

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığına güncel yaklaşım

İsmail DURSUN, Emel KABAKOĞLU ÜNSÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Kayseri

Öz

Üriner sistem taş hastalığı çocukluk çağında kronik dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen yaygın görülen bir hastalıktır. Özellikle altta yatan metabolik ve/veya anatomik risk faktörü varlığında tekrarlama olasılığının yüksektir. Bu yüzden çocuklarda risk faktörlerinin iyi belirlenmesi tedavinin objektif ölçütlere göre yapılmasını sağlayacaktır. Altta yatan nedene göre verilecek tedaviler taş rekürrensini en aza indirilmesine yol açacaktır. Bu derlemede çocuklarda taş hastalığının fizyopatolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları, izlemi ve medikal tedavisi üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, çocuk, risk faktör

Abstract

Current approach in children with urinary calculi

Urolithiasis is a common disease that can lead to chronic kidney disease in children. Especially, underlying metabolic and anatomic risk factors causing urolithiasis are tendency for Stone recurrence in children. Therefore, determining of risk factors give rise to chance for evidence based treatment and follow-up. The treatment strategy based on underlying disorder(s) may lead to low rate of Stone recurrence. In this review, we are going to stress on the physiopathology, clinical and laboratory findings, follow-up, and management strategy of urolithiasis in children.

Key words: Urolithiasis, child, risk factor

Giriş

Çocukluk çağı taş hastalığı uzun dönemde SDBY'ne neden olabilen, son yıllarda insidansı gittikçe artan, çocuk nefroloji ve üroloji poliklinik pratiğinde yaygın görülen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, sıklığının son otuz yılda 100000'de 7.2'den 14.5'e yükseldiği görülmüştür⁽¹⁻⁴⁾. Urolitiazis sıklığındaki artmanın erişkinlerde de benzer olması diyet alışkanlığında değişiklik (tuzlu gıdaların fazla tüketilmesi ve hayvansal protein alımında artma) ve şişmanlığın artması ile bağlantılı olabilir⁽¹⁾. Çocuklarda kristal oluşumunu önleyen sitrat ve magnezyum gibi inhibitörlerin idrarla daha fazla atılması nedeni ile erişkinlere göre böbrek taş hastalığı sıklığı daha azdır^(5,6). Taş hastalığı ilk 10 yaşta konjenital ürolojik anormalliklerin sık görülmesi nedeni ile erkek çocuklarda, daha sonra tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının daha sık olması nedeni ile kız çocuklarda daha sık görülür⁽⁷⁾. Bu makalede çocuklarda taş hastalığının izlemi ve medikal tedavisi üzerinde durulacaktır. Cerrahi yaklaşımdan söz edilmeyecektir.

Alındığı tarih: 11 Şubat 2016

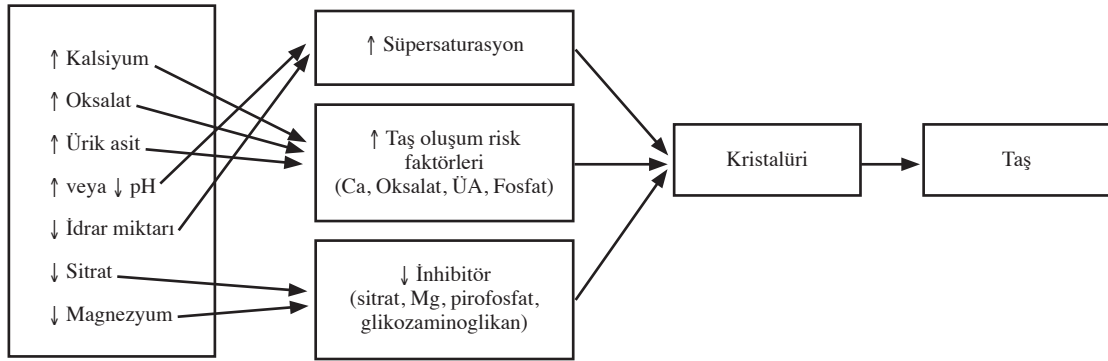
Kabul tarihi: 15 Mart 2016

Yazışma adresi: İsmail Dursun, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Kayseri

e-mail: idursun@erciyes.edu.tr

Patofizyoloji

Üriner sistem taş hastalığı (USTH) olan çocukların %75-85'inde altta yatan bir risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri metabolik, IYE ve üriner sistemin konjenital anormalliklerinden biri veya bir kaç olabilir⁽⁸⁻¹²⁾. Metabolik bozukluklar hastaların yarısında mevcuttur⁽¹³⁾. Taş oluşumu ve büyümesi bazı iyonların idrarda supersatüre olmasını gerektirir (Şekil 1). Bir maddenin idrardaki çözünürlüğü ve supersatüre olmasını belirleyen en önemli faktörlerden biri toplam idrar miktarı, taş oluşturacak maddenin idrar yoğunluğu, kristalizasyonu önleyen ve artıran maddelerin yoğunluğu ve idrar pH'sıdır. Diltüe idrar tüm taşlar için supersaturasyonu engelleyicidir. Sitrat, magnezyum, pirofosfat ve bazı glikozaminoglikanlar, nefrokalsin ve fitatlar kalsiyum oksalat ve fosfat taşlarının oluşumunda inhibitör olarak görev yaparlar. Sitrat kalsiyum taşlarının oluşumu için inhibitör etki gösterir, idrar kalsiyumuna bağlanır ve kompleks oluşturur. Böylece kalsiyum oksalat ve fosfat oluşumu için gerekli olan serbest kalsiyum miktarı azaltılmış olur. Sitrat ek olarak kalsiyum kristallerinin toplanması ve büyümesini de direkt inhibe eder⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Ürik asit varlığının kalsiyum taş oluşumunu artırması "epitaksi" etki ile açıklanmaktadır. Yani bir madde kristal oluş-



Şekil 1. Taş oluşumu fizyopatolojisi (7).

turduğunda diğer maddeleri kendisine doğru çekmekte ve taş oluşumunu hızlandırmaktadır (1,7,14).

