

Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığına Yaklaşım

Alev YILMAZ*, Zeynep YÜRÜK YILDIRIM*

Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığına Yaklaşım

Üriner sistem taş hastalığı sık görülen üriner sistem hastalıklarındandır ve çocuklarda prevalansı giderek artmaktadır. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığının önemli bir özelliği de taşa zemin olan metabolik ve anatomik özelliklerin var olmasıdır. Altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanması bu hastalığa bağlı morbiditeyi azaltmada önem taşımaktadır. Bu makalede çocuklarda üriner sistem taş hastalığının özellikleri, tanı ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, böbrek taşı, ürolitiyazis, üriner sistem

Çocuk Dergisi 2013; 13(4):154-159

Approach to Urinary Stone Disease in Children

Urolithiasis is one of the most common urinary tract disorders in childhood and the prevalence of the disease increases in last decade. An important feature of childhood urolithiasis is presence of the underlying cause of metabolic and anatomic disorders. Interventions of the underlying causes are reduces morbidity due to this disease. Characteristics of urolithiasis in children, as well as diagnostic and therapeutic approaches were evaluated in this report.

Key words: Childhood, kidney stone, urolithiasis, urinary system

J Child 2013; 13(4):154-159

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığının tarihi insanlık tarihi kadar uzundur, Mısır mumyaları muayene edildiğinde 5000 yaşında mesane taşları saptanmıştır⁽¹⁾. Üriner sistem taş hastalığı daha çok erişkin hastalığı gibi algılansa da çocuklarda da görülme sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Çocuklarda görülen üriner sistem taş hastalığının önemli bir özelliği de taşa zemin hazırlayan metabolik ve anatomik nedenlerin var olması ve taş tanısının bu altta yatan hastalıkların tanı almasında rol oynamasıdır. Bu makalenin amacı çocuklarda üriner sistem taş hastalığının özelliklerini, tanı ve tedavi yaklaşımlarını güncel bilgiler ışığında irdelemektir.

Taş prevalansı, tipi, içeriği ve üriner sistemdeki yeri coğrafi değişiklikler gösterir^(1,2). Dünyanın güneydoğu Asya, Ortadoğu, Hindistan, Pakistan gibi bazı bölgelerinde taşlar endemiktir ve endemik taşlar

genellikle mesanede görülüp, amonyum ürat içerir^(1,2). Ancak Afrika'da üriner sistem taş hastalığı nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatan çocukların 1:1000-1:7600'ünde taş saptandığı bildirilmiştir⁽³⁾. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinde prevalansı 1988-1994 yılları arasında %5.2 iken, 2007-2010 yılları arasında %8.8'e yükselmiştir⁽⁴⁾. Bu artış tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de saptanmıştır^(4,5).

Üriner sistemde taş oluşumu ve etki eden faktörler

Taş oluşumu idrar miktarında azalma ya da idrarda bazı solütlerin atılımında artma sonucunda ilgili solütün idrarda supersatüre olmasıyla başlar^(1,2,6). Daha sonra kalsiyum okzalat vb kristal oluşumu ve ardından bu kristallerin büyümesi, birleşmesi ve üriner sistem epiteline yapışması ile taş oluşur^(1,2,6). Bu sürece etkili olan bazı faktörler mevcuttur^(1,2,6-10). Örneğin, diyet ve bazı ilaçlar solütlerin idrarla atılımını artırabilir. Oral sıvı alımı idrar miktarını etkiler, dehidratasyon taş oluşumuna zemin hazırlayabilir^(1,2,6-10). Üriner sistem anomalileri idrar akımında staza ve enfeksiyonlara zemin hazırlayarak taş oluşumunu kolaylaştırabilir. İdrar pH'sı taş oluşumunda en önemli faktörlerden biridir. Sistin ve ürat asidik idrarda,

