



Current medical treatment in pediatric urolithiasis

Pediyatrik taş hastalıklarında güncel medikal tedavi

Yiğit Akın¹, Murat Uçar², Selçuk Yücel²

ABSTRACT

Although the prevalence of urolithiasis is nearly 2-3% in childhood, the risk of recurrence may range from 6.5-54%. There has been an increase in urinary stone disease among pediatric age groups, and stone disease has a multifactorial etiology. After the diagnosis, detailed metabolic evaluation is required. High recurrence rates, therapeutic irregularities and deficiency in diagnosis may lead to comorbidities such as loss of kidney function. Following diagnosis, the requirement for surgery, such as stone extraction and correction of anatomical anomalies, is determined. Medical and supportive treatments are also needed to prevent recurrence and urinary tract infections and to preserve renal function. Supportive care includes increased fluid intake and dietary modifications. Medical treatment is dependent on the cause of urinary stone disease. The morbidities associated with pediatric urolithiasis can be prevented by early diagnosis, detailed metabolic analysis, regular follow-up and medical treatment protocols.

Key words: Children; hypercalciuria; hypocitraturia; oxaluria; urolithiasis.

ÖZET

Çocukluk çağında ürolitiazis, %2-3 oranında görülse de, tekrarlaması riski %6,5-54 arasında değişmektedir. Son yıllarda çocuklardaki taş hastalıklarında artış görülmektedir. Pediyatrik grupta ürolitiazisin multifaktöryel etyolojisi mevcuttur. Tanı konulduktan sonra ayrıntılı metabolik değerlendirme gereklidir. Yüksek tekrarlaması oranları, tedavideki düzensizlikler ve tanıdaki yetersizlikler böbrek kayıplarına varabilen kötü sonuçlar doğurabilir. Tam olarak tanı konulduktan sonra, taşın ortadan kaldırılması ve anatomik bozuklukları düzeltilmesi gibi cerrahi gereksinimlerin yanında, tekrarların önlenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması, üriner enfeksiyonun kontrolü için medikal ve destek tedavilere ihtiyaç vardır. Destek tedavileri, fazla sıvı alımı diyet modifikasyonlarını içerir. Medikal tedavi ise nedene yönelik yapılmaktadır. Erken tanı, detaylı metabolik analizler, takip ve medikal tedavi protokolleri taş hastalığının morbiditesi düşürülebilir.

Anahtar sözcükler: Hiperkalsüri; hipositraturü; okzalüri; pediyatrik; ürolitiazis.

¹Department of Urology,
Faculty of Medicine, Erzincan University, Erzincan, Turkey

²Department of Urology,
Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

Submitted:
08.03.2013

Accepted:
30.04.2013

Correspondence:
Yiğit Akın
Department of Urology, Faculty of Medicine, Erzincan University, 24040 Erzincan, Turkey
Phone: +90 506 533 49 99
E-mail: yigitakin@yahoo.com

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Pediyatrik yaş grubunda üriner taş hastalıkları nadir olarak kabul edilir fakat, son yıllarda özellikle böbrek, ureter taşlarının prevalansı ve insidansında artış olduğunu göstermektedir.^[1] Her ne kadar %2-3 oranında bir prevalansa sahip olsa da, pediyatrik taş hastalıklarının %6,5-54 arasında değişebilen tekrarlaması riskleri vardır.^[2] Ayrıca yüksek morbiditesi ve son dönem böbrek yetmezliği riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.^[3] Irk, cinsiyet, genetik, iklim, beslenme alışkanlıkları gibi multifaktöryel etyolojiye sahiptir.^[4] Gelişmekte olan ülkelerde, endemik olarak görülen pediyatrik taş hastalıkları sıklıkla mesane sınırlı kalırlar. Bu durum fosfat alımının

azalması ile ilgilidir ve sıklıkla amonyum asit, ürat ve ürik asit taşları ile uyumlu olabilir. Chou ve ark.^[5] yaptığı çalışmada, gelişmiş ülkelerdeki yaşam standartlarının artmasına paralel hayvansal protein tüketiminin artması ile taş insidansının arttığını gösterilmiştir.

Pediyatrik tüm yaş gruplarında üriner taş hastalıkları görülse de, tanı sırasındaki ortalama yaş 4,2-9,4 arasındadır.^[1] Bu yaş gruplarından daha erken dönemde tanı alan çocuklarda, kalıtsal nedenleri düşündürmelidir.^[6]

Pediyatrik grupta, üriner taş hastalığını tedavisindeki amaç, taşın ortadan kaldırılması, nükslerin önlenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması, üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunma-

sı, anatomik ve altta yatan metabolik problemlerinin düzeltilmesini kapsamaktadır.

Üriner sistem taş hastalıklarında kullanılan medikal tedavi, taşların türüne özeldir ve sadece küçük bir kısmına etkilidir. Ürik asit taşlarında alkalizasyon, tiyollerle birlikte kullanıldığında sistin taşlarına da etkili olabilir. Enfeksiyon taşlarında idrar asidifikasyonu kullanılan diğer medikal tedavi yöntemidir. Medikal tedavinin amaçları; yeni taşların oluşumunun önlenmesi, hali hazırdaki taşların büyümesinin önlenmesi, böylece cerrahi ihtiyacının ve dolayısıyla da morbiditenin azaltılmasını kapsamaktadır. Tüm bunların ışığında, medikal tedavinin, önleyici bir tedavi olduğu söylenebilir. Medikal tedavinin başlatılabilmesi için tanının tam olarak konulması gereklidir. Bu nedenle, taş analizi, idrar ve serum analizini kapsayan metabolik araştırmalar önem kazanmaktadır.

Bu derlemede pediatrik üriner taş hastalıklarında genel önerileri ve taşların türüne ya da metabolik bozukluklara özel medikal tedavi seçenekleri gözden geçirilmektedir.

Genel öneriler

Tüm üriner taş hastalıklarında, ilk genel öneri bol sıvı alımıdır. Bol sıvı yüküyle, idrar yapımı artmakta, idrardaki çözünmeyen konsantrasyon ve süper satürasyon azaltılabilmektedir. Miller ve ark.^[7], taş hastalığına sahip çocukların, kontrol grubundakilerden daha az sıvı aldığını tespit etmişlerdir. Lande ve ark.^[8] idrar miktarı 1 mL/kg'dan fazla olduğunda, kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit süper satürasyonun olmadığını ve böbrek taşlarının oluşmadığını bildirmişlerdir. Sıvı alımı taş önlenmesinin kritik bir komponentidir. Bu durum, kalsiyum, okzalat, ürik asit ve sistini içeren litojenik faktörlerin konsantrasyonunu efektif olarak azaltarak sağlar. Tüm bunlara ek olarak primer ksantiüri hastaların tek tedavisi fazla sıvı alımıdır. Curhan ve ark.^[9] erişkin kadın taş hastalarında yaptıkları bir çalışmada, kahve, çay gibi içeceklerin taş oluşumu azalttığını, greyfurt suyunun ise taş oluşumu attırdığını rapor etmişlerdir. Bunun nedeni greyfurtun yüksek okzalat içeriğinden dolayı okzalat taşlarına eğilimi arttırması olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde pediatrik taş hastalarında bu tür yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Süt, greyfurt suyu haricindeki meyve suları ve su, pediatrik taş hastalarına normal diyet sınırları içerisinde fazladan tüketilmeleri önerilebilecek sıvı kaynaklarıdır.^[10] Şüphesiz ki, limonata gibi alkali içecekler asit olanlara göre taş oluşum riski açısından daha avantajlı içeceklerdir.^[11]

Üriner taş hastalıklarında, idrarda artmış kalsiyum ve sodyumun, diyetle fazla alınan sodyumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[12] Frassetto ve ark.^[13] diyetle fazla alınan sodyum klorürün içeriğindeki klorürün, düşük dereceli metabolik asidoza yol açabileceğini vurgulamışlardır. Bu sayede kemik mineralizasyonu

bozulabilir ve taş oluşumuna da katkıda bulunabilir. Diyetle fazla miktarda alınan tuzun taş oluşum riskini arttırması, gelişmiş ülkelerde ihtiyaçtan fazla alınan tuzla ilişkilendirilmiştir. Bunun tersine mekanizma ise, diyetle fazla potasyum alınmasında görülmektedir.^[14] Potasyum tuzları genelde potasyum sitrat gibi alkali tuzlardan gelmektedir. Potasyum sitrat, üriner kalsiyum atılımını azaltmaktadır.^[15] Potasyum tuzları, diyet ile meyve ve sebzelerden alınmaktadır. Sodyum ve potasyumun üriner kalsiyum üzerine ters etkileri gibi, kan basıncına olan etkileri de bir birine zıttır. Diyetle fazla alınan sodyum kan basıncını arttırmakta, potasyum ise düşürmektedir.