İdrar pH değerinin <7,5 olması sistin, <6 olması ürik asit ve >6 olması ise kalsiyum fosfat içeren taş oluşumunu hızlandırır. Kalsiyum oksalatın çözünürlüğü fizyolojik şartlarda idrar pH'sınca etkilenebilir. Kristaller, genellikle herhangi bir uroepitelyal hasar sonucu (enfeksiyon, yabancı cisim veya Randall plakları) meydana gelen "çekirdek" üzerinde oluşmaktadır. Randall plakları kalsiyum fosfat içerir. Henle kulpunun ince kısmının bazal membranından kaynaklanmaktadır. Kristaller toplandığında interstisyum içerisindeki plaklar ile birleşir. Bu birleşme ile oluşan çekirdek yapı idiyopatik kalsiyum oksalat taşının çoğu hastada oluşumu için kritik bir adımı oluşturmaktadır. Sonuç olarak, kalsiyum oksalat ister monohidrat (whewellite) isterse dihidrate (whedellite) olsun içerisinde kesinlikle kalsiyum fosfat barındırır. Kalsiyum fosfat taşı daha ender görülür ve iç medüller toplayıcı kanalın tıkanması sonucu oluşur (14,17).

Taşlı hastaların yaklaşık %30'unda ürolojik anormallikler saptanmıştır (13,18). Bu tablonun üriner sistemde staz yolu ile veya üriner epitelyum hasarına neden olabilen enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşü-

nülmektedir (14). Ürolojik anormallığı olan çocukların ancak %5'inde ÜSTH görülmesi ek bir metabolik bozukluğun süreçte etkin olduğunu göstermektedir (19). Yapılan bir çalışmada, non-enfeksiyöz taşı ve ureteropelvik darlığı olan hastaların %68'inde en az bir metabolik bozukluğun olduğu gösterilmiştir (20).

Taş kompozisyonu

Çocuklardaki ÜSTH olgularından elde edilen taş örneklerinin analizinde taşların %45-65'inin kalsiyum oksalat, %14-30'unun kalsiyum fosfat, %13'ünün struvit, %5'inin sistin, %4'ünün ürik asit ve %4'ünün karışık olduğu saptanmıştır (1,13).

TAŞ OLUŞUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Çocuklarda ÜSTH metabolik, enfeksiyöz ve konjenital ürolojik anormalliklere bağlı gelişmektedir.

A-Metabolik risk faktörleri

Ülkemizde değişik bölgelerden yapılan çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğunda ÜSTH'na yol açan bir metabolik risk faktörü saptanmıştır (Tablo 1) (13,18,21-25).

Tablo 1. Ürolitiazisli çocuklarda metabolik risk faktörleri (%) (13,18,21-25).

Çalışma	Yapıldığı il	Hiperkalsüri	Hiperoksalüri	Hiperürükozüri	Hipositratüri	Sistinüri	Çoklu risk
Bastug ¹⁸	Kayseri	-	42.3	-	14	5.4	71.4
Gurgöze ²⁴	Elazığ	25	32.1	9.8	42	2.7	19.2
Dursun ¹³	Kayseri	39.8	27.3	53.4	27.3	5.2	35
Alpay ²²	İstanbul	30.8	19.4	29	24.3	6.1	-
Elmacı ²¹	Diyarbakır	11.9	12.6	17.5	15.4	7.7	18.2
Bilge ²³	İstanbul	49.3	16	5	27	3	35
Çeliksoy ²⁵	İstanbul	41	22	9	39	4	-

Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri (HC) ÜSTH'lı çocuklarda saptanan en sık metabolik bozukluktur. İki yaşından büyük çocuklarda idrar kalsiyum içeriğinin >4 mg/kg/gün olması veya yaş için belirlenmiş standartlarda >95 persantil değerleri HC olarak adlandırılır (Tablo 2) ⁽²⁸⁻³¹⁾. Yirmi dört saatlik idrar toplamak özellikle mesane kontrolü olmayan çocuklarda zor olacağından başlangıçta kalsiyum kreatinin oranına bakılması, yüksek çıkan olgularda tedaviye başlanmadan önce 24 saatlik idrar toplayıp HC'nin varlığının doğrulanması gerekir ⁽¹⁾. HC'nin neden olabileceği diğer bir sorun böbrek dokusu içerisinde kalsiyum çökmesidir (nefrokalsinozis). Bazı hastalarda kan kalsiyum düzeyinde yükselme veya diğer HC nedenlerine bağlı gelişirken çoğu hastada idiyopattir. İdiyopatik HC'den sorumlu gen tanımlanamamıştır, ancak otozomal dominant kalıtımla oluşması olasıdır ⁽¹⁴⁾. Çünkü asemptomatik çocukların %4'ünde HC mevcuttur ve bu çocukların %40-50'sinin ailesinde ÜSTH öyküsü vardır ⁽³²⁾.

İdrarda kalsiyumun normalin üzerinde olması esas

Tablo 2. İdrar elektrolitlerinin yasa göre normal değerleri ⁽²⁶⁻³⁰⁾.

