Endoüroloji Bülteni 2013;6:143-151
DOI: 10.5350/ENDO2013060302

DERLEME

İnfantlarda Üriner Sistem Taş Hastalığı: Etyoloji ve Tedavi

Funda Baştuğ

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji, Kayseri

Özet

Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda özellikle de infantil çağda insidansı giderek artan önemli bir klinik problemdir. Yüksek tekrarlama oranları, tedavideki düzensizlikler ve tanıdaki yetersizlikler böbrek kayıplarına varabilen kötü sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle etyolojik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması ve tedavinin düzenlenmesi çok önemlidir. İnfantlarda en sık görülen etyolojik faktörler metabolik nedenlerdir. Üriner sistem taş hastalığının etkili bir şekilde tedavisi ve tekrarların önlenmesi için metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Taş için metabolik risk faktörleri değerlendirilen infantlarda uygun önleyici tedbirler ve medikal tedavi ile taş boyutunun büyümesi ve böbrek üzerine olumsuz etkisi önlenebilir.

Giriş

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında üriner sistem taş hastalığı giderek artan sıklıkta tanı almaktadır (1-3). Bunun sebebi spesifik veya nonspesifik semptomlara sahip bebeklerde ultrasonografinin rutin kullanımının yaygınlaşmış olması ve farkındalığın artmış olması olabileceği gibi beslenme ve uygunsuz D vitamini desteği gibi nedenler de taş sıklığını artırmış olabilir. Diğer yandan infant böbreğinde Bertini kolonları ve arkuat arterlerin ultrasonografi ile hiperekojen görünmesi nedeniyle yanlışlıkla bu görünümlerin ürolitiazis veya mikrolitiazis (taş boyutu <3 mm) ile karıştırılması da bu sıklığa katkıda bulunuyor olabilir (4-5). Pediatrik taş hastalığı üzerine yapılmış çalışmalarda infantil üriner sistem taş hastalığı (İÜSTH) oranı yaklaşık %9-23 olarak bildirilmekle birlikte muhtemelen gerçek sıklık bu orandan daha fazladır (4,6-9). Ülkemizde yapılan iki çalışmada pediatrik taş hastalıkları içinde İÜSTH oranı sırasıyla %41 ve %34 olarak rapor edilmiştir (4,5). Literatürde İÜSTH'yi konu alan az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların çoğunda erkek:kız oranının 4:1, 1.8:1 gibi yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5,8-12).

Renal kolik ve makroskobik hematüri gibi semptomlar adolesan ve erişkinlerde taş hastalığının en sık görülen klinik bulguları olmasına karşın küçük çocuklarda ve infantlarda huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo alamama gibi nonspesifik semptomlar daha sık görülmektedir (4,5,13). Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi morbidite ve yüksek tekrarlama oranına neden olabilen önemli bir sağlık problemidir. Bu nedenle muhtemel etiyolojik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması ve tedavinin düzenlenmesi gerekir (14). Genetik geçiş, beslenme, anatomik ve metabolik anormallikler, çevresel faktörler ve taş oluşumunu indükleyen ilaçlar gibi birçok faktör ürolitiazis için risk faktörleridir. İnfantlarda, böbrek kendine özgü fizyolojiye ve fosfokalsik ve asidobazik metabolizmaya sahiptir. Bu nedenle İÜSTH için en sık görülen etiyolojik faktörler metabolik nedenlerdir (13,14). Bu derlemede İÜSTH'nin etiyolojisinde rol alan risk faktörleri, özellikle metabolik faktörler, ve medikal tedavisi üzerinde durulacaktır.

Üriner Sistem Taş Hastalığında Etyolojik Faktörler

Böbrek taşı oluşumu, taş oluşturan iyonların konsantrasyonu, idrar pH'sı ve akım hızı, üriner staza neden olabilecek anatomik anormallikler ve çeşitli metabolik faktörleri de içeren kompleks bir süreçtir (14). Üriner sistem taş hastalığı olan çocukların %75'inden fazlasında taş için predispozüsyon yaratan faktörler gösterilmiştir (10,15-17). Daha önceleri özellikle Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda primer sebebin idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen; son birkaç dekaddır pediatrik taş hastalığında metabolik bozukluklar (%33-95), yapısal anomaliler (%8-32) ve İYE (%2-24) belirtilen sıklıklarda görülmeye başlamıştır (18-20). İnfantlarda prematürite, materno-fetal enfeksiyonlar ve hipotrofi açısından perinatal geçmişi sorgulamak önemlidir. Prematürite İÜSTH ve nefrokalsinozis açısından önemli bir risk faktörüdür. Prematür yeni doğanların %16'sında ürolitiazis veya nefrokalsinozis geliştiği gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak da; prematürlerde gelişen respiratuvar distres nedeniyle kullanılan gentamisin, furosemid ve/veya vankomisin gibi ilaçlar öne sürülmüştür (9). Dehidratasyon ve gastroenteritin de İÜSTH için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Prematür infantlarda dehidratasyon durumunda tubuler immatüriteye bağlı olarak hiperürikozüri ve fosfor eksikliği gelişmekte bu da; idrarla amonyum atılımının artmasına yol açarak amonyum ürat kristalizasyonuna neden olmakta ve taş oluşumu kolaylaşmaktadır (9,21).

Olguların bir kısmında genetik anomaliler, ilaç kullanımı, beslenme ve çevresel faktörler de rapor edilmiştir. Tablo 1'de üriner sistem taş hastalığının metabolik ve non metabolik etyolojik risk faktörleri verilmiştir.

Metabolik Risk Faktörleri

İnfantil taş hastalarının büyük çoğunluğu bir veya daha fazla metabolik bozukluğa sahiptir (%52-85) (4,5,9-11). Bu metabolik bozukluklar kalsiyum, fosfor, oksalat, ürik asit ve sistin gibi solütlerin idrardaki konsantrasyonlarının artışına neden olabilir. Buna karşılık bazı metabolik bozukluklar da; idrarda taş oluşumunun ve kristalizasyonun doğal inhibitörleri olan sitrat, magnezyum ve pirofosfat gibi solütlerin idrardaki konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir (13,14).