Alındığı tarih: 12.01.2015

Kabul tarihi: 12.01.2015

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Alev Yılmaz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul
e-posta: alevyy@yahoo.com

kalsiyum fosfat ise alkali idrarda daha kolay çöker (1,2,6-10). Bunlara ek olarak enfeksiyonlar, gentamisin, kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlar nedeniyle renal tubul epitelinin zarar görmüş olması kristallerin epitele yapışmasını kolaylaştırır. Randall plakları da taş oluşumuna yardımcı olur (6,11,12). Bunlar Henle kulbunun ince bölümünden kaynaklanan kalsiyum fosfat içerikli plaklardır ve kalsiyum okzalat kristalleri bu plaklara yapışarak taş oluştururlar. Yapılan incelemeler plakların olduğu bölgede ateroskleroz ve epitel/bağ dokusu dejenerasyonu mevcut olduğunu ortaya çıkarmıştır (6,11,12). Ayrıca prematüre bebeklerde renal tubuler epitele kristalin yapışması daha kolaydır. İdrardaki bulunan sitrat, magnezyum, pirofosfat, sülfat gibi doğal baskılayıcılar ise taş oluşumunun önlenmesine yardımcı olan faktörlerdir (1,2).

Rakamlarla ülkemizde ve dünyada çocuklarda üriner sistem taş hastalığı

Ülkemizden ve dünyanın çeşitli bölgelerinden yapılan yayınlarda çocuklarda üriner sistem taş hastalığının ortalama tanı yaşı 3.2-11.3 yaş olarak bildirilmektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısı 5 yaş altındadır (13-35). Radyolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler küçük yaştaki hastaların ve asemptomatik olguların tanı almasına yol açmıştır. Hastalık erkeklerde daha siktir ve birçok ülkede erkek/kız oranı 1.1-3 arasında değişmektedir (13-35). Hastanın %3-80'inde ailede üriner sistem taş hastalığı öyküsü vardır. En sık başvuru yakınması hematurisi (%11.1-70.9) ve karın ağrısıdır (%20-81.4). Diğer başvuru şikayetleri idrar yolu enfeksiyonu, renal kolik, dizüri, inkontinans, huzursuzluk, böbrek yetersizliği olabilir (13-35). Hastaların yaklaşık %30'u asemptomatik çocuklardır ve başka bir nedenle yapılan ultrasonografide tanı alırlar. Endüstrileşmemiş ülkelerde primer mesane taşları görülürken gelişmiş ülkelerde taşlar genellikle üst üriner sistemde yerleşmiş olarak görünürler. Ülkemizden son yıllarda yapılan yayınlarda üst üriner sistem taşlarının görülme oranı %65.5-100 olarak bildirilmektedir (13-35). Olguların %8.2-59.1'inde multipl taşlar saptanır (13-35).

Taş düşürme veya cerrahi ameliyat sonucu elde edilen üriner sistem taşları incelendiğinde en sık olarak kalsiyum okzalat taşı (%38-93) saptanır (13-35). Kalsiyum okzalat taşları Whewellite (kalsiyum oksalat monohidrat) ve Weddelite (kalsiyum oksalat

dihidrat) olarak iki çeşittir. Diğer taş çeşitleri Brushite (kalsiyum fosfat), idrar yolu enfeksiyonları sonucu oluşan Struvite (magnezyum amonyum fosfat), ürik asit taşları ve sistin taşlarıdır (1,2,36).

Çocuklarda üriner sistemde taş oluşumuna zemin hazırlayan en önemli faktörler hidronefroz, üreteropelvik bileşke darlığı ve vezikoureteral reflü gibi anatomik anomalilerdir ve değişik çalışmalarda taş saptanan çocuklarda anatomik anomali sıklığı % 4-76.4 arasındadır (1,2,13-35). Bu çalışmaların çoğunda üreteropelvik bileşke darlığı en sık anatomik anomaliyken, vakaların % 7-32.5'inde vezikoureteral reflü saptanmıştır (13-35). Üriner sistem taşları idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabildiği gibi idrar yolu enfeksiyonları da taş oluşumuna hazırlayabilir. Üriner sistem taş hastalığı tanısı almış çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme oranının %3.2-60 olduğu belirtilmektedir. Çocuklarda erişkinden farklı olarak çoğu hastada taş oluşumunu kolaylaştıran bir metabolik anormallik mevcuttur. Bu hastalarda en sık gözlenen metabolik anormallik %26-93.3 oranıyla hiperkalsiüridir (13-35). Diğer metabolik anormallikler hipositratüri (%30), hiperokzaliüri (%20), hiperürikoziüri (%20) ve daha ender olarak sistinüri (%1-5) olabilir (1,2).