Hiperkalsiüriinin eşlik ettiği taş hastalıklarında ise, üriner kalsiyum atılımını azaltılması önerilmektedir. Bu durum diyetle alınan hayvansal protein yükünün, dolayısıyla asit yükünün azaltılması ile sağlanabilir.^[16] Diyet ile alınan, hayvansal proteinlerin metabolize edilmesi sonucunda oluşan asitler; kemiklerden bikarbonat salınmasına neden olur. Böylece, osteopeni ve hiperkalsiüriye neden olan kemik rezorpsiyonları oluşur.^[17] Nouvenne ve ark.^[18], tekrarlayan kalsiyum okzalat taşı ve hiperkalsiüri olan hastalarda hayvansal protein ve tuz alım kısıtlanmasının, normal düzeyde kalsiyum alımına göre taş tekrarları arttırdığını bildirmişlerdir. Tüm bunların yanında diyetle düşük miktarda kalsiyum alımı, barsaklarda kalsiyum ile bağlanan okzalatın azalmasına ve üriner okzalat atılımının artmasına yol açmaktadır.^[19] Ayrıca, diyetle yüksek miktarlarda alınan C vitamini, sükröz ve fruktoz da taş hastalığı oluşumuna neden olabilmektedir. Yüksek miktarlarda alınan magnezyum ise taş oluşum riskini azaltmaktadır.^[20]

Pediatrik üriner taş hastalığının tedavisinde diyetle ilgili öneriler ailelere anlatılmalıdır. Daha da önemlisi, diyetle ilgili alışkanlıkların bir gecede değişmeyeceği akılda bulundurulmalıdır.

Medikal Tedavi

Hiperkalsiüri

Çocuklarda üriner sistem taşlarının büyük bir kısmını kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat taşları oluşturmaktadır. Taş oluşturan olan çocukların yaklaşık %30-%50'sinde hiperkalsiüri bulunur.^[21] Hiperkalsiüri, pediatrik ürolitiazisin en yaygın nedenidir. İki yaşından büyük çocuklarda üriner kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün üzerinde ya da üriner kalsiyum/kreatin oranının 0,21'in üzerinde olması olarak tanımlanır. Pek çok çocukta, 24 saatlik idrar toplanması pratik değildir. Bu neden ile idrardaki, kalsiyum-kreatinin oranı günlük kalsiyum atılımının tahmini için kullanılır. Yaş ile birlikte üriner kalsiyum atılımının arttığı unutulmamalıdır. Optimal değerlendirme için üriner kalsiyum okzalat ve fosfat da ölçülmelidir.^[22]

Hiperkalsiüri; genellikle; gastrointestinal kalsiyum emiliminin artması, kemik formasyon ve rezorpsiyonundaki bozukluklar,

renal kayıp gibi 3 sistemden birinde ya da birden fazlasındaki bozukluklar sonucunda oluşur.^[22] Hiperkalsiürik kalsiyum taşları normokalsemik ve hiperkalsemik olarak ayrılmaktadır.

Hiperkalsiüri tek etken değildir, ama pek çok etkenle ilişkilidir. Çocuklar ve erişkinlerdeki en sık neden idyopatik hiperkalsiüridir. İdyopatik hiperkalsiüri, belirgin herhangi bir nedeni olmayan hastalarda oluşan, hiperkalsemi olmamasına rağmen hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Ailesel idyopatik hiperkalsiüriden sorumlu gen (veya genler) daha tanımlanmamıştır, ama otozomal dominant karakteri olduğu gözlenir. Asemptomatik sağlıklı çocukların yaklaşık %4'ünde idyopatik hiperkalsiürinin kanıtı görülür.^[23] Bu çocukların %40-%50'sinde ürolitiazis için pozitif aile anamnezi bulunur.^[24]

Hiperkalsiüri gözleendiğinde, idyopatik hiperkalsiüri tanısı için bazı durumların dışlanması gerekmektedir. Tanım olarak, hastanın kan kalsiyum düzeyi normal olmalıdır. Hiperkalsemik hiperkalsiürlü hastalarda, hiperparatiroidizm ve D hipervitaminozu araştırılmalıdır. Bu klinik durum saptandığında, uzun süren immobilizasyon, sarkoidoz, malignite, juvenil idiyopatik artrit, kortkosteroid fazlalığı, adrenal yetmezlik veya William sendromu düşünülmelidir. Hipokalsemik hiperkalsiürlü çocuklar hiperparatiroidizm ve otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri (kalsiyum reseptör fonksiyonunda mutasyon olması) açısından değerlendirilmelidir. Normokalsemik hiperkalsiürlü hastalara, çoğu zaman idyopatik hiperkalsiüri olarak tanı konulsa da, prematürite, diüretik alım öyküsü (furosemid ve asetazolamid), antikonvülzan kullanımı (topiramid ve zonisamid), ketojenik diyet, Dent hastalığı, Bartter sendromu, hiperkalsiüri ile birlikte ailesel hipomagnezemi ve nefrokalsinozis (AHHNK), distal renal tübüler asidoz (dRTA), hiperkalsiüri ile birlikte herediter hipofosfatemik raşitizm (HHRH), olası medüller sünger böbrek dışlanmalı ve ilk değerlendirilmede ayırıcı tanılar akılda tutulmalıdır.

Normokalsemik hiperkalsiüri ile ilişkili genetik durumlar

Dent hastalığı, X'e bağlı kalıtılan bir durumdur ve CLCN5 genindeki mutasyon sonucunda oluşur. Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinüri, nefrokalsinozis, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ve kronik böbrek hastalığı ile karakterizedir. Klinik genellikle sinsidir ve çocukluk çağı boyunca asemptomatiktir; ancak nefrokalsinozis ve hiperkalsiürinin işaretleri ve bulguları çocuklarda sık değildir. Hasar proksimal tübüler fonksiyondadır ve nadiren glukozüri, aminoasidüri, metabolik asidoz ve hipofosfatemi ilişkili Fanconi sendromunun bir bölümü olarak ortaya çıkabilir. Az sayıda hastada, Dent fenotipi OCRL genindeki (Dent 2) mutasyonla oluşur. Bu durum ayrıca Lowe'nin oküloserebrorenal sendromu ile de ilişkilidir.

Bartter sendromu; böbrekten tuz kaybı, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperkalsiüri ve normal serum magnezyum seviyele-

ri ile karakterize, otozomal resesif durumdur. Altı yaşından küçük çocuklarda hastalık tipik olarak tuz eksikliği, poliüri, dehidratasyon, emezis, konstipasyon ve büyüme geriliği ile bulgu verir. Ciddi polihidroamnioz, prematürite ve nadiren sensorinöral işitme kaybı hastalığın ayırıcı karakterleridir. SLC12A, KCNJ1 ve BSND genlerindeki (tip I, tip II ve tip IV Bartter sendromu, sırasıyla) mutasyonlar tipik olarak neonatal periyotta (neonatal Bartter sendromu) Henle kulbunun çıkan kalın kolunda ciddi disfonksiyonla sonuçlanır. C1CKB genindeki (tip III Bartter sendromu) mutasyonlar genellikle orta düzeyde, Henle kulbunun çıkan kalın kolunda disfonksiyona yol açar. Genellikle neonatal periyodun dışında görülür (klasik Bartter sendromu).