Pediatrik taş hastalığı ile ilgili çalışmaların çoğunda en sık görülen metabolik neden hiperkalsiüridir. Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında ise hipositratüri en sık görülen metabolik bozukluktur (22,23). İnfantlarda hiperkalsiüri ve hiperürikozüri yüksek oranlarda saptanmıştır (4,5,10,11).

Taş hastalığı olan erişkinlerde metabolik etyoloji çocuklardakinin tersine sık değildir. Bu nedenle taş hastalığı olan çocukların tümüne metabolik değerlendirme tavsiye edilirken, erişkinlerde sadece rekürren taşı olanlara metabolik değerlendirme önerilir (13,14). Aslında metabolik nedenlere iklim, diyet, sosyoekonomik düzey ve ilaçlar gibi faktörler de katkıda bulunabilir. Vitamin D desteğinin uygunsuz olarak fazla verilmesi ve formül mama ile beslenme hiperkalsiüriye neden olabildiği gibi, anne sütü ile beslenen ve yeterli sıvı

Tablo 1: Üriner sistem taş hastalığında metabolik ve metabolik olmayan etyolojik risk faktörleri

Metabolik risk faktörleri	Nonmetabolik risk faktörleri
Hiperkalsiüri • Normokalsemik hiperkalsiüri • İdiopatik hiperklasiüri • Distal renal tubular asidoz • Diuretik kullanımı • Monogenik bozukluklar • Medüller sünger böbrek • Hiperkalsemik hiperkalsiüri • Primer hiperparatiroidizm • Hipo/Hipertiroidizm • Immobilizasyon • Metastatik kemik hastalığı • Cushing sendromu • Hipervitaminoz D veya A • Adrenal yetmezlik ve steroid fazlalığı • Çocukluk çağının idiopatik hiperkalsemisi	**Yapısal renal anomaliler** • Üreteropelvik darlık, vezikoüreteral reflü, medüller sünger böbrek, polikistik böbrek hastalığı gibi üriner anomaliler üriner staza neden olurlar.
Hiperokzalüri • Tip I, tip II ve tip III primer hiperokzalüri • Barsakta okzalat yıkıcı bakterilerin yokluğu (Oxalobacter formigenes) • Diyetle okzalatın aşırı alınması • Malabsorbsiyonu (İBH ve kistik fibrozis)	**İdrar yolu enfeksiyonu** • Üreaz üreten bakteriler
Hiperürikozüri • Diyetle fazla miktarda pürin alımı • Purin aşırı üretilmesi ile ilgili bozukluklar (HPRT1 eksikliği, fosforibozil pirofosfat aktivitesinde artış, glikojen depo hastalığı, myeloproliferatif bozukluklar, tümör lizis) • Renal tübüler bozukluklar (herediter renal hiperurisemi, glikojen depo hastalığı tip 1) • Hiperürikozürik ilaçlar	**İlaçlar** • Loop diüretikleri • Vitamin D • Sulfadiazin • Teofilin • Triamteren • Karbonik anhidraz inhibitörleri • Seftriakson • Ampisillin • Topiramat • Indinavir • Ascorbik asid • Probenesid • Kortikosteroidler • Nimesulid • Fenilbutazon
Sistinüri • İnfantlarda renal tubuler immatüriteye bağlı • Herediter sistinüri (tip A, tip B ve tip AB)	**Diyet** • Aşırı kalsiyum, okzalat ve protein alımı • Ketojenik diyet
Ksantinüri • Allopurinol tedavisi • Herediter ksantinüri	**Çevresel faktörler** • İklim: küresel ısınma.
Hipositratüri • Hiperkloremik metabolik asidoz • K^+ eksikliği • Enfeksiyon	
Hipomagnezüri	

Kısaltmalar: HPRT1, hypoksantin fosforibozil transferaz 1; İBH, İnflamatuvar barsak hastalığı

ihtiyacı karşılanamayan bebeklerde de hiperürikozüri ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (4,5,24). Özellikle Çin'de kullanılan melamin içeren formül mama ile beslenen bebeklerde böbrek taşı riskinin çok arttığı bildirilmiştir (25,26).

Efektif tedavi rejiminin sağlanabilmesi için predispozan metabolik nedenlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Metabolik değerlendirme için en iyi yöntem idrarda solüt miktarlarının ölçümü ile olur. İdrar solüt içeriği diyet ve günlük alınan sıvı miktarı ile değişebileceğinden bu konuda en iyi bilgi verecek yöntem 24 saatlik idrarda solüt atılım miktarının ölçümüdür. Ancak, küçük çocuk ve bebeklerde 24 saatlik idrar toplamak pratik ve güvenilir olmadığı için her bir solütün kreatinin'e oranı bu hastalar için hesaplanabilir ve yaşa göre normal değerleri ile karşılaştırılarak idrarla solüt atılımı olup olmadığı değerlendirilebilir (13,14). İdrar solüt/kreatinine oranlarının yaşa göre normal değerleri ve 24 saatlik idrarla atılım miktarlarının normal değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri, üriner sistem taş hastalığı bulunan infantların %33-45'inde görülen majör metabolik risk faktörüdür (4,5,10,11). Etnik köken, beslenme ve farklı coğrafik bölgelerde farklı oranlarda görülebilir. Hiperkalsiüri idrar kalsiyum atılımının günde 4 mg/kg'dan fazla olması olarak tanımlanır (14). İnfantlarda ve küçük çocuklarda spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı değerlendirilir. Bu değerler yaşa bağımlı olarak değişkenlik gösterdiğinden bazen bu durum uygunsuz şekilde fazla tanı konulmasına neden olabilir (27,28). Örneğin 6 aylık bir bebekte idrar kalsiyum:kreatinin oranının 0.7 olması normal iken 4 yaşındaki bir çocukta bu oran hiperkalsiüriyi gösterir.