Üriner sistem taş hastalığı tanısı

Üriner sistem taş hastalığının tanısı genellikle ultrasonografi ile konur. Radyasyon içermemesi, noninva-zif ve kolay erişilebilir olması nedeniyle avantajlı olan bu yöntemin dezavantajları uygulayıcılar arasında farklı sonuçlar elde edilmesi ve üretere düşen taşların bazen görülememesidir (1,2,37). Direkt üriner sistem grafisi de taş tanısı için kullanılabilir. Bu yöntemde radyopak olan kalsiyum ve oksalat taşları ile yarı opak olan struvit ve sistin taşları tespit edilebilir, ancak radyolüsent olan ürik asit ve ksantin taşları görülemez (1,2). Geçmiş yıllarda sık kullanılan bir yöntem olan intravenöz piyelografi günümüzde sadece taş ile birlikte üriner sistemde obstrüksiyon veya çift ureter gibi anatomik anomali şüphesi varsa kullanılmaktadır. Kontrastsız üriner sistem bilgisayarlı tomografi daha duyarlı bir yöntem olmasına ve ureter taşlarını görüntüleyebilmesine rağmen, radyasyon içerdiği için ilk tercih değildir. Bu yöntem sadece üriner sistem taş hastalığı semptomlarıyla başvuran ancak ultrasonografide taş görülemeyen hastalarda

kullanılır ^(1,2,37). Nimkin ve ark.'nın ⁽³⁸⁾ çalışmasında bu tanı yöntemlerinin duyarlılık oranları ultrasonografi için %77, direkt üriner sistem grafisi için %57, intravenöz piyelografi için %84 ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi için %100 bulunmuştur. Ürik asit taşlarını diğerlerinden ayırabildiği için son yıllarda üzerinde çalışılan bir diğer tanı yöntemi dual enerji bilgisayarlı tomografidir ancak henüz yaygın uygulamaya girmemiştir ⁽³⁹⁾.

Taş saptanan çocukta değerlendirme

Üriner sistem taş hastalığı saptanan her çocukta altta yatan nedenler dikkatle araştırılmalı ve bulunan hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması gerekir. Bu nedenle hastada idrar yolu enfeksiyonu ve kronik hastalık öyküsü olup olmadığı, D vitamini ve steroid gibi ilaçlar kullanıp kullanmadığı, beslenme öyküsünde sıvı, protein, sodyum, kalsiyum, oksalat alımı ayrıca ailede taş, hematüri, kronik böbrek yetersizliği, metabolik hastalık öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır.

Fizik muayenede ağrı, hematüri gibi taş düşürme belirtileri olup olmadığı belirlenmelidir. Taşın yeri-

Tablo 1. İdrarda atılan taş ilişkili solütlerin normal değerleri*

Parametre ve yaş aralığı	Parametre/kreatinin oranı	İdrar ekskresyonu
Kalsiyum	gram/gram	
<12 ay	>0.80	
1-3 yıl	>0.53	
3-5 yıl	>0.40	>4 mg/kg/gün
5-7 yıl	>0.30	
>7 yıl	>0.21	
Oksalat	miligram/gram	
0-6 ay	>288	
7-24 ay	>139	
2-5 ay	>80	>45 mg/1.73 m ² /gün
5-14 ay	>65	
>16 ay	>32	
Ürik asit	gram/gram	
<1 yıl	>2.20	
1-3 yıl	>1.90	>815 mg/1.73 m ² /gün
3-5 yıl	>1.50	
5-10 yıl	>0.90	
>10 yıl	>0.60	
Sitrat	gram/gram	
0-5 yıl	<0.20	<140 mg/1.73 m ² /gün
>5 yıl	<0.14	
Sistin	miligram/gram	
<1 ay	>180	<10 yıl: >13 mg/1.73 m ² /gün
1-6 ay	>112	>10 yıl: >48 mg/1.73 m ² /gün
>6 ay	>38	

