

## Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığı: Tanı ve Tedavi

<sup>1</sup>Nuran Çetin, <sup>1</sup>Nadide Melike Sav, <sup>1</sup>Bilal Yıldız

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Eskişehir  
\*email: nurancetin17@hotmail.com

**ÖZET:** Üriner sistem taş hastalığı son yıllarda prevalansı artış gösteren önemli bir hastalıktır. Çocuklarda yüksek tekrarlanma oranı nedeni ile son dönem böbrek hastalığına sebep olduğundan önemli bir morbidite nedenidir. Üriner sistem taş hastalığı Türk çocuklarında kronik böbrek hastalığının altında yatan sebeplerin %8'ini oluşturmaktadır. Metabolik ve genitoüriner sisteme ait anormallikler çocuklarda üriner sistem taşlarının oluşmasına yatkınlık yaratabilir. Metabolik bir risk faktörü saptama oranı, çocuklarda üriner sistem taşı olan yetişkinlerden daha yüksektir. Diyet, çevresel faktörler ve idrar yolu enfeksiyonları üriner sistem taşlarının oluşmasında rol oynayabilir. Tekrarlanma özelliği nedeni ile metabolik faktörlerin taşı olan bütün çocuklarda araştırılması gereklidir. Erken tedavi ve risk faktörlerinin saptanması morbiditeyi azaltmada oldukça önemlidir. Böbrek taşı olan çocuklarda üriner sistem taş hastalığının tedavi amacı, böbrek fonksiyonlarını korumak için taşın ortadan kaldırılmasını, nükslerin engellenmesini ve metabolik problemlerin düzeltilmesini kapsamaktadır. Uygun tedavi taşın boyutuna, yerleşimine ve tipine, anatomik anormalliklerin varlığına göre seçilir. Medikal tedavi, yeni taşların oluşumunu ve mevcut taşların büyümesini önleyerek morbiditeyi azaltmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Üriner sistem taşı, çocukluk çağı, tanı, tedavi.

**ABSTRACT:** Urinary system stone disease is a disease that there is a increase in the prevalence of the disease in recent years. This disease is an important cause of morbidity because it causes end stage renal disease due to high recurrence rate. Urinary system stone disease is the cause of 8% of the underlying etiological factors for development of chronic kidney disease in Turkish children. Metabolic and genitourinary anomalies can predispose to develop urinary system stones in children. The detection rate of metabolic risk factor is higher in children than adults with urinary system stone. Diet, environmental factors and urinary tract infections may play a role in the formation of urinary system stones. Because of its recurrent nature, the metabolic abnormalities should be investigated in all of the children with urinary system stone. Early treatment and determination of the risk factors are very important to reduce morbidity. The aim of treatment of pediatric urinary system stone disease includes eliminating the stone and preventing recurrence and the correction of metabolic problems for protection kidney functions. The appropriate treatment depends on the size, location and type of stone; the presence of anatomical abnormalities. Medical therapy reduces morbidity by preventing the growth of stone and the formation of new stones.

**KEY WORDS:** Urinary system stone, childhood, diagnosis, treatment.

### 1. Giriş

Üriner sistem taşları son 20 yılda dünyada prevalansı artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur (1). Çocuklarda son 25 yılda yıllık insidansı %6'dan %10'a artış göstermiştir (2). Tekrarlayan üriner sistem taşları, çocuklarda

önemli bir morbidite nedenidir. Kronik böbrek hastalığı olan Türk çocuklarının %8'inde üriner sistem taşlarının etken olduğu saptanmıştır (3). Bu nedenle etiyojinin belirlenmesi, başarılı bir tedavi planı

yapılmasında ve tekrarın önlenmesinde en önemli husustur (4).

### **Epidemioloji**

Üriner sistem taşları genellikle sıcak iklimlerde, 20 ile 60 yaş arasındaki yetişkinlerde daha sık görülmektedir. İnsidansı yaşla artar ve 5-10 yıl içinde %50'si, 20 yıl içinde %75'i tekrarlamaktadır (5). Çocukluk çağındagörülen üriner sistem taşları, etiyojoloji, ortaya çıkış şekli ve insidans açısından yetişkinlerden farklıdır. Çocuklarda insidansı net olmamakla birlikte bir çalışmada çocuk acil servisine başvuran 18 yaş ve altındaki hastalarda 100000'de 18.5 olarak saptanmıştır (6, 7). Prevelansı coğrafik bölgeye, genetik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Türkiye'de okul çocuklarında insidansı % 0.8 olarak saptanmıştır (8). Ortalama görülme yaşı kızlarda 7 yıl, erkeklerde 5 yıl civarındadır. İlk dekatta erkeklerde, 10 yaş üzerinde ise kızlarda daha sıktır. Çocuklarda taşların % 90 kadarı böbrek ve üreter yerleşimlidir. Küçük çocuklarda böbrek yerleşimi daha sık iken, yaş arttıkça üreter yerleşimi daha fazla olmaktadır (11, 12).

### **Üriner sistem taşlarının patogenezi**

İdrar, kalsiyum, oksalat, fosfat ve ürik asit gibi çok sayıda tuz içermektedir. Taş oluşturan tuzlar ile aşırı doymuş hale gelen idrarda kolaylıkla böbrek taşları oluşabilmektedir (13). Bir solüsyon, bir madde için en yüksek konsantrasyonda bulunduğu doymuş olarak nitelendirilir. Solüsyona o madde eklendiğinde çökerek kristal oluşturur. Klinikte aşırı doymuluk tuzun idrarda artmış atılımına ya da sıvı alımında azalma veya böbrek dışı sıvı kayıpları nedeni ile idrar miktarında azalma nedeni ile oluşmaktadır. Ayrıca asidik idrar pH'sı ürik asit tuzlarının, alkali pH ise enfeksiyona bağlı taşların oluşmasını kolaylaştırmaktadır (13). Kristallerin üriner sistem epiteline tutunma mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kalsiyum oksalat kristallerinin kalsiyum fosfat içeren Randall plakları üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Bu plaklar kalsiyum oksalat birikimi için bir çekirdek görevini görür. Son yıllarda daha çok kristal adezyonunu kolaylaştıran ya da önleyen hücre yüzey moleküllerinin üzerinde durulmaktadır. Taş

nedeni ile oluşan epitelyal zedelenme ve tamir mekanizmalarından sonra kristal adezyonunu kolaylaştıran yüzey moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır. Böylece daha sonra tekrar taş oluşmasına olanak sağlayan bir çekirdek meydana gelmektedir. Bu nedenle kristal oluşmasındaki risk faktörlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi taş gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir (15).

