

Çocukluk Çağında Ürolitiazis

Urolithiasis in Childhood: Review

Cengiz ZEYBEK,^a
Halil ORMAN^a

^aÇocuk Nefroloji BD,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Cengiz ZEYBEK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nefroloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zeybecengiz@yahoo.com

ÖZET Böbrek taşı bütün dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve Türkiye dâhil dünyanın bazı bölgelerinde endemiktir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da taş olguları günümüzde giderek artmaktadır ve Türkiye’de taş olgularının yaklaşık beşte biri pediatrik yaş grubundadır. Günümüzde taş olgularının sayısındaki artıştan, değişen yemek alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzı sorumlu gibi görünmektedir. Çocuklardaki taş olgularının nedeni de son yıllarda enfeksiyondan metabolik nedenlere doğru bir değişim göstermiştir. Metabolik nedenlerin en önemlileri hiperkalsiüri ve hipositratüridir. Metabolik nedenleri, staza neden olan üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel anomalileri izlemektedir. Çocuklardaki klinik tablo, adolesan dönemi hariç tipik renal kolik şeklinde değildir. Her hastalıkta olduğu gibi renal taş hastalığında da nedenin saptanmasında anamnez ve fizik muayene önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle pediatrik hastalarda prematürite varlığı, prematürite döneminde kullanılan ilaçlar, üriner sistem anomalisi varlığı, sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, intestinal malabsorpsiyon varlığı, akraba evliliği varlığı ve ailede böbrek taşı ve renal yetmezlik öyküsü, sorgulanması gerekli konulardır. Bütün taş olgularında tedavinin esasını sıvı tüketiminin artışı oluşturmaktadır. Diğer tedavi yöntemlerini ise taşın cinsine göre kullanılacak farmakolojik ajanlar oluşturmaktadır. Dolayısıyla düşürülen ya da çıkarılan taşların kimyasal analizi hem taştan korunmada hem de tedavide hangi farmakolojik ajanların verileceği konusunda önem arz etmektedir. Bu çalışmada, çocukluk çağı böbrek taşlarının nedenleri, tıbbi tedavi yöntemleri, patofizyolojisi de dâhil edilerek özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ürolitiazis; pediatri; tedavi

ABSTRACT Renal stones are a major health problem all over the world and endemic in some parts of the world, including Turkey. As in adulthood, renal stone cases are increasing day by day in children today and about 1 in 5 of the stone cases in Turkey are pediatric cases. In this increase, changing food habits and sedanter lifestyle seems to be responsible. The causes of stone cases in children has also shifted from infectious to metabolic in recent years. The most important metabolic causes are hypercalciuria and hypocitraturia. Anatomical and functional abnormalities of the urinary system causing stasis follows the metabolic causes. The clinical presentation in children is not typical renal colic except during adolescence. As in any disease, anamnesis and physical examination are important in the diagnosis of the cause of renal stone disease. Especially in pediatric cases, it is necessary to question the existence of prematurity, medications used during prematurity period, presence of urinary system abnormality, frequent urinary tract infection history, presence of intestinal malabsorption, presence of consanguineous marriage and family history of kidney stones and renal failure. In all renal stone cases, the basis of treatment is the increase in fluid consumption. Other treatment methods are pharmacological agents that can be used according to the type of renal stone. Therefore, the chemical analysis of the reduced or extracted stones are very important both in protecting from the stones and treatment in which pharmacological agents will be given. Here, we have made a brief overview of the causes and medical treatments of childhood renal stones including pathophysiology.

Keywords: Urolithiasis; pediatrics; therapy

Ürolitiaz erişkinlerde sık rastlanan bir hastalık olup, prevalansı %3-5'tir.¹ Ülkemizde bu oran yaklaşık %10 olup, taş hastalığı endemik düzeydedir ve ürolitiaz hastalarının %17'si pediatrik (<14 yıl) yaş grubundadır.² Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, çocuklarda ürolitiaz sık rastlanmayan bir durum olmakla birlikte, son dekada insidansının 5 kat arttığı bildirilmiştir.³ Bu artışın nedeni konusunda ileri sürülen faktörler; yemek yeme alışkanlığındaki değişiklik (yüksek oranda tuz, fruktoz ve hayvansal protein ama düşük oranda kalsiyum içeren "fast-food" tarzı yiyecekler), sedanter yaşam formunda artış, obezitede artış, küresel ısınmaya yol açan iklim değişiklikleri ve antibiyotik kullanımında artıştır.^{4,5}

Ürolitiazın hangi cinsiyette daha fazla olduğuna dair çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalarda her iki cinsten eşit oranda görüldüğü bildirilirken, bazılarında ise erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir.⁶ Irk ve coğrafya, çocuklardaki taş olgularında prevalans ve etiolojide önemlidir. Örneğin; Güneydoğu Asya, Orta Doğu, Hindistan ve Pakistan gibi dünyanın bazı bölgelerinde ürolitiaz endemik iken, Afrikalı çocuklarda ürolitiaz nadiren rastlanmaktadır.⁷⁻¹⁰ Gelişmekte olan bölgelerde görülen taşlarla mesaneye sınırlı olup, esas olarak amonyum asit, urat ve ürik asitten oluşan taşlardır ve bu durum diyetle yetersiz fosfat alımı ile ilişkilidir.¹⁰ Irksal farklılığa bir örnek olarak; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin güneydoğu bölgesindeki beyaz ırka ait çocuklarda ürolitiazın çok daha sık görülmesi verilebilir.¹⁰ Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda, pediatrik ürolitiazın nedeni sıklıkla enfeksiyon olarak bildirilmiştir.¹¹⁻¹³ Fakat İngiltere'de son 3 dekada çocuklarda ürolitiazın nedeni enfeksiyöz nedenlerden metabolik nedenlere doğru bir değişim göstermiştir.¹⁴ ABD'de çocuklarda karşılaşılan taş olgularında taşlar genelde böbrek ve ureterlere sınırlı olup, kalsiyum oksalat ya da kalsiyum fosfat (brushite) taşlarıdır ve Avrupa'da olduğu gibi burada da sıklıkla metabolik bir anomali varlığı söz konusudur.¹⁵ Bu nedenle metabolik değerlendirme, erişkin hastalar için tekrarlayan taş olguları ile bütün çocuk hastalara yapılmalıdır.¹⁶

PATOFİZYOLOJİ

Ürolitiazlı çocukların yaklaşık %40-50'sinde metabolik bir anomali bulunmaktadır.^{14,15,17,18} En çok saptanan metabolik anomaliler hiperkalsüri, hiperoksalüri, hipositratüri, sistinüri ve hiperürükozüridir. Hiperkalsüri ve hipositratüri en sık bildirilen metabolik anomalilerdir.^{3,14} Çocuklarda taşların %70-80'i kalsiyum oksalat, %5-10'u ürik asit, %5-10'u strüvit (magnezyum amonyum fosfat), %1-5'i sistin taşlarıdır.¹⁹⁻²⁴ Nadiren ksantin ve 2,8-dihidroksiadenin taşları ile karşılaşmaktadır.

Taşın oluşması ve büyümesi idrardaki bazı iyonların süpersatürasyonu (kristalizasyon) ile olmaktadır. Süpersatürasyonda en önemli belirleyiciler; total idrar hacmi, taşı oluşturan iyonların konsantrasyonu, kristalizasyon inhibitörlerinin konsantrasyonu, kristalizasyonu destekleyen maddelerin konsantrasyonu ve idrar pH'sidir. Hangi taş olursa olsun bütün taş tipleri dilüe idrarda daha az satüre olmaktadır. Sitrat, magnezyum, pirofosfat, bazı glukozaminoglikanlar, nefrokalsin ve fitatlar, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristalizasyonunu inhibe etmektedir.¹⁰ Sitrat serbest iyonize kalsiyuma bağlanıp daha eriyebilir bir kompleks oluşturarak inhibitör etki yapmaktadır.²⁵ Tersine, ürik asit ise kalsiyum oksalat kristalizasyonunu artırır.¹⁰

İdrar pH'si bazı kristallerin oluşumu için önemlidir. Örneğin; sistin pH<7,5, ürik asit pH<6,0'da, yani asit idrarda kristalleşirken kalsiyum fosfat alkali idrarda (pH>6,0) kristalleşmektedir. Kalsiyum oksalat eriyebilirliği idrar pH değişikliklerinden etkilenmez.¹⁰