Ailesel hipomagnezemi ve nefrokalsinozis, genellikle hipomagnezemi ile birlikte olan nöbetler veya tetaniyle çocukluk döneminde görülür. Diğer klinik bulgular, sık idrar yolu enfeksiyonu (İYE), poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, nefrolitiazis ve ilerleyen böbrek yetmezliğidir.^[25] AHHNK otozomal resesif bir durumdur. Hem CLDN-16, hem de CLDN-19 genlerinin mutasyonları ile oluşur. Homozigot CLDN-16 veya CLDN-19 mutasyonları Henle'nin çıkan kolunda yer alan sıkı birleşim yeri bütünlüğündeki bozukluklar, idrar magnezyum, kalsiyum kaybı ve sonuç olarak çıkan hipomagnezemi ile ilişkilidir. Hastalarda genellikle hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisten oluşan klasik triad geliştirir. CLDN-19 mutasyonlarının birlikteliğinde, maküler koloboma, önemli ölçüde miyop ve horizontal nistagmus ile karakterize derin görme bozuklukları görülebilir.^[26]

Primer dRTA, kalıtsal bir hastalıktır ve distal tübülün idrarı düzgün asitleştirme yeteneğinin kaybolması sonucu olan sistemik asidozla karakterizedir. Büyüme geriliği, poliüri, polidipsi, hiperkalsiüri, hipositratüri, nefrokalsinozis, böbrek taşları ve hipokalemi infant döneminde sık görülen bulgulardır. Primer dRTA otozomal dominant (SLC4A1 geni) veya resesif olabilir (ATP6V1B1 veya ATP6V0A4 genleri).

Distal tübülün α -interkalat hücrelerinden H1⁻ iyonlarının salgılanamaması hasarlı vakuolar H1-ATPaz (ATP6V1B1 veya ATP6V0A4 genleri) veya bir hasarlı Cl⁻/HCO₃⁻ anyon değiştirici-1 (SLC4A1 geni) tarafından ortaya çıkar. ATP6V1B1 mutasyonları olan hastalarda işitme ve sinirsel tip duyma kaybı kaybolabilir.

Herediter hipofosfatemik raşitizm, SLC34A3 genindeki mutasyonla ortaya çıkan, nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Bu durum, proksimal tübülün tip IIc sodyum fosfat taşıyıcılarda fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Azalmış renal fosfat geri emilimi; derin hipofosfatemi, normokalemi, rikets ve kemik ağrısı ile sonuçlanır. Ek olarak hiperkalsiüri ve nefrolitiazis sıklıkla saptanır. Hipofosfateminin tetiklediği 1,25-dihidro-

sivitamin D sentezi uyarılması sonucu olabilir. Artmış sentez kalsiyumun artmış gastrointestinal geri emilimi ve normal serum kalsiyum düzeyleri karşısında fazla idrar kalsiyumu kayıplarına yol açar.^[27]

Hiperkalsiüri varlığında, yüksek sodyum tüketimi ve ketojenik diyet gibi çevresel faktörlerin kalsiyum atılımını artırıcı etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide kilo ve yaşa uygun olarak; sodyum kısıtlanması, bol sıvı alımı, potasyumdan zengin ve okzalattan fakir diyet önerilmelidir. Tiyazid diüretikleri proksimal ve distal renal tübülden kalsiyum geri atılımını önlerler. Ayrıca tanı sonrasında renal kaynaklı hiperkalsiüri tanısı alan hastalarda tiyazid diüretikleri birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.^[28] Bir diğer diüretik ise amiloriddir. Bu diüretikler kalsiüriyi düzeltebilirler fakat; halsizlik, bulantı, ortostatik hipotansiyon, hiperkolestrolemi ve elektrolit anormalliklerine yol açabilirler. dRTA ile ilişkili hiperkalsiüride metabolik asidemi ve hipokalemiyi düzeltmesi ve üriner kalsiyum ve sitrat atılımını normal seviyelere getirebilmesi nedeniyle potasyum sitrat kullanılabilir.^[29] Tüm bunlara ek olarak, tiyazid diüretikleri ve potasyum sitrat kombinasyonu da kullanılabilir.^[30]

İdyopatik hiperkalsiüri hastalar da potasyum sitratla tedavi edilmektedirler.^[31] Bu tedavi ile üriner kalsiyum atılımı azaltılıp, idrarda sitrat atılımı artırılır. Aynı zamanda kemik mineral yoğunluğu da artar. Hastaların idrar pH'sı takip edilmelidir. Çok yüksek pH'larda kalsiyum fosfat taşlarına zemin oluşturulabilir.^[32] Penido ve ark.^[33], hiperkalsemik çocukların üçte birinde azalmış kemik mineral yoğunluğu rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın paralelinde, Freundlich ve ark.^[34] osteopenik ve üriner taş hastalığı olan çocuklarda, alendronatın kemik dokusu ve kalsiyum atılımı üzerine yararlı etkileri olabileceğini bildirmişlerdir.

Hiperokzalüri

Okzalit; gliokzalit ve askorbik asidin metabolik yolunun son ürünüdür. Primer olarak böbrekler tarafından salgılanır. Günlük okzalit atılımının büyük bir kısmı (%80-85) normal metabolik hemostazdan türemiştir ve kalan (%10-15) diyetten oluşur. Günlük idrar okzalit atılımı genellikle 50 mg/d/1,73 m²'den azdır. Küçük çocuklardaki 24 saatlik idrar biriktirilmesindeki güçlükten dolayı, okzalit atılımını tahmin etmek için idrar okzalit/kreatinin oranı kullanılır. Artmış idrar okzalit atılımı, kalıtsal metabolik hastalıktan (primer hiperokzalüri [PH]), daha sıklıkla artmış okzalit geri emiliminden veya artmış okzalit öncüllerinin alımından oluşabilir.

Primer hiperokzalüri

Tip I ve tip II PH nadirdir, endojen okzalit üretiminin arttığı otozomal resesif hastalıklardır. Okzalitın karaciğer tarafından fazla üretimi, artmış idrar okzalit atılımı ile birlikte sonuçlanan nefrokalsinozis ve nefrolitiyazise yol açar. Kalsiyum okzalit

depozitleri giderek artan böbrek hasarına yol açar. Kliniği, yeni doğanda son dönem böbrek yetmezliğinden, erişkinlikte olası rastlantısal taş hastalığına kadar çeşitlilik gösterebilir. Klinik çeşitlilikten dolayı, tanı genellikle gözden kaçır ve hatta transplante böbreğin kaybindan sonra fark edildiği durumlar söz konusu olabilir.^[35]

Tip I PH, hepatik peroksimal anzim alanin-glikolat aminotransferazda (AGT) fonksiyonel hasara yol açan AGXT genindeki mutasyonlarla oluşur. Eksiklik, idrarda gliokzalit, glikolat ve okzalit birikimine yol açar. Pridoksin düzgün AGT aktivitesi için temel kofaktördür ve nadiren uzun süreli B6 vitamin eksikliği, tip I PH'yi taklit edebilir. Tip II PH, gliokzalit redüktaz-hidroksipiruvat redüktaz enzim aktivitesinde bozukluğa yol açan GRHPR geninde mutasyonla oluşur. Artmış okzalit ve L-gliserik asit böbrek tarafından atılır.^[36] Tip II PH, tip I PH'ye oranla hafif bir formdur ama benign değildir. Son zamanlarda, hiperokzalüri ve DHDPSL geninde mutasyon olan 8 ailede, üçüncü bir form, tip III PH tanımlanmıştır.^[37] Tip III PH'de oluşan hiperokzalürinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sekonder hiperokzalüri

Sekonder hiperokzalüride, hem diyetle yüksek miktarda okzalit (veya okzalit pekürsörleri) alınması, ayrıca diyetle alınan okzalik asidin intestinal sistemden artmış emilimine yol açan bozukluk vardır. Gastrointestinal emilim, diyetle kalsiyum alımı ile ters olarak değişim gösterir ve sonuç olarak kalsiyumdan yetersiz diyet, okzalit emilimini ve hiperoksalüriyi artırabilir.^[38] Okzalit askorbik asit metabolizmasının yan ürünüdür ve yüksek doz C vitamini de hiperokzalüri ile ilişkilidir. Artmış diyet emilimi genellikle yağ emilim bozukluğu veya kronik diyare ile karakterizedir. Hiperokzalürinin sekonder nedenleri arasında gastrointestinal hastalık ile ilişkili olan enflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, ekzorin pankreatik yetmezlik (kistik fibrozis), safra yolu hastalığı ve ince bağırsak rezeksiyonu veya kısa bağırsak sendromu vardır. Bu durumlardaki patogenezi, intestinal lümeninde bulunan kalsiyuma bağlanan serbest yağ asitleri varlığından kaynaklanır. Bu durum serbest, emilebilir bağlanmamış okalat oluşumuna yol açar.