### **Risk faktörleri**

Çocuk ve yetişkinlerde üriner sistem taşlarının % 75'i kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşlarından oluşmaktadır (4, 16). İdrarın bileşimi ve böbreğin anatomisi taşların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. İdrar, kristalizasyonu kolaylaştıran ya da engelleyen maddelerin (sitrat, magnezyum, fitat ve pirofosfat iyonlar) miktarına göre kristalizasyon özelliği olan bileşiklerden (Ca, Ox, P ve ürik asit gibi) oluşmaktadır (17, 18). İdrarın litojenik aktivitesi taş oluşumuna yatkınlığa neden olan faktörlerin yoğunluğu ile ilişkilidir. İdrarda bir maddenin atılan miktarı çevresel faktörlerin yanı sıra o maddenin taşınma, metabolizma ve atılımını düzenleyen genetik faktörlere de bağlıdır. Diyetteki değişik faktörler kalsiyum oksalat ve fosfat taşlarının oluşumunu kolaylaştırabilir ya da önleyebilir (19). Bu nedenle sağlıklı çocuklarda ilerleyen zamanlarda taşa neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması, erken dönemde diyet değişiklikleri ve sıvı alımının düzenlenmesi riskin azaltılmasında etkili olabilir (20). Düşük sıvı alımı, taş oluşturan bileşiklerin kristalizasyonuna neden olan yoğun bir idrara sebep olmaktadır. Ayrıca düşük idrar akımı üriner sistem epitelinde kristal birikimini arttırmaktadır (15). Bir çalışmada üriner sistem taşı olan çocukların %75'inde idrar volümünün <1 ml/kg/saat olduğu, idrar akımı >1.4 ml/kg/saat olduğu takdirde kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit taşlarına karşı koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır (21). İdrar pH değerindeki değişiklikler taş gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle taş olan hastalarda mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Yüksek idrar pH değeri idrarda kalsiyum fosfat doymunluğunun artması nedeni ile kalsiyum fosfat ve strüvit taşlarının oluşmasına yatkınlık yaratmaktadır. Düşük idrar pH değeri ise ürik asit çözünürlüğünü azaltarak ürik asit taşlarının oluşmasını kolaylaştırır. İshali olan hastalarda

gastrointestinal sistemden aşırı miktarda alkali kayıplarına bağlı olarak düşük idrar pH değeri gelişebilir. Bu nedenle kronik ishali olan hastalar taş oluşmasına yatkındır (22).

#### **Anatomik ve fonksiyonel üriner anomali**

Obstrüktif üropati (UP darlık, UV darlık), VUR, nöropatik mesane gibi idrar stazına neden olan durumlar taş oluşumunu arttırır. Ayrıca idrar akım hızının yavaşlaması, üriner sistemde duraklaması ve rezidü idrar varlığı taş oluşumunu kolaylaştırır (23).

#### **Metabolik risk faktörleri**

##### *Hiperkalsiüri*

Hiperkalsiüri diyet özelliklerinden etkelenen en temel litojenik risk faktörlerinden biridir. (24). İdrar kalsiyum atılımı diyetle kalsiyum, hayvansal protein, glukoz alımı ile artmakta potasyum ve sitrat alımı ile azalmaktadır (25). İdiopatik hiperkalsiüri (1) barsaktan kalsiyum emiliminin artışı (tip 1 absorbtif hiperkalsiüri) veya aşırı miktarda 1,25-(OH)2D3 aracılı kalsiyum emilimi (tip II absorbtif hiperkalsiüri); (2) kalsiyumun (renal hiperkalsiüri) ya da fosforun böbrekten azalmış emilimi (tip III absorbtif hiperkalsiüri); (3) kemik rezorpsiyonu (rezorptif hiperkalsiüri) nedeni ile oluşmaktadır (26). Hiperkalsiüri aynı zamanda primer hiperparatiroidiye, vitamin D reseptör inaktivasyonuna veya fibroblast growth factor 23'ü aktive eden polimorfizme bağlı gelişebilmektedir (27). Tablo 1'de hiperkalsiürinin nedenleri görülmektedir (28).

##### *Hipositratüri*

Hipositratüri, üriner sistem taşına neden olan en sık metabolik bozukluklardan biridir (29). Sitrat, kalsiyumla birlikte idrarda kalsiyum doyumunu azaltan, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat çökmesini önleyen çözünebilir bileşikler yaratır. Ek olarak kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini, bir araya gelmesini ve kristalin yüzeyini kaplayarak böbrek epiteline tutunmasını engellemektedir. Ayrıca Tamm-Horsfall proteininin kalsiyum oksalat kristallerinin toplanması üzerine olan önleyici etkilerini arttırır. Ayrıca taş matriksinin en önemli içeriği olan osteopontinin idrar ekspresyonunu azaltabilmektedir (30). Genelde idiyopatik

olmakla birlikte distal renal tubular asidoz, hipopotasemi, hayvansal proteinden zengin beslenme ve bazı ilaçların kullanımına (asetazolamid, topiramet, angiotensin konverting enzim inhibitörleri, tiazid) bağlı olarak da gelişebilmektedir. Primer ya da sekonder hipositratüri ve asidifikasyon bozukluklarının tedavisinde potasyum sitrat kullanılmaktadır (31).

##### *Hiperürikozüri*

Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür. İnsanlarda serum ürik asit düzeyinin yükselmesi sinovyal sıvıda monosodyum urat monohidrat kristallerinin oluşması ile sonuçlanabilen patofizyolojik bir durumdur. Ürik asit taşı olan hastalarda en sık görülen metabolik anormallikler düşük idrar pH değeri, hiperürikozüri ve düşük idrar akımıdır. Bunun yanı sıra ürik asit çekirdek görevi yaparak kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasını kolaylaştırabilir (32). Hiperürikozüri diyetle aşırı alım, endojen aşırı üretim (enzim defektleri), myeloproliferatif bozukluklar, tümör lizis sendromu, gut veya ilaç kullanımına bağlı gelişebilir (33).

##### *Enterik Hiperoksalüri*

Hiperoksalüri metabolik değerlendirme yapılan çocuklarda %1-20 oranında böbrek taşlarının nedenini oluşturmaktadır (34). Primer olduğu gibi ikincil ya da idiyopatik olabilir. Enterik hiperoksalüri daha çok malabsorbsiyonun eşlik ettiği kısa barsak sendromlu hastalarda görülmektedir. Barsak lümeninde azalmış kalsiyum miktarı (emilmeyen yağ asitleri nedeniyle kalsiyumun bağlanması sonucunda) ve oksalata karşı artmış barsak geçirgenliği hastalarda hiperoksalüri gelişmesine neden olmaktadır (15). Ayrıca diyetle fazla miktarda oksalat alınması, barsaktan artmış emilim ya da barsak florasında bulunan ve oksalat yıkan flora ile ilgili anormallikler de hiperoksalüriye neden olabilir (35).

##### **Üriner sistem taşlarının genetik nedenleri**

Üriner sistem taşları bazı doğuştan metabolik hastalıkların (primer hiperoksalüri, sistinüri, glilojen depo hastalığı vb) seyrinde de görülebilmektedir. İdrarın doyumluğu biyokimyasal bozukluğun kendisine bağlı (oksalat, sistin) ya da hastalığa ikincil (ürat,

sitrat) gelişebilmektedir (36). Taşların kalıtsal bir hastalığa bağlı olduğunu destekleyen klinik özellikler ve mekanizması tablo 2 ve tablo 3'te görülmektedir (37).