	Yaş grupları	Solut :kreatinin mol/mol	mg/mg	24 saatlik idrar atılımı (/gün)
Kalsiyum	0-6 ay	<2	<0.8	>4 mg/kg
	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	
Oksalat	0-6 ay	<0.32-0.36	<0.28-0.26	>45 mg/1.73 m ²
	7-24 ay	<0.13-0.17	<0.11-0.14	
	2-5 yaş	<0.09-0.10	<0.08	
	5-14 yaş	<0.07-0.08	<0.06-0.065	
	>14 yaş	<0.04	<0.03	
Sitrat	0-5 yaş	>0.25	>0.42	<140 mg/1.73 m ²
	>5 yaş	>0.15	>0.25	
Mağnezyum	>2 yaş	0.63	>0.13	<88 mg/1.73 m ²
Sistin	<1 ay	<0.085	<0.18	<10 yaş: >13 mg/1.73 m ²
	1-6 ay	<0.053	<0.11	>10 yaş: >48 mg/1.73 m ²
	>6 ay	<0.018	<0.038	
Ürik asit	1-6 ay	<1.5	<1.87	>815 mg/1.73 m ²
	7-12 ay	<1.5	<1.64	
	1-3 yaş	<1.3	<1.43	
	4-6 yaş	<1.0 (3-5 yaş)	<1.23	
	7-11 yaş	<0.6 (5-10 yaş)	<0.93	
	12-15 yaş	<0.4 (>10 yaş)	<0.62	
	>3 yaş		0.56 mg/dL GFR*	

* Ürik asit (mg/dL) x plazma kreatinin (mg/dL) / idrar kreatinin (mg/dL)

olarak üç mekanizmaya bağlıdır ⁽¹⁴⁾.

1. Bağırsak kalsiyum emiliminde artma (absorbtif HC)
1. Artmış renal kayıplar (renal HC)
2. Artmış kemik rezorpsiyonu (resorbtif HC)

Bu mekanizmaları hem genetik hem de çevresel faktörler etkileyerek ÜSTH'ya neden olabilir. Hiperkalsiüriye neden olan hastalıkların listesi Tablo 3'te verilmiştir. İdrar kalsiyum içeriğinin yüksek olduğu saptandıktan sonra Tablo 3'te verilen hastalıklar açısından dikkatli bir öykü alınmalı, fizik inceleme ve temel laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Normokalsemik HC ile ilişkili genetik durumlar

- **Dent Hastalığı:** X-'e bağlı geçiş gösteren Dent Hastalığı; Tip 1 CLCN5 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan, düşük moleküler ağırlıklı proteini, nefrokalsinozis, HC, nefrolitiazis ve kronik böbrek hastalığı ile karakterize bir hastalıktır. Bazı hastalarda proksimal tubül tutulumunu düşündüren glikozüri, aminoasidüri, metabolik asi-

Tablo 3. Kan kalsiyum düzeyine göre hiperkalsiüri nedenleri (14).

Hiperkalsemi	Normokalsemi
Hiperparatroidi	Prematurite, furasemid kullanımı
D-vitamin intoksikasyonu	Topiramet
İmmobilizasyon	Ketojenic diyet
Sarkoidoz	Genetik veya idiyopatik
Malignensi	Dent hastalığı
Kortikosteroid kullanımı	Bartter sendromu
Adrenal yetmezlik	Familiyal hipomagnezemi-HC-nefrokalsinozis (FHHNC)
Williams sendromu	Distal renal tübüler asidozis (dRTA)
Idiopatik infantil hiperkalsemi	Hereditör hipofosfatemik raşitizm ve HC (HHRH)
	Medüller sünger böbrek
	Glikojen depo hastalığı tip I

Hipokalsemi
Hipoparatiroidi
Otozomal dominant hipokalsemik HC

doz ve hipofosfatemi ortaya çıkabilir. Çok ender olarak da Dent hastalığı Lowe sendromundan sorumlu OCRL geninde mutasyon sonucu da ortaya çıkabilir (Tip 2) (14).

- **Bartter Sendromu:** Otozomal resesif geçişli tuz kaybettiren nefropati, hipokalsemi, metabolik alkaloz, hiperkalsiüri ile karakterize bir hastalıktır. Henle kulpunun kalın inen kolundaki Na, K ve Cl transportunda görevli kanallardaki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. SLC12A, ROMK-1 ve Barttin genindeki mutasyonlar yenidoğan döneminde bulgu veririrken, CICKB gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan klasik Bartter sendromu çocukluk döneminde klinik bulgu verir (14).
- **Distal RTA:** Ya bazoleteral yerleşimli Cl-HCO₃-co-transporter veya apikal membranda yer alan H⁺-ATP-azı kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Hastalarda metabolik asidoz, poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, hipokalsemi, hiperkloremi, HC, nefrokalsinozis ve hipositratüri görülebilir. H⁺-ATP-azın alt ünitesinde (ATP6V1B1) meydana gelen mutasyon sensorinöral işitme kaybı ile beraber olabilmektedir (1,14).
- **FHHNC:** Claudin (CLDN) 16 veya 19 genlerindeki mutasyona bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genellikle hipomagnezemiye bağlı tetani bulgularının yanında HC, nefrokalsinozis, büyüme geriliği ve böbrek yetmezliği tablosuna da yol açabilir (1,14,32). CLDN-19 geninde mutasyona sahip hastalarda görme bozukluğu ve nistagmus görülebilir (32).
- **HHRH:** SLC34A3 geninde mutasyona bağlı proksimal tübüldeki tip IIc sodyum-fosfat co-transporter defekti sonucu oluşan otozomal resesif geçişli ender görülen bir hastalıktır (14). SLC34A1

gen mutasyonu da benzer klinik bulgulara neden olabilir (33). Hipofosfatemi, HC ve raşitizm hastalığının esas bulgularıdır.

