



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA BÖBREK VE İDRAR YOLLARININ
KONJENİTAL ANOMALİLERİ VE ÜROLİTYAZİS**

Dr. Alperen Gökbülak

UZMANLIK TEZİ

Aralık 2024

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA BÖBREK VE İDRAR YOLLARININ
KONJENİTAL ANOMALİLERİ VE ÜROLİTYAZİS**

Dr. Alperen Gökbülak

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Aşlı ÇELEBİ TAYFUR

Aralık 2024

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı: ALPEREN GÖKBULAK

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Başlığı: Çocuklarda Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ve Ürolityazis

Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Aslı Çelebi Tayfur

Tezin Savunma Tarihi: 12/12/2024

Bu tez 12 Aralık 2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Danışman)

Üye Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Gürkan Öztürk

BAİBÜ Tıp Fakültesi Dekanı

Etik İlkelere Uyulduğuna İlişkin Beyan

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Çocuklarda Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ve Ürolityazis” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

12.2024

Dr. Alperen Gökbülak



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Aslı Çelebi TAYFUR'a

Klinik deneyim, bilgi ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım eğitim – öğretim sorumlularım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Dilek, Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ'a, Doç. Dr. Ayşegül DANIŞ, Doç. Dr. Semih BOLU ve Dr. Öğr. Üyesi Arzu Meyri YOLDAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin BARANOĞLU KILINÇ'a

Klinik ekibimizin değerli yandal asistanları Dr. Sinan TAŞ, Dr. Alişan Emreciksin ve Uzm. Dr. Refika YILDIZ'a,

Her zaman en büyük destekçilerim olan, Atatürk ilke ve inkılapları doğrultusunda yetişmemi sağlayan, tecrübeleriyle yoluma ışık olan, varlıklarıyla güç veren sevgili babam Nizamettin Gökbülak ve sevgili annem Selvi Gökbülak'a,

Her daim yanımda olan sevgili eşim Dr. İrem Gökbülak'a

Hayattaki en hakiki mürşitin ilim olduğunu söyleyerek ilme verdiği değeri vurgulayan ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Uzmanlık sürecinde çalışma ortamını keyifli hale getiren, sevinçlerimizi ve dertlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimiz ve sağlık personellerimize teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Alperen Gökbülak, Çocuklarda Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ve Ürolityazis, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2024

Amaç: Üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA) böbrek, üreter, mesane ve üretranın yapısal ve fonksiyonel malformasyonlarını kapsar. Çocuklarda gelişen üriner taş hastalığının etyolojisinde metabolik bozukluklar, yapısal anomaliler ve idrar yolu enfeksiyonu rol oynamaktadır. Bu tanımlayıcı kesitsel çalışmada USKA'sı olan 0-18 yaş aralığındaki çocuklarda ürolityazis prevalansı ve bu hastalarda ürolityazisin klinik ve metabolik özelliklerinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2020- Eylül 2023 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nefrolojisi kliniklerinde USKA ve ürolityazis tanısı ile başvuran 0-18 yaş arası çocuklar alındı. Çalışmaya alınan hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, tekrarlayan İYE öyküsü, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, kan üre azotu, serum kreatinin düzeyi, serum elektrolit düzeyleri, venöz kan gazı sonuçları, parathormon ve vitamin D düzeyleri, spot idrar ve 24 saatlik idrarda ürik asit, kalsiyum, oksalat, sitrat, sistin düzeyleri, taş biyokimyasal analiz sonuçları, görüntüleme bulguları Karmed hastane sistemi ve E-nabız veri tabanlarında retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: USKA'sı olan 324 hastanın %6,8'inde (n=22) ürolityazis tespit edildi. Ürolityazis tanısı alan 73 hastanın %30'unda (n=22) USKA mevcuttu. USKA ve ürolityazisi olan hastalarda böbrek hipoplazisi, ektopik böbrek, böbreklerde rotasyon anomalisi, böbreğin kistik hastalıkları, çift toplayıcı sistem, üreterosel, VUR, UP darlık ve/veya mesane divertikülü tespit edildi. Hastaların %45,5'inde (n=10) kilo fazlalığı veya obezite mevcuttu. Üriner taşların %85'i böbreklerde, %9'u üreterlerde ve %6'sı mesanede bulunuyordu. İdrarın biyokimyasal analizi yapılan hastalarda (n=17) en sık hipositratüri (%58,8) ve hiperokzalüri (%45) saptandı.

Sonuç: USKA'sı ve ürolityazisi olan çocuklarda üriner taş oluşumunda üriner stazın, metabolik bozuklukların ve vücut kitle indeksinde artışın önemli rol oynadıkları düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, üriner sistemin konjenital anomalileri, ürolitiazis.



ABSTRACT

Dr. Alperen Gökbulak, Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract and Urolithiasis in Children, Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2024

Objective: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) includes structural and functional malformations of kidney, ureter, bladder and urethra. In the etiology of urinary stone disease in children; metabolic disorders, structural anomalies and urinary tract infection plays role. In this descriptive cross-sectional study, the aim is to find the prevalence of urolithiasis in children aged 0-18 with CAKUT and the clinical and metabolic characteristics of urolithiasis in these patients.

Material and Method: The study was administered between January 2020 and September 2023 at Abant İzzet Baysal University Hospital in 0 to 18 year old patients who were diagnosed with CAKUT and urolithiasis. Age at presentation, gender, history of recurrent urinary tract infection, body mass index, family history, blood urea nitrogen, serum creatinine levels, serum electrolyte levels, venous blood gas results, serum parathormone and vitamin D level; uric acid, calcium, oxalate, citrate, cystine levels in spot urine and 24-hour urine, stone biochemical analysis results, imaging findings of the patients were retrospectively examined via Karmed hospital system and E-nabiz.

Results: Urolithiasis was detected in %6.8 (n=22) of 324 patients with CAKUT. CAKUT were presented with %30 (n=22) of 73 patients with urolithiasis. Renal hypoplasia, renal ectopia, rotation of kidney, cystic kidney diseases, double collecting system, ureterocele, VUR, UP stenosis and bladder diverticulum was detected in patients with CAKUT and urolithiasis. %45,5 (n= 10) of the patients with CAKUT and urolithiasis were overweight or obese. %85 of urinary stones were located in the kidneys, %9 in the ureters and %6 in the bladder. In patients (n=17) who had biochemical analysis of urine, hypocitraturia (%58,8) and hyperoxaluria (%45) were most frequently identified.

Conclusion: It was thought that urinary stasis, metabolic disorders and increased body mass index played an important role in the formation of urinary stones in children with CAKUT and urolithiasis.

Keywords: child, congenital anomalies of kidney and urinary tract, urolithiasis



İÇİNDEKİLER

Tez Onay Belgesi	i
Etik Kurallara Uyulduğuna İlişkin Beyan	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Üriner Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi	
2.1.1. Üriner Sistem Anatomisi	
2.1.1.1. Böbrekler	
2.1.1.2. Üreterler	
2.1.1.3. Mesane	
2.1.1.4. Üretra	
2.2. Üriner Sistem Embriyolojisi	
2.3. Nefroenez Genetiği	
2.4. Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri	
2.4.1. Üst Üriner Sistem Anomalileri	
2.4.1.1. Renal Disgenezi	
2.4.1.2. Renal Agenezi	
2.4.1.3. Renal Hipoplazi	

2.4.1.4. Renal Displazi

2.4.1.5. Kistik Böbrek Hastalıkları

2.4.1.5.1. Multikistik displastik böbrek (MKDB)

2.4.1.5.2. İzole Böbrek Kisti

2.4.1.6. Şekil, Pozisyon ve Füzyon Anomalileri

2.4.1.6.1. Renal Ektopi

2.4.1.6.2. Atnalı Böbrek

2.4.2. Alt Üriner Sistem Anomalileri

2.4.2.1. Böbrek Pelvisi ve Üreter Anomalileri

2.4.2.1.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

2.4.2.1.2. Üreterovezikal Bileşke Darlığı

2.4.2.1.3. Üreter Agenezisi

2.4.2.1.4. Üreter Duplikasyonu

2.4.2.1.5. Ektopik Üreter

2.4.2.1.6. Üreterosel

2.4.2.1.7. Megaüreter

2.4.2.1.8. Vezikoüreteral Reflü

2.4.2.2. Mesane ve Üretra Anomalileri

2.4.2.2.1. Mesane Divertikülü

2.4.2.2.2. Mesane Ekstrofisi

2.4.2.2.3. Megasistis

2.4.2.2.4. Mesane Hipoplazisi

2.4.2.2.5. Üretral Atrezi/Hipoplazi

2.4.2.2.6. Posterior Üretral Valv ve Prune Belly Sendromu

2.5. Antenatal Hidronefroz

2.6. Ürolityazis Epidemiyoloji

2.7. Ürolityazis Patogenezi

2.8. Etiyoloji

2.8.1. Metabolik Faktörler

2.8.1.1. Hiperkalsiüri

2.8.1.2. Hipositratüri

2.8.1.3. Hiperoksalüri

2.8.1.4. Ürik Asit Taşları

2.8.1.5. Sistin Taşları

2.8.1.6. Ksantin Taşları

2.8.1.7. Orotik Asit Taşları

2.8.1.8. Enfeksiyon Taşları (Strüvit Taşları)

2.9. Ürolityaziste Klinik

2.9.1. Semptom ve Bulgular

2.9.2. Tanı

2.9.2.1 Radyolojik İnceleme

2.9.2.1.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi

2.9.2.1.2. Ultrasonografi

2.9.2.1.3. Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

2.9.2.2. İdrar Analizi

2.9.2.3. Metabolik ve Laboratuvar Değerlendirmesi

2.9.3. Tedavi

2.9.3.1. Genel Öneriler

2.9.3.2. Medikal Tedavi

2.9.3.2.1. Hiperkalsiüri ve Hipositratüri

2.9.3.2.2. Hiperokzalüri Tedavisi

2.9.3.2.3. Hiperürikozüri Tedavisi

2.9.3.2.4. Enfeksiyonların Tedavisi

2.9.3.2.5. Sistinüri Tedavisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

3.2. Çalışma Protokolü

3.3. İstatiksel İncelemeler

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. KAYNAKLAR

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Yaş ve Boya Göre Sağ Böbrek Boyutları

Tablo 2: Yaş ve Boya Göre Sol Böbrek Boyutları

Tablo 3: Hiperkalsiüri ile birlikte olan klinik durumlar

Tablo 4: Beyaz çocuklarda yaşa göre normal 24 saatlik idrar kreatinin atılım değerleri

Tablo 5: Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri

Tablo 6: Kimyasal bileşenlerine göre özel taş isimleri

Tablo 7: USKA tanısı olan hastaların USKA tiplerine göre dağılımı

Tablo 8: USKA ve Ürolityazisi Olan Hastalarda USKA Özellikleri

Tablo 9: USKA ve ürolityazisi olan hastalarda üriner taşların böbreklerde yerleşim yerleri

Tablo 10: USKA ve ürolityazisi olan hastaların idrar örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Haftalara göre üriner sistemin embriyolojik gelişimi

Şekil 2: VUR Derecelendirmesi

Şekil 3: Fetal Üroloji Derneği Hidronefroz Evreleme Sistemi



KISALTMALAR

ANH: Antenatal Hidronefroz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

Cr: Kreatinin

DMSA: Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit Sintigrafi

DTPA: Tc-99m Dietilentriaminpentasetik Asit Sintigrafi

ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (Beden Dışı Ses Dalgası ile Taş Kırma)

FDA: Food and Drug Administration

GDNF: Glial Hücre Türevi Nörotropik Faktör

GFR α -1: Glial Hücre Türevi Nörotropik Faktör Aile Reseptörü Alfa 1

Hprt1: Hipoksantinguanin Fosforibozil Transferaz 1

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterkökin 6

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

MAG3: Tc-99m Merkptoasetiltriglisin Sintigrafi

MKDB: Multikistik Displastik Böbrek

MMIHS: Megasistis mikro kolon intestinal hipoperistalsis sendromu

ODC: Orotidin-5'-Fosfat-Dekarboksilaz

OPRT: Orotat-Fosforibozil-Transferaz

PBS: Prune-Belly Sendromu

PCNL: Perkütan Nefrolitotomi

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

PRPS: Fosforibozil Pirofosfat Sentetaz

PUV: Posterior Üretral Valv

RPD: Renal Pelvis Çapı

RTA: Renal Tübüler Asidoz

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SFU: Fetal Üroloji Derneği

UTD: İdrar Yolu Genişlemesi

UPJ: Üreteropelvik Bileşke

UPJO: Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu

USKA: Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri

USG: Ultrasonografi

UVJ: Üreterovezikal Bileşke

VEGF-2: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü 2

VCUG: İşeme Sistoüreterogramı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VUR: Vezikoüreteral Reflü

2.GENEL BİLGİLER

Üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA), böbrek agenezisi gibi ciddi belirtilerden veziköüreteral reflü gibi potansiyel olarak daha hafif durumlara kadar uzanan geniş bir konjenital malformasyon yelpazesini içerir. Bu malformasyonlar böbrek, toplayıcı sistem, mesane ve üretranın yapısal ve fonksiyonel anormallikleriyle karakterizedir. Bazı popülasyonlarda, antenatal ultrasonografi ile (USG) saptanan tüm fetal anomalilerin %20-50'si böbrek ve ürogenital sistemde tanımlanmıştır. USKA, yaşamın ilk otuz yılında ortaya çıkan son dönem böbrek yetmezliklerinin yaklaşık %40'ına neden olmaktadır [1-3].

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Üriner Sistem Anatomisi

Üriner sistem, böbrek ve idrar yolu olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. İdrar yolu; idrarı böbrekten mesaneye taşıyan üreter, idrarı miksiyon ihtiyacı olana kadar depolayan mesane ve mesanede biriken idrarın dışarı atılımını sağlayan üretradan oluşmaktadır [4].

2.1.1.1. Böbrekler

Böbrekler diyafragmanın altında, T12 ve L3 vertebra seviyelerinde retroperitoneal yerleşimli yapılardır [5, 6]. Sağ böbrek karaciğere olan komşuluğu sebebiyle daha aşağı seviyede yerleşim göstermektedir [7]. Böbreklerin üst komşulukları adrenal bezlerledir. Her iki böbreğin üst polleri, alt pollere göre daha medial yerleşimlidir. Böbreklerin longitudinal eksenleri yukarıdan aşağıya iç yandan dış yana doğru konumlanmışlardır. Her iki böbrek de fascia renalis denilen ince bir zarla örtülüdür. Fascia renalisin altında böbrekleri saran ve darbelere karşı koruyan yağ dokusu (capsula adiposa) mevcuttur. Bu yağ dokunun altında ise

capsula fibrosa isimli ince fibröz bir kapsül böbrekleri sarmaktadır [5, 6].

Çocuklarda böbrek boyutları yaşa ve cinsiyete göre değişir ve boyutlar standart deviasyonla değerlendirilir [8].

Tablo 1: Yaşa ve Boya Göre Sağ Böbrek Boyutları [9]

Örneklem			Sağ Böbreğin Uzunlamasına Boyutu							
Boy Uzunluğu	Sayı (n)	Yaş Aralığı (Ay)	Ortalama (mm)	Standart Sapma (SD)	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Persentil		Önerilen Normal Sınırlar	
							5. Persentil (mm)	95. Persentil (mm)	Alt Sınır (mm)	Üst Sınır (mm)
48-64	50	1-3	50	5.8	38	66	40	58	35	65
54-73	39	4-6	53	5.3	41	66	50	64	40	70
65-78	17	7-9	59	5.2	50	70	52	66	45	70
71-92	18	12-30	61	3.4	55	66	55	65	50	75
85-109	22	36-59	67	5.1	57	77	59	75	55	80
100-130	26	60-83	74	5.5	62	83	65	83	60	85
110-131	32	84-107	80	6.6	68	93	70	91	65	95
124-149	27	108-131	80	7.0	69	96	69	89	65	100
137-153	15	132-155	89	6.2	81	102	82	100	70	105
143-168	22	156-179	94	5.9	83	105	85	102	75	110
152-175	11	180-200	92	7.0	80	107	83	102	75	110

Tablo 2: Yaşa ve Boya Göre Sol Böbrek Boyutları [9]

Örneklem			Sol Böbreğin Uzunlamasına Boyutu							
Boy Uzunluğu	Sayı (n)	Yaş Aralığı (Ay)	Ortalama (mm)	Standart Sapma (SD)	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Persentil		Önerilen Normal Sınırlar	
							5. Persentil (mm)	95. Persentil (mm)	Alt Sınır (mm)	Üst Sınır (mm)
48-64	50	1-3	50	5.5	39	61	42	59	35	65
54-73	39	4-6	56	5.5	44	68	47	64	40	70
65-78	17	7-9	61	4.6	54	68	54	68	45	75
71-92	18	12-30	66	5.3	54	75	57	72	50	80
85-109	22	36-59	71	4.5	61	77	61	76	55	85
100-130	26	60-83	79	5.9	66	90	70	87	60	95
110-131	32	84-107	84	6.6	71	95	73	93	65	100
124-149	27	108-131	84	7.4	71	99	75	97	65	105
137-153	15	132-155	91	8.4	71	104	77	102	70	110
143-168	22	156-179	96	8.9	83	113	84	110	75	115
152-175	11	180-200	99	7.5	87	116	90	110	80	120

Renal tübülden zengin piramidin boşaldığı renal papilla, üst toplayıcı sistemin ilk büyük yapısı olarak kabul edilir. Renal papillalar, ayrı ayrı olarak infundibulumuna doğru daralan minör kaliksle kaplanmıştır. Infundibulumlar; sayı, uzunluk ve çap açısından değişmekle birlikte genellikle 2 veya 3 major kaliksi oluşturmak için bir araya gelir ve boşaldıkları böbrek polüne bağlı olarak üst, orta ve alt pol kaliksleri olarak adlandırılır. Major kaliks dallarının birleşimi ile oluşan renal pelvis; boyut ve konum bakımından büyük ölçüde farklılık gösterebilir[6].

Böbreklerin ana görevleri şunlardır;

- Dolaşım sisteminde filtre yaparak metabolik atıkların uzaklaştırılması,
- Kandaki potasyum, sodyum ve kalsiyum gibi elektrolitlerin kandaki yoğunluğunun dengelenmesi,

- Bikarbonat ya da hidrojen atılımı aracılığıyla kan pH'sının düzenlenmesi,
- İnvasküler sıvı hacminin miktarını ayarlayarak kan basıncının kontrolü,
- Kan içerisindeki toksik maddelerin süzülerek vücuttan uzaklaştırılması,
- Eritropoetin hormonunun salgılayarak eritrosit hücrelerinin üretiminin düzenlenmesi,
- D vitamini aktif forma dönüşmesini sağlayarak immün sistemin modülasyonunun düzenlenmesi [5, 10].

2.1.1.2. Üreterler

Üreterler; böbreklerle mesane arasında yer alan renal pelvisin devamı olan retroperitoneal kanallardır. Üreterler retroperitoneal alanda karın arka duvarından, pelvisin medial bölgesine doğru ilerleyerek oblik şekilde, mesanenin fundus bölgesine açılırlar. Üreterlerin mesaneye oblik şekilde girişi, dolu bir mesanede idrarın üreterleri sıkıştırarak idrarın üretere geri kaçışını engeller. Üreterlerin seyirleri sırasında daraldıkları üç bölge vardır, bunlar; üreterin başladığı nokta olan üreteropelvik bileşke (UPJ), üreterlerin iliak arterleri çaprazladıkları bölge, mesane duvarına girdikleri intramural bölgelerdir [6, 11]. Bu darlık bölgeleri genellikle üriner sistem taşlarının idrar yollarında takılıp, tıkanıklıklara sebep oldukları bölgelerdir. Çocuklarda üreter uzunlukları ortalama 15-20 cm, genişlikleri 3-5 mm kalınlıktadır [12].