Kristaller bir nidusun yüzeyine tutunmaktadır. Nidus varlığı, ihtiyaç duyulandan daha düşük konsantrasyonlarda bile kristalleşmeyi artırarak nidusun büyümesine yol açmaktadır. Her türlü üroepitelyal hasar (enfeksiyon, yabancı cisim veya Henle kulpundaki bazal membrandan oluşan Randall plakları) nidus olarak görev yapmaktadır. Randall plakları kalsiyum fosfat kristalleri içermektedir. Bu plaklardaki kristal birikimi arttıkça plaklar üroepitelyumdan dışarıya doğru taşmaktadır. Sonuç olarak, Randall plakları bir nidus olarak görev yapmaktadır ve kalsiyum oksalat taşlarının

oluşumunda bu plakların kritik bir rol oynadığı düşünülmemektedir. Bu nedenle kalsiyum oksalat kristalleri küçük miktarlarda da olsa kalsiyum fosfat kristalleri içermektedir.²⁶ Esas olarak kalsiyum fosfat içeren taşlara çok az rastlanmakta olup, daha çok iç medüller toplayıcı tüplerdeki staza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.²⁶

Taşı olan çocukların bazılarında üriner sistem anomalileri (hidronefroz, çift üreter, posteriorüretal valf, mesane ekstrofisi gibi) saptanmıştır.²⁷ Fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyon, staz ve enfeksiyon oluşturarak çocuklarda taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır.²⁷ Ürolojik anomalisi olan çocukların da büyük bölümünde taş saptanmıştır.²⁸ Bu durum, ürolojik anomalisi ve taşı olan çocuklarda aynı zamanda ilave bir metabolik anomali olduğunu göstermektedir. Nitekim üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve nonenfeksiyöz taşı olan 22 çocukta yapılan bir çalışmada, 15 (%68) çocukta en az bir eşlik eden metabolik anomali (en çok hiperkalsiüri) saptanmıştır.²⁹ Enfeksiyon sıklıkla böbrek taşları ile birlikte olmakla beraber, nonstrüvit taşların bir nedeni değildir.¹⁰ Enfeksiyon, strüvit taşları oluşumuna yol açmaktadır.

ETİYOLOJİ

Çocuklarda ürolitiyazın etiyojisi şu başlıklar altında incelenecektir:

1. Metabolik anormallikler
2. Üriner sistemin yapısal anomalileri
3. İdrar yolu enfeksiyonları
4. Diğer nedenler
 - a. İlaç-ilişkili nedenler
 - b. Nütrisyonel nedenler

1. METABOLİK ANOMALİLER

Hiperkalsiüri

Taşı olan çocukların %30-50'sinde hiperkalsiüri vardır (çocuklarda en sık rastlanan metabolik anomali).^{15,17} Hiperkalsiürinin pek çok nedeni olup bunlar Tablo 1'de görülmektedir.¹⁰

Çocuklarda ve erişkinlerde hiperkalsiürinin en sık nedeni idiyopatik hiperkalsiüri (İH)'dir.¹⁰ İH, hiperkalsemi olmadan hiperkalsiüri olmasıdır. İH'ye neden olan gen ya da genler henüz tanımlanamamıştır, fakat hastalık tam olmayan penetranslı otozomal dominant (OD) kalıtılıyor gibi görünmektedir.¹⁰ Nitekim bir çalışmada sağlıklı çocukların %4'ünde İH bulunmuş, bu çocukların %40-50'sinde ise ürolitiyaz açısından pozitif aile öyküsü saptanmıştır.^{30,31} İH'den sorumlu mekanizmalar; kalsiyumun artmış intestinal absorpsiyonu (absorptif hiperkalsiüri), artmış kemik resorpsiyonu (resorptif hiperkalsiüri) ve/veya azalmış renal kalsiyum reabsorpsiyonudur (renal hiperkalsiüri).³²

TABLO 1: Hiperkalsiüri ile birlikte olan klinik durumlar.¹⁰

Hiperkalsemi ile birlikte olan nedenler	Hipokalsemi ile birlikte olan nedenler	Edinsel nedenler	Normokalsemi ile birlikte olan nedenler
Hiperparatiroidizm	Hipoparatiroidizm		Prematürite
Hipervitamin D	OD hipokalsemik hiperkalsiüri		Furosemid
İmmobilizasyon			Topiramet
Sarkoidoz			Ketojenik diyet
Malignansi		İdiyopatik nedenler	Dent hastalığı
JİA			Barter sendromu
Kortikosteroid fazlalığı			FHHNC
Adrenal yetersizlik			Primer drta
Williams sendromu			Hhrh
İİH		Diğer nedenler	Medüller sünger böbrek
			Sekonder dRTA
			Glikojen depo hastalığı Tip 1

JİA: Juvenil idiyopatik artrit, OD: Otozomal dominant, FHHNC: Hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile birlikte olan familial hipomagnezemi, dRTA: Distal renal tübüler asidoz, HHRH: Hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik rikets, İİH:İnfantil dönemin idiyopatik hiperkalsemisi.

TABLO 2: İdrar solüt atılımının normal değerleri.^{10,33,34}

Metabolit	Yaş	Spot idrar örneği (mg/mg)	24 saatlik idrar örneği
Kalsiyum	0-6 ay	<0,8	<4 mg/kg/gün
	7-12 ay	<0,6	(Bütün yaş grupları için)
	>24 ay	<0,21	
Oksalat	0-6 ay	<0,26	<45 mg/1,73 m ² /gün
	7-24 ay	<0,11	(Bütün yaş grupları için)
	2-5 yıl	<0,08	
	5-14 yıl	<0,06	
	>16 yıl	<0,03	
Sitrat	Bütün yaş grupları için	>0,2-0,42	Erkekler için >365 mg/1,73m ² /gün, Kadınlar için >310 mg/1,73m ² /gün
Ürik asit	<1 yaş	<2,2	<1,29 mg/kg/gün
	1-3 yaş	<1,9	<1,1 mg/kg/gün
	3-5 yaş	<1,5	
	>5 yaş	<0,9	<0,9 mg/kg/gün

Hiperkalsiüri, 2 yaş üstü çocuklar için idrar kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün olması olarak tanımlanmaktadır. Yirmi dört saat idrar toplamanın mümkün olmadığı çocuklarda spot idrar kalsiyum/kreatinin oranına göre değerlendirme yapılmaktadır (Tablo 2). Hiperkalsiüride ürolitiazdan başka hematüri, dizüri, ani gelen idrar yapma hissi (urgency) ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi semptomlar olabilmektedir.

Hiperkalsiüri saptandığında İH tanısı koymadan önce bazı nedenler dışlanmalıdır. Öncelikle hasta normokalsemik olmalıdır. Hiperkalsemik hiperkalsiüri varsa öncelikle hiperparatiroidizm ve hipervitamin D araştırılmalıdır. Hiperkalsemik hiperkalsiüri, uzun süreli immobilizasyon varlığı, sarkoidoz, malignansi, juvenil idiyopatik artrit, steroid kullanımı ve Williams sendromu varlığında da olabilmektedir. Hipokalsemik hiperkalsiüri çocuklar hipoparatiroidizm (Parathormon distal kıvrımlı tübülde potent bir antikalsiürik ajandır, dolayısıyla hipoparatiroidizmde renal kalsiyum atılımında artış olmaktadır) ve OD hipokalsemik hiperkalsiüri (Kalsiyum-duyarlı reseptörde “gain of function” mutasyonu olur.) yönünden araştırılmaktadır. Normokalsemik hiperkalsiüri hastaların çoğuna sonunda İH tanısı konulmakla birlikte, diğer durumlar da [prematürite, furosemid, asetazolamid gibi diüretik kullanımı, topiramet, felbamat ve zo-

nisamid gibi antikonvülsan kullanımı, ketojenik diyet (Epilepsi tedavisinde kullanılan yüksek yağ, düşük karbonhidrat içeren bir diyet şekli olup, hipositratüri ve hiperürükozüri yapmaktadır.), Dent hastalığı, Bartter sendromu, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile birlikte olan familial hipomagnezemi (FHHNC), distal tip renal tübüler asidoz (dRTA), hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik rikets (HHRH) ve bazen medüller sünger böbrek] dışlanmalı ve gerekirse araştırılmalıdır.¹⁰

Normokalsemik Hiperkalsiüri İle Birlikte Olan Genetik Nedenler

Dent hastalığı, *CLCN5* geninde mutasyon ile karakterize X'e bağlı genetik geçişli bir hastalıktır.³⁵ Düşük molekül ağırlıklı (tübüler) proteinüri, nefrokalsinoz, hiperkalsiüri, ürolitiaz ve kronik böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Çocukluk çağı boyunca çoğu çocuk hasta asemptomatiktir. Defekt proksimal tübülledir. Glukozüri, aminoasidüri, metabolik asidoz ve hipofosfatemi, hastalıkta mevcut olan Fanconi sendromu nedeni ile olabilir.