Hiperkalsiürili çocukların %17-20'sinde 5 yıl içinde taş gelişimi olduğu gösterilmiştir. Sporadik ya da ailesel olabilen idiopatik hiperkalsiüri, infantlarda görülen en yaygın hiperkalsiüri nedenidir (30-33). İdiopatik hiperkalsiürinin patogene-

Tablo 2: Çocuklarda idrarda solüt atılımlarının normal değerleri

Solüt / yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar solüt/Cr oranları	
		mol/mol	mg/mg
Kalsiyum			
Tüm yaşlar	<0.1 mmol (4 mg)/kg/gün		
0-6 ay		<2	<0.8
7-12 ay		<1.5	<0.6
1-3 yaş		<1.5	<0.53
3-5 yaş		<1.1	<0.39
5-7 yaş		<0.8	<0.28
>7 yaş		<0.6	<0.21
Okzalat			
Tüm yaşlar	<0.5 mmol (45 mg)/1.73 m^2/gün <26 mg/m^2/gün		
0-6 ay		<0.32 - 0.36	<0.28 – 0.26
7-24 ay		<0.13 – 0.17	<0.11 – 0.14
2-5 yaş		<0.09 – 0.1	<0.08
5-14 yaş		<0.07 - 0.08	<0.06 – 0.065
>16 yaş		<0.04	<0.03
Sitrat			
Erkek	>1.9 mmol (365 mg)/1.73 m^2/gün		
Kız	>1.6 mmol (310 mg)/1.73 m^2/gün		
0-5 yaş		>0.25	>0.42
>5 yaş		>0.15	>0.25
Ürik asid			
Tüm yaşlar	<486 mmol (815 mg)/1.73 m^2/gün		
<1 yaş		<1.5	<2.2
1-3 yaş		<1.3	<1.9
3-5 yaş		<1	<1.5
5-10 yaş		<0.6	<0.9
>10 yaş		<0.4	<0.6
Magnezyum			
>2 yaş	>0.04 mmol (0.8 mg)/kg/gün	>0.63	>0.13
Sistin			
<10 yaş	<55 μmol (13 mg)/1.73 m^2/gün		
>10 yaş	<200 μmol (48 mg)/1.73 m^2/gün		
Adult	<250 μmol (60 mg)/1.73 m^2/gün		
<1 ay		<0.085	<0.18
1-6 ay		<0.053	<0.11
>6 ay		<0.018	<0.038
Ksantin	30-90 μg (20-60 μmol)/gün		
Na/K		Spot idrarda	<2.5

zinde kalsiyumun gastrointestinal sistemden absorbsiyonunda artış, kemik resorbsiyonunda artış ve renal kalsiyum reabsorbsiyonunda azalma gibi nedenler rol oynayabilir (34-36). Hiperkalsiüriyi ortaya çıkaran en önemli nutrisyonel faktör sodyum ve proteinden zengin beslenmedir (34,37). Hiperkalsiürik bebeklerin kan kalsiyum düzeyleri normal olabileceği gibi hiperkalsemi ile birlikte de görülebilir. Hem hiperkalsiüri hem de hiperkalsemisi olan infantlar, D vitamini intoksikasyonu ve hiperparatiroidizm açısından incelenmelidir (24).

Hiperkalsiüri, Dent hastalığı, Bartter sendromu ve Lowe sendromu gibi renal tübül disfonksiyonu ile karakterize bazı hastalıklarda da görülebilir (38). Buna ek olarak pediatrik taş hastalarının %2-3'ünde görülen distal renal tübüler asidoz normokalsemik hiperkalsiürinin nadir nedenlerinden biridir. Distal renal tübüler asidozlu vakaların hemen hemen tümünde asidoza rağmen yüksek idrar pH'sı, hiperkalsiüri, renal taş ve meduller nefrokalsinozis eşlik etmektedir (39). Bu hastalarda alkali tedavisine rağmen dirençli taşlar görülebilir. Bazı ilaçların kullanılması da sekonder hiperkalsiüriye neden olabilir (40).

Hiperokzalüri

Üriner sistem taş hastalığı olan infantların %3-43'ünde hiperokzalüri saptanmıştır (4,5,24). Hiperokzalüri idrar oksalat atılımının günde 0.5 mmol/1.73 m^{2}'den fazla olması olarak tanımlanır. Spot idrar örneğinde oksalat/kreatinin oranı yaşla birlikte değişkenlik gösterir (13,14,41).

Oksalat endojen olarak askorbik asit, glisin, pürinler ve diğer aminoasitlerin karaciğerde metabolize edilmesi sonucunda oluşabildiği gibi; ekzojen olarak da birçok yiyecek ile birlikte vücuda alınır. Ekzojen olarak alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır. Oksalat böbreklerden atılır fakat idrarda çözünürlüğü az olduğu için presipite olmaya eğilimlidir (19,42).

Sekonder hiperokzalüri diyette yüksek oksalat alımı sonucu veya çocuklarda sıklıkla gözlenen oksalatın enterik malabsorbsiyonu nedeniyle oluşabilir (42). Buna karşılık, karaciğerde enzim eksikliği sonucu endojen üretilen oksalatın aşırı artışı ile oluşan primer hiperokzalüri'nin 3 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 hiperokzalüri alanin gliyoksilat aminotransferaz enziminin eksikliği sonucu oluşan nadir bir otozomal resesif genetik bozukluktur. Oksalatın glisine dönüşümünü katalize eden enzimde eksiklik olduğu için oksalat glisine dönüşemez ve vücutta aşırı miktarlarda birikir. İdrarla oksalat ve glikolat atılımı da artar. Tip 1 primer hiperokzalürili hastaların şiddeti ve fenotipi, şiddetli infantil oksalozis ve ölümden yaşamın sonraki yıllarında tekrarlayan renal taşlara kadar değişkenlik gösterebilir (43). Bir infantta ultrasonografide nefrokalsinozis ya da hiperekojen böbrekler saptandı ise; tip 1 primer hiperokzalüri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tip 2 primer hiperokzalüri gliyoksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz eksikliği nedeniyle oluşur ve tip 1'e göre daha hafif bir klinik seyir gösterir (42,43). Tip 3 primer hiperokzalüri hidroksiprolin metabolik yolağında görev alan 4 hidroksi 2-oksoglutarat aldolaz (HOGA1) geninde defekt sonucu oluşur (44).

Hiperürikozüri

Ürik asit atılımı çocuklarda erişkinlerden daha fazladır. En yüksek fraksiyonel atılım (Fa) yeni doğanlardadır (Fa %30-%50). Ergenlikte, erişkin değerlerine (Fa %8-%12) ulaşır (45). Hiperürikozüri, ürik asit atılımı 815 mg/d/1,73m^{2}'den fazla olduğunda tanımlanır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ayarlandığında, ürik asit atılımı göreceli olarak 2 yaşından sonra sabittir (13,14).