2.1.1.3. Mesane

İdrarın depo edildiği, düz kas ve epitel zardan oluşan kesedir. Her iki cinsiyette de simfisis pubisin arkasında yer alır ve pelvik tabana oturur. İç yüzeyinde plikalar mevcuttur ve mesane dolup genişlediğinde bu plikalar kaybolur. Mesane duvarı içerisindeki idrar boşaltımı için kasılan kalın düz kas tabakası

detrusör kası olarak adlandırılır. Üretranın mesaneye açıldığı bölge çevresinde ise internal sfinkter kası bulunur ve bu kas grubu otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Parasempatik sistemin baskılanması, sempatik sistemin uyarılmasıyla idrar mesanede depolanır. İdrarın birikmesiyle mesane içi basınç artar, detrusör kası kasılır sempatik sistem baskılanarak parasempatik sistem uyarılır ve işeme gerçekleşir [6, 13].

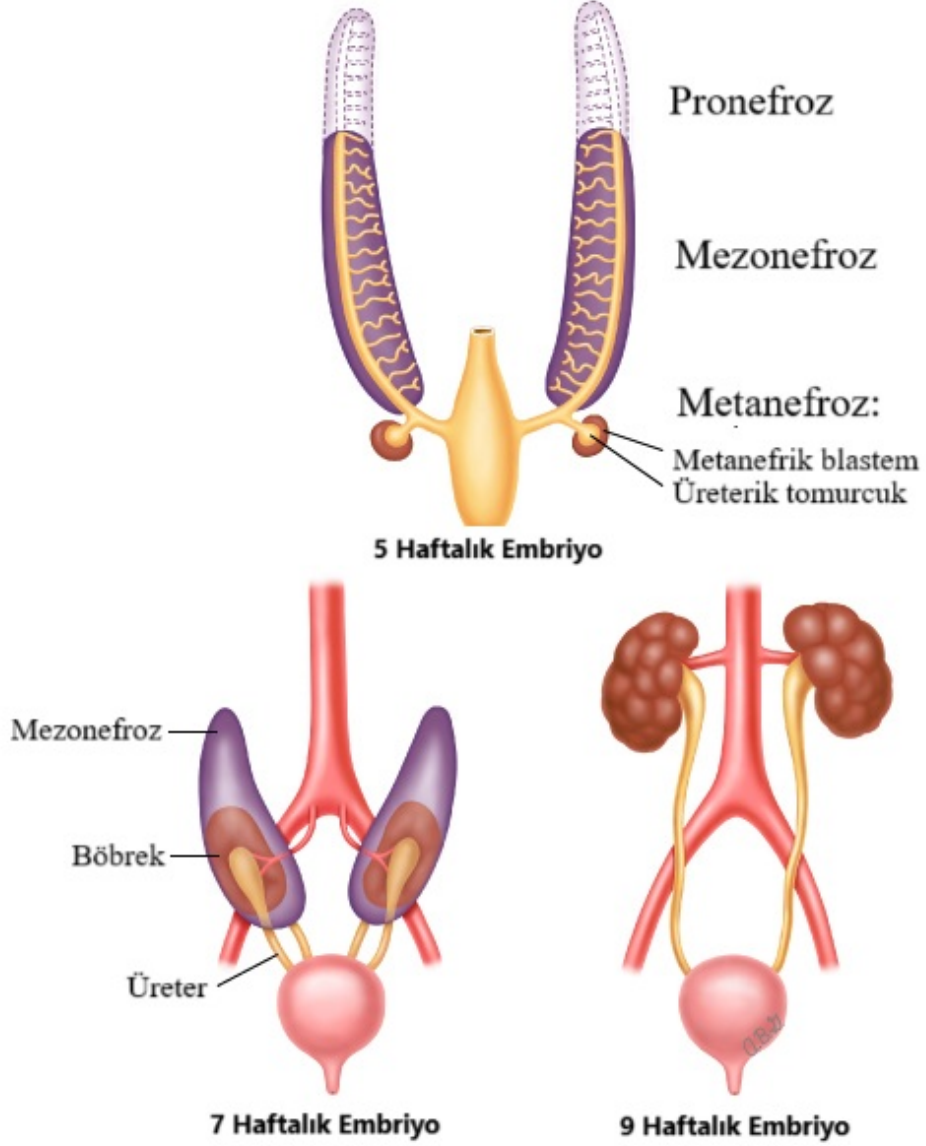
2.1.1.4. Üretra

Mesanede biriken idrarın vücut dışına atılmasını sağlayan boru şeklinde yapıdır. Yetişkin bir erkekte ortalama 15-20 cm, kadında 3-5 cm uzunluğundadır. Her iki cinsiyette de üç bölümden oluşur. Kadın üretrası sadece idrarın uzaklaştırılmasını sağlarken, erkek cinsiyette, ek olarak spermin vücuttan çıkışını sağlama fonksiyonu da mevcuttur. Üretranın mesaneden çıktığı bölgede internal üretral sfinkter vardır. Bu sfinkter, miksiyonun başlangıcında gevşeyip idrarın vücuttan atılmasını sağlar [6, 14].

2.2. Üriner Sistem Embriyolojisi

Üriner sistemin gelişimi, dördüncü haftada nefrojenik kordonun oluşumu ile başlar ve bu süreç boyunca pronefros, mezonefros ve metanefros oluşur. Metanefrik böbrekler, on birinci haftadan itibaren fonksiyonel boşaltım birimleri olarak işlev görse de, nefron oluşumu otuz ikinci haftaya kadar tamamlanmaz; bu süreçte bir ila üç milyon toplayıcı tübülün oluşmasını sağlayan çoklu dallanma olayları meydana gelir. Mezonefrik kanal, ureterik tomurcuk ve metanefrik blastema arasındaki çeşitli embriyonik dokuların karmaşık ve uyumlu etkileşimleri, üriner sistemin doğru şekilde gelişmesini sağlar. Bu hassas sinyal yollarındaki genetik veya çevresel kaynaklı aksaklıklar, USKA ile sonuçlanabilir. Bunlar arasında böbrek agenezisi ve

displazisi, multikistik displastik böbrek hastalığı (MKDB) ve polikistik böbrek hastalığı (PKBH) yer alır [15].



Şekil 1: Haftalara göre üriner sistemin embriyolojik gelişimi [16]

Böbreklerin Gelişimi

Dördüncü haftada meydana gelen embriyonik katlantı, üriner sistemin başlangıcını işaret eder ve ürogenital çıkıntı olarak bilinen uzunlamasına bir kütleli oluşumuna yol açar. Bu çıkıntı, oluşturacağı sisteme bağlı olarak bölümlere ayrılabilir; nefrojenik kord üriner sistemi oluştururken gonadal çıkıntı üreme sistemine dönüşecektir. Rostralden (baş ucundan) başlayarak kaudal yönde ilerleyen süreçte, nefrojenik kord içinde birkaç hafta boyunca pronefroz, mezonefroz ve metanefroz adı verilen üç böbrek formu oluşur [15].

Pronefrozun gelişimi dördüncü haftada başlar; ancak işlevsel böbrekler oluşmaz. Pronefrik kanallar, nefrojenik kordun servikal bölgesinde gelişir ve kloakayla birleşerek uzanır. Pronefrik kanalların yanında, ara mezoderm yoğunlaşarak işlevsel olmayan nefron birimlerini (pronefroi) oluşturur. Bu yapılar, 25. gün itibarıyla geriler ve kaybolur.

Mezonefrik kanal (Wolffian kanalı olarak da bilinir), nefrojenik korddan sonraki kaudal bölgede gelişmeye başlar. Benzer şekilde, komşu ara mezoderm yoğunlaşarak mezonefroi oluşturur. Yaklaşık 40 çift mezonefroi oluşur, ancak yalnızca L1-L3 seviyelerinde bulunanlar farklılaşmaya devam eder ve işlevsel boşaltım birimlerini oluşturur [17]. Bu nedenle, yaklaşık yirmi nefron, gelişimin altıncı ile onuncu haftaları arasında küçük miktarlarda sıvıyı amniyona salgılayabilir. Mezonefroz ve mezonefrik kanal kadınlarda daha sonra geriler; ancak erkeklerde bu embriyonik yapılar epididim, vas deferens, seminal veziküller ve ejakülatuar kanal gibi yapılara dönüşür.

Son böbrek yapısı olan metanefrik böbrek, beşinci haftada olgunlaşmaya başlayarak kalıcı böbrekleri oluşturmak üzere farklılaşır. Mezonefrik kanal, kloaka

ile birleşmek üzere uzanır ve bu da sakral ara mezodermin metanefrik blastema olarak bilinen bir topluluk oluşturmasını sağlar. Beşinci haftanın başında, metanefrik blastema, *Glial Hücre Türevi Nörotropik Faktör (GDNF)* olarak bilinen bir protein salgılar. Bu, mezonefrik kanalda üreterik tomurcuk olarak bilinen bir çıkıntıyı indükler. *GDNF*, hücre yüzeyi reseptörü *RET* ve eş-reseptörü *Glial Hücre Türevi Nörotropik Faktör Aile Reseptörü alfa 1 (GFR α -1)* için bir ligand olarak görev yapar. Bu reseptörlerin her ikisi de mezonefrik kanalda güçlü bir şekilde eksprese edilir [18].

Altıncı haftada, üreterik tomurcuk, toplayıcı tübüleri ve temel renal yapıyı oluşturacak bir dallanma dizisi başlatır. İlk bifurkasyon (dallanma), altıncı haftada gerçekleşir ve renal pelvisi (böbrek leğeni) ile böbreğin kranial ve kaudal loblarını oluşturur. Sonraki dört bifurkasyon birleşerek majör kaliksleri oluştururken, yedinci haftada gerçekleşen dört bifurkasyon birleşerek minör kaliksleri meydana getirir. Dallanma, *GDNF*'nin üreterik tomurcuğun uçlarında *RET* eksprese eden hücreler üzerinde etkisiyle indüklenir. Her bir dal, *GDNF* salgılayan bir blastemal kapak edinir. Bu süreç, 32. haftaya kadar devam ederek yaklaşık 1 ila 3 milyon toplayıcı tübülün oluşumunu sağlar [19].

Fonksiyonel nefronlar, toplayıcı tübüllerin ucu blastemal kapakları nefrik veziküller oluşturması için uyardığında gelişmeye başlar. Bu veziküller, S şeklinde bir Bowman kapsülü, proksimal ve distal tübüller ile Henle kulpu içeren nefrik tübüllere dönüşecektir. Glomerulusun gelişimi, S şeklindeki yapıyı kaplayan podosit öncülerinin *vasküler endotelyal büyüme faktörü 2 (VEGF-2)* salgılamasıyla başlar; bu, endotelyal hücreleri çeker ve ilkel bir vasküler tomurcuk oluşturur [20]. Bu oluşum süreci, glomerulusun aferent ve eferent arteriyollerinin oluşmasını sağlar. Endotelyal hücrelerin podosit hücreleriyle teması, podositlerin

farklılaşmasını uyarır ve glomerüler bazal membran, bu iki yapı arasındaki sınırdan oluşur. Nefrik tübülün distal ucu olan distal kıvrımlı tübül, bir toplayıcı kanal ile birleşerek bir ürinifer tübülü meydana getirir [15].

Erken gelişim sırasında, böbrekler embriyonun sakral bölgesinde birbirine yakın bir konumda bulunur. Ancak abdomen büyüdükçe böbrekler birbirinden uzaklaşır ve altıncı ila dokuzuncu haftalar arasında lomber bölgedeki nihai pozisyonlarına yükselir. Böbrekler, dorsal aortanın renal arter dallarından vasküler beslenme alır [15].

Mesane ve Üreter Gelişimi

Mesanenin gelişimi, dördüncü haftada ürogenital septumun kloakayı arka kısımda rektum ve ön kısımda ürogenital sinüs olarak iki bölüme ayırmasıyla başlar. Ürogenital sinüs büyüyerek mesaneyi oluşturur, alt ucu ise üretrayı meydana getirir. Mezonefrik kanal kloaka ile birleşirken, kanalın bir kısmı mesanenin arka duvarına dahil olur. Üreterik tomurcuk, mezonefrik kanalın bir uzantısı olmasına rağmen, mesaneye ayrı bir açıklıkla bağlanır.

Böbrekler karın içerisinde yukarı doğru hareket ettikçe, üreterler uzar ve mesanenin üst kısmına açılırken, mezonefrik kanalların kökleri aşağı taşınır ve sonunda mesanede trigon bölgesini oluşturmak üzere birleşir. Ürogenital sinüsten gelen endodermal hücreler, trigon bölgesinin mezodermal hücre epitelini kısa sürede değiştirerek gelişimi tamamlar [15].

2.3. Nefroenez Genetiği

Böbrek gelişimi, çeşitli genler ve bu genlerin ürünleri tarafından yönlendirilir; bu süreçler gelişmekte olan böbrekte in situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal yöntemlerle gözlemlenebilir. Böbrek gelişimini etkileyen

birçok gen, diğer organların gelişiminde de önemli rol oynar. Bu genlerin işlevlerindeki bozukluklar, böbrek gelişim bozukluklarının yanı sıra diğer organlarda da konjenital anomalilere yol açar ve böbrek anomalilerinin multipl malformasyon sendromları içinde yer almasına neden olur [21].

Metanefrik mezankim (metanefros) ile üreterik epitelyum arasındaki karşılıklı etkileşimler, organogenezini indükler ve metanefrik sistemin nefronlarının ve toplama sisteminin oluşumuna neden olur. Bu süreç, *GDNF* ve onun uygun reseptör kompleksi *RET/GFRa 1*, *Osr1*, *Eya1*, *Isl1*, *Foxc1*, *Pax2*, *Pax8*, *Gata3*, *Lim1*, *Gdf11*, *Sall1*, *Six1*, *BMP4* ve *WT1* gibi bir dizi sinyal ve transkripsiyon faktörünün ortak ifadesine bağlıdır [21-25].

2.4. Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri

Çocuklarda üriner taş hastalığı gelişiminde predispozan faktörler; metabolik bozukluklar, yapısal anomaliler ve idrar yolu enfeksiyonudur (İYE). USKA; böbrek, üreter, mesane ve üretranın yapısal ve fonksiyonel malformasyonlarını kapsar [26]. USKA yaşayan yenidoğanların yaklaşık %0,5- %0,6'sında görülür [27-29]. Yapılan çalışmalarda USKA'nın %62'sini üriner sistem dilatasyonu, %15'ini renal kistik dilatasyon, %23'ünü ise diğer anomalilerin oluşturduğu saptanmıştır [30]. Büyük bir vaka serisi, USKA'lı hastaların %6'sında genetik bir kusur tespit edildiğini ve en yaygın hastalık yapıcı genlerin *SALL1*, *HNF1B* ve *PAX2* olduğunu bildirmiştir [29].

2.4.1. Üst Üriner Sistem Anomalileri

2.4.1.1 Renal Disgenezi

Böbreğin embriyonik gelişimindeki kusurlarla karakterize olan ve çeşitli bozuklukları içeren renal disgenezi, böbreğin boyutunda, konumunda anormallikler ve böbrek farklılaşmasında bozukluklar içerir.

2.4.1.2. Renal Agenezi

Renal agenezi, gen mutasyonları, teratojen maruziyeti, çevresel faktörlere bağlı olarak bir veya her iki böbrek parankiminin yokluğudur [31, 32]. Bu durum, mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğunun gelişmemesi veya metanefrik blastemaya temas etmemesiyle, metanefrik blastemin farklılaşmaması sonucu oluşur [33]. Bilateral böbrek agenezisi, tüm doğumlarda 1/3000 oranında görülen bir anomali iken, unilateral agenezi 1/1000 oranında görülmektedir. Bilateral renal agenezi 1/5000 fetusta görülür [34].

2.4.1.3. Renal Hipoplazi

Normalden daha az sayıda, küçük boyutta, yapısal olarak normal kalikse sahip, displazik olmayan böbrek olarak tanımlanır [35].

- Basit renal hipoplazide, etkilenen tarafta böbrek küçüktür, böbrek loblarının sayısı azalmıştır ancak parankim normaldir. Böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenden azdır.
- Displazisiz böbrek hipoplazisinde, diğer adıyla oligomeganefronik renal hipoplazi, küçük böbrekler, normal nefron sayısının %20-25'i kadar azalmış nefron sayısı, normal glomerüllerin çapının 2 katı boyutunda hipertrofik glomerüller, normal hacminin 15 katı büyüklüğünde hipertrofik tübüllerle karakterizedir [36, 37]. Ayrıca elektron mikroskopunda epitel hücre ayakçıklarında düzensiz kalınlaşma ve

kaynaşma görülebilir [38]. Bu hastalarda interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi histolojik değişikliklerle birlikte son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişir.

- Segmental hipoplazi (Ask-Upmark böbreği) ise fokal renal hipoplazidir ve bölgesel renal skardan kaynaklanır. Sıklıkla kız hastalarda, hipertansiyonla seyrederek. Patolojik incelemede renal kortekste derin veya yüzeysel oluklar karakteristik özelliğidir [39]. Etiyolojisinde intrauterin vasküler anormallikler, posterior üretral valv (PUV), vezikoüreteral reflü (VUR) ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPJO) gibi üriner sistem obstrüksiyonuna sebep olan anormallikler ve genetik bozukluklar yer almaktadır [40].

2.4.1.4. Renal Displazi

Metanefritik mezenkimal dokunun anormal farklılaşmasıyla veya fetal dönemde obstrüktif bir üropati veya teratojen maruziyeti sonucu malforme böbrek dokusunun oluşmasıdır [33, 41, 42].

2.4.1.5. Kistik Böbrek Hastalıkları

2.4.1.5.1. Multikistik displastik böbrek (MKDB)

Böbreğin parankimal farklılaşmasında anormallik nedeni ile displastik doku ile birbirinden ayrılmış çok sayıda böbrek dokusu içermeyen kistin oluşmasıyla sonuçlanan bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Hastaların bir kısmında *CHD1L*, *ROBO2*, *HNFB* veya *SALL1* genlerinin patolojik varyantları saptanmıştır. İnsidansı çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda 1/3640–1/4300 canlı doğum olarak belirtilmiştir [43, 44]. Hastaların çoğunda MKDB solda tek taraflı olarak saptanır. İki taraflı olarak da gelişebilir. Hastaların %60'ında üriner USG ile takiplerde MKDB'in yaşamın ilk 5 yılında tamamen involüsyona uğradığı gözlenir [29].

2.4.1.5.2. İzole Böbrek Kisti

İzole böbrek kistleri genel popülasyonda yaygındır ve prevelansı yaşla birlikte artar. Tanı ve takip aşamasında malignite ilişkili kompleks böbrek kistlerinden veya otozomal dominant polistik böbrek hastalığından ayırt edilmelidir [45]. Septum, kalsifikasyon içermeyen ince duvarlı basit böbrek kistleri çocukluk çağında sık görülür. Semptomatik, bası yapan, takiplerde boyutunda artış saptanan kistlerde veya tanı belirsizliğinde cerrahi müdahale açısından değerlendirilmelidir [46].

