

# Pediatric Urolithiasisde Metabolik Nedenler

## METABOLIC CAUSES OF PEDIATRIC UROLITHIASIS

Mustafa BAK\*, Ranâ URAL\*\*, Hasan AĞIN\*\*\*

\* Doç.Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi, Pediatrik Nefrolog,

\*\* Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırması Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı,

\*\*\*Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Başasistanı, İZMİR

### Özet

Üriner sistemde taş oluşumu, çok sayıda faktörün rol oynadığı bir hastalıktır. Ülkemizin de aralarında bulunduğu taş kuşağını oluşturan ülkelerde, önemli bir sorun haline gelen pediatrik ürolitiazise yönelik etiyolojik araştırmalar, her geçen gün artmaktadır. Anatomik anomaliler, enfeksiyöz ve idiyopatik nedenler yanısıra, taş oluşumunda yaklaşık %20-25 oranında metabolik etiyolojiler rol oynar. Hastalığın çocuklarda tekrarlama riski, özellikle metabolik nedenlerle oluşan taşlarda yüksektir. Pediatrik ürolitiazise ilişkin temel bilgiler ve yapılan son araştırmaların ışığında, doğru belirlenen etyoloji ve buna yönelik özgün tedavi, yeni taş oluşumunu önlemede ve renal komplikasyonlardan korunmada oldukça önemlidir. Bu makalede pediatrik ürolitiazis, tüm yönleri ile değerlendirilmiş olup, ağırlıklı olarak metabolik nedenlerle oluşan ürolitiazis ile ilgili yeniliklere değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürolitiazis, Metabolik ürolitiazis, Hiperkalsümi

T Klin Pediatri 2004, 13:104-113

### Summary

The formation of a stone within the urinary tract is a disease in which many different disorders take part. Pediatric urolithiasis is becoming an important problem in the countries which constitute stone belt including Turkey and etiologic investigations towards pediatric urolithiasis are increasing gradually in these countries. Besides anatomic abnormalities, infectious and idiopathic causes, approximately 20-25% of urinary calculi is associated with metabolic disorders. The risk of recurrence is especially increased in metabolic group. Owing to the basic knowledge and recent studies concerning pediatric urolithiasis, we suggest that it's possible to prevent stone formation and to avoid renal complications with the help of correct determined etiology and appropriate treatment. In this article pediatric urolithiasis was evaluated in details and especially the recent developments related to metabolic group were discussed.

**Key Words:** Urolithiasis, Metabolic urolithiasis, Hypercalciuria

T Klin Pediatr 2004, 13:104-113

Böbrek taşı, organik bir matriks içinde kristal komponentler içeren, üriner traktüsün herhangi bir yerinde oluşabilen anormal bir birikimdir. Ürolitiazis terimi üriner traktüste, nefrolitiazis terimi renal pelviste taş oluşumunu tanımlamaktadır. Nefrokalsinozis ise renal parankimde kalsiyum depolanmasıdır (1-4).

Çocuklarda ürolitiazisin insidansı, kompozisyonu ve klinik belirtileri dünyanın bir bölgesinden diğer bölgesine oldukça büyük farklılıklar gösterir. Bu farklılığın oluşmasında coğrafi faktörlerin yanısıra sosyo-ekonomik koşullar, beslenme alışkanlıkları, etnik ve kalıtsal özelliklerin de payı vardır (5). ABD'de,

çocuklardaki ürolitiazis insidansının 1/3000-1/7500 arasında değiştiği saptanmıştır (1). Ülkemizde 1984 yılında okul çağı çocuklarını içeren bir taramada %0,8 oranında ürolitiazis tespit edilmiştir (6). İngiltere'de yılda 10-12 yeni vaka saptanırken, Hindistan'da bulunan iki hastanede 2 yıllık süre içinde 600 yeni ürolitiazis vakası tespit edilmiştir (7-11). Ülkemizde 1997'de Öner ve arkadaşları yılda 18-19 yeni vaka saptadıklarını bildirmişlerdir (12).

Gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelere mesane taşlarının daha sık olduğu kaydedilmiştir (13). Mesane taşları endemik üriner sistem

taşlarıdır. Genellikle erkeklerde görülür. Taş kuşağında (Hindistan, Türkiye, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve İngilterenin güneydoğusu) halen en sık görülen ürolitiazis tipidir (1). Ülkemizde son yıllarda yapılan araştırmalarda, üst üriner sistem taşları daha yüksek sıklıkta saptanmaktadır (12,14).

Ürolitiazis olgularında etiyojolojiyi belirlemek, tedavide başarıyı sağlamak ve rekürrensi önlemek açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla 2000 yılında ülkemizde yapılan araştırmalarda metabolik ve anatomik etiyojilerin daha sık saptandığı bildirilmiştir (14,15). Avrupa’da yapılan araştırmalarda anatomik anomaliler %44, enfeksiyonlar %30, idiyopatik olgular %14, metabolik nedenler %12 oranında görülmektedir (5). Etiyojistik sınıflamanın yapıldığı araştırmaların çoğunda metabolik nedenler yaklaşık %20-30 arasında saptanmıştır (12,14-16).

Erkeklerde ürolitiazis sıklığı kızlara oranla yaklaşık 2 katı fazladır. Ürolitiazisin 4 yaşın altındaki çocuklarda pik yaptığı bilinmektedir. Ek olarak mesane taşlarının çoğu da ilk bir yaş içinde görülmektedir (13).

