe olur ve hipokalsemi oluşur. Hipokalsemi ve hiperkalsiüriye düşük serum magnezyum ve yüksek serum fosfat düzeyi eşlik eder. Böbrek dışında beyin ve gözde de kalsifikasyon oluşabilir (2, 5, 8, 9).

Hiperkalsiüriye neden olan diğer genetik hastalıklar ailesel hiperkalsiürik hipomagnezemi ve nefrokalsinozis sendromu (FHHNC) ile Dent hastalığı tip I ve tip II'dir. FHHNC, genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ilerleyici kronik böbrek yetmezliği ile komplike olan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalar genellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, poliüri/polidipsi, nefrolitiazis/nefrokalsinozis ile başvurur. Etkilenen hastaların çoğunda altta yatan

claudin 16 (CLDN16) geninin fonksiyon kaybı mutasyonu, genetik kusur olarak tanımlanmıştır. Bu gen, Henle kulbunun çıkan kalın kolunda eksprese edilen bir sıkı bağlantı proteini olan claudin 16'yı kodlar. Bu sebeple böbrekten kalsiyum ve magnezyum kaybına neden olarak kendini gösterir (10).

Nadir görülen bir hastalık olan Dent hastalığı; hiperkalsiüri ve tübüler proteinüriyle seyrederek. Hipofosfatemi, hipokalemi, glukozüri, renal tübüler asidoz eşlik eden bulgular olabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları geniş bir yelpazede olabilir. Aynı ailenin hasta bireyleri dahi farklı bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Erken dönemde nefrokalsinozis oluşur ve böbrek yetmezliği meydana gelebilir. X'e bağlı resesif geçiş göstermektedir. Tip I Dent hastalığında, *CLCN5* geninde çeşitli mutasyonlar görülmektedir. Tip II Dent hastalığına ise *OCRL* genindeki mutasyonlar sebep olmaktadır ve daha önce okülo-serebro-renal sendrom (Lowe Sendromu) olarak adlandırılmıştır. Tip II'de nefrokalsinozis sıklığı daha az olmakla birlikte katarakt, büyüme ve gelişme geriliği, mental gerilik, katarakt, kreatin kinaz (CK) ve/veya laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği gibi ekstrarenal bulgular dikkat çekmektedir (2, 5, 11).

Distal renal tübüler asidozu olan hastalarda yüksek idrar pH'ı, hiperkalsiüri ve hipositratüriye bağlı olarak medüller nefrokalsinozis ve kalsiyum-fosfat taşları yaygın olarak görülmektedir. Tirozinemi hastalarında nefrokalsinozisin hem medulla hem korteks bölgesinde olduğu tanımlanmıştır. Bu hastalık nadir görülmekle birlikte Renal Fankoni Sendromuna yol açarak böbrek fonksiyonlarında bozulma yapabilmektedir (5).

Primer hiperparatiroidizm, yetişkinlerde hiperkalsemik hiperkalsiürinin en sık nedeni olmasına rağmen çocuklarda çok nadir görülür. Çocuklarda daha çok D vitamini tedavisinin yüksek dozda veya uzun süreli kullanımına, furosemid kullanımına, uzun süreli parenteral beslenmeye bağlı hiperkalsiüri oluşur. Aynı zamanda deksametazon ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanımı, serum A vitamini seviyesinin >10.000 ünite olması, malign kemik tümörleri ve hareketsizlik sonucu kemik kütlelerinde azalmayla birlikte de hiperkalsiüri meydana gelmektedir (2, 5, 12, 13).

Şiddetli hiperkalsiüri varlığında tercih edilen tiyazidler, distal ve proksimal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini arttırdıkları için idrarla kalsiyum atılımını

azaltırlar. Ayrıca kemik yoğunluğunun da azalmasına sebep olabilirler. Günlük dozaj, günde iki kez 0,5-1 mg/kg'dır. Yan etki olarak hipotansiyon ve hipokalemi gözlenebilir. Hipokalemi durumunda amilorid (potasyum tutucu ve kalsiyum düşürücü bir diüretik) eklenmelidir.

2.5.2. Hiperoksalüri

Hiperoksalüri, idrarda kristalizasyonu artıran bir etmendir. Üriner oksalat çoğunlukla endojen kökenli olup sadece %10'u diyetle alımdan kaynaklanmaktadır (5).

Primer hiperoksalüri (PH), endojen oksalatın aşırı üretilmesine neden olan kalıtsal bir hastalıktır ve üç tipe ayrılmaktadır. Bu hastalıklar gliksilat metabolizmasının otozomal resesif geçişli, nadir hastalıklarıdır. Tip I en sık görülen formdur ve karaciğere özgü olan peroksizomal alanin: gliksilat aminotransferazın (AGT) düşük aktivitesi veya yokluğu temel nedendir. İdrarda yüksek miktarda oksalat ve glikolat atılımı bulunmaktadır. Hastalıktan sorumlu *AGXT* geninin 11 ekzondan oluştuğu ve tanımlanan 4150 mutasyonun hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Tanı çoğunlukla tam *AGXT* dizilimine dayanmaktadır. Erken çocukluk çağında veya yetişkinlik döneminde son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir, bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir (2, 5, 14).

PH tip II, gliksilat/hidroksipiruvat redüktaz (*GRHPR*) genindeki mutasyonlar sonucunda görülür ve idrarda yüksek miktarda oksalat ve l-gliserik asik asit atılımı görülmektedir. *GRHPR* geninin 9 ekzondan oluştuğu ve tanımlanan 17 mutasyonun hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Sıklığı PH tip I'e göre daha az, klinik gidişi daha iyi, son dönem böbrek yetmezliği oluşturma riski de daha azdır. Yetişkinlerde görüldüğü takdirde %20 oranında son dönem böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (2, 5, 14).

PH tip III, mitokondriyal 4-hidroksi-2-okso-glutarat aldolazı kodlayan *HOGAI* genindeki mutasyonlara ikincil olarak oluşmaktadır. İdrarda yüksek miktarda oksalat, hidroksi-okso-glutarat ve/veya hidroksi-okso-glutamat atılımı görülmektedir. Şu ana kadar hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği görülmemiştir ve en iyi prognozlu primer hiperoksalüri tipi olarak bilinmektedir (2, 5, 14).

Sekonder hiperoksalüri ise malabsorbsiyona neden olan kısa bağırsak hastalığı, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibrozis, çölyak hastalığı, alfa-beta lipoproteinemi; diyetle oksalat alımının artması veya bağırsakta oksalat parçalayan bakterilerin bulunmaması nedeniyle bağırsak oksalat alımının artmasından kaynaklanır. Ayrıca antibiyotik kullanımı sonrası, bağırsakta oksalat parçalayan *Oxalobacter formigenes* bakterisinin azalması sonucu da hiperoksalüri oluşabilir (2, 5).

PH tedavisi için onaylanmış bir ilaç yoktur. Oksalatın çoğu karaciğer tarafından endojen olarak üretildiğinden, oksalatın kısıtlı olduğu bir diyetin bu hastalar için yararı genellikle sınırlıdır. Tip I PH'de kusurlu AGT enziminin kofaktörü olan piridoksal-fosfatın (B6 vitamini) fizyolojik üstü dozlarda (günde 5-20 mg/kg) kullanılması, endojen oksalat üretimini ve idrarla atılımı azaltır. Bilinen yan etkileri polinöropati, akne ve büllöz deri döküntüleridir. Diğer tüm PH tip I ve PH tip II ve III hastaları için mevcut önlemler, yüksek sıvı alımı ve sitrat tedavisinden oluşmaktadır (5).

PH tip I ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara, renal replasman tedavileri ile oksalat etkin bir biçimde düşürülemeyeceğinden en kısa sürede böbrek nakli yapılmalıdır. PH tip I'de, hastanın sistemik oksalat yüküne bağlı olarak kombine karaciğer ve böbrek veya iki zamanlı nakil önerilmektedir. PH tip II hastalarına ise yalnızca böbrek nakli önerilmektedir fakat literatürde bir hastaya kombine karaciğer-böbrek nakli yapıldığı bildirilmiştir. PH tip III' te ise, şu ana kadar son dönem böbrek yetmezliği olan bir hasta rapor edilmiştir; dolayısıyla nakil tedavisinin etkinliği henüz net değildir (5).

2.5.3. Hipositratüri

Hipositratüri, ülkemiz gibi dünyanın belirli bölgelerinde, özellikle risk grupları için üriner taş hastalığı ve nefrokalsinozis için risk faktörüdür. Bu nedenle tanı için sitrat ölçümü önemlidir (2).

Hipositratürünün üriner kalsiyum taşları etiyolojisinde yeri net olmasa da distal renal tübüler asidozda yüksek oranda görülür. Ayrıca metabolik asidozu olan veya malabsorbsiyon kliniği olan hastalarda da saptanmaktadır. İdiyopatik hipositratüri ise bağırsaktan alkali emiliminin azalmasına ikincil olabilir (6).

Hipositratüri durumunda potasyum sitrat günde 1 mEq/kg dozunda verilerek replasman yapılabilir. Bu tedavi özellikle taş oluşumunu azaltmada başarılıdır. Hipositratüriye sıklıkla diğer anormal idrar bulguları da eşlik ettiğinden diğer risk faktörlerinin de tedavi edilmesi gerekir (2).

İdrar metabolitlerinin yaşlara göre referans değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Spot idrar solüt atılım referans değerleri (15)

Yaş	Solüt/kreatinin oranı	
	mol/mol	mg/mg
Kalsiyum*		
0-6 ay	<2	<0.8
7-12 ay	<1.5	<0.6
1-3 yaş	<1.5	<0.53
3-5 yaş	<1.1	<0.39
>7 yaş	<0.6	<0.21
Oksalat‡	mmol/mol	mg/g
0-6 ay	<325-360	<288-260
7-24 ay	<132-174	<110-139
2-5 yaş	<98-101	80
5-14 yaş	<70-82	60-65
>16 yaş	<40	<32
Sitrat§	mol/mol	g/g
0-5 yaş	>0.25	>0.42
>5 yaş	>0.15	>0.25
Magnezyum ¶	mol/mol	g/g
>2 yaş	>0.63	>0.13
Ürik asit 	mol/mol	mg/mg
<1 yaş	<1.5	<2.2
1-3 yaş	<1.3	<1.9
3-5 yaş	<1	<1.5
5-10 yaş	<0.6	<0.9
>10 yaş	<0.4	<0.6

*Normal 24 saatlik düzey <0.1 mmol (4 mg) /kg (tüm yaş grupları için), ‡Normal 24 saatlik düzey <0.5 mmol (45 mg) /1.73 m² (tüm yaş grupları için), §Normal 24 saatlik düzey>1.9 mmol (365 mg) /1.73 m² (erkeklerde, tüm yaş gruplarında); >1.6 mmol (310 mg)/1.73 m² (kızlarda, tüm yaş gruplarında) ¶Normal 24 saatlik düzey>0.04 mmol (0,8 mg) /kg (tüm yaş gruplarında) ||Normal 24 saatlik düzey <486 mmol (815 mg) /1.73 m² (tüm yaş grupları için)

2.6. Nefrokalsinozisle seyreden hastalıklar

2.6.1. Bartter Sendromu

Bartter Sendromu, prevalansı 100.000'de 1 olan nadir, otozomal resesif geçişli bir tübülopatidir. Bartter Sendromu, Henle kulbunun çıkan kalın kolunda, esas olarak

tuz ve suyun yeniden emilmesinden sorumlu olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bartter Sendromu altta yatan genetiğe göre daha alt bölümlere ayrılabilir (16).

Bartter Sendromu'nda iki geniş fenotip mevcuttur: Klasik Bartter Sendromu genellikle *CLCNKB* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *SLC12A1*, *KCNJI*, *BSND* ve *CLCNKB* genlerindeki bazı mutasyonlara bağlı olarak ise antenatal dönemde Bartter Sendromu gelişebilir. *BSND* genindeki mutasyonlarda nefrokalsinozise bilateral sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği bilinmektedir. Son zamanlarda *MAGED2* mutasyonları olan erkek çocuklarda geçici antenatal Bartter Sendromu tanımlanmıştır (1, 16).

Bartter Sendromu'nun laboratuvar bulguları arasında hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz ile hiperaldosteronizm yer almaktadır. Bazı spesifik bulgular altta yatan genotip hakkında ipuçları verebilir. Örneğin, *KCNJI* mutasyonları olan hastalar tipik olarak geçici hiperkalemi ve ardından hipokalemi ile başvurabilir; *SLC12A1* ve *KCNJI* mutasyonlarında idrarla kalsiyum atılımında artış ve nefrokalsinozis mevcutken, *SLC12A3* mutasyonu olan hastalarda hipokalsiüri vardır; *CLCNKB* ve *SLC12A3* mutasyonları olan hastalarda ise tipik olarak hipomagnezemi gelişir (1, 16) (Tablo 4).

Tablo 4. Bartter sendromunun klinik ve genetik sınıflandırılması (16)

Klinik fenotip	OMİM	Genetik subtip	Gen/lokus	Protein	Bulgular
Antenatal Bartter Sendromu	601678	Tip I	<i>SLC12A1</i> /15q21.1	NKCC2	Polihidroamniyos, Prematurite, poliüri, nefrokalsinozis, gelişim geriliği
Antenatal Bartter Sendromu	241200	Tip II	<i>KCNJI</i> /11q24.3	ROMK1	Polihidroamniyos, Prematurite, poliüri, nefrokalsinozis, gelişme geriliği, geçici hiperkalsemi
Klasik Bartter Sendromu	607364	Tip III	<i>CLCNKB</i> /1p36.13	CLC-Kb	Gelişim geriliği, hipomagnezemi
Antenatal Bartter Sendromu, sağırılık görülen tip	602522	Tip IV	<i>BSND</i> /1p32.3	Barttin	Polihidroamniyos, Prematurite, poliüri, nefrokalsinozis, gelişme geriliği, sağırılık
Geçici antenatal Bartter Sendromu	300971	Tip V	<i>MAGED2</i>	MAGED2	Ciddi polihidroamniyos, prematürite, hiperkalsiüri

2.6.2. Renal Tübüler Asidoz

Renal tübüler asidoz (RTA), bozulmuş H⁺ atılımı, hiperkloremik metabolik asidoz, hiperkalsiüri ve hipositratüri ile karakterizedir. RTA, renal tübüler defektin bulunduğu nefron segmentine göre proksimal RTA (Tip II), distal RTA (Tip I) ve hiperkalemik RTA (Tip IV) olmak üzere başlıca 3 tipe ayrılır. Bunun yanı sıra, kalıtsal karbonik anhidraz enzim eksikliği olan hastalarda oluşan tip I ve tip II'nin bazı özelliklerini taşıyan tip III RTA tanımlanmıştır (17, 18).

Proksimal RTA (pRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, asidemi sırasında ya da asit yüklemesi ile idrar pH'sinin 5,5 altına düşmesiyle karakterizedir. Distal tübüllerde fonksiyon bozukluğu olmadığı için asidemi ya da asit yüklemesi ile distal tübüllere ulaşan HCO₃ geri emildiği için, idrar pH'si 5,5 altına düşebilir. pRTA izole defekt olarak görülebileceği gibi, jeneralize proksimal tübül defekti olarak da görülebilir. Jeneralize proksimal defektte birçok solütün idrarla kaybı söz konusudur ve Fanconi sendromu olarak tanımlanır. Fanconi sendromu primer idiyopatik, familyal ya da sporadik olabileceği gibi ilaçlara, sistemik hastalıklara veya renal zedelenmeye bağlı olarak da ortaya çıkabilir. pRTA'ya neden olan jeneralize hastalıklar içinde sistinozis, Wilson hastalığı, vitamin D eksikliğine ikincil hiperparatiroidizm sayılabilir ve sistinozis çocuklarda en sık pRTA nedenidir (17, 18)(Tablo 5).

Tablo 5. Proksimal RTA (Tip II) nedenleri (19)

İzole
Sporadik
Kalıtsal
Fanconi sendromu
1.Primer
a. Sporadik
b. Kalıtsal
Sistinozis
Lowe sendromu
Galaktozemi
Tirozinemi
Fruktozemi
Fanconi Bickel Sendromu
Wilson hastalığı
Mitokondriyal hastalıklar
Dent hastalığı
2.Sekonder
Ağır metal zehirlenmesi
Tetrasiklin
Gentamisin
Siklosporin
Takrolimus

Distal RTA (dRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, azalmış asit eksresyonu, asidemi sırasında veya asit yüklemesinden sonra idrar pH'sinin 5,5 altına düşürülememesi ile karakterize bir tablodur. Hiperkalsiüri ve hipositratüri nedeniyle hastalarda nefrokalsinozis ya da nefrolitiyazis gelişebilir. dRTA, belirgin asidoz olmaksızın böbrek taşlarına neden olabilir. Son yıllarda, otozomal dominant ve resesif geçişli primer dRTA saptanması patogeneze açıklık getirmiştir. Otozomal dominant dRTA'nın kromozom 17q2122'de lokalize *AE1* genindeki, otozomal resesif dRTA'nın ise kromozom 7q33-34'te mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnterkale hücrelerin apikal H-ATPaz pompasındaki B subünitini kodlayan *ATP6B1* genindeki mutasyon, sensörinöral işitme kaybıyla birlikte olan OR dRTA'ya neden olur. Sekonder dRTA ise renal hastalıkların, kalsiyum bozukluklarının (vitamin D intoksikasyonu, idiyopatik hiperkalsiüri ve primer hiperparatiroidizm), genetik ve otoimmün hastalıkların ve distal ya da toplayıcı kanallarda zedelenmeye yol açan hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilir. dRTA'da işitme kaybı ve nefrokalsinozis geri dönüşüzdür (17, 18, 20)(Tablo 6).