#### *Adenin fosforibozil transferaz (APRT) eksikliği ve 2,8-Dihidroksiadeninüri*

APRT eksikliği otozomal resesif geçişli olup aşırı miktarda dihidroksiadenin (DHA) oluşmasına yol açan ve üriner sistemde taş oluşumuna sebep olan, tedavi edilmeyen hastaların önemli bir kısmında son dönem böbrek hastalığı bir hastalığı gelişen bir hastalıktır. Hastalarda radyolüsen taşların yanısıra tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hematüri, kırmızı-kahverengi lekelenmeler görülebilmektedir APRT eksikliği kolik ağrısı olan, böbrek taşı veya akut böbrek hasarı bulunan ve bebek bezinde kırmızı-kahverengi lekelenmeler tanımlanan hastalarda mutlaka akla getirilmelidir. Tedavide allopurinol oldukça etkili olup genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir (38).

#### *Sistinüri*

Sistinüri, kalıtsal taşların en sık nedenidir. Glomerullardan filtre edilen sistinin proksimal tubulde geri emiliminde oluşan kusur nedeni ile meydana gelmektedir. Normal koşullarda filtre edilen sistinin % 100'ü geri emilir. Böylece normal idrar sistin atılımı 0-100 µmol sistin/gram kreatinindir. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalık sistinin tubuler geri emiliminden sorumlu proteinleri kodlayan 2 gende (SLC7A9, SLC3A1) oluşan mutasyon nedeni ile oluşmaktadır (38). Etkilenmiş hastalarda idrarda atılan sistin miktarına göre 3 alt tipe ayrılmaktadır. Tip 1 sistinüri olan hastaların ailelerinde normal sistin atılımı saptanırken, tip 2 ve 3 sistinüri olan çocukların heterozigot ailelerinde idrarda atılan sistin miktarının yüksek olduğu görülür. Tip 1'de SLC3A1 geninde, tip 2 ve 3'te ise SLC7A9 geninde mutasyon saptanır. Mutasyon olan gene göre yapılan sınıflandırmada ise SLC3A1 geninde mutasyon olanlar tip A, SLC7A9 geninde mutasyon olanlar tip B olarak adlandırılır (39). İdrar incelemesinde heksagonal kristallerin görülmesi patognomoniktir. Tedavide kristalizasyonu önlemek amacı ile idrar sistin düzeyini azaltmak esastır. Ayrıca idrar sistin konsantrasyonunu 250 mg/L'nin altında tutacak şekilde hastaların ağızdan sıvı

alışmaları arttırılmalıdır. İdrar pH değerinin 7.5'in üzerinde tutulması idrarın sistin doyumunu azalttığından potasyum sitrat ile alkali tedavisi uygulanmalıdır. Tiopronin hem sistinin disülfid köprülerini yıktığı hem de sistinle çözünebilir kompleksler oluşturduğu için tedavide kullanılmaktadır (38).

#### *Dent hastalığı*

*Düşük* molekül ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve/veya böbrek taşları ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren bir hastalıktır. Genellikle çocukluk ya da erken yetişkin döneminde tanı alır ve 3. ile 5. dekadlar arasında kronik böbrek hastalığına ilerleme gösterir. Dent hastalığı X kromozomu üzerinde yer alan CLCN5 geninde oluşan mutasyonlar nedeni ile oluşmaktadır (38). CLC-5, proksimal tubul hücrelerinde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminden sorumlu olan endositoz işlevinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda CLC-5'in endozomlara H<sup>+</sup> pompalayan H<sup>+</sup>-ATPaz için destekleyici bir rolü olduğu belirtilmektedir. Böylece endozomlara pasif Cl<sup>-</sup> geçişi sağlanarak endozomal asidifikasyonun devamı sağlanır (40). Dent 2, son zamanlarda OCRL 1 mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı saptanan bir hastalıktır. OCRL 1 endozomların membran trafiğinde önemli bir rol oynayan inozitol polifosfat-5- fosfatı kodlayan bir gen olup mutasyonu nedeni ile oluşan Dent 2 hastalığı, Lowe sendromunda görülen mental retardasyon, konjenital katarakt gibi ekstrarenal bulguları içermemekle birlikte hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek taşı sık görülmektedir (41). Dent hastalığının spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi daha çok hiperkalsiüriyi azaltmak ve taşın oluşmasını önlemeye yöneliktir. Hastaların %30-80'i 3. ve 5. dekadlar arasında son dönem böbrek yetmezliği tanısı alır (42).

#### *Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile birlikte ailesel hipomagnezemi*

İdrarda magnezyum kaybı, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ile seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Kalın çıkan henle kulbu ile distal tubulde paraselüler katyon geçirgenliğini düzenleyen Claudin-16 and claudin-19

proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon varlığı idrarla magnezyum kaybı, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek taşı oluşumuna yol açmaktadır. Hastalığın başlangıç bulguları sıklıkla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, poliüri, polidipsi ve belirgin hipomagnezemidir. Hastaların hepsinde hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis görülür. Ek olarak karın ağrısı, konvülsiyonlar, kas seyirmeleri, büyüme geriliği, inkomplet distal renal tubuler asidoz ve hipositratüri saptanabilir (43). Etkin bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte hastalara magnezyum desteği ve idrar kalsiyum atılımını azaltmak amacı ile tiazid diüretikleri verilir (38).

#### *Primer hiperokzalüri*

Çeşitli hayvansal ve bitkisel kaynaklardan alınan ve oksalik asidin iyonik formu olan okzalit temel olarak böbreklerden atılmaktadır. Primer hiperokzalüri artmış endojen okzalit üretimi ve idrar okzalit miktarı ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların %80'inde görülen primer hiperokzalüri tip 1, hastalığın en şiddetli formu olup alanin glioksilat aminotransferaz enziminde bulunan defekte bağlı gelişir. Primer hiperokzalüri tip 2 glioksilat/hidroksipirüvat redüktaz enziminde, primer hiperokzalüri tip 3 ise mitokondriyal 4-hidroksi 2-oksoglutarat aldolaz enziminde bulunan defekt nedeni ile oluşur. Kalsiyum okzalit miktarı böbreğin atılım kapasitesini aştığında çeşitli organlarda birikerek sistemik okzalozise neden olmaktadır. Hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, nefrokalsinozis, son dönem böbrek hastalığı görülür. Primer hiperokzalürinin kesin tanısı için genetik analiz yapılması gereklidir. Genetik analiz yapılamadığı durumlarda karaciğer biopsisi ile tanı konulabilir. Primer ve sekonder hiperokzalürinin ayrımının yapılması tedavideki farklılıklar nedeni ile oldukça önemlidir. Hastaların tedavisinde hidrasyon ve kalsiyum okzalit kristalizasyonunu önleyici tedavi uygulanmaktadır. Ayrıca piridoksinin primer hiperokzalüri tip 1 tanısı olan hastaların %30'unda yarar sağlayabilir. Tip 1 ve 2 olan hastalarda sırası ile karaciğer/böbrek ve karaciğer nakli tedavi sağlar (44).