### Patogenez

Üriner taş oluşumunun nedeni taşı meydana getiren aktivator ve inhibitörlerin arasındaki hassas dengenin bozulmasıdır (5). İdrar normal koşullarda “metastabil alan” denilen süpersatüre bir durumdadır. Bu metastabil alan kristal oluşumunu önleyici inhibitör maddelerin varlığı ile oluşturulur. Kristalizasyon inhibitörlerinden pirofosfatlar, kalsiyum-fosfat taşlarının oluşumunu önlerken, nefrokalsin adıyla da bilinen gama karboksi glutamik asit, Tamm-Horsfall proteini,  $\beta_2$  mikroglobulin ve üropontin gibi glikoproteinler de kalsiyum-oksalat taşlarının oluşumunu inhibe ederler. Ek olarak üriner sitrat atılımının azalması, idrar magnezyum miktarının düşmesi ürolitiazis oluşumuna neden olur (4,5) (Tablo 1). Üriner kristalin oluşmaya başladığı andaki aktivite ürününe “oluşum ürünü” denir. Bu durumda idrar aşırı doymuş haldedir. Üriner kristallerin bu şekilde oluşumuna “homojen nüveleşme” denir. Üriner kristallerin yabancı bir madde üzerine daha

**Tablo 1.** Üriner taş oluşumunu etkileyen faktörler

◆ Fizikokimyasal faktörler
◆ Üriner süpersatürasyon derecesi
--solüt atılım miktarı
--üriner akım
--üriner pH
--İsı
--İdrarın iyonik gücü
--kristalizasyon inhibitörleri
**İyonlar: sitrat, magnezyum, pirofosfat, sülfat, florid.
**eser elementler: çinko, kalay
**glikozaminoglikanlar
**glikoproteinler: nefrokalsin, Tamm-Horsfall proteini, $\beta_2$ -mikroglobulin, üropontin.
◆ Anatomik faktörler
◆ Üriner staz/ tekrarlayan enfeksiyonlar
--Gelişimsel anomaliler
**obstrüktif üropati
**VUR
**nörojenik mesane
--Yabancı cisim

düşük konsantrasyonlarda çökmelerine ise “heterojen nüveleşme” denir. Bir kristalin başka bir kristal üzerinde kafes gibi birikmesine de “Epitaksi” adı verilir (4,5,13). İdrar pH’ı taş oluşturucu iyonların çözünürlüğünü değiştirerek kristal oluşumunu etkiler. Kalsiyum fosfat taşları 6,5’ in üzerindeki idrar pH ‘ında oluşurken, sistin ve ürik asit taşları 7,5’ in altındaki pH’da oluşmaya eğilimlidir (1,5).

Kristalüri oluşum periyodunda makro veya mikrohematüri, pollaküri, dizüri, mesane spazmı, inkontinans, piyüri, abdominal ağrı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi klinik bulgular görülebilir. Bu belirtilerin, mikrokristallerin idrar yolu epiteline teması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). İdrarla atılan oksalat, ürik asid ve kalsiyumun üroepitelyuma zarar vererek hematüriye yol açtığı; bu olgularda tubuler hasarın göstergesi olan üriner N-asetil glukozaminoglikan (NAG) düzeyinin yüksek saptandığı pek çok çalışmayla gösterilmiştir (17-19). Yan, abdominal veya pelvik ağrı ürolitiazisli çocukların ancak %50’inde görülür. Her yaş grubundan taşı olan çocukların %33-90’ında mikroskobik veya makroskobik hematüri görülmüştür. Piyüri (%19-38) ve proteinüri de (%10) ürolitiazisli

çocuklardaki sık görülen üriner anormalliklerdir. İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda ürolitiazisin oldukça sık görülen bir komplikasyonudur. Sitruvit taşları oluştuğunda enfeksiyon sıklıkla ürolitiazisle birlikte ve obstrüksiyonu takiben sekonder ürosepsis gelişebilir (1).

### Tam

Ürolitiazisin ilk değerlendirmesinde hastanın yaşı, cinsiyeti, yaşadığı ülke taşın oluşumunu sağlayan olası metabolik neden için ipuçları sağlar. Ailede ürolitiazis veya hematüri öyküsü de özellikle önemlidir. Fizik muayene; büyüme-gelişiminin, kemik gelişiminin ve kan basıncının değerlendirilmesi açısından mutlak gereklidir. Beslenme şekli, diyetteki fazlalık ve eksiklik açısından sorgulanmalıdır. Vitamin D, kalsiyum karbonat, asetozolamid ve benzeri ilaçların kullanımı, günlük sıvı alım miktarı, idrar yolu enfeksiyonu öyküsü araştırılmalıdır (5). Diyetle fazla miktarda alınan özellikle hayvansal protein, ve şeker, yine lifli ve sıvı gıdaların az alımı kişide taş oluşumuna eğilim oluşturur. Hem hayvansal proteinin hem de şekerin üriner kalsiyum atılımını arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca karbonatlı ve kafeinli içeceklerin fazla tüketiminin taş oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir (4).

Ürik asit, ksantin ve 2,8 dihidroksadenin taşları hariç diğer taşlar radyoopaktır (20). Görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra taşın etiyojisine yönelik yapılması gereken tetkikler, serumda kalsiyum, fosfor, ürik asit, kreatinin, protein, kan gazı ve alkalin fosfataz; 24 saatlik idrarda sodyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, pH, kreatinin, oksalat ve sitrat; ayrıca tam idrar tetkiki, idrar kültürü, sediment incelemesi, sistin testi, kalsiyum/kreatinin oranı ve son olarak taş analizidir (4). Tetkikler en az 2 ya da 3 kez tekrarlanarak ölçümler doğrulanmalıdır. Taze, sabah idrarında 5,5'in altındaki bir pH değeri distal renal tubuler asidozu ekarte ettirir. Sekizin üzerindeki pH değeri ise enfekte bir idrar örneğinde karşımıza çıkabilir. Mikroskopik bakıda saptanan multipl, küçük, eritrosit benzeri kalsiyum-oksalat monohidrat kristalleri genellikle primer bir hastalığa bağlı hiperoksalürlü hastalarda

**Tablo 2.** Sağlıklı çocuklarda normal üriner mineral atılım değerleri

Mineral	Normal Değer
Kalsiyum	< 4 mg/kg/gün
Fosfor	<15 mg/kg/gün
Magnezyum	< 4,4 mg/kg/gün
Oksalat	< 0,5 mmol/1,73m <sup>2</sup> /gün
Ürik asit	< 10,7 mg/kg/gün veya < 815 mg/1,73m <sup>2</sup> /gün
Sitrat	> 400 mg/gün kreatinin veya > 320 mg/1,73m <sup>2</sup> /gün
Sistin	< 75mg/gr Kreatinin

görülür. Heksagonal sistin kristalleri sistinüri için oldukça anlamlıdır (4). Metabolik etiyojinin aydınlatılması için 24 saatlik idrar tetkiki şarttır. Yirmidört saatlik idrar örneği kalsiyum, oksalat ve sitrat için uygun asit ortamda (10ml 6M HCL), ürik asit için nötral veya alkali ortamda toplanır. Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik idrarda üriner iyon atılımının normal değerleri Tablo 2'de verilmiştir (1,5,13,21-23). Diyetteki farklılıklar sonuçları etkileyebilir (1,20).