Tablo 6. Distal RTA (Tip I) nedenleri (19)

1.Primer
Sporadik Hereditör
2.Sekonder
İnterstisyel nefrit Obstrüktif üropati Vezikoüreteral reflü (VUR) Piyelonefrit Transplant rejeksiyonu Orak hücre nefropatisi Ehler-Danlos sendromu Lupus nefriti Medüller sünger böbrek Karaciğer sirozu
3.Toksin ya da ilaçlar
Amfoterisin B Lityum Sisplatin Tolüen

Tip IV RTA hipoaldosteronizm, aldosteron direnci, kronik tübulointerstisyel hastalıklar ve ilaçlar (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, siklosporin ve spironolakton) ile ilişkili olabilir (Tablo 7).

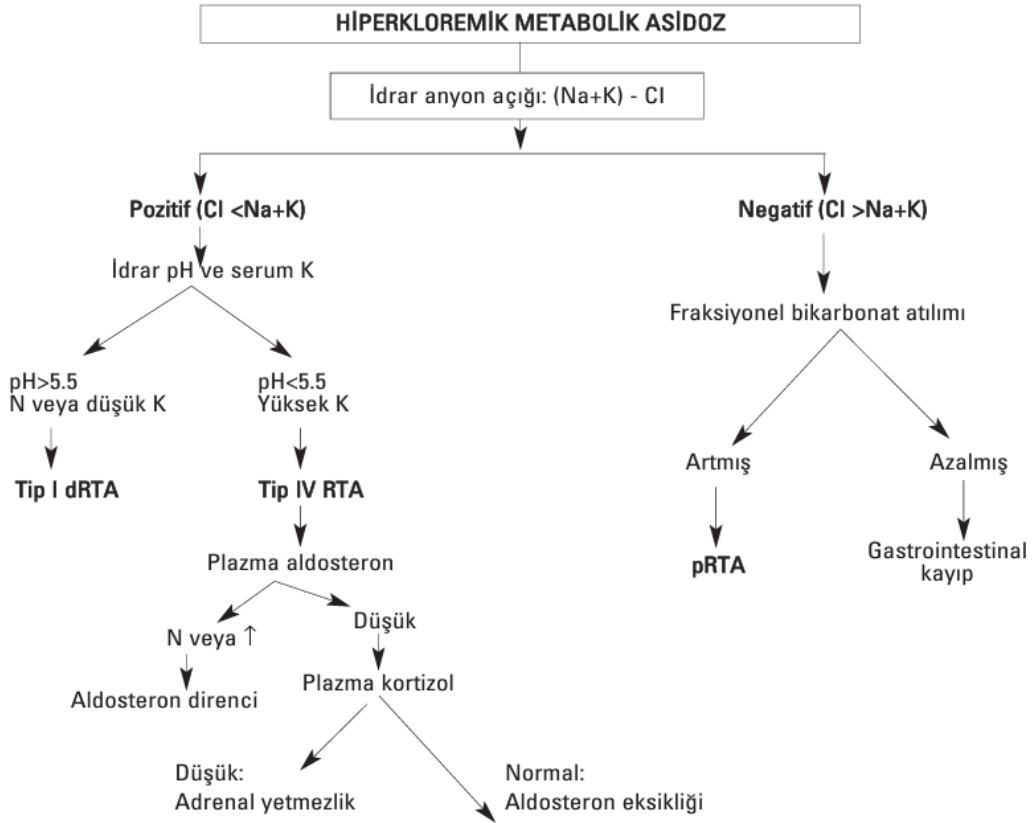
Tablo 7. Tip IV RTA nedenleri (19)

1.Primer
Sporadik Hereditör
2.Sekonder
a. Hipoaldosteronizm Addison hastalığı Konjenital adrenal hiperplazi Uzun süreli heparin kullanımı
b. Pseudohipoaldosteronizm Obstrüktif üropati Piyelonefrit İnterstisyel nefrit Diabetes mellitus Orak hücre nefropatisi Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi) Siklosporin

Hastalarda sitrat atılımı yüksek olduğundan asidoza rağmen nefrokalsinozis yada nefrolitiazis gelişmez (17, 18).

Bütün RTA tiplerinde, tedavinin temelini HCO_3 replasmanı oluşturur. Her bir hastanın günlük alkali gereksinimi değişmekle birlikte, dRTA'da 2-4 mEq/kg/gün dozu gerekli olurken; pRTA'lı hastalarda ise 5-10 mEq/kg/gün gibi yüksek miktarda alkali tedavisine gereksinim duyulur. pRTA'da tedavide sodyum (Na) ve potasyum (K) sitrat ya da oral bikarbonat (HCO_3), 4-6 saatte bir verilir. Bu hastalarda, verilecek alkali miktarını belirlemede serum pH ve HCO_3 düzeyleri en iyi yol göstericidir. Ağır pRTA 'da 2-4 mEq/kg/gün dozunda potasyumun tedaviye eklenmesi gerekli olabilir. Eş zamanlı tuz kısıtlaması ve/veya 1-2 mg/kg/gün dozunda hidroklorotiyazid kullanılması yararlıdır. Raşitizm ve hipofosfatemisi olan çocuklarda fosfat solüsyonu ve D vitamini tedaviye eklenmelidir. Uygun alkali tedavisiyle asidoz engellenirse, çocukta hızlı bir büyüme sağlanmış olur. Terapötik hedef, bebeklerde serum bikarbonat değerinin 20 mEq/L'nin üzerinde ve daha büyük çocuklarda >22 mEq/L olmasını sağlamaktır; gerekli alkali miktarının yaşla birlikte azaldığı akılda

tutulmalıdır. Bu miktar bebekler için 5-8 mEq/kg/gün, çocuklar için 3-4 mEq/kg/gün, yetişkinler için ise 1-2 mEq/kg/gün'dür. dRTA'da tedavi öncesi dönemde ağır asidoz, hipopotasemi ve hipokalsemi gelişebilir. Hipopotasemi, solunum depresyonuna yol açacak kadar ciddi olabilir. Bu durumda asidoz düzeltilmeden önce, 6-12 saatlik bir sürede 1-3 mEq/kg K intravenöz yolla verilmelidir. dRTA'da kronik metabolik asidoz için 2-4 mEq/kg/gün dozunda Na ve K sitrat ya da oral HCO₃ verilir. Bu hastalarda genellikle asidozun düzeltilmesiyle hipopotasemi düzelir. Tedaviyle bir yandan büyüme sağlanırken, diğer yandan da böbreklerde kalsiyum depolanması durur ve böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı engellenmiş olur (17, 21).



Şekil 2. Hiperkloremik metabolik asidoza klinik yaklaşım (19)

2.6.3. İlaç ve İntoksikasyonlar

Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis etiyolojisine bakıldığında, altta yatan bir hastalık olmasa da kullanılan ilaçlar veya onların metabolitlerinin bu bulgulara sebep olduğu görülmektedir. Halka diüretikleri veya D vitamini ve kalsiyum tedavisinin fazla kullanılması, litojenik atılımı artırdığından sebeplerden biri olabilir. Halka

diüretiklerinin neden olduğu hiperkalsiürinin prematüre nefrokalsinozisinde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca topiramet veya karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanılması, taş engelleyici substratlarının atılımını azaltarak bu duruma yol açabilmektedir. Karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu sadece hiperkalsiüriyi tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda metabolik asidoz ve alkali idrar pH'ına neden olarak hipositratriyi de tetikler ve her ikisi de kalsiyum fosfat çökmesine yol açar (5).

Genellikle antifrizin kazara içilmesinden sonra veya intihar girişimleri nedeniyle ortaya çıkan etilen glikol intoksikasyonu, şiddetli hiperoksalüri, alkol dehidrojenaz yoluyla glikolik asit, formalin ve oksalik aside dönüşüme dayanır. Bunun sonucunda böbrek parankiminde kalsiyum oksalat kristalleri birikir ve akut böbrek yetmezliği meydana gelebilir. Tanısal ipuçları ise, kan gazında aşırı anyon açığı ve idrarda bol miktarda kalsiyum oksalat kristalleri olmasıdır. Tedavi, alkol dehidrojenazı bloke etmek için etanol veya 4-metilpirazol; metabolik asidozu tedavi etmek için bikarbonat verilmesi ve hem etilen glikol hem de metabolitlerinin uzaklaştırılması için hemodiyalizden oluşur (5, 22).

2.6.4. Prematürite

Prematüre bebeklerde nefrokalsinozis prevalansının artmasına katkıda bulunan faktörler birçok çalışmada analiz edilmiştir. Heterojen çalışma ortamları ve ultrason sonuçlarının gözlemciler arası orta derecede varyasyonu nedeniyle, geniş prevalans oranları (%7-64) bulunmuştur. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalarda daha düşük, ancak yine de yüksek prevalans oranları (%7-41) rapor edilmektedir (5, 22-24). Neonatal dönemde litojenik ve litolitik faktörlerdeki dengesizlik nedeniyle nefrolitiazis ve nefrokalsinozise yatkınlık oluşmaktadır (25)(Tablo 8).

Tablo 8. Prematürlerde nefrokalsinozis etiyolojisi (22)

Tetikleyici faktörler	İnhibitör faktörler
Hiperkalsiüri: Asidoz Yüksek kalsiyum alımı Düşük fosfor alımı Parenteral nütrisyon İlaç (halka diüretik, steroid, vitamin D, metilksantin)	İlaçlar (Tiyazid, Sitrat, Magnezyum) İnhibitör makromoleküller (Osteopontin, Tamm-Horsfall protein, Nefrokalsin)
Hiperoksalüri: Yüksek glisin ve Askorbik asit alımı Parenteral nütrisyon Sekonder hiperoksalüri (yağ malabsorbsiyonu, yüksek fosfor alımı)	
Diğer sebepler: Kafkas ırkı, erkek cinsiyet, aile öyküsü, nefrotoksik ajanlar (örn; gentamisin gibi)	

Ailesinde böbrek taşı öyküsü olan, erkek cinsiyete sahip ve beyaz ırktan olan yenidoğanlarda nefrokalsinozis gelişme olasılığı daha yüksek olduğundan, genetik faktörlerin de rolünün olduğu düşünülmektedir (26, 27).

Nefrojenez, 34-36. gebelik haftasına kadar tamamlanmadığından olgunlaşmamış böbrek epitelyumu kristal tutunmasını kolaylaştıran bir etken olabilir. Ayrıca, prematüre bebeklerin böbreklerinde uzun bir Henle kulbu vardır ve bu sebeple düşük idrar hızı, tübüllerde kristal birikmesine neden olur (5, 22). Gimpel ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada, nefrokalsinozisin gebelik yaşının düşük olmasıyla ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle gebelik yaşı 32 haftadan küçük hastalarda nefrokalsinozis riskinin arttığı, %16-64 oranında görüldüğü bildirilmiştir (26, 29-32). Ayrıca doğum ağırlığının 1500 gr'dan az olması da nefrokalsinozis için bir risk faktörüdür (29, 30, 33). Bazı çalışmalarda doğum ağırlığının 1000 gr altında olmasının bu riski belirgin olarak artırdığı belirtilmiştir (31,

34). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1000 gr), hipositratüri majör risk faktörü olarak tanımlanmış ve yüksek kalsiyum, fosfor ve askorbik asit alımının, gentamisin tedavisinin yanı sıra erken doğmuş yenidoğanlarda böbrek kalsifikasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (26, 29, 33, 35). Aynı zamanda akciğer hastalığı olan prematür hastalarda veya metabolik asidozu olanlarda hipositratürünün daha sık görüldüğüyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (26, 36, 37). Schell-Feith ve ark.'nın (33, 38) çalışmasında hipositratüri ve hiperkalsiürinin sıkça birlikte görüldüğünden ve ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Hiperkalsiüri diğer yaş gruplarında olduğu gibi, prematüre doğum öyküsü olan hastalarda da risk faktörüdür. Gimpel ve ark.'nın (28) çalışmasında idrar kalsiyum konsantrasyonunda her 1 mmol/l artışın, nefrokalsinozis riskini 4,5 kat artırdığı saptanmıştır. Prematürelere furosemid kullanımı nefrokalsinozisin bilinen bir nedeni olmasına rağmen son zamanlarda parenteral nütrisyon, kafein ve steroid gibi hiperkalsiüriyi artıran ajanların da etken olduğu saptanmıştır (13, 39, 40). Bazı çalışmalarda furosemid kullanımı majör risk faktörü olarak saptanırken, bazı çalışmalarda etkisi tam olarak ortaya koyulamamıştır (22, 25, 27, 35). Gimpel ve ark.'nın (28) yaptığı bu çalışmada >10 mg/kg/gün dozunda furosemid kullanımı, nefrokalsinozisle ilişkili en güçlü bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir.

Yakın zamanda yapılan uzun süreli çalışmalarda, prematüre doğum öyküsü olan bebeklerin çoğunda zaman içinde kendiliğinden iyileşme ve izlemde böbrek fonksiyonlarında ve glomerüler filtrasyon oranlarında anormallik olmadığı rapor edilmiştir. Prematürüitenin tek başına önemli bir nefrokalsinozis etkeni olabileceği dikkat çekicidir (29, 41, 42). Prospektif bir gözlemsel çalışma, term doğanlarda mevcut olan nefrokalsinozisin en az 15 ay boyunca devam etme olasılığının %35 olduğunu ve en az 30 ay boyunca devam etme olasılığının %15 olduğunu ortaya koyulmuş (25). Nefrokalsinozisin 7,5 yıl sonra kalıcılığının %10-25'lik bir oranda olduğu gözlenmiştir (41, 43). Literatürde daha önceki çalışmalarda, nefrokalsinozisi olan prematürlerde uzun dönemde glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma, tübüler fosfor reabsorpsiyonu azalması, idrar konsantrasyon kapasitesinin azalması, kan basıncının yükselmesi, böbrek büyümesinde azalma olduğu gösterilmiştir (22, 25).

2.6.5. Böbrek Nakli

Böbrek nakli hastalarında, böbrek kalsifikasyon prevalansı geniş bir aralık göstermektedir (%2-60). Hipositratüri ve nefrotoksik ajan içeren tedavi başlı başına risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (44). Gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalarda %27 gibi daha yüksek bir nefrokalsinozis oranı saptanmıştır ve bu, geçirilen şiddetli akut tübüler nekroz etkisiyle olabilir. Ayrıca allograft kalsifikasyonları olan hastaların, allograftın yanı sıra uzun vadede daha kötü bir sağkalımı olduğunu Pinheiro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir (5, 45, 46).

2.7. Prognoz

Nefrokalsinozisin böbrek üzerine etkisi, altta yatan hastalıkla ilişkili ve geniş bir spektrumda görülmektedir. Bu hastaların çoğu iyi durumda olsa da son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilir. Literatürde kız veya erkek cinsiyetteki gidişatıyla ilgili bir farklılık belirtilmemiştir. Neonatal dönemde tanı alan prematür hastaların çoğunluğunda, zamanla kendiliğinden iyileşme olduğu bilinmektedir. Term hastalarda ise prognoz altta yatan sistemik hastalıkla ilişkilidir. Literatürde daha önceki çalışmalarda, nefrokalsinozisi olan prematürelere uzun dönemde glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma, tübüler fosfor reabsorpsiyonu azalması, idrar konsantrasyon kapasitesinin azalması, kan basıncının yükselmesi, böbrek büyümesinde azalma olduğu gösterilmiştir (22, 25). Altta yatan nedenin aydınlatılması ve takibin aksatılmaması bu açıdan önemlidir.

Nefrokalsinozis tek başına veya nefrolitiyazisle birlikte görülebilir. Risk faktörlerinin hangisine yol açacağı konusu ise gizemini korumaktadır. Hipositratüri gibi risk faktörleri veya altta yatan metabolik ve genetik hastalıklar bulunulan coğrafyaya göre farklılık gösterebilmektedir.