Oxalobacter formigenes sadece barsaklardaki okzaliti indirgemekle kalmaz, barsaklarda endojen salgılanan okzaliti da değiştirir. Böylece kan ve idrardaki okzaliti azaltmaktadır ve PH tedavisinde oral uygulanabilir.^[39] Ayrıca pridoksin, PH'de okzalit atılımını azaltmak için kullanılmaktadır.^[38] Pridoksin, AGT'nin önemli bir kofaktördür. PH tip I'li çocukların yaklaşık %10-%30'u pridoksine duyarlıdır (idrarda okzalit atımında >%30 azalma). Özellikle, Gly170Arg veya Phe152Ile mutasyonları için homozigot olan hastalarda, uygun tedavi süresi içerisinde böbrek fonksiyonunun korunmasını sağlayabilirler. Şüpheli PH tip I'li hastalarda, tedaviye başlanmalı (2-5 mg/kg/g) ve tanı koyulup

cevap alınana kadar titre edilmelidir (8-10 mg/kg/g). Pridoksinin yüksek dozlarının, duyuşal nefropatiyi tetiklediğı bilinmektedir. Pridoksin eklerinin, gerçek bir pridoksin eksikliği bulunmadıkça hiperokzalürinin diğerk formlarının tedavisinde yararlı olduğına dair belirgin bir kanıt yoktur.

Primer hiperokzalüri'de kronik böbrek yetmezliğı gelişen hastalarda karaciğerk ve böbrek nakli yapılması en iyi tedavi şeklidir. Sekonder hiperokzalüri tedavisinde diyetle fazla alımı önlemek, oral kalsiyum alımının artırılması ve gastrointestinal bozuklukları düzeltmek esastır. Ayrıca sekonder hiperokzalüri tedavisinde nedene yönelik tedavi seçenekleri arasında kolestiramin, magnezyum ve potasyum sitrat kullanımı mevcuttur.^[38]

Hipositratüri

Sitrat idrarda kalsiyuma bağlanarak kalsiyum okzalate ve kalsiyum fosfat kristallerinin yapışmasını ve büyümesini önleyen önemli bir taş inhibitördür. Proksimal tübülde hem emilim, hem de metabolizmayla düzenlenir. Hipositratüri ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunluğunda en sık görülen metabolik bozukluktur.^[40,41] Hipositratüri 24 saatlik idrarda, sitrat/kreatinin oranının erkeklerde 180 mg/g, kadınlarda 300 mg/g'den düşük olduğunda tanımlanır.^[42] Proksimal tübülün hücre içi asidozu; hem metabolik asidoz, hem de proksimal tübüldeki artmış sitrat emilimi ile oluşan hipositratüri ile meydana gelir. Sonuçta, ketojenik diyet, ilaçlar (topiramat, zonisamid ve asetazolamid), dRTA ve kronik diyare sıklıkla hipositratüri ile ilişkilidir. Ayrıca tiyazid diüretik kullanımı da hipositratüriye yol açabilir. Tamamlanmamış dRTA, açık sistemik asidoz yokluğunda veya hipokalemiye ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle, provakatif asit yükleme testi yapılmadığında hipositratüri karşısında göz ardı edilebilir. Bütün bunlara rağmen, birçok vaka diyetle düşük sitrat atılımına yol açan zengin hayvansal protein ve az miktarda lifli sebze, potasyum olsa da, hipositratüri idyopattiktir.^[42] Tedavide potasyum sitrat ideal medikal seçenektir. Tedavi, minör gastrointestinal etkileri dışında güvenlidir.

Hipomagnezüri

Diyetle alınan magnezyumun eksikliğinde ortaya çıkabilir. Magnezyum okzalatlara birlikte kompleks oluşturabilir ve hem idrarda kalsiyum okzalate supersatürasyonunu azaltır hem de barsaklardan okzalate geri alımını önleyebilir. Tedavide diyetle alımın artırılması esastır.

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.^[43] Hiperürikozüri, ürik asit atılımı 815 mg/d/1,73m²'den fazla olduğunda tanımlanır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ayarlandığında, ürik asit atılımı göreceli olarak 2 yaşından sonra sabittir. İki yaşından büyük, tuvalet eğitimi almamış çocuk-

larda, GFH 0,56 mg/dL'den büyük olduğunda, hiperürikozüri spot idrarda saptanabilir. Bu değer, "İdrar ürik asidi (mg/dL) x Plazma kreatinin (mg/dL)/İdrar kreatinin (mg/dL)", formülüyle hesaplanabilir.

Hiperürikozüri, özellikle düşük idrar pH'sında, taş oluşumu için en büyük risktir. Kalıtsal purin metabolizma bozuklukları, lenfoproliferatif hastalıklar ve polistemi ile ilişkili, belirgin hiperürisemi hiperürikozüri ile ilişkilendirilen hastalıklardır. Nadiren, düşük serum ürik asidi, hiperürikozüri, nefrolitiazis ve aktivite ile tetiklenen böbrek yetmezliğı ile karakterize, herediter hiperürisemi olarak bilinen bir durum da saptanır. Proksimal tübüldeki ürat transportunu kodlayan, hem SLC22A12 hem de SLC2A9 genlerindeki mutasyonlar oluşum nedenleri olarak bilinir.^[44] Hiperürikozürinin diğerk nedenleri, fazla pürin alımı (hayvansal protein), hemoliz, ürikozürük ilaçlar (probenesid, salisilatlar ve losartan), siyanotik konjenital kalp hastalığı, melamin toksisitesi ve idyopatik (ailesel) gibi nedenleri içerir. Ayrıca erişkinlerde, primer olarak saptanan bir fenomen de hiperürikozürük kalsiyum okzalate taşları olarak adlandırılır. Bu durumda hiperürikozüri, hiç içermeyen veya minimal ürik asit içeriğı ile olan kalsiyum okzalate taşlarının oluşumuna temel destek oluşturur (epitaksi).

Purin metabolizmasının kalıtsal hastalıkları

Fosforibozil pirofosfat sentetaz süperaktivite (PRPSS), X'e bağılı kalıtlır ve PRPS1 geninde mutasyondan oluşur. PRPSS artmış aktivitesi, fazla purin üretimi ile ilişkilidir. Sonraki pürin dejenerasyonu, hiperürsemi, gut, hiperürikozüri ve ürik asit nefrolitiazisi ile sonuçlanır. Bazı etkilenen bireylerde, sinir gelişim anomalileri, sinirsel tip sağırılık vardır.^[45] Hipoksantinguanin fosforibozil transferaz (HPRT) eksikliği, ürik asidin fazla üretimi ile ilgili HPRT1 genindeki mutasyonlarla oluşan, X' bağılı, yeni doğan dönemindeki purin metabolizma bozukluğudur. HPRT aktivitesinde tümenden eksikliği, mental retardasyon, spastik serebral felç, koreatetoz, ürik asit taşları, kendine zarar veren davranışla karakterize Lesh-Nyhan sendromu ile ilişkilidir. Parsiyel HPRT eksikliği olan çocuklar fenotipik olarak tam eksikliği olan veya orta düzeyde nörolojik semptomları olan hastalarla fenotipik olarak benzer olabilir. Böbrek taşları, ürik asit nefropatisi, böbrek obstrüksiyonu veya gut, hastalığın ilk bulguları olabilir.