Hiperoksalüri

Çocuklarda ÜSTH'nın %12.6-42.3'ünde hiperoksalüri (HO) saptanmaktadır (13,18,21-25). Yirmi dört saatlik idrarda >45 mg/1.73 m²/gün veya anlık idrarda oksalat/kreatinin oranının yaş grubu için belirlenen standartların üzerinde olması (Tablo 2) HO olarak tanımlanmaktadır. Esas olarak endojen glisin, askorbik asit, pürinler ve aminoasitlerin karaciğerde metabolize olması sonucu oluşan son üründür. Diyet %10-20 oranında oksalat üretimine katkı sağlamaktadır (34). Esas olarak böbrekle atıldığından ve idrarda çözünürlüğünün az olmasından dolayı taş oluşumuna yakınlık oluşturmaktadır (35). İdrar oksalat atılımında artma karaciğerdeki AGXT (Tip 1), GRHPR (Tip 2) veya DHDPSL (Tip 3) gen mutasyonuna veya malabsorbsiyon bozukluğuna bağlı (çölyak hastalığı, kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kısa bağırsak sendromu) gastrointestinal sistemden oksalat emiliminde artma sonucu gelişmektedir (14). Malabsorbsiyon durumunda serbest yağ asitleri barsak lümeninde kalsiyumu bağlar ve serbest kalan oksalat kolayda emilir. Düşük kalsiyum ve yüksek vitamin C içeren diyet HO'ye neden olabilir (14).

Altta yatan herhangi bir nedeninin saptanamadığı olgular idiyopatik HO olarak kabul edilmektedir. Genellikle HC ile beraberdir ve kalsiyum-oksalat kristallerinin oluşumuna ve taşa neden olur. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak artmış oksalat üretimi veya gastrointestinal sistemden emilimde artma sonucu

meydana geldiği düşünülmektedir. Etilen glikol veya metanol zehirlenmesi sonrası da artmış oksalat yüküne bağlı hiperoksalemi ve HO'ye neden olabilir ⁽¹⁾.

Hiperürükozüri

Böbrek taş hastalığında olguların %5-53.4'ünde hiperürükozüri saptanmıştır ^(13,18,21-25). Ürik asit atılımının yüksekliğini değerlendirmek özellikle küçük çocuklarda oldukça zordur. Ürik asitin fazla atılmasına bağlı kristaller bebeklerin bezinde çökebilir ve renk değişikliğinden dolayı ailelerde ciddi endişeye neden olabilir ⁽¹⁾. Hiperürükozüri günde >815 mg/1.73 m² ürik asit atılması veya yaşa göre belirlenen ürik asit/kreatinin oranının standartların üzerinde olması olarak tanımlanır (Tablo 2). Üç yaşından sonra glomerüler filtrasyon hızının da kullanıldığı "Ürik asit (mg/dL) x plazma kreatinin (mg/dL)/idrar kreatinin (mg/dL)" formülü ile elde edilen değer 0.56 mg/dL'nin üzerinde olması da hiperürükozüri olarak tanımlanır (Tablo 2). Hiperürükozüri düşük idrar pH' sı olduğunda ürik asit taş oluşumu için oldukça ciddi bir risk faktörüdür ⁽¹⁴⁾. Ürik asit atılımında artma ya primer böbrek hastalığına bağlı ürik asit kaybına veya aşırı üretimden kaynaklanan ürik asit uzaklaştırılmasına bağlı olabilir. İdiopatik hiperürükozüri tubüler ürik asit emilim defektidir ve genellikle HC ile beraber bulunur ⁽¹⁾. Çocukluk çağında pür ürik asit taşı oldukça az görülür. Genellikle tümör lizis sendromu, lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklar ve ender genetik hastalıklara (Lesch-Nyhan sendromu, glikojen depo hastalığı) bağlı oluşabilir. Ayrıca yüksek pürin içeren beslenme alışkanlığı ve hemoliz ürik asit taşı ile ilişkilidir ⁽¹⁾.

Sistinuri

Sistin taşları USTH'nin %3-18.3'ünden sorumludur ve sistinuriye ikincil olarak ortaya çıkmaktadır ^(13,21). Dibazik aminoasitlerin (sistin, arjinin, ornitin, lizin) aşırı atılımı ile karakterize, SLC3A1 ve SLC7A9 genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ⁽¹⁾. İdrar sedimentinde düz, renksiz, altıgen seklinde kristallerin görülmesi sistinuri için tanısal değere sahiptir. Ancak olguların %20-25'inde saptanabilir ⁽¹⁾. Sistinin idrarda az çözünmesi toplayıcı sistemde çökmesine yol açar ve taş oluşur. Yineleyen enfeksiyona bağlı sistin ve struvit taşı birlikte bulunabilir ⁽¹⁴⁾.

Hipositratüri

Sitrat kalsiyum oksalat ve fosfat kristalizasyonu için inhibitör bir maddedir ⁽¹⁾. Hipositratüri çocukluk çağı ÜSTH'ya sahip hastaların %14-42'sinde metabolik risk faktörü olarak bulunmuştur ^(13,18,21-25). Hipositratüri günlük sitrat atılımının <140 mg/1.73 m²'ya da sitrat/kreatinin oranının 5 yaşından küçüklerde <0.42 mg/mg, 5 yaşından büyüklerde <0.25 mg/mg olması olarak tanımlanır (Tablo 2). Sitratın tubüler lümende kalsiyum ile birleşmesi oksalatın bağlanabileceği çok az kalsiyum kalmasına neden olur. Ayrıca kristallerin bir araya gelmesini de inhibe eder ⁽¹⁾. Kronik metabolik asidozu olan çocuklarda proksimal tubülden sitrat emiliminde artma, sitrat itrahında azalma taş oluşumuna yol açmaktadır. İdiopatik hipositratürinin etiolojisi belli değildir ancak yüksek protein, düşük potasyum içeren diyet ile beslenme ve poligenetik faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir ^(1,36).