İnfantlarda hiperürikozüri %0-56 arasında değişmektedir (4,5,24). Oranlar arasındaki bu farklılık coğrafik, nutrisyonel ya da genetik farklılıklar nedeniyle olabilir. Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından itrah edilir. İdrar ürik asit atılımının yaşa göre normal değerlerinden daha yüksek olması olarak tanımlanan hiperürikozürinin birçok sebebi vardır. Ürik asit atılımı yaşa bağımlı değişkenlik gösterir. İnfantlarda çok yüksek iken çocuklukta ve adolesan dönemine kadar giderek azalma gösterir. İdrarda atılımı hesaplanırken yaşına göre normalleri bilinmezse infantlarda yanlışlıkla fazla tanı konulmasına neden olabilir. Ürik asidin idrardaki çözünürlüğü pH'ya bağımlıdır. Düşük idrar pH'sı (<6.0) ürik asit taşının oluşumu için başlıca risk faktörüdür (46,47).

İdiyopatik renal hiperürikozüri sıklıkla kalıtsaldır ve asemptomatik olabilir. Bu hastalarda serum ürik asit düzeyleri normaldir. Sekonder hiperürikozüri yüksek protein içeren diyet veya ketojenik (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) diyet, ya da askorbik asit, probenesid, salisilatlar, ve fenilbutazon gibi bazı ilaçların kullanımı sonucu oluşabilir (48). Lesch-Nyhan sendromu gibi pürin metabolizma bozukluklarında vücutta ürik asit aşırı miktarlarda üretilebildiği gibi tümör lizis sendromu, lenfoproliferatif veya myeloproliferatif hastalıklar nedeniyle de ürik asit aşırı miktarlarda üretilir ve idrarla atılır (13,14,48). Buna ek olarak diyabetes mellitus ve metabolik sendromlu hastalarda genel popülasyonla kıyaslandığında ürik asidin idrarla atılımının fazla olduğu gösterilmiştir. Buna insülin rezistansına sekonder olarak oluşan asidik idrarın sebep olduğu düşünülmektedir (49).

Sistinüri

Sistinüri, sistin, ornitin, arginin ve lizin'in renal tübüler transportunda bozukluğa yol açan, SLC3A1 (tip A) veya SLC7A9 (tip B) genlerinde defekt sonucunda oluşan otozomal resesif kalıtılan bir bozukluktur. Her iki gende mutasyon olan tip AB sistinüri olarak bilinen olgular tüm sistinürili vakaların %2'sinde bulunur. Homozigot, birleşik heterozigot ve zorunlu heterozigot subtipleri vardır. Homozigot olan hastaların idrarla çok fazla miktarda sistin atılımının olduğu bilinmektedir (50).

Sistinüri pediatrik hastaların %2-8'inde altta yatan neden olarak gösterilmiştir (8,10,50). İnfantlarda sınırlı sayıda birkaç çalışmada ise bu oran %5.4-16.7 olarak tespit edilmiştir (4,5,9-11). Sistinüri tanısı idrarda karakteristik altıgen yapıda olan sistin kristallerinin görülmesi, çıkarılan taş analizinde sistin taşı görülmesi ya da idrarda sistin düzeyinin yaşa göre normal düzeylerin üzerinde bulunması ile konur. Sistin taşları çocukluklarda yenidoğan ve infantlar da; dahil tüm yaşlarda görülebilir. Sistinürili çocukların %25'inde taş oluşur (52). Sistin taşları infantlarda ve erken çocukluk döneminde mesanede olma eğiliminde iken daha büyük çocuklarda böbrek taşı olma ihtimali daha fazladır. Ek olarak sistin taşları tekrarlama eğilimindedir. Sistinüri tanısını koymak, hiperürikozüri, hiperkalsiüri ve hipositratüri de eşlik edebileceğinden bazen zor olabilir (50,53).

Diğer solütlerin idrarla fazla atılması

Tüm ürat taşları ürik asit tuzlarından oluşur. Ürik asit taşlarının tersine ürat taşları fizyolojik idrar pH'sında oluşur.

Bununla birlikte ürat taşlarının oluşması için idrarda ürik asit atılımının da artması gerekir (13,14).

Ksantinüri ürolitiazise yol açan nadir görülen otosomal resesif bir pürin metabolizma bozukluğudur. Ksantin oksidoredüktaz veya ksantin dehidrogenaz eksikliği sonucunda ksantin veya hipoksantinin aşırı üretilmesi ve ürik asit üretiminin azalmasına neden olur. Çocuklarda taş hastalığı idrarda solüt atılımında artış nedeniyle de olur. Örneğin, orotik asidüri, alkaptonüri ve adeninfosforiboziltransferaz eksikliği gibi nadir görülen metabolizma bozuklukları çocuklarda üriner sistem taş hastalığına neden olabilir (54-56).

İdrarda taş için inhibitör faktörlerin eksikliği

Üriner sistem taşları idrarda taş oluşumunu önleyen maddelerin eksikliğinde de oluşur. Örneğin sitrat kalsiyum içerikli taşların oluşumunu önleyen doğal bir inhibitördür. Sitrat iyonize kalsiyumu bağlar ve kalsiyum saturasyonunu azaltır, kalsiyum ile oksalatın bir araya gelmesini engeller ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller (14). Hipositratüri distal renal tübüler asidozda sıklıkla görülür (38). Ek olarak hipopotasemi, sistemik veya intrasellüler asidoz ve malabsorbsiyon sendromlarının bir sonucu olarak da hipositratüri oluşabilir. Ülkemizde bazı bölgelerde hipositratüri hiperkalsiüriden daha sıklıkla taşa neden olabilmektedir (22,23). Yapılan çalışmalarda infantlarda hipositratüri %10-19.5 oranlarında gösterilmiştir (4,5,11).

İdrarda magnezyum ve pirofosfat'ın da kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat kristalizasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu inhibitörlerin eksikliği taşın primer sebebi olarak gösterilmemiştir. Glikozaminoglikanlar, osteopontin, nefrokalsin ve idrar protrombin fragmanları diğer inhibitör faktörlerdir. Bununla birlikte bu metabolik faktörler standart laboratuvar metodları ile ölçülmez ve sıklıkla tanısal prosedürün dışında tutulurlar (13,14,57).