2.4.1.6. Şekil, Pozisyon ve Füzyon Anomalileri

2.4.1.6.1. Renal Ektopi

Renal ektopi, böbreğin retroperitoneal renal fossada bulunmayıp anatomik olarak yanlış konumlanmasıyla karakterizedir [47]. Basit renal ektopi, böbreğin doğru tarafta ancak anormal bir pozisyonda yer alması anlamına gelir. Cross renal ektopi, böbreğin orta hattı geçerek kontralateral tarafa geçmesi anlamına gelir [48]. Bazı araştırmalarda, yaklaşık 1000 kişiden 1'inde ektopik böbrek saptanmıştır [49]. Genellikle fetal USG sırasında ya da insidental saptanır. Nadiren iki ektopik böbrek de olabilir [50]. Ektopik böbrek sıklıkla asemptomatiktir ve yaşamın sonuna kadar saptanmayabilir.

Ektopik böbrek, adrenal, kardiyak, iskelet anormallikleri gibi böbrek dışı anomalilerle ve sendromlarla da birliktelik gösterebilir. Torasik böbrekler genellikle konjenital diyafram hernisiyle ilişkilidir [51]. Yapılan bazı çalışmalarda Treacher Collins, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser ve Goldenhar sendromlarıyla ilişkili bulunmuştur [52]. Ektopik böbreğe VUR, renal displazi de eşlik edebilir [53].

Ektopik böbrekli hastalarda; böbreğin anatomisini değerlendirmek için USG, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için serum kreatinin ölçümü, eşlik eden İYE veya hidronefroz varsa VUR açısından işeme sistoüretogramı (VCUG) ilk değerlendirmede kullanılabilir. Bu testlerin sonucuna göre böbrek sintigrafisi çekilebilir [54].

2.4.1.6.2. Atnalı Böbrek

Görülme sıklığı 5/1000'dir [55]. Atnalı böbrek olgularının çoğunda böbrekler, alt kutupta birleşmiştir. Böbreklerin toplayıcı sistemleri ve üreterleri ayrıdır, mesaneye normal lokasyonlarından girerler. Füzyon oranı erkeklerde kadınlara göre 2:1'dir [56]. Atnalı böbrekler sıklıkla normalden daha aşağıda konumlanmıştır. Hastalar; UPJ darlığı varsa İYE, karında ele gelen kitle, taş ve hematüri şikayetleriyle başvurabilirler [56]. Üreter anomalileri atnalı böbreğe eşlik edebilir. Füzyon bölgesinde nefroblastik dokunun fazla bulunması, Wilms tümörü gelişme riskini normal popülasyona göre arttırmaktadır [57, 58].

2.4.2. Alt Üriner Sistem Anomalileri

2.4.2.1. Böbrek Pelvisi ve Üreter Anomalileri

2.4.2.1.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

UPJ darlığı, yenidoğanlarda 1000-1500'de bir görülme sıklığına sahiptir ve antenatal hidronefrozun en sık nedenlerindedir [56, 59]. UPJ darlığında, idrar renal pelvisten üretere düşük akımda geçer ve biriken idrar nedeniyle böbrek pelvisinde basınç artışıyla böbrekte ilerleyici hasar oluşur. Böbrek fonksiyonlarında bozulma, obstrüksiyonun başlama zamanı ve derecesine göre değişkenlik gösterir. Patofizyolojik olarak farklı teoriler mevcuttur.

- Ruano-Gil ve Tejedo-Mateu'nun obliterasyon-rekanalizasyon teorisi: 5 ile 55 mm arası insan embriyoları incelenmiş ve üreterik kanalın geçici obliterasyonu ardından yeniden kanalize olduğu bulunmuştur. Bu teori geniş çapta kabul edilmemiştir çünkü üreterin çökmüş olsa bile hala açık olduğu düşünülmektedir [56].
- Anormal kan damarları tarafından ekstrinsik tıkanıklık: Fetal eksternal üreteral kompresyon, üreterin tam kaslanmamasına ve lümeninin daralmasına neden olabilir [56].
- Id2 haploinsüfisyansı ve hidronefroz: Hem homozigot hem de heterozigot Id2 mutant fareler, UPJ tıkanıklığı nedeniyle hidronefroz geliştirmiştir. Hidronefroz doğuştan olup, erkeklerde daha yaygındır ve tek taraflıdır. Bu çalışmada UPJ'nin anormal damarlar veya başka herhangi bir dış kompresyon türü göstermediği bulunmuştur [60].
- Bazı araştırmalarda ise konjenital UPJ tıkanıklığının, düz kas hücre apoptozu ve defektif sinir gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Tıkanıklığın düzeltilmesi için piyeloplasti uygulanan 23 hastanın UPJ'lerini, obstrüksiyon belirtisi olmayan kadavralardan alınan 25 UPJ ile karşılaştırmışlardır. Kesitler, nörofilament protein antikoruyla boyanmış ve UPJ tıkanıklığı olan hastalardan alınan kesitlerde, kontrollere kıyasla belirgin şekilde azalmış pozitif boyanmış lifler bulunmuştur. Ayrıca, UPJ tıkanıklığı örneklerinde düz kas hücresi apoptozunda bir artış olmuştur [61].

UPJ darlığın birçok nedeni vardır; bunlar arasında üreterlerin yerleşim anomalileri, üreteral kas hipertrofisi, peripelvikalikal fibröz ve üreter veya böbrek pelvisini çaprazlayan anormal kan damarları bulunur. Uzun süreli tıkanıklık, piyelonefrit, hidronefroz ve böbrek yetmezliğine yol açabilir [56].

2.4.2.1.2. Üreterovezikal Bileşke Darlığı

Üreterovezikal bileşke (UVJ) darlığı, üreterin kas tabakasında, fetal dönemde hatalı maturasyon sonucu peristaltik aktivitede azalama ve fonksiyonel tıkanıklık oluşmasıdır [62]. Bu darlık, proksimalde dilatasyona ve megaüretere sebep olabilir [63].

2.4.2.1.3. Üreter Agenezisi

Fetal hayatta üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemin etkileşiminde gelişen hata sonucu üreterin oluşmamasıdır [64]. Sıklıkla tek taraflı görülür. İpsilateral böbrek displazisi, kontrolateralde MKDB, hidronefroz ve megaüreter gibi anormallikler eşlik edebilir [65].

2.4.2.1.4. Üreter Duplikasyonu

Üreter duplikasyonu sık görülen konjenital anomalilerden biri olup komplet veya inkomplet olabilir [66]. Sıklığı çeşitli çalışmalarda %0,8-0,5 olarak saptanmıştır [67]. Komplet duplikasyonda böbrek iki ayrı pelvikalisiyel sisteme ve iki üretere sahiptir. Alt toplayıcı sistemdeki üreter mesaneye trigondan girer, üst toplayıcı sistemdeki üreter ise mesanenin başka bölgesinden, ektopik giriş yapar. Üreterin ektopik giriş yapması, giriş yaptığı bölgeye göre, obstrüksiyona veya VUR'a sebep olabilir. Hastalar üriner inkontinansla klinik gösterebilir. İnkomplet duplikasyon daha sık görülür. Bu hastalarda da iki ayrı pelvikalisiyel sistem mevcuttur, üreter bir veya iki adet olabilir. İki üreter varsa mesaneye girmeden evvel birleşirler [67]. İki üreterden biri kör sona ererse, buna konjenital üreter divertikülü denir [68]. Vakaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte duplikasyon; obstrüksiyon, reflü ve enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlarla görülebilir.

Obstrüksiyon ilerleyen süreçlerde hidronefroza, piyelonefrite ve kronik böbrek hastalığına yol açabilir [56].

2.4.2.1.5. Ektopik Üreter

Mesaneye iki yandan oblik şekilde girmesi gereken üreter orifisinin farklı şekilde sonlanmasıdır. Embriyogenez sırasında üreter tomurcuğunun mezonefritik kanal boyunca anormal konumlanmasıyla oluşur. Üreter tomurcuğunun normalden yüksek bir konumda gelişmesi, ürogenital sinüse ulaşmak için daha uzun bir göç mesafesi gerektirir ve mesaneye geçiş süresi kısalır. Bu da üreterin orifisinin mesane boynuna yakın konumlanmasına yol açar [69, 70].

Erkek çocuklarda ektopik üreter genital kanallara girerse, bu hastalarda epididimoorşit görülebilir [71]. Posterior üretrada üreter sonlanması olan hastalarda, ani idrara sıkışma veya sık idrar yapma ihtiyacı gibi semptomlar görülebilir. Yenidoğan döneminde de genişlemiş prostatik ektopik üreter nedeniyle mesane çıkışı tıkanıklığı olarak kendini gösterebilir [72].

Kız çocuklarda tuvalet eğitimi sonrasında inkontinans görülebilir. Bunun nedeni, ektopik üreter orifisinin; üretrada, vajinal vestibülde veya vajinada sonlanmasıdır. İnkontinans, genellikle iç çamaşırdaki lekelenme veya nemlenmeyle karakterizedir. Doktor başvurularında normal idrar yapma alışkanlıklarına sahip olduğunu ancak iç çamaşırlarının her zaman ıslak olduğunu bildirirler. Ektopik üreter, kız çocuklarında yan ağrısı, enfeksiyon şeklinde de kendini gösterebilir [73]. Ayrıca, üreter ektopisi genellikle böbrek agenezisi, küçük veya düzensiz böbrek şekilleri, hidronefroz, genişlemiş üreter, kıvrımlı üreter, pelvik mesane, urakal kalıntılar ve UVJ anormallikleri gibi birden fazla anomaliyle ilişkilidir [74].

2.4.2.1.6. Üreterosel

Üreterosel, üreterin distal kısmında mesane ya da üretra içine doğru genişleyen kistik oluşumdur. Yapılan postmortem araştırmalarda, üreteroselin yaklaşık her 500-4000 kişiden birinde görüldüğü tespit edilmiştir [75]. Kadınlarda, erkeklere göre 4-6 kat daha sık rastlanır. Üreterosel, doğum öncesi USG'de insidental saptanabilir. Doğumdan sonra İYE semptomlarıyla da prezente olabilir. Sağ ve sol taraflarda benzer sıklıkta görülür, vakaların yaklaşık %10'unda bilateral saptanır. Konumuna göre, mesane içi ve ektopik olarak sınıflandırılabilir [75, 76].

Üreterosel oluşumuna yol açan embriyolojik mekanizmalar şunlardır;

- Üreteral tomurcuğun ve mezonefritik kanal arasındaki üreteral zarın tam olarak ayrışmamasıyla oluşan tıkanıklık, üreteroselin meydana gelmesine neden olur. Bu mekanizma, çoğu stenotik üreteroselin oluşumunu açıklar.
- Üreteral tomurcuğun mesaneye yerleşim zamanındaki gecikme nedeniyle üreteral açıklığın mesane boynu tarafından tıkanması.
- Mesane trigonunun anormal indüksiyonu, üreterin intravezikal kısmında trigonal kas dokusunun eksikliğine yol açar [77].

Üreteroselli bazı hastalarda, aralıklı karın ağrısı, pelvik ağrı veya büyüme geriliği gibi daha sinsli bir klinik seyir görülebilir. Daha büyük çocuklarda, staz ve enfeksiyon taş oluşumuna yatkınlık yaratabilir. Hematüri nadir görülen bir durumdur [76].

Bazı hastalarda distal üreterin üreterosel tıkanıklığı nedeniyle ele gelen abdominal kitle görülebilir. Üreterosellerin çoğu boşaltım sırasında dekompresyon olur, bu nedenle üretra tıkanıklığı nadirdir [76]. Ancak ektopik üreteroselin prolapsusu üretra tıkanıklığına neden olabilir ve kadınlarda vajinal kitle olarak

görülebilmektedir. Büyük ektopik üreterosel üriner inkontinansla klinik verebilir [78]. Tanı genellikle USG ve VCUG ile konur. Üreteroseller cerrahi olarak tedavi edilir. Üreteral genişlemesi ve semptomları olmayan, tek sistemli küçük üreteroselleri olan hastalar takip edilebilir [79].

2.4.2.1.7. Megaüreter

Megaüreter, normal üreter çapının üst sınırını aşan üreter olarak tanımlanır. Gestasyonel yaşı 30 hafta üzeri olan fetüslerde ve 12 yaş altı çocuklarda çapı 7 mm fazla olan herhangi bir üreter megaüreter olarak kabul edilir [80]. Primer megaüreter, UVJ'deki işlevsel veya yapısal bozukluklardan kaynaklanır. Öte yandan, ikincil megaüreter mesane veya üretrayla ilgili anormallikler sonucu oluşur; buna meningomyelosel, nörojen mesane, Prune-belly sendromu ve PUV gibi durumlar dahildir.

Primer megaüreter, yenidoğanda hidronefrozun ikinci en sık nedenidir. Primer megaüreterin insidansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 0,36 olarak saptanmıştır [81]. Patofizyolojisi kesin olmamakla beraber, genellikle gebeliğin 20. haftasında UVJ'ye bitişik distal üreterdeki kasın gelişimindeki bir anormallikten kaynaklandığı düşünülmektedir [82]. Çok daha nadir nedenleri arasında konjenital üreter darlıkları veya üreter valvleri bulunur. Çocuklar tekrarlayan İYE, hematüri, taş, karın ağrısı, karında kitle veya üremiyle gelebilir [83, 84]. Erkeklerde kızlara göre daha yaygın olup sol üreterde sağ üretere göre daha sık görülür [85-87]. İpsilateralde UPJO, kontrolateralde VUR, renal hipoplazi/displazi, megaüretere eşlik edebilir. Nadir görülen diğer bulgularsa preauriküler et benleri, inmemiş testisler, dermal sinüs, trakeomalazi ve aort anevrizmasıdır [88].

Tanı genellikle USG ile konur. Hastalığın takip ve yönetiminde VCUG, diüretikli MAG-3 sintigrafisi kullanılabilir [89, 90].

2.4.2.1.8. Vezikoüreteral Reflü

VUR, idrarın mesaneden böbreklere doğru üreterlere akışıdır. Üreterin mesaneye giriş açısı, lokasyonu ve mesane duvarı içerisindeki uzunluğu, pasif bir fizyolojik valv mekanizması oluşturur. Bu mekanizma, idrarın mesaneye akışına izin verirken, miksiyon sırasında intravezikal basınç artışına rağmen idrarın böbreklere geri kaçmasını engeller. Ancak, üreter tomurcuğunun çıkış bölgesinde anormallikler olduğunda ve üreterin submukozal katettiği mesafe kısaldığında, VUR riski artar. Primer VUR, çocuklarda en sık görülen ürolojik bulgudur ve yenidoğanların yaklaşık %1'inde görülür [91]. İYE geçiren çocuklarda VUR sıklığı %20-40'tır. Yapılan araştırmalarda kızlarda VUR gelişme olasılığı erkeklere göre iki kat fazla bulunmuştur. Buna karşılık, prenatal hidronefrozla başvuran hastalar arasında erkeklerin daha fazla olduğu gözlenmiştir [92]. Süt çocuklarında daha büyük çocuklara kıyasla VUR gelişme olasılığı daha yüksektir, çünkü etkilenen çocukların çoğunda büyümeyle birlikte kendiliğinden düzelme görülür. VUR'un kendiliğinden gerilemesi, cinsiyete, yaşa, reflünün derecesine, tek veya çift taraflı olmasına, tanı konulan yaşa bağlıdır [93]. 1.-2. derece VUR vakalarının %80'i, 3. derece VUR vakalarının %45'i, 4.-5. derece VUR vakalarının ise %10'dan azı kendiliğinden düzelir [94].

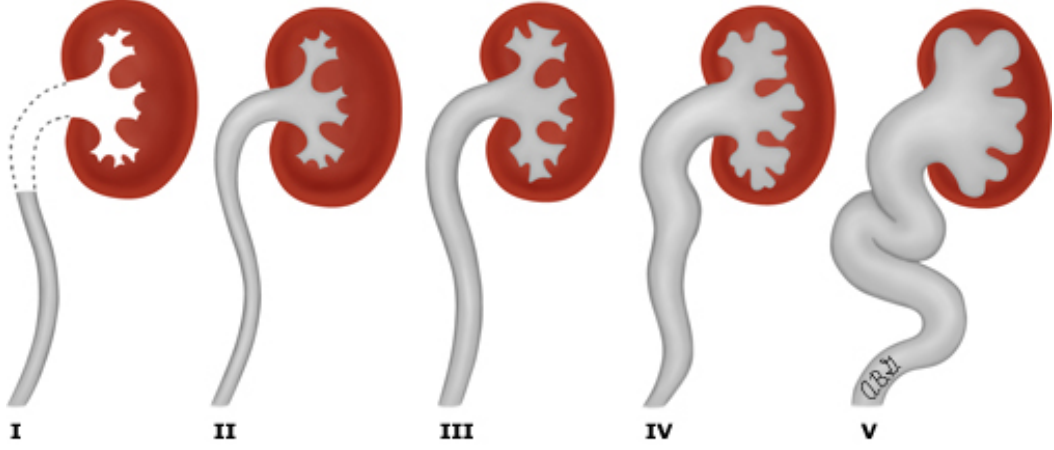
Yapılan çeşitli araştırmalarda, VUR'da genetik yatkınlık saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, VUR tanılı hastaların kardeşlerinde %27,4 ve etkilenen bir ebeveynin çocuklarında %35,7 oranında VUR görülme sıklığı bulunmuştur [95]. Çoğul gebeliklerde yapılan bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinde VUR oranı, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur [96]. Primer VUR'un genetik

olarak heterojen olduğu gör÷lmektedir. Yapılan çalışmalarda genetik olarak 69 geni kapsayan 10q26 kromozomu üzerindeki bir lokasyon ile, 6p kromozomu üzerindeki lokus ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur [97].

VUR'un ilk değerlendirmesi ÷riner sistem USG ile yapılır. Tanı VCUg ile konur. B÷brek fonksiyonunu g÷steren kan testleri de yapılmalıdır. American Academy of Pediatrics (AAP) tarafından geliştirilen protokolde;

- 1.derece – Reflü, sadece ÷reteri doldurur ve genişleme yapmaz.
2. derece – Reflü, ÷reter ve renal pelvisi doldurur, ancak genişleme yapmaz.
- 3.derece – Reflü, ÷reter ve renal pelvisi doldurur ve hafif genişlemeye neden olur, ayrıca kalikslerde hafif k÷ntleşme gör÷lür.
- 4.derece – Reflü, ÷reter ve renal pelvisi doldurur ve belirgin şekilde genişlemeye neden olur, kalikslerde k÷ntleşme gör÷lür. Ayrıca ÷reterde bazı kıvrımlar da mevcut olabilir.
5. derece– Yoğun reflü, renal pelvis ciddi şekilde genişletir. T÷m kaliksler k÷relmiş olup papiller izlenim kaybolmuştur ve intrarenal reflü de mevcut olabilir. Üreterde önemli ölçüde genişleme ve kıvrılma da vardır [98-100].

VUR ile İYE'nin birlikteliği sonucu b÷breklerde oluşan hasar VUR nefropatisi olarak adlandırılır. Çocuklarda olan SDBH'nin %15-20'sinin sebebi VUR nefropatisidir ve sıklıkla hipertansiyona sebep olur. Bu nedenle renal parankimin kaybını azaltacak erken teşhis ve tedavi morbiditelerin önüne geçilmesi için çok önemlidir [101, 102].