Bartter sendromu otozomal resesif (OR) kalıtılan bir hastalık olup renal tuz kaybı, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperkalsiüri ve normal serum magnezyum düzeyleriyle karakterizedir.³⁶ Altı yaşından küçük çocuklarda tuz yemeye istek, poliüri, dehidratasyon, kusma, kabızlık ve büyüme gelişme

geriliği olmaktadır. Şiddetli polihidramniyoz, pre-matürite ve bazen nörosensöriyel sağırılık hastalığının diğer özellikleridir.

FHHNC hastaları sıklıkla çocukluk çağında hipomagnezemiye bağlı nöbetler ve tetani ile hastaneye başvurmaktadır.³⁷ Hastalığın diğer klinik özellikleri sık İYE, poliüri, polidipsi, büyüme-gelişme geriliği, nefrolitiaz ve ilerleyici renal yetmezliktir. OR bir hastalık olup *CLDN-16* ya da *CLDN-19* genlerinde mutasyonlarla karakterizedir.³⁸ Hastaların klasik triadı hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozudur.

Primer dRTA, distal tübüllerin idrarı yeteri kadar asidifiye edememesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.³⁹ Sistemik asidoz ile karakterizedir. Büyüme-gelişme geriliği, poliüri-polidipsi, hiperkalsiüri, hipositratri, nefrokalsinoz, ürolitiaz ve hipokalemi infantil dönemde sık rastlanan bulgularıdır. Bu hastalık dominant (*SLC4A1* geni) ya da resesif (*ATP6V1B1* veya *ATP6VOA4* genleri) olabilmektedir. *ATP6V1B1* gen mutasyonlarında nörosensöriyel işitme kaybı ortaya çıkabilmektedir.³⁹

HHRH nadir OR bir hastalık olup, azalmış renal fosfat reabsorpsiyonu ile karakterizedir.⁴⁰ Bunun sonucunda belirgin hipofosfatemi, normokalsemi, rikets ve kemik ağrıları olmaktadır. Hipofosfateminin uyardığı 1,25 dihidroksivitamin D sentezi sonucu olarak hiperkalsiüri ve nefrolitiaz sıklıkla rastlanmaktadır.⁴⁰

Hiperoksalüri

Oksalat, glioksilat ve askorbik asit metabolik yollarının son ürünü olup, esas olarak böbreklerle atılmaktadır. Günlük idrar oksalatının büyük çoğunluğu (%80-85) normal metabolik yollardan oluşurken, geriye kalanı (%10-15) diyet kaynaklıdır.¹⁰ Normal ve patolojik idrar oksalat atılımı düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir. İdrarda artmış oksalat atılımının nedeni ya kalıtsal bir metabolik hastalık (primer hiperokzalüri [PH]) nedeniyledir ya da daha sık gördüğümüz şekliyle sekonderdir (artmış oksalat absorpsiyonu ya da oksalat prekürsörlerinin fazla alımı).¹⁰

Primer hiperokzalüri

PH1 ve 2 nadir, OR kalıtılan hastalıklar olup, aşırı endojen oksalat üretimi ile karakterizedir. Karaci-

ğerde aşırı oksalat üretimi nefrokalsinoz ve nefrolitiaz ile sonuçlanan artmış idrar oksalat atılımına neden olmaktadır. Böbrekte kalsiyum oksalat depolanması ilerleyici renal hasara neden olmakla birlikte, klinik tablo, yenidoğan döneminde gelişen son dönem böbrek yetmezliğinden erişkin dönemde görülebilen taş olgularına kadar değişebilmektedir. Hastalığıdaki bu klinik değişkenlikten dolayı tanı gözden kaçabilmektedir.⁴¹

Sekonder hiperokzalüri

Sekonder hiperokzalürinin nedeni ya diyet ile aşırı oksalat veya oksalat prekürsörlerinin alımı ya da barsaklardan diyet ile alınan oksalatın aşırı absorpsiyonuna yol açan hastalıklardır.⁴² Oksalatın barsaklardan absorpsiyonu diyet kalsiyumu ile ters orantılıdır. Kalsiyumdan fakir diyet oksalat absorpsiyonunu artırarak hiperokzalüriye neden olmaktadır.¹² Oksalat aynı zamanda askorbik asit metabolizmasının yan ürünüdür ve yüksek dozlarda vitamin C alımı hiperokzalüri ile birlikte. Oksalatın diyetten aşırı absorpsiyonu ya yağ malabsorpsiyonu ile birlikte ya da kronik diyare ile giden hastalıklarla birlikte. Sekonder hiperokzalürinin gastrointestinal sistem nedenleri inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, kistik fibroz gibi ekzokrin pankreas yetmezlikleri, safra yolları hastalıkları ve ince barsak rezeksiyonları ya da kısa barsak sendromlarıdır. Malabsorpsiyon sendromlarının kalsiyum oksalat taşı yapma mekanizmaları şu şekildedir: Barsak lümeninde serbest yağ asitlerinin varlığı kalsiyumu bağlamakta, ortamda serbest kalsiyum olmayınca serbest kalan oksalat bol miktarda barsaklardan absorbe olmaktadır.¹⁰

Hipositratri

Sitrat normalde idrarda mevcuttur. Sitrat iyonize kalsiyumu bağlamakta ve sonuçta kalsiyum supersatürasyonu azalarak, kalsiyum oksalat birikimi önlenmiş olmaktadır. Sitrat ayrıca kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engellemektedir.⁴³ İdrarda düşük sitrat atılımı; hipokalemi, sistemik asidoz ve malabsorpsiyon sendromlarının karakteristik bir özelliğidir.¹⁰ Hipositratriünün, muhtemelen diyet ile ilişkili olmak üzere dünyanın bazı bölgelerinde (örneğin; Türkiye) hiperkalsiüriye göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁴ Sitrat ab-

sorpsiyonu ve metabolizması proksimal tübülden olmaktadır. Hipositratüri demek için olması gereken düzeyler Tablo 2'de görülmektedir. Proksimal tübül hücrelerindeki intraselüler asidoz (ya metabolik asidoz ya da hipokalemi nedeni ile olmaktadır) proksimal tübülden artmış sitrat absorpsiyonu ve sonuçta hipositratüri ile sonuçlanmaktadır. Ketojenik diyet, bazı ilaçlar (topiramid, zonisamid, asetazolamid), dRTA ve kronik diyare sıklıkla hipositratüri ile birlikte dir.¹⁰ Hayvansal proteinden zengin diyet ile birlikte azalmış sebze lifi ve potasyum tüketiminin sitrat atılımını azalttığı bilinmesine karşın hipositratüri pek çok hastada neden gösterilememektedir.^{45,46}

Sistinüri

OR kalıtılan bir hastalık olup, proksimal tübülden dibazik aminoasitlerin transportu bozulmuştur. Sistin ile birlikte diğer dibazikaminoasitler olan lizin, ornitin ve argininin hiperekresyonu vardır.⁴⁷ İdrarda lizin, ornitin ve argininin artmış düzeyleri sorun oluşturmaz iken, sistinin eriyebilirliği düşük olduğu için, tekrarlayan renal taş oluşumu ile karakterize hastalık oluşmaktadır. Sistin taşları bütün yaş gruplarında (yenidoğan ve infantlar dâhil) olabilmektedir. Ancak klasik tablo, iki ya da üçüncü dekadlarda renal kolik ve ürolitiaz şeklindedir. İnfantil dönemde "geyik boynuzu (staghorn)" şeklinde taşlar da olabilmektedir. Tekrarlayan taş epizodları uzun dönemde renal yetmezlik ile sonuçlanabilmektedir.⁴⁷