Üriner Sistem Yapısal Anomalileri

Üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel obstrüksiyonlar nedeniyle gelişen üriner staz ve enfeksiyonlar üriner sistem taş hastalığı için artmış risk oluşturur (14,18-20). İdrar yollarında anatomik anormallikler ürolitiazisli çocukların %8-32'sinde bulunur (8,16,18-20). İnfantlarda ise bu oran %12.6-19.7 olarak bildirilmiştir. Ayrıca yapısal anomaliye sahip taşlı hastaların %66-80 kadarında metabolik anormalliklerin de eşlik ettiği gösterilmiştir (4,5,10,11). Gerekli tedaviyi sağlayabilmek için yapısal anomaliye sahip infantlarda da tam bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda üriner sistem taş hastalığı riski artar. Proteus spp., Klebsiella spp. ve Staphylococcus aureus gibi üreaz aktivitesi olan bakteriler idrar pH'sını artırarak idrarda magnezyum amonyum fosfat (struvit taşı) ve kalsiyum fosfatın (apatit taşı) süpersaturasyonunu başlatır ve taş riskini artırırlar (58,59). Struvit taşları taş hastalığı olan çocukların ~%2.1-24'ünde görülürken (8,16,18-20), infantlarda daha düşük oranlarda görülmektedir (%0-7) (4,5,10,11). Struvit taşları hızlı bir şekilde oluşabilir ve pelvikalisyel sistemin şeklini alarak "geyik boynuzu taşı" olarak da bilinen taşların oluşumuna neden olabilir (58).

Taşın Diğer Nedenleri

İlaçlarla ilişkili taş hastalığı

Tüm böbrek taşlarının %1-2'si ilaç ilişkilidir. İlaçlar ve onların metabolitleri taş oluşumunu indükleyebilir. Özellikle böbrekten atılan ilaçların idrarda çözünürlüğü kötüdür; böylece ya nidus oluşturarak (örneğin, triamteren, sülfadiazin ve indinavir) veya taş oluşumunu kolaylaştıran maddelerin eksresyonunu artırarak (örneğin, loop diüretikleri, topiramat, kalsiyum vitamin D ve karbonik anhidraz inhibitörleri) üriner sistem taşlarının oluşumuna neden olurlar (40,60). İnfantlarda prematürite hikâyesi olan ve yenidoğan döneminde furosemid tedavisi alanlarda nefrolitiazis ve nefrokalsinozis sıklıkla bildirilmiştir. D vitamininin yaşamın ilk yılında rutin olarak kullanılmasının ardından yanlış uygulamalardan dolayı D vitamini intoksikasyonu ve buna bağlı olarak infantil ürolitiazis vakaları görüldüğü rapor edilmiştir (4,9,24)

Beslenme ile ilgili nedenler

Yüksek protein alımı nedeniyle oluşan idrar ürik asit konsantrasyonunun artması, kalsiyum ve oksalat atılımının artması ve idrar pH'sının ve sitrat konsantrasyonunun azalması kalsiyum oksalat taşı oluşmasına zemin hazırlar. Diyetle fazla miktarda sodyum ve kalsiyum alınması da; hiperkalsiüriye neden olabilir. Şalgam, çilek, tatlı patates, buğday kepeği, kakao, biber, çikolata, maydonoz, pancar, ıspanak, dereotu, fındık ve narenciye suları gibi oksalattan zengin gıdaların fazla tüketilmesi de hiperokzalüriye neden olabilir (41,42,61).

Curhan ve ark.'ları erişkin kadın taş hastalarında yaptıkları bir çalışmada, kahve, çay gibi içeceklerin taş oluşumu azalttığını, greyfurt suyunun ise taş oluşumunu artırdığını rapor etmişlerdir (62). Bunun nedeni greyfurtun yüksek okzalat içeriğinden dolayı okzalat taşlarına eğilimi artırması olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde pediyatrik taş hastalarında bu tür yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Süt, greyfurt suyu haricindeki meyve suları ve su, pediyatrik taş hastalarına normal diyet sınırları içerisinde fazladan tüketilmeleri önerilebilecek sıvı kaynaklarıdır (63). Şüphesiz ki, limonata gibi alkali içecekler asit olanlara göre taş oluşum riski açısından daha avantajlı içeceklerdir (64).

Son yıllarda Çin'de melaminle kontamine mamaların tüketilmesi ile İÜSTH insidansının önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların uzun dönem takipleri sonucunda önemli komplikasyon görülmemiştir (25,26). Küçük çocuklar ve infantlar büyüme çağında oldukları için erişkinlerdeki gibi protein ve kalsiyumdan fakir sıkı diyet uygulamak mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte büyüme için yeterli miktarlardan fazlasının verilmemesi ve sıvı alımının artırılması önerilir (13).

İnfantil Üriner Sistem Taş Hastalığında Genel Öneriler Ve Medikal Tedavi

Genel Öneriler

Üriner sistem taş hastalığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi önleyici tedavinin temelini oluşturmaktadır. Böylece mevcut taşın büyümesi ya da yeni taş oluşumu önlenerek morbidite, progresif renal hasar ve cerrahi girişim ihtiyacı oluşmayabilir. Bazı çalışmalarda ürolitiazisli