Şekil 2: VUR Derecelendirmesi [100]

2.4.2.2 Mesane ve Üretra Anomalileri

2.4.2.2.1 Mesane Divertikülü

Mesane divertikülleri, mesane duvarının kas lifleri olan muskularis propria yoluyla mesane ürotelyumunun ve mukozasının çıkıntılarıdır. Mesane lümenine bağlı ince duvarlı bir yapı oluştururlar ve idrar yapma sırasında yetersiz mesane boşalmasına sebep olurlar [103]. Mesane divertikülleri konjenital veya edinilmiş nedenlerle oluşur. Hem yetişkinleri hem çocukları etkiler. Çıkış tıkanıklığı veya nörojenik disfonksiyonun mevcut olduğu edinilmiş yetişkin formunun aksine, konjenital mesane divertikülleri, mesane duvarının kas tabakasının hipoplazisinden kaynaklanır [104, 105]. Menkes sendromu, Ehlers-Danlos sendromu ve fetal alkol sendromu gibi birkaç konjenital sendrom mesane divertikülünün gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir.

İdrar analizi, idrar kültürü ve idrar sitolojisi, mesane divertikülü olan çoğu hastada yapılmalıdır. Bu hastalarda idrar anormallikleri yaygındır ve genellikle piyüri ve hematüri saptanır [103]. VCUG; divertikülün yeri, anatomisi ve boyutu hakkında bilgi sağladığı için tanı için iyi bir testtir. Mesane divertikülü, konservatif

nonoperatif tedavi, cerrahi eksizyon ve endoskopik bakımla ele alınabilir. Mesane divertiküllerinin tedavi endikasyonları arasında İYE, taşlar ve malignite bulunur. Mesane divertikülleriyle ilişkili maligniteler, önemli bir risk taşıyor çünkü mukozal tabakanın ötesinde kas duvarının bulunmaması, potansiyel kanserin mesane dışına yayılma olasılığını artırır [103, 106].

2.4.2.2.2 Mesane Ekstrofisi

Mesane ekstrofisi, ön karın duvarının kapanmasındaki defekt nedeniyle mesanenin ön duvara açılması şeklinde oluşan bir durumdur. Bu anomalinin, aşırı gelişmiş kloakal membranın inferolateral mezenkimal kapanmayı engellemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Erkeklerde, kızlara göre altı kat daha sık görülür [107].

2.4.2.2.3 Megasistis

Megasistis mikro kolon intestinal hipoperistalsis sendromu (MMIHS), yenidoğanlarda görülen nadir ve ağır fonksiyonel bağırsak tıkanıklığıdır. MMIHS'ta, Cajal hücrelerinin mesane duvarında normalden az miktarda bulunduğu veya hiç bulunmadığı öne sürülmüştür. Pacemaker işlevi gören bu hücrelerin eksikliği, peristaltizmde azalma ve hipotoniye yol açabileceği belirtilmiştir. Bu konjenital ve genellikle ölümcül anomali, abdominal şişlik, safralı kusma ve bağırsak peristaltizminin yokluğu veya azalması ile karakterizedir. Abdominal şişlik, genişlemiş ve tıkanmamış idrar kesesi ve üst üriner sistem genişlemesi sonucu ortaya çıkar. MMIHS'li hastaların çoğu kendiliğinden idrar yapma yeteneğine sahip değildir. Yaklaşık 100 vaka rapor edilmesine rağmen, MMIHS'in kesin nedeni henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Çeşitli hipotezler öne sürülmüştür; bunlar arasında nörojenik, genetik ve miyojenik hipotezler

bulunmaktadır [108]. Akraba evliliklerinde daha sık görülür ve otozomal resesif geçiş gösterdiği düşünülmektedir [109].

2.4.2.2.4 Mesane Hipoplazisi

Hipoplastik mesanenin hacmi normal bir mesaneye göre azalmıştır. Hipoplastik mesane, üriner inkontinans, İYE ve hidronefroz gibi durumlarla prezente olabilir. Fetal dönemde mesanenin yeteri kadar idrar sirkülasyonu yapamaması nedeniyle mesanenin tam gelişmemesi, mesane hipoplazisinin sebebi olarak düşünülmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri arasında renal agenezi, üreteral atrezi ve ektopik üreter bulunur. Tanı genellikle USG ve VCUG ile konur. Tedavide mesane augmentasyonu yapılmaktadır [64].

2.4.2.2.5 Üretral Atrezi/Hipoplazi

Erkeklerde obstrüktif üropatilerin en ağır şekli olan üretral atrezi; antenatal dönemde geniş ve ince duvarlı mesane, bilateral hidroüreteronefroz ve oligohidramniyozla kendini gösterir [110]. Genelde pulmoner hipoplazi nedeniyle mortaliteyle sonuçlanır.

Üretral hipoplazi ise obstrüktif üropatiler arasında daha nadir rastlanır ve sıklıkla vezikovajinal, üretrorektal, üretroanal fistül eşlik etmektedir [111].

2.4.2.2.6 Posterior Üretral Valv ve Prune Belly Sendromu

PUV, erkek bebeklerde ve fetüslerde alt idrar yolu tıkanıklığının en yaygın nedeni olarak kabul edilir [112]. Erkek çocuklarda daha sık görülen bir anomali olan PUV'un bu cinsiyet farklılığının sebebi embriyolojik dönemde verumontarumdan gelişen valvlerin kızlarda himene dönüşerek herhangi bir obstrüksiyona sebebiyet vermemesidir. Erkeklerde mezonefrik kanalın primitif

fetal kloakaya anormal girmesi sonucu oluřtuđu dűřünűlűr. Embriyolojik yařamın haftasına bađlı olarak; renal agenezinden intrauterin exitusa kadar geniř bir yelpazeyle kliniđe yansiyabilir [64, 112-114].

Prune-Belly sendromu (PBS), canlı dođan her 100.000 erkek bebekte 3,8 oranında gűrűlűr [115]. Bu fetűslerde megasistis nedeniyle karın ařırı derecede řiřer. Karın űzerindeki baskı, karın kaslarının atrofi olmasına ve karının sadece deri ve periton ile kaplanmasına veya ařırı derecede atrofik bir kas tabakası ile kaplanmasına yol aęar. Bu ocukların hayatta kalması, genellikle řiddetli solunum yetersizliđi ile sonuçlanan akciđer hipoplazisinin derecesine bađlıdır. İdrar giriřimsel iřlemlerle bořaltıldıđında karın buruřuk gűzűktűđű için PBS adı verilmiřtir.






2.5 Antenatal Hidronefroz

Antenatal hidronefroz (ANH), renal kalisklerin geniřlemesi ya da renal pelvisin geniřlemesi řeklinde USG'de sık gűrűlen bir bulgudur. ANH, prenatal USG'de tespit edilen en yaygın anomalilerden biridir, tek ya da iki taraflı olabilir ve tűm gebeliklerin yaklařık %1-5'inde bildirilmiřtir [116]. Tűm ANH olgularının %17-54'ű bilateral olduđu bildirilmektedir [117, 118]. ANH olgularının %41-88'i dođumda ve dođum sonrasında tamamen gerilemektedir [117-119]. 25 çalıřmadan oluřturulan bir metaanalizde antenatal renal pelvis 2n arka çapı 12 mm'den kűűk olan fetűslerin postnatal d2nemde tama yakınının normale d2ndűđűnű, daha bűyűk pelvis 2n arka çapı olan fetűslerin ise yaklařık yarısının normalleřtiđini bildirilmiřtir [120]. Renal pelvis 2n arka çapı 15 mm'den bűyűk olan fetuslar postnatal d2nemde ađır hidronefroz için yűksek risklidir ve dođum sonrası ocuk nefroloji-űroloji merkezine y2nlendirilmelidir [117]. 17 çalıřmada 1308 ANH'lı

bebeğin incelendiği başka bir metaanalizde ise geçici olmayan üriner anomali saptanma riski intrauterin hafif hidronefroz için % 11,9, orta hidronefroz için % 45,1 ağır hidronefroz için ise % 88,3 olarak bulunmuştur [117]. Cerrahi müdahale gerektiren %4,1-15,4 vaka saptanmıştır [121-123].

Tek taraflı hidronefrozun en sık nedeni üreteropelvik darlık ve geçici hidronefrozdur, ikinci en sık neden VUR olarak değerlendirilmektedir [124]. Bilateral hidroüreteronefrozda mesane çıkışı düzeyinde bir obstrüksiyon mevcuttur, erkeklerdeki en sık neden PUV, kızlardaki en sık neden ektopik obstrüktif üreteroseldir [125].

Fetal hidronefrozun değerlendirilmesi kriterlerinde fikir birliği yoktur ve üç farklı kriter kullanılabilir. Bunlar; renal pelvis çapı (RPD), fetal üroloji derneği (SFU) kriterleri, idrar yolu genişlemesi (UTD) sınıflandırma sistemidir. Fakat en sık kullanılan kriter SFU kriterleridir (Şekil 3); 18 ila 22. gebelik haftaları arasında renal pelvis çapı 4 mm'den büyük ve üçüncü trimesterde renal pelvis çapı 10 mm'den büyük veya fetal üroloji derneği kriterlerine göre derecesi III veya üzeri olarak sınıflandırılan hastalar ANH olarak değerlendirilmektedir [126, 127].

	Evre	Pelvis-kaliksler	Parankim
	0	Normal	Normal
	I	Hafif genişleme	Normal
	II	Bellirgin genişleme	Normal
	III	İleri düzeyde genişleme	Normal
	IV	Aşırı genişleme	Azalmış

Şekil 3: Fetal Üroloji Derneği Hidronefroz Evreleme Sistemi [128]

2.6. Ürolityazis Epidemiyolojisi

Ülkelerin sosyoekonomik gelişimi, toplumların diyetini değiştirmekle beraber, hem taş hastalığının görülme sıklığını etkilemiş hem de taşın oluşum yeri ve kimyasal içeriğinde değişimlere sebep olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde mesane taşları yaygınken, gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşlarına daha sık karşılaşılır. Alınan fazla miktardaki sodyum, idrarla atılan kalsiyum miktarını artırırken, aynı zamanda taş oluşumuna karşı koruyucu olan sitratın idrarda atılımını azaltır. Taş hastalarında, alınan sodyum miktarını azaltmak, hiperkalsiüriyi normal seviyelere döndürebilir. Ayrıca, hayvansal proteinler açısından zengin bir diyet, idrar pH'ının azalmasına neden olarak kalsiyum oksalat taşlarının daha sık oluşmasına yol açmaktadır [129].

Obezite, çocuk hastalarda da ürolityazis için bir risk faktörü kabul edilir. Amerika'da ortalama yaşın 12 yaş olduğu ürolitiyazisli hastalarla yapılan bir çalışmada çocukların %31'inin obez olduğu bildirilmiştir [130-133].

Üriner sistem taşlarının oluşumunda en önemli nedenlerden biri günlük alınan yetersiz sıvı miktarıdır. İdrar veya terleme yoluyla kaybedilen sıvının yerine konulmaması, tüm üriner sistem taşlarının oluşumunu artıran önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada üriner sistem taşı olan çocukların %75'inde saatlik idrar volümünün 1ml/kg'ın altında olduğu, saatlik idrar volümü 1.4 ml/kg'ın üzerinde olduğu takdirde kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit taşlarına karşı koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır [134, 135]. Özellikle yaz aylarında aşırı sıcak ve kuru iklimin hâkim olduğu Güneydoğu bölgesinde üriner sistem taşları daha sık görülmektedir.

Mevcut kanıtların çoğu, yüksek D vitamini deposunun böbrek taşı oluşumu riskinin artmasıyla ilişkisi olduğunu gösterememektedir. Ürolitiyazis popülasyonunda D vitamini eksikliği oldukça yaygın olduğu görülmekle beraber, bu hasta grubunda beslenme D vitamini tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için hala geniş ölçekli çalışmalar yapılmaktadır [136]

Çocuklarda insidansı erişkinlerden daha az olmakla birlikte, son dönemde pediatrik ürolitiyazis vakalarının sayısında artış gözlenmektedir. Güney Carolina'da yapılan bir çalışmada 1997 ile 2012 yılları arasında nefrolitiyazis yıllık ortalama insidansı, 100,000 kişide 206'dan 239'a %1 oranında arttığı tespit edilmiştir [137]. Çocuklarda üriner sistem taşı insidansı %2-3 arasındadır [129]. Ürolitiyazisin yaşam boyu prevalansın erkeklerde %12-%15, kadınlarda ise %6-%7 olduğu bildirilmiştir [138, 139]. Ürolitiyazis Türkiye ve Tayland gibi gelişmekte

olan ülkelerde hala endemik bir sorundur [140]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında ürolitiazis insidansının %0.8 olduğu bildirilmiştir [141].

Tayland merkezli yapılan 0-18 yaş arası 1679 vaka içeren bir çalışmada, erkek ve kadın hastalar arasında yaklaşık olarak eşit bir oran ve erkek/kadın oranının 0.93 olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada 5 yaşından önce, kız çocuklarında ürolitiazis insidansı daha yüksek, 5 yaşından sonra ise erkek çocuklarda daha yaygın olduğu görülmüştür. Kadınlarda obezite ve hormonal etkiler, ürolitiazis prevalansındaki artışı açıklamak için öne sürülmüştür. Ancak, bu teorilerin pediatrik hastalar üzerinde geçerli olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır [142].

2.7. Ürolitiazis Patogenezi

Süpersaturasyon-Kristalizasyon: Su içinde erimiş halde bulunan her elementin bir doyma noktası vardır. Doyma noktasını ısı ve ortam pH'ı da etkiler. Bu doyma noktası aşıldığında, kristalizasyon işlemi başlar. İdrar pH değişiklikleri, kristalizasyon sürecini etkileyen önemli bir faktördür [143].

İnhibitör maddelerin eksikliği: Yapılan çalışmalarda kalsiyum fosfat kristalizasyonunu inhibe eden maddeler; pirofosfat, magnezyum, sitrat, ve nefrokalsin; Ca oksalat kristalizasyonu için ise sitrat, glikozaminoglikanlar, pirofosfat, nefrokalsin ve Tamm-Horsfall proteinleri olduğu tespit edilmiştir [144]. Bu inhibitörlerin eksikliği taş oluşumunu kolaylaştırır.

Matriks-Nükleasyon: Üriner sistem taşları, kristal ve kristal olmayan bileşenlerden oluşur. Kristal olmayan bileşenler, matriks adı verilen bir yapı oluşturur. Kalsiyum taşlarında matriks oranı %2,5, ürik asit taşlarında %2 ve strüvit taşlarında %1,1'dir. Yapılan çalışmalara göre matriks yapısının %65'ini proteinler,

%10'unu su, %9'unu şekerler ve %5'ini glukozaminler oluşturur. Matriks yapısındaki protein bileşenin içeriğinde glukozaminoglikanlar, nefrokalsin, Tamm-Horsfall proteinleri, albümin ve mukoproteinler vardır. Matriks hem taş oluşumunu engelleyebilir hem de taşın yapısına katkıda bulunarak taş oluşumunu teşvik edebilir [145].

Epistaksi: Kristalize olmuş molekül üzerine başka bir moleküler yapının daha binmesi epistaksi olarak adlandırılır. Epistaksi sonucu heterojen nükleasyona sahip, birden fazla molekülden oluşan taşlar oluşur [145]. Epistaksi teorisi, ürik asit kristalleri üzerine yapışan kalsiyum oksalat kristalleri için geçerli kabul edilebilir. Fakat sistin başka bir nükleus üzerine tutunamaz, yani sistin taşlarında epistaksi teorisi geçerli değildir [146].

2.8. Etiyoloji

2.8.1. Metabolik Faktörler

Metabolik anormalliklere bağlı oluşan böbrek taşlarının erken başlangıç, aile öyküsü, ilişkili tübüler bozukluk, bilateral ve çok sayıda taş görülmesi gibi ortak özellikler gösterebilir [147].

2.8.1.1. Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri, idrarla kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün'den ya da idrar kalsiyum/kreatinin oranının yaşa göre belirtilen aralıktan fazla olmasıdır (mg/mg olarak 0-6 ay arası için 0,8'den fazla, 7-12 ay arası için 0,6'dan fazla, 1-3 yaş için 0,53'ten fazla, 3-5 yaş arası için 0,39'dan fazla, 5-7 yaş için 0,28'den fazla, 7 yaş üzeri için 0,21'den fazla olması) [148]. Bebek ve küçük çocuklarda 24 saatlik idrarın toplanmasının zor olması nedeniyle günlük klinik pratikte spot idrar Ca/Cr oranı kullanılmaktadır. Hiperkalsiüri; idiyopatik, sporadik veya kalıtsal olarak

karşımıza çıkabilir. Hiperkalsiüri; osteoblastik/osteoklastik aktivitedeki dengesizlik, sindirim sisteminden kalsiyum emiliminin artması, ve renal kalsiyum atılımındaki artıştan kaynaklanabilir [149]. İki yaş ve üzeri çocuklarda, ürolitiazisin en sık metabolik nedeni hiperkalsiüri olarak değerlendirilmektedir [150]. Hiperkalsiüri, sağlıklı çocukların %2,9-3,8'inde ortaya çıkar [151]. Hiperkalsiüri, çocukların yaklaşık %3'ünde görülürken, bu çocukların çok az bir kısmında ürolitiazis görülür [152].

İdiyopatik hiperkalsiüri, hiperkalsiürinin en sık görülen türüdür. İdiyopatik hiperkalsiüri; hiperkalsemi veya başka herhangi bir sebep olmadan, artmış Ca ithrahi ile seyreden bir metabolik bozukluktur [153]. İdiyopatik kalsiüri nedenleri; kalsiyumun renal tübülüslerden geri emilimindeki bir defektler, sindirim sistemindeki artmış emilim ya da hiperparatroidizm olarak belirlenmiştir [154-156].

Absorbtif hiperkalsiüri, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda primer artış sonucu idrar kalsiyum atılımı da artar. Açlık durumunda idrarda Ca/Cr oranı normalken, postprandial hiperkalsiüri söz konusudur. Renal kaçış hiperkalsiürisi ise hem açlık durumunda hem de postprandial durumda da mevcuttur ve kalsiyumdan fakir diyet yapılsa dahi devam eder [157].

İdiyopatik hiperkalsiürinin patofizyolojisinde; sindirim sistemindeki vitamin D reseptörlerinde değişiklik, vitamin D sentezinin primer sentezinde artış, kalsiyum'un azalmış renal tubuler geri emilimi, kalsiyum emilimiyle ilişkili renal tübüler bozukluklar, sindirim sisteminde artmış kalsiyum emilimi, renal Prostaglandin E2 üretiminde artış, IL-1 ve IL-6 üretiminde artış gibi teoriler öne sürülmüştür [158].

Sekonder hiperkalsiüri, uzun süreli steroid kullanımı, fazla tuz tüketimi ve furosemid gibi loop diüretiklerinin kullanımı sonucu yanıt olarak ortaya çıkar. Sebepleri arasında hiperparatiroidizm, hipositatüri ilişkili kronik metabolik asidoz, herhangi bir sebepten dolayı oluşan hiperkalsemi ve hipofostatemi içerir [159-161]. Bebek ve çocuklarda uzun süreli immobilizasyon, yüksek miktarda kalsiyum ya da D vitamini tüketimi ve serum parathormon düzeyinin yüksek konsantrasyonu hiperkalsiüriye eğilimi artırır [157].

Bugüne kadar; kalsiyum duyarlı reseptörlerde, otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüriye sebep olan 60 üzeri mutasyon tanımlanmıştır. Xp11.22'de lokalize *CLCN5*'in mutasyonu ise klor kanalının mutasyonları ile ilişkili X'e bağlı bozukluklardır. Bu kanalın mutasyonları dört farklı durumda gözlemlenmiştir: böbrek yetmezliği ile seyreden X'e bağlı nefrolitiazis, Dent hastalığı, X'e bağlı resesif hipofosfatemik rikets-hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisle birlikte görülen düşük moleküler ağırlıklı proteinüri. Bu durumların ortak özellikleri arasında hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri ile karakterize renal tübül disfonksiyonu, fosfat emiliminde bozulma, ilerleyici böbrek yetmezliği ve bazı vakalarda rikets yer alır [157].