*Modified from Hoppe B, Leumann E, Milliner DS (2008) Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F (eds): *Comprehensive Pediatric Nephrology, 1st edition*, Philadelphia, USA, Mosby, pp.499-526.

nin, boyutunun ve varsa anatomik anomalilerin ya da üriner sistemde taşın yol açtığı bir obstrüksiyonun olup olmadığının belirlenmesi için ilk tercih olarak ultrasonografi yapılmalıdır. Bu amaçla gerekirse direkt üriner sistem grafisi veya bilgisayarlı tomografi yöntemlerine de başvurulabilir. Hasta taş düşürüyorsa ya da obstrüksiyon bulgusu varsa acil müdahale edilmeli ve üroloji konsültasyonu istenmelidir.

Üriner sistemde taş oluşumuna zemin hazırlayan faktörler ve hastalıkların tanımlanması için serumda üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, magnezyum, ürik asit, kan gazı istenmelidir. Bunlara ek olarak tam idrar analizi, idrar kültürü, 24 saatlik idrarda veya spot idrarda kalsiyum, sitrat, ürik asit, sistin, magnezyum, kreatinin düzeyleri değerlendirilmelidir. Bu solütlerin 24 saatlik ve spot idrarla atılımları Tablo 1'de belirtilmiştir ⁽¹⁾. Altta yatan bir metabolik anormallik saptanırsa bu anormalliğe yol açan hastalıklar ayırıcı tanıda araştırılmalıdır. Hiperkalsiüri saptanan hastalarda ayırıcı tanı yapılırken hiperkalsiüri yanı sıra hiperkalsemi olup olmadığı göz önüne alınmalıdır. Tablo 2'de hiperkalsiüri, hiperokzalüri ve hiperürükozüri nedenleri belirtilmiştir ⁽¹⁾.

Hastalar üriner sistemde taş oluşumuna yol açan diğer tek gen hastalıklarının bulguları açısından da değerlendirilmelidir. Hiperkalsiüri ve taş oluşumuna neden olan tek gen hastalıkları arasında X'e bağlı kalıtılan ve bu nedenle erkeklerde görülen iki hastalıktan biri olan Dent hastalığı CIC-5 klorid kanalları-

Tablo 2. Hiperkalsiüri, hiperokzalüri ve hiperürükozüri nedenleri.

Hiperkalsemik hiperkalsiüri:	Normokalsemik hiperkalsiüri:
• Primer hiperparatiroidizm	• İdiyopatik
• İmmobilizasyon	• RTA
• Cushing sendromu	• Bartter sendromu
• Adrenal yetersizliği	• Diüretik ilişkili
• Metastatik kemik hastalığı	• Dent hastalığı
	• Ailevi hipomagnezemi ve hiperkalsiüri sendromu
Hiperokzalüri:	Hiperürükozüri:
• Primerhiperokzalüri	• Metabolik hastalıklar
• Sekonder hiperokzalüri	• Lesch-Nyhan sendromu
- idiyopatik	• Gut
- diyetle fazla alım	• Glikojen depo hastalığı I, III, V, VII
- kistik fibroz	• Tümör lizis sendromu
- enflamatuvar bağırsak hastalıkları	• Proteinden zengin diyet yetersizliği
- kısa barsak sendromu	
- enterobakter formigenes yetersizliği	

nı kodlayan CLCN5 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan hiperkalsiüri, hiperfosfatüri, düşük mol ağırlıklı proteinüri, hipofosfatemisi ile karakterizedir; diğeri ise OCRL1 mutasyonu sonucu gelişen hiperkalsiüri, hiperfosfatüri ve Fanconi sendromu ile kendini gösteren Lowe sendromudur ^(1,2). Hiperkalsiüriye yol açan diğer tek gen hastalıkları kalsiyum-duyarlı reseptörleri kodlayan CASR geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri ve paracellin 1'i kodlayan CLDN 16 ve 19 mutasyonu ile oluşan otozomal resesif kalıtılan ailevi hipomagnezemi hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ^(1,2).