Tablo 3: İnfantil üriner sistem taş hastalığı medikal tedavi ve genel öneriler

Taş tipi	Tavsiyeler	Ilaçlar	Doz
Tüm taş tipleri	Sıvı alımının arttırılması İnfant: 750 ml/gün <5yaş: 1000ml/gün 5-10 yaş: 1500 ml/gün >10 yaş: 2000 ml/gün		
Hiperkalsiüri	Yüksek potasyum, düşük sodyum ve yeterli miktarda protein, kalsiyum ve okzalat alımı (aşırı tüketmekten kaçınılmalı)	- Klorotiazid - Moduretik (HCTZ+amilorid) - Potasyum sitrat	10-20 mg/kg/gün 1-2 dozda (HCTZ baz alınır) 1-2 ml /kg/gün 2-3 dozda
Hiperokzaluri	- Sekonder hiperokzalüri için okzalattan fakir diyet Okzalattan zengin gıdalar: pancar, kereviz, kakao, pırasa, bamya, üzüm,dut, çikolata, taze fasülye, yemiş, çikolata, biber, kabak, çay, yulaf, kızılcık - Yüksek doz Vit C alımından kaçınılmalı	- Klorotiazid - Moduretik - (HCTZ+amilorid) - Potasyum sitrat - Pridoksin (Vitamin B6)	10-20 mg/kg/gün 1-2 dozda (HCTZ baz alınır) 1-2 ml /kg/gün 2-3 dozda 3-5 mg/kg/gün başlanır 10-20 mg/kg/güne kadar çıkılabilir (günde 1 doz verilir)
Hiperurikozüri	Purinden kısıtlı diyet	- Potasyum sitrat - Allopurinol	1-2 ml /kg/gün 2-3 dozda 10 mg/kg/gün
Hipositraturi	Limon ve portakal suyu	- Potasyum sitrat	1-2 ml/kg/gün 2-3 dozda
Sistinuri	Gece-gündüz devamlı yüksek sıvı tüketimi	- Potasyum sitrat - Captopril - Tiopronin (infantlarda kullanılmaz) - D-Penisillamin (İnfantlarda kullanılmaz)	1-2 ml /kg/gün 2-3 dozda 0.5-1.5 mg/kg/doz. Günde 2-4 kez (İnfantlarda daha düşük dozlarda başlanır) 15 mg/kg/gün 3 dozda 30 mg/kg/gün 4 dozda
Struvit taşı	İnfekte taşın çıkarılması		

HCTZ: Hidroklorotiazid

çocukların idrar hacimlerinin sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (28,29). Bu nedenle sıvı alımının artırılması, taşın çeşidi ne olursa olsun, tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. İnfantlarda oral sıvı alımının 750 ml ve üzerinde olması tavsiye edilir (14). Sıvı alımı taş önlenmesinin kritik bir komponentidir. Bu durum, kalsiyum, okzalat, ürik asit ve sistini içeren litojenik faktörlerin konsantrasyonunu efektif olarak azaltarak sağlanır. Tüm bunlara ek olarak primer ksantinürili hastaların tek tedavisi fazla sıvı alımıdır. Sıvı alımının artırılması sistinürili infantlarda özellikle gece ve gündüz devamlı olarak tavsiye edilir (50,53).

Potasyum sitrat solüsyonu idrarın alkalinizasyonunu sağlayarak kalsiyum, okzalat, ürikasit ve sistin gibi solutlerin kristalizasyonunu azaltmak amacıyla 0.2-0.3 g/kg/gün (1-2 ml/kg/gün) dozunda kullanılır. Potasyum sitrat, idrar sitrat miktarını artırır ve kalsiyum miktarını azaltır. Aynı zamanda distal renal tübüler asidoz gibi hiperkalsiüriye neden olan durumlarda metabolik asidozun düzeltilmesine de katkıda bulunur (63,65). Tablo 3'te İÜSTH'nda nedene yönelik genel öneriler, medikal tedavi ve ilaç dozları verilmiştir.

Spesifik Risk Faktörlerinin Tedavisi

Hiperkalsiüri

Hiperkalsiürili hastaların aşırı kalsiyum, okzalat ve sodyum alımından kaçınması gerekir. Ancak, infantlar ve küçük çocuklar büyüme ve gelişme çağında olduklarından sıkı diyet önerilmemektedir. Diyetle potasyum alımının artırılmasının da idrar kalsiyum atılımını azalttığı bilinmektedir. Bunun için potasyum sitrat gibi potasyum tuzları tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Hayvan kaynaklı proteinlerin alımının azaltılması da idrarla kalsiyum atılımının azalmasına yardımcı olur. Ayrıca tiazid diüretikler distal tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır ve renal kalsiyum atılımını azaltarak etki gösterir. Bu hipokalsiürik etki kemik dansitesini düzeltmeye de katkıda bulunabilir (63).

Hipositratüri

Hipositratürinin tedavisinde özellikle 7 aylık'tan büyük infantlarda limonata ya da portakal suyu gibi sitrattan zengin meyve suları sıklıkla önerilmektedir. Ayrıca, potasyum sitrat solüsyonu potasyum ve sitrat kaynağı olarak her yaştaki hastalara tavsiye edilebilir (63-65).

Hiperokzalüri

Hiperokzalüri için tavsiye edilen esas tedavi sıvı alımının artırılması ve potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonudur. Sekonder hiperokzalüri için okzalattan zengin besinlerin kısıtlanması önerilirken primer hiperokzalüride asıl sebep endojen okzalat üretiminin fazlalığı olduğu için bu yaklaşım tartışmalıdır. Tip 1 primer hiperokzalürili hastalarda alanin gliyoksilat aminotransferaz enziminin bir kofaktörü olan pridoksinin tedavisi ile hiperokzalüri azaltılabilir. Pridoksin tedavisi 5 mg/kg/gün dozunda başlanır ve zamanla 10-20 mg/kg/gün dozuna kadar arttırılabilir. Tip 2 primer hiperokzalürili hastalarda pridoksin tedavisinin faydası gösteri-

lememiş, bunun yerine magnezyum oksid ve nötral fosfat tedavilerinin idrarda kalsiyum okzalat süpersaturasyonunu azalttığı bildirilmiştir (42,43). Oxalobacter formigenes sadece barsaklardaki okzalatı indirgemekle kalmaz, barsaklarda endojen salgılanan okzalatı da değiştirir. Böylece kan ve idrardaki okzalatı azaltmaktadır ve primer hiperokzalüri tedavisinde oral uygulanabilir (66). Böbrek yetmezliği olan tip 1 hiperokzalüri tedavisi için son ve kesin tedavi eş zamanlı karaciğer ve böbrek transplantasyonu veya erken dönem renal yetmezlik ise yalnız karaciğer transplantasyonudur (43).

Hiperürikozüri

Ürik asit taşları için ilk basamak tedavi sıvı alımının artırılması ve potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi yetersiz olan hastalarda diette protein alımının büyüme ve gelişmeyi engellemeyecek düzeylerde kısıtlanması, bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol'ün kullanımı hiperürikozürinin azaltılmasına yardımcı olabilir (63).