Altta yatan hastalığın aydınlatılması hem böbrek sağlığını öngörebilmek hem de eşlik edebilecek hastalıkları takip etme açısından önemlidir. Örneğin; ODHH'de böbrek dışında beyin ve gözde de kalsifikasyon oluşabilir. FHHNC, çocukluk veya ergenlik döneminde ilerleyici kronik böbrek yetmezliği oluşturabilir. Dent hastalığında erken dönemde nefrokalsinozis oluşur ve böbrek yetmezliği meydana gelebilir. Tip II Dent hastalığında ise nefrokalsinozis sıklığı daha az olmakla birlikte katarakt, büyüme ve gelişme geriliği, mental gerilik gibi böbrek dışı bulgular meydana

gelebilir. Tirozinemi, Renal Fankoni Sendromuna yol açarak böbrek fonksiyonlarında bozulma yapabilir (5).

PH tip I erken çocukluk çağında veya yetişkinlik döneminde son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir, bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir (2, 5, 14). Alt tiplerden PH tip II'nin sıklığı, tip I PH'ye göre daha az, klinik gidişi daha iyi, son dönem böbrek yetmezliği oluşturma riski de daha azdır fakat yetişkinlerde görüldüğü takdirde %20 oranında son dönem böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (2, 5, 14). Diğer alt tip olan PH tip III'te şu ana kadar hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği görülmemiştir ve en iyi prognozlu primer hiperoksalüri tipi olarak bilinmektedir (2, 5, 14). Proksimal RTA'ya neden olan jeneralize hastalıklar içinde sistinozis, Wilson hastalığı, vitamin D eksikliğine ikincil hiperparatiroidizm sayılabilir ve sistinozis çocuklarda en sık pRTA nedenidir (17, 18). dRTA 'da işitme kaybı ve nefrokalsinozis geri dönüşsüzdür (17, 18, 20).

Renal kalsifikasyonun tübüler ve interstisyel hasar vererek böbrek fonksiyonuna hasar verdiği daha önce yapılan hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir (47-49). Literatürde nefrokalsinozisi olan çocuk yaş grubundaki hastaların böbrek fonksiyonunun zamanla nasıl gittiğiyle ilgili çalışma ise az miktardadır (4, 50, 51). Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında nefrokalsinozisi olan 159 hastanın bir yıllık izlemi sonucunda, hastaların %35,2'sinde (n=56) nefrokalsinozis görülmediği ve bu hastaların hiçbirinin sistemik bir hastalığının bulunmadığı; %64,8'inde (n=103) nefrokalsinozis bulgularının devam ettiği ve bu hastaların %44,7'sinin (n=46) bir sistemik hastalığı olduğu, %55,3'ünün (n=57) altta yatan herhangi bir hastalığının olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bir yıl içinde nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların %75'inin neonatal dönemde tanı aldığı belirtilmiştir. Hastaların 42/185'inde (%22,7) büyüme geriliği, 7/185'inde (%3,8) böbrek yetmezliği ve 7/185'inde (%3,8) hipertansiyon saptanmıştır. Sistemik hastalığı olan hastaların 13/30'unda (%43,3) büyüme geriliği mevcutken; tanıları altısında Bartter sendromu, beşinde dRTA ve ikisinde Williams sendromu şeklinde bildirilmiştir. Prematür hastaların 12/31'inde (%38,7) büyüme geriliği gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastaların üçü Bartter sendromu, üçü PH ve biri dRTA tanılı olup; hipertansiyonu olan bir hastada Liddle sendromu saptanırken, 6 hastada hipertansiyona yol açan herhangi bir sistemik hastalık saptanmamıştır.

Saarela ve ark.(42) neonatal dönemde tanı alan 20 hasta ve 20 kişilik kontrol grubunun ortalama 4,7 yaşta GFR değerlerini karşılaştırmış ve istatistiksel açıdan bir fark saptamamıştır.

Prospektif bir gözlemsel çalışma, term doğanlarda mevcut olan nefrokalsinozisin en az 15 ay boyunca devam etme olasılığının %35 olduğunu ve en az 30 ay boyunca devam etme olasılığının %15 olduğunu ortaya koymuştur (25). 7,5 yıl sonra ise kalıcılığın %10-25'lik bir oranda olduğunu gözlemlenmiştir (41, 43).

Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında son vizitte hastaların %52'sinde hiperkalsiürinin gerilediği ve bu hastaların 12/19'unun idiyopatik hiperkalsiüri, 6/11'inin tübülopati, 5/8'inin X'e bağlı hipofosfatemik rikets, 5/6'sının hipervitaminöz D tanılı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ilk vizitte eGFR <50 ml/dk/1.73 m² olan hastaların oranı %9 iken; son vizitte bu oran %6'ya gerilemiştir. Ayrıca 4'ü idiyopatik hiperkalsiüri, 3'ü herediter tübülopati, biri neonatal Bartter sendromu olan 8 hastada (%5,2) kronik böbrek hastalığı geliştiği fakat bu hastaların hiçbirinde son dönem böbrek hastalığı gelişmediği bildirilmiştir. Bir yaş üstü 72 çocukta ilk ve son muayenede boy ölçümü yapılmış ve bu çocukların %41'inin boyu ilk başta normalin alt sınırının (-2 SD) altında iken son gözlemlerde bu oran %32 saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama boy SDS'sinin başlangıçta -1,8 ve son araştırmada -1,4'e hafifçe yükseldiği belirtilmiş; başlangıçtaki en şiddetli büyüme geriliği, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm dahil kalıtsal tübülopatili hastalarda görülmüş ve son muayenede sadece hafif bir yakalama saptanmış, boy SDS'sinde anlamlı bir iyileşme ise yalnızca idiyopatik hiperkalsiüri hastalarında saptanmıştır. Bu çalışmada büyüme geriliği değerlendirmesinde kız ve erkekler arasında bir farklılık saptanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Kapsamı ve Amaçları

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi polikliniğine 1 Ocak 2013- 1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve en az 1 yıl boyunca takipli olan, 2 farklı üriner sistem US incelemesinde nefrokalsinozis saptanan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi ve nefrokalsinozisli hastaların son vizitteki böbrek fonksiyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

3.2. Çalışma Kriterleri

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi polikliniğine 1 Ocak 2013- 1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, başvuru anında en az iki üriner sistem US görüntülemesinde nefrokalsinozis bulgusu olan, 0-18 yaş aralığında olan çocuk hastalar dahil edilmiştir.

3.2.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışmaya US görüntülemesinde sadece nefrolitiazis görülüp nefrokalsinozis bulgusu saptanmayan hastalar ve erişkin hastalar dahil edilmemiştir.

3.3. Çalışmanın Niteliği ve Türü

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde nefrokalsinozis bulgusuyla takip edilen hastaları kapsayan, retrospektif, longitudinal kohort tipi, tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi polikliniğine 1 Ocak 2013-1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaş aralığında, nefrokalsinozis tanısı ile izlenen hastalar incelemeye alınmıştır. Hasta kayıtları, öykü/muayene bulguları ve ilgili laboratuvar sonuçları ve görüntüleme

sonuçları “Veri Toplama Formu”na kaydedilmiştir. Çalışma için kullanılan veri Toplama Formu Ek-1’de sunulmuştur. Hastaların demografik verileri, laboratuvar inceleme sonuçları dosya kayıtlarından toplandı. Hastalardan rutin kontrolleri dışında ek tetkik alınmadı. Çalışma için yeni görüntüleme yapılmadı.

3.4. Tanımlar

Nefrokalsinozis tanısı ultrasonografik görüntülemelerde böbreklerde ekojenitenin ileri derecede artması olarak tanımlandı ve hastaların tanı anındaki bulguları bilateral ve unilateral; medüller ve kortikal olarak belirtildi. Hipervitaminoz D, 25-OH-vitamin D düzeylerinin 100 ng/ml’nin üzerinde olması olarak tanımlandı (50, 51). Primer hiperoksalüri, doğrulanmış genetik analizlerle birlikte idrarda oksalat artışı olarak tanımlanırken, sekonder hiperoksalüri, kronik olarak aşırı miktarda oksalat öncüllerinin alımı olarak tanımlandı. dRTA, hipokalemik hiperkloremik metabolik asidoz, hiperkalsiüri ve idrar pH’ının $>5,5$ olması olarak tanımlandı. Bartter sendromu, nefrokalsinozis ile hipokalemik metabolik alkaloz, hiperreninemi, hiperaldosteronizm ve hiperkalsiüri varlığında tanımlandı. FHHNC, kalıcı hipomagnezemi, distal renal tübüler asidoz, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis olarak tanımlanırken; medüller kistik hastalık tanısı idrar konsantrasyon defekti olan, böbrek kistleri için aile öyküsü pozitif olan ve US’de medüller kistlerin varlığı ve/veya medüller ekojenitede artış olması olarak tanımlandı. Primer hiperparatiroidizm, kalsiyum düzeyleri ve paratiroid hormonunun (PTH) kronik artışı olarak tanımlandı (52). Hipofosfatemik raşitizm, fosfatüri, hipofosfatemi, fosfat düzenleyici gende (PHEX) inaktive edici mutasyonlara sahip raşitizm hastalarında tanımlandı. İdiyopatik hiperkalsiüri, eşlik eden hiperkalsemi ve sistemik hastalık olmaksızın idrarla kalsiyum atılımının artması olarak tanımlandı.

Hastalıklar istatistiksel açıdan anlamlı olabilmesi için 9 ana gruba ayrıldı. Bunlar sendromlar, maligniteler (hematolojik veya onkolojik), böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları, tübülopatiler, metabolik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, aşırı D vitamini kullanımı, altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar ve diğer hastalıklardan oluşmaktaydı. Sendromlar başlığına giren grup; Williams Sendromu, Di-George Sendromu, Alström Sendromu, MEGDEL Sendromu, Seckel Sendromu, Pierre-Robin Sekansı, Spondiloepifizyal Displazi ve tanı süreci devam

eden hastaları içermektedir. Maligniteler grubunda mesane rabdomyosarkomu, akut lenfoblastik lösemi (ALL), Wilms tümörü, konjenital mezoblastik nefrom ve nöroblastom hastaları bulunmaktadır. Böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları grubundaki hastalar Üreteropelvik (UP) darlık, Nutcracker sendromu, tek böbrek agenezisi, medüller sünger böbrek ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanılarına sahiptir. Tübülopatiler grubu Dent hastalığı, Bartter sendromu, FHHNC, distal RTA, nefrojenik diyabetes insipidus, idiyopatik hiperkalsiüri tanılarını; metabolik hastalıklar grubu tirozinemi, Lesch- Nyan hastalığı, primer hiperoksalüri, sekonder hiperoksalüri, glikojen depo hastalığı, lizinürik protein intoleransı, sistinozis, mitokondriyal sitopati, CDG-1(Konjenital glikozilasyon bozukluğu tip 1) tanılarını; endokrinolojik hastalıklar CASR defekti, APECED (Otoimmün poliendokrinopatik kandidiyazis ektodermal distrofi), KAH (Konjenital adrenal hiperplazi), hipoparatiroidi, hipotiroidi, rikets tanılarını içermektedir. Diğer hastalıklar grubunda astım, kronik akciğer hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, mitral kapak prolapsusu, epilepsi, Hirschprung, konjenital hepatik fibrozis, konjenital CMV (sitomegalovirüs), CP (serebral palsi), NEK (nekrotizan enterokolit), Wilson hastalığı, neonatal diyabet, otoinflatuar hastalık tanıları dışında tanısı olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Nefrokalsinoziste etkili olan risk faktörlerinin idrar metabolitlerine göre tanımlanması Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. İdrar metabolitlerinin yaşlara göre referans aralıkları (15)

Hiperkalsiüri	Kalsiyum/kreatinin (mg/mg) 0-6 ay: >0,8 7-12 ay: >0,6 1-3 yaş: >0,53 3-5 yaş: >0,39 5-7 yaş: >0,28 >7 yaş: >0,21
Hiperoksalüri	Oksalat/kreatinin (mg/mg) 0-6 ay >0,28 7-24 ay: >0,11 2-5 yaş: >0,08 5-14 yaş: >0,06 >16 yaş: >0,03
Hipositratüri	Sitrat/kreatinin (mg/mg) ≤5 yaş: <0,42 >5 yaş: <0,25
Hiperürikozüri	Ürik asit/kreatinin (mg/mg) <1 yaş: >2,2 1-3 yaş: >1,9 3-5 yaş: >1,5 5-10 yaş: >0,9 >10 yaş: >0,6
Sistinüri	Sistin/kreatinin (mg/mg) <1 ay: >0,18 1-6 ay: >0,11 > 6 ay:>0,038

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences version 22” (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılmayan değişkenler ortanca (min-maks) ile ifade edildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı One-way ANOVA testi ile, kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Ki-kare testi ile incelendi. Değişkenler için Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım analizi yapıldı, normal dağılıma uyan veriler için Student’s t testi ile ortalama ve standart sapma, uymayan veriler için Mann-Whitney U testi ile ortanca ve minimum- maksimum değerleri yazıldı. Grup karşılaştırmaları için nonparametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Elde edilen sonuçlarda 0,05’ten küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.05.2023 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir. (Proje No: 23/437, Karar No: 2023/09-18).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanı Anındaki Genel Özellikleri

Çalışmamıza 106 hasta (53 kız, 53 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların ortanca tanı alma yaşı 2,4 (IQR; 0,5-5,8) yaş olup en erken tanı alan hasta 3 günlük, en geç tanı alan hasta ise 15,3 yaşındaydı. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde yenidoğan döneminde 9 hasta, 0-1 yaş arasında 28 hasta, 1-2 yaş arasında 14 hasta, 2-5 yaş arasında 18 hasta, 5-10 yaş arasında 30 hasta, 10 yaşından büyük 7 hastanın olduğu gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta sayısının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
<1 ay	9	8,5
0-1 yaş	28	26,4
1-2 yaş	14	13,2
2-5 yaş	18	17
5-10 yaş	30	28,3
>10 yaş	7	6,6

Hastaların onu (%9,4) hastanemiz dışında tanı alıp merkezimize gönderilirken 96 (%90,6) hasta da hastanemizde nefrokalsinozis tanısı almıştır.

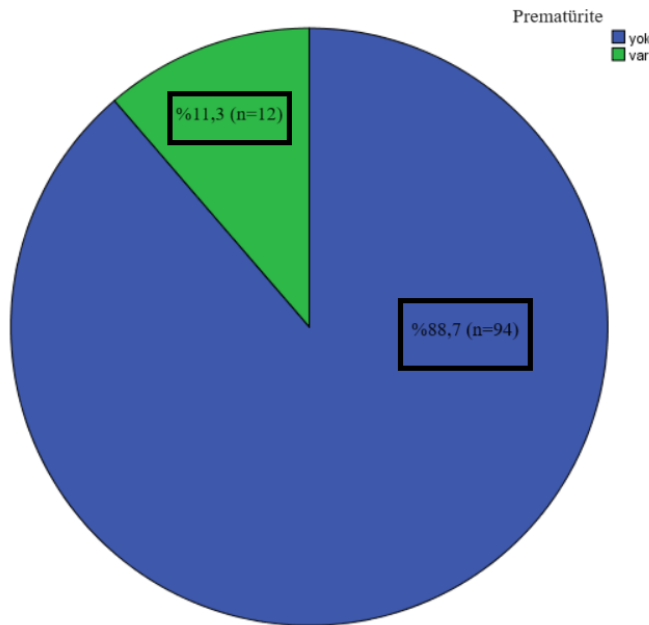
Toplam 9 hasta (%8,5) yenidoğan döneminde tanı almıştı. Bu olguların dördü (%44,4) distal RTA, üçü (%33,3) FHHNC tanılyken ikisinin (%22,2) altta yatan hastalığı henüz belli değildir. Bu hasta grubunun tanı alma şekilleri ise %77,7 oranında (n=7) rastlantısal olurken, %11,1 oranında (n=1) ateş-kusma şikayeti, %11,1 oranında (n=1) büyüme geriliği ile hastane başvurusu sonrası olmuştur.

Hastalar tanı alma şekline göre toplam 10 sınıfa ayrılmıştır. Hastalar en sık rastlantısal (60 hasta, %56,6) olarak tanı alırken, en sık 2. ve 3. neden sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu sonrası değerlendirme sırasında (24 hasta, %22,6) ile ateş ve kusma (altı hasta, %5,7) ve karın ağrısı (%5,7, n=6) şikayetleri nedeni ile araştırılırken olmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tanı alma şekillerinin dağılımı

Tanı alma şekli	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
İnsidental	60	56,6
İdrar yolu enfeksiyonu sonrası değerlendirme sırasında	24	22,6
Ateş ve kusma şikayetiyle araştırılırken	6	5,7
Karın ağrısı şikayetiyle araştırılırken	6	5,7
Polidipsi ve poliüri yakınmaları ile araştırılırken	2	1,9
Konvülziyon sonrası hipokalsemi ve hiperkalsiüri araştırılırken	2	1,9
Aile öyküsüyle tarama	2	1,9
Büyüme geriliği nedeni ile araştırılırken	2	1,9
Emme nedeni ile araştırılırken	1	0,9
Ateş, kusma, polidipsi, poliüri yakınmaları ile araştırılırken	1	0,9

Prematür doğum öyküsü, nefrokalsinozis için risk faktörü olduğundan term ve prematür olanlar da ayrıca analiz edildi. Hastaların %11,3'ü (n=12) prematür iken %88,7'si (n=94) term sınıfındaydı (Şekil 3).