Kronik böbrek yetersizliğine yol açan kalıtsal bir hastalık olan primer hiperoksalürili hastalar üriner sistemde taş oluşumu ile belirti verirler. Primer hiperoksalüri otozomal resesif kalıtsal, iki tipi tanımlanmıştır, ancak bu tiplere uymayan bazı vakalar da bildirilmiştir. Tip I primer hiperoksalüride (glikolikasidüri) karaciğerde üretilen alanin glioksilat aminotransferaz enzim eksikliği mevcuttur. Enzim eksikliği bu enzimi kodlayan AGXT gen defekti (2q37.3) sonucunda ortaya çıkar ^(1,2). Vitamin B6 (piridoksin) enzimin kofaktörüdür. Olguların %75'inde idrarda glikolat ve oksalat artar. Üriner sistemde taş oluşumu erken yaşlarda genellikle 5 yaş altında başlar. Hastalarda kemik, kemik iliği, kalp, retinada okzalit birikimiyle kendini gösteren sistemik oksalozis gelişerek son dönem böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Tip II primer hiperoksalüride (L-Gliserikasidüri) GRHPR gen defekti (9q11) sonucunda gelişen D-Gliserat dehidrogenaz (glioksilat redüktaz) veya hydroxypyruvate reductase enzim eksikliği mevcuttur. Hastalarda idrarda L-gliserik asit ve okzalit artar ^(1,2).

Sistinüri de bilinen tek klinik başvuru şekli üriner sistem taş hastalığı olan bir diğer otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. Dibazik amino asitlerin (sistin, arjinin, ornitin, lizin) renal tübülüslerden geri emiliminde defekt mevcuttur. Tip A olarak adlandırılan formu SLC3A1 geninde mutasyon sonucu ve Tip B ise SLC7A9 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar ^(1,2).

Cerrahi olarak çıkarılan veya hasta tarafından düşürülen taşların kesinlikle analiz edilmesi gerekir. Bu analiz kimyasal analiz yöntemi, X-ray difraksiyon yöntemi ve infrared spektroskopisi yöntemi kullanılarak İstanbul Üniversitesi İleri analiz laboratuvarında

yapılabilmektedir ^(1,2).

Üriner sistem taş hastalığının tedavisi

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı medikal ve gerekirse extracorporeal shock wave lithotripsy (taş kırma), endo-ürolojik işlemler, açık cerrahi ve laparoskopik yöntemler gibi cerrahi yöntemle tedavi edilir ⁽⁴⁰⁾.

Medikal tedavide tüm taş tipleri için oral sıvı alımının artırılması önerilir ^(1,2). Oral sıvı alımının artırılması taşın yine oluşmasını ve büyümesini önleyebilir düşüncesi mantıklı olsa da bu konuda yapılmış çok az çalışma mevcuttur. Cochrane analizlerinde su alımının artırılmasının taştan primer korunmada etkili olup olmadığına dair randomize kontrollü çalışma bulunamamış, taşın yinelemesini önlediğine dair ise sadece bir randomize kontrollü çalışma olduğu belirtilmiştir ⁽⁴¹⁾. Borghi ve ark.'nın ⁽⁴²⁾ çalışmasında sıvı alımı artırıldığında taş rekürrensini azaldığı gösterilmiştir.

Taş oluşumuna zemin hazırlayan anatomik anomaliler cerrahi olarak düzeltilmelidir. İnfeksiyon taşları saptanması durumunda idrar yolu infeksiyonu tedavi edilmeli, uzun süreli antibiyotik profilaksisi başlanarak infeksiyonların yinelemesi önlenmeli, taş cerrahi olarak uygun yöntemle çıkarılmalı ve obstrüksiyon varsa düzeltilmelidir. Altta yatan metabolik faktöre veya taş tipi belirlenirse bunlara uygun farmakolojik tedavi başlanmalıdır ^(1,2).