Hiperürükozüri

Ürik asit atılımı çocuklarda erişkinlerden daha fazladır. En yüksek ürik asit fraksiyone atılımı yenidoğanlarda görülmektedir. Erişkin düzeylere adolesan döneminde ulaşmaktadır.⁴⁸ Hiperürükozüri varlığında eğer idrar pH'si düşük ise ürik asit taşı oluşumu için bu büyük bir risk faktörüdür. Hiperürisemi ile giden hiperürükozüri nedenleri; pürin metabolizmasının kalıtsal hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ve polisitemidir. Hiperürükozürinin diğer nedenleri; aşırı pürin alımı (hayvansal proteinler, ançüz, midye), ketojenik diyet, hemoliz, ürikozürük ilaçlar (probenesid, salisilatlar, losartan), siyanotik konjenital kalp hasta-

lıkları ve melamin (Çin'de süt tozu yapımında kullanılan endüstriyel bir kimyasal madde) toksisitesidir.¹⁰ Hiperürükozüri erişkinlerde ürik asit taşı oluşumundan başka aynı zamanda kalsiyum oksalat taşı oluşumu için de bir risk faktörüdür.⁴⁹⁻⁵¹

Pürin Metabolizmasının Kalıtsal Hastalıkları

Fosforibozil pirofosfat sentetaz enzimi hiperaktivitesi aşırı pürin sentezine yol açarak hiperürisemi, gut, hiperürükozüri ve ürik asit taşlarına neden olmaktadır. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz enzimi eksikliği de (Lesch-Nyhan sendromu) ürik asit taşları ile karakterizedir.¹⁰

İdrarda pirofosfat ve magnezyum, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristalizasyonunun bilinen inhibitörleri olmasına rağmen ürolitiazın primer nedenleri içinde bu faktörlerin eksikliği bildirilmemiştir.¹⁶

ÜRİNER SİSTEMİN YAPISAL ANOMALİLERİ

Üriner sistemin fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyonları (üreteropelvik bileşke darlığı, üreterosel, at nalı böbrek, OD polikistik böbrek hastalığı, medüller sünger böbrek) staz ve enfeksiyona yol açarak taş oluşma ihtimalini artırmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda, taşı olan çocuk ve adolesanların %8-32'sinde üriner sistemin anatomik anomalileri gösterilmiştir.^{15,20,24,52,53} Ancak üriner sistemin yapısal anomalileri olan hastalarda metabolik bozukluklar da (hiperokzalüri, hiperkalsiüri, hipositratüri) olabilir ve çalışmalarda bu çocukların %66-80'inde metabolik anomaliler saptanmıştır.^{12,13,54,55} Bu nedenle yapısal anomalileri olan çocuklarda da tam bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tekrarlayan İYE öyküsü olan çocuklarda ürolitiaz gelişme riski artmıştır. Üreaz aktivitesine sahip bakteriler (*Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus aureus*) idrardaki üreyi parçalayarak idrar pH'sini artırmakta ve strüvit taşları ile kalsiyum fosfat taşları oluşumuna neden olmaktadır.^{56,57} Strüvit taşları çocuklardaki bütün taşların %2,1-24'üdür.^{15,20,24,52,53} Bu taşlar görünüm olarak ürik asit taşlarına benzemektedir; ancak alkali idrarda eri-

yebilirlikleri düşüktür, tedavide idrar pH'si düşürülmeye çalışılmaktadır; ancak asit idrarda bile bu taşlar erimemiş hâlde kalabilmektedir.⁵⁷ Hâlbuki ürik asit taşlarının düşük pH'de eriyebilirlikleri düşüktür, tedavide idrar alkali yapılmaktadır.⁵⁷ Ayrıca strüvit taşları hızla büyümeye eğilimlidir ve pelvikalikseal sistemi doldurmaktadırlar. Bu duruma gelen strüvit taşları "geyik boynuzu (stag-horn)" taşları olarak adlandırılmaktadır.^{57,58}

İYE'ler taş oluşum riskini artırdığı için klinisyenin, enfeksiyonların neden olduğu taşlar ile üriner sistem taşlarına eşlik eden enfeksiyonu ayırması gerekmektedir; ancak bu ayırım kolay kolay yapılamamaktadır. Bununla birlikte taş analizi bu ayırmada yardımcı olabilmektedir. Strüvit taşlarını saptamak; bu taşların tedavisinin zor olması ve tekrarlamaya meyilli olmaları nedeni ile ciddi morbiditeye yol açtukları için önemlidir.¹⁶

DIĞER NEDENLER

İlaç-İlişkili Nedenler

Bazı ilaçlar ürolitiaz oluşumunu tetikleyebilmektedir ve bütün böbrek taşlarının %1-2 nedenidirler. İlaçların renal atılımı idrarda eriyebilir olma oranlarını aşabilmektedir ki bu durum taş oluşumuna neden olmaktadır.¹⁶ Böbreklerden atılan ve idrar eriyebilirlikleri düşük olan ilaçlar taş oluşumunda nidus görevi görürken (indinavir gibi proteaz inhibitörleri, sülfonamidler, seftriakson, ampicilin, amoksisilin, triamteren, bazı antitüsitif ilaçlar, guaifenesin gibi ekspektoranlar, psödoefedrin gibi dekonjestanlar, allopürinol, silika içeren antasitler), diğerleri taş oluşumuna neden olan substansların (kalsiyum gibi) atılımını artırmaktadır (lup diüretikleri, topiramet, zonisamid, D vitamini preparatları, karbonik anhidraz inhibitörleri, steroidler).^{10,59-61}

Oxalobacter formigenes, normalde barsak florasında bulunan bir bakteridir. Enerji ihtiyacını oksalatı parçalayarak karşılamaktadır. Antibiyotik kullanımı ile bu bakterinin florada sayısının azalması, daha fazla oksalat absorpsiyonuna ve dolayısıyla kalsiyum oksalat taşı oluşumuna neden olmaktadır.⁶² Günümüzde ürolitiazın artmış prevalansında antibiyotik kullanımında artış da bir etken olarak ileri sürülmüştür.⁶³

Nütrisyonel Nedenler

Yüksek protein alımı idrar ürik asit konsantrasyonunu, kalsiyum ve oksalat atılımını artırmakta, idrar sitrat konsantrasyonunu ve idrar pH'sini düşürmektedir. Bütün bu faktörlerin hepsi kalsiyum oksalat taşı oluşumuna eğilim yaratmaktadır.¹⁶ Diyet ile aşırı sodyum ve kalsiyum almak hiperkalsiüriyi uyarmaktadır.⁶³ İdrar sodyumu kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu önleyerek sodyum alımında artışla idrar kalsiyum düzeylerini artırmaktadır.⁶⁴ Sodyum aynı zamanda klor ile birlikte sodyum klorür (NaCl) şeklinde alındığından, içeriğindeki klor düşük düzeyde bile olsa metabolik asidoz tablosu yaratmaktadır. Bu durum da hem idrar pH'sini düşürmekte hem de kemiklerden kalsiyum resorpsiyonu yoluyla hiperkalsiüriyi artırmaktadır.⁶⁵ Sodyum tüketiminin azaltılmasının hiperkalsiüriyi önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir.^{66,67} Oksalattan zengin besinler ile birlikte diyet ayrıca düşük kalsiyum da içeriyorsa hiperokzalüriye neden olabilmektedir.⁶⁸ Kahve, çay ve alkollü içeceklerin tüketimi taş oluşma riskini azaltırken, greyfurt suyu taş oluşma riskini %44 oranında artırmaktadır.^{63,69} Ketojenik diyet ürolitiaz riskini artırmaktadır.⁷⁰ Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yağdan zengin yiyeceklerin ve obezitenin kalsiyum bazlı taş oluşumuna neden olan faktörlerin üriner atılımını artırdığı gösterilmiş iken, çocuklarda böyle bir ilişki gösterilememiştir.⁷¹ Çin'de 2008 yılında süt tozlarına melamin katılmasıyla çocuklarda taş olgularında büyük bir artış rapor edilmiştir.^{72,73}

KLİNİK TABLO

Çocuklarda, özellikle de 5 yaş altında, erişkinlerde görülen tipik renal kolik tablosu (kasıklara yayılan akut şiddetli böğür ağrısı) görülmemektedir. Adölesanlarda erişkin hastalara benzer renal kolik tablosu ile karşılaşılabilmeyle birlikte, daha küçük çocuklarda abdomen, böğür veya pelvis bölgesine lokalize nonspesifik bir ağrı şeklinde değişken klinik tablolarla karşılaşmaktadır.^{74,75} Çocukların %30-50'sinde makroskobik, çoğu çocukta da mikroskobik hematüri olmaktadır.^{75,76} Üreteral taşlar daha fazla obstrüksiyona, bu da daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Renal taşlar yıllarca herhangi bir semptom vermeden sessizce durup tesadüfen sap-

tanabilmektedir. Taşların %10'unda dizüri ve sık idrara çıkma olabilmektedir ve bu taşlar genellikle alt üriner sisteme lokalizedir. Renal taş hastalığı İYE ile komplike olabilmektedir. Nadir de olsa üretral bir taş akut üriner obstrüksiyona neden olabilmektedir.^{17,26}