İlk basamak tedavi idrar alkalizasyonudur ve genellikle potasyum sitrat kullanılır. Hastalarda fazla miktarda diyetel hayvansal protein alımının kısıtlanması artmış pürin alımında, artmış ürik asit üretiminde de sonuçlanır ve hem ürikozüri hem de asidik idrara katkıda bulunabilir. Allopürinol (4-10 mg/kg/g, erişkin maksimum 300 mg/g), PRPSS veya HPRT eksikliği gibi hem hiperürisemi, hem de hiperürikozüri durumlarında gereklidir. Allopürinol ile ksantin dehidrogenaz inhibisyonu, ksantin birikimine ve idrarla fazla atılımına yol açabilir. Nadiren,

ksantin taşları ile birlikte sekonder ksantüri, uzun dönem tedavilerde çocuklarda saptanabilir. Eğer eşlik eden hiperkalsiüri, hiperoksalüri veya hipositratüri bulguları varsa, allopürinol, hiperürisemik kalsiyum okzalat taşlarının tedavisi için de bir tedavi seçeneği olabilir.^[46]

Sistinüri

Sistinüri hem SLC3A1 hem de SLC7A9 genlerinde mutasyonlarla oluşan ve proksimal tübüldeki düzensiz amino asit transportu ile sonuçlanan, otozomal resesif bir hastalıktır. Sistinüride; sistinin, dibazik amino asitlerden lizin, ornitin ve arjininin üriner hipersekresyonu ile karakterizedir. Normal bireyler, 50-60 mg/g/1,73 m² oranında (günde 30 mg'dan az) sistin salgılar. Sistinüri için homozigot olan hastalarda, sistinüri atılımı, 400 mg/g/1,73 m²'den (400 mg ile 3000 mg arasında değişen) fazladır.^[47] Hastalarda tipik olarak, hayatlarının ikinci veya üçüncü dekadında renal kolik ve ürolitiyazis bulunur. Ancak yeni doğan döneminde, staghorn taşlar da bulunabilir. İdrarda sistinin zayıf çözünürlüğü, toplayıcı sistemlerde çökelmeye yol açar. Bu durum tedavi edilmezse, genellikle sık tekrarlayan böbrek taşları ve uzun dönemde böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. İlişkili İYE sıktır, kombine sistin ve sitrüt taşları saptanabilir.^[48]

Sistinürideki düzensiz sistin transportu, öncelikle heteromerik amino asit taşıyıcısındaki ağır (rBAT) ve hafif (b0, 1AT) alt ünitelerde meydana gelen (rBAT/b0,1AT) disfonksiyon sonucu oluşur. Sistinüri orijinal olarak iki sınıfa ayrılır tip I ve tip I dışı (tip II ve tip III). Ayrım idrar sistin konsantrasyon paterni zorunlu heterozigot ve tahmin edilen kalıtım moduna dayanır. Tip I'de heterozigotlarla birlikte olan klasik otozomal resesif kalıtım vardır ve normal sistin atılımı görülür. Tersine, tip I dışı heterozigotlar (tip II ve tip III) orta derecede ve yüksek miktarda idrar sistin atılımını gösterir. Tip II ve III kendi içinde değişim gösterir. Tip III homozigotlarda oral sistin uygulanmasından sonra sistin plazma düzeyleri neredeyse normal bir artış vardır.^[49] SLC3A1 geninde, rBAT'ı kodlayan homozigot mutasyonlar tip I sistinüri ile ve SLC7A9 geninde, b0,1AT'ı kodlayan homozigot mutasyonlar çoğu vakada, tip II ve III ile ilişkilidir. Yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde, SLC3A1 mutasyonları için homozigot hastalar sistinüri tip A, SLC7A9 mutasyonları için homozigot hastalar sistinüri tip B ve hem SLC3A1 hem de SLC7A9 genlerindeki mutasyonlar tip AB olarak belirlenir.^[50]

Sistinüri hastalarda, sistin içeriği yüksek proteinlerin diyetle kısıtlanması konusunda küçük bir kanıt vardır ancak hayvansal protein alımı idrar pH'sının artırılmasında yardımcı olabilir. Taşı olan çocuklara artmış miktarda protein almaması konusunda önerilerde bulunulur ama büyüme ve beslenme için yaş ile uyumlu miktarda uygun protein alımı önerilmektedir. Tedavideki amaç sistinin çözünebileceği idrar konsantrasyonu ve miktarını oluşturmaktır. Bu durum fazla sıvı alımı ve medi-

kal tedaviyle sağlanır. En sık kullanılan 2 ajan, D-penisilamin ve α-merkaptopropiyonilglisin (tiyopronin)'dir. Sistin, sistenin dimeri olarak oluşur ve bu ajanlar sistinin 2 molekülünü bağlayan disülfid bağlarını azaltarak çalışırlar. Tiyol grubu, sistein ile birleşir, atılan sistein-ilaç ürün kombinasyonu olan daha çözünebilir bir ürün oluşturur. D-penisilaminin febril reaksiyonlar, gastrointestinal sıkıntılar, karaciğer disfonksiyonları, tad alma duyusunda bozulma, kemik iliği baskılanması, metal eksiklikleri, membranöz glomerülopati, myastenia gravis ve cilt erüpsiyonlarını (elastosis perforans serpiginosa) içeren çok geniş sayıda yan etkileri vardır.^[6] A-merkaptopropiyonilglisinin yan etki insidansı benzerdir ama hafifçe daha az olabilir. Karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi, tam kan sayımı, idrar analizi, bakır ve çinko düzeyleri düzenli olarak çalışılmalıdır. Özel çalışmalar (solid-faz çalışma veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi), üriner sistin ve sistein-ilaç komplekslerini birbirinden ayırmada ve uzun dönem ilaç tedavisinde yardımcı olabilir.