B-ENFEKSİYONLAR

İdrar yolu enfeksiyonu ile başvuru veya öyküde enfeksiyon varlığı olguların %10-36,5'inde mevcuttur ^(13,18,21-25). Enfeksiyon taşın primer nedeni olabileceği gibi, diğer metabolik ve anatomik nedenler ile de beraber taş oluşumuna neden olabilmektedir ⁽¹⁾. İdrar yollarındaki fonksiyonel veya anatomik tıkanıklıklar staz ve enfeksiyone neden olarak taş oluşumunu kolaylaştırabilir. Obstruktif üropati daha sık görüldüğünden enfeksiyon ilişkili taşların büyük kısmı erkeklerde görülmektedir.

Üreaz enzimi oluşturan bakterilerle (Proteus, Klebsiella, Psodomonas ve Enterokoklar) enfeksiyon çocuklarda USTH riskini artırmaktadır. Üreazın üreyi amonyum ve bikarbonata parçalaması struvit (magnezyum amonyum fosfat) taşlarının oluşumu için çok uygun bir ortam oluşturur. Karbonat apatite kristalleri içeren struvit taşları dallanmaya, genişlemeye ve renal kaliksleri doldurmaya eğilimlidir. Bu görünümdeki taşlara staghorn taşları denilmektedir ⁽¹⁾.

C-KONJENİTAL ÜROLOJİK ANORMALLİKLER

Taş oluşumu için üriner sistemde meydana gelen staz önemli bir risk faktörüdür ve hastaların %4.8-24'ünde saptanmaktadır ^(13,18,21-25). Ureteropelvik birleşke darlığı, vesikoureteral reflü, otozomal dominant

polikistik böbrek hastalığı, meduller sünger böbrek, at nalı böbrek, nörojenik mesane belli başlı anatomik anormalliklerdir ^(1,14).

SEMPTOMLAR ve KLİNİK BULGULAR

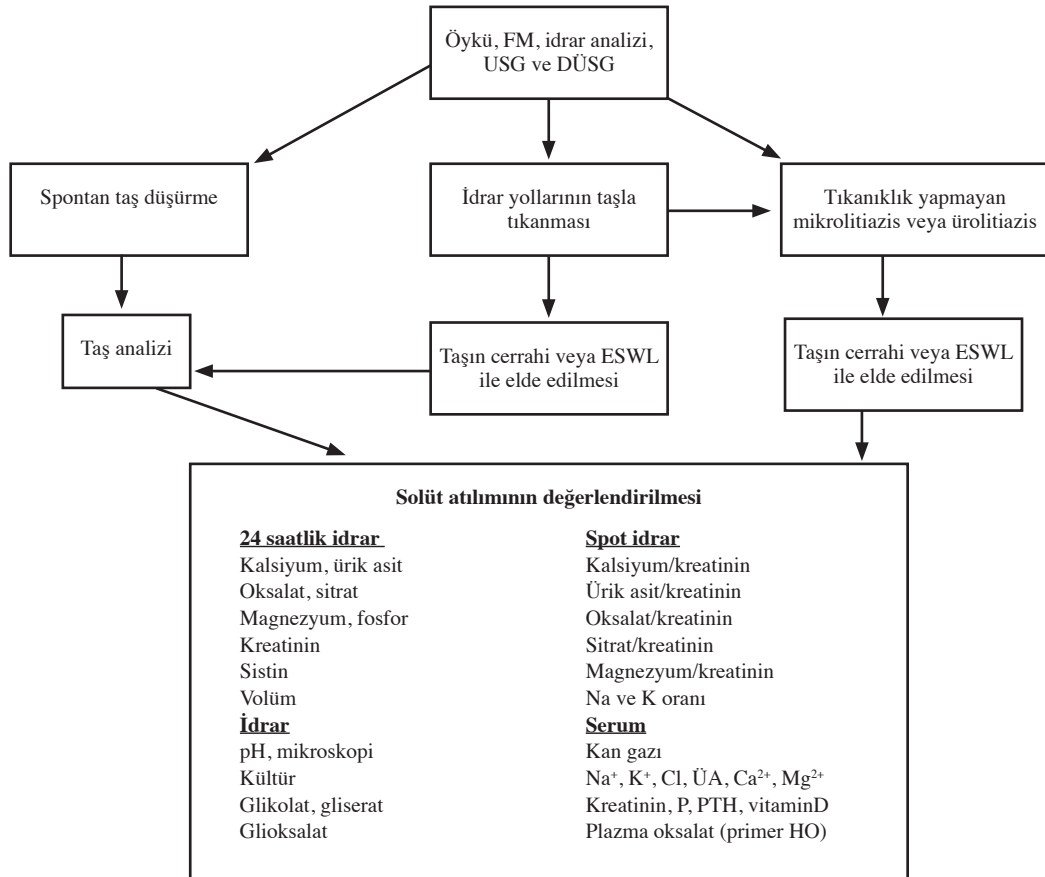
Karın veya yan ağrısı, hematuri, dizuri ve üriner enfeksiyon en sık doktora başvuru nedenleridir. Ancak yakınmaların şekli yaşa göre değişmektedir. Fizik

Tablo 5. Üriner sistem taş hastalığı ile ilişkili ilaçlar⁽³⁷⁾.

İlaç	Taş tipi
İndinavir	İndinavir kristalleri
Furosemid	Kalsiyum taşları
Asetozolmaid	Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat
Topiramad	Kalsiyum fosfat
Zonizamid	Kalsiyum fosfat
Ceftriaxon	Kalsiyum fosfat
Ciprofloksasin	Kalsiyum fosfat

Tablo 4. Üriner sistem taş hastalığı ile ilişkili genetik ve sistemik hastalıklar ⁽³⁷⁾.