Tablo 3: Hiperkalsiüri ile birlikte olan klinik durumlar [162].

Hiperkalsiüri ile birlikte olan klinik durumlar			
Hiperkalsemi ile birlikte olan nedenler	Hipokalsemi ile birlikte olan nedenler		Normokalsemi ile birlikte olan nedenler
Hiperparatiroidizm	Hipoparatiroidizm	Edinsel nedenler	Prematürite
Hipervitaminoz D	OD hipokalsemik hiperkalsiüri		Furosemid
İmmobilizasyon			Topiramet
Sarkoidoz			Ketojenik diyet
Malignansi		İdiyopatik nedenler	Dent hastalığı
Juvenil idiyopatik artrit			Barter sendromu
Kortikosteroid fazlalığı			Hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile birlikte olan familial hipomagnezemi
Adrenal yetersizlik			Primer distal renal tübüler asidoz
Williams sendromu			Hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik rikets
İnfantil dönemin idiyopatik hiperkalsemi		Diğer nedenler	Medüller sünger böbrek
			Sekonder dRTA
			Glikojen depo hastalığı Tip 1

2.9.1.2. Hipositratüri

Hipositratüri ürolitiazis hastalarında görülen yaygın bir metabolik anormalliktir ve %20 ila %60 oranında görülür [163-165]. Sitrat, kalsiyumla kompleks oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın saturasyonunu azaltarak taşların nükleasyonunu engeller [140]. Hipositratüri, sitrat atılımının günde 2 mg/kg'ın altında olması olarak tanımlanır [163]. Kronik metabolik asidozu olan çocuklarda, proksimal renal tübüllerde sitratın geri emiliminin artması, idrardaki sitrat atılımını azaltır ve bu da taş oluşma riskini yükseltir. Distal renal tübüler asidoz (RTA), topiramet, zonisamid ve asetazolamid gibi ilaçların kullanımı, ketojenik diyet ve kronik diyare de sitratın geri emilimini artırarak idrarla atılımını düşürür ve hipositratüriye neden olur [166-168]. Ayrıca, idrar yolu enfeksiyonları da hipositratüriye yol açabilen diğer faktörler arasındadır [169]. Özellikle limon, portakal gibi sitrattan zengin besinlerle düzenlenmiş bir diyet, sitrat atılımını artırmak amacıyla önerilmektedir.

2.8.1.3. Hiperoksalüri

Hiperoksalüri, metabolik açıdan değerlendirilen çocukların yaklaşık %1-20'sinde ürolitiazis ile birlikte görülür [170]. Oksalatın yaklaşık %80-90'ı karaciğerde sentezlenirken, kalan %10-20'si oksalattan zengin besinler ve C vitamini aracılığıyla diyetle alınır [171]. Normalde besinlerle alınan oksalatın %10'undan daha azı sindirim sistemi tarafından emilir. Bağırsak hastalıklarına bağlı olarak bağırsak lümeninde fazla miktarda yağ bulunması; kalsiyumun oksalatı bağlamasını engelleyerek oksalatın emiliminin artmasına sebep olur. Buna enterik hiperoksalüri adı verilir[156]. Tedavi yöntemleri arasında oksalat açısından fakir bir diyet, bağırsaklarda oksalatı bağlamak için kalsiyum takviyesi, sıvı alımının

artırılması, düşük yağ içerikli bir diyet ve bazı durumlarda safra asidi bağlayıcı ilaçların kullanımı yer alır. Oxalobacter formigenes gibi oksalat parçalayıcı bakteriler, enterik ya da oral yoldan da uygulanabilir [172]. Oral potasyum sitrat kullanılabilir. Piridoksin, gliksalatı glisine dönüştüren AGT enziminin koenzimi olduğundan primer hiperoksalüri tedavisinde yüksek doz piridoksin, idrar oksalat seviyelerini düşürmede kullanılır. Tip 2 primer hiperoksalürili hastalarda, pridoksin tedavisinin faydası gösterilememiş olup tip 2 primer hiperoksalüri tedavisinde magnezyum oksit ve nötral fosfatın idrarda kalsiyum oksalatı azalttığı bildirilmiştir.

Yeni tedavilerden Lumasiran; karaciğere yönelik bir RNA enterferansı terapötik ajandır ve subkutan uygulanır. PH tip 1 hastalarında hepatik oksalat üretimini azaltır ve glikolat oksidazı kodlayan haberci RNA'yı parçalayarak kolayca atılan bir öncü olan glikolatın konsantrasyonlarını artırır, ilerleyici böbrek yetmezliğinin nedeni olan idrar oksalat atılımını azaltır [173].

2.8.1.4. Ürik Asit Taşları

Hiperürikozüri, günlük 815 mg/1,73 m²den fazla ürik asit atılımı ya da yaşa göre belirlenen ürik asit/kreatinin oranının üstünde olması durumudur [148]. Pediatrik ürolitiazis vakalarının yaklaşık %2-4'ünü ürik asit taşları oluşturmaktadır [156]. İdrarla ürik asit atılımı ilk yaşlarda fazla olup, yaş ilerledikçe atılımı azalmaktadır. Ya azalmış proksimal tübüler geri emilime ya da artmış sekresyona bağlı ürik asidin renal tübüler taşınmasında bir eksiklik bulunabilir. Ürik asitin böbreklerden itrahının artması; aşırı diyetsel pürin alımı, hematolojik, myeloproliferatif bozukluklar, glikojen depo hastalıkları, Lesch-Nyhan sendromu, hipoksantinguanin fosforibozil transferaz 1 (HPRT1) eksikliği, fosforibozil pirofosfat sentetaz (PRPS) aktivitesinde artış gibi metabolik bozukluklardan

kaynaklı artmış glomerüler ürik asit yükü veya tübüler bozukluklardan kaynaklanabilir [156, 174]. İdiyopatik renal hiperürikozüri sıklıkla ailesel ve asemptomatiktir [175]. Ürik asit kristalleri asidik idrarda zayıf çözündüğü ve kolay çökdiklerinden, idrar pH'sı ürik asit taşında önemli bir rol oynar. Bu sebepten ürik asit taşı olan bir hastada ürik asit atılımı normal olsa bile düşük idrar pH'ı, ürik asit taşı oluşmasına sebep olabilir [176]. Ürik asit taşı olan hastalarda tedavi; pürinden fakir diyet, potasyum sitrat ile idrar pH'ını alkalileştirme, allopürinol ile ürik asit miktarını azaltma ve bol sıvı tüketimiyle birlikte idrarda ürik asit yoğunluğunu azaltma şeklindedir.

2.8.1.5. Sistin Taşları

Sistinüri; sistin, arjinin, ornitin, lizin gibi dibazik aminoasitlerin fazla itrahiyla karakterize, *SLC3A1* ve *SLC7A9* genlerindeki mutasyonlar nedeniyle olan otozomal resesif bir hastalıktır [177]. Pediatrik ürolitiazis vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur [120]. Sistinüri hastalarının yarısından fazlası yaşamları boyunca sistin taşı geliştirir ve bu hastaların %75'inde her iki böbrekte taş oluşur [162]. Nitroprussid testi; sistinüri tanısında kullanılan bir tarama testidir. Niceliksel değerlendirme için ise idrar sistin düzeyine bakılır. Sistinürisi olan çocukların konsantrasyonları genellikle 315 mg/g kreatininin üzerinde bulunur [178].

Ürolitiazisin erken yaşlarda görülmesi durumunda, büyük boyutlu taş varlığında, tekrarlayan üriner sistem taşlarında ve anne baba arasında akrabalık olan hastalarda sistinüriden şüphelenilmelidir. Sistinüri tanısı alan hastaların kardeşleri de taranmalıdır [179].

Tedavide, gün boyu bol hidrasyon uygulanır. Özellikle noktürnal diürez, diğer taş hastalıklarına kıyasla daha büyük öneme sahiptir. İdrar pH'ı 7.5'a

yükseltilecek alkalileştirilmelidir. Sistin atılımını azaltmak için bol hidrasyon ve düşük sodyumlu diyet önerilir. [156].

2.8.1.6. Ksantin Taşları

Ksantin taşları, genellikle ksantin dehidrogenaz enzim eksikliğinden kaynaklanır ve bu durum allopürinol gibi bu enzimi inhibe eden tedavi yöntemleri kullanılan bireylerde de görülebilir [156]. Klasik ksantinüri, otozomal resesif olarak kalıtılır ve iki alt gruba ayrılır. Tip I'de sadece ksantin dehidrogenaz aktivitesinin azalmışken, Tip II'de hem ksantin dehidrogenaz hem de aldehyd oksidaz eksiktir. Klasik ksantinüriden şüphelenmek için hastada düşük idrar ürik asit atılımı, yüksek idrar ksantin atılımı ve hipoürisemi gibi bulgular aranır [180]. Sıvı alımını artırmanın dışında, ksantin taşlarına spesifik bir tedavi mevcut değildir.

2.8.1.7. Orotik Asit Taşları

Kalıtsal orotik asidüri nadir görülen bir genetik hastalıktır. Orotik asidin üridin-5'-fosfat'a dönüşümünde görevli orotat-fosforibozil-transferaz (OPRT) ve orotidin-5'-fosfat-dekarboksilaz (ODC) isimli iki enzimin eksikliği bu anormalliğe neden olur. Bu eksiklikler sonucu orotik asidin idrar çıkışı artar ve idrar yollarında kristalleşerek orotik asit taşı oluşturur. Tedavide üridin kullanılır [181].

2.8.1.8. Enfeksiyon Taşları (Strüvit Taşları)

Enfeksiyon taşlarının sebebi genellikle üreaz üreten bakterilerdir. Bakteriyel üreaz, üreden amonyak oluşumuna yol açar. Amonyak nedeniyle oluşan süpersatüre ve alkali ortamda magnezyum-amonyum-fosfat taşları (Strüvit taşları) oluşur. *Proteus* dışında, *providensia*, *klebsiella pnömonia*, *psödomonas aeroginoza*, *serratia*, *enterobakter* ve *stafilokoklar* da üreaz üretir. *E. coli*, üreaz oluşturmasa da enfeksiyon taşı etkeni olabilir [182-184]. Bu organizmalarla enfeksiyon bazen,

matriks kitlesi denilen, yumuşak radyolüsen mukoid bir madde oluşturur, bu hızla kalsifiye olarak radyopak strüvit taşı oluşur. Strüvit taşları, pelvikalisyel yapının şeklini alarak doldurabilir ve ‘geyik boynuzu’ kalkulusları olarak bilinirler; ciddi idrar obstrüksiyonu, piyelonefrit ve ürosepsise yol açabilirler [156]. Bu sebeple tedavisi cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Cerrahi sonrası, antibiyograma göre spesifik antibakteriyel tedavi uygulanır. Tüm enfeksiyon taşlarında enfeksiyon problemi çözüldükten sonra metabolik araştırmalar yapılmalıdır [185].

2.9. Ürolityaziste Klinik Bulgular

2.9.1. Semptom ve Bulgular

Çocuk hastalarda karın ağrısı ve yan ağrısı şikayetleri sık görülmekle birlikte hastaların yaklaşık %15- 20’si herhangi bir semptom görülmeyebilir. Bebekler huzursuzlukla başvurabilir. Ürolitiyazisi olan çocukların %30-55’inde başvuru nedeni makroskopik hematüri iken, %10’u dizüri ve ani idrara sıkışmayla gelir. Hastaların %10’u bulantı, kusma gibi şikayetlerle başvurur [133]. Üreterde yerleşen taşlar daha fazla ağrıya neden olurken, beş yaş altındaki çocuklarda bu tür taşların görülme sıklığı daha düşüktür. Bu yaş grubunda, daha çok böbrekte yerleşen taşlar mevcuttur ve asemptomatik olma eğilimindedir [186]. Bazen İYE, taş hastalığının ilk belirtisi olabilir.

2.9.2.Tanı

Ürolitiyazisi olan çocukların değerlendirilmesinde kapsamlı öykü, fizik muayene, taş analizi, laboratuvar serum ve idrar analizleri ve radyolojik görüntüleme önem taşır. Soygeçmişte böbrek yetmezliği, ürolitiyazis, hematüri ve metabolik bozukluk öyküsü, hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Şüphelenildiğinde yağ malabsorpsiyonu ve enterik hiperoksalüriye yol açan kistik

fibrozis gibi hastalıkların varlığı da araştırılmalıdır [56]. Ürolitiazisi olan çocukların boy, kilo, kan basıncı kaydedilmeli, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Gerekli görüldüğünde endokrin ve metabolizma kliniklerine yönlendirilidir. Distal RTA'da büyüme geriliği ve beslenememe; renal hastalıklarda, hipertansiyon, ricketse özgü iskelet bulguları, hiperkalsemi; yumuşak doku kalsifikasyonu gibi belirtiler fizik muayenede ortaya çıkabilir [156].

2.9.2.1. Radyolojik İnceleme

Ürolitiazisin bebek ve çocuklarda günümüzde daha yaygın görülmesinin bir nedeni de üriner USG gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıdır [55]. Konvansiyonel radyografide kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfattan oluşan taşlar radyoopaktır ve grafide kolay görünür. Strüvit ve sistin taşları orta derecede radyoopaktır, ürik asit taşları ise radyolüsandır ancak USG veya kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile görülebilirler [151]. USG; çoğu durumda yeterlidir ancak VCUG, BT, ürografi veya intravenöz piyelografi de bazen gerekebilir. Çeşitli çalışmalarda pediatrik popülasyonda taşları tespit etmek için görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmış ve taş tespitinde BT'ye kıyasla düz filmlerde %57 ve USG'de %77 hassasiyet saptanmıştır [174]. Üreteral taşlar için diğer tüm görüntüleme yöntemlerinden daha hassas ve özgül olması sebebiyle akut renal kolikte kontrastsız spiral BT taraması tercih edilir. USG ve direkt grafide taş saptanmamışsa ve hastanın bulguları devam ediyorsa BT'ye başvurulur [151].

2.9.2.1.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi

Taşların görüntülenmesinde; direkt üriner sistem grafisi, üriner sistem USG ve BT kullanılır. Yan ağrısı ile başvuran hastalarda genellikle ilk yapılan görüntüleme yöntemi direkt üriner sistem grafisidir. Direkt üriner sistem grafisi ile

kalsiyum, strüvit, bazı sistin taşları gibi radyopak taşlar görünür. Taşları görüntüleme özgülüğü %60-77, duyarlılığı %45-58'dir [187]. Küçük ve kemik üzerine süperpoze olan taşlar, nonopak ürik asit ve ksantin taşları göstermekte yetersiz kalabilir.

2.9.2.1.2. Ultrasonografi

USG, noninvaziv olması, hızlı uygulanabilmesi, hastanın radyasyona maruz kalmaması gibi avantajları nedeniyle tanı ve takipte sık kullanılır. Hastaya uygulandığında üriner sistemdeki anatomik bozuklukları ve radyolusent taşları da saptayabilmesi USG'nin sağladığı avantajlardandır. Bu avantajlarına rağmen, USG'nin 5 mm'den küçük taşları ve üreterin alt ucundaki taşları tespit etme konusunda duyarlılığı düşüktür [188-190]. Ayrıca, USG'nin etkinliği, uygulayan kişinin deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

2.9.2.1.3. Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız BT, tüm taş tiplerini görüntüleyebilmesi ve taşın neden olduğu hidronefroz, hidroüreter, nefromegali gibi bulguları tespit edebilmesi açısından daha üstün bir yöntemdir [191]. Fakat hastanın radyasyona maruz kalması gibi bir dezavantajı mevcuttur.

2.9.2.2. İdrar Analizi

24 Saatlik İdrar Toplama: İdrar anormallikleri en iyi 24 saatlik idrar koleksiyonlarından idrar solüt atılımı ölçümleriyle tespit edilir. 24 saatlik idrar toplarken test edilmek istenen maddeye göre solüsyonların kullanılması gerekebilir. Ürik asit alkali bir solüsyonda, kalsiyum ve oksalat hidroklorik veya nitrik asitte, sitrat asitlendirilmiş bir solüsyonda ölçülür. Klinisyenlerin doğru kapları ve toplama talimatlarını edinmek için çalışmalarını gerçekleştirecek olan klinik laboratuvara

danışmaları gerekir [192]. Böbrek taşı risk faktörlerini yeterince değerlendirmek için 24 saatlik idrar volümü, idrar ozmolalitesi, kreatinin, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor, amonyum, sülfat ve sitrat açısından ve ayrıca kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit için kristal süpersatürasyonu açısından analiz edilmelidir [193]. Kreatinin atılımının ölçümü 24 saatlik toplama işleminin tam olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olabilir. Normal kreatinin atılım oranı, bireyin yağsız vücut kütlelerinin toplam vücut kütlelerine oranına göre değişir ve bu da genellikle hastanın yaşı ve cinsiyeti ile kendini gösterir (Tablo 2) [194].

Tablo 4: Beyaz çocuklarda yaşa göre normal 24 saatlik idrar kreatinin atılım değerleri [194].

Yaş	Normatif değerler		Aralık (ortalama \pm 1 SD)	
	mg/kg/gün	mmol/kg/gün	mg/kg/gün	mmol/kg/gün
3 - 5	15 - 17	0.13 - 0.15	12 - 20	0.01 - 0.18
6 - 13	18 - 20	0.16 - 0.17	15 - 25	0.16 - 0.22
14 - 18 yaş arası				
Erkek Çocuklar	23	0.20	18 - 27	0.16 - 0.24
Kız Çocuklar	20	0.18	17 - 24	0.15 - 0.21

Spot idrar tetkiki: 24 saatlik idrar toplama yaş, tuvalet eğitimi, engel oluşturabilecek durumlarda neredeyse imkânsız olabilir. Spot idrar tetkikiyle değerlendirmek, tanı için klinisyene yardımcı olabilir. Bebeklerde ve küçük

çocuklarda, kreatinin atılım oranlarının düşük olması nedeniyle rastgele idrar örneklerinde solüt/kreatinin oranları genellikle daha yüksektir [195].

Tablo 5: Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri [148]

Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri				
Solüt	yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar solüt/Cr oranları	
			mol/mol	mg/mg
Kalsiyum	Tüm yaşlar	<0.1 mmol/kg/gün (4 mg/kg/gün)		
	0-6 ay		<2	<0.8
	7-12 ay		<1.5	<0.6
	1-3 yaş		<1.5	<0.53
	3-5 yaş		<1.1	<0.39
	5-7 yaş		<0.8	<0.28
	>7 yaş		<0.6	<0.21
Okzalit	Tüm yaşlar	<0.5 mmol (45 mg) /1.73 m ² /gün <26 mg/m ² /gün <0.57 mg/kg/gün		
	0-6 ay		<0.32 - 0.36	<0.28 - 0.26
	7-24 ay		<0.13 - 0.17	<0.11 - 0.14
	2-5 yaş		<0.09 - 0.1	<0.08
	5-14 yaş		<0.07 - 0.08	<0.06 - 0.065
	>16 yaş		<0.04	<0.03
Sitat	Tüm yaşlar	>2 mg/kg/gün		
	Erkek	>1.9 mmol (365 mg)/1.73 m ² /gün		
	Kız	>1.6 mmol (310 mg)/1.73 m ² /gün		
	0-5 yaş		>0.25	>0.42
	>5 yaş		>0.15	>0.25
Ürik asit	Tüm yaşlar	<486 mmol (815 mg)/1.73 m ² /gün <10.57 mg/kg/gün		
	<1 yaş		<1.5	<2.2
	1-3 yaş		<1.3	<1.9
	3-5 yaş		<1	<1.5
	5-10 yaş		<0.6	<0.9
	>10 yaş		<0.4	<0.6
Mg	>2 yaş	>0.04 mmol (0.8 mg)/kg/gün	>0.63	>0.13
Sistin	<10 yaş	<55 µmol (13 mg)/1.73 m ² /gün		
	>10 yaş	<200 µmol (48 mg)/1.73 m ² /gün		
	Erişkin	<250 µmol (60 mg)/1.73 m ² /gün		
	<1 ay		<0.085	<0.18

	1-6 ay		<0.053	<0.11
	>6 ay		<0.018	<0.038
Ksantin	30-90 µg (20-60 µmol)/gün			
Na/K	Spot idrarda <2.5			

2.9.2.3. Metabolik ve Laboratuvar Değerlendirme

Başlangıçta alınacak serum tahlilleri kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, alkalen fosfataz, albümin, kan gazı, kan üre azotu, kreatinin, 25-OH vitamin D düzeyi ve parathormondur. Ek olarak ise 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi, parathormon ilişkili peptid çalışılabilir ve genetik araştırmalar yapılabilir.