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon ile ilişkili taşı bulunan hastalarda anatomik ya da foksiyonel obstrüksiyonun düzeltilmesi ve idrarı sterilize etmek için enfekte taşın çıkarılması tedavinin esasını oluşturur. İdrar pH'sını asitleştirmek için asit fosfat preparatları ve bir üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit erişkinlerde taş enfeksiyon taşının oluşmasını önlemede kullanılırken çocuklarda kullanımı ciddi yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir (59).

Sistinüri

Sağlıklı bireyler idrarla günde <<30 mg (0.13 mmol) sistin ekstrete ederler. Oysa tip A ve tip B sistinürili hastalar 400-3000 mg (1.7-13 mmol)/gün sistin ekstrete ederler. Tedavinin amacı çözünür sistin konsantrasyonunu günde 250 mg (1.0 mmol)'ın altına düşürmektir. Sistinin idrardaki çözünürlüğü çok düşük olduğundan, idrar sistin konsantrasyonunu azaltmak için gece-gündüz tüm gün yüksek sıvı alımı (>3000 ml/m^2) çok önemlidir. İdrarda sistin çözünürlüğü alkali pH'da artar bu nedenle idrar pH'sını 6.5-7'de tutmak için potasyum sitrat kullanımı tedavi rejiminin önemli bir basamağıdır. Ayrıca hastalara diyetle protein ve sodyum alımının kısıtlanması önerilir (63).

Sülfhidril içeren D-penisilamin ve tiopronin, sistinin idrarda 50 kat daha çözünür olan sisteine dönüşümünü sağlayarak etki eden ilaçlardır. Ancak infantlarda potansiyel yan etkilerden dolayı kullanılmamaktadır. Diğer bir sülfhidril ajan olan kaptopril de; sistinüride kullanılmaktadır. Fakat hipotansif etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Sistin taşları sıklıkla ekstrakorporeal şok dalga litotripsi ile taş kırma metoduna dirençli olduğundan en iyi metod üreteroskopi veya perkütan cerrahi ile taşın çıkarılmasıdır (13,50,53,63).

Sonuçlar

Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda ve özellikle infantlarda sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen ciddi sonuçların önlenmesi için taş hastalığının altta yatan etyolojik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması gereklidir. Hasta taşını düşürdüyse veya taş cerrahi olarak çıkarıldıysa bile; metabolik ve anatomik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, taş hastalığının tekrarlamasını önlemek için önemlidir. Bu hastalar pediatrik nefrolog ve pediatrik ürologlar tarafından düzenli olarak kontrol edilmelidir. Her hastanın metabolik risk faktörlerine uygun tedavi rejimleri başlanmalıdır. Taşların tekrarını ve oluşabilecek morbiditeyi engellemek için sıvı alımının artırılması tüm taş tiplerinde önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. Ther. Adv. Urol. 3, 3-12; 2011.
2. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. Pediatr. Nephrol. 20, 940-944;2005.
3. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. J. Pediatr. 157, 132-137; 2010.
4. Baştuğ F, Gündüz Z, Tülpar S, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. World J Urol 31:1117–1122; 2013
5. Alpay H, Gokce I, Ozen A, Bıyıklı N. Urinary stone disease in the first year of life: is it dangerous? Pediatr Surg Int 29:311–316; 2013
6. Ali SH, Rifat UN. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. Pediatr Nephrol 20(10):1453–1457;2005
7. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S,van't Hoff WG Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child 88(11):962–965; 2003
8. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, Kucukaydin M Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. Int Urol Nephrol 40(1):3–9;2008
9. Mohamed J, Riadh M, Abdellatif N Urolithiasis in infants. Pediatr Surg Int 23(4):295-299; 2007
10. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. Pediatr Nephrol 24:2203-2209; 2009
11. Güven A, Koyun M, Baysal YE, Akman S, Alimoflu E, Akbas H et al Urolithiasis in the first year of life. Pediatr Nephrol 25:129-134; 2010
12. Zvara V. Diagnostic and treatment of urolithiasis in infants and children. Urol Nephrol 1(3):243-250; 1969
13. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. Nat Rev Urol. 2012 Feb 7;9(3):138-46; 2012 Review.
14. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) Pediatric nephrology, 6th edn. Springer, Berlin, pp 1405-1424; 2009
15. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. Pediatr. Nephrol. 23, 1129-1133; 2008.
16. Sarkissian A, Babloyan A, Arikyants N, Hesse A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. Pediatr. Nephrol. 16, 728–732; 2001.
17. Stapleton, F. B. Clinical approach to children with urolithiasis. Semin. Nephrol. 16, 389–397; 1996.
18. Diamond, D. A. Clinical patterns of pediatric urolithiasis. Br. J. Urol. 68, 195–198; 1991.