Hastalık	Taş tipi
Hiperoksalüri Tip 1 ve 2	Kalsiyum oksalat
Sistinüri	Sistin
Dent Hastalığı	Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat
2.8 dihidroksi adeninüri	2.8 dihidroksi adenin kristalüri
Crohn hastalığı	Kalsiyum oksalat ve ürik asit
Kistik fibrozis	Kalsiyum oksalat
Myelomeningosel	Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat, struvit
Ketojenik diyet	Kalsiyum oksalat ve ürik asit
Renal tübüler asidozis	Kalsiyum fosfat
Lesch-Nyhan sendromu	Ürik asit



Şekil 2. Çocuklarda ÜSTH'na yaklaşım ⁽³⁸⁾.

muayenede varsa altta yatan kronik hastalığa ait bulgular ve kolik ile gelen hastalarda kosto-vertebral açıda hassasiyet saptanabilir.

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIKLI ÇOCUKLARA YAKLAŞIM

Taş hastalığının yol açtığı klinik durumun ciddiyetinin belirlenmesi, başlangıç yaşı ve aile öyküsü ve sistemik hastalık öyküsü tanıda oldukça önemlidir. Çünkü bazı kronik hastalıklar ve ilaçlar taş hastalığının yinelemesi için risk faktörüdür⁽³⁷⁾ (Tablo 4,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, hastaların %53.6-79.7'sinde ÜSTH öyküsünün olduğu gösterilmiştir^(13,18,21-25). Bu yüksek oranlarından akraba evliliklerinin fazla olması sorumlu tutulmuştur. Öyküde prematuritenin varlığı, furosemid kullanımı, yineleyen üriner enfeksiyonlar, kemik kırıkları, immobilizasyon, D-vitamini kullanımı, sıvı alımı ve beslenme alışkanlıkları kesinlikle sorgulanmalıdır⁽³⁸⁾. Çocuklarda ÜSTH'na yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.

Görüntüleme

Taş hastalığını değerlendirmede en ucuz, ulaşılabilir ve özellikle böbrekte yerleşmiş taşları %90 oranında gösterebilen ultrasondur. Üreteral ve <5 mm taşları göstermede güvenilirliği azdır. Direkt üriner sistem grafisi ile ancak taşların %45-58'i saptanabilirken, kontrastsız tomoğrafi altın standart tanı yöntemidir. Ancak radyasyon maruziyeti nedeni ile yalnızca seçilmiş hastalara yapılmalıdır⁽¹⁴⁾.

İdrar analizi

İdrar yoğunlaşma ve asidifikasyonunun değerlendirilmesi, hematuri, piyuri ve kristallerin görülmesi amacı ile idrar analizi kesinlikle yapılmalıdır. Semptomatik olan hastalarda idrar kültürü de alınmalıdır.

Metabolik değerlendirme

Çocukluk çağında saptanan ÜSTH altta yatan metabolik risk faktörü varlığında %50'den fazla yineleme olasılığına sahiptir. Risk faktörü olmayan çocuklarda yineleme oranı %10'dan daha azdır⁽³⁹⁾. Bu yüzden hastalar risk faktörleri yönünden değerlendirmelidir. Düşen veya cerrahi ile çıkarılan bir taş varsa kesinlikle analiz edilmelidir. Sistin ve sitruvit taşlarının tespit edilmeli risk faktörünü belirlemede tanınan değere sahiptir⁽¹⁴⁾. Taş analizi yapılamayan veya analiz yapılsa bile kalsiyum ve ürik asit içeren taş saptanan tüm hastalarda serum ve idrar biyokimyasına bakılmalıdır. Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, kan gazı, üre ve kreatinin değerlerine bakılmalıdır. Hiperkalsemi, hipofosfatemide varlığında vitamin D ve parathormon düzeyi de çalışılmalıdır. Tuvalet eğitimi olan çocuklarda 24 saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, ürik asit, sodyum, fosfor, sitrat, kreatinin, volüm ve sistin düzeyine bakılmalıdır. İdrarın doğru toplanıp toplanmadığı günlük kilogram başına idrar kreatinin atılımına bakılarak değerlendirilmelidir (normali 15-25 mg/kg/gün). Küçük çocuklarda spot idrar örneğinde elektrolitler kreatinine oranlanarak bulunan değer yas için oluşturulan normogramalara

Tablo 6. Çocuklarda ÜSTH'nda uygulanabilecek önleyici ve medikal tedavi yaklaşımları⁽³⁸⁾.

	Öneriler	İlaçlar
Tüm taş hastalıkları	İdamenin 1,5 katı kadar veya 1,5-2 L/m ² /gün sıvı alımı	Taşın tipi ve etiyojisine bağlıdır.
Hiperkalsiüri	Yüksek potasyum, düşük sodyum içeren diyet, günlük önerilen protein %100, yeterli kalsiyum ve kısıtlı oksalat tüketimi	Potasyum sitrat 2-4 mEq/kg/gün Hidrokloro-tiyazid 1-2 mg/kg/gün
Hiperoksalüri	Düşük oksalat ve kısıtlı vitamin C tüketimi	Potasyum sitrat 2-4 mEq/kg/gün Hidrokloro-tiyazid 1-2 mg/kg/gün Piridoksin
Hipertürikozüri	Pürin kısıtlı diyet (özellikle hipertürikozüri varlığında)	Potasyum sitrat 2-4 mEq/kg/gün Allopürinol (serum ÜA yüksek ise)
Hipositratüri	Meyve suları ve bitkiler gibi potasyum zengin gıdalar	Potasyum sitrat 2-4 mEq/kg/gün
Sitinüri	Sıvı alımı (gece-gündüz)	Potasyum sitrat 2-4 mEq/kg/gün Tiopronin 15 mg/kg Penisilamin 30 mg/kg Kaptopril 0,5-1,5 mg/kg

bakılarak değerlendirilmelidir. Proteinurisi, yineleyen taşı ve kronik böbrek hastalığı olan erkek çocuklarda Dent hastalığı açısından Beta-2 mikroglobulin ölçümü yapılmalıdır ⁽¹⁴⁾.