Tablo 6: Kimyasal bileşenlerine göre özel taş isimleri [144].

Taş özel ismi	Kimyasal bileşim
Whewellit	Kalsiyum oksalat monohidrat
Weddelit	Kalsiyum oksalat dihidrat
Hidroksiapatit	Pentakalsiyum oksalat trifosfat
Whitlockit	Trikalsiyum fosfat
Brushit	Kalsiyum hidrojen fosfat trihidrat
Newberyit	Magnezyum hidrojen fosfat trihidrat
Struvit	Magnezyum amonyum fosfat heksahidrat
Aragonit / kalsit	Kalsiyum karbonat
Ürisit	Ürik asit
Sistin	L-sistin
Ksantin	Ksantin

2.9.3. Tedavi

Ürolitiazisli hastalarda tedavi taş oluşumuna neden olan metabolik faktörlere, taşın yerine, büyüklüğüne, sayısına ve üriner sistemin yapısal özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Tedavide ilk amaç ağrının kontrolü ve mümkünse taşın üriner sistemden eliminasyonudur. Akut dönem sonrasında ise amaç taş; hastalığının tekrarlamasının önlenmesi ve altta yatan risk faktörlerinin belirlenmesidir [156].

2.9.3.1. Ürolitiazis Tedavisi

Genel Öneriler

Öneriler, ürolitiazis için etyolojinin değerlendirilmesi ve etyolojiye yönelik önleyici tedavinin temelini oluşturmaktadır. Böylece yeni taşların oluşumu ve mevcut taşın büyümesi taşa bağlı morbidite, ilerleyici böbrek hasarı ve cerrahi girişim ihtiyacı oluşmayabilir [196]. Süpersaturasyonu önlemek ve konsantrasyonu azaltmak amacıyla bol miktarda oral sıvı alımı ilk öneridir. Yapılan çalışmalarda taş hastalarının idrar volümlerinin daha az olduğunu bildirmiştir [51]. İdrar çıkışında 1 cc/kg/gün artış olmasının kalsiyum ve ürik asit taşlarının oluşum sıklığını azalttığı saptanmıştır. İnfantlarda idrar çıkışı 750 ml/ gün üzerinde, 5 yaş atında 1000 ml/ gün üzerinde, 10 yaşında 1500 ml/gün, daha büyük çocuklarda 2000 ml/gün olmalıdır.

Sistinürlü hastalarda idrar miktarının fazla olması gerekir. Gün boyu hidrasyonun artırılması sistinürlü infantlarda tavsiye edilir. Primer ksantinüride de tek tedavi yöntemi yüksek miktarda sıvı alımıdır. Üzüm suyu ve elma suyu taş oluşumunu artırır. Süt alımı da günlük önerilen dozlarda olduğu müddetçe taş oluşumuna katkıda bulunmaz. Sıvı alımı tercihlerinde asidik içecekler yerine alkali olanlar tercih edilmelidir. Beslenmenin düzenlenmesi, diğer farmakolojik olmayan

yöntemdir. Yüksek tuz kullanımı içindeki klor nedeni ile ılımlı asidoz yaparak, kemik metabolizmasına etki ederek taş oluşumuna neden olur. Food and Drug Administration (FDA) 4-8 yaş arasında günlük tuz alımının 1,2 g olmasını, 9-18 yaş arasında 1,5 g olmasını ve tüm yaşlar için üst sınırın 1.9-2.3 g olması gerektiğini önermektedir. Bu günlük tüketimin 2-3'te biridir. Protein alımı kısıtlanarak idrarın asiditesi azaltılabilir. Protein metabolizması sonucu oluşan asitler bikarbonatla tamponlanır, bikarbonat kemik rezorpsiyonu ile oluşur, bu da osteopeni ve hiperkalsüriye neden olabilir. Eskiden önerilen diyetle kalsiyum alımının kısıtlanması veya selüloz fosfat kullanımı; bağırsaktan oksalat emilimini artırmaktadır ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri sebebiyle artık önerilmemektedir. Yüksek miktarda sükröz, fruktoz ve vitamin C alımı taş oluşum riskini 40 artırır. Fitat ve magnezyumun fazla miktarda alımı ise taş oluşum riskini azaltır. Genel olarak alınan tüm besinlerin günlük önerilen dozda olması önerilmektedir. Diyetle oksalat alımının kısıtlanması halen tartışmalıdır. Kalsiyum alımının artırılması bağırsaktan oksalat emilimini azaltır ama aynı zamanda idrarla kalsiyum atılımını artırır. Diyetisyen desteği tedavide önemlidir. Çünkü hastaların diyet değişikliğine uyması çoğu zaman güçtür. Acil servise başvuran renal kolikli hastaya ağrı kesici, gerekirse narkotik analjezik verilmeli, sıvı alımının oral veya parenteral olarak normalin 1,5-2 katı artırılması, İYE varsa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Beş mm'den küçük taşlar spontan olarak düşebilir. Alfa adrenerjik antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri relaksasyon sağlayarak geçişi kolaylaştırabilir. Tamsulosin en sık kullanılan ajandır [197]. Bu ajanların en fazla faydalı olduğu taşlar distal üretra taşlarıdır.

2.9.3.2. Medikal Tedavi

2.9.3.2.1. Hiperkalsiüri ve Hipositratüri

Düşük sodyumlu diyet, sodyum ve kalsiyumun renal tübüler geri emilimini artırarak, idrarla kalsiyum atılımını azaltır. Osteopeni riski nedeniyle kalsiyum kısıtlaması yapılması önerilmez. Fakat fazla kalsiyum tüketilmesi de önerilmemektedir.

D vitamini eksikliği olmayan bireylerde D vitamini takviyesi yapılmamalıdır, çünkü serum kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D3) seviyelerinin yükselmesi, hem bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırarak hem de kemik yıkımını destekleyerek idrarda kalsiyum atılımını yükseltebilir [192].

Diğer önlemler, hayvansal protein tüketimini sınırlamak ve bol miktarda meyve ve sebze içeren bir diyet uygulanmasıyla yeterli potasyum alımıdır. Çünkü potasyum eksikliği ile kalsiyum atımının artması birbiriyle ilişkili durumlardır [192].

Tekrarlayan kalsiyum taşları olan bir çocukta, yüksek sıvı alımı ve diyet önlemlerinin üç ila altı aylık bir süre içinde idrar kalsiyum seviyelerini düşürmede yetersiz kalması durumunda, tiazid diüretik tedavisi önerilmektedir [198]. Hidroklorotiazid veya klortalidon gibi tiazid diüretikleri, distal renal tübülde sodyum ve kalsiyumun geri emilimini artırarak idrardaki kalsiyum atılımını azaltır [198].

Potasyum sitrat takviyesi, serbest kalsiyumu idrarda bağlayarak kristal ve taş oluşumunu engellediği için olası bir alternatiftir. Ancak, pH seviyesini artırdığı için, kalsiyum fosfat taşı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü yüksek pH, kalsiyum fosfat taşı oluşumunu hızlandırabilir.

Hipositratüri hastalarında tedavide amaç idrar sitrat atılımını artırmaktır, çünkü sitrat kalsiyum ile çözünebilir bir kompleks oluşturarak taş oluşumunu engeller ve oksalat veya fosfat ile bağlanabilecek mevcut kalsiyumun azalmasına neden olur. Sitrat atılımı, günlük potasyum sitrat-sitrik asit veya potasyum bikarbonat formülasyonlarının her biri tespit edilen taş bileşimine göre hedef pH'a titre edilerek uygulanması yoluyla plazmanın alkalileştirilmesiyle artırılabilir [162, 199].

2.9.3.2.2. Hiperokzalüri Tedavisi

Hiperokzalürisi olan hastalara da yeterli miktarda sıvı alımı önerilmektedir. Bağırsak lümenindeki oksalatı bağlamak için yemeklerle birlikte oral kalsiyum karbonat veya sitrat alımı önerilmektedir. Düşük kalsiyum alımı sindirim sisteminde oksalat emilimini artırdığından, yeterli kalsiyum alımının sürdürülmesi de hiperokzalürinin önlenmesinde önemlidir. Oksalattan zengin gıdalar arasında pancar, şalgam, çilek, yıldız meyvesi, tatlı patates, buğday kepeği, çay, kakao, biber, çikolata, maydanoz, pancar, ıspanak, dereotu, fındık ve narenciye suları bulunmaktadır [200]. Aşırı miktarda C vitamini tüketimi hiperoksalüriye yol açabilir çünkü C vitamini vücutta oksalata metabolize olarak böbrekler aracılığıyla vücuttan atılır.

Aşırı miktarda vitamin D alımı da önerilmemektedir. Piridoksin, glioksalatı glisine dönüştüren alanin glioksilat transaminaz enziminin koenzimi olduğundan primer hiperoksalürili hastalarda yüksek doz piridoksin, idrar oksalat seviyelerini düşürmede kullanılır [201]. Tip 2 primer hiperoksalürinin tedavisinde magnezyum oksid ve nötral fosfatın idrarda kalsiyum oksalatı azalttığı bildirilmiştir. Tip 2

primer hiperoksalürili hastalarda piridoksinin tedavide etkinliği gösterilememiştir [202].

2.9.3.2.3. Hiperürikozüri Tedavisi

Ürik asit taşları taş hastalığı olan çocukların %2-8'ini oluşturur [203]. Yaşa göre normal atılım miktarı değişkenlik göstermekle birlikte yenidoğan ve infantlarda ürik asit atılımı görece daha fazladır. İdrarda 815 mg/1,73 m²/gün veya 10,57 mg/kg/gün'den fazla ürik asit olması hiperürikozüri olarak tanımlanmaktadır [148]. İdrarda ürik asit miktarının artması ürik asit taşlarının oluşumuna neden olmakla birlikte oksalatın çözünürlüğünü azaltarak taşın nükleasyonunu indükleyerek kalsiyum oksalat taşı oluşumuna da sebep olabilmektedir.

Ürik asit taşları genellikle; tümör lizis sendrom, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif bozukluklar veya Lesh-Nyan ve glikojen depo hastalığı gibi ürik asit oluşumunun arttığı durumlarda sık görülür. Ketojenik diyet yapan hastalarda da düşük idrar pH'ı nedeniyle ürik asit taşları da görülebilir. İdrar pH'sı <5.5 olması ürik asitin süpersaturasyonuna sebep olarak ürik asit taşı oluşumuna neden olmaktadır [204]. Tedavide pH'sını 6-6,5 arasında bir dengede tutarak ürik asit taşı oluşumunu önlemektedir.

2.9.3.2.4. Enfeksiyonların Tedavisi

Pediyatrik ürolitiazisin nedenlerinde enfeksiyözden metabolik orijine doğru bir kayma olmasına rağmen, strüvit taşları hala pediyatrik ürolitiazisin yaklaşık %10-20'sine katkıda bulunur ve önemli morbiditeye neden olur [205, 206]. Ürolitiazisi olan çocukların %10-25'inde geçirilmiş ya da aktif İYE öyküsü mevcuttur [207]. Enfeksiyon; taş oluşumunun ana sebebi olabileceği gibi altta yatan metabolik veya ürogenital anatomik anomali ile eş zamanlı da olabilir. Üriner

sistemdeki anomaliler; staza sebep olup, enfeksiyon ve taş oluşumuna yol açabilir. Enfeksiyon taşları *Proteus*, *Klebsiella pnömonia*, *Psödomonas aeroginosa*, *Serratia* gibi üreaz oluşturan etkenler nedeniyle oluşabilir. Üreaz ile üre amonyum ve bikarbonata parçalanır, pH yükselir böylece magnezyum ve fosfat kolayca çökelir. Oluşan enfeksiyon taşları büyüyüp renal kalikslerin şeklini alarak, geyik boynuzu görünümünü oluşturabilir [208]. Oluşan taşlar cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Bu sebeplerle enfeksiyonların erken tedavisi önemlidir.

2.9.3.2.5. Sistinüri Tedavisi

Sistinüri tedavisinde sistinin idrar ile atılımının artırarak sistin taşı oluşumunu engellemektir [209]. Diyetle sistin alımının azaltılması, idrarla atılan sistin konsantrasyonunun azaltılması ve sistinin daha çözünür formda olan sisteine dönüşümünü arttırmak için şelatör ajan kullanılması tedavinin üç ana amacıdır [210].

Et, balık, yumurta, soya gibi besinlerde bulunan metiyonin; sistine metabolize edilmektedir bu sebeple bu gıdaların alımının azaltılması gerekmektedir. Ancak çocuklarda protein kısıtlaması önerilmemekle birlikte tedavi uyumu da zor olmaktadır [210].

Tuz tüketiminin azaltılması idrarla sistin atılımını azaltmaktadır. Tuz kısıtlaması yapıp sıvı alım miktarının arttırılması; idrar pH alkali hale getirilerek sistin taşı oluşumunu azaltmaktadır [210].

Atılan her milimol sistin için 1 litre su tüketilmesi gerekmekte olduğu için sıvı alımı gündüz ve geceye dengeli olarak dağılacak şekilde en az 3 litre olmalıdır. Narenciye suları sitrik asit ve potasyumdan zengin olduğu için tüketilmesi diürezis arttırması sebebi ile önerilmektedir [210].

İdrarı daha alkali hale getirmek için potasyum sitrat, sodyum sitrat ve sodyum bikarbonat kullanılmalıdır. Sitratın karaciğerde metabolizasyonu sonrası sonrasında üretilen bikarbonat ve tüketilen hidrojen iyonlarının böbrekten atılımında azalma olur ve idrar daha alkali hale gelir [211].

Hidrasyon ve alkalizasyon tedavilerine cevap alınamayan hastalarda; Sistinin daha çözünür formda olan sisteine dönüşümünü arttırmak için D-penisillamin ve tiopronin kullanılabilir [211, 212].

ACE inhibitörü olan kaptopril; içerdiği sülfhidril ile idrarla atılan sistin düzeyini azalttığı için eşlik eden hipertansiyon ve proteinürisi olan hastalarda kullanılabilir [212].

Medikal tedavi ile cevap alınamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Ayrıca medikal tedaviye iyi yanıt alınsa bile birçok sistinüri hastası yaşamı boyunca birçok kez cerrahi tedavi almaktadır. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), üreteroskopi ve holmium lazer taş parçalama ile/veya perkütan nefrolitotomi (PCNL) gibi minimal invaziv cerrahi yöntemleri daha çok tercih edilmektedir [210, 212].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Karar no: 2023/15) izin alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nefrolojisi kliniklerine Ocak 2020- Eylül 2023

tarihleri arasında başvuran, USKA veya ürolityazis tanılı 0-18 yaş arası çocuklar alındı. On sekiz yaşından büyük olan hastalar, ürolityazise neden olabilecek ve/veya nefrotoksik ilaç kullanımı olan hastalar, hareket kabiliyetini bozan ağır derecede nörolojik hastalığı olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği, siroz, son dönem böbrek yetmezliği gibi kronik sistemik hastalığı olan hastalar, dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar ve çalışmaya katılım onayı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, KARMED sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tekrarlayan İYE öyküsü, aile öyküsü, vücut kile indeksi, kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyi, serum vitamin D düzeyleri, tam idrar tetkiki, idrarda taşa yönelik biyokimyasal test sonuçları, taş analizi bulguları, görüntüleme bulguları [üriner USG, taş protokollü bilgisayarlı tomografi, VCUG, Tc-99m dimerkaptosüksinikası sintigrafisi (DMSA), Tc-99m dietilentriaminpentasetik asit sintigrafisi (DTPA), Tc-99m merkaptosasetiltriğlisin sintigrafisi (MAG3), böbrek ve idrar yolları manyetik rezonans görüntülemesi] incelendi. Hastaların VKİ'leri Dünya Sağlık Örgütü ağırlık sınıflamasına [VKİ <5 p: malnütrisyon, VKİ: 5-85 p: normal, VKİ: 85-95 p: kilo fazlalığı, VKİ >95 p: obezite] göre derecelendirildi (Organization, W.H., WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. 2006: World Health Organization). Hastalar USKA tiplerine göre gruplandırıldı ve ürolityazis insidansı ve özellikleri incelendi.

3.3. İstatiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler ve tanımlayıcı istatistiksel metodlar için Microsoft Office 365 Excel IBM SPSS Statistics 27 (IBM SPSS, Türkiye) programları kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca ve minimum ve maksimum değerler, nitelik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren sayılar eriler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nefrolojisi kliniklerine Ocak 2020- Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran 397 sayıda hastanın giriş tanıları KARMED sistemi aracılığı ile R31(hematüri), N20 (böbrek taşı), Q62.0 (konjenital hidronefroz), N13.0 (hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ile birlikte), N13 (obstrüktif ve reflü üropati) Q63.1 (atnalı böbrek, lobüle veya kaynamış böbrek), Q60 (renal agenezi ve böbreklerin diğer küçülme defektleri), Q60.3 (renal hipoplazi, unilateral), N32.3 (mesane divertikülü), Q64.74 (ektopik üretra veya üretral orifis), Q62.5 (üreter duplikasyonu), Q62.31 (üreterosel, ektopik), N28.1 (böbrek kisti, kazanılmış), Q61 (kistik böbrek hastalığı), Q64.2 (konjenital posterior üretral valv), q64.1 (mesane ekstrofisi) kodları kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Nefrokalsinozis tanısı alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 324 hastanın USKA nedeni ile izlendiği saptandı. Hastaların 67'sinde (%20,68) VUR, 65'inde (%20,06) UPJ darlık, 31'inde (%9,57) renal agenezi, 31'inde (%9,57)'sinde

üreter dublikasyonu, 15'inde (%4,63) renal hipoplazi, 26'sında (%8,02) böbrek kisti, 25'inde (%7,72) renal ektopi, 22'sinde (%6,79) atnalı böbrek, 15'inde (%4,63) UV darlık, %3,7'sinde (n=12) üreterosel, 5'inde (%1,54) mesane divertikülü, 3'ünde (%0,93) PUV, 2'sinde (%0,62) ektopik üreter, 2'sinde (%0,62) böbrek aks anomalisi, 2'sinde (%0,62) mesane ekstrofisi, 1'inde (%0,31) ürogenital fistül tanısı mevcuttu (Tablo 1). Bu hastaların 22'sinde (%6,8) nefrolityazis ve/veya ürolityazis ürolityazis saptandı. Yine bu dönemde nefrolityazis ve/veya ürolityazis nedeni ile başvuran 73 hastanın 22'inde (%30) USKA mevcuttu.