Çalışmalarda yüksek üriner sodyum miktarının, hiperkalsiüri ve hipositratüri ile yakından ilgili olduğu; hiperkalsiürik olgularda üriner sodyum miktarının sağlıklı kontrol grubuna göre oldukça yüksek saptandığı ve tedavide sodyum kısıtlamasının oldukça faydalı olduğu rapor edilmiştir. Bu iyonlara yönelik olası bir tubuler transport bozukluğuna işaret edilmektedir (24,25). Alon ve arkadaşları idiyopatik hiperkalsiüri saptadıkları olguların üriner sodyum/potasyum oranlarını oldukça yüksek (7,34±2,15) belirlemiş ancak düşük sodyum ve yüksek potasyum içeren diyet uygulaması sonrası bu oranın belirgin olarak düştüğünü (4,14±3,09) bildirmişlerdir (25). Cerrahi yöntemlerle çıkarılan veya hasta tarafından düşürülen taşların analizi için kullanılan kimyasal test metodları ölçüm sonuçları güvenilir değildir. Birbiriyle yakın ilişkili bileşikler olan ürik asit ve 2,8 dihidroksi-adenin (2,8-DHA) taşları kimyasal yöntemlerle tam ayırd edilemeyebilir. X-ray difraksiyon yöntemi, kristal bileşikleri hemen hemen tümüyle analiz edebildiğinden taş analizinde standart bir metodur. İnfrared

spektroskopi taş analizinde giderek yaygınlaşan bir metod olmaktadır (4). Ürolitiazisli hastaya ilk yaklaşım taşa bağlı obstrüksiyon olup olmadığını saptamaktır. Acil radyolojik yöntemlerle (USG, IVP) lokalizasyon belirlendikten sonra cerrahi yöntemlere başvurulabilir. Taşa bağlı obstrüksiyon yoksa radyolojik olarak BT, gerekirse renal fonksiyonları ve skar oluşumunu saptamak için sintigrafik tetkiklerle ileri değerlendirme yapılır. Pediatrik ürolitiazisin etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılması Tablo 3’de verilmiştir (4,5,13,23).

### A) Kalsiyum Taşları

Hiperkalsiüri metabolik ürolitiazisin en sık karşılaşılan sebebidir (26,27). Hiperkalsiüri çocuklarda etiyolojinin büyük bir bölümünü idiyopatik hiperkalsiüri oluşturur. İdrarla atılan normal kalsiyum miktarı 24 saatte 4mg/kg’dan azdır. Hiperkalsiüri tayini için ilk basamakta spot idrardan kalsiyum/kreatinin (mg/mg) oranına bakılmalıdır. Bu oran çocuğun yaşına göre değişiklik gösterir. 0-6 ay < 0,8; 7-12 ay < 0,6; >1 yaş < 0,21 kabul edilen normal değerlerdir (5).

#### a) Hiperkalsiürik kalsiyum taşları

##### 1) Normokalsemik hiperkalsiüri

##### İdiyopatik hiperkalsiüri

##### Absorbif hiperkalsiüri

Absorbif hiperkalsiüride temel bozukluk kalsiyumun intestinal hiperabsorbsiyonudur. Tip 1, absorbif hiperkalsiürinin şiddetli; tip 2 ise hafif formudur. Üriner kalsiyum atılımı her iki tipte de yüksektir. Ancak tip 1 de kalsiyum kısıtlaması uygulandığında hiperkalsiüri devam ederken tip 2 de kalsiyum atılımı normal saptanır (28). İdiyopatik hiperkalsiürinin tipini belirlemek amacıyla oral kalsiyum yükleme testi uygulanır. Bu test için 400mg/gün kalsiyum ve 100mg/kg/gün sodyum içeren bir diyet 7 gün süreyle uygulanır. İki saatlik açlık periyodu boyunca toplanan idrar ve serumdan kalsiyum ve kreatinin bakılır. Ardından 1000mg/1,73m<sup>2</sup>/gün dozunda kalsiyum peroral uygulanır ve 4 saat süresince idrar toplanarak tekrar idrar ve serum kalsiyum, kreatinin düzeylerine bakılır. Hastanın paratiroid hormon (PTH) sonucu ile birlikte tüm veriler

değerlendirilir. Tablo 4’deki kriterlere göre yorumlanarak tanı konulur (28). Bazı kaynaklarda “sınıflandırılmayan hiperkalsiüri” şeklinde tanımlanan Tip 3 absorbif hiperkalsiüride renal fosfat kaçıışı söz konusudur. Bunun primer nedeni olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezinin artışı gösterilmekle beraber renal tubuler bozukluklar ve prostaglandin E 2 (PGE2)’nin artmış üretimi de sorumlu tutulmaktadır. Tip 3 absorbif hiperkalsiüride açlıkta hiperkalsiüri saptanırken PTH düzeyi normaldir (4,23,28).

Tedavide tüm ürolitiazis vakalarında olduğu gibi sıvı alımı artırılmalı ve diyet düzenlenmelidir. Yaklaşık günde 35-50ml/kg sıvı alımı şarttır. Ayrıca diyetdeki kalsiyum, oksalat ve sodyumun kısıtlanması gerekmektedir. Bu konservatif tedavi yöntemleri ile 3-4 ay içinde genellikle yararlı sonuçlar elde edilir. Sonuç alınamayan olgularda bu yöntemlere ek olarak medikasyon uygulanır (4,28).