**Şekil 3.** Term ve prematür hasta sayısı dağılımı

Hastaların ilk vizitte vücut ağırlıklarının Z skoru ortanca değeri -0,8 (IQR: (-2,1)-0,5); boy uzunluklarının Z skoru ortanca değeri ise -0,9 (IQR: (-2,4)-0,2) saptandı.

Hastalar altta yatan hastalıklarına göre dokuz alt gruba ayrılarak analiz edildi. Bunlar sıklık sırasına göre tübülopatiler %26,4 (n=28), metabolik hastalıklar %16 (n=17) ve endokrinolojik hastalıklar %14,1 (n=15) şeklindedir (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm hastalarda altta yatan hastalıkların dağılımı

Hastalıklar	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Tübülopatiler	28	26,4
Dent hastalığı	1	0,9
Bartter sendromu	5	4,7
FHHNC	4	3,8
Distal RTA	11	10,4
Nefrojenik diyabetes insipidus	2	1,9
İdiyopatik hiperkalsüri	5	4,7
Metabolik hastalıklar	17	16
Tirozinemi	1	0,9
Lesch-Nyan hastalığı	1	0,9
Primer hiperoksalüri	8	7,5
Sekonder hiperoksalüri	1	0,9
Glikojen depo hastalığı	1	0,9
Lizinürik protein intoleransı	1	0,9
Sistinozis	1	0,9
Mitokondriyal sitopati	1	0,9
CDG-1 (Konjenital glikozilasyon bozukluğu tip 1)	1	0,9
Hereditör fruktoz intoleransı	1	0,9
Endokrinolojik hastalıklar	15	14,1
CASR defekti	1	0,9
Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis ektodermal distrofi (APECED)	2	1,9
Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)	3	2,8
Hipoparatiroidi	3	2,8
Hipotiroidi	2	1,9
Rikets	4	3,8
Sendromlar	11	10,3
Williams Sendromu	2	1,9
Di-George Sendromu	1	0,9
Alström Sendromu	2	1,9
MEGDEL Sendromu	1	0,9
Seckel Sendromu	1	0,9
Pierre-Robin Sekansı	1	0,9
Spondiloepifizyal Displazi	1	0,9
Tanı sürecinde	2	1,9
Altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar	11	10,4
Maligniteler	5	4,7
Mesane rabdomyosarkomu	1	0,9
Akut lenfoblastik lösemi (ALL)	1	0,9
Wilms tümörü	1	0,9
Konjenital mezoblastik nefrom	1	0,9
Nöroblastom	1	0,9
Böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları	3	2,8
UP darlık, Nutcracker sendromu, Medüller sünger böbrek	1	0,9
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	1	0,9
Tek böbrek agenezisi, UP darlık	1	0,9
Aşırı D vitamini kullanımı	2	1,9
Diğer	14	13,2
Astım	1	0,9
Kronik akciğer hastalığı	1	0,9
Ailevi Akdeniz ateşi	1	0,9
Mitral kapak prolapsusu	1	0,9
Epilepsi, serebral palsi	1	0,9
Hirschprung	1	0,9
Konjenital hepatik fibrozis	1	0,9
Konjenital CMV enfeksiyonu	1	0,9
Nekrotizan enterokolit	1	0,9
Wilson hastalığı	2	1,9
Neonatal diyabet	1	0,9
Otoinflamatuvar hastalık (tanısı net değil)	2	1,9

Term doğan 94 hastada en sık görülen hastalık grubu tübülopatiler (n=23); 2.sırada endokrinolojik hastalıklar (n=15) ve metabolik hastalıklar (n=15), 3.sırada ise böbrek dışı hastalıklardır (n=13). Prematür hastalarda (n=12) en sık görülen hastalık grubu tübülopatilerdir (n=5). Diğer en sık sebepler ise sırasıyla metabolik hastalıklar (n=2), maligniteler (n=2), sendromlar (n=1), böbrek dışı hastalıklar (n=1) ve altta yatan hastalığı henüz belli olmayan gruptur (n=1) (Tablo 13).

Tablo 13. Term ve prematür hastalarda altta yatan hastalıkların dağılımı

Hastalıklar	Term n (%)	Prematür n (%)
Tübülopatiler	23 (21,6)	5 (4,7)
Endokrinolojik hastalıklar	15 (14,1)	0
Metabolik hastalıklar	15 (14,1)	2 (1,9)
Sendromlar	10 (9,4)	1 (0,9)
Böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları	3 (2,8)	0
Maligniteler	3 (2,8)	2 (1,9)
Aşırı D vitamini kullanımı	2 (1,9)	0
Altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar	10 (9,4)	1 (0,9)
Diğer	13 (12,2)	1 (0,9)

Hastalar tanı anında kullanılan ilaçlara göre 6 sınıfa ayrılarak analiz edilmiştir. Dış merkezde tanı aldıktan sonra hastanemize başvuran hastalardan oluşan %9,4'lük (n=10) grup ilk ziyaret sırasında sitrat replasmanı (Shohl solüsyonu, ürocit K, potasyum sitrat) almaktaydı. Hastaların %17'si (n=18) ise ilk ziyarette diğer hastalıkları nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Diğer ilaçlar antikonvülzan ilaçlar (n=3), tiroksin tedavisi (n=10), B6 vitamin desteği (n=10), oral magnezyum (n=11), oral potasyum (n=14), oral sodyum (n=5), indometazin (n=3) tedavilerini kapsamaktadır (Tablo 14).

Tablo 14. Tanı anında kullanılan ilaçların dağılımı

İlk vizitte kullanılan ilaç türü	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
İlaç kullanmayanlar	69	65,1
Sitrat replasmanı	10	9,4
Tiyazid dışı diüretikler	6	5,7
Tiyazid	3	2,8
Diğer ilaçlar	18	17

Tanı anında tiroksin tedavisi almakta olan hastalar, tüm hastaların %9,4'lük (n=10) kısmını oluşturmakta ve bu hastaların %20' lik (n=2) kısmı konjenital hipotiroidi tanılı, %10'luk (n=1) kısmının hipotiroidisi cerrahiye sekonder olup geri kalan hastaların (n=7) sistemik bir hastalığı bulunmaktadır.

Tanı anında ve izlemde antikonvülzan ilaç kullanan hastalar ayrıca incelendi. Bu grup tüm hastaların %2,8'ini (n=3) oluşturdu. Bir tanesi Alström sendrom tanılı olup nefrokalsinozis saptandıktan sonra levatirasetam kullanmaya başlamıştı. Diğer 2 hasta ise sırasıyla CDG-1 ve CP tanılı hastalardı. CDG-1 tanılı hasta ilk vizit sırasında fenobarbital kullanmaktayken, izlemde tedavisi levatirasetam ile değiştirilmişti. Serebral palsi tanılı hasta ise ilk vizit sırasında levatirasetam, valproik asit ve klobazam kullanmaktaydı.

Hastaların hastanemize ilk başvurusundaki kan gazı tetkikleri incelendiğinde (n=86) hastaların %17,4'ünde (n=12) metabolik asidoz saptandı. Geri kalan hastaların (n=74) kan gazı normal olarak değerlendirildi. Kan gazı sonuçlarının analizinde pH için ortanca değer 7,38 (IQR; 7,36-7,41), bikarbonat için 23,3 (IQR; 21,8-24,7) mMol/L, laktat için 1,6 (IQR; 1,3-2,0) mMol/L, iyonize kalsiyum için 1,2 (IQR; 1,2-1,2) mMol/L, pCO₂ 40,4±6,7 mMol/L saptandı.

Tanı anındaki idrar tahlillerinde (n=102), idrar pH için ortanca değer 7 (IQR; 5,5-7,5), dansite için ortanca 1,009 (IQR; 1,013-1,017); spot idrardan kalsiyum için 7,14 (IQR; 3,9-13,7) mg/dL, protein/kreatinin oranı 0,4 (IQR; 0,14-1,5) mg/mg, kalsiyum/kreatinin 0,22 (IQR; 0,1-0,41) mg/mg, ürik asit 22 (IQR; 16-36,2) mg/dL, sitrat 345,3 (IQR; 83,3-542,3) mg/g kreatinin, oksalat 87,6 (IQR; 51,8-132,9) mg/g kreatinin; 24 saatlik toplanan idrarda protein/kreatinin 0,20 (IQR; 0,12-0,95) mg/mg, kalsiyum 3,7 (IQR; 1,6-6,2) mg/kg/gün, sitrat 133,6 (IQR; 49,5-353,9) mg/gün, oksalat 36,4 (IQR; 31,7-56,4) mg/gün, kalsiyum/kreatinin 0,28±0,1 mg/mg, ürik asit 260,7±179,8 mg/gün saptandı.

Hastaların tanı anındaki ultrasonografi (US) bulguları 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. En sık gözlenen US bulgusu %95,3 oranında (n=101) bilateral medüller nefrokalsinozis, ikinci sıklıkta ise %4,7 oranında (n=5) unilateral medüller nefrokalsinozis saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Tanı anındaki US bulgularının dağılımı

Tanı anındaki US bulguları	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Bilateral medüller nefrokalsinozis	101	95,3
Unilateral medüller nefrokalsinozis	5	4,7

İlk vizitteki sağ böbrek boyutu ortanca değeri 76,0 (IQR; 62,0-90,0) mm ve sol böbrek boyutu ortanca değeri 78,5 (IQR; 64,2-93,0) mm saptanmıştır.

Hastaların %23,6'sında (n=25) nefrokalsinozise nefrolitiazis eşlik etmekte olduğu ve tüm grubun %5,7'sinin (n=6) ailesinde nefrolitiazis öyküsü olduğu görüldü.

İlk vizitteki DMSA bulguları incelendiğinde (n=13) %10,4'ünde (n=11) normal bulgular, %0,9'unda (n=1) her iki böbrek alt pollerinde füzyon anomalisi-at nalı böbrek morfolojisi, %0,9'unda (n=1) unilateral parankim hasarı olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. İlk vizitteki DMSA bulgularının dağılımı

DMSA	Hasta sayısı(n)	Yüzdesi (%)
Normal	11	10,4
Unilateral parankim hasarı	1	0,9
At nalı böbrek bulgusu	1	0,9
DMSA görüntülemesi olmayanlar	93	87,7

At nalı böbrek bulgusu olan hasta Grade 4 VUR tanılıydı ve böbrek parankiminde hasar saptanmamıştı.

Hastaların başvuru anındaki eGFR ortalaması (n=82) 145,1±52,4 ml/dk/1.73 m² hesaplandı. Geri kalan hastalarda (n=24) boy verisi olmadığı için eGFR hesaplanamadı. İlk vizitte eGFR <50 ml/dk/1.73 m² olan hastalar, verisi olan hastaların %2,4'ünü (n=2) oluşturmaktaydı.

4.2. Tanı Anındaki Risk Faktörleri

Olgular nefrokalsinozis risk faktörüne göre 8 sınıfa ayrılarak analiz edilmiştir. En sık risk faktörü %25,5 (n=27) oranında hiperkalsiüri olurken; 2. Sırada %24,5 (n=26) oranında hipositratri ve 3.sırada hiperoksalüri %17,9 (n=19) oranında yer almaktadır (Tablo 17).

Tablo 17. Tanı anındaki risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Sadece hiperkalsiüri	27	25,5
Sadece hipositratri	26	24,5
Sadece hiperoksalüri	19	17,9
Hiperoksalüri ve hipositratri	12	11,3
Hiperkalsiüri ve hipositratri	9	8,5
Hiperkalsiüri, hipositratri ve hiperoksalüri	7	6,6
Hiperkalsiüri ve hiperoksalüri	6	5,7

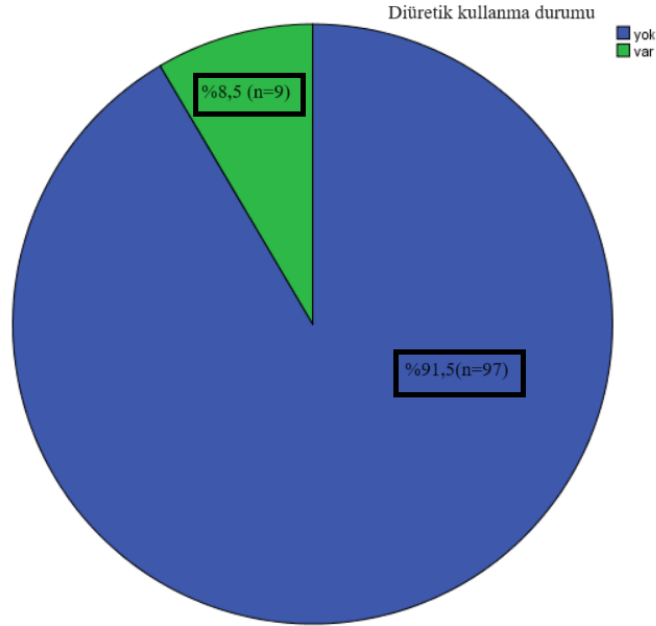
Hiperkalsiüri olan 49 hastanın %10,2 (n=5) Bartter sendromu, %10,2 (n=5) distal RTA, %7,1 (n=3) hipoparatiroidi, %10,2 (n=5) metabolik hastalık, %10,2 (n=5) idiyopatik hiperkalsiüri, %8,1 (n=4) FHHNC, %8,1 (n=4) sendrom, %7,1 (n=3) diğer hastalıklar, %4,7 (n=2) nefrojenik diyabetes insipidus, %4,7 (n=2) malignite, %4,7 (n=2) APECED, %2,4 (n=1) aşırı D vitamini kullanımına bağlı, %2,4 (n=1) böbrek ve üriner sistemin yapısal hastalığı, %2,4 (n=1) CASR, %2,4 (n=1) rikets, %2,4 (n=1) Dent hastalığı, %2,4 (n=1) KAH tanılı olup; %7,1'inin (n=3) ise etiyojisi belli değildir.

Hipositratri olan hastaların %15'inin (n=8) tanısı distal RTA, %3,77'sinin (n=2) tanısı Bartter sendromu; hiperoksalüri olanların %18,1'inin (n=8) tanısı ise primer hiperoksalüridir.

Distal RTA tanılı hastaların %72,7'sinde (n=8) risk faktörü olarak hipositratri, %45,4'ünde (n=5) hiperkalsiüri, %27,2'sinde (n=3) hiperoksalüri rol oynamaktadır. Bartter sendromu ile takip edilen hastaların tamamında (n=5)

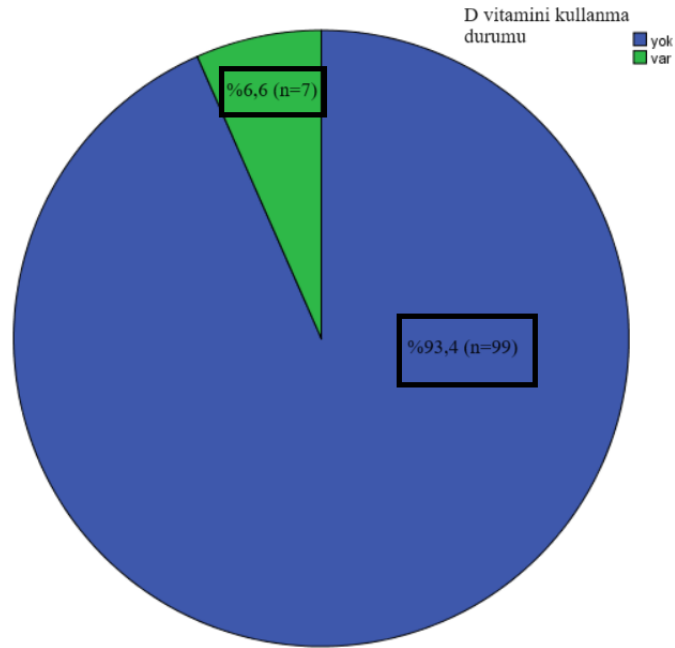
hiperkalsiüri mevcut olup, %40'ında (n=2) hiperoksalüri, %40'ında (n=2) hipositratri mevcuttu. FHHNC tanılı hastaların tamamında tek risk faktörünün hiperkalsiüri olduğu görülmüştür. KAH ile takipli hastaların %66,6'sında (n=2) hipositratri, %66,6'sında (n=2) hiperoksalüri, %33,3'ünde (n=1) hiperkalsiüri risk faktörü olarak görülmüştür. Primer hiperoksalüri hastalarının ise tamamında tek risk faktörü hiperoksalüri olarak saptanmıştır.

Hastalar, öyküsünde diüretik kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki sınıfa ayrılıp analiz edildiğinde; %8,5 hasta (n=9) diüretik kullanma öyküsü olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların öyküde diüretik kullanma oranları

Hastalar, öyküde D vitamini kullanma öyküsüne göre kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 sınıfa ayrıldı; D vitamini kullananlar %6,6 (n=7), kullanmayanlar ise %93,4 (n=99) olarak hesaplandı (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların öyküde D vitamini kullanma oranları

İzlemlerinde D vitamini kullanıp hiperkalsiürisi olan hastalar, tüm hastaların %16'sını (n=17) oluştururken; bunların %17,6'sının (n=3) sistemik bir hastalığı bulunmuyordu.