Tablo 7: USKA tanısı olan hastaların USKA tiplerine göre dağılımı

USKA	Sayı ve yüzdesi (n,%)
Toplam	324
VUR	67 (%20,68)
Renal Agenezi	31 (%9,57)
Renal Hipoplazi	15 (%4,63)
Böbrek Kisti	26 (%8,02)
Renal Ektopi	25 (%7,72)
Atnalı Böbrek	22 (%6,79)
UP Darlık	65 (%20,06)
UV Darlık	15 (%4,63)
Üreter Duplikasyonu	31 (%9,57)
Üreterosel	12 (%3,70)
Mesane Divertikülü	5 (%1,54)
Posterior Üretral Valv	3 (%0,93)

Ektopik Üreter	2 (%0,62)
Aks Anomalisi	2 (%0,62)
Mesane Ekstrofisi	2 (%0,62)
Ürogenital Fistül	1 (%0,31)

USKA'sı ve ürolityazisi olan 22 hastanın 12'si (%55) erkek, 10'u (%45) kızdı ve yaşları 0-14 arasında (ortanca:6,5 yaş) idi. On üç (%59) hastanın birinci derece akrabasında ürolityazis öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 6'sı [%27, VKİ): ≥ 85 ve < 95 p] fazla kilolu, 4'ü (%18, $VKİ \geq 95$ p) obez, 4'ü (%18, $VKİ < 5$ p) zayıftı. 25-hidroksi vitamin D düzeyi analiz edilen 15 hastanın 4'ünde (%26,7) D vitamini yetersizliği, 2'sinde (%13,3) D vitamini eksikliği mevcuttu. Hastaların 9'unda (%60) ise D vitamini seviyeleri normal sınırlardaydı; D vitamini fazlalığı tespit edilmedi. Hastaların %27'sinde (n=6) tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu.

USKA'sı olan hastaların %6,8'inde (n=22) ürolityazis tespit edildi. USKA ve ürolityazisi olan hastaların %27,3'ünde (n=6) VUR, %9,1'inde (n=2) UPJ darlık, %13,6'sında (n=3) ektopik böbrek, %13,6'sında (n=3) kistik böbrek hastalığı, %9,1'inde (n=2) çift toplayıcı sistem, %9,1'inde (n=2) üreterosel, %4,5'inde (n=1) UV darlık, %4,5'inde (n=1) mesane divertikülü, %4,5'inde (n=1) böbrek hipoplazisi, %4,5'inde (n=1) rotasyon anomalisi tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 8: USKA ve Ürolityazisi Olan Hastalarda USKA Özellikleri

Alt Üriner Sistem Anomalisi	Hasta Sayısı (n,%)
VUR	6 (%27,3)
UP Darlık	2 (%9,1)
Çift Toplayıcı Sistem	2 (%9,1)

Üreterosel	2 (%9,1)
UV Darlık	1 (%4,5)
Mesane Divertikülü	1 (%4,5)
TOPLAM	14 (%63,6)
Üst Üriner Sistem Anomalisi	Hasta Sayısı (n,%)
Ektopik Böbrek	3 (%13,6)
Kistik Böbrek Hastalığı	3 (%13,6)
Böbrek Hipoplazisi	1 (%4,5)
Rotasyon Anomalisi	1 (%4,5)
TOPLAM	8 (%36,4)

USKA ve ürolityazis tanısı ile takip edilen hastaların üriner sistem taşlarının %85'i böbreklerde [sağ böbrek (n: 13, %41), sol böbrek (n: 14, %44)], %9'ü ureterlerde [sağ üreter (n: 2, %6), sol üreter (n: 1, %3)], %6'sı (n:2) ise mesade içinde saptandı. Mesane taşları dışında üriner sistem taşları; 8 (%36) hastada sağ yerleşimli, 7 (%32) hastada sol yerleşimli ve 7 (%32) hastada bilateral idi. Üriner sistem taşları hastaların 6'sında (%21; sağ böbrek n: 4, sol böbrek n: 2) üst polde, 10'u (%34,5; sağ böbrek n: 6, sol böbrek n: 4) orta polde, 10'u (%34,5; sağ böbrek n: 3, sol böbrek n: 7) alt polde ve 4'ü (%13, sağ böbrek n: 1, sol böbrek n: 2) renal pelviste saptandı (Tablo 3). Hastaların USKA ve ürolityazis lokalizasyonları birlikte değerlendirildiğinde USKA ve üriner taşların 12 (%54,5) hastada ipsilateral, 6 (%27) hastada bilateral, 3 (%13,5) hastada kontralateral yerleşimli olduğu gözlemlendi; 1 (%5) hastada sadece mesane taşı mevcuttu.

Tablo 9: USKA ve ürolityazisi olan hastalarda üriner taşların böbreklerde yerleşim yerleri

	Sağ Böbrek	Sol Böbrek
Üst Pol	4	2
Orta Pol	6	4
Alt Pol	3	7
Renal Pelvis	1	2

USKA ve ürolitiyazis tanısı ile takip edilen hastaların 11'nde (%50) 1 adet taş, 4'ünde (%18) 2 adet taş ve 7'sinde (%32) 3 ve üzeri sayıda taş tespit edildi. Üriner sistem taşlarının boyutları 2-22 mm (ortanca: 5,5 mm) arasındaydı.

USKA ve ürolitiyazis tanısıyla takip edilen hastaların sadece 4'ünde [kalsiyum okzalit taşı (n: 2), sistin taşı (n: 1), strüvit taşı (n: 1)] böbrek taşı analizi sonuçları mevcuttu. Hastaların 17'sinde idrarın biyokimyasal analizi yapılmıştı. Bu hastaların 10'unda (%58,8) hipositratri, 8'inde (%47) hiperoksalüri, 3'ünde (%17,6) hiperkalsüri, 2'sinde (%11,7) sistinüri ve 1'inde (%5,8) hiperürikozüri tespit edildi; 4 (%23,5) hastada hem hipositratri ve hiperoksalüri mevcuttu. İki (%11,7) hastada patolojik bulgu saptanmadı (Tablo 4)

Tablo 10: USKA ve ürolityazisi olan hastaların idrar örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları

İdrar Analiz Sonucu	Hasta sayısı (n,%)
Hipositratri	10 (%58,8)
Hiperoksalüri	8 (%47)
Hiperkalsüri	3 (17,6)
Sistinüri	2 (%11,7)
Ürikozüri	1 (%5,8)

Normal	2 (%11,7)
--------	-----------

5. TARTIŞMA

Ülkelerin sosyoekonomik gelişimi, diyet alışkanlıkları değiştirmekle beraber, taş hastalığının insidansını etkilemekle kalmamış aynı zamanda taşın oluşum yeri ve kimyasal içeriğinde de değişime yol açmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde mesane taşları yaygınken, gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha sık karşılaşılan bir durumdur [129]. Ürolitiazisin yaşam boyu prevalansın erkeklerde %12-%15, kadınlarda ise %6-%7 olduğu bildirilmiştir [138, 139] Türkiye'de yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında ürolitiazis insidansının %0.8 olduğu bildirilmiştir [141]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1996'dan 2007' e kadar olan zaman diliminde acil polikliniğine başvuran çocuklarda ürolityazis sıklığının 7,9/100.000'den 18,5/100.000'e ulaştığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada beyaz çocuklarda böbrek taşlarının Afrika-Amerikan çocuklara göre 5,6 kat daha fazla geliştiği gözlenmiştir [213].

Pediatric hastaların ayrıca taş oluşumuna yatkınlık oluşturan ürogenital sistemin anatomik anormalliklerine sahip olma olasılığı daha yüksektir. İngiltere'de yapılan 22 yıllık bir kohort çalışmasında nefrotilyazis vakalarının yaklaşık %20'sinde yatkınlık oluşturan bir anomali bulunmuştur [205]. Suudi Arabistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada USKA oranı ürolityazisi olan hastalarda %28 ve nefrokalsinozisi olan hastalarda %9,8 olarak bildirilmiştir[214]. Fransa'da yapılan kesitsel bir çalışmada ürolityazis olan 111 çocuk hastanın

26'sında (%23) USKA saptanmıştır [215]. Bizim çalışmamızda ise bu oran literatürde bildirilen oranlara benzer şekilde %30 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda USKA'sı mevcut olan 324 hastanın %6,8'inde (n=22) ürolityazis tespit edilmiştir.

Üriner sistem taşlarının çocuklarda görülme sıklığı yetişkinlere göre daha düşüktür fakat çocukluk döneminde yaşın ilerlemesiyle beraber sıklığı artar [216-218]. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda ürolityazis insidansı erkek çocuklarda daha yüksek (Erkek/kız: 1,25-2.1) bulunmuştur. Ancak son yıllarda ürolityazisi olan çocuklarda cinsiyet dağılımı değişmiştir. Erişkin çalışmalarında ürolityazisin erkek ve kadınlarda benzer oranlarda saptandığı ve VKİ'de ve bel çevresinde artışın göre ürolityazis riskini kadınlarda erkeklere göre daha belirgin oranda artırdığı gözlenmiştir. Ürolityazis nedeni ile yatırılarak tedavi edilen çocukların dâhil edildiği bir çalışmada ürolityazis insidansının 1. dekatda erkek çocuklarda (0-5 yaş arasında erkek/kız=1.2:1; 6-10 yaş arasında erkek/kız=1.3:1) ve 2. dekatda kız çocuklarında (11-15 yaş arasında erkek/kız=0.96/1, 16-20 yaş arasında erkek/kız= 0.3/1) daha fazla olduğu saptanmıştır [205, 219, 220]. Bizim çalışmamızda ise erkek/kız oranı 1,2/1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda erkek çocuklarda ürolityazis oranının daha yüksek bulunmasının, USKA'nın erkek çocuklarda daha sık saptanması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Nefrokalsinozis tübül epitelinde transport bozuklukları veya doğumsal metabolizma hastalıklarına ikincil olarak öncelikle yaşamın ilk yıllarında gelişmektedir. Küçük çocuklarda böbrek taşları daha sık gelişirken daha büyük çocuklarda üreteral taş sıklığı artmaktadır. Adölesan döneminde ürolityazis insidansı diğer yaş gruplarına göre yüksektir [221]. Ürolityazisin adölesan yaş gruplarında daha küçük yaşlara göre daha fazla görülmesinin nedenleri olarak;

beslenme alışkanlıklarının değişimi (yüksek sodyum alımı, düşük sıvı alımı, işlenmiş gıda tüketiminde artış), cinsiyet hormonlarındaki dalgalanmalar ve kemik metabolizmasındaki değişiklikler, tedavi edilmeyen idrar yolları enfeksiyonları, azalmış fiziksel aktivite gösterilebilir. Güney Carolina'da yapılan 12 yıllık çalışmada da, 14 ila 18 yaş arası çocuklarda, 0 ila 13 yaş arası çocuklara kıyasla nefrolityazis riskinin 10,2 kat daha fazla olduğu görülmüş [221].

Gelişmekte olan ülkelerde mesane taşları yaygınken, gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha sık görülür [129]. Ürolityazisi olan çocuklarda taşların yerleşimini inceleyen çalışmalarda taşların böbreklerde %18-68, üreterlerde %32-82 arası saptandığı belirtilmiştir [186]. Bizim çalışmamızda ise USKA ve ürolityazis tanılı hastalarda taşların %85'i böbreklerde, %9'u üreterlerde ve %6'sı mesanede saptandı. Böbreklerde ürolityazis oranının yüksek bulunmasının nedeni konjenital malformasyonların üst üriner sistemde staza neden olması ve eşlik eden metabolik bozuklukların ürolityazis riskini artırması olarak düşünöldü.

Böbreklerde taşlar, üst, orta ve alt loblarda yerleşebilir. Taşların lokalizasyonu hastanın tedavi modalitesini ve tedavi etkinliğini belirleyen faktörlerden birisidir. Alt pol taşları tüm böbrek taşlarının yaklaşık %25-35'ini oluşturur [222]. Bir-213 ay yaş aralığında, ürolityazisi olan 337 hastanın dahil edildiği bir çalışmada üriner taşların, hastaların %38,3'ünde alt polde, %61,7'sinde orta ve üst polde yerleştiği saptanmıştır [223]. İnfundibular pelvik açının darlığı ve uzun kaliks yapısı, alt lobda taşı olan hastanın tedaviye yanıtını güçleştirir. Bu açının derecesi yaşa bağlı değişir ve küçük çocuklarda alt loblardaki taşların spontan geçişi daha rahattır. Orta ve üst pol taşların, çapları daha büyük olsa bile spontan geçiş olasılıkları daha yüksektir. Ürolityazis tedavisi, altta yatan etyolojik nedene, taş çapına ve taşın yerleşim yerine göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda da USKA'sı olan

çocuklarda böbreklerde saptanan taşlarının 16'sı (%61,5) üst ve orta polde, 10'u (%38,5) alt polde saptandı. Bu oranlar literatür bilgileri ile uyumlu olmakla birlikte USKA'nın üriner taş lokasyonuna etkisini göstermek amacı ile USKA ve ürolityazisi olan çok sayıda çocuk hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel obstrüksiyonlar nedeniyle gelişen üriner staz, enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar üriner sistem taş hastalığının riskini artırır. Erken çocukluk döneminde ürolityazis/nefrokalsinozis gelişmesi, aile öyküsünde ürolityazis/nefrokalsinozis saptanması, tübüler epitelyal transport bozuklukları, böbreklerde bilateral ve çok sayıda taş oluşumu hastada metabolik anormallik olduğunu düşündürür [147]. Hiperkalsüri, hipositatüri ve hiperokzalüri sık saptanan metabolik bozukluklardır. Tek taraflı renal agenezisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada hiperkalsüri ve/veya hipositatüri prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur [224]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ürolityazis metabolik nedenleri içinde hipositatüri ve hiperkalsüri en sık saptanan metabolik bozukluk olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda USKA'sı ve ürolityazisi olan hastaların %66-80'inde metabolik anormalliklerin eşlik ettiği gösterilmiştir [225-227]. Çalışmamızda idrar metabolik değerlendirmesi yapılan 17 hastanın %88'inde metabolik bozukluk saptandı. Hastalarda en sık hipositatüri (%58,8), hiperokzalüri (%47) ve hiperkalsüri (%17) mevcuttu. Çalışmamızda bulunan idrarda metabolik bozukluk prevalansı, ülkemizde ürolityazisi olan çocuklarda yapılan çalışmalarla benzer oranda bulundu.

Çalışmamızda hastaların %59'unun (n=13) soygeçmişinde ürolityazis öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünde ürolityazisin olması üriner taş oluşumu ve tekrar riskini arttırmaktadır. Ürolityazisi olan çocukların yaklaşık %40'ında akrabalarında

ürolityazis olduğu bildirilmektedir [228]. Çalışmamızda aile öyküsünde ürolityazis oranının yüksekliğinin; metabolik bozuklukların genetik geçişli olması, beslenme şekli ve hidrasyon durumunun aile ortamı gibi sosyal etkenlerle belirlenmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü.

Çocuklarda ürolityazis vakalarının yaklaşık %2-4'ünü ürik asit taşları oluşturmaktadır [156] ve önemli morbiditeye neden olan enfeksiyon ilişkili strüvit taşları, olguların %10-20'sinde saptanmaktadır [205, 206]. Çalışmamızda 1 hastada hiperürikozüri ve 1 hastada strüvit taşı saptanmıştır. Sadece 4 hastada taş analizi sonuçlarının olması nedeni ile strüvit taşlarının prevalansı USKA ve ürolityazisi olan hastalarda doğru şekilde belirlenemedi.

Ürolityazis, idrar yollarında obstrüksiyon ve/veya epitel dokusunda hasara neden olarak patojen bakterilerin kolonizasyonu ve invazyonunu artırarak İYE'ye neden olabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 0-2 yaş aralığında ürolityazisi olan 200 hastanın 50'sinde idrar kültüründe üreme görülmüş ve izlemde 48 hastanın 33'ünde (%69) tekrarlayan İYE tespit edilmiştir [229]. İdiopatik hiperkalsürisi olan 2 yaşından küçük hastalarda tekrarlayan İYE riskinin arttığı gözlenmiştir [230]. Üreaz üreten *proteus*, *staphylococcus*, *klebsiella*, *providencia*, *pseudomonas* gibi mikroorganizmalarla oluşan İYE'lerde; idrarda üre, üreaz etkisiyle amonyum ve bikarbonata hidrolize olur. Bunun sonucunda idrar pH'sı artar. Strüvit taşı (magnezyum amonyum fosfat taşı) ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu enfeksiyonlarda ve alkali idrar ortamında kolaylaşmaktadır. Ürolityazis olgularında taş ile ilişkili enfeksiyonların tedavisi zordur, bakteri persistansı nedeniyle tekrarlayan İYE riski artar [231]. Çalışmamızda hastaların %27'sinde (n=6) tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu. Üriner taş analizi yapılan 4 hastadan 1'inde strüvit taşı saptandı. Bu oran enfeksiyon ilişkili taş insidansına (%10-20) göre daha

yüksek saptanmıştır. Bu durum USKA'sı ve ürolityazisi olan hastalarda anatomik nedenlerle oluşan stazın ve metabolik bozuklukların taş oluşumu, dolayısıyla tekrarlayan İYE gelişme riskini artırdığını düşündürmektedir.

Obezite, tuz ve/veya protein oranı yüksek besin tüketiminin artması, sedanter yaş tarzının artması ve iklim değişiklikleri ürolityazis insidansında artışa yol açan faktörler olarak düşünülmektedir [232]. Amerika'da ortalama yaşın 12 yaş olduğu ürolityazis hastalarını içeren bir çalışmada çocukların %31'inin obez olduğu bildirilmiştir [130-133]. Çalışmalarda, VKİ artışıyla birlikte idrarda fosfat, sodyum, kalsiyum, okzalat, ürik asit atılımının arttığı, sitrat atılımının azaldığı saptanmıştır [233]. Çalışmamızda 10 (%45) hastanın obez ve/veya fazla kilolu olduğu saptandı. Hastaların beslenme durumu ve yaşam stili belirlenememekle birlikte obezitenin ve fazla kilolu olma durumunun USKA ve ürolityazisi olan hastalarda üriner taş riskini önemli derecede artırdığı düşünüldü.

Ürolityazisi olan hastalarda vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin ve kemik mineral dansitesi düşüklüğünün genel popülasyona göre daha sık olduğu rapor edilmiştir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği veya yetersizliği prevalansı ürolityazis olan hastalarda %95, sağlıklı kontrollerde %57 olarak bulunmuştur [234]. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği bulunan hastalarda vitamini D desteğinin güvenilirliğini ve etkinliğini belirlemek için hala geniş ölçekli çalışmalar yapılmaktadır [136]. Vitamin D desteğinin kalsiyum, okzalat ve fosfatın intestinal absorpsiyonunu artırdığı ve dolayısıyla idrarda eksresyonu artan bu komponentlerin kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat tuzlarının satürasyonunda artışa neden olabileceği düşünülmektedir [235]. Çalışmamızda vitamin D düzeyi çalışılan 15 hastanın %40'ında (n: 6) D vitamini eksikliği veya D vitamini yetersizliği tespit edildi.

Türkiye’de 1996-2001 yılları arasında ürolityazisi olan 95 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların üriner taş boyutları 3-33 mm (ortalama 20mm) olarak bulunmuştur [236]. Ürolityazisi olan 337 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada ROC analizi ile tedaviye cevap veren taşların çaplarının eşik değerleri alt pol taşları için <5.5 mm, üst ve orta pol taşları için <6.1 mm olarak bulunmuştur [223]. Çalışmamızda USKA’sı olan hastalarda üriner sistem taşlarının boyutları 2-22 mm (ortanca: 5,5 mm) arasında saptandı.