Absorbif hiperkalsiüri tip 1’in çocuklardaki tedavisinin ilk basamağını tiazid diüretikleri oluşturur. Tiazid diüretiklerinden hidroklorotiazid, distal renal tubulden sodyum geri emilimini azaltarak kalsiyum geri emilimini artırır ve böylece üriner kalsiyum atılımını azaltmış olur. Dolayısı ile kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Günde 0,7mg/kg, 2 doz halinde kullanılır (23). Tedavi sırasında hipokalemi ve hipositatüri meydana gelirse, bu tiazidin oluşturduğu metabolik asidozla ilişkilidir. Potasyum sitrat günde 1-2mEq/kg, bölünmüş dozlarda verilerek hem alkalinizasyon sağlanır hemde hipokalemi ve hipositatüri düzelmiş olur. Absorbif hiperkalsiüri tip 2’de mevcut fizyolojik defektin tip 1’deki kadar şiddetli olmaması nedeniyle çoğunlukla spesifik bir medikasyon gerektirmez (28). Sodyum-sellülöz-fosfat absorbif hiperkalsiüri tip 1’de tiazidleri tolere edemeyen veya bu tedaviye yanıt vermeyen vakalarda kullanılır. Oral yolla alındığında barsaklardan emilmez ve iyon bağlayan reçine niteliği sayesinde kalsiyumu bağlar ve emilimini önler. Ancak çocuklarda kullanımı zahmetli olması, tedaviye uyumun zor sağlanması gibi nedenlerle daha az tercih edilen bir preparattır (23,28). Ortofosfat 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>’ün

**Tablo 3.** Ürolitiazisin etiyolojik sınıflandırması**I) METABOLİK NEDENLERLE OLUŞAN BÖBREK TAŞLARI****A) KALSİYUM TAŞLARI:****a) Hiperkalsiürik kalsiyum taşları:****1) Normokalsemik hiperkalsiüri:**

- \* İdiyopatik hiperkalsiüri
- Absorptif (tip 1,2 ve 3)
- Renal

- \* Distal renal tubuler asidoz

- \* Bartter sendromu

- \* Manz sendromu

- \* Dent hastalığı (X'e bağlı resesif nefrolitiazis)

**2) Hiperkalsemik hiperkalsiüri:**

- \* Kemikten kalsiyum rezorpsiyonu (rezorptif hiperkalsiüri)

- (Primer hiperparatiroidizm, immobilizasyon, Hipertiroidi, ACTH artışı, osteolitik metastazlar)

- \* Gastrointestinal hiperabsorbsiyon

- (D vitamini entoksikasyonu, sarkoidoz, süt-alkali sendromu)

- \* Maligniteler

- \* Hiperalimentasyon

**b) Normokalsiürik kalsiyum taşları:****1) Hiperoksalüri**

- \* Primer hiperoksalüri tip 1, tip 2

- \* Akkiz hiperoksalüri

- \* Sekonder hiperoksalüri

**2) Hiperürükozüri****3) Hipositratüri****4) Hipomagnezüri****B) ÜRİK ASİT TAŞLARI****a) Ürik asidin aşırı üretimi:****1) Konjenital metabolizma bozuklukları:****2) Artmış pürin biyosentezi:**

- Lenfoproliferatif/ Myeloproliferatif hastalıklar

- Polisitemi

**b) Hiperürükozüri:****C) SİSTİN TAŞLARI**

- \* Herediter sistinüri

**D) KSANTİN TAŞLARI**

- \* Herediter ksantinüri

- \* Allopürinol kullanımı

**E) OROTİK ASİD TAŞLARI**

- \* Herediter orotik asidüri

**F) NEFROKALSİNOZİS:**

- \* hiperparatiroidi
- \* Cushing sendromu

- \* hipofosfatemik rikets
- \* Bartter sendromu

- \* d RTA
- \* immobilizasyon

- \* hiperoksalüri
- \* Dent hastalığı

- \* furosemid kullanımı
- \* Manz sendromu

- \* hiperürükozüri
- \* medüller sünger böbrek

**II) SEKONDER NEDENLERLE OLUŞAN BÖBREK TAŞLARI:**

- \* enfeksiyon taşları (Strüvit taşları)

- \* obstrüktif üropatiler

- \* konjenital üriner anatomik anomaliler

- \* üriner diversiyonlar

- \* ilaçlar (allopürinol, triamteren, magnezyum trisilikat içeren antiasitler, asetazolamid, furasemid, vitamin C, D)

sentezini inhibe edici etkisi nedeni ile bu vitaminin sentezinin artmış olduğu tip 3 hiperkalsiüride uygun bir tedavi seçeneğidir (4,23).

**Renal hiperkalsiüri**

Renal hiperkalsiüride temel problemin kalsiyumun renal tubuler geri emilimindeki bir

**Tablo 4.** Kalsiyum taşlarında etiyojijiyi saptamaya yönelik yapılan "Oral Kalsiyum Yükleme Testi" sonuçları

	Ca	SERUM		İDRARDA KALSİYUM ATILIMI		
		P	PTH	açlıkta	yüklemde	kısıtlamada
A.H. Tip-1	N	N	N	N	↑	↑
A.H. Tip-2	N	N	N	N	↑	N
A.H. Tip-3	N	N/↓	N	↑	↑	↑
Renal H.	N	N	↑	↑	↑	↑
Pr.hiper PTH	↑	↓	↑	↑	↑	↑

--A.H. Tip-1: absorbtif hiperkalsiüri Tip-1

--A.H. Tip-2: absorbtif hiperkalsiüri Tip-2

--A.H. Tip-3: absorbtif hiperkalsiüri Tip-3

--Renal H.: renal hiperkalsiüri

--Pr.hiper PTH: primer hiperparatiroidi

bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Kalsiyumun idrarla aşırı kaybı sonucu PTH artar. Sonuç olarak dolaşımda bulunan ve böbrekten filtre edilen kalsiyum miktarı artarak belirgin hiperkalsiüriye neden olur. Renal hiperkalsiüride serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal, PTH artmıştır. İdrar kalsiyum düzeyi açlıkta, oral kalsiyum yüklendiğinde ve kalsiyum kısıtlaması yapıldığında hep yüksektir. Primer hiperparatiroididen farkı serum kalsiyumunun normal olması ve PTH artışının sekonder bir etki oluşudur (5,28). Tiazid renal hiperkalsiürinin tedavisinde ideal bir ilaçtır. Bu diüretik kalsiyumun proksimal ve distal tubulden geri emilimini arttırarak idrarla artmış kalsiyum atılımını önler (23).