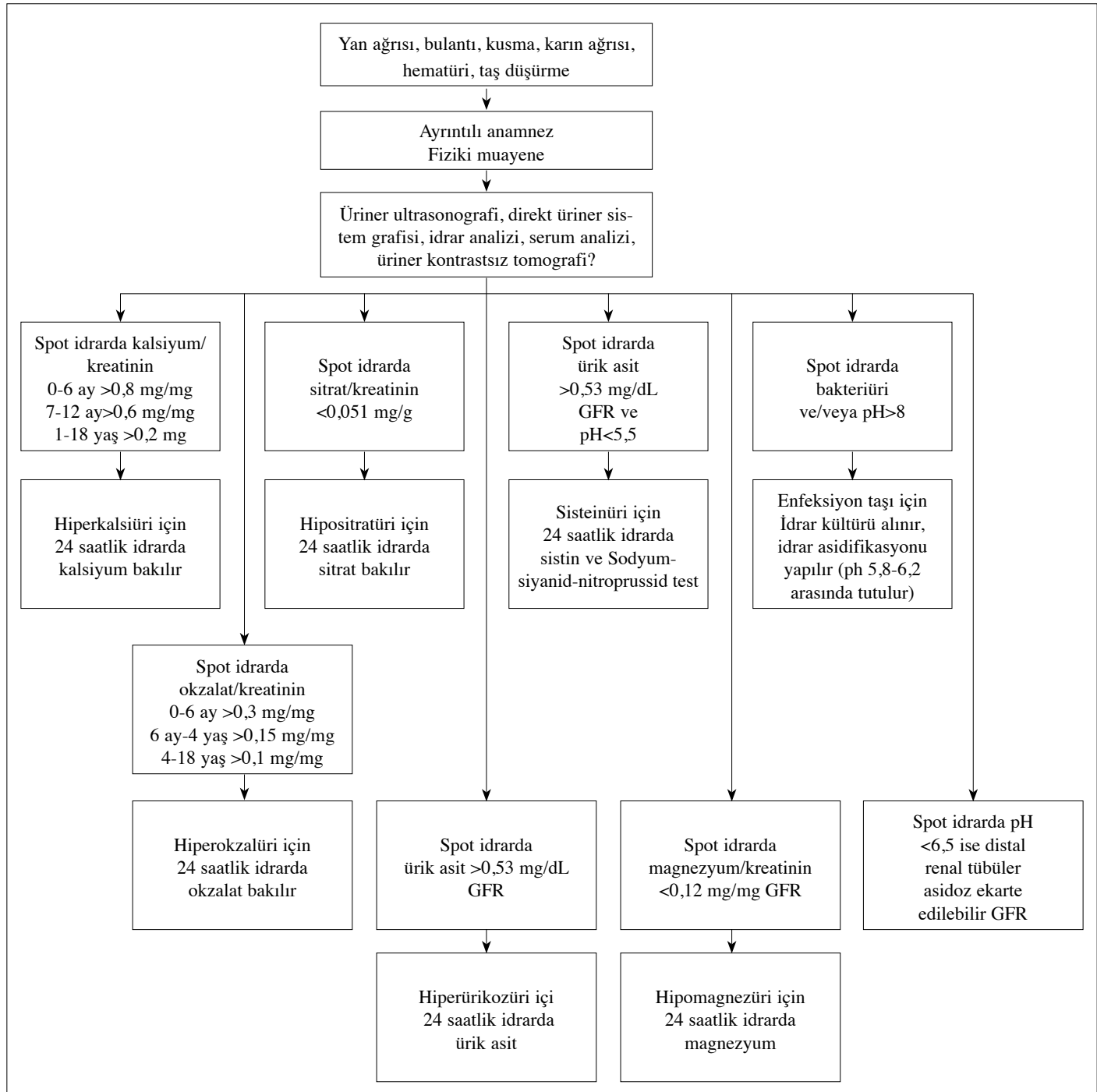
Disülfidril içeren kaptopril tedavide kullanılabilecek bir diğer ilaç olsa da, hipotansif etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyon taşları

Böbrek taşı saptanan çocukların %2-24'ünde enfeksiyon taşları görülmektedir.^[6] Avrupalı çocuklarda saptanan taşların %75'ini oluşturmaktadır. Genellikle 6 yaş öncesinde görülmektedir. Hastaların %80'i erkektir. Enfeksiyon taşları üriner sistemde, staza neden olan anatomik ve fonksiyonel bozukluğu olanlarda daha sık görülür. Enfeksiyon taşları, üreaz enzimi ile ürenin hidrolizinin sağlayan; sonuçta amonyum ve bikarbonat oluşturan organizmaların tetiklediği, enfeksiyonlarla oluşmaktadır.^[22] Proteus, Providensia, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Enterobacter, Stafilokoklar üreaz üreten bakterilerdir. Üreaz üretmeyen, fakat amonyumdan zengin, yüksek pH'daki üriner bileşim magnezyum ve fosfatın çökmesini kolaylaştırarak taş oluşuma yardım eden bakteri *Escherichia coli*'dir.^[29]

Enfeksiyon taşları amonyum fosfat, karbonat apatit ve mono-amonyum urat içerirler. Amonyum fosfat çoğu enfeksiyon taşının temel bileşenidir. Amonyak, bakterilere karşı defans mekanizması olan üroepitelyal glikozaminoglikan tabakasına zarar verir. Bu taşlar yapısı gereği uzun süreli antibiyoterapi sonrası müdahale gerektirebilir. Enfeksiyon tanı ve tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak bu taşın insidansı giderek azalmaktadır.^[50]

Tedavi, taşların ekstraksiyonu ve altta yatan anatomik ve/veya fonksiyonel obstrüksiyonun düzeltilmesini kapsamaktadır. Uzun süreli tedavi ve takip sırasında, idrar kültür antibiyogramına göre antibiyoterapi önemlidir. İdrar asidifikasyonu, dengeli lifli ve fosfattan fakir diyet tedavide yardımcıdır.



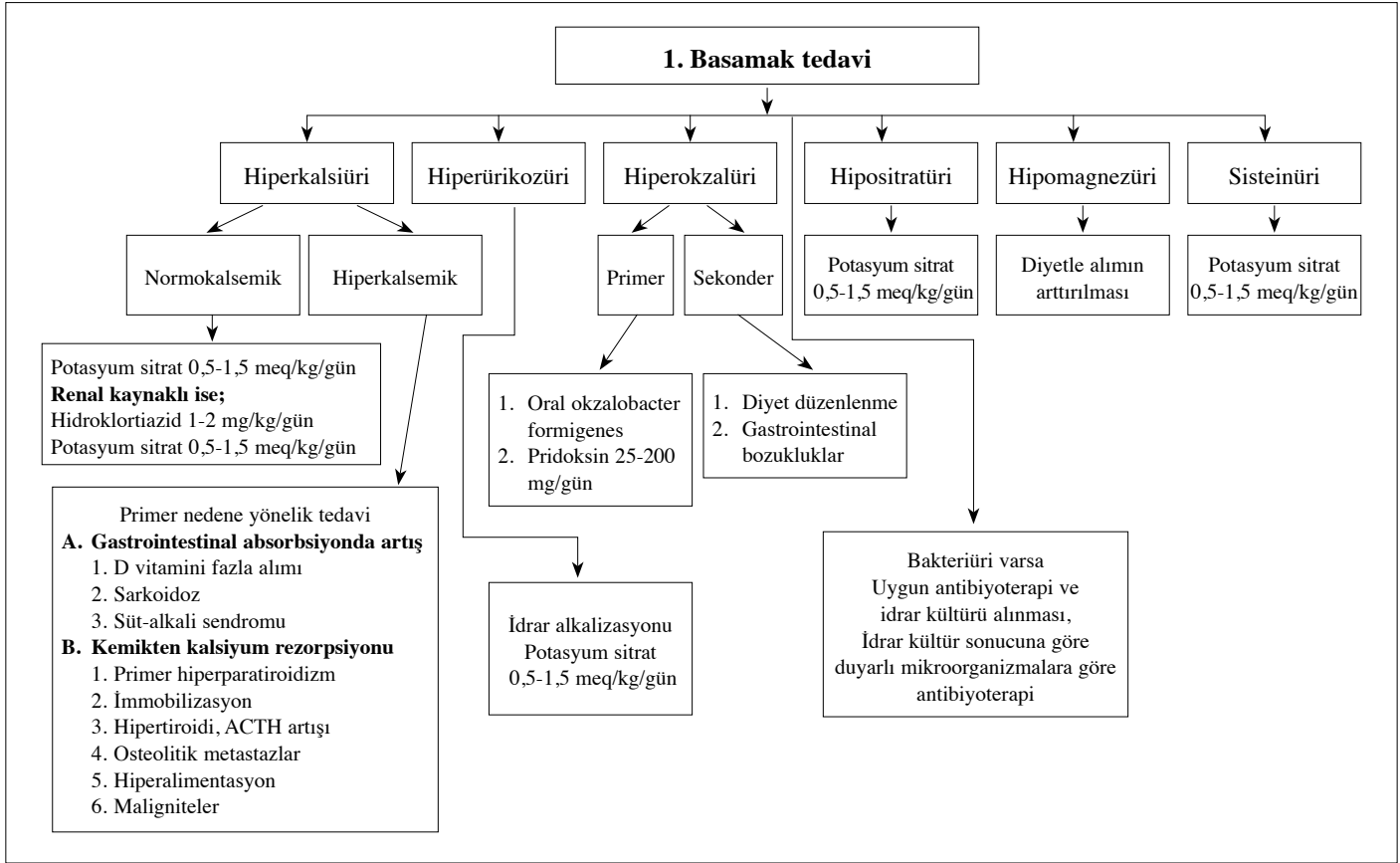
Şekil 1. Pedyatrik ürolitiyaziste tanı ve ayırıcı tanı için pratik algoritma