19. Polinsky, M. S., Kaiser, B. A., Baluarte, H. J. Urolithiasis in childhood. Pediatr. Clin. North Am. 34, 683–710; 1987.
20. Basaklar, A. C., Kale, N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. Br. J. Urol. 67, 203–205; 1991.
21. Kammon A, Daudon M, Abdelmoula J, Hamzoui M, chaouchi B, Houissa T et al Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. Pediatr Nephrol 13:920–925; 1999
22. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakkaloglu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. J Urol 168:2572-4; 2002.
23. 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 164:162-5;2000.
24. Fallahzadeh MH, Zare J, Al-Hashemi GH, Derakhshan A, Basiratnia M, Arasteh MM, Fallahzadeh MA, Fallahzadeh MK. Elevated Serum Levels of Vitamin D in Infants With Urolithiasis. Iran J Kidney Dis. 6(3):186-91;2012.
25. Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, Xu G, Zhu S, Yao C, Jiang L, Miao J, Zhang H, Zhao D, Liu X, Yao Y. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children. N Engl J Med. 12;360(11):1067-74; 2009
26. Shi GQ, Wang ZJ, Feng ZJ, Gao YJ, Di Liu J, Shen T, Li M, Yang J, Xu HB, Jiang XH, Wang ZN, Cai M, Wang YM, Zhu YF, Liu HH, Wang R, Xiong WY, Wang ZT, Yang WZ, Hou PS, Zeng G, Wang Y. A survey of urolithiasis in young children fed infant formula contaminated with melamine in two townships of Gansu, China. Biomed Environ Sci. 25(2):149-55;2012.
27. Choi, H., Synder, H. M. 3rd, Duckett, J. W. Urolithiasis in childhood: current management. J. Pediatr. Surg. 22, 158–164; 1987.
28. Miller, L. A. & Stapleton, F. B. Urinary volume in children with urolithiasis. J. Urol. 141, 918–920; 1989.
29. Lande, M. B., Varade, W., Erkan, E., Niederbracht, Y. & Schwartz, G. J. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. Pediatr. Nephrol. 20, 491–494; 2005.
30. Butani, L. & Kalia, A. Idiopathic hypercalciuria in children—how valid are the existing diagnostic criteria? Pediatr. Nephrol. 19, 577–582; 2004.
31. Ammenti, A., Neri, E., Agistri, R., Beseghi, U., Bacchini, E. Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones. Pediatr. Nephrol. 21, 1901–1903; 2006.
32. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch. Dis. Child. 88, 962–965; 2003.
33. Hulton, S. A. Evaluation of urinary tract calculi in children. Arch. Dis. Child. 84, 320–323; 2001.
34. Aladjem, M., Barr, J., Lahat, E.,Bistritzer, T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. Pediatrics 97, 216–219; 1996.
35. Coe, F. L., Parks, J. H., Moore, E. S. Familial idiopathic hypercalciuria. N. Engl. J. Med. 300, 337–340; 1979.
36. Reed, B. Y., Heller, H. J., Gitomer, W. L.,Pak, C. Y. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3–q24. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 3907–3913; 1999.
37. Alon, U. S., Zimmerman, H., Alon, M. Evaluation and treatment of pediatric idiophatic urolithiasis—revisited. Pediatr. Nephrol. 19, 516–520; 2004.
38. Karet, F. E. Inherited distal renal tubular acidosis J. Am. Soc. Nephrol. 13, 2178–2184; 2002.
39. Jha R, Muthukrishnan J, Shiradhonkar S, Patro K, Harikumar K, Modi KD. Clinical profile of distal renal tubular acidosis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 22, 261–267; 2011.
40. Matlaga, B. R., Shah, O. D. & Assimos, D. G. Drug induced urinary calculi. Rev. Urol. 5, 227–231; 2003.
41. Milliner, D. S., Murphy, M. E. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin. Proc. 68, 241–248; 1993.
42. Cochat, P., Fargue, S.,Harambat, J. Hyperoxaluria. in Pediatric Nephrology, 6th edn Ch. 58 (eds Avner, E. D., Harmon, W. E., Niaudet, P. & Yoshikawa, N.) 1069–1079 (Springer, Berlin, 2009).
43. Hoppe, B., Beck, B. B., Milliner, D. S. The primary hyperoxalurias. Kidney Int. 75, 1264–1271; 2009.
44. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, Monico CG, Feinstein S, Ben-Shalom E, Magen D, Weissman I, Charon C, Frishberg Y. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am. J. Hum. Genet. 87, 392–399; 2010.
45. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. Pediatr Nephrol 7:105-18; 1993.
46. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazici C, Durmaz H, Dursun I, Sahin H, Gündüz Z, Gürgöze MK. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children. Pediatr. Int. 51, 526–529; 2009.
47. La Manna, A., Polito, C., Marte, A., Iovene, A. & Di Toro, R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. Pediatrics 107, 86–90; 2001.
48. Polito, C., La Manna, A., Nappi, B., Villani, J. & Di Toro, R. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. Pediatr. Nephrol. 14, 1102–1104; 2009.
49. Abate, N., Chandalia, M., Cabo-Chan, A. V., Moe, O. W. & Sakhaee, K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis; novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 65, 386–392; 2004.
50. Goodyer, P., Saadi, I., Ong, P., Elkas, G. & Rozen, R. Cystinuria subtype and risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 54, 56–61; 1998.
51. Gürgöze, M. K. & Sarı, M. Y. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. Pediatr. Nephrol. 26, 933–937; 2011.
52. Cochat, P. et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic disease. Pediatr. Nephrol. 25, 415–424; 2010.
53. Cameron, M. A., Sakhaee, K. & Moe, O. W. Nephrolithiasis in children. Pediatr. Nephrol. 20, 1587–1592; 2005.
54. Gargah, T., Essid, A., Labassi, A., Hamzaoui, M. & Lakhoua, M. R. Xanthine urolithiasis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 21, 328–331; 2010.
55. van den Berghe, G., Vincent, M. F. & Marie, S. in Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 5th edn (eds Fernandes, J., Saudubray, J. M., van den Berghe, G. & Walter, J. H.) 433–449 (Springer, Heidelberg, 2006).
56. Sutor, D. J., Wooley, S. E. & Krízek, V. The composition of calculi from patients with alcaptonuria. Br. J. Urol. 42, 386–388; 1970.

57. Akcay, T., Konukoglu, D. & Dincer, Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. Arch. Dis. Child. 80, 271–272; 1999.
58. Gleeson, M. J., Griffith, D. P. Struvite calculi. Br. J. Urol. 71, 503–511; 1993.
59. 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. 20, 243–247; 1991.
60. Cohen-Solal F, Abdelmoula J, Hoarau MP, Jungers P, Lacour B, Daudon M. Urinary lithiasis in medical origine. Therapie 56, 743–750; 2001.
61. Grases, F., Costa-Bauza, A., Prieto, R. M. Renal lithiasis and nutrition. Nutr. J. 6, 23; 2006.
62. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. Am J Epidemiol 143:240-7;1996.
63. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. Pediatr Nephrol 24:2129-35;2009.
64. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol 156:907-9; 1996.
65. McNally, M. A., Pyzik, P. L., Rubenstein, J. E., Hamdy, R. F., Kossoff, E. H. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. Pediatrics 124, 300–304; 2009.
66. Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, Plum G, Beck BB. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of Oxalobacter formigenes in 2 patients with infantile oxalosis. Am J Kidney Dis 2011;58:453-5.

Yazışma Adresi:
Funda Baştuğ,
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji, Kayseri
Tel: +90 533 614 33 64
e-mail: fundadr@hotmail.com