RENAL KALİKSEAL MİKROLİTİYAZ

Son yıllarda ultrasonografi (USG)'nin yaygın kullanılmasıyla renal kalikslerde hiperekojenik lekelenmeler daha fazla görülmeye başlamıştır.⁷⁷ Çapı 3 mm'den daha küçük olan bu lekelenmeler renal kalikseal mikrolitiyaz (RKM) olarak adlandırılmaktadır.⁷⁸ RKM'ye daha çok karın ağrısı, İYE ve hematüri, dizüri gibi semptomu olan çocuklarda rastlanmaktadır; ancak hiçbir semptomun olmadığı çocuklar da olabilmektedir.^{77,79} Hastalar, daha büyük renal taşı olan çocuk hastalara göre genellikle daha küçüktür (infantil dönem).^{77,79} RKM'ler renal taş oluşumunun ilk basamağı olarak kabul edilmektedir ve ilerleyen yaşlarda sıklıkla renal taş oluşumu ile birlikte olur.^{78,80} Ancak Türkiye'den bildirilen iki çalışmada, RKM'nin %37 hastada, diğer çalışmada ise %29 hastada zaman içerisinde kendiliğinden kaybolduğu saptanmıştır.^{77,79} RKM oluşumunda daha çok metabolik anomaliler, daha az olarak da anatomik anomaliler nedendir. Metabolik anomali olarak Türkiye'de en çok hiperkalsiüri saptanmıştır.^{77,79}

ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Doğru teşhis için detaylı bir tıbbi öykü ve ardından dikkatli bir fizik muayene şarttır. Ailede taş, hematüri, renal yetmezlik öyküsü varlığı, özellikle metabolik ve genetik hastalıklar (İH, sistinüri, PH, Dent hastalığı) açısından ipucu verebilmektedir. Hiperkalsiüri ve taş olgularında aile öyküsünde %40 oranında ürolitiyaz öyküsü vardır.^{31,81-84} İyi bir diyet öyküsü alınmalıdır. Hastanın sıvı ve tuz tüketimi, C vitamini veya D vitamini desteği, özel diyet (ketojenik diyet gibi) alıp almadığı sorgulanmalıdır. İlaç öyküsü (steroid, furosemid, asetazolamid, indinavir gibi proteaz inhibitörleri, topiramid, felbamat, zonisamid gibi antikonvülsanlar) alınmalıdır. Prematürite varlığı, prematürite döneminde kullanılan ilaçlar, üriner sistem anomalisi varlığı, sık İYE öyküsü, intestinal malabsorpsiyon (Crohn

hastalığı, barsak rezeksiyonu, kistik fibroz), uzun süreli immobilizasyon (rezorptif hiperkalsiüriye yol açar) varlığı sorgulanmalıdır, çünkü bütün bu faktörlerin hepsi taş oluşumu için risk faktörleridir. Fizik muayenede dismorfik özellikler (Williams sendromu), rikets (Dent hastalığı, HHRH, dRTA) ve tetani (FHHNC ve OD hipokalsemik hiperkalsiüri) varlığı sorgulanmalıdır.¹⁰

DEĞERLENDİRME

İlk olarak üriner sistem obstrüksiyonu dışlanmalıdır ve eğer varsa giderilmelidir. Daha sonra metabolik araştırmalara başlanmalıdır.

GÖRÜNTÜLEME

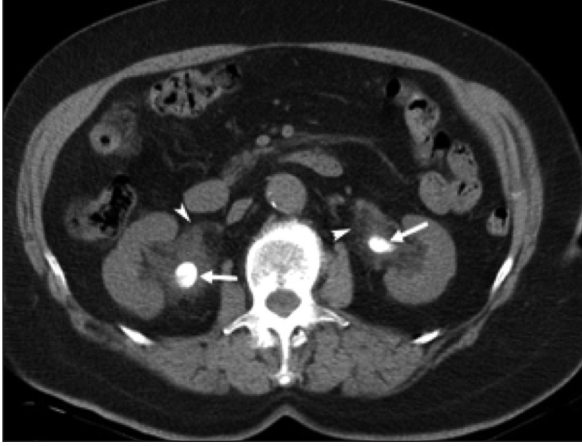
Düz abdominal grafilerin taşın gösterilmesinde sensitivitesi %45-58 aralığındadır ve bu grafiler sadece radyopak taşları gösterebilmektedir (Resim 1).⁸⁵ Ürik asit, sistin, ksantin ve indinavir taşları genellikle radyolusendir. Böbrekteki taşları göstermede USG'nin sensitivitesi %90'dır, ama bu sensitivite üretral taşları ya da küçük (<5 mm) taşları göstermede azalmaktadır.⁸⁶ Eğer USG ile bir şey gösterilemiyor, ancak çocuğun ürolitiyaz semptomları devam ediyorsa nonkontrast bilgisayarlı tomografi altın standarttır (Resim 2).⁸⁷ Eğer medüller sünger böbreğe bağlı hiperkalsiüriden şüpheleniliyorsa tanı için intravenöz piyelografi çekilmelidir.

METABOLİK ARAŞTIRMALAR

Bir çocukta taş oluşmuşsa yaşamı boyunca taş oluşurma riski vardır. Yapılan bir çalışmada, çocukla-



RESİM 1: Direkt grafide böbrek taşı (arşivden).



RESİM 2: Nonkontrast bilgisayarlı tomografide böbrek taşları (arşivden).

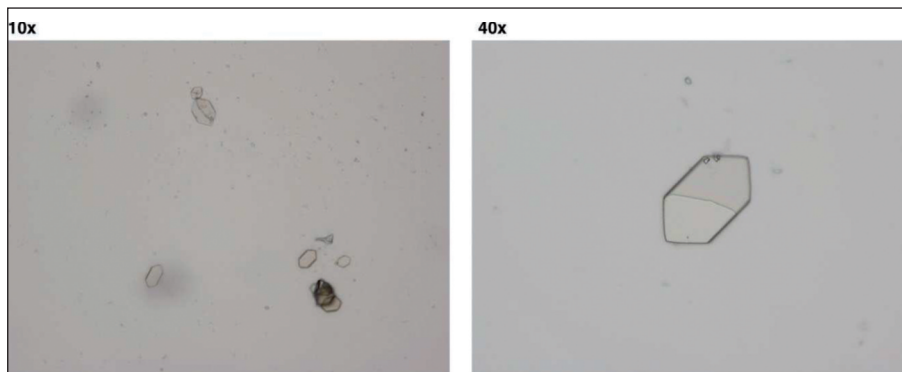
rın %16-20'si 3-13 yıl içinde tekrar taş oluşturmuşlardır.⁸⁸ Başka bir çalışmada da metabolik bir anomalisi gösterilmiş çocuklarda metabolik anomalisi göstermeyenlere göre tekrarlama riski 5 kat fazla bulunmuştur.¹⁸ Sonuç olarak bütün çocuklar ayrıntılı bir metabolik değerlendirmeye girmelidirler. Taşı elde etmek mümkün olmuşsa ilk çalışma taş analizi olmalıdır, çünkü sistin ya da strüvit taşı saptanırsa bu tanı için diagnostiktir. Herhangi bir akut ya da kronik böbrek hasarı olup olmadığını saptamak için serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Hiperkalsemi ya da hipokalsemi ile giden taş hastalıkları, hiperürisemi, HHRH, Bartter sendromu, dRTA ve FHHNC açısından serum kalsiyum, fosfor, bikarbonat, magnezyum ve ürik asit düzeylerine bakılmalıdır. Erişkinlerin aksine çocuklarda hiperparatiroidizm nadirdir ve hiperkalsemi ile birlikte hipofosfatemi olmadığı sürece

parathormon düzeylerine bakmak gereksizdir.¹⁰ Hiperkalsemik çocuklarda 25 OH vitamin-D düzeylerine bakılmalıdır. Dent hastalığı düşünülüyorsa (tekrarlayan kalsiyum taşları olan erkek hasta) spot idrar β 2-mikroglobulin düzeylerine bakmak iyi bir tarama testidir.¹⁰ İdrar pH'sı ve sistin-homosistin tarama (sodyum nitroprussid) testi önemlidir. Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, ürik asit, sodyum, sitrat ölçümü için günlük idrar hacmini öğrenmek önemlidir. Oksalat ölçümü yapılırken hastalara C vitamini almamaları önerilmelidir, çünkü C vitamini idrar oksalat atılımını artırmaktadır.³⁴ "Tek bir 24 saatlik idrar ölçümü yapmak teşhis koymaya yeterli midir, yoksa iki ayrı ölçüm mü yapılmalıdır?" sorusu tartışılmaya devam etmektedir.^{89,90} Daha az kesin olmakla birlikte, 24 saatlik idrar veremeyen çocuklarda spot idrarda kalsiyum, ürik asit, sitrat, oksalat/kreatinin oranları kullanılmaktadır. Tek bir spot idrar örneğinde hiperkalsiüri saptanan hastalarda 24 saatlik idrar ölçümüyle hiperkalsiüri doğrulanmalıdır.¹⁶ Tam idrar analizinde görülen kristaller açısından hegzagonal (sistin) ve tabut kağıdı şeklinde triple fosfat (strüvit) kristalleri hariç görülebilecek hiçbir kristal tanı koydurucu değildir (Resim 3 ve 4).¹⁰