Orotik asit taşları

Hereditör orotik asidüri nadir genetik bir hastalıktır. Orotik asidin, üridin-5-fosfat'a dönüşümünde görevli; orotat-fosforibozil-transferaz ve orotidin-5-fosfat-dekarboksilaz enzim eksikliğinden kaynaklanır. Bunun sonucunda idrarla atılan orotik asit artar ve kristalleşerek orotik asit taşları oluşur. Tedavide üridin kullanılır.^[29]

2,8-Dihidroksiadenilüri

Otozomal resesif bir hastalıktır, adenin-fosforibozil transferaz defekti mevcuttur. Sonuçta, aşırı 2,8 dihidroksiadenin birikimi olur. Ürik asit taşlarına çok benzerdir ve ancak metabolik ve taş analizi ile ayırt edilebilir. Allopürinol tedavisi ve diyet regülasyonu ile tedavi edilebilir.^[10]



Şekil 2. Pediyatrik taş hastalıklarında nedene yönelik 1. basamak tedavi seçenekleri

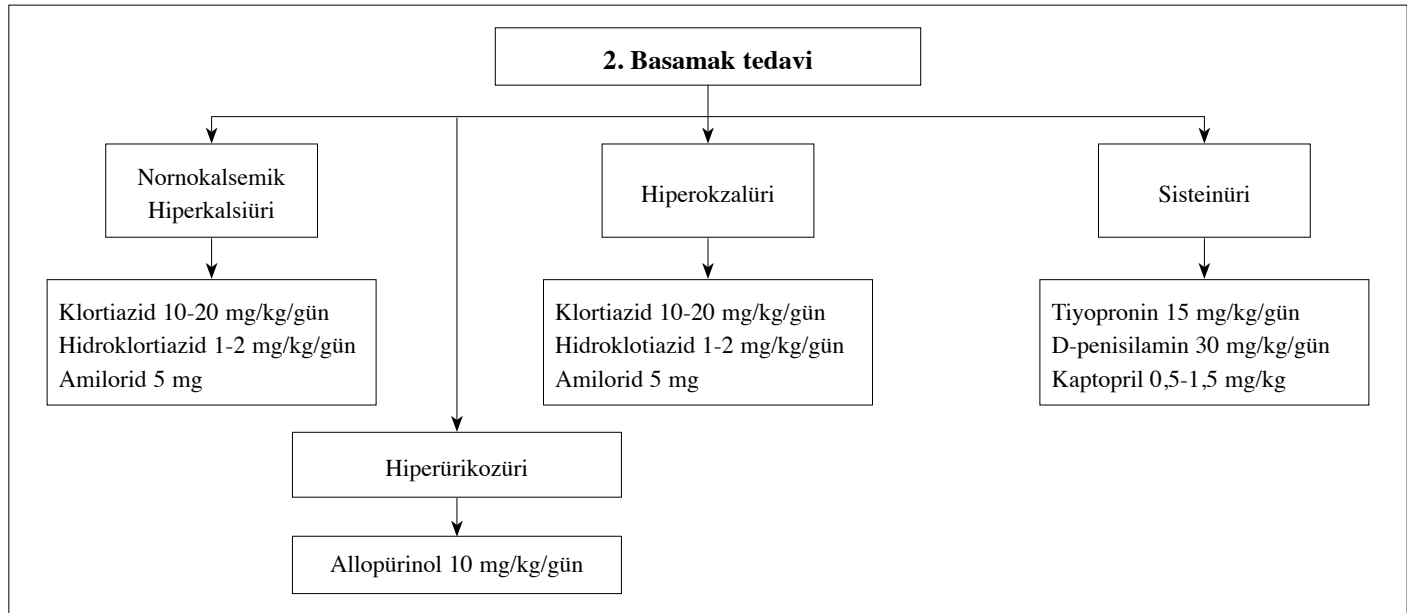
Ksantinüri

Ksantinüri nadir bir hastalıktır ve otozomal resesif kalıttır. Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asidin oluşumunda görevli, ksantin oksidaz enzim eksikliği sonucu görülür. Hipoksantin ve ksantin idrarla atılımı artar. Ksantin idrarda çözünürlüğü azdır. Bu hastalığın tedavisinde allopürinol kullanılabilir. Diyetle alınan pürin miktarı azaltılmalı ve bol sıvı alınmalıdır.

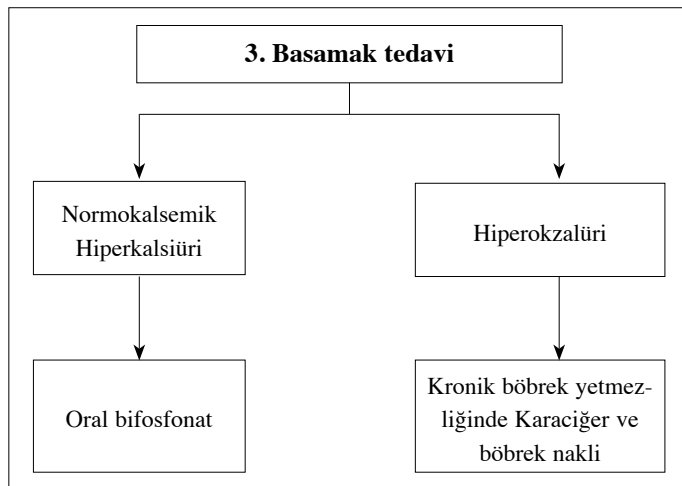
Günlük pediyatrik üroloji polikliniğinde, ürolitiazis ile karşılaşılan durumlarda ayrıntılı inceleme gereklidir. Öncelikle ayrıntılı anamnez ve fiziki muayene yapılmalıdır. Aile de taş öyküsü, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar not edilmelidir. Taş hastalığının nedeni olabilecek metabolik ve metabolik olmayan sorunlar akılda tutulmalıdır. Pediyatrik yaş grubunda ürolitiaziste, en yaygın metabolik olmayan bozukluklar veziköüretal reflü hastalığı, üroteropelvik kavşak obstrüksiyonları, nörojen mesane ve diğer işeme bozuklukları olabilir.^[51] Daha sonra basit klinik değerlendirmeye geçilebilir. Basit değerlendirmede, öncelikle basit idrar tahlili, ultrasonografi ile istenebilecek tetkiklerdendir. Spot idrarda bakılacak tetkiklerle ve diğer klinik bilgilerle ön tanıya ulaşıldıktan sonra tam tanıya ulaşabilmek için aşağıdaki algortimanın izlenmesi faydalı olabilir (Şekil 1).

Basit klinik tetkiklerin ardından metabolik analiz için 24 saatlik toplanan idrarda; pH, kalsiyum, fosfor, magnezyum, okzalat, sodyum, potasyum, ürik asit, sitrat, sistin, kreatinin bakılmalı idrar miktarı not edilmelidir. Ayrıca idrar kültürü yapılması önerilmektedir.^[51] Serumda ise, sodyum, potasyum klorür, kalsiyum, fosfor, magnezyum, kreatinin, kan üre nitrojeni, alkalen fosfotaz, ürik asit, intakt paratiroid hormon bakılmalı ayrıca tam kan sayımı yapılmalıdır. 24 saatlik toplanan idrarda kalsiyum/sitrat oranının 0,326 üzerinde ise taş oluşma ihtimali yüksektir.^[52] Günlük klinik çalışmalarda sık karşılaşılan pediyatrik ürolitiaziste tanı aşamalarının ardından tedavi söz konusu olduğunda ise; nedene yönelik olarak; birincil, ikincil ve üçüncül tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. En sık karşılaşılan patolojiler ve pratik tedavileri için aşağıdaki algoritmaların izlenmesi önerilmektedir (Şekil 2-4). Bu tedavi basamaklarının her aşamasında yukarıda belirtildiği gibi; pediyatrik ürolitiazisteki; bol sıvı alımı diyet modifikasyonlarını içere genel tedavi önerilerinin uygulanması önemlidir.