Hiperkalsiüri veya kalsiyum taşları saptanan hastalarda oral sıvı alımının artırılmasına ek olarak diyetle alınan sodyum ve hayvansal protein miktarının kısıtlanmasının hiperkalsiüri ve hiperoksalüriyi azaltabileceği Cochrane analizleriyle kanıtlanmıştır ⁽⁴³⁾. Ancak, diyetle alınan kalsiyum miktarının kısıtlanması durumunda bağırsağa gelen okzalit bağlayacak yeterli kalsiyum bulunmadığı için bağırsaktan okzalit emilimi artar ve buna bağlı olarak idrarla okzalit atılımı da artar. Bu süreç sonucunda taş oluşumuna zemin hazırlayan başka bir faktör olan hiperoksalüri ortaya çıkacağı için diyetteki kalsiyum miktarının kısıtlanması önerilmemektedir ^(1,2,6,43). İdrar pH'sını alkali duruma getirmek için potasyum sitrat preparatları 1-2 mEq/kg/gün dozunda kullanılabilir, tedavi sırasında idrar pH'sı izlenerek pH 7-7,5 arasında ola-

çak şekilde potasyum sitrat dozu ayarlanmalıdır ^(1,2). Cochrane analizlerinde tiazid grubu diüretiklerin ve nötral potasyum fosfat preparatlarının distal tübülden kalsiyum absorpsiyonunu artırarak idrarla kalsiyum atılımını azalttığı gösterilmiştir ⁽⁴⁴⁾. Tiazid diüretiklerinin yan etkisi olan hipokalemi sonucunda hipositratüri ortaya çıkabilir. Hastaların bu açıdan izlenmesi kaydıyla klorotiazid 10-20 mg/kg/gün, hidroklorotiazid 2-2.2 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir ^(1,2).

Hiperoksalüri saptanan hastalarda aşırı okzalit içeren gıdalardan kaçınılmalı, potasyum sitrat verilerek idrar alkalinizasyonu yapılmalı ve eğer Tip 1 Primer hiperoksalüri düşünülüyorsa bu hastalıkta eksik olan alanin glioksilat aminotransferaz enziminin kofaktörü olarak bilinen B₆ vitamini 10 mg/gün dozunda başlanmalıdır ^(1,2,6).

Hiperürikozüri saptanması durumunda pürinden zengin gıdalar kısıtlanmalı, potasyum sitrat kullanılarak idrar alkali hâle getirilmeli ve gerekirse allopurinol (10 mg/kg/gün, 2 dozda) kullanılması önerilmektedir ^(1,2,6).

Sistinüri veya sistin taşları varlığında diyetteki sodyum miktarının kısıtlaması, potasyum sitratla idrar alkalinizasyonu, renal proksimal tübüllerde sistinin idrarla daha kolay atılan bir forma dönüştürülerek idrarla atılan sistin düzeyini azaltmak için alfa-mercaptopropionylglycine kullanılabilir ^(1,2,6).