#### *Renal Tubuler Asidoz*

Distal renal tubuler asidoz (DRTA) primer renal tubuler asidozların en yaygın görülen formudur (45). Hastalığın patogenezinin toplayıcı tubüllerde bulunan ve tubül lümenine proton sekresyonundan sorumlu hücrelerin fonksiyon bozukluğu sorumludur. Hastalarda alkali idrar, hipopotasemi kronik asidoz gelişir. Hipositratüri ile birlikte hiperkalsiüri DRTA'nın en sık görülen bulgularındandır. Hiperkalsiürinin mekanizması açık olmamakla birlikte metabolik asidoz nedeni ile kemikten kalsiyum salınımının artmasına ya da asidoz nedeni ile böbrekte kalsiyum taşınmasından sorumlu proteinlerin etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (46).

#### *Klinik*

Üriner sistem taşı olan çocuklar karın ağrısı, makroskobik ya da mikroskobik hematüri atakları, idrar yolu enfeksiyonu ile başvurabilecekleri gibi herhangi bir nedenle yapılan radyolojik incelemede tesadüfen taş saptanabilir (28). Küçük taşlar farkedilmeden idrardan atılabilir ya da idrar sedimentinde kum benzeri bir görüntü oluşturabilir. Büyük taşlar ise idrar akımında tıkanıklığa neden olarak ağrıya neden olabilir (47). Böğür ağrısı yetişkinlerde sık görülürken, büyük çocuklarda ve adölesanlarda daha sık olmak üzere çocukların yaklaşık %50'sinde karın veya böğür ağrısı ya da pelvik ağrı şeklinde olabilir. Yapılan bir çalışmada böğür veya karın ağrısının, hematürinin temel başlangıç bulgusu olduğu ancak 5 yaş altındaki çocukların sadece %56'sında görüldüğü belirlenmiştir (48). İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) özellikle küçük çocuklarda üriner sistem taşlarının başlangıç bulgusu olabilir. Hiperkalsiürinin, hastalarda bulunan mikrokristallerin epitele hasar vermesi ve bakteri yerleşmesi için uygun ortam oluşturması nedeni ile İYE'na zemin hazırladığı düşünülmektedir (49). İYE görülen ve taş saptanan çocukların %75'inden fazlasında taş bileşiminin kalsiyum fosfat ya da kalsiyum oksalat olduğu belirlenmiştir (50). Yapılan bir çalışmada taşı olan çocuklarda İYE en sık bulgu olarak saptanmıştır (51). Tablo 4'te üriner sistem taşı saptanan çocuklardaki klinik özellikler görülmektedir (48).

### **Tanı**

Üriner sistem taşı olan çocuklarda taşa bağlı obstrüksiyon, cerrahi girişimler ve enfeksiyonlar nedeni ile böbrek hasarı gelişebileceğinden morbiditeyi azaltmak amacı ile erken tanı oldukça önemlidir (48). Hastalar böğür ağrısı, kusma, ateş ya da idrar şikayetleri ile başvurabilecekleri gibi tamamen asemptomatik olabilirler. Bu nedenle taşı olan hastaların ilk değerlendirmesinde ayrıntılı bir öykü alınarak fizik muayene yapılması oldukça önemlidir (52). Ayrıca yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmında aile öyküsü olduğu saptanmıştır (53, 54). Bu nedenle hastaların aile öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

### **İdrar analizi**

İdrar analizi, mikroskopik incelemede kristal, protein, kırmızı ve beyaz kan hücresi araştırmak amacı ile kullanılmaktadır. Hastalarda ani başlayan böğür ağrısı ile birlikte mikroskopik hematüri saptanması üriner sistem taşından kuşkulandırılmalıdır. Ancak idrarda kan yokluğu olan hastalarda da taş saptanabilmektedir. İdrar analiz sonuçları nonspesifik olup idrar yolu enfeksiyonlarında yanlış pozitiflikler olabilmektedir (13). İdrar kültüründe Proteus ile birlikte Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Stafilococcus, Streptococcus, Mikoplazma, Candida türleri saptandığında, üreaz aktivitesi nedeni ile üreyi parçaladıklarından taş olabileceği akla getirilmeli, aynı zamanda enfeksiyonun yeni taş oluşumuna zemin hazırlayabileceği unutulmamalıdır (55).

### **Metabolik Değerlendirme**

Kapsamlı bir metabolik değerlendirme yetişkinlerde daha çok taş tekrarladığında ya da risk faktörleri bulunduğu yapılırken, Avrupa Pediatrik Üroloji Topluluğu tarafından taş saptanan bütün çocuklara yapılması, hastalarda taş analizi, 24 saatlik idrar tetkikleri, serum elektrolit, kan üre azotu, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin ve parathormon ölçümlerinin planlanması önerilmektedir. Üriner sistem taşının altında metabolik bir risk faktörü saptanma oranı küçük çocuklarda daha yüksek olup bu oran %33-93 arasında değişmektedir (56, 57). Ayrıca metabolik bir neden saptanan

çocuklarda herhangi bir neden saptanmayan çocuklara göre taşın tekrarlama oranının 5 kata kadar fazla olduğu saptanmıştır (58). Çocuklarda idrar kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit değerleri ve idrar pH değeri yetişkinlerde olduğundan daha yüksektir. İdrarda atılan miktarlar ergenlik döneminde düşüş göstererek yetişkin düzeylerine iner. İdrar kalsiyum oksalat doyumluğu yetişkin ve çocuklarda benzerdir ancak kalsiyum fosfat doyumluğu daha yüksek, ürik asit doyumluğu ise daha düşüktür. Spot idrar incelemesi küçük çocuklarda kullanılsa da 24 saatlik ölçümler ile aynı doğrulukta olmayabilir (59, 60). Tablo 5'te idrar solüt miktarlarının yaşa göre normal değerleri belirtilmiştir (61, 62).

### **Radyolojik inceleme**

Radyolojik inceleme daha ileri bir girişim yapmak için gerekli olan bilgileri (taşın büyüklüğü, yerleşimi, böbrek ve toplayıcı sistemin durumu) elde etmeye yardımcı olur. Böbrek, ureter ve mesanenin radyografik incelemesi genellikle böğür ağrısı ile gelen hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek taşları kalsiyum içeriği temel alınarak iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 6). Taşların %75'i kalsiyum içerir ve radyografik incelemede saptanabilir. Ürik asit, amonyum urat, ksantin taşları radyolüsen olduğundan grafide görülmemektedir (13).

### **Ultrasonografi**

Ultrason (US) 5 mm'den daha büyük taşlar için emin bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen daha küçük taşlar için güvenilirliği azdır. Ayrıca US çocuklarda bazı anatomik özellikleri belirlemek ve radyasyondan sakınılmak istendiğinde seçilecek bir inceleme yöntemidir (61, 63). Taşa bağlı gelişen hidronefrozu veya taşın kendisini göstermede hızlı bir şekilde uygulanabilir. Taşlar US'de tipik olarak gölgelenme ile birlikte hiperekoik yapılar olarak görülürler (64).