Eğer hasta spontan taş düşürmüştü ya da ESWL ve/veya cerrahi prosedürler sonucunda taş elde edilmişse mutlaka taş analizi yapılmalıdır. Taş analizi ve metabolik analiz sonuçlarına göre



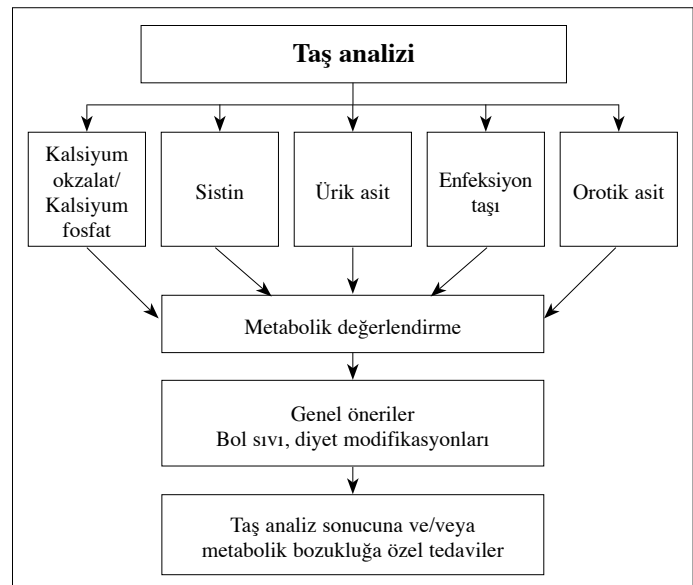
Şekil 3. Pediyatrik taş hastalıklarında nedene yönelik 2. basamak tedavi seçenekleri



Şekil 4. Pediyatrik taş hastalıklarında nedene yönelik 3. basamak tedavi seçenekleri

tam tanı konulduktan sonra, yukarıda da bahsedildiği gibi metaflaksi verilmelidir (Şekil 5).

Sonuç olarak; ülkemizde de pediyatrik grupta sık görülen ürolitiyazis, ayrıntılı inceleme gerektirir. Tanı ve tedavideki gecikmeler, böbrek yetmezliğine varabilecek ciddi sonuçlar doğurabilir. Metabolik anormallikler pediyatrik ürolitiyaziste sık görülmektedir ve taş tekrarlarından sorumludur. Erken tanı, detaylı metabolik inceleme, uygun takip ve tedavi protokolleriyle taş tekrarları ve böbrek hasarları önlenebilir. Tüm derlemenin özeti niteliğini taşıyan yukarıdaki algoritmalar, günlük pediyatrik üroloji polikliniğinde taş hastalarının tanı, tedavi ve takibi için kullanışlı olabilir.



Şekil 5. Taş analizi ve metabolik değerlendirme sonrasında tedavi önerileri

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - S.Y.; Design - Y.A., M.U.; Supervision - S.Y., Y.A.; Funding - M.U.; Materials - Y.A.; Data Collection and/or Processing - Y.A., S.Y.; Analysis and/or Interpretation - Y.A., S.Y.; Literature Review - Y.A., M.U.; Writer - Y.A.; Critical Review - S.Y.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.**Yazar Katkıları**

Fikir - S.Y.; Tasarım - Y.A., M.U.; Denetleme - S.Y., Y.A.; Kaynaklar - M.U.; Malzemeler - Y.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Y.A., S.Y.; Analiz ve/veya yorum - Y.A., S.Y.; Literatür taraması - Y.A., M.U.; Yazıyı yazan - Y.A.; Eleştirel İnceleme - S.Y.

Kaynaklar

- Ece A, Özdemir E, Gürkan F, Dokucu Aİ, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in South-east Anatolia. *Int J Urol* 2000;7:330-4. [\[CrossRef\]](#)
- Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res* 2008;36:303-7. [\[CrossRef\]](#)
- Kit LC, Filler G, Pike J, Leonard MP. Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *Can Urol Assoc J* 2008;2:381-6.
- Dursun I, Poyrazoglu HM, Dunsunel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008;40:3-9. [\[CrossRef\]](#)
- Chou YH, Li CC, Wu WJ, Juan YS, Huang SP, Lee YC, et al. Urinary stone analysis of 1,000 patients in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:63-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sarica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res* 2006;34:96-101. [\[CrossRef\]](#)
- Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol* 1989;141:918-20.
- Lande MB, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz GJ. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:491-4. [\[CrossRef\]](#)
- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996;143:240-7. [\[CrossRef\]](#)
- Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2129-35. [\[CrossRef\]](#)
- Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996;156:907-9. [\[CrossRef\]](#)
- Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659-73. [\[CrossRef\]](#)
- Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:521-5. [\[CrossRef\]](#)
- Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-81. [\[CrossRef\]](#)
- Frassetto LA, Nash E, Morris RC Jr, Sebastian A. Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2000;58:748-52. [\[CrossRef\]](#)
- Ince BA, Anderson EJ, Neer RM. Lowering dietary protein to US recommended dietary allowance levels reduces urinary calcium excretion and bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3801-7. [\[CrossRef\]](#)
- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:140-6. [\[CrossRef\]](#)
- Nouvenne A, Meschi T, Prati B, Guerra A, Allegri F, Vezzoli G, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:565-70. [\[CrossRef\]](#)
- Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Muller G, Coe BJ, Parks JH, et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003;63:662-9. [\[CrossRef\]](#)
- Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am* 2007;34:287-93. [\[CrossRef\]](#)
- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241-8. [\[CrossRef\]](#)
- Mandeville JA, Nelson CP. Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2009;19:419-23. [\[CrossRef\]](#)
- Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:25-31. [\[CrossRef\]](#)
- Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979;300:337-40. [\[CrossRef\]](#)
- Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:483-8. [\[CrossRef\]](#)
- Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949-57. [\[CrossRef\]](#)
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006;78:193-201. [\[CrossRef\]](#)
- Urinary stone disease. In: Guidelines on paediatric urology. Urinary stone disease. In: Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr C, Stein R. Guidelines on paediatric urology. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, European Society for Paediatric Urology 2009.p.49-59.
- Bak M, Ural R, Ağın H. Pediyatrik ürolitiaziste metabolik nedenler. *T Klin Pediatr* 2004;13:104-13.
- Alon U, Costanzo LS, Chan JC. Miner Additive hypocalciuric effects of amiloride and hydrochlorothiazide in patients treated with calcitriol. *Electrolyte Metab* 1984;10:379-86.
- Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3213-22. [\[CrossRef\]](#)
- Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int* 2004;66:777-85. [\[CrossRef\]](#)
- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133-9.
- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2215-20. [\[CrossRef\]](#)

35. Spasovski G, Beck BB, Blau N, Hoppe B, Tasic V. Late diagnosis of primary hyperoxaluria after failed kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2010;42:825-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-71. [\[CrossRef\]](#)
37. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* 2010;87:392-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte JB. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:683-710.
39. 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. [\[CrossRef\]](#)
40. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakkaloglu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol* 2002;168:2572-4. [\[CrossRef\]](#)
41. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164:162-5. [\[CrossRef\]](#)
42. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:642-9.
43. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7:105-18. [\[CrossRef\]](#)
44. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:881-96. [\[CrossRef\]](#)
45. Becker MA, Puig JG, Mateos FA, Jimenez ML, Kim M, Simmonds HA. Inherited superactivity of phosphoribosylpyrophosphate synthetase: association of uric acid production and sensorineural deafness. *Am J Med* 1988;85:383-90. [\[CrossRef\]](#)
46. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Annink C, Wanders RJ, Waterham HR. Clinical implications of mutational analysis in primary hyperoxaluria type I. *Kidney Int* 2004;66:746-52. [\[CrossRef\]](#)
47. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:962-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Evans WP, Resnick MI, Boyce WH. Homozygous cystinuria—evaluation of 35 patients. *J Urol* 1982;127:707-9.
49. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547-53. [\[CrossRef\]](#)
50. Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* 2003;13:229-33. [\[CrossRef\]](#)
51. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005;23:309-23. [\[CrossRef\]](#)
52. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009;66:85-90. [\[CrossRef\]](#)