Sonuç olarak, üriner sistem taş hastalığı saptanan çocuklarda taş oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerin ve varsa altta yatan hastalıkların tanınması ve etkene yönelik tedavi yapılması önemlidir. Tüm taş tiplerinde altta yatan etken ne olursa olsun oral sıvı alımının artırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Hoppe B, Leumann E, Milliner DS.** Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, editors. Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia: Mosby; 2008; pp. 499-526. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50039-8>
- Milliner DS.** Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WEB, Niaudet P, Yoshikawa N (eds): Pediatric Nephrology, 6th edition, Berlin Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2009; 1405-30.
- Stapleton FB.** Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 1989;11:21-30. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.11-1-21>
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS.** Urologic diseases in America project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5.
- Van Dervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al.** Urolithiasis in pediatric patients: a single-center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007;177:2300-5.
- Lawrence C.** Urolithiasis in children. Medical approach. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(4):881-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.05.009>
- Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML.** New insights in to the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2013; 40(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2012.09.006>
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C.** Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal Stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;292-953. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/292953>
- Dardamanis M.** Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17:100-7.
- Knoll T.** Epidemiology, pathogenesis and pathophysiology of urolithiasis. *European Urology Supplement* 2010;9:802-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2010.11.006>
- Khan SR, Canales BK.** Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis* 2015;43:109-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-014-0705-9>
- Strakosha R, Monga M, Wong MYC.** The relevance of Randall's plaques. *Indian J Urol* 2014;30(1):49-54. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-1591.124207>
- Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al.** Epidemiology of paediatric renal Stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):962-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.11.962>
- Diamond DA.** Clinical patterns of paediatric urolithiasis. *Br J Urol* 1991;68(2):195-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1991.tb15294.x>
- Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Palsson R.** High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):940-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1861-5>
- Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calvi-o I, Fradinger E, Zanchetta JR.** Metabolic risk factors in children with kidney Stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1129-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0769-2>
- Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J, et al.** Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on Stone composition. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):920-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050728>
- Sarkissian A, Babloyan A, Arikants N, Hesse A, Blau N, Leumann E.** Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(9):728-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670100647>
- Ali SH, Rifat UN.** Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005;20(10):1453-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1971-0>
- Alon US, Srivastava T.** Urolithiasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) Clinical Paediatric Nephrology, 2nd edn. Informa UK Ltd. 2007:539-51.
- Hari P, Bagga A, Vasudev V, Singh M, Srivastava RN.** A etiology of nephrolithiasis in North Indian children. *Pediatr Nephrol* 1995;9(4):474-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00866731>
- Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, Gupta R.** Pediatric urolithiasis in Kuwait. *Int Urol Nephrol* 2002;33(1):3-6. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014419830292>
- Landau D, Tovbin D, Shalev H.** Pediatric urolithiasis in southern Israel: the role of uricosuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1105-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670000328>
- 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.
- Remzi D, Bakkaloğlu MA, Erkan I, Ozen HA.** Pediatric urolithiasis. *Turk J Pediatr* 1984;26(1-4):43-9.
- Basaklar AC, Kale N.** Experience with childhood urolithiasis: Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991;67:203-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1991.tb15110.x>
- Oner A, Demircin G, Ipekcioglu H, Bülbül M, Ecin N.** Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997;31:453-8.

28. **Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C.** Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000;16:60-3.
<http://dx.doi.org/10.1007/s003830050016>
29. **Ece A, Ozdemir E, Gürkan F, Dokucu AI, Akdeniz O.** Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000;7:330-4.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2042.2000.00207.x>
30. **Erbagci A, Erbagci AB, Yılmaz M, et al.** Pediatric urolithiasis--evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:129-33.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365590310008866>
31. **Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, et al.** Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008;40:3-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-007-9234-6>
32. **Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S.** The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-60.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-008-9513-x>
33. **Tabel Y, Akin IM, Tekin S.** Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis: single-center experience from eastern Turkey. *Urol Int* 2009;83(2):217-21.
<http://dx.doi.org/10.1159/000230027>
34. **Gürgöze MK, Sarı MY.** Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(6):933-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1803-3>
35. **Elmacı AM, Ece A, Akın F.** Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic Stone disease. *Urolithiasis* 2014;42(5):421-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00240-014-0682-z>
36. **Hulton SA.** Evaluation of urinary tract calculi in children. *Arch Dis Child* 2001;84:320-3.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.84.4.320>
37. **Hoppe B, Kemper MJ.** Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):403-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-1073-x>
38. **Nimkin K et al.** Urolithiasis in a children's hospital: 1985-1990. *Urol Radiol* 1992;14(3):139-43.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02926915>
39. **Vrtiska TJ, Takahashi N, Fletcher JG, Hartman RP, Yu L, Kawashima A.** Genitourinary applications of dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):1434-42.
<http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.4404>
40. **Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al.** American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
41. **Bao Y, Wei Q.** Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6 CD004292.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004292.pub3>
42. **Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A.** Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *Journal of Urology* 1996;155(3):839-43.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66321-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66321-3)
43. **Escribano J, Balaguer A, Roqué i Figuls M, Feliu A, Ferre N.** Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2: CD006022.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006022.pub4>
44. **Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué I Figuls M.** Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004754.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004754.pub2>