### **İntravenöz Pyelografi (İVP)**

İVP toplayıcı sistemin anatomik anormalliklerini, obstrüksiyonun derecesini, taşın yerleşimini belirlemek için kullanılabilir. Ancak kontrast madde kullanımına bağlı

reaksiyonlar ve nefrotoksisite gelişme riski olduğundan kullanımı sınırlıdır (13).

#### *Kontrastsız bilgisayarlı tomografi*

Küçük taşlar ve üreter taşlarını görüntülemeye kontrastsız bilgisayarlı tomografi US'den daha duyarlı ve spesifiktir. Ancak önemli derecede radyasyon maruziyetine neden olduğu için kullanımı sınırlıdır (65, 66). Ürik asit ve ksantin taşları kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile kolayca belirlenebilir. Düşük dozlu tomografik inceleme (30mAs) vücut kitle indeksi <30 olan hastalarda >3 mm olan üreter taşlarını standart bilgisayarlı tomografi (180mAs) ile aynı derecede gösterebilmektedir (13).

#### *Tedavi*

Üriner sistem taşlarının tedavisindeki amaç, taşın ortadan kaldırılması, nükslerin engellenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması, idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesi, anatomik ve altta yatan metabolik problemlerinin düzeltilmesini kapsamaktadır (67). Enfeksiyon taşları saptanması durumunda idrar yolu enfeksiyonu tedavi edilmeli, uzun süreli antibiyotik profilaksisi başlanarak enfeksiyonların yinelenmesi önlenmeli, taş cerrahi olarak uygun yöntemle çıkarılmalı ve obstrüksiyon varsa düzeltilmelidir. Altta yatan metabolik faktöre veya taş tipi belirlenirse bunlara uygun farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Taş oluşumuna zemin hazırlayan anatomik anomaliler cerrahi olarak düzeltilmelidir (68, 69). Üriner sistem taşı olan çocukların yaklaşık yarısında kolik ağrı görülür. Kolik ağrısı olan çocukların ağrı kesiciler ile rahatlatılması, idrar çıkışının artırılması için sıvı tedavisinin ayarlanması gereklidir (70). Sıvı alımının artırılması, taş gelişiminin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Sıvı alımı kalsiyum, okzalit, ürik asit ve sistini içeren litojenik faktörlerin konsantrasyonunu etkili bir biçimde azaltmaktadır. Lande ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idrar miktarı 1 mL/kg'dan fazla olduğunda, idrarda kalsiyum okzalit, kalsiyum fosfat ve ürik asit doğunluğunun olmadığını ve böbrek taşlarının oluşmadığını bildirmişlerdir (71). Diyetle fazla alınan sodyum, idrarda artmış kalsiyum ve sodyum miktarına neden olarak böbrek taşı oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Alınan sodyum klorürün içeriğinde bulunan

klorürün, düşük dereceli metabolik asidoza yol açabileceği ve bu sayede kemik mineralizasyonunu bozarak taş oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Bunun aksine, diyetle fazla potasyum alınması idrar kalsiyum atılımını azaltarak taş oluşumunun önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların tuz alımının azaltılması önerilmektedir (72). Hayvansal proteinden zengin beslenme, idrarda atılan sitrat miktarını ve pH değerini azaltırken atılan kalsiyum, ürik asit, fosfat değerinde artmaya neden olarak böbrek taşı oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Mekanizması tam anlaşılacakla birlikte hayvansal proteinlerdeki yüksek pürin ve fosfor içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (72). Ayrıca hayvansal proteinlerde bulunan okzalit öncülleri (tirozine, triptofan, fenilalanin, hidroksiprolin) endojen okzalit üretiminin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle taş olan hastaların diyetinin düzenlenmesi gereklidir (73).

#### *Spesifik taş hastalıklarında tedavi*

a) İdiyopatik hiperkalsiüriinin tedavisinde; hastaların sodyum alımı kısıtlanmalı ve diyetlerindeki hayvansal protein miktarı azaltılmalı ve sıvı alımları artırılmalıdır. İdrar ile atılan kalsiyum miktarını azaltmak amacıyla tiazid tedavisinden yararlanılmaktadır. Tiazid verilen hastalarda, volüm azalmasına bağlı olarak proksimal tubulde kalsiyum geri emilimi artarak idrarla atılan kalsiyum miktarı azalır (74).

b) Ürik asit taşlarının tedavisinde; sıvı alımının artırılması ve idrarın alkalize edilmesi esastır. Ürik asidin aşırı miktarda üretimi söz konusu ise allopürinol tedavisi verilebilir (75).

c) Primer hiperokzalüri'de kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda karaciğer ve böbrek nakli yapılması en iyi tedavi şeklidir. Sekonder hiperokzalüri tedavisinde diyetle fazla alımı önlemek, oral kalsiyum alımının artırılması ve gastrointestinal bozuklukları düzeltmek esastır (76).

d) Sistin taşı olan hastalarda idrar pH değeri >7.5 üzerinde tutularak ve sıvı alımı artırılarak sistin kristalizasyonu azaltılmaya çalışılır. Artmış sıvı alımı ve idrar alkalizasyonuna dirençli hastalarda sistini

daha kolay çözünebilir bileşiklere dönüştüren D-penisilamin ve tiopronin kullanılmaktadır. Askorbik asit ve kaptopril tedavisinin de idrar sistin düzeyini azalttığı belirtilmekle birlikte bu konu hakkında tartışmalı sonuçlar mevcuttur (77).

### **Cerrahi tedavi**

Üriner sistemdeki taşlar böbreklerde, üreterde, idrar kesesinde yerleşmiş olabilir. böbrek taşları staghorn tipi (major ve minör kaliksleri dolduran çak sayıda taş) olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrılabilir. Staghorn tipi olmayan taşlar kaliksiyel veya pelvik veya üreteral yerleşimli olabilir. Böbrek taşlarının boyutu 5 mm'nin altında ise kendiliğinden düşebilir. Taş boyutu 5-7 mm arasında olan taşlarda bu şans %50 civarındadır. Ancak 7 mm üzerinde olan taşlar sıklıkla cerrahi girişim gerektirir (78). Yetişkinlerde olduğu gibi böbrek taşı olan çocuklarda da ESWL (Ekstra korporeal şok dalga litotripsi), üreterorenoskopi (URS), perkütan nefrolitotomi (PNL), laparoskopik veya açık cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. ESWL komplike olmayan  $\leq 15$  mm üst üriner sistem taşlarında tercih edilen bir yöntemdir (79, 80). Distalinde darlık olmadığı sürece (üreteropelvik veya üreterovezikal darlık gibi) böbrek taşı olan hastalara ESWL uygulanabilir. Ancak nonfonksiyone böbrek, kanama-pıhtılaşma bozukluğu ve ciddi enfeksiyon varlığında ESWL yapılmamalıdır. Bu nedenle böbrek taşı saptanan her çocukta konjenital anomalilerin mutlaka araştırılması gerekir (81). Yetişkinlere göre çocuklardaki başarı oranı, nispeten daha yumuşak taş bileşimi ve daha küçük taş volümü olması, küçük vücut yapısının şok dalgalarının iletimine daha çok olanak vermesi ve taş geçişinin artmış üreteral uyum nedeni ile daha kolay olması nedeni ile daha yüksektir (82, 83). Ancak taşın infundibuler uzunluğunun fazla olması, infundibulopelvik açının 45 dereceden fazla olması, taşın alt polde yerleşmesi ve kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşı gibi sert taşlar olması ESWL'nin başarı oranını azaltabilir (84). PNL, 1985 yılında çocuklarda denendikten sonra yüksek başarı oranları saptandığından, çocuklarda saptanan böbrek taşlarında uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerinden biri