### Distal Renal Tubuler Asidoz (dRTA)

dRTA'da metabolik asidoz yanı sıra, hipokalemi, idrarla potasyum, sodyum, kalsiyum ve fosfor kaybı da vardır. Hiperkalsiüri, hipositratri ve alkali idrar, sonuç olarak nefrokalsinozis ve nefrolitiazise yol açar. dRTA'lu hastalarda metabolik asidoz, alkalinizasyon ile düzeltilir. İdrarla olan iyon kayıpları replase edilir (4,20,23).

X'e bağlı nefrolitiazis (Dent Hastalığı), hiperkalsiüri, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, normokalsemik hiperkalsiüri ve nefrolitiazis ile seyreden bir hastalıktır. Dent hastalığının Xp11.22 kromozomundaki CLCN5 klor kanalı geninde oluşan bir mutasyon sonucu, proksimal tubulusda transport bozukluğu olduğu saptanmıştır (30-35).

### 2) Hiperkalsemik hiperkalsiüri

Başlıca iki ana etiyojijik grup söz konusudur. Biri kemikten kalsiyum rezorpsiyonuna neden olan rezorptif hiperkalsiüri, diğeri ise kalsiyumun intestinal sistemden aşırı emilimi sonucu oluşan hiperkalsiürüdür (23). Primer hiperparatiroidizm rezorptif hiperkalsiürinin en sık görülen nedenidir (Tablo 3).

### b) Normokalsiürik kalsiyum taşları

#### 1) Hiperoksalüri

İdrarla atılan oksalatın %10'unun kaynağı diyetle alınan oksalattan zengin maddelerdir. Kalamı ise endojen metabolizma sonucu oluşur. Oksalat askorbik asidin oksidatif metabolizmasının son ürünüdür. Ayrıca vücutta glioksilatın oksidasyonu sonucunda da oksalat açığa çıkar. Karbonatlı ve kafeinli içecekler; yeşil sebzeler, erik, çilek, trunçgiller, çikolata, çay, kuru yemiş ve birada oksalat miktarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Diyetle artmış alım, doğuştan metabolizma bozukluğu, enterik hiperabsorbsiyon veya dışarıdan oksalat prekürsörlerinin alımı idrarla oksalat atılımının artışı ile sonuçlanır. Böylece idrarda kalsiyum-oksalat kristalleri süpersatüre olur ve kalsiyum-oksalat taşları meydana gelir (5,20).

#### a) Primer hiperoksalüri

İki tip primer hiperoksalüri (PH) vardır. Tip-1 PH (glikolik asidüri) otozomal resesif kalıtılır ve paroksizmal alanin glioksilat aminotransferaz (AGT) enziminin eksikliği sonucu oluşur. B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin) bu enzimin kofaktörüdür. Sonuçta idrarda glikolat ve oksalat atılımı artar (4). Tip-2 PH (L-gliserik asidüri) otozomal resesif

geçişlidir ve sitozolik D-gliserat dehidrogenaz (glioksilat redüktaz) enzim eksikliği sonucu meydana gelir. Tip-2 PH, Tip-1'e göre daha nadirdir. Üriner oksalat ve L-gliserik asid atılımı artar. Glikolat atılımı ise normaldir. Tip-1 ve Tip-2' nin ayırımında bu önemli bir ipucudur. Tanı için 24 saatlik toplanan idrarda oksalat düzeyine bakılmalıdır. (4,5,23). Kesin tanı AGT aktivitesini gösteren bir karaciğer biyopsisini gerektirir. Prenatal tanı korionik villüs biyopsisi ile mümkün olabilir (5). Genel tedavi prensipleri günlük sıvı alımını arttırmak ve oksalattan zengin yiyeceklerden kaçınmaktır. Diyetteki kalsiyumun kısıtlanması, gastrointestinal sistemden oksalat emilimini artırır. Çünkü intestinal lümende, özellikle ince barsakta kalsiyum, oksalatla kompleks oluşturarak atılır. Kalsiyum alımı azalır oksalat kompleks oluşturamaz ve serbest kalarak emilir. Bu nedenle tedavide diyetteki kalsiyum azaltılmamalıdır. Ayrıca C ve D vitamini alınmamalıdır. C vitamini (askorbik asid) oksalat prekürsürüdür (5). Tip-1 primer hiperoksalüri bazı hastalar AGT enziminin kofaktörü olan piridoksine cevap verir. Primer hiperoksalüri tedavisindeki son basamak kombine karaciğer-böbrek transplantasyonudur (5).

#### b) Akkiz hiperoksalüri

Oksalattan zengin gıdaların aşırı tüketimi veya askorbik asid gibi oksalat prekürsörlerinin fazla alımı sonucu ortaya çıkar. Diyet düzenlemesi ve bol sıvı alımı ile üriner oksalat atılımı normale döner (4,5). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı, ince barsak rezeksiyonu veya sonucunda kalın barsaktan oksalat emilimi artar ve hiperoksalüri meydana gelir (23,28).

#### c) Sekonder hiperoksalüri

AGT enziminin kofaktörü olan piridoksinin (B<sub>6</sub> vitamini) eksikliğinde, ayrıca dRTA, hepatik siroz, kistik fibrozis ve sarkoidozda da sekonder hiperoksalüri görülür (4,20).

### 2) Hiperürikozüri

Diyetle aşırı pürin alımı ile beraber seyreden hiperürikozürinin kalsiyum-oksalat kristalizasyonuna ne şekilde etki ettiği tam olarak

bilinmemektedir. Ürikasid kristallerinin, kalsiyum-oksalatın heterojen nükleasyonunu arttırdığı veya kalsiyum-oksalat kristal inhibitörlerini inaktive ettiği öne sürülmüştür (4,23).