TEDAVİ

Akut tedavi

Taş hastalığı olan çocuklarda tedavi iki basamaklıdır. İlk olarak renal kolik ile başvuran olgularda ağrı giderilmelidir. Bu amaçla özellikle kusması ve idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara yatırılarak intravenöz sıvı, analjezik ve gerekli hâllerde antibiyotik verilmelidir. Ancak non-steroid antiinflamatuvar tedavi verilirken dikkatli olunmalıdır. Hastanın böbrek fonksiyonlarının normal olması ve yeterli hidrasyonun sağlanması gereklidir ⁽³⁷⁾. Taş boyutu ve yerleşimi değerlendirildikten sonra, tam obstrüksiyon yapmayan tek taraflı küçük boyutlu taşlar taşın üreteral ilerlemesine yardımcı olan kalsiyum kanal blokleri veya alfa-bloker ile izlenebilir ⁽⁴⁰⁾. Büyüklüğü <4 mm olan taşların büyük kısmı kendiliğinden düşer ⁽³⁷⁾.

Çocuklarda ÜSTH'ında uygulanabilecek önleyici ve medikal tedavi yaklaşımları Tablo 6'da gösterilmiştir ⁽³⁸⁾.

Önleyici tedavi yaklaşımları

- **Sıvı:** Tüm taş hastalarında etkili bir yöntemdir. Kalsiyum, oksalat, ürik asit ve sistin gibi litojenik faktörlerin yoğunluğunu azaltır. Alınması gereken sıvı miktarı ile ilgili görüş birliği yoktur. İdame sıvı miktarının 1,5 katının veya 1,5-2 L/m²/gün kadar sıvı alımının etkili olduğu düşünülmektedir ^(14,37). Ancak bu miktar hissedilmeyen sıvı kayıplarının arttığı durumlarda daha da artırılmalıdır. Su dışında özellikle idrar pH'sını ve sitrat atılımını artıran portakal suyu, limonata ve siyah üzüm suyu, idrar miktarını artıran çay ve kahvenin kalsiyum oksalat taşı oluşumunu azalttığı görülmüştür. Greyfurt suyu kalsiyum içeren taşların oluşumunu artırabilir ⁽⁴¹⁾.
- **Sodyum:** Kalsiyum atılımı ve sodyum alımı arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Sodyum alımı arttığında kalsiyum böbrek tubül düzeyinde yarışmalı emilime uğrar ve HC görülebilir. 2-3 mEq/kg/gün sodyum alımı hiperkalsiüri, kalsiyum içeren taş oluşumunu ve sistinüri hastalarda

sistin atılımını azaltabilir ⁽¹⁴⁾.

- **Kalsiyum:** Çocuklarda kalsiyum alımı kesinlikle kısıtlanmamalıdır. Düşünülenin aksine kalsiyum ilavesi hem osteoporozun azalmasına hem de taş oluşum riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Yüksek kalsiyum içeren diyet bağırsakta oksalata bağlanarak serbest oksalatın emilimini dolayısıyla oksalat atılımını azaltır ⁽¹⁴⁾.
- **Hayvansal proteinler:** Ette bulunan sülfür içrikli aminoasitlerin metabolizması vücutta sülfirik asit formunda asit birikimine neden olur. Sonuçta, idrar kalsiyum atılımı artar, sitrat atılımı ve idrar pH'ı düşer. Hayvansal gıdaların fazla alınması ürik asit üretiminde artmaya ve ürikozüriye yol açabilir. Bitki ve süt kaynaklı proteinler benzer sonuca yol açmamaktadır ⁽¹⁴⁾. Çocuklarda yeterli büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için günlük önerilen proteinin %100 oranında verilmesinde sakınca yoktur. Daha yüksek protein alımından kaçınılmalıdır ⁽¹⁴⁾.
- **Oksalat:** Hiperoksalüriye bağlı taşı olan hastalarda diyet oksalat miktarının azaltılması önerilmektedir. Oksalat içeren gıdalar badem, fıstık, kaju, fındık, ceviz, ıspanak, soya fasulyesi, ışkın, pancar, patates, buğday kepeği, banya, pırasa, ahududu, yeşil çay ve çikolatadır. Ayrıca C vitamini tedavisi de HO neden olabilir ⁽¹⁴⁾.
- **Potasyum ve sitrat:** Meyve suları ve bitkiler gibi potasyum zengin gıdalar oldukça fazla sitrat içerirler. Bu yüzden yüksek potasyum içeren gıdalar ile beslenme taş oluşumunu azaltırken, tersi taş oluşumunu artırabilmektedir ^(14,37).
- **Diğerleri:** Magnezyum alındığında bağırsakta oksalat ile kompleks oluşturduğundan enterik hiperoksalüriyi engelleyebilir. Böylece idrarda kalsiyum oksalat süpersaturasyonunu azaltabilir ⁽¹⁴⁾.

İlaçlar

Sıvı alımı ve diyet düzenlemesi taş oluşumunu önlemede yetersiz olan olgularda, primer hiperoksalüri, sistinüri veya normokalsemik hiperkalsiüri ile karakterize genetik bozukluklarda ilaç tedavisi önerilmektedir ⁽¹⁴⁾.

Diüretikler: Sodyum kısıtlamasına yanıtız HC olgularında tiyazid diüretiklerinin kullanımı önerilmektedir. Hidrokloro-tiyazid 1-2 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Hipopataşeminin önlenmesi açısından potasyum tutu-

cu diüretik (amilorid) ile kombine kullanılabilir veya potasyum sitrat ile birlikte verilebilir ⁽¹⁴⁾.