olmuştur. Özellikle 10-20 mm arasında boyutu olan böbrek taşlarında ESWL'den daha etkili olduğu belirtilmektedir (85). Avrupa Üroloji Derneği, ESWL uygulamasını çocukluk çağı böbrek taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak gösterirken, büyük ve karışık taşların tedavisinde PNL'nin tercih edilebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, hastaların büyük bir kısmında tek başına uygulanırken, diğer tedavi yöntemlerine ek olarak da kullanılabilir (86). Çocuklarda PNL uygulamasının göreceli endikasyonları üst polde  $\geq 1.5$  cm, alt polde  $\geq 1$  cm üzerinde taş olması, taşın sert yapıda olması ve idrar akımını engelleyebilecek anatomik bozukluğun eşlik etmesidir (87, 88). PNL uygulamasının kısıtlamaları ise parankimal hasara bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, radyasyon maruziyetine, kanama ve ürosepsise neden neden olmasıdır (87). URS, üreter ve renal pelvisin tanı, tedavi gibi amaçlarla endoskopik olarak görüntülenmesi olarak tanımlanmaktadır (89). Küçük boyutta üreteroskopik cihazların kullanılması nedeni ile çocuklarda kolaylıkla uygulanabilmektedir. Özellikle alt kalikslarda, orta ve distal üreterde yerleşmiş taşların çıkarılmasında kullanılmaktadır (87). Operasyon sırasında minör (mukozal hasar, hafif hematüri, taşın böbreğe migrasyonu gibi) veya majör (üreter perforasyonu, yanlış yol oluşması, taşın üreterden retroperitoneal alana kaçması, üreter avülsiyonu gibi) komplikasyonlarla karşılaşılabilir (89). Özellikle son yıllarda daha küçük boyutlarda endoskopların kullanılabilir hale gelmesi, hatta bükülebilir endoskopların ve lazer teknolojisi ile birlikte kullanımı başarı oranlarını oldukça artırmıştır (90). 4,5 F semirijit üreteroskopun çok küçük yaştaki hastalarda bile üreter taşları için düşük komplikasyon oranı, hızlı üreteral angajman, kısa operasyon süresi sağladığını göstermişlerdir (91). Açık cerrahi, daha çok eşlik eden anatomik anormallikleri (üreteropelvik darlık, obstrüktif megüreter) olan hastalarda tercih edilmektedir (87, 92). Genellikle büyük taşı olan ve üriner sistemde obstrüksiyonu olup aynı operasyonda anatomik düzeltme planlanan hastalarda uygun bir yöntemdir (92).



**Tablo 1***Çocuklarda hiperkalsiürinin nedenleri*

İdiyopatik hiperkalsiüri	Hipomagnezemi
Hiperadrenokortikonizm	Hipofosfatemi
Bartter sendromu	Medullar sünder böbrek
Dent hastalığı	Metabolik asidoz
Kortikosteroid tedavisi	Fürosemid kullanımı
Jeneralize tubuler disfonksiyon	İmmobilizasyon
Hiperkalsemi	Hipo/hipertiroidizm

**Tablo 2***Üriner sistem taşlarının kalıtsal bir hastalığa bağlı olduğunu destekleyen klinik*

Özellikler
Sütçocukluğu veya erken çocukluk döneminde saptanması
Akraba evliliği
Ailede taş öyküsü
Çok sayıda, bilateral ve/veya tekrarlayan taşlar
Poliüri, asidoz, büyüme geriliği ve/veya böbrek yetmezliğinin eşlik etmesi
Nefrokalsinozis varlığı
Dismorfik görünüm
Böbrek dışı bulguların varlığı

**Tablo 3***Patofizyolojisine göre üriner sistem taşları ile ilişkili doğumsal metabolik hastalıklar*

Metabolik defekte bağlı taş	İkincil metabolik etki ile taş
Primer hiperokzalüri tip 1 ve 2	Glikojen depo hastalığı tip 1
Sistinüri tedavisi	Sekonder Fanconi sendromu
Pürin ve pirimidin metabolizma bozuklukları	

**Tablo 4***Üriner sistem taşı olan çocuklarda klinik özellikler*

Bulgusu olan çocuklar	Bulgusu olmayan çocuklar
İdrar yoku enfeksiyonu	Başka bir nedenle yapılan USG'de tanı
Karın ağrısı	İdrarda kristal veya mikroskobik hematüri varlığı
Kanlı idrar	
Bulantı-kusma	
Böğür ağrısı	
Anormal idrar rengi	
Dizüri	
Alt üriner sistem yakınmaları	
Büyüme geriliği	
İdrar retansiyonu	

**Tablo 5**  
*İdrar solüt miktarlarının yaşa göre normal değerleri*

Metabolit	Yaş	mg/mg kreatinin	24 saatlik değer
Kalsiyum	<12 ay	<0.81	< 4 mg/kg
	1 - <3 yaş	<0.53	
	3 - <5 yaş	<0.40	
	5 - <7 yaş	< 0.30	
	≥ 7 yaş	<0.21	
Okzalat	0 - 6 ay	<0.28-0.26	< 45 mg/1.73m <sup>2</sup>
	7-24 ay	<0.11-0.14	
	2 - <5 yaş	<0.08	
Sitrat	5 - <14 yaş	<0.06-0.065	> 0.14 g/1.73 m <sup>2</sup>
	≥ 14 yaş	<0.032	
	0 - <5 yaş	>0.20-0.42	
Sistin	≥ 5 yaş	>0.14-0.25	<50mg/1.73 m <sup>2</sup>
	1 - <6 ay	<0.112	
Ürik asit	≥ 6 ay	<0.038	<815 mg/1.73 m <sup>2</sup>
	≥ 2 yaş	<0.56mg/dl/GFR	
Magnezyum	> 2 yaş	>0.13	>0.8mg/kg

**Tablo 6**  
*Taş karakteristikleri*

Taşın tipi	Taşın bileşimi	Taşın Özelliği
Kalsifiye taş	Kalsiyum fosfat	Bütün taşların %70-75'i
	Kalsiyum okzalat	Radyoopak
	Ürik asit	Bütün taşların %25-30'u
Nonkalsifiye taş	Sistin	Radyolüsen
	Sitrüvit	
	Ksantin	

## KAYNAKLAR

- Xu, H. Zisman, A.L. Coe, F.L. Worcester, E.M. (2013). Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 14:435-47.
- Tasian, G.E. Copelovitch, L. (2014). Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol.* 192:1329-36.
- Sirin, A. Emre, S. Alpay, H. Nayir, A. Bilge, I. Tanman, F. (1995). Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 9:549-552.
- López, M. Hoppe, B. (2010). History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 25:49-59.
- Fakheri, R.J. Goldfarb, D.S. (2011). Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int.* 79:1178-85.2.
- Sas, D.J. (2011). An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6:2062-2068.
- Stechman, M.J. Loh, N.Y. Thakker, R.V. (2009). Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 24:2321-2332.
- Dursun, I. Poyrazoglu, H.M. Dusunsel, R. Gunduz, Z. Gurgoze, M.K. Demirci, D. Kucukaydin, M.