### 3) Hipositratüri

Üriner sitrat kalsiyumla solubl kompleksler oluşturarak idrardaki kalsiyum-oksalat ve apatit kristalizasyonunu engeller (14). Metabolik asidoz sitratın renal tubuler geri emilimini arttırıp, sentezini azaltarak hipositratüriye neden olur. Bu mekanizma dRTA, ağır ishaller gibi durumlarda oluşan hipositratüriyi açıklar (28). Potasyum-sitrat üriner sitrat atılımını artırır ve kalsiyum atılımını azaltır. Bu nedenle ideal tedavi yöntemidir (23,28).

### 4) Hipomagnezüri

Diyetle alınan magnezyumun yetersiz olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipomagnezüri, kalsiyum-oksalat kristalizasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü idrardaki magnezyum oksalat ile çözünürlüğü yüksek kompleksler oluşturarak kalsiyum-oksalat kristalizasyonunu önler (5).

#### B) Ürik Asid Taşları

Ürik asid taşları çocuklardaki tüm böbrek taşlarının %4'ünü oluşturur. Ürik asid taşları konje-nital metabolik bozukluklara veya lenfoproliferatif hastalıklara bağlı olarak artmış ürik asid üretimi sonucu oluşur. Ya da diyetle aşırı pürin alımı, ürikozürik ilaç kullanımı ve buna benzer nedenlerle oluşan hiperürikozüri sonucu meydana gelir (21,23).

HGPRT (hipoksantin-guanin-fosforibozil transferaz) enzim eksikliği sonucu oluşan Lesch Nyhan Sendromunda hiperürisemi, hiperürikozüri ve ürik asid taşları görülür. Hastalar 2 veya 3. dekatta, böbrek yetmezliği veya enfeksiyonlar nedeni ile kaybedilir (4). Tip-1 Glikojen depo hastalığı, Glikoz-6-fosfataz enzim eksikliği ile oluşur. Hiperürikozüri ve ürik asid taşları ile beraber seyredir (20).

Fosforibozil-pirofosfat-sentetaz enzimi, hepatik pürin nükleotid biyosentezinde görevlidir. Aktivitesinde artışa neden olan konjenital bozukluk sonucu endojen pürin miktarı artar. Pürin metabolizması sonucu hiperürisemi ve ürik asid

taşları meydana gelir (13).

2,8-dihidroksi adeninüri, konjenital otozomal resesif geçişli pürin metabolizması bozukluğudur. Adenin-fosforibozil-transferaz eksikliği sonucu adenin, ksantin-oksidad enzimi ile oksidasyona uğrar ve 8-hidroksiadenin ve 2,8-dihidroksi-adenin'e dönüşür. İdrarda 2,8-dihidroksi-adeninin çözünürlüğü oldukça düşüktür. Sonuçta böbrek taşları oluşur. Adenin-fosforibozil transferaz geni 16q24 kromozomunda yer almaktadır (4,5,13).

### Hiperürikozüri

Pürinden zengin, yüksek miktarda protein içeren yiyeceklerin tüketiminde, kistik fibrozisde yüksek doz pankreatik enzim replasman tedavisine bağlı olarak, ürik asidin defektif tubuler geri emilimi sonucu, kronik dehidratasyon, asidoz ve gastrointestinal hastalıklarda hiperürikozüri görülür. Ayrıca sülfipirazon, yüksek doz aspirin, askorbik asid, fenilbutazon ve probenesid gibi ürikozürük ilaçlarda hiperürikozüriye neden olur (5). Hiperürikozürük hastalarda günde 30-40ml/kg sıvı tüketimi, diyetle pürin alımının kısıtlanması ve idrar pH'nın düzenlenmesi temel tedavi prensipleridir. İdrar alkalinizasyonu amacıyla, Potasyum sitrat günde 1-2mEq/kg 2-3 dozda kullanılabilir. Ayrıca allopürinol, ksantin-oksidadı inhibe ederek ürik asid üretimini azaltır (13,23).

### C) Sistin Taşları

Çocuklardaki tüm böbrek taşlarının %1-3'ünü sistin taşları oluşturur (20). Sistinüri otozomal resesif geçişli kalıtsal bir amino-asid transport bozukluğudur. İnsan sistin transport genindeki (SLC3A<sub>1</sub>) mutasyon tanımlanmıştır (13). Sistin, ornitin, lizin ve argininin renal tubuler ve intestinal transportunda defekt vardır. Homozigot sistinüride bu 4 aminoasidin üriner atılımı belirgin olarak artmıştır. Sistinürinin kalıtımındaki allelik mutasyon sonucu 3 tip sistinüri oluşmuştur. Bu kalıtsal bozukluğun tek belirtisi böbrek taşlarıdır. Sistin taşları genellikle büyüktür ve tüm renal pelvis içinde dallanma gösterir (Staghorn taşları). Multipl olabilir, kaliks dilatasyonuna yol açar ve radyoopaktır (20,23). Normalde çocuklarda idrarla günlük sistin atılımı 75mg/gr kreatinin değerinin altındadır. Bu değer üzerinde sistin atılımı

olduğunda spot idrarda bakılan sodyum-siyanid-nitroprussid testi pozitif bulunur. Bu test sistinüri için tarama testidir. Sistinüride idrarda hegzagonal sistin kristalleri görülür. Bu kristaller diagnostiktir ancak homozigot sistinürili hastaların sadece %19-26' sında saptanabilir. Tüm bu veriler kantitatif sistin atılımı ölçülerek doğrulanmalıdır. Çünkü sodyum-siyanid-nitroprussid testi jeneralize aminoasidüri ile seyreden Fanconi sendromu ve Wilson hastalığında da pozitifdir. Heterozigot sistinüride 24 saatlik idrarda sistin atılımı 75-400 mg/gr kreatinin şeklindedir. Homozigot sistinüride ise bu değer 400mg/gr kreatininin üzerindedir. Ayrıca taş analizi de tanı koydurucu bir yöntemdir (5,20,23). Bol sıvı alımı, diyet düzenlenmesi, pH ayarlanması ve sistin atılımının azaltılması bazal tedavi yöntemleridir. Hasta günde 40-50ml/kg sıvı almalıdır. Diyetle alınan protein miktarı azaltılmalı ve sistin atılımını arttıran sodyumun alımı kısıtlanmalıdır. İdrar pH'sı 7,5'in üzerine çıktığında sistin çözünürlüğü oldukça artar. Oldukça yoğun bir alkalinizasyon gerektirir. Bu nedenle potasyum sitrat günde 3-4mEq/kg dozunda kullanılmalıdır (20,23). İdrarla sistin atılımı D-penisilamin kullanılarak azaltılabilir. Böylece idrarda çözünürlüğü yüksek sistin-penisilamin-disülfid bileşikleri oluşur. Günde 20-50mg/kg dozunda kullanılan bu ilaç gastrointestinal rahatsızlıklar, tad alma kaybı, kemik iliği depresyonu, proteinüri, membranöz glomerülopati, optik nöritis, miyestania gravis gibi yan etkileri nedeni ile pediatrik yaş grubunda dikkatli kullanılmalıdır (4,21). Sistin taşları büyük olduklarından genellikle cerrahi tedavi tercih edilir. Sistin taşlarının extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) ile parçalanması güçtür. Ultrason eşliğinde perkütan litotripsi tercih edilen yöntemdir (5).