4.3. Son Vizit Bulguları

Son vizite katılan 106 hastanın ortalama yaşı $8,9 \pm 4,6$ (1-21,4) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların verileri yıllık vizitelere göre sınıflandırılmıştır, bu bilgiler doğrultusunda ortalama takip süresi $5,3 \pm 3,1$ yıl olarak hesaplanmıştır. İzlemede kaybedilen hasta olmamıştır. Hastalar en az 1 yıl, en çok 10 yıl takip edilmiştir. Hastaların %13,2'si 1 kez muayeneye gelmiştir. Hastaların %2,8'i (n=3) ise çocukluk döneminde tanı alıp izlemede 18 yaşını geçtikten sonra erişkin nefroloji bölümünde takiplerine devam etmiştir. Yenidoğan döneminde tanı alan hastaların %44,4'lük kısmı henüz bir kez muayeneye geldiği görülmüştür.

Hastaların vizitelere katılım oranı Tablo 18'de gösterilmektedir.

Tablo 18. Hastaların yıllık vizitlere katılım sayısı

Yıllık ziyaret numarası	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
1.yıl	106	100
2.yıl	85	80,1
3.yıl	72	67,9
4.yıl	65	61,3
5.yıl	58	54,7
6.yıl	52	49
7.yıl	46	43,3
8.yıl	32	30,1
9.yıl	19	17,9
10.yıl	13	12,2

İlk kontrolde hiperkalsiüresi olan 37 hastadan 31'ine son vizitte bakılabildi, hastaların %51,6'sında (n=16) hiperkalsiürinin gerilediği saptanmıştır. Bu hastaların %93,7'sinin (n=15); %20'si (n=3) böbrek dışı etiyoloji, %20'si (n=3) dRTA, %20'si (n=3) sendrom, %6,6'sı (n=1) tirozinemi, %6,6'sı (n=1) Bartter sendromu, %6,6'sı (n=1) hipoparatiroidi, %6,6'sı (n=1) KAH, %6,6'sı (n=1) CASR defekti, %6,6'sı (n=1) malignite olacak şekilde sistemik bir hastalığı olduğu saptanmıştır.

Son vizitteki ilaç kullanım durumunda (n=103) %13,2'si (n=14) ilaç kullanmazken, %84'ü (n=89) ilaç kullanmaktaydı. En sık %47,2 oranında (n=50) sitrat replasmanı alan grup olurken, 2.sırada %13,2 oranında (n=14) ilaç almayanlar, 3.sırada ise %11,3 oranında (n=12) nefrokalsinozis tedavisi dışında ilaç kullananlar yer almaktadır (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların son vizitte kullandıkları ilaçların dağılımı

Son vizitte kullanılan ilaç türü	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Sitrat replasmanı	50	47,2
İlaç kullanmayanlar	14	13,2
Sitrat replasmanı ve tiyazid	7	6,6
Tiyazid	7	6,6
Sitrat ve tiyazid dışı diüretikler	6	5,7
Sitrat ve herhangi bir diüretik	3	2,8
Tiyazid dışı diüretikler	3	2,8
Tiyazid ve spironolakton	1	0,9
Diğer ilaçlar	12	11,3

Son ziyaret sırasında kullanılan ilaç türlerinden diüretik ve D vitamini kullanma durumları ayrıca incelendiğinde, diüretik kullananlar hastaların %26,4'ünü (n=27);

kullanmayanlar ise %73,6'sını (n=76); D vitamini kullananlar %15,1'ini (n=16), kullanamayanlar ise %84,9'unu (n=87) oluşturduğu görüldü.

Son vizitte hastaların %71,6'sının kan gazı verisine ulaşıldı. Bu hastaların %26,3'ünde metabolik asidoz olduğu görüldü. Kan gazı analizleri sonucunda pH için ortanca değer 7,37 (IQR; 7,34-7,40), pCO₂ için 44,1 (IQR; 40,7-50,0) mMol/L, laktat için 1,6 (IQR; 1,3-2,3) mMol/L, iyonize kalsiyum için 1,2 (IQR; 1,1-1,2) mMol/L, bikarbonat değeri 23,6±2,7 mMol/L saptandı.

Son vizitte 100 hastadan idrar tahlili verisi elde edildi. İdrar pH için ortanca değer 7 (IQR; 5,6-7,8), dansite için ortanca 1,012 (IQR; 1,008-1,019); spot idrardan kalsiyum için 6,9 (IQR; 3,3-11,4) mg/dL, protein/kreatinin oranı 0,13 (IQR; 0,08-0,33) mg/mg, kalsiyum/kreatinin 0,11 (IQR; 0,05-0,27) mg/mg, ürik asit 34,8±23,8 mg/dL, sitrat 257,8 (IQR; 139,8-503,3) mg/g kreatinin, oksalat 61,2 (IQR; 36,7-112,0) mg/g kreatinin; 24 saatlik toplanan idrarda protein/kreatinin 0,14 (IQR; 0,09-0,9) mg/mg, kalsiyum 3,5 (IQR; 2,1-6,9) mg/kg/gün, sitrat 133,6 (IQR; 74,7-379,0) mg/gün, oksalat 43,6 (IQR; 29,9-62,8) mg/gün, kalsiyum/kreatinin 0,24 (IQR; 0,09-0,37) mg/mg, ürik asit 257,8±119,9 mg/gün saptandı.

Son vizitteki US bulguları incelendiğinde %31,1 oranındaki (n=33) hastanın görüntülemesinin olmadığı, %53,8 (n=57) hastada bilateral medüller nefrokalsinozis, %0,9 (n=1) hastada unilateral medüller nefrokalsinozis, %6,6 (n=7) hastada normal bulgular, %4,7 (n=5) hastada ise bilateral perimedüller ekojenite artışı, nefrokalsinozis şüphesi, %0,9 (n=1) hastada ise böbrek toplayıcı sistemlerde dilatasyon, %0,9 (n=1) hastada bilateral korteks ve medulla ayırımında belirginleşme, %0,9 (n=1) hastada ise kronik böbrek hastalığı bulguları saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Son vizitteki US bulgularının dağılımı*

Son vizitteki US bulguları	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Bilateral medüller nefrokalsinozis	57	53,8
Unilateral medüller nefrokalsinozis	1	0,9
Nefrokalsinozis bulgusu görülmeyen	14	13,3
Kronik böbrek hastalığı bulguları	1	0,9
Son US olmayanlar*	33	31,1

*: Son iki sene içinde US sonuçları olmayan hastalar

Son vizitte sağ böbrek boyutu ortanca değeri 90,0 (IQR:77,5-99,0) mm iken sol böbrek boyutu ortalaması 91,1±16,5 mm saptanmıştır.

Son vizitte 1 hastanın DMSA sonucu vardı ve normal olarak raporlanmıştı.

Yıllara göre nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşme incelendiğinde; hastaların %3,8'inde (n=4) 1 yıl içerisinde iyileşme olduğu, son vizitte %30,1 oranında (n=32) hastanın US görüntülemesi olmayıp %8,5'inde (n=14) nefrokalsinozisin iyileştiği, %56'sında (n=60) iyileşme olmadığı görülmüştür. İyileşme olmayan hastaların %8,3'ü (n=5) neonatal dönemde tanı almıştır.

İyileşme olan hastaların yıllara göre dağılımı Tablo 21'de gösterilmektedir.

Tablo 21. Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların yıllara göre dağılımı

Süre (yıl)	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	8 yıl	9 yıl
İyileşen hasta sayısı, yüzdesi	4 (%3,8)	1 (%0,9)	2 (%1,9)	2 (%1,9)	2 (%1,9)	1 (%0,9)	2 (%1,9)

Son vizitte US görüntülemesinin olmaması ise takibine yeni başlanmış hastaların henüz sadece bir vizite gelebilmiş olması veya takibine devam etmeyen hastaların olmasıyla açıklanabilir.

Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların %50'sinin (n=7) US sonucu normal, %35,7'sinin (n=5) bilateral perimedüller hafif ekojenite artışı, %7,1'inin (n=1) topplayıcı sistemlerinde dilatasyon, %7,1'inin (n=1) korteks ve medulla ayırımında belirginleşme olarak raporlanmıştı.

İzlemde term hastaların %13,8'inin (n=13) nefrokalsinozis bulgularının iyileştiği saptandı. Term hastaların %92,5'inde en 12 ay; %88,2'sinde en az 5 yıl; %86,1'inde ise en az 9 yıl nefrokalsinozis bulguları devam etmiştir. Prematür hastaların nefrokalsinozis bulgularında iyileşme veya gerileme gözlenmemiştir.

Hastaların iyileşme durumlarına risk faktörlerinin etkisini incelemek amacıyla hastalar; hiperkalsiüri olanlar, hiperoksalüri olanlar ve hipositratüri olanlar olarak 3 ana gruba ayrılarak incelendi. Bu üç risk faktörü arasında iyileşme durumunda farklılık yaratacak anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilemedi (hiperkalsiüri grubu için p değeri=0,08, hiperoksalüri grubu için p değeri=0,32, hipositratüri grubu için p değeri=0,43) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastalarda nefrokalsinozisin iyileşme durumlarının risk faktörüne göre değişimi

Risk Faktörleri	İyileşenler n, (%)	İyileşmeyenler n, (%)	p değeri n, (%)
Hiperkalsüri	4 (10,3)	35, (89,7)	0,08
Hiperoksalüri	8, (25,8)	23, (74,2)	0,32
Hipositratüri	5, (13,9)	31, (86,1)	0,43

Nefrokalsinozisin iyileşme durumunu etkileyebileceği düşünülen altta yatan hastalık, risk faktörü, tanı alma şekli, prematürite durumu, öyküde D vitamini kullanımı, öyküde diüretik kullanımı, ilk vizitteki serum ve idrar tetkikleri de ayrıca gruplandırıldı ve analiz edildi. İyileşme durumuna; risk faktörlerinin ($p=0,012$), tanı anındaki idrar dansitesinin ($p=0,006$) ve tanı anındaki spot idrardan bakılan kalsiyum/kreatinin oranının ($p=0,02$), tanı anında 24 saatlik idrardan bakılan kalsiyum/kreatinin oranının ($p=0,031$) ve 24 saatlik idrardan bakılan sitrat atılımının ($p=0,036$) etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı. Yukarıda bahsedilen değişkenlerin nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşmeye etkisi Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastaların iyileşme durumlarının değişkenlere göre değişimi

Değişkenler	İyileşme olanlar (n=14)	İyileşme olmayanlar (n=60)	p değeri
Yaş (ortanca, IQR), yıl	2,7 (0,7-5,0)	2,5 (0,4-6)	0,56
Cinsiyet (E/K), n	9/5	29/31	0,37
Prematürite (var/yok), n	0	9/51	0,960
Sistemik hastalık (var/yok), n	11/3	48/12	0,477
Tanı anında hiperkalsiüri olanlar, n	4	35	0,08
Tanı anında hipositratüri olanlar, n	5	31	0,43
Tanı anında hiperoksalüri, n	8	23	0,32
Diüretik kullanımı (var/yok), n	0	5/55	1,0
D vitamini kullanımı (var/yok), n	0	6/54	1,0
Tanı anındaki 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatinin (mean±SD) (mg/mg)	0,09±0,04	0,30±0,18	0,031
Tanı anındaki 24 saatlik idrarda sitrat atılımı (ortanca, IQR) (mg/g kreatinin),	362,0 (197,0-454,2)	121 (45,6-387,3)	0,036
Tanı anındaki idrar dansitesi, (ortalama±SD)	1,016±0,007	1,010±0,06	0,021
Tanı anındaki spot idrar kalsiyum/kreatinin (ortalama±SD) (mg/mg)	0,08±0,03	0,32±0,24	0,02

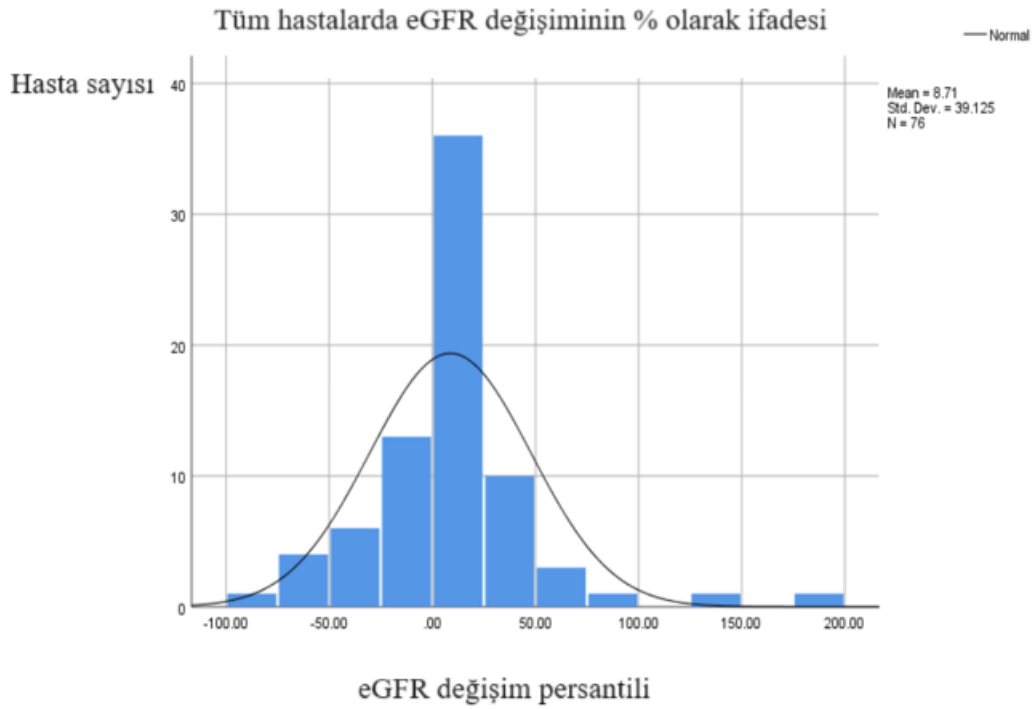
Hastaların %6,6'sında (n=7) kronik böbrek hastalığı gelişmiş olup, bu hastaların %28,5'i (n=2) neonatal dönemde tanı almış, %71,5'i (n=5) term, %28,5'i (n=2) prematürdür. Kronik böbrek hastalığı gelişen olguların altta yatan hastalıklara göre dağılımı Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Kronik böbrek hastalığı gelişen tanılarının dağılımı

Tanı	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
FHHNC	2	1,9
Bartter sendromu	1	0,9
Lizinürik protein intoleransı	1	0,9
NEK	1	0,9
Primer hiperoksalüri	1	0,9
Williams sendromu	1	0,9

Bu gruptaki hastaların ortalama izlem süresi 4,8 ($\pm 3,7$) yıl, tanı anındaki eGFR ortalaması 45,9 ml/dk/1.73 m² ($\pm 20,6$), son vizitteki eGFR ortalaması 32,2 ml/dk/1.73 m² ($\pm 19,1$) olup; ilk ve son vizitler arasındaki eGFR değişimi %28,5 ($\pm 15,9$) azalmış olarak saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların hiçbirinin son vizit US görüntülemesinde nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olmamıştır. Hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir.

Hastaların son vizitteki ortalama eGFR değeri (n=92) 149,4 \pm 55ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı. Son vizitte eGFR <50 ml/dk/1.73 m² olan hastalar %6,5 (n=6) oranındaydı. Hastaların izlemdeki böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için, her hastanın ilk ve son vizitleri arasındaki eGFR değişimine bakıldı. 76 hastanın (%71,6) verisiyle yıllar içindeki eGFR değişimi ortalama %8,7 ($\pm 39,1$) artmış olarak hesaplandı. Hasta grubunun izlemi boyunca eGFR değerinin en fazla %189 arttığı ve en fazla % 87 azaldığı saptandı (Şekil 6).