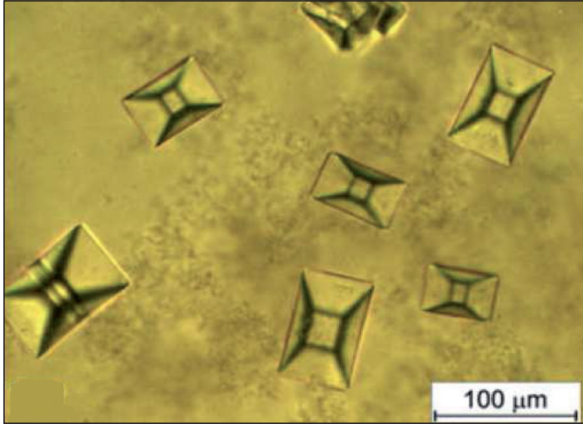
TIBBİ TEDAVİ

Tıbbi tedavi şu başlıklar altında incelenecektir:

1. Akut tedavi,
2. Koruyucu önlemler,
3. İlaçlar.



RESİM 3: Sistinüride hegzagonal kristaller.⁹¹



RESİM 4: Strüvit taşlarında görülen kristaller.⁹²

AKUT TEDAVİ

Tıbbi tedavinin ilk amacı, akut komplikasyonların kontrolüne yönelik olmalıdır. Bir taşın üriner sistem pasajından geçişi sırasındaki ağrısı çok şiddetlidir. Bu ağrı narkotik analjezikler (morfin sülfat) ve/veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (ketorolak) ile tedavi edilmelidir. Hasta su içemeyecek durumda ya da kusuyorsa yüksek idrar akımı sağlayabilmek için parenteral hidrasyon yapılmalıdır. Eğer oligoanürik bir durum ya da tam bir obstrüksiyon yoksa intravenöz sıvı infüzyonu miktarı hastanın günlük idame ihtiyacının 1,5-2 katı kadar olmalıdır.¹⁰ Erişkinlerde distal üreter taşlarında, taşların geçişini hızlandıran ve semptomları hafifleten tamsulosin gibi α -adrenerjik blokerler ya da nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ümit vadedmektedir.⁹³ Çocuklarda bu ajanlarla yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, tamsulosin ile yapılan bir prospektif çalışmada kontrol grubuna göre daha hızlı taş atılım hızı gösterilmiştir.⁹⁴ İdrar, taşın elde edilmesi için birkaç gün süreyle incelenmelidir. Taşlar İYE ile de komplike olabildiği için eğer İYE'den şüpheleniliyorsa idrar kültürü alınmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

KORUYUCU ÖNLEMLER

1. Sıvı,
2. Sodyum,
3. Kalsiyum,
4. Hayvansal proteinler,
5. Oksalat,

6. Potasyum/sitrat,

7. Diğer önlemler.

Sıvı

Sıvı alımı her türlü taştan korunmada önemlidir. Çünkü taş oluşumuna neden olan faktörlerin (kalsiyum, oksalat, ürik asit, sistin) idrardaki konsantrasyonunu azaltmaktadır. Yüksek sıvı alımı tekrarlayan taş oluşumunu azaltmakla birlikte, tam olarak ne kadar sıvı alınması gerektiği konusu tartışmalıdır. Çoğu klinisyen, çocuklar için en az idame oranı kadar, adolesan ve erişkinlerde ise en az 2-2,5 L sıvı önermektedir.¹⁰ PH veya sistinüri hastaları için daha yüksek düzeylerde sıvı alımı tavsiye edilir. Sudan başka portakal suyu, limonata ve siyah frenk üzümü suyunun idrar pH'sini ve sitrat atılımını artırarak, kahve, çay, bira ve şarabın da idrar hacmini artırarak kalsiyum taşı oluşma riskini azalttıkları gösterilmiştir.⁹⁵ Tersine, greyfurt suyunun ise kalsiyum taşları oluşturma riskini artırdığı gösterilmiştir.^{95,96} Kolalı içeceklerin taş oluşturma potansiyellerinin olup olmadığı konusu net değildir.^{95,96}

Sodyum

Sodyum alımı ile kalsiyum taşı oluşumu arasında birliktelik saptanmış, ancak bütün çalışmalarda doğrulanmamıştır.⁹⁶ Artmış sodyum alımının renal tübüller düzeyinde kalsiyum ile reabsorpsiyon için yarışarak kalsiüriyi uyardığından daha önce söz edilmişti. Hiperkalsiüri ve kalsiyum içeren taşı olan hastalar için düşük sodyum diyeti çocuklar için <2-3 mEq/kg/gün, adolesan ve erişkinler için <2,4 g/gün'dür. Ayrıca düşük sodyum diyeti sistinüri hastalarda sistin atılımını da azaltmaktadır.¹⁰

Kalsiyum

Hastalar yaş gruplarına uygun miktarda kalsiyum almalıdır;⁹⁷ ne fazla ne de az verilmelidir.⁹⁷ Kalsiyum barsaktaki oksalatı etkin bir şekilde bağlamakta, böylece üriner oksalat atılımı azalmaktadır.⁹⁸ Kalsiyumun az alımı barsaklardan oksalat emilimini, çok alımı da hiperkalsiüriyi uyarmaktadır.

Hayvansal Proteinler

Hayvansal proteinlerin (kırmızı et, kümes hayvanları, balık) kalsiyum oksalat taşı oluşumunda rolü

olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.⁸⁷ Hayvansal proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitler sülfürik asit şeklinde vücutta asit yüküne neden olmaktadır. Sonuç olarak; aşırı hayvansal protein almak asidoz yoluyla kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu ile birlikte hiperkalsiüriye, hipositratüriye ve idrar pH'sinde azalmaya neden olmaktadır.¹⁰ Sebze ve süt ürünleri proteinlerinin böyle bir taş oluşturma potansiyeli taşımadığı gösterilmiştir.¹⁰ Diyet ile aşırı hayvansal protein almak aynı zamanda pürin alımını da artırır ki bu da ürik asit üretimini artırarak hiperürükozüriye neden olmaktadır. Sistinüri hastalarda sistin içeriği yüksek proteinlerin diyetle sınırlandırılmasının fayda sağladığına dair kanıtlar zayıftır, ancak sistinüride de hayvansal protein tüketiminin sınırlandırılması idrar pH'sinin düşmesini önleyerek fayda sağlayabilmektedir.¹⁰ Taşı olan çocukların yaşına uygun miktarda hayvansal protein almaları yeterli büyüme ve beslenmenin devamı için tavsiye edilmektedir.¹⁰

Oksalat

Kalsiyum oksalat taşı ile birlikte hiperokzalüri olan hastalara çoğu klinisyen, oksalattan zengin besinlerin (badem, yerfıstığı, kaju, ceviz, ıspanak, soya fasulyesi, pancar, çilek, tatlı patates, kepek, bamya, maydanoz, yeşil soğan, siyah böğürtlen, yeşil çay, çikolata) tüketilmesini sınırlamaktadır. Bu sınırlama sekonder hiperokzalüri için önerilirken, PH'de etkinliği tartışmalıdır, çünkü idrarla atılan oksalatın sadece %10-20'si diyet kaynaklıdır, büyük bölümü endojen olarak vücutta üretilmektedir.⁹⁹ Oksalat askorbik asit metabolizmasının bir yan ürünü olduğu için C vitamini fazlalığı kalsiyum oksalat taş oluşum riskini artırmaktadır. Bu nedenle hiperokzalüri ile birlikte kalsiyum oksalat taşı olanlar ilave C vitamini almamalıdır.¹⁰⁰