Alkali ajanlar: Potasyum sitrat ile (2-4 mEq/kg/gün) dozunda tedavi normal veya düşük sitrat atılımı olan hastalarda kalsiyum oksalat taşlarının yinelemesini önleyebilir ⁽¹⁴⁾. Sodyum sitrat nefrona fazla sodyum geçişine neden olacağından çok ideal bir ilaç değildir. Alkali tedavi eğer idrar pH'sını >6.5 yaparak kalsiyum fosfat taş oluşumunu kolaylaştırabilir. Bu yüzden kalsiyum fosfat taşlarında tercih edilmemelidir. Potasyum sitrat Dent hastalığında, sistinoziste, FHHNC ve distal RTA'da, ürik asit taşlarında, hiperoksalüride ve sistinüride de kullanılmaktadır ^(14,37).

Thiol içeren ilaçlar: Sıvı, diyet ve alkali tedavinin taş yinelemesini önleyemediği sistinüri hastalarında kullanılmaktadır ⁽¹⁴⁾.

Enalapril: Sistinüride kullanılabilen ilaçlardan birisidir.

Allopürinol: Hiperüriseminin eşlik ettiği hiperüriko-züride kullanılmaktadır. Normalde hiperüriko-zürinin esas tedavisi sıvı alımının artırılması ve idrarın alkalileştirilmesidir. Allopürinol tedavisi ksantin oksidaz inhibisyonu ile ksantin birikimine ender olarak da ksantin taşlarının oluşumuna neden olabilir ⁽¹⁴⁾.

Piridoksin: AGT'nin kofaktörü olup, primer hiperoksalüri Tip 1'de hastaların %10-30'u pridoksine iyi yanıt verir. Tedaviye 2-5 mg/kg/gün ile başlanıp 8-10 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Yüksek dozlarda sensoriyal nöropatiye yol açabilir ⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak, ÜSTH ülkemizde ve dünyada gittikçe artan bir sorundur. Hastaların çoğunda altta yatan bir risk faktörü olduğundan tanı aşamasında gerekli değerlendirmenin yapılması hastalığın yinelemesinin önlenmesinde, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Okuyucu cerrahi tedavi hakkında detaylı bilgiye Dr. Önen tarafından yazılan derlemeden ulaşabilir ⁽⁴²⁾.

Kaynaklar

1. Smith J, Stapleton FB. Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children. Uptodate 2015 (www.uptodate.com)
2. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, et al. Tem-

poral trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *J Urol* 2012;188:247.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.021>

3. Bush NC, Xu L, Brown BJ, et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol* 2010;183:1151.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.057>
4. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol* 2010;184:1100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.018>
5. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, et al. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979;16:624.
<http://dx.doi.org/10.1038/ki.1979.173>
6. Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, et al. Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis. *Urology* 1999;53:1229.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00004-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00004-7)
7. http://www.pediatricurologybook.com/paediatric_urolithiasis.html
8. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al. High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis. *Urol Res* 1998;26:209.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002400050048>
9. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:962.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.11.962>
10. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 1991;87:445.
11. Diamond DA. Clinical patterns of paediatric urolithiasis. *Br J Urol* 1991;68:195.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1991.tb15294.x>
12. Perrone HC, dos Santos DR, Santos MV, et al. Urolithiasis in childhood: metabolic evaluation. *Pediatr Nephrol* 1992;6:54.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00856834>
13. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):3-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-007-9234-6>
14. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:881-96.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.05.009>
15. Nizar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res* 1987;2:215-20.
<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650020308>
16. Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest Urol* 1975;13(1):36-9.
17. Evan A, Lingeman J, Coe FL, et al. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006;69:1313-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000238>
18. Baştuğ F, Gündüz Z, Tülpar S et al. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. *World J Urol* 2013;31:1117-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-0828-y>
19. Wenzl JE, Burke EC, Stickler GB, et al. Nephrolit-

- hiasis and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics* 1968;41(1):57-61.
20. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 1996;156:741-3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65802-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65802-6)
21. Elmacı AM, Ece A, Akin F. Clinical characteristics and metabolic abnormalities in preschool-age children with urolithiasis in southeast Anatolia. *J Pediatr Urol* 2014;10:495-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.11.004>
22. Alpay H, Gokce I, Özen A, Bıyıklı N. Urinary stone disease in the first year of life: is it dangerous?. *Pediatr Surg Int* 2013;29:311-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00383-012-3235-y>
23. Bilge I, Yılmaz A, Kayıran SM et al. Clinical importance of renal calyceal microlithiasis in children. *Pediatr Int* 2013;55:731-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/ped.12186>
24. Gürgöze MK, Sarı MY. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:933-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1803-3>
25. Celiksoy MH, Yılmaz A, Aydoğan G et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology* 2015;85:909-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.12.032>
26. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1st edn. Mosby, Philadelphia, PA, 2008; 499-526.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50039-8>
27. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazıcı C et al. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:526-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02785.x>
28. Matos V, Van Melle G, Werner D et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis* 1999;34:e1.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70380-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70380-X)
29. Matos V et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252-257.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70162-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70162-8)
30. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011;80:1278-1291.
<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.336>
31. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979;300:337-40.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197902153000703>
32. Konrad M, Schaller A, Seelow D, 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.
<http://dx.doi.org/10.1086/508617>
33. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 (NaPi-IIa) cause Idiopathic Infantile Hypercalcaemia. *JASN* 2015 (in published).
34. Holmes RP, Goodman HO, Assimios DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001;59:270-6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00488.x>
35. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:683-710.
36. Hess B, Michel R, Takkinen R et al. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:642-9.
37. Valentini RP, Lakshmanan Y. Nephrolithiasis in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:370-5.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2011.07.002>
38. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol* 2012;7(9):138-46.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2012.4>
39. Pietrow PK, Pope JCT, Adams MC et al. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002;167(2 Pt. 1):670-673.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)69121-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)69121-3)
40. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56:455-471.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.012>
41. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, et al. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev* 2006;64:301-12.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00214.x>
42. Önen A. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2013;27(1):8-32.