### D) Ksantin Taşları

Ksantinüri nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Pürin metabolizmasının son basamağındaki ksantini ürik aside dönüştüren ksantin-oksidad enziminin eksikliği sonucu hipoksantin ve ksantin idrarla atılımı artar. Serum ve idrarda ürik asid miktarı oldukça azalır.



Klasik ksantinürinin 2 tipi bulunur. Tip-1 ksantinüride izole ksanthin dehidrogenaz (XDH) enzim eksikliği söz konusu iken Tip-2'de molibden kofaktör genindeki bir defekt sonucu hem XDH hem de aldehid oksidaz (AOX) enzim aktivitesi etkilenmiştir (36). Klasik ksantinüri dışında tanımlanan bir diğer ksantinüri tipinde ise molibden kofaktörün konjenital yokluğu sonucu XDH, AOX ve sülfid oksidaz (SOX) enzim aktiviteleri bozulmuştur. Bu formda yenidoğan döneminde durdurulamayan konvülziyonlar, oküler lens dislokasyonu, spesifik nörolojik defisitler, mikrosefali gibi belirtiler gözlenir ve 1 yaşından önce hastalar kaybedilir (36,37). Ksantin ürik asidinden daha az çözünürlüğe sahiptir. Ksantinürik hastaların yaklaşık %40'ında ürolitiazis meydana gelir. Ksantin taşları radyolüsenttir. Ksantinürinin oldukça sık karşılaşılan bir nedeni allopürinol tedavisidir. Allopürinol bir ksantin-oksidad inhibitörüdür. Ürik asidin aşırı üretimi ile ilişkili hastalıklarda allopürinol kullanımı sonucu ksantin taşları oluşur. Ksantinürik hastalarda taş oluşumunu önlemek için diyetle alınan pürin miktarı azaltılır ve bol sıvı alımı sağlanır. İdrar pH'ındaki değişiklikler ksantin çözünürlüğünü çok az değiştirdiğinden bu yönde bir tedaviden yarar sağlanmaz (4,5,23).

#### **E) Orotik Asid Taşları**

Herediter orotik asidüri pirimidin metabolizmasının nadir rastlanan genetik bir bozukluğudur. Orotik asidin üridin-5'-fosfat'a dönüşümünde görevli orotat-fosforibozil-transferaz (OPRT) ve orotidin-5'-fosfat-dekarboksilaz (ODC) isimli iki enzimin eksikliği sonucu idrarla orotik asid atılımı artar. Atılan orotik asid kristalleşerek orotik asid taşı oluşturur. Tedavide üridin kullanılır (5,23).

#### **F) Nefrokalsinozis**

Nefrokalsinozis, böbreğin kalsiyum içeriğinin artması şeklinde tanımlanabilir. Radyolojik olarak böbrekte multipl küçük opasiteler saptanır. Genellikle bilateraldir. Altta yatan metabolik bozukluk özellikle medullayı ve kortiko-medüller bileşkeyi etkilemiştir. Özellikle komplet dRTA'da kortikal nefrokalsinozis oldukça spesifiktir (13).

### **Sekonder Nedenlerle Oluşan Böbrek Taşları**

Enfeksiyon taşı olan çocukların %75'i tanı aldıklarında 5 yaşın altındadırlar. Pik insidans 2 yaş civarında oluşur. Bu çocukların %80'i erkektir ve %93'ü tanı anında idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. Çoğu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü verir ve genellikle bu enfeksiyon atakları antibiyotiklere rezistans gösterir (13). Enfeksiyon taşlarından genellikle üreaz üreten bakteriler sorumludur. Bakteriyel üreaz, üreden amonyak oluşumuna yol açar. Amonyak nedeniyle oluşan süpersatüre ve alkali ortamda magnezyum-amonyum-fosfat taşları (Strüvit taşları) oluşur. Proteus yanısıra, providensia, klebsiella pnömonia, psödomonas aeroginoza, serratia, enterobakter ve stafilokoklarda üreaz üretir. Enfeksiyon taşlarında etken üreaz oluşturmeyen bir bakteri olan E.coli' de olabilir (5,13,38). Enfeksiyon taşları kesinlikle cerrahi olarak çıkartılmalıdır. Aksi taktirde pyelonefrit ve böbrek parankim hasarı meydana gelebilir. Cerrahi sonrası, saptanan etkene yönelik spesifik antibakteriyel tedavi uygulanır. Tüm enfeksiyon taşlarında da enfeksiyona hakim olunduktan sonra metabolik araştırmalar yapılmalıdır (23). Sekonder böbrek taşlarının diğer nedenleri, konjenital üriner anatomik anomaliler ve obstrüktif üropatilerdir. Bu gibi durumlarda üriner staz sonucu hem organik matriks oluşumu ve kristalizasyon artar, hem de enfeksiyon taşları için zemin oluşur. (23).

#### **Cerrahi Tedavi Yöntemleri**

Ürolitiazde eğer taş semptom veriyorsa, obstrüksiyon yaratıyorsa veya enfeksiyona neden oluyorsa cerrahi tedavi uygulanır. Açık cerrahi tekniklerin yanısıra daha az invaziv olan ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy), perkütan litotripsi, üreteroskopi gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Açık cerrahi insidansı dünya çapında %2-4'dür. Bu yöntem genellikle diğer tekniklerle yok edilemeyecek kadar büyük veya multipl taşlarda uygulanır (13,23).