Potasyum/Sitrat

Sebze, meyve gibi potasyumdan zengin yiyecekler hem büyük miktarlarda sitrat içermektedir hem de içerdikleri bikarbonata dönüşebilen potasyum tuzları aracılığıyla idrar pH'sini artırıcı etkileri vardır.⁶⁴ Pek çok çalışmada, potasyumdan zengin diyet ürolitiyazdan koruyucu bulunmuştur.⁶⁹ Potasyumdan fakir bir diyet hiperkalsiüriye yol açabilmekte, hipokalemi yoluyla hipositratüri yapabilmektedir. Bir

çalışmada, uzun süreli düşük potasyum ile beslenmenin belirgin hipokalemi yapmasa bile hipositratüri yapabileceği gösterilmiştir.¹⁰¹ Bir hastanın düşük sodyum, yüksek potasyum diyetine uyup uyumadığı idrar sodyum/potasyum oranı ölçümüyle saptanabilmektedir ve bu değerın <2,5 olması diyetle uyulduğunu göstermektedir.⁶⁴

Diğer Önlemler

Magnezyumlu oksalat kompleksleri enterik oksalat absorpsiyonunu azalttığı gibi, idrarda kalsiyum oksalat süpersatürasyonunu da azaltmaktadır. Bir çalışmada, yüksek magnezyum alımının taş oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Bu nedenle sekonder hiperokzalüri çocuklarda magnezyum desteği faydalı olabilmektedir. Karbonhidrat alımı hiperkalsiüri ile birlikte ve yapılan bir çalışmada sukroz alımının ürolitiyaz ile birlikteliği gösterilmiştir.¹⁰² Yüksek lif içeren yiyeceklerde (tahıl, baklagiller, sebzeler, kuruyemiş) bulunan fitat, kalsiyuma bağlanmakta ve kalsiyum oksalat oluşumunu inhibe edebilmektedir.¹⁰ Diyet ile az fosfor alımı vitamin D sentezini uyarılmaktadır. Bu durum da hem intestinal kalsiyum absorpsiyonunu hem de renal kalsiyum atılımını uyarılmaktadır.⁶⁴ Fruktoz içeren içecekler idrar kalsiyum ve oksalat atılımını artırdıkları için taşı olan hastalara önerilmemelidir.¹⁰³

İLAÇLAR

Diyet ve sıvı tedavisinin etkisiz olduğu taş hastası çocuklarla, PH, sistinüri ve normokalsemik hiperkalsiüri hastalarına farmakoterapi önerilmektedir. Renal taş hastalığı tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar şunlardır:

1. Diüretikler,
2. Alkali ajanlar,
3. Tiyol içeren ajanlar,
4. Allopürinol,
5. Pridoksin,
6. Sitrat.

Diüretikler

Sodyumdan sınırlı diyetle yanıt vermeyen hiperkalsiüri çocuklara bir tiazid diüretiği (En çok hid-

roklorotiyazid kullanılmaktadır.) sıklıkla önerilmektedir. Bu ilaç volüm eksikliği yaratarak kalsiyumun proksimal tübüllerden reabsorpsiyonunu artırmaktadır.⁸⁷ Hidroklorotiyazidin dozu 1-2 mg/kg/gün (erişkinlerde 25-100 mg/gün) şeklindedir. Hidroklorotiyazid, hipokalemi yaparak idrar sitrat düzeyini azaltabilmektedir. Bu nedenle hidroklorotiyazid ile birlikte amilorid kullanılabilir. Bu sayede hidroklorotiyazidin potasyum atılımına yönelik etkisi amiloridin potasyum tutucu etkisi ile önlenmiş olmaktadır. Tiazid diüretikleri aynı zamanda Dent hastalığı, Bartter sendromu, FHHNC ve PH hastalarında da hiperkalsüriyi azaltmak için kullanılmaktadır.¹⁰

Alkali Ajanlar

Sitrat atılımı normal veya düşük olan hastalarda potasyum sitrat (2-4 mEq/kg/gün) ya da potasyum-magnezyum sitrat kullanımının kalsiyum oksalat taşlarını azalttığı gösterilmiştir.⁹⁷ Bununla birlikte idrar alkalizasyonuna yol açan bu ajanlarla fazla tedavi idrar pH'sını 6,5'in üzerine çıkararak kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilmektedir (Artmış idrar pH'sinde kalsiyum fosfat süpersatürasyonu olmaktadır). Potasyum sitrat ile idrar alkalizasyonu ayrıca Dent hastalığı, dRTA, FHHNC, ürik asit taşı (amaç idrar pH'si >6,5), sistinüri (amaç idrar pH'si >7,0) ve hiperokzalüride de kullanılmaktadır.¹⁰

Tiyol İçeren Ajanlar

Bu ajanlar, sıvı ve diyet tedavisi ile birlikte idrar alkalizasyonunun etkisiz olduğu sistinüri hastalarında taş oluşumunun önlenmesi veya mevcut taşların erimesini sağlamak için kullanılmaktadır. Bu ajanlardan en önemli ikisi D-penisilamin ve α -merkaptopropionilglisindir (tiopronin). Sisteinin dimeridir ve arada disülfid bağı vardır. Bu ajanlar disülfid bağı zayıflatmaktadır. Oluşan ilaç-sistein kombinasyonu sistinden 50 kat daha eriyebilir formdadır ve idrarla atılmaktadır.¹⁰⁴ D-penisilaminin çok fazla yan etkisi (febril reaksiyonlar, gastrointestinal sistem rahatsızlığı, karaciğer disfonksiyonu, ağızda tat bozukluğu, kemik iliği süpresyonu, eser element eksikliği, membranöz glomerülonefrit, miyastenia gravis,

ciltte erüpsiyonlar) vardır. Tioproninin de benzer yan etkileri vardır, fakat D-penisilamine göre yan etkileri daha hafif olduğu için daha çok tercih edilmektedir.¹⁰

Allopürinol

Ürik asit taşı olan çocuklarda tedavinin esas ayağını, artmış idrar akımı ve idrar alkalizasyonu oluşturmaktadır. Hiperürisemi ile birlikte hiperürikozi de varsa o zaman allopürinol endikedir. Ksantin dehidrogenazın allopürinol ile inhibisyonu ksantin birikimine neden olmaktadır. Dolayısıyla uzun süreli allopürinol kullanımlarında nadir de olsa ksantin taşları oluşabilmektedir.¹⁰ Allopürinol hiperürikozik kalsiyum oksalat ürolitiyazının tedavisinde de kullanılabilir.¹⁰⁵

Pridoksin

Pridoksin, alanin-glioksilataminotransferaz (AGT) enziminin önemli bir kofaktörüdür. PH Tip 1 çocukların %10-30'u pridoksine duyarlıdır (idrar oksalat atılımında %30'dan fazla azalma).¹⁰ PH Tip 1 düşünülen hastalara teşhis konulana kadar 2-5 mg/kg/gün dozunda başlanıp yanıt değerlendirilerek gerekirse 8-10 mg/kg/gün dozlarına kadar çıkılabilmektedir.¹⁰⁶ Pridoksinin yüksek dozları sensöriyel nöropatlere yol açabilmektedir. Gerçek bir pridoksin eksikliği olmadıkça hiperokzalürinin diğer formlarında pridoksin tedavisinin faydalı olduğuna dair henüz bir kanıt elde edilememiştir.¹⁰

Son yıllarda hiperokzalürili hastalarda barsakların *O. formigenes* ile kolonizasyonu yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Bu bakteri intestinal oksalatı yıkıp endojen olarak üretilen oksalatın kolonik sekresyonunu artırmakta, böylece kan ve idrar oksalat düzeyleri düşmektedir. Ancak bu bakteri ile yapılan çalışmalar sonucunda bakteri-ilaç kombinasyonu, her ne kadar çalışmalar devam etse bile, ne hiperokzalüri tedavisinde onay alabilmiş ne de böbrek taşı olan hastalarda bir fayda sağlayabilmiştir.¹⁰⁷

SİTRAT

Sitrik asit ya da sitrattan zengin meyve suları (limon suyu, limonata, portakal suyu) hipositratüri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla bir-

likte verilen bu meyve sularının idrar sitrat düzeylerini çok küçük miktarlarda artırdığına ve portakal suyunun daha faydalı olabileceğine dair çalışmalar vardır.^{108,109}

ENFEKSİYON-İLİŞKİLİ TAŞLARDA TEDAVİ

Enfekte taş tamamen çıkarılarak üriner sistem sterilize edilmeli ve eğer varsa anatomik-fonksiyonel bozukluklar düzeltilmelidir. İdrar asidifikasyonu bu taşların oluşumunu önleyebilmektedir. Bir

üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit erişkinlerde başarıyla kullanılıyorsa da çocuklarda ciddi yan etkileri nedeni ile kullanılmamalıdır.⁵⁸

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Yazı ve tablolar Cengiz Zeybek tarafından yazılmış, resimler Halil Orman tarafından eklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;63(5):1817-23.
2. Ece A, Ozdemir E, Gürkan F, Dokucu A, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000;7(9):330-4.
3. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007;177(6):2300-5.
4. Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol* 2011;3(1):3-12.
5. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 2010;157(1):132-7.
6. Cameron MA, Sakhaee K, Orson WM. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1587-92.
7. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5.
8. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13(Suppl 3):S45-50.
9. Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J, Hamzaoui M, Chaouachi B, Houissa T, et al. Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):920-5.
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(4):881-96.
11. Diamond DA. Clinical patterns of pediatric urolithiasis. *Br J Urol* 1991;68(2):195-8.
12. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987;34(3):683-710.
13. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991;67(2):203-5.
14. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88(11):962-5.
15. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68(3):241-8.
16. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol* 2012;9(3):138-46.
17. Stapleton FB, McKay CP, Noe NH. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987;16(12):980-91, 984-92.
18. Pietrow PK, Pope JC 4th, Adams MC, Shyr Y, Brock JW 3rd. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):670-3.
19. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H, Altug U. Metabolic evaluation in stone disease: metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology* 2010;76(1):238-41.
20. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Zanchetta JR. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):471-5.
21. Acar B, Inci Arıkan F, Emeksiz S, Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol* 2008;26(6):627-30.
22. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgöze MK, Demirci D, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):3-9.
23. Naseri M, Varasteh AR, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(1):32-8.
24. Gürgöze MK, Sarı MY. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(6):933-7.
25. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res* 1987;2(3):215-20.
26. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006;69(8):1313-8.
27. McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev* 2010;31(5):179-88.
28. Wenzl JE, Burke EC, Stickler GB, Utz DC. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics* 1968;41(1):57-61.
29. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 1996;156(2 Pt 2):741-3.
30. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143(1):25-31.
31. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979;300(7):337-40.
32. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97(2):216-9.

33. Edvardsson V. Urolithiasis in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2016. p.1826-27.
34. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.506.
35. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 1994;87(8): 473-93.
36. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(5):527-32.
37. Paunier L, Radde IC, Kooh SW, Conen PE, Fraser D. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics* 1968;41(2):385-402.
38. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Paraga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999; 285(5424):103-6.
39. Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(3):151-62.
40. Prie D, Huat V, Bakouh N, Planelles D, Delis O, Gérard B, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002;347(13):983-91.
41. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369(7):649-58.
42. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol* 2015;4(2):235-44.
43. La Manna A, Polito C, Marte A, Iovene A, Di Toro R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics* 2001;107(1):86-90.
44. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164(1):162-5.
45. Kok DJ, Iestra JA, Doorhenbos CJ, Pappapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium composition on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in the urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):861-7.
46. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(6):642-9.
47. Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(4):951-77.
48. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7(1):105-18.
49. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98(1):50-9.
50. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(7):1362-8.
51. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(2):181-9.
52. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res* 2011;39(2):105-10.
53. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1129-33.
54. van't Hoff WG. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2004; 98(2):c45-8.
55. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1587-92.
56. Choi H, Snyder HM 3rd, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: current management. *J Pediatr Surg* 1987;22(2):158-64.
57. Gleeson MJ, Griffith DP. Struvite calculi. *Br J Urol* 1993;71(5):503-11.
58. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991;20(3):243-7.
59. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol* 2003;5(4):227-31.
60. Cohen-Solal F, Abdelmoula J, Hoarau MP, Jungers P, Lacour B, Daudon M. [Urinary lithiasis of medical origin]. *Therapie* 2001;56(6): 743-50.
61. Daudon M, Jungers P. Drug-induced stones. In: Grasso M, Goldfarb D, eds. *Urinary Stones: Medical and Surgical Management*. 1st ed. Chapt. 10. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2014. p.106-19.
62. Knight J, Deora R, Assimos DG, Holmes RP. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2013;41(3):187-96.
63. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006;5:23.
64. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1659-73.
65. Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(2):F521-5.
66. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982;22(3): 292-6.
67. Muldowney FP. Prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346(21):1667-9.
68. Nicoletta JA, Lande MB. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(3):479-91.
69. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998;128(7):534-40.
70. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22(4):375-8.
71. Sarica K, Eryildirim B, Yencilek F, Kuyumcuoglu U. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology* 2009;73(5):1003-7.
72. Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, et al. Melamine contaminated powdered formula and urolithiasis in young children. *N Engl J Med* 2009;360(11):1067-74.
73. Zhang X, Bai J, Ma P, Ma J, Wan J, Jiang B. Melamine-induced infant urinary calculi: a report on 24 cases and a 1-year follow-up. *Urol Res* 2010;38(5):391-5.
74. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):403-13.
75. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Pálsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7): 940-4.
76. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2062-8.
77. Bilge I, Yılmaz A, Kayıran SM, Emre S, Kadioğlu A, Yekeler E, et al. Clinical importance of renal calyceal microlithiasis in children. *Pediatr Int* 2013;55(6):731-6.
78. La Manna A, Polito C, Cioce F, De Maria G, Capacchione A, Rocco CE, et al. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998;12(3):214-7.

79. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24(11):2203-9.
80. Polito C, Cioce F, La Manna A, Maiello R, Di Toro R. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38(9):521-4.
81. Sönmez F, Akçanal B, Altıncık A, Yenisey C. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2007;39(3):917-22.
82. Sorkhi H, Haji Aahmadi M. Urinary calcium to creatinin ratio in children. *Indian J Pediatr* 2005;72(12):1055-6.
83. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19(6):577-82.
84. Ammenti A, Neri E, Agistri R, Beseghi U, Bacchini E. Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones. *Pediatr Nephrol* 2006;21(12):1901-3.
85. Mandeville JA, Gnessin E, Lingeman JE. Imaging evaluation in the patient with renal stone disease. *Semin Nephrol* 2011;31(3):254-8.
86. Palmer JS, Donaher ER, O'Riordan MA, Dell KM. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1413-6.
87. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol* 2014;192(5):1329-36.
88. Diamond DA, Menon M, Lee PH, Rickwood AM, Johnston JH. Etiological factors in pediatric stone recurrence. *J Urol* 1989;142(2 Pt 2):606-8.
89. Castle SM, Cooperburg MR, Sadetsky N, Eisner BH, Stoller ML. Adequacy of a single 24-hour urine collection for metabolic evaluation of recurrent nephrolithiasis. *J Urol* 2010;184(2):579-83.
90. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-hour collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002;167(4):1607-12.
91. Love K, Yeo FE. Cystinuria in a patient with polycystic kidney disease. *NDT Plus* 2009;2(1):30-3.
92. Prywer J, Torzewska A, Płociński T. Unique surface and internal structure of struvite crystals formed by *Proteus mirabilis*. *Urol Res* 2012;40(6):699-707.
93. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2001;79(4):385-92.
94. Mokhless I, Zahran AR, Youssif M, Fahmy A. Tamsulosin for the management of distal ureteral stones in children: a prospective randomized study. *J Pediatr Urol* 2012;8(5):544-8.
95. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev* 2006;64(7 Pt 1):301-12.
96. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int* 2006;70(5):835-9.
97. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;158(6):2069-73.
98. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger P. High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2241-7.
99. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001;59(1):270-6.
100. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incipient kidney stones in men: new insights after 14 years of follow up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3225-32.
101. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):546-54.
102. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126(7):497-504.
103. Nguyen NU, Dumoulin G, Henriët MT, Regnard J. Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. *Horm Metab Res* 1995;27(3):155-8.
104. Chow GK, Strem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156(5):1576-8.
105. Marickar YM, Salim A. Drug dosage protocol for calcium oxalate stone. *Urol Res* 2009;37(6):353-7.
106. Monico CG, Olson JB, Milliner DS. Implications of genotype and enzyme phenotype in pyridoxine response of patients with type I primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 2005;25(2):183-8.
107. Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol* 2011;186(1):135-9.
108. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1269-74.
109. Kurtz MP, Eisner BH. Dietary therapy for patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *Nat Rev Urol* 2011;8(3):146-52.