Çalışmamızda USKA ve üriner taşların 12 (%54,5) hastada ipsilateral, 6 (%27) hastada hem ipsilateral hem kontralateral, 3 (%13,5) hastada kontralateral yerleşimli olduğu gözlemlendi. Hastaların %68’sinde USKA ile ipsilateral bölgede ürolityazis bulunması, USKA’ların oluşturduğu idrar akışı bozukluğunun ürolityazis gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızın retrospektif kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının az olması, dosya kayıtlarının yetersiz olması, hastaların diyet ve hidrasyon özelliklerinin detaylı incelenmemiş olması, intestinal okzalit absorpsiyon artışına yol açan inflamatuvar hastalıkların ekarte edilmemesi, vitamin D düzeyinin, parathormon düzeyinin ve idrar örneklerinde metabolik analizlerin ve üriner USG dışında taş açısından görüntüleme çalışmalarının (taş protokollü BT) seçili hastalarda yapılması ve hastaların genetik çalışmalarının olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ancak literatürde USKA’sı olan çocuklarda ürolityazis sıklığını ve etyolojik faktörlerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcut olması nedeni ile bu çalışmanın literatüre değerli katkılar sunduğu düşünüldü. Bu çalışmanın sonuçlarına göre USKA’sı ve ürolityazisi olan çocuklarda ürolityazis etyolojisinde üriner stazın, VKİ artışının ve metabolik bozuklukların önemli derecede rol oynadıkları düşünüldü. USKA ve ürolityazisi olan çok sayıda çocuk hastanın dahil

edildiği, hastaların beslenme, ilaç kullanımı ve yaşam stili özelliklerinin belirlendiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

6. SONUÇLAR

1. USKA ile takip edilen 324 hastanın 22 tanesinde ürolityazis tespit edildi. Ürolityazis tanısı alan 73 hastanın 22'sinde (%30) USKA mevcuttu. Bu oranlar literatür bilgileri ile uyumlu bulundu.
2. Hastaların ortanca yaşı 6 yıldır (0-14 yaş) ve %45'i (n=10) kız, %55'i erkekti. USKA'sı olan erkek çocuklarda ürolityazis oranının daha yüksek bulunmasının, USKA'nın erkek çocuklarda daha sık saptanması ile ilişkili olduğu düşünüldü.
3. Hastaların %59'unun (n=13) aile öyküsünde ürolityazis mevcuttu. Çalışmamızda aile öyküsünde ürolityazis oranının yüksekliğinin metabolik bozuklukların genetik geçişi ve beslenme şekli ve hidrasyon durumunun aile ortamı gibi sosyal etkenler ile belirlenmesi ile açıklanabileceği düşünüldü.
4. Hastaların %45'i obez ve/veya fazla kilolu olduğu saptandı. Hastaların beslenme durumu ve yaşam stili belirlenmemekle birlikte obezitenin ve fazla kilolu olma durumunun USKA ve ürolityazisi olan hastalarda üriner taş riskini önemli derecede artırdığı düşünüldü.
5. Hastaların %27'sinde (n=6) tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu. USKA'sı ve ürolityazisi olan hastalarda anatomik nedenlerle oluşan stazın ve metabolik bozuklukların taş oluşumu ve dolayısıyla tekrarlayan İYE gelişme riskini artırdığını düşünüldü.
6. Tespit edilen taşların %85'i böbreklerde, %9'u üreterlerde, %6'sı mesanedeydi. Böbreklerde saptanan taşlarının 16'sı (%61,5) üst ve orta polde, 10'u (%38,5) alt polde idi. Tespit edilen taşların %67,7'si hastanın

sahip olduğu USKA'nın ipsilateralinde, %9,7'si sahip olduğu USKA'nın kontralateralinde, %19,4'ü bilateral olarak tespit edildi. Konjenital malformasyonların üst üriner sistemde staza neden olduğu ve eşlik eden metabolik bozuklukların ürolityazis riskini artırdığı düşünöldü.

7. Hastaların %5'inde sadece mesanede taş tespit edildi. USKA'ların oluşturduğu idrar akışı bozukluğunun ürolityazis gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu düşünöldü.
8. İdrar metabolik analizi yapılan hastalarda en sık hipositatüri (%58,8), tetkikleri ve hiperokzalüri (%47) ve hiperkalsüri (%17) saptandı. İdrar metabolik analiz sonuçları hastaların sadece %11,7'sinde normaldi. Çalışmamızda bulunan idrarda metabolik bozukluk prevalansı, ölkemizde ürolityazisi olan çocuklarda yapılan çalışmalarla benzer oranda bulundu.
9. USKA'sı ve ürolityazisi olan çocuklarda ürolityazis etyolojisinde üriner stazın, VKİ artışının ve metabolik bozuklukların önemli derecede rol oynadıkları düşünöldü.
10. USKA ve ürolityazisi olan çok sayıda çocuk hastanın dahil edildiği, hastaların beslenme, ilaç kullanımı ve yaşam stili özelliklerinin belirlendiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünöldü.

7.KAYNAKLAR

1. Tain, Y.L., et al., *Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(5): p. e2659.
2. Knoers, N. and K.Y. Renkema, *The genomic landscape of CAKUT; you gain some, you lose some*. *Kidney Int*, 2019. **96**(2): p. 267-269.
3. Kolvenbach, C.M., S. Shril, and F. Hildebrandt, *The genetics and pathogenesis of CAKUT*. *Nat Rev Nephrol*, 2023. **19**(11): p. 709-720.
4. Hallgrímsson, B., H. Benediktsson, and P.D. Vize, *11 - Anatomy and Histology of the Human Urinary System*, in *The Kidney*, P.D. Vize, A.S. Woolf, and J.B.L. Bard, Editors. 2003, Academic Press: San Diego. p. 149-164.
5. Venkatakrishna, S.S.B., et al., *Kidney Anatomy and Physiology*, in *Advanced Clinical MRI of the Kidney: Methods and Protocols*, S.D. Serai and K. Darge, Editors. 2023, Springer International Publishing: Cham. p. 3-12.
6. Hickling, D.R., T.T. Sun, and X.R. Wu, *Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection*. *Microbiol Spectr*, 2015. **3**(4).
7. Ansarin, K., et al., *Are Doppler ultrasonography parameters symmetric between the right and left kidney?* *International Journal of General Medicine*, 2010. **3**(null): p. 371-373.
8. Obrycki, Ł., et al., *Kidney length normative values — new percentiles by age and body surface area in Central European children and adolescents*. *Pediatric Nephrology*, 2023. **38**(4): p. 1187-1193.
9. Konus, O.L., et al., *Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography*. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **171**(6): p. 1693-8.
10. Scholz, H., et al., *Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection*. *Nature Reviews Nephrology*, 2021. **17**(5): p. 335-349.
11. Lescay, H.A., et al., *Anatomy, Abdomen and Pelvis Ureter*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

12. Shashi, K.K., et al., *Normative values for ureteral diameter in children*. *Pediatric Radiology*, 2022. **52**(8): p. 1492-1499.
13. de Groat, W.C. and N. Yoshimura, *Chapter 5 - Anatomy and physiology of the lower urinary tract*, in *Handbook of Clinical Neurology*, D.B. Vodusek and F. Boller, Editors. 2015, Elsevier. p. 61-108.
14. Sam, P., et al., *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sphincter Urethrae*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

15. Rehman, S. and D. Ahmed, *Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
16. *Embryology of the kidney*. 2024 [cited 2024; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F68500>].
17. Ludwig, K.S. and L. Landmann, *Early development of the human mesonephros*. *Anat Embryol (Berl)*, 2005. **209**(6): p. 439-47.
18. Sajithlal, G., et al., *Eya 1 acts as a critical regulator for specifying the metanephric mesenchyme*. *Dev Biol*, 2005. **284**(2): p. 323-36.
19. Upadhyay, K.K. and D.M. Silverstein, *Renal development: a complex process dependent on inductive interaction*. *Curr Pediatr Rev*, 2014. **10**(2): p. 107-14.

20. Nagata, M., *Glomerulogenesis and the role of endothelium*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018. **27**(3): p. 159-164.
21. Reidy, K.J. and N.D. Rosenblum, *Cell and molecular biology of kidney development*. Semin Nephrol, 2009. **29**(4): p. 321-37.
22. Boualia, S.K., et al., *A core transcriptional network composed of Pax2/8, Gata3 and Lim1 regulates key players of pro/mesonephros morphogenesis*. Dev Biol, 2013. **382**(2): p. 555-66.
23. Jain, S., et al., *Critical and distinct roles for key RET tyrosine docking sites in renal development*. Genes Dev, 2006. **20**(3): p. 321-33.
24. Tabatabaeifar, M., et al., *Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(12): p. 2361-8.
25. Komaki, F., et al., *Foxc1 gene null mutation causes ectopic budding and kidney hypoplasia but not dysplasia*. Cells Tissues Organs, 2013. **198**(1): p. 22-7.
26. Song, R. and I.V. Yosypiv, *Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(3): p. 353-64.
27. Oliveira, E.A., et al., *Predictive factors of fetal urethral obstruction: a multivariate analysis*. Fetal Diagn Ther, 2000. **15**(3): p. 180-6.
28. Deprest, J.A., et al., *The making of fetal surgery*. Prenat Diagn, 2010. **30**(7): p. 653-67.
29. Hwang, D.Y., et al., *Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. Kidney Int, 2014. **85**(6): p. 1429-33.
30. Jadresic, L., et al., *Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT)-systematic review, meta-analysis and ecological study*. Pediatr Nephrol, 2021. **36**(1): p. 119-132.
31. Çelakil, M., M. ÖZgÜR, and K. Bek, *Agenezi veya Multikistik Displazi: Doğuştan Tek Böbrekli Çocuklarda Hangisi Daha Kötü? Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020. **6**: p. 113-117.
32. Evrengül, H., et al., *Clinical characteristics and follow-up results of unilateral renal agenesis and hypoplasia of children*. Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital, 2016.
33. Cascio, S., S. Paran, and P. Puri, *Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1081-3.
34. McPherson, E., *Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney*. Genet Med, 2007. **9**(5): p. 298-302.
35. Sanna-Cherchi, S., et al., *Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. J Clin Invest, 2018. **128**(1): p. 4-15.
36. Kitakado, H., et al., *Clinical and pathological investigation of oligomeganephronia*. Pediatr Nephrol, 2023. **38**(3): p. 757-762.
37. Royer, P., et al., *[Congenital bilateral renal hyperplasia with reduction of the number and hypertrophy of the nephrons in children]*. Ann Pediatr (Paris), 1962. **9**: p. 133-46.
38. Morita, T., et al., *Bilateral renal hypoplasia with oligomeganephronia: quantitative and electron microscopic study*. Am J Clin Pathol, 1973. **59**(1): p. 104-12.
39. Himmelfarb, E., et al., *The Ask-Upmark kidney. Roentgenographic and pathological features*. Am J Dis Child, 1975. **129**(12): p. 1440-4.
40. Arant, B.S., Jr., C. Sotelo-Avila, and J. Bernstein, *Segmental "hypoplasia" of the kidney (Ask-Upmark)*. J Pediatr, 1979. **95**(6): p. 931-9.

41. Roodhooft, A.M., J.C. Birnholz, and L.B. Holmes, *Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys*. N Engl J Med, 1984. **310**(21): p. 1341-5.
42. Elder, J.S., *Congenital anomalies and dysgenesis of the kidney*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, K.R. Berhman RE, Arvin AM, Editor. 2007, WB Saunders: Philadelphia. p. 2221–2271.
43. Gordon, A.C., et al., *Multicystic dysplastic kidney: is nephrectomy still appropriate?* J Urol, 1988. **140**(5 Pt 2): p. 1231-4.
44. Schreuder, M.F., R. Westland, and J.A. van Wijk, *Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(6): p. 1810-8.
45. Goksu, S.Y., S.W. Leslie, and D. Khattar, *Renal Cystic Disease*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
46. Garfield, K. and S.W. Leslie, *Simple Renal Cyst*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
47. Engen, R. and S. Hingorani, *87 - Developmental Abnormalities of the Kidneys*, in *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition)*, C.A. Gleason and S.E. Juul, Editors. 2018, Elsevier: Philadelphia. p. 1250-1259.e2.
48. Houat, A.P., et al., *Congenital Anomalies of the Upper Urinary Tract: A Comprehensive Review*. Radiographics, 2021. **41**(2): p. 462-486.
49. Yuksel, A. and C. Batukan, *Sonographic findings of fetuses with an empty renal fossa and normal amniotic fluid volume*. Fetal Diagn Ther, 2004. **19**(6): p. 525-32.
50. Campbell, M.F., A.J. Wein, and L.R. Kavoussi, *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. 2007, Philadelphia: W.B. Saunders.
51. Murphy, J.J., G. Altit, and S. Zerhouni, *The intrathoracic kidney: should we fix it?* J Pediatr Surg, 2012. **47**(5): p. 970-3.
52. van den Bosch, C.M., et al., *Urological and nephrological findings of renal ectopia*. J Urol, 2010. **183**(4): p. 1574-8.
53. Inan, C., C. Sayin, and F. Varol, *Prenatal diagnosis of ectopic kidney: Evaluation of characteristics, additional anomalies and urinary complications*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2024. **300**: p. 150-154.
54. Dogan, C.S., et al., *Associated anomalies and clinical outcome in children with ectopic kidney*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017. **28**(2): p. 330-335.
55. Bernstein, J. and E. Gilbert-Barnes, *Congenital malformations of the kidney*, in *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, C.C. Tisher and B.M. Brenner, Editors. 1994, J. B. Lippincott Company: Philadelphia. p. 1355-1386.
56. Rodriguez, M.M., *Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT)*. Fetal Pediatr Pathol, 2014. **33**(5-6): p. 293-320.
57. Mizusawa, H., et al., *Squamous cell carcinoma in the renal pelvis of a horseshoe kidney*. Int J Urol, 2004. **11**(9): p. 782-4.
58. Mesrobian, H.G., et al., *Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study*. J Urol, 1985. **133**(6): p. 1002-3.
59. Williams, B., B. Tareen, and M.I. Resnick, *Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction*. Curr Urol Rep, 2007. **8**(2): p. 111-7.
60. Aoki, Y., et al., *Id2 haploinsufficiency in mice leads to congenital hydronephrosis resembling that in humans*. Genes Cells, 2004. **9**(12): p. 1287-96.

61. Tobin, J.L. and P.L. Beales, *The nonmotile ciliopathies*. Genet Med, 2009. **11**(6): p. 386-402.
62. Reich, D.A., et al., *Bilateral proximal ureteral and ureterovesical junction obstruction in a child*. Urology Case Reports, 2023. **50**: p. 102472.
63. Wood, B.P., et al., *Ureterovesical obstruction and megaloureter: diagnosis by real-time US*. Radiology, 1985. **156**(1): p. 79-81.
64. Gonzalez, R. and B. Ludwikowski, *Handbook of Urological Diseases in Children*. 2010. 1-497.
65. Katteppura, S., A. Shubha, and K. Das, *Distal ureteral atresia – an embryological dilemma*. Journal of Clinical Urology, 2022. **16**: p. 205141582110481.
66. Williams, H., *Renal revision: from lobulation to duplication--what is normal?* Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2007. **92**(5): p. ep152-8.
67. Decter, R.M., *Renal duplication and fusion anomalies*. Pediatr Clin North Am, 1997. **44**(5): p. 1323-41.
68. Lacson, A., et al., *Renal system*, in *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, E. Gilbert-Barness, Editor. 2007, Mosby, Elsevier: Philadelphia.
69. Plaire, J.C., et al., *Management of ectopic ureters: experience with the upper tract approach*. J Urol, 1997. **158**(3 Pt 2): p. 1245-7.
70. Chowdhary, S.K., et al., *Single-system ectopic ureter: a 15-year review*. Pediatr Surg Int, 2001. **17**(8): p. 638-41.
71. Dudek-Warchoń, T., et al., *Ectopic ureter, renal dysplasia, and recurrent epididymitis in an infant: case report and review of the literature*. Clin Case Rep, 2014. **2**(1): p. 7-9.
72. Mathews, R., et al., *Single system ureteral ectopia in boys associated with bladder outlet obstruction*. J Urol, 1999. **161**(4): p. 1297-300.
73. Balawender, K., et al., *Ectopic ureter: A concise narrative review with anatomical and clinical commentaries*. Translational Research in Anatomy, 2022. **29**: p. 100220.
74. McLoughlin, M.A. and D.J. Chew, *Diagnosis and surgical management of ectopic ureters*. Clin Tech Small Anim Pract, 2000. **15**(1): p. 17-24.
75. Sözübir, S., et al., *Familial ureteroceles: an evidence for genetic background?* Turk J Pediatr, 2005. **47**(3): p. 255-60.
76. Shokeir, A.A. and R.J. Nijman, *Ureterocele: an ongoing challenge in infancy and childhood*. BJU Int, 2002. **90**(8): p. 777-83.
77. Coplen, D.E. and J.W. Duckett, *The modern approach to ureteroceles*. J Urol, 1995. **153**(1): p. 166-71.
78. Baskin, L.S. *Ureterocele*. 2024 [cited 2024; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ureterocele>].
79. Jayanthi, V.R. and S.A. Koff, *Long-term outcome of transurethral puncture of ectopic ureteroceles: initial success and late problems*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1077-80.
80. Cussen, L.J., *Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood*. Invest Urol, 1967. **5**(2): p. 164-78.
81. Stoll, C., et al., *Risk factors in internal urinary system malformations*. Pediatr Nephrol, 1990. **4**(4): p. 319-23.
82. Nicotina, P.A., et al., *Segmental up-regulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study*. Br J Urol, 1997. **80**(6): p. 946-9.
83. Buder, K., et al., *Non-surgical management in children with non-refluxing primary megaureter: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Nephrol, 2023. **38**(11): p. 3549-3558.

84. Hamid, R., et al., *Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center*. Urol Ann, 2022. **14**(3): p. 252-258.
85. McLellan, D.L., et al., *Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 2177-80; discussion 2180.
86. Calisti, A., et al., *The fate of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter: do we have reliable predictors for spontaneous resolution?* Urology, 2008. **72**(2): p. 309-12.
87. Shukla, A.R., et al., *Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1353-6.
88. Gimpel, C., et al., *Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(9): p. 1679-86.
89. Keating, M.A., et al., *Changing concepts in management of primary obstructive megaureter*. J Urol, 1989. **142**(2 Pt 2): p. 636-40; discussion 667-8.
90. Baskin, L.S., et al., *Primary dilated megaureter: long-term followup*. J Urol, 1994. **152**(2 Pt 2): p. 618-21.
91. Hiraoka, M., et al., *Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography*. Kidney Int, 1999. **55**(4): p. 1486-90.
92. Chand, D.H., et al., *Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 2): p. 1548-50.
93. Estrada, C.R., Jr., et al., *Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1535-41.
94. Pepper, R.J. and R.S. Trompeter, *The causes and consequences of paediatric kidney disease on adult nephrology care*. Pediatric Nephrology, 2022. **37**(6): p. 1245-1261.
95. Skoog, S.J., et al., *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis*. J Urol, 2010. **184**(3): p. 1145-51.
96. Kaefer, M., et al., *Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births*. Pediatrics, 2000. **105**(4 Pt 1): p. 800-4.
97. Puri, P., et al., *Primary vesicoureteral reflux*. Nature