- (2008). Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol.* 40:3–9.
9. Bak, M. Ural, R. Agin, H. Serdaroglu, E. Calkavur, S. (2009). The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol.* 41:453–460.
  10. Tabel, Y. Akin, I.M. Tekin, S. (2009). Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis. Single-centre experience from eastern Turkey. *Urol Int.* 83:217–221.
  11. Dursun, I. Poyrazoglu, H.M. Dusunsel, R. et al. (2008). Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol.* 40:3–9.
  12. Ertan, P. Tekin, G. Oger, N. et al. (2011). Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res.* 39:105–10.
  13. Carter, M.R. Green, B.R. (2011). Renal calculi: emergency department diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract.* 13:1–17.
  14. Dawson, C.H. Tomson, C.R. (2012). Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment. *Clin Med.* 12:467–71.
  15. Spivacow, F. Negri, A. Del Valle, E. Calviño, I. Fradinger, E. Zanchetta, J.R. (2008). Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol.* 32:1129–33.
  16. Grases, F. Costa-Bauzá, A. Prieto, R. (2006). Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J.* 5:1–7.
  17. Grases, F. Ramis, M. Villacampa, A.I. Costa-Bauzá, A. (1999). Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol Int.* 62:201–204.
  18. Moe, O.W. (2006). Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet.* 367:333–344.
  19. Sáez-Torres, C. Grases, F. Rodrigo, D. García-Raja, A.M. Gómez, C. Frontera, G. (2013). Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 28:639–645.
  20. Battino, B. De Foor, W. Coe, F. Tackett, L. Erhard, M. Wacksman, J. Sheldon, C. Minevich, E. (2002). Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *J Urol.* 168:2568–2571.
  21. Capolongo, G. Sakhaee, K. Pak, C.Y. Maalouf, N.M. (2011). Fasting versus 24-h urine pH in the evaluation of nephrolithiasis. *Urol Res.* 39:367–372.
  22. Önen, A. (2013). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 27:8–32.
  23. Butani, L. Kalia, A. (2004). Idiopathic hypercalciuria in children—how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol.* 19:577–582.
  24. Polito, C. Signoriello, G. Andreoli, S. La Manna, A. (2006). Urinary urea excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *J Pediatr.* 2:419–423.
  25. Frick, K.K. Bushinsky, D.A. (2003). Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 14:1082–1095.
  26. Rendina, D. Esposito, T. Mossetti, G. et al. (2012). A functional allelic variant of the FGF23 gene is associated with renal phosphate leak in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:840–4.
  27. Stapleton, F.B. (2002). Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 31:1001–1015.
  28. Göktaş, C. Horuz, R. Akça, O. Çetinel, C.A. Cangüven, O. Kafkaslı, A. Albayrak, S. Sarıca, K. (2012). The effect of citrate replacement in hypocitraturic cases on the results of SWL: a preliminary prospective randomized study. *Int Urol Nephrol.* 44:1357–1362.
  29. Kirejczyk, J.K. Porowski, T. Konstantynowicz, J. Kozerska, A. Nazarkiewicz, A. Hoppe, B. Wasilewska, A. (2014). Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. *Pediatr Nephrol.* 29:1575–1582.
  30. del Valle, E.E. Spivacow, F.R. Negri, A.L. (2013). Citrate and renal stones. *Medicina* 73:363–8.
  31. Grases, F. Rodriguez, A. Costa-Bauza, A. (2014). Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis. *PLoS One.* 9: 111184.
  32. Cameron, M.A. Sakhaee, K. (2007). Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 34:335–46.
  33. Neuhaus, T.J. Belzer, T. Blau, N. et al. (2000). Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child.* 82:322–326.
  34. Monico, C.G. Persson, M. Ford, G.C. Rumsby, G. Milliner, D.S. (2002). Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II. *Kidney Int.* 62:392–400.
  35. Cochat, P. Pichault, V. Bacchetta, J. Dubourg, L. Sabot, J.F. Saban, C. Daudon, M. Liutkus, A. (2010). Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 25:415–24.
  36. Urinary stone disease, in Kher K.K. Schnaper, H.W. Makker, S.P. (2007). Clinical Pediatric Nephrology, *Informa UK Ltd.* 539–551.
  37. Cochat, P. Pichault, V. Bacchetta, J. Dubourg, L. Sabot, J.F. Saban, C. Daudon, M. Liutkus, A. (2010). Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 25:415–24.
  38. Edvardsson, V.O. Goldfarb, D.S. Lieske, J.C. Beara-Lasic, L. Anglani, F. Milliner, D.S. Palsson, R. (2013). Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 28:1923–42.
  39. Fattah, H. Hambaroush, Y. Goldfarb, D.S. (2014). Cystine nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 3:228–233.
  40. Lippiat, J.D. Smith, A.J. (2012). The CLC-5 2Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> exchange transporter in endosomal function and Dent's disease. *Front Physiol.* Nov 30;3:449.
  41. Sugimoto, K. Nishi, H. Miyazawa, T. Fujita, S. Okada, M. Takemura, T. (2014). A novel OCRL1 mutation in a patient with the mild phenotype of Lowe syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 232:163–6.
  42. Devuyt, O. Thakker, R.V. (2010). Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 5:28.
  43. Al-Shibli, A. Konrad, M. Altay, W. Al Masri, O. Al-Gazali, L. Al Attrach, I. (2013). Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC): report of three cases with a novel mutation in CLDN19 gene. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 24:338–44.
  44. Bhasin, B. Ürekli, H.M. Atta, M.G. (2015). Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol.* 4: 235–44.