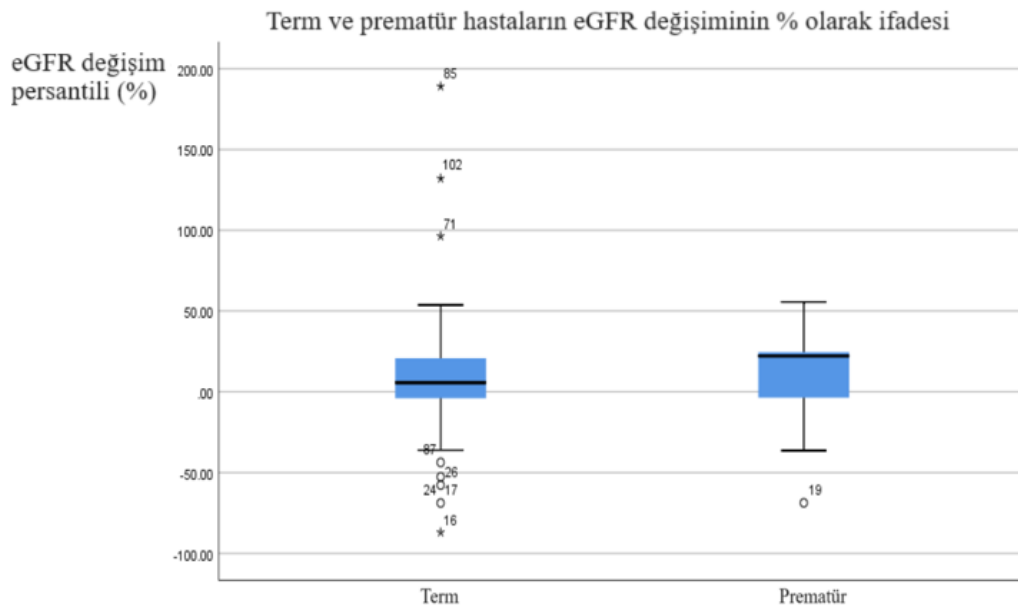
Şekil 6. Tüm hastalarda ilk ve son vizitler arasındaki eGFR değişimi

Hastaların son vizitteki eGFR değerleri 60 ml/dk/1.73 m² ve 90 ml/dk/1.73 m²'nin altında ve üstünde olarak gruplara ayrıldı, nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşmede farklılık olup olmayacağı incelendi. Bu sınıflamaya göre nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşme ile eGFR arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. eGFR değerlerine göre nefrokalsinozis bulgularında iyileşme durumunun karşılaştırılması

Son eGFR	İyileşenler n (%)	İyileşmeyenler n (%)	p değeri
<60 ml/dk/1.73 m ²	0	5 (9,4)	0,57
>60 ml/dk/1.73 m ²	14 (100)	48 (90,6)	
Son eGFR	İyileşenler n (%)	İyileşmeyenler n (%)	p değeri
<90 ml/dk/1.73 m ²	0	6 (11,3)	0,33
>90 ml/dk/1.73 m ²	14 (100)	47 (88,7)	

Hastalardaki eGFR değişimine bakılan grubun %88,1'i term, %11,9'u prematür hastalardan oluşmaktadır. Term hastaların ilk ve son vizitler arasında eGFR değerleri ortalama %71,3 artarken, prematürlerde eGFR ortalaması %75 artmıştır. Hastalardaki eGFR değişimi bakımından bu iki grup arasında farklılık olup olmadığı, normal dağılım varsayımı sağlamadığı için Mann-Whitney U testi ile incelenmiş ve bu iki grup arasında eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,460$) (Şekil 7).



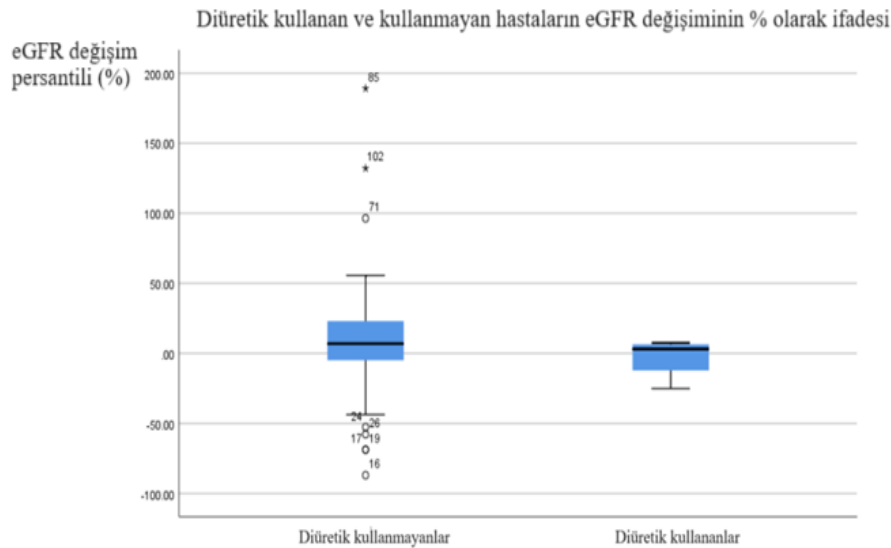
Şekil 7. Prematür/ Term gruplarının eGFR değişiminin karşılaştırılması

Altta yatan hastalıklar; sendromlar, maligniteler (hematolojik veya onkolojik), böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları, tübülopatiler, metabolik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, aşırı D vitamini kullanımı, altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar ve diğer hastalıklar olarak gruplandırılıp, bu gruplardaki hastaların ilk ve son vizitleri arasındaki eGFR değişimine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,150$).

İlk vizit anında ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların yıllar içindeki eGFR değişimi karşılaştırıldığında, bu iki sınıf arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,289$).

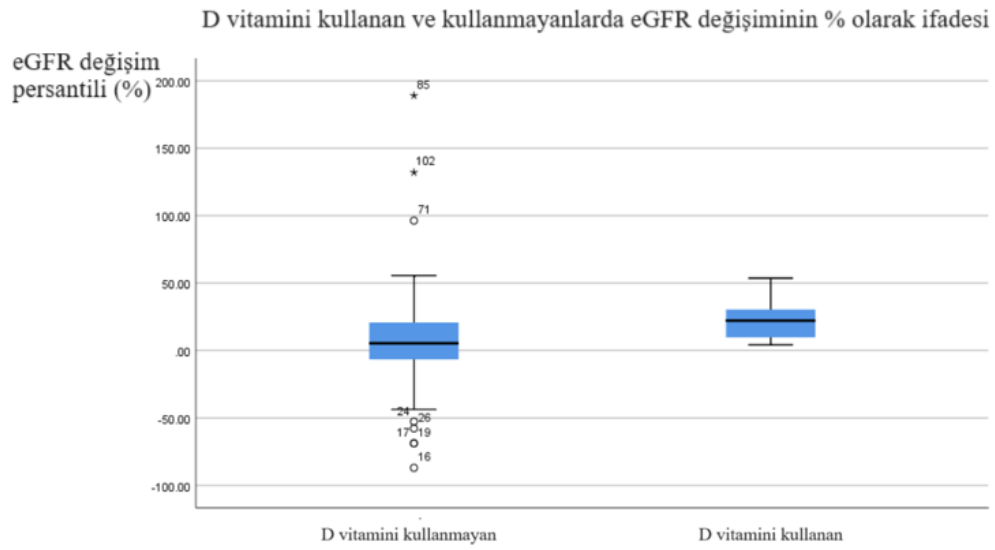
İlk vizit anında ilaç kullanan hastalar; sitrat replasmanı alanlar, tiyazid kullananlar, sitrat ve tiyazid kullananlar, tiyazid dışı diüretik kullananlar ve diğer ilaçları kullananlar olarak gruplandırılıp bu gruplardaki hastaların ilk ve son vizit arasındaki eGFR değişimine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,491$).

Hastalar ilk vizit sırasında diüretik kullanan ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrılıp izlemdeki eGFR değişimlerine bakıldığında; diüretik kullanan grubun eGFR değerlerinde ortalama %44 artış, diüretik kullanmayanların eGFR değerlerinde ise ortalama %75 artış görülmüştür. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan sınırda bir anlamlılık saptanmıştır ($p=0,048$) (Şekil 8).



Şekil 8. Diüretik kullanımıyla eGFR değişimi arasındaki ilişki

Hastalar ilk vizitte D vitamini kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrılıp, ilk ve son vizit arasındaki eGFR değişimleri karşılaştırıldığında, D vitamini kullananların eGFR değerleri ortalama %70,4 artmış; D vitamini kullanmayanların ise ortalama %100 artmış olarak hesaplanmıştır (Şekil.). Bu grupların ilk ve son vizit eGFR değerlerindeki değişime bakıldığında, iki grup arasında eGFR'deki değişimde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,055$) (Şekil 9).



Şekil 9. D vitamini kullanımıyla eGFR değişimi arasındaki ilişki

Hastalar son vizitte kullandıkları ilaç çeşidine göre sitrat replasmanı alan, tiyazid kullanan, sitrat ve tiyazid kullanan, tiyazid dışı diüretik kullanan, sitrat ve tiyazid dışı bir diüretik kullanan, sitrat ve tiyazide ek bir diüretik kullanan, tiyazid dahil çoklu diüretik kullanan ve diğer ilaçları kullananlar olarak gruplandırılıp ilk ve son vizitler arasındaki eGFR değişimlerine bakıldığında, bu gruplar arasında eGFR değişimi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,147$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 1 Ocak 2013-1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaş aralığında nefrokalsinozis saptanan hastaların klinik özellikleri, izlemdeki böbrek prognozu ve buna etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Konu ile ilgili Döven ve ark.'nın (4) çalışması çok merkezli olup 195 hastayı incelemiştir; Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında hastaların %45,1'i kız, %54,9'u erkektir. Çalışmamızda 106 hastanın cinsiyeti, %50-50 olarak eşit oranda saptanmış ve tek merkezli bir çalışmadır. Olgularımızın cinsiyet dağılımı literatürle ve Döven ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında ortalama tanı yaşı $39,4 \pm 47,2$ (0,5-208) ay iken; Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında ortalama tanı yaşı 3,3 (0,1-21) yıl, ortalama izlem süresi ise 4,1 (0,1-12,7) yıl olarak saptanmıştır. Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında olguların %7,2'si neonatal dönemde tanı almıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama tanı alma yaşı $3,6 \pm 3,7$ yaş; en erken tanı alan 3 günlük, en geç tanı alan ise 15,3 yaş olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların son vizitteki ortalama yaşı ise $8,9 \pm 4,6$ yıl; ortalama izlem süresi de 5,3 (1-10) yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda neonatal dönemde tanı alan hastalar, tüm hastaların %8,4'lük kısmını oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı ve neonatal dönemde tanı alma oranının yukarıdaki çalışmalarla benzer olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmalarda tanı alma yaşının düşük olması renal ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ve farkındalığın artmış olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan uzun süreli çalışmalarda, prematüre doğum öyküsü olan bebeklerin çoğunda zaman içinde kendiliğinden iyileşme ve izlemde böbrek fonksiyonlarında ve glomerüler filtrasyon oranlarında anormallik olmadığı rapor edilmiştir (29, 41, 42). Çalışmamızda hastaların %11,3'ü prematür iken %88,7'si term bebektir. Hastaların %66,7'sinde hiperkalsüri, %58,3'ünde hiperoksalüri, %33,3'ünde hipositratüri mevcuttu. İzlem süresince hiçbir hastanın nefrokalsinozis bulgularında iyileşme gözlenmedi. Çalışmamızdaki prematür olgularda nefrokalsinozisin gerilememesinin bir sebebi, altta yatan hastalıklarının olması olarak gösterilebilir. Çalışmamızda

prematür hasta oranı düşük olması nedeni ile konu ile ilgili kesin bir sonuca ulaşmak mümkün olmamıştır.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında olguların %43,2'si rastlantısal, %15,8'si kusma, %12,6'sının ise huzursuzluk yakınmaları ile araştırılırken ile tanı aldığı bildirilmiştir. Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında olguların %46'sının özellikle ilk 1 yaşta kilo alamama ve kusma yakınmaları ile araştırılırken; %34'ünün ise bir veya daha fazla kez idrar yolu enfeksiyon geçirme öyküsü ile araştırılırken tanı aldığı bildirilmiştir. Nefrokalsinozise idrar yolu enfeksiyonunun eşlik etmesi, hiperkalsiüri ve üroepitelyal hücrelerde bakteriyel adherensin artması arasındaki ilişkiden kaynaklanabilir (52). Çalışmamızda hastalar, en sık rastlantısal (%56,6) olarak tanı alırken, en sık 2. ve 3. neden sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu sonrası değerlendirme sırasında (%22,6) ve ateş ve kusma (%5,7) ile olmuştur. Bu sonuçlar kıyaslandığında merkezimizde hastaların daha çok rastlantısal olarak tanı aldığına belirgin olduğu söylenebilir.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında ise altta yatan hastalıkların %38,4'ü idiyopatik hiperkalsiüri, %37,9'u etiyojisi henüz belli olmayanlar, %12'si herediter tübülopatiler, %1,4'ü ise D vitamini kullanımıdır. Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında olguların %34'ü idiyopatik hiperkalsiüri, %32'si ise herediter tübülopati, %19'u sendromlar, %8'i D vitamini kullanımı ve %6'sı ise idiyopattir. Tunuslu çocuklar arasında yapılan bir çalışmada (53), nefrokalsinozisi olan olguların %65'inde sebep primer hiperoksalüri tip 1, %20'sinde sebep dRTA saptanmıştır. Nefrokalsinozisli 375 hastayı içeren geniş çaplı bir başka çalışmada (54) ise altta yatan en sık hastalıklar hiperparatiroidizm, dRTA ve medüller sünger böbrek olup hastaların yaklaşık %7'sinde altta yatan bir hastalık bulunmamıştır. Çalışmamızda altta yatan hastalıklar tübülopatiler %26,4 (n=28), metabolik hastalıklar %16 (n=17), endokrinolojik hastalıklar %14,1 (n=15), sendromlar %10,3 (n=11), altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar %10,4 (n=11), maligniteler (hematolojik veya onkolojik) %4,7 (n=5), böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları %2,8 (n=3), aşırı D vitamini kullanımı %1,9 (n=2) ve diğer hastalıklar %13,2 (n=14) oranındadır. Bizim çalışmamızda idiyopatik hiperkalsiüri tanımlı hastalar tübülopatiler başlığı altında bulunup, tüm hastaların %4,7'sini (n=5) oluşturmaktadır ve idiyopatik hiperkalsiüri tanımlı hasta oranının yukarıdaki çalışmalara kıyasla daha az olma sebebinin, hastaların

diğer merkezlerde tanı alamayıp hastanemize başvurmasının etken olduğunu düşündürmüştür. Metabolik hastalıklar merkezimizde etnik ve genetik nedenlerle daha sık görüldüğünden, çalışmamızdaki altta yatan hastalıklarda, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak yüksek bir oranda yerini almıştır.

Aşırı D vitamini kullanımına bağlı nefrokalsinozis Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında %1,03, Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında ise %8 olarak bildirilmiştir. Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında bu yüksek oranın Doğu Almanya'da 1955-1990 yılları arasında bebeklik döneminde bolus D vitamini tedavisinin uygulanmasından ve küçük bir grupta da D vitamini metabolizmasıyla ilgili bir genetik defektle ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Çalışmamızda aşırı D vitamini kullanımına bağlı nefrokalsinozis %1,9 oranında görülmüştür. Bulgularımız bu açıdan literatürle uyumlu görülmektedir.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında D vitamini alıp hiperkalsiürisi olan olguların %48,2'sinin sistemik bir hastalığının bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, izlemlerinde D vitamini kullanıp hiperkalsiürisi olan hastalar, tüm hastaların %16'sını oluşturmuştur; bunların %17,6'sının sistemik bir hastalığı yoktur. Hiperkalsiüri nefrokalsinozis için önemli risk faktörlerinden olduğundan, olguların D vitamini eksikliği için tedavisinin dikkatle düzenlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda hiperkalsiürisi olan fakat sistemik hastalığı bulunmayan hasta oranının diğer çalışmaya kıyasla daha az olması, altta yatan hastalığı belli olmayan hasta grubunun çalışmamızda daha düşük oranda olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında olguların %48,7'sinde hiperkalsiüri, %29,4'ünde hipositratri ve %17,7'sinde hiperoksalüri ; Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında olguların %80'inde hiperkalsiüri saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda hiperkalsiüri olguların %74 -100'ünde saptanmıştır (55, 56). Çalışmamızda nefrokalsinozise tek başına en sık eşlik eden risk faktörü %25,5 oranında hiperkalsiüri olurken; 2. ve 3.sırada sırasıyla hipositratri (%23,6) ve hiperoksalüri (%17,9) yer almaktadır. Hastaların %50'sinde hipositratri, %46,5'inde hiperkalsiüri ve %41,5'inde hiperoksalüri olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tek başına en sık risk faktörü hiperkalsiüri olurken, hastaların yarısında hipositratri saptandığı dikkat çekmektedir. Bulgularımızın bu konuda literatürle çelişmesi hasta grubumuzun tek merkezde toplanması ve hastaların %9,4'lük kısmının başka bir

merkezde tedavi başlanarak başvurmasıyla ilişkili olabilir. Ancak literatürdeki diğer çalışmalara da bakarak hiperkalsiürünün nefrokalsinozisten sorumlu en önemli risk faktörü olduğu söylenebilir.

Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında son vizitte hastaların %52'sinde hiperkalsiürünün gerilediği ve bu hastaların 12/19'unun idiyopatik hiperkalsiüri, 6/11'inin tübülopati, 5/8'inin X'e bağlı hipofosfatemik rikets, 5/6'sının hipervitaminöz D tanılı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hiperkalsiürisi olan 37 hastanın son kontrolde %16,2 (n=6) veri kaybıyla, %51,6'sında (n=16) hiperkalsiürünün gerilediği, hiperkalsiürisi gerileyen bu hastaların %93,7'sinin (n=15) sistemik bir hastalığa sahip olduğu görüldü. Bu hastaların %20'si (n=3) dRTA, %20'si (n=3) sendrom, %6,6'sı (n=1) tirozinemi, %6,6'sı (n=1) Bartter sendromu, %6,6'sı (n=1) hipoparatiroidi, %6,6'sı (n=1) KAH, %6,6'sı (n=1) CASR defekti, %6,6'sı (n=1) malignite, %20'si (n=3) diğer hastalıklar tanılıydı. İdiyopatik hiperkalsiüri tanılı hastaların yarısında hiperkalsiüride iyileşme görülmemiş, yarısının ise verisine ulaşamamıştır. Bulgularımız hiperkalsiüri prognozu açısından literatürle uyumludur fakat altta yatan hastalıklardaki farklılığa, aile hikayesi ve genetik çeşitliliğin etki ettiği düşünülmektedir. Hiperkalsiürisi olan altı hastanın son vizit verilerinin olmamasının ise vizitlerde eksik istem yapılmasından veya hastane dosyalama sisteminin değişmesinden kaynaklı veri kaybı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında hastaların %70,4'ü potasyum sitrat, %15,3'ü ise tiyazid kullanmıştır. Çalışmamızda son vizitte hastaların %13,2'si (n=14) ilaç kullanmazken; %84'ü (n=89) ilaç kullanmaktaydı. En sık %47,2 oranında (=50) sitrat replasmanı alan grup olurken; 2.sırada %13,2 oranında (n=14) ilaç kullanmayanlar, 3.sırada ise %11,3 oranında (n=12) nefrokalsinozis tedavisi dışında ilaç kullananlar bulunmaktaydı. Hastaların %19,8'i (n=20) ise tiyazid kullanmaktaydı. Çalışmamız kullanılan tedavi açısından literatürdeki verilerle uyumludur.

Literatürde valproik asit kullanımının karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni, hiperamonyemi, pankreatit, gastrointestinal hassasiyet, kilo kaybı ve alopesi gibi yan etkilerinin dışında nadir de olsa bazı vakalarda sekonder Fanconi sendromuna yol açtığı belirtilmiştir (57-65). Etki mekanizması net olmasa da bazı çalışmalarda, valproik asitin proksimal tübülerdeki mitokondriye direkt etkisinin sonucu olabileceği belirtilmiştir (61, 66). Ayrıca hipersensitivite sonucu oluşan ilaç

ilişkili interstisyel nefrit gibi Fanconi sendromu da oluşabilmektedir fakat bu durumda ateş ve deride döküntü gibi böbrek dışı bulguların da olması beklenmektedir (67). Valproik asit kullanımı sonrası proksimal ve distal RTA'nın birlikte görüldüğü bazı olgu sunumları da literatürde mevcuttur (59, 65). Levatirasetam ise bu durumda kullanılabilir alternatif bir antikonvülzan ilaçtır. Fenobarbital kullanımının ise nefrokalsinozis veya nefrolitiazis yatkınlığıyla ilgili bir vaka bildirilmemiştir. Çalışmamızda antikonvülzan ilaç kullananlar, tüm hastaların %2,8'ini (n=3) oluşturdu. Hastaların biri nefrokalsinozis tanısı aldıktan sonra antikonvülzan ilaç kullanmaya başlamıştı ve Alström Sendromu tanılıydı. Diğer iki hasta ise sırasıyla; CDG1 tanılı olup, tekrarlayan iye şikâyeti sonrası nefrokalsinozis tanısı almış bir hasta ve CP tanılı olup, karın ağrısı şikayetiyle nefrokalsinozis tanısı alan bir hastaydı. CDG-1 tanılı hasta izlemde önce fenobarbital kullanmış, sonra tedavisi levatirasetam ile değiştirilmişti. CP tanılı hasta ise levatirasetam, valproik asit ve klobazam kullanmaktaydı. Antikonvülzan ilaç seçimi bu riskler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Çalışmamızda ilaca bağlı nefrokalsinozis olduğu düşünülen hasta şu aşamada yoktur fakat antikonvülzan kullanan hasta sayısı az olması nedeni ile başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde konjenital hipotiroidizm ve nefrokalsinozisin ilişkili olduğu, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (68-71). Hipotiroidi hastalarında, proksimal ve distal tübüler hücrelerdeki oksidatif fosforilasyon mekanizmasının değişimiyle intraselüler kalsiyum artışına bağlı olarak nefrokalsinozis olduğu düşünülmektedir (71). Çalışmamızda tiroksin tedavisi alan hastalar, tüm hastaların %9,4'lük (n=10) kısmını oluşturmakta ve bu hastaların %20' lik (n=2) kısmı konjenital hipotiroidi tanılı, %10'luk (n=1) kısmının hipotiroidisi cerrahiye sekonder olup geri kalan hastaların sistemik bir hastalığı bulunmaktadır. Çalışmamızda hipotiroidi dışında altta yatan başka hastalığı olmayan hastalarda nefrokalsinozis görülmesi literatürle uyumlu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların ilk vizitteki ultrasonografi (US) bulguları iki gruba ayrılarak incelenmiştir. En sık gözlenen US bulgusu %95,3 oranında (n=101) bilateral medüller nefrokalsinozis, 2.sıklıkta ise %4,7 oranında (n=5) unilateral medüller nefrokalsinozis olmuştur. US değerlendirmelerinde nefrokalsinozis derecelendirmesinin olmaması ise çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında olguların %51,8'ine nefrolitiazis eşlik etmekte, %48,4'ünde ailede nefrolitiazis öyküsü bulunmaktadır. Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında olguların %13'üne nefrolitiazis eşlik etmekte ve %20,8'inin ailesinde nefrolitiazis öyküsü bulunmaktadır. Literatüre göre nefrokalsinozise dRTA, Bartter sendromu ve primer hiperoksalüri hastalıklarında nefrolitiazisin eşlik ettiği bilinmektedir. Ayrıca altta yatan hiçbir hastalığı olmamasına rağmen nefrolitiazis ve nefrokalsinozis birlikte olan olgular mevcuttur (72). Çalışmamızda hastaların %23,6'sında (n=25) nefrokalsinozise nefrolitiazis eşlik etmekte ve hastaların %5,7'sinin (n=6) ailesinde nefrolitiazis öyküsü bulunmaktadır. Nefrolitiazisi olan hastaların %24'ünün (n=6) sistemik bir hastalığı bulunmamakta, %8'i (n=2) FHHNC, %8'i (n=2) primer hiperoksalüri, %4'ü (n=1) Lesch-Nyan, %4'ü (n=1) ise sistinozis tanılıdır. Çalışmamızda, literatüre kıyasla aile öyküsü oranının düşük olmasının anamnezdeki eksiklikler veya hasta kayıt sistemi değişikliği nedeniyle kaybolan bilgilerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca altta yatan hastalıklar açısından literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında ilk vizitte eGFR<50 ml/dk/1.73 m² olan hastaların oranı %9 iken; son vizitte bu oran %6'ya gerilemiştir. Ayrıca dördü idiyopatik hiperkalsiüri, üçü herediter tübülopati, biri neonatal Bartter sendromu olan sekiz hastada (%5,2) kronik böbrek hastalığı geliştiği fakat bu hastaların hiçbirinde son dönem böbrek hastalığı gelişmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda ilk vizitte eGFR <50 ml/dk/1.73 m² olan hastalar, hastaların %2,4'ünü (n=2); son vizitte eGFR<50 ml/dk/1.73 m² olan hastalar ise %6,5'ini (n=6) oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hastaların %6,6'sında (n=7) kronik böbrek hastalığı gelişmiş olup, bu hastaların %28,5'i (n=2) yenidoğan döneminde tanı almıştır. Bu olguların altta yatan hastalıkları ise ikisi FHHNC, biri Bartter Sendromu, biri primer hiperoksalüri, biri lizinürik protein intoleransı, biri Williams Sendromu ve biri prematür öyküsü olan NEK şeklindedir. Hiçbir hastada ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir. Çalışmamız Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasıyla kıyaslandığında kronik böbrek hastalığı gelişen hasta oranının benzer olduğu görülmüştür.

Rönnefarth ve ark.'nın (50) çalışmasında toplam popülasyonda en şiddetli nefrokalsinozis derecesine (evre 2b veya 3) sahip çocukların yüzdesinin ilk gözlemde %40'tan, son gözlemde %54'e yükseldiği; nefrokalsinozis evresinin %43'ünde aynı

kaldığı, %41'inde kötüleştiği ve %11'inde iyileştiği, %5'inde ise hiçbir nefrokalsinozis bulgusunun saptanmadığı belirtilmiştir. Nefrokalsinozis bulgularında ilerleme esas olarak idiyopatik hiperkalsiüri ve kalıtsal tübülopatili hastalarda saptanmış olup, son kontrolde bu iki gruptaki hastaların sırasıyla %70 ve %60'ı US'de evre 2b ve 3 nefrokalsinozise sahip bulunmuş. Evre 3 nefrokalsinozis gözlenen en sık hastalık ise %35 oranla kalıtsal tübüler bozukluklar olarak saptanmıştır. Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında nefrokalsinozisi olan 159 hastanın bir yıllık izlemi sonucunda, hastaların %35,2'sinde (n=56) nefrokalsinozis görülmediği ve bu hastaların hiçbirinin sistemik bir hastalığının bulunmadığı; %64,8'inde (n=103) nefrokalsinozis bulgularının devam ettiği ve bu hastaların %44,7'sinin (n=46) bir sistemik hastalığı olduğu, %55,3'ünün (n=57) altta yatan herhangi bir hastalığının olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca 1 yıl içinde nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların %75'inin neonatal dönemde tanı aldığı belirtilmiştir. Saarela ve ark. (42) neonatal dönemde tanı alan 20 hasta ve 20 kişilik kontrol grubunun 4,7 yaşta eGFR değerlerini karşılaştırmış ve istatistiksel açıdan bir fark saptamamıştır. Neonatal dönemdeki nefrokalsinozisin kendiliğinden gerilemesi daha önceki çalışmalarda da gösterilmiş fakat buna etki eden faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır (25). Çalışmamızda yıllara göre nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşme incelendiğinde; hastaların %3,8'inde (n=4) bir yıl içerisinde iyileşme olduğu, %8,5'inde (n=14) nefrokalsinozisin iyileştiği, %56'sında (n=60) iyileşme olmadığı görülmüştür. İyileşme olan hastaların tamamının altta yatan hastalıkları bulunmaktadır. Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların son vizitteki US bulguları %50'sinde (n=7) normal, %35,7'sinde (n=5) bilateral perimedüller bölgede hafif ekojenite artışı, %7,1'inde (n=1) topalayıcı sistemde dilatasyon, %7,1'inde (n=1) ise korteks-medulla ayırımında belirginleşme olarak raporlanmıştır. Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olan hastaların tamamı termdir. Nefrokalsinozis bulgularında iyileşme olmayan hastaların %20'sinde (n=12) sistemik hastalık bulunmamakta, %80'inde (n=48) sistemik hastalık bulunmaktadır. Bu hastaların %7,1'lik (n=5) kısmı neonatal dönemde tanı almıştır. Bir yıl içinde iyileşme olan hiçbir hastamız yenidoğan döneminde tanı almamıştır. Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde tanı alan (n=9) hastaların %22,2'si (n=2) prematür, kalanı (n=7) ise termdir ve bu olguların hiçbirinin nefrokalsinozis bulgularında iyileşme veya gerileme olmamış fakat %44,4'ü (n=4) henüz bir kez vizite gelmiş ve izlemi devam

etmektedir. Renal kalsifikasyonun tübüler ve interstisyel hasar vererek böbrek fonksiyonuna hasar verdiği daha önce yapılan hayvan ve infant çalışmalarında bildirilmiştir (48, 49, 73, 74). Literatürde nefrokalsinozisi olan çocuk yaş grubundaki hastaların böbrek fonksiyonunun zamanla nasıl gittiğiyle ilgili çalışma ise az miktardadır (4, 50, 51). Çalışmamız uzun dönem izlem bilgilerini taşıdığından değerlidir fakat bir yıldaki iyileşme oranının literatürle kıyaslandığında düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bunun olgu grubumuzdaki hastaların çoğunun sistemik bir hastalığı bulunması ve son vizitte US verisi olmayan hasta oranının yüksek olup veri kaybı olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde nefrokalsinozis ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Doğru kıyaslama yapabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prospektif bir gözlemsel çalışma, term doğanlarda mevcut olan nefrokalsinozisin en az 15 ay boyunca devam etme olasılığının %35 olduğunu ve en az 30 ay boyunca devam etme olasılığının %15 olduğunu ortaya koymuştur (25). 7,5 yıl sonra ise kalıcılığın %10-25'lik bir oranda olduğu gözlenmiştir (41, 43). Çalışmamıza dahil olan term hastaların %14,8'inin (n=14) nefrokalsinozis bulguları iyileşmiş, %85,1'inde (n=80) ise iyileşme gözlenmemiştir. Bu gruptaki hastaların %92,5'inde en 12 ay; %88,2'sinde en az 5 yıl; %86,1'inde ise en az 9 yıl nefrokalsinozis bulguları devam etmiştir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda iyileşme süresinin daha uzun olduğu dikkat çekmektedir. Bunda hastalarımızın çoğunun altta yatan hastalıkların olması ve örneklemimizin uygun heterojenitede olmamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında nefrokalsinozise hiperkalsiüri, hipositratüri ve hiperoksalürinin etkisi incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilmediği bildirilmiştir (p değerleri sırasıyla=0,584, 0,083 ve 0,358). Bizim çalışmamızda da bu üç risk faktörü arasında iyileşme durumunda farklılık yaratacak anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilemedi (hiperkalsiüri grubu için p değeri=0,08, hiperoksalüri grubu için p değeri=0,32, hipositratüri grubu için p değeri=0,43).

Döven ve ark. (4) çalışmasında nefrokalsinozisin gerileme durumuyla, sistemik hastalığı olanlar arasında anlamlı bir ilişki saptadıklarını belirtmektedirler (p<0,001). Çalışmamızda sistemik hastalık varlığıyla nefrokalsinozis iyileşmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,905). Altta yatan

hastalığa göre eGFR'deki değişime bakıldığında ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,150$). Bulgularımız bu açıdan literatür verileriyle çelişmektedir.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında, bir yıllık izlemde potasyum sitrat tedavisi ve nefrokalsinozis bulgularının gerilemesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmektedirler ($p=0,091$). Çalışmamızda son vizitte kullanılan ilaç çeşidine göre eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p=0,147$). Çalışmamızın bulguları yukarıdaki çalışmayla uyumlu olsa da bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında prematürite ile nefrokalsinozis gerilemesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir ($p= 0,85$). Çalışmamızda prematür ve term çocuklar arasında nefrokalsinozis iyileşmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,96$). Ayrıca çalışmamızda prematür ve term çocuklar arasında eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,460$). Çalışmamızın bulguları yukarıdaki çalışmayla uyumlu olsa da bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Döven ve ark.'nın (4) çalışmasında D vitamini kullanımıyla, nefrokalsinozis bulgularında gerileme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,127$). Çalışmamızda nefrokalsinozis iyileşmesiyle D vitamini kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=1$). Öyküde D vitamini kullanım durumuna göre eGFR'deki değişime bakıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,055$). Çalışmamızın bulguları yukarıdaki çalışmayla uyumlu olsa da D vitamini kullanımı nefrokalsinozisin bilinen risk faktörlerinden olduğundan bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda furosemid kullanımı majör risk faktörü olarak saptanırken, bazı çalışmalarda etkisi tam olarak ortaya koyulamamıştır (22, 25, 27). Gimpel ve ark.'nın (28) yaptığı bu çalışmada >10 mg/kg/gün dozunda furosemid kullanımı, nefrokalsinozisle ilişkili en güçlü bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda ilk vizit sırasındaki diüretik kullanma durumuna göre eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan sınırda bir anlamlılık saptandı ($p=0,048$). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi polikliniğine Ocak 2013- Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve halen takipli olan, başvuru anında görüntüleme bulgularında nefrokalsinozis şüphesi veya nefrokalsinozis bulguları olan hastaların klinik özelliklerinin saptanmasını amaçlayan çalışmamızda;

1-Toplam 106 hastanın cinsiyeti, %50-%50 olarak eşit oranda saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 3,59 yaş; en erken tanı alan 3 günlük, en geç tanı alan ise 15,3 yaş olarak saptanmıştır. Hastaların son vizitteki ortalama yaşı ise $8,9 \pm 4,6$ (1- 21.4) yıl olarak saptanmıştır. Neonatal dönemde tanı alan hastalar, tüm hastaların %8,4'lük kısmını oluşturmaktadır. Neonatal dönemde tanı alan hastaların %44,4'lük kısmının henüz sadece bir vizit kaydı olmakla birlikte geri kalan olguların hiçbirinin izleminde nefrokalsinozis bulgularında iyileşme veya gerileme saptanmamıştır.