**KAYNAKLAR**

1. Langman CB, Moore ES. Pediatric urolithiasis. In: Edelman CM Jr. ed. Pediatric Kidney Disease. USA: Little Brown and Company, 1992: 2005-13.
2. Balaji KC, Menon M. Mechanism of stone formation. Urol Clin North Am 1997; 24: 1-11.
3. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 1988; 260: 977-81.
4. Jenkins AD. Calculus formation. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW, eds. Adult and Pediatric Urology. St. Louis: Mosby Year Book, 1991: 403-443.
5. Thomas SE, Stapleton FB. Urolithiasis in Children. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. Pediatric Urology Practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 607-19.
6. Remzi D, Çakmak F, Erkan İ. Türk ilkököl çocuklarında üriner sistem taş hastalığı üzerine bir çalışma. Türk Üroloji Dergisi 1984; 10:7.
7. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc 1993; 68(3): 241-8.
8. Hulton SA. Evaluation of urinary tract calculi in children. Arch Dis Child 2001; 84: 320-3.
9. Walther PC, Lamm D, Kaplan GW. Pediatric urolithiasis: A ten-year review. Pediatrics 1980; 65: 1068-72.
10. Diamond DA. Clinical patterns of paediatric urolithiasis. Br J Urol 1991; 68: 195-8.
11. Ghazali S, Barrat TM, Williams DI. Childhood urolithiasis in Britain. Arch Dis Child 1973; 48: 291-5.
12. Öner A, Demircin G, İpekçiöğlü H, Bülbül M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. Eur Urol 1997; 31(4): 453-8.
13. Barratt TM, Duff PG. Nephrocalcinosis and urolithiasis. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric Nephrology. Pennsylvania USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 933-45.
14. Özokutan BH, Küçükaydın M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. Pediatr Surg Int 2000; 16(1-2): 60-3.
15. Ece A, Özdemir E, Gurkan F, Dokucu AI, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. Int J Urol 2000; 7(9): 330-4.
16. Sarkissian A, Babloyan A, Arikyants N, Hess A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991-to 1999. Pediatr Nephrol 2001; 16: 728-32.
17. Perrone CH, Stapleton FB, Toporovski J, Schor N. Hematuria due to hyperuricosuria in children: 36-month follow-up. Clin Nephrol 1997; 48(5): 288-91.
18. Praga M, Alegre R, Hernandez E, Morales E, Dominguez-Gil B, Carreno A, Andres A. Familial microscopic hematuria caused by hypercalciuria and hyperuricosuria. Am J Kidney Dis 2000; 35(1): 141-5.
19. Stapleton FB, Roy S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. N Engl J Med 1984; 310(21): 1345-8.
20. Lemann J.Jr, Worcester EM. Nephrolithiasis. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. Textbook of Nephrology. Baltimore USA: Williams and Wilkins, 1989: 920-41.
21. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ, Gruskin AB. Renal stones and hypercalciuria. Adv Pediatr 1993; 40: 353-81.
22. De Santo NG, Di Lorico B, Capasso G et al. Population based data on urinary excretion of calcium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile. Pediatr Nephrol 1992; 6: 149-57.
23. Smith LH, Segura JW. Urolithiasis. In: Kelalis P, King L, Belman B, eds. Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 1992: 1327-52.
24. Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G, Roy S. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. Pediatrics 1982; 69(5): 594-7.
25. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4- to 11-year outcome. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1011-5.
26. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. Semin Nephrol 1996; 16(5): 389-97.
27. Hari P, Bagga A, Vasudev V, Singh M, Srivastava RN. Aetiology of nephrolithiasis in north Indian children. Pediatr Nephrol 1995; 9(4): 474-5.
28. Preminger GM, Pak CYC. Nephrolithiasis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. The Principles and Practice of Nephrology. St. Louis Missouri USA: Mosby Year Book; 1995: 1015-31.
29. Scheinman SJ, Cox JP, Lloyd SE et al. Isolated hypercalciuria with mutation in CLCN5: relevance to idiopathic hypercalciuria. Kidney Int 2000; 57(1): 232-9.
30. Devuyt O, Christie PT, Courtoy PJ, Beauwens R, Thakker RV. Intra-renal and subcellular distribution of the human chloride channel, CLC-5, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. Hum Mol Genet 1999; 8(2): 247-57.
31. Nakazato H, Yoshimuta J, Karashima S et al. Chloride channel CLCN5 mutations in Japanese children with familial idiopathic low molecular weight proteinuria. Kidney Int 1999; 55(1): 63-70.
32. Langlois V, Bernard C, Scheinman SJ et al. Clinical features of X-linked nephrolithiasis in childhood. Pediatr Nephrol 1998; 12(8): 625-9.
33. Hoopes RR Jr, Hueber PA, Reid RJ Jr et al. CLCN5 chloride-channel mutations in six new North American families with X-linked nephrolithiasis. Kidney Int 1998; 54(3): 698-705.
34. Lloyd SE, Gunther W, Pearce SH et al. Characterisation of renal chloride channel, CLCN5, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (kidney stones) disorders. Hum Mol Genet 1997; 6(8): 1233-9.
35. Oudet C, Martin-Coignard D, Pannetier S et al. A second family with XLRH displays the mutation S244L in the CLCN5 gene. Hum Genet 1997; 99(6): 781-4.
36. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. Pediatr Nephrol 1993; 7: 105-18.
37. Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary Xanthinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly AL, Valle D eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Philadelphia: The Mc Grav-Hill Companies, Inc.1997: 1085.
38. Stapleton FB. Metabolic Stone Evaluation. In: Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, Clayman RV, Jordan GH, Kavoussi LR, Lingeman JE, Preminger GM, Segura JW, eds. Smith's Textbook of Endourology. St. Louis: Quality Medical Publishing Inc, 1996: 1441-52.

**Geliş Tarihi:** 16.07.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Ranâ URAL

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırması Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Asistanı  
ranaural@ttnet.net.tr