45. Santos, F. Ordóñez, F. A. Claramunt-Taberner, D. Gil-Peña, H. (2015). Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol.*1-9.
46. Zhang, C. Ren, H. Shen, P. Xu, Y. Zhang, W. Wang, W. Li, X. Ma, Y. Chen, N. (2015). Clinical evaluation of Chinese patients with primary distal renal tubular acidosis. *Intern Med.*54:725-30.
47. Gillespie, R.S. Stapleton, F.B. (2004). Nephrolithiasis in Children. *Pediatr Rev.* 25:131-39.
48. Sepahi, M.A. Heidari, A. Shajari, A. (2010). Clinical Manifestations and Etiology of Renal Stones in Children Less than 14 Years Age. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*21:181-184.
49. Biyikli, N.K. Alpay, H. Guran, T. (2005). Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol.*20:1435-8.
50. Stechman, M.J. Loh, N.Y. Thakker, R.V. (2009). Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 24:2321-32.
51. Naseri, M. Varasteh, A.R. Alamdaran, S.A.(2010). Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis.* 4:32-8.
52. Mehmet, N.M. Ender, O. (2015). Effect of urinary stone disease and its treatment on renal function. *World J Nephrol.* 4:271-6.
53. Coward, R.J.M. Peters, C.J. Duffy, P.G. et al. (2003). Epidemiology of pediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child.* 88:962-965.
54. Baysal, Y.E. Koyun, M. Akman, S. Güven, A.G. Güntekin, E. (2004). Çocuklarda ürolitiyazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.*47: 254-259
55. Stapleton, F.B. (2002). Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 31:1001-1015.
56. Sas, D.J. (2011). An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6:2062–2068.
57. Kalorin, C.M. Zabinski, A. Okpareke, I. White, M. Kogan, B.A. (2009). Pediatric urinary stone disease-does age matter? *J Urol.*181:2267–2271.
58. Pietrow, P.K. Pope, J.C. Adams, M.C. Shyr, Y. Brock, J.W. (2002). Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol.*167:670–673.
59. DeFoor, W. Asplin, J. Jackson, E. Jackson, C. Reddy, P. Sheldon, C. et al. (2006). Urinary metabolic evaluations in normal and stone forming children. *J Urol.* 176:1793–1796.
60. DeFoor, W. Asplin, J. Jackson, E. Jackson, C. Reddy, P. Sheldon, C. et al. (2005). Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol.* 174:1708–1710.
61. Hoppe, B. Kemper, M.J. (2010). Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.*25:403-13.
62. Habbig, S. Beck, B.B. Hoppe, B. (2011). Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 80:1278-91.
63. Dogan, H.S. Tekgul, S.(2007).Management of pediatric stone disease. *Curr Urol Rep.* 8:163-73.
64. Gaspari, R. Horst, K. (2005). Emergency ultrasound and urinalysis in the evaluation of flank pain. *Acad Emerg Med.*12:1180- 1185.
65. Smergel, E. Greenberg, S.B. Crisci, K.L. Salwen, J.K. (2001). CT urograms in pediatric patients with ureteral calculi: Do adult criteria work? *Pediatr Radiol.*31:720–3.
66. Nachmann, M.M. Harkaway, R.C. Summerton, S.L. Horrow, M.M. Kirby, C.L. Fields, R.G. et al. (2000). Helical CT scanning: The primary imaging modality for acute flank pain. *Am J Emerg Med.*18:649-52.
67. Akin, Y. Uçar, M. Yücel, S. Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turkish Journal of Urology.* 39:253-63.
68. Hoppe, B. Leumann, E. Milliner, D.S. (2008). Urolithiasis and nephro-calcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia: Mosby.* 499-526.
69. Milliner, D.S. (2009). Urolithiasis. In: Avner, E.D. Harmon, WEB. Niaudet, P. Yoshikawa, N (eds): *Pediatric Nephrology*, 6th edition, Berlin Heidelberg, Germany, Springer-Verlag:1405-30.
70. Akıl, İ. Egemen, A.(2004). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 5:47-58.
71. Lande, M.B. Varade, W. Erkan, E. Niederbracht, Y. Schwartz, G.J. (2005). Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 20:491-4.
72. Nouvenne, A. Meschi, T. Guerra, A. Allegri, F. Prati, B. Borghi, L. (2008). Dietary treatment of nephrolithiasis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 5:135-141.
73. Jaeger, P.H. Robertson, W.G. (2004). Role of dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. *Nephron Physiol.* 98:64-71.
74. Worcester, E.M. Coe, F.L. (2008). Nephrolithiasis. *Prim Care.* 35:369-91.
75. Gnessin, E. Chertin, L. Chertin, B. (2012). Current management of paediatric urolithiasis. *Pediatr Surg Int.* 28:659-65.
76. Akin, Y. Uçar, M. Yücel, S. Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turkish Journal of Urology.* 39: 253-63
77. Skolarikos, A. Straub, M. Knoll, T. Sarica, K. Seitz, C. Petřik, A. Türk, C. (2015). Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 67:750-63.
78. Lingeman, J.E. Matlaga, B. Evan, A.P. (2006). Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's urology.* 44:1431–1507.
79. Ather, M.H. Noor, M.A. (2003). Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology.*61: 212-25.
80. Elsobky, E. Sheir, K.Z. Madbouly, K. Mokhtar, A.A. (2000). Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using two second-generation lithotripters. *BJU Int.* 86: 851-856.
81. Özçakır, E. et al. (2010). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı tedavisinde ESWL deneyimlerimiz. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.*24:12-17.

82. Desai, M.R. Kukreja, R.A. Patel, S.H. Bapat, S.D. (2004). Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol.* 18:23-27.
83. Schuster, T.G. Russell, K.Y. Bloom, D.A. Koo, H.P. Faerber, G.J. (2002). Ureterscopy for the treatment of urolithiasis in children. *J Urol.* 167:1813-1816.
84. Özgür Tan, M. Karaoğlan, U. Sen, I. Deniz, N. Bozkirli, I. (2003). The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol.* 43:188-193.
85. Shokeir, A.A. Sheir, K.Z. El-Nahas, A.R. El-Assmy, A.M. Eassa, W. El-Kappany, H.A. (2006). Treatment of renal stones in children: a comparison between percutaneous nephrolithotomy and shock wave lithotripsy. *J Urol.* 176:706-710.
86. Tekgül, S. Riedmiller, H. Hoebeke, P. Kočvara, R. Nijman, R.J. Radmayr, C. Stein, R. Dogan, H.S. (2012). EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 62: 534-542.
87. Straub, M. Gschwend, J. Zorn, C. (2010). Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol.* 25:1239-1244.
88. Smaldone, M.C. Corcoran, A.T. Docimo, S.G. Ost, M.C. (2009). Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol.* 181: 17-28.
89. Kazan, E. Kezer, C. Akay, A. Örgen, S. Aslan, R. Zaman, M.C. (2014). Pediatrik Hastalarda Üreter Taşı Tedavisinde Üreterorenoskopi Sonuçlarımız. *IJCR.* 2:1-5.
90. Ataç, F. Bostancı, Y. Germiyanoğlu, R.C. (2014). Pediatrik Endoskopik Üroloji'de Son Durum. *Endüroloji Bülteni.* 7:57-61.
91. Sancaktutar, A.A. Atar, M. Söylemez, H. Bozkurt, Y. Penbegül, N. Bodakçı, M.N. Gümüş, H. (2011). Effectiveness of 4.5 F semirigid ureteroscope (Mini-URS) in the management of ureteral stones in children younger than 3 years of age. *Turkish Journal of Urology.* 37:335-340.
92. Paik, M.L. Resnick, M.I. (2000). Is there a role for open stone surgery? *Urol Clin North Am.* 27:323-331.