2- Hastaların ortalama takip süresi 5,33 yıl olarak hesaplanmıştır. 10 yıllık izlemde kaybedilen hasta olmamıştır. Hastalar en az 1 yıl, en çok ise 10 yıl takip edilmiştir. Hastaların %13,2'si 1 kez muayeneye gelmiştir. Hastanemiz dışında tanı alarak başvuran hastalar, %9,4' lük bir oranı oluşturmaktadır.

3- Hastaların %11,3'ü (n=12) prematür iken %88,7'si (n=94) term sınıfındadır. Term hastaların %9,57'sinin (n=9) nefrokalsinozis bulguları iyileşmiş, %4,2'sinin (n=4) ise bulgularında gerileme olmuştur. Term hastaların %92,5'inde en 12 ay; %88,2'sinde en az 5 yıl; %86,1'inde ise en az 9 yıl nefrokalsinozis bulguları devam etmiştir. Prematür hastaların nefrokalsinozis bulgularında iyileşme veya gerileme gözlenmemiştir.

4-. Hastalar en sık rastlantısal (%56,6) olarak tanı alırken, en sık 2. ve 3. neden sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu sonrası değerlendirme sırasında (%22,6) ile ateş ve kusma (%5,7) ve karın ağrısı (%5,7) şikayetleri nedeniyle olmuştur.

5- Altta yatan hastalıklar tübülopatiler %26,4 (n=28), metabolik hastalıklar %16 (n=17), endokrinolojik hastalıklar %14,1 (n=15), sendromlar %10,3 (n=11), altta yatan hastalığı henüz belli olmayanlar %10,4 (n=11), maligniteler (hematolojik veya onkolojik) %4,7 (n=5), böbreğin ve üriner sistemin yapısal hastalıkları %2,8 (n=3), aşırı D vitamini kullanımı %1,9 (n=2), diğer hastalıklar %13,2 (n=14) oranındadır.

6- Hastaların %6,6'sında (n=7) kronik böbrek hastalığı gelişmiş olup, bu hastaların %28,5'i (n=2) neonatal dönemde tanı almıştır. Hiçbir hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir.

7- Term doğan 94 hastada en sık görülen hastalık grubu tübülopatiler (n=23); 2.sırada endokrinolojik hastalıklar (n=15) ve metabolik hastalıklar (n=15), 3.sırada ise diğer hastalıklardır (n=13).

8- Prematür hastalarda (n=12) en sık görülen hastalık grubu tübülopatilerdir (n=5). Diğer en sık sebepler ise sırasıyla metabolik hastalıklar (n=2), maligniteler (n=2), sendromlar (n=1), altta yatan hastalığı henüz belli olmayan (n=1) ve diğer hastalıklardır (n=1).

9- Nefrokalsinozise etki eden en sık risk faktörü %25,5 oranında hiperkalsiüri olurken; 2. ve 3.sırada sırasıyla hipositratüri (%23,6) ve hiperoksalüri (%17,9) yer almaktadır. Hastaların iyileşme durumlarına risk faktörlerinin etkisini incelemek amacıyla hastalar; hiperkalsiürisi olanlar, hiperoksalürisi olanlar ve hipositratürisi olanlar olarak 3 ana gruba ayrılarak incelendi. Bu üç risk faktörü arasında iyileşmeye durumunda farklılık yaratacak anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilemedi. (Hiperkalsiüri grubu için p değeri=0,08, hiperoksalüri grubu için p değeri=0,32, hipositratüri grubu için p değeri=0,43)

10- İlk vizit sırasında diüretik kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki sınıfa ayrılıp analiz edildiğinde; %10,5 (n=9) hasta diüretik kullanmakta, %89,5'i (n=96) ise kullanmamaktaydı. İlk vizit sırasında D vitamini kullanım durumuna göre hastalar, kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 sınıfa ayrıldı; D vitamini kullananlar %9,2 (n=9) kullanmayanlar ise %90,8 (n=97) olarak hesaplandı.

11- Hastaların %23,6'sında (n=25) nefrokalsinozise nefrolitiyazis eşlik etmekte ve %5,7'sinin (n=6) ailesinde nefrolitiyazis öyküsü bulunmaktadır.

12- En sık gözlenen US bulgusu %95,3 oranında (n=101) bilateral medüller nefrokalsinozis, 2.sıklıkta ise %4,7 oranında (n=5) unilateral medüller nefrokalsinozis olmuştur.

13- Son vizitteki US (n=73) %53,7 (n=57) hastada bilateral medüller nefrokalsinozis, %0,9 (n=1) hastada unilateral medüller nefrokalsinozis, %6,6 (n=7) hastada normal bulgular, %4,7 (n=5) hastada ise bilateral perimedüller ekojenite artışı, nefrokalsinozis şüphesi, %0,9 (n=1) hastada ise böbrek toplayıcı sistemlerde

dilatasyon, %0,9 (n=1) hastada bilateral korteks ve medulla ayrımında belirginleşme, %0,9 (n=1) hastada ise kronik böbrek hastalığı bulguları saptanmıştır.

14- Yıllara göre nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşme incelendiğinde; hastaların %3,8'inde (n=4) 1 yıl içerisinde iyileşme olduğu, son vizitte %31,1 oranında (n=33) hastanın US görüntülemesi olmayıp %8,5'inde (n=14) nefrokalsinozisin iyileştiği, %56'sında (n=60) iyileşme olmadığı görülmüştür. İyileşme olmayan hastaların %8,3'ü (n=5) neonatal dönemde tanı almıştır.

15- İyileşme durumuna; risk faktörlerinin (p=0,012), tanı anındaki idrar dansitesinin (p=0,006) ve tanı anındaki spot idrardan bakılan kalsiyum/kreatinin oranının (p=0,02) etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı.

16- Hastaların son vizitteki ortalama eGFR değeri (n=92) 149,4 ml/dk/1.73 m² (±55) olarak hesaplandı. Son vizitte eGFR <50 ml/dk/1.73 m² olan hastalar %6,5 (n=6) oranındaydı. Hastaların izlemdeki böbrek sağkalımını analiz etmek için, her hastanın ilk ve son vizitleri arasındaki eGFR değişimine bakıldı. 76 hastanın (%71,6) verisiyle yıllar içindeki eGFR değişimi ortalama %8,7 (±39,1) artmış olarak hesaplandı. Hasta grubunun izlemi boyunca eGFR değerinin en fazla %189 arttığı ve en fazla % 87 azaldığı saptandı.

17- Hastaların son vizitteki eGFR değerleri 60 ml/dk/1.73 m² ve 90 ml/dk/1.73 m² 'nin altında ve üstünde olarak gruplara ayrıldı, nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşmede farklılık olup olmayacağı incelendi. Bu sınıflamaya göre son vizitteki eGFR nefrokalsinozis bulgularındaki iyileşmede anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı.

18- Prematür ve term hastalar arasında eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,460).

19-İlaç kullanma/kullanmama durumuna göre ikili sınıf haline getirildi fakat bu iki sınıf arasında, eGFR'deki değişime göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,289).

20-İlk vizit anında kullanılan ilaç çeşidine göre eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,491).

21-İlk vizit sırasındaki diüretik kullanma durumuna göre eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan sınırda bir anlamlılık saptandı (p=0,048).

22- İlk vizitteki D vitamini kullanım durumuna göre eGFR'deki değişime bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,055$).

23- Son vizitte kullanılan ilaç çeşidine göre eGFR'deki değişim bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p=0,147$)

24-Altta yatan hastalığa göre, eGFR'deki değişime bakıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,150$)

7. KAYNAKLAR

1. Yadav M, Bagga A. Nephrocalcinosis: Biochemical Evaluation and Genetic Analysis. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):397-8.
2. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood-Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. *Frontiers in Pediatrics.* 2018;6.
3. Jonathan C. Routh DAG, and Caleb P. Nelson. Epidemiological Trends in Pediatric Urolithiasis at United States Freestanding Pediatric Hospitals. *Journal of Urology.* 2010;184(3):1100-5.
4. DÖVEN SST, SEBAHAT; BAŞTUĞ, FUNDA; YILDIRIM, ZEYNEP NAGEHAN YÜRÜK; YILMAZ, ESRA KARABAĞ; ÇİÇEK, NESLİHAN; KÜÇÜK, NURAN; ÇOMAK, ELİF; YAZICIOĞLU, BURCU; NALÇACIOĞLU, HÜLYA; DELİBAŞ, ALİ; UYSAL, BERFİN; AĞBAŞ, AYŞE; GEMİCİ, ATILLA; and GÜNAY, NESLİHAN. A nationwide retrospective study in Turkish children with nephrocalcinosis. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2021;51:2564-9.
5. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011;80(12):1278-91.
6. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):403-13.
7. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, Daneman A, Kooh SW. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol.* 1999;29(1):68-72.
8. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M. Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2. *Front Physiol.* 2016;7:458.
9. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *New Engl J Med.* 1996;335(15):1115-22.
10. Praga M, Vara J, Gonzalezparra E, Andres A, Alamo C, Araque A, et al. Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis. *Kidney International.* 1995;47(5):1419-25.
11. Ludwig M, Levitchenko E, Bokenkamp A. Clinical utility gene card for: Dent disease (Dent-1 and Dent-2). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(11):1338.
12. Wan M, Patel J, Rait G, Shroff R. Hypervitaminosis D and nephrocalcinosis: too much of a good thing? *Pediatr Nephrol.* 2022;37(10):2225-9.
13. Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Forster I, Blau N, et al. Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child.* 1993;69(3 Spec No):299-303.
14. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75(12):1264-71.

15. Baştuğ F DR. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nature Reviews Urology*. 2012;9:138-46.
16. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, Iancu D, Jenkins L, Bienias M, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):302-9.
17. JT H. Renal Tubular Acidosis. *Pediatric Nephrology* , Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 1999:565-77.
18. Topaloglu R RF. Renal Tubular Acidosis. *European Society for Pediatric Nephrology Handbook Medcom*, Lyon 2002:221-4.
19. Osman Dönmez FK. Renal Tubuler Asidoz. *Güncel Pediatri*. 2004;2:58-63.
20. Shayakula C AS. Inherited renal tubular acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:541-6.
21. JR. S. Renal Tubular Acidosis. The Clinical Entity *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70.
22. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):221-30.
23. Chang HY, Hsu CH, Tsai JD, Li ST, Hung HY, Kao HA, et al. Renal Calcification in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(3):145-9.
24. Short A, Cooke RW. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1991;66(4 Spec No):412-7.
25. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van Zwieten PHT, Zonderland HM, Holscher HC, Swinkels DW, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(11):1102-8.
26. Narendra A WM, Rolton HA, et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85. 2001:F207-F13.
27. M. Gary Karlowicz M, Michael E. Katz, MDo Raymond D. Adelman, MD, and Michael J. Solhaug, MD Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates' Family history of kidney stones and ethnicity as independent risk factors 1993;122:635-8.
28. Charlotte Gimpel AK, Peter Franck, Marcus Krueger and Christian von Schnakenburg. Exposure to furosemide as the strongest risk factor fornephrocalcinosis in preterm infants. *Japan Pediatric Society*. 2010;52:51-6.
29. Hoppe B DI, Martin A, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: A single center experience. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:264-8.
30. Short A CR. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1991;66:112-7.
31. Jacinto JS MH, Crade MC, et al. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1988;81:31-5.

32. Schell-Feith EA HH, Zonderland HM, Kist-van Holthe JE, Conneman HN, Zwieten PHT van, Brand R, Heijden, der Bv. Ultrasonic features of nephrocalcinosis in preterm neonates. *Br J Radiol.* 2000;73:1185-91.
33. Schell-Feith EA vHK, Conneman N, et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: Association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int.* 2000:2102-10.
34. PRZEMYSŁAW SIKORA BR, ANGELA KRIBS, DIETRICH V. MICHALK, ALBRECHT HESSE, and BERND HOPPE. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney International.*, 2003;63:2194-9.
35. Hufnagle KG KS, Penn D, et al. Renal calcifications: A complication of long term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics.* 1982;70:360-3.
36. LL H. Renal handling of citrate. *Kidney Int.* 1990;38:728-35.
37. Murphy JL MS. Decreased urinary citrate in premature infants with lung disease. *Child Nephrol Urol.* 1990:76-80.
38. Schell-Feith EA QI, Kok DJ, et al. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics by urine of preterm neonates. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1229-34.
39. Kamitsuka MD WM, Nyberg DA, et al. Renal calcification: A complication of dexamethasone therapy in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 1995;15:359-63.
40. Zanardo V DC, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate.* 1995;68:169-74.
41. Kist-van Holthe JE vZP, Schell-Feith EA et al. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Pediatrics.* 2007;119:468-75.
42. Saarela T LP, Koivisto M. Prematurity-associated nephrocalcinosis and kidney function in early childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:886-90.
43. Porter E, McKie A, Beattie TJ, McColl JH, Aladangady N, Watt A, et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F333-6.
44. Stapenhorst L, Sassen R, Beck B, Laube N, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia as a risk factor for nephrocalcinosis after kidney transplantation. *Pediatric Nephrology.* 2005;20(5):652-6.
45. Pinheiro HS, Câmara NOS, Osaki KS, De Moura LAR, Pacheco-Silva A. Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant.* 2005;5(2):323-9.
46. Habbig S, Beck BB, Feldkötter M, Körber F, Laffeber C, Verkoelen C, et al. Renal Allograft Calcification - Prevalence and Etiology in Pediatric Patients. *Am J Nephrol.* 2009;30(3):194-200.
47. Moxey-Mims MM SF. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics* 1993;5:186-90.

48. Downing GJ EJ, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr* 1992;599-604.
49. Cramer B HLPC. Nephrocalcinosis in rabbits – correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function. *Pediatr Radiol*. 1998;28:9-13.
50. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(10-11):1016-21.
51. Adams ND RJ. Nephrocalcinosis. *Clin Perinatol*. 1992;19:179-95.
52. Apicella LL SA. Increased risk of urinary tract infection associated with the use of calcium supplements. *Urological research*. 1990;18:213-7.
53. Jellouli M KW, Abidi K, Hammi Y, Najja O et al. Nephrocalcinosis in Tunisian children. *La Tunisie Médicale*. 2016;94:167-70.
54. O. W. Nephrocalcinosis. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology 3rd* 2005.
55. Nayir A KA, Sirin A, Emre S, Tonguc E, Bilge I. Causes of increased renal medullary echogenicity in Turkish children. *Pediatr Nephrology*. 1995;9:729-33.
56. Shultz PK SJ, Strife CF, McDaniel JD. Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Radiology*. 1991;181:163-7.
57. Lau KK, Papneja K. Anticonvulsant-induced rickets and nephrocalcinosis. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
58. Smith GC BJ, Kooh SW Anticonvulsants as a cause of Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:543-5.
59. Tanaka H OnN, Ito R, e t al. Distal type of renal tubular acidosis after anti-epileptic therapy in a girl with infantile spasms. *Clinic Exp Nephrol*. 1999;3:311-3.
60. Knorr M ScJ, Harjes M, et al. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic Acid. *Epilepsia*. 2004;45:868-71.
61. Lenoir GR PeJ, Gubler MC, et al. Valproic acid: a possible cause of proximal tubular renal syndrome. *J Pediatr*. 1981;98:503-4.
62. Zaki EL SJ. Renal injury from valproic acid: case report and literature review. *Pediatr Neurol*. 2002;27:318-9.
63. Lande MB KiM, Bartlett C, e t al . Reversible Fanconi syndrome associated with valproate therapy *J Pediatr*. 1993;123:320-2.
64. Watanabe T YH, Yamazaki S, et al Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:814-7.
65. Anand G AT, Craze J . An unusual case of extreme hypernatraemia. *BMJ Case Rep*. 2009.

66. Hawkins E BE. Renal toxicity induced by valproic acid (Depakene). *Pediatr Pathol.* 1993;13:863-8.
67. . RJ. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60:804-17.
68. Bateson EM CS. Nephrocalcinosis in cretinism. *Br J Radiol.* 1965;38:581-4.
69. JM. N. A case of hypothyroidism with nephrocalcinosis. *Arch Dis Child.* 1955:165-8.
70. RJ. N. The effects of thyroid hormone on vitamin-D induced nephrocalcinosis. *J Path.* 1973:13-21.
71. Mishra MMaD. Congenital Hypothyroidism and Nephrocalcinosis. *INDIAN PEDIATRICS.* 2010;47:281.
72. Bhojani N PJ, Hameed TA, Worcester EM, Evan AP et al. Nephrocalcinosis in calcium stone formers who do not have systemic disease. *Journal of Urology.* 2015;194:1308-12.
73. Buck AC LC, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol.* 1983;129:421-6.
74. Moxey-Mims MM SF. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics.* 1993;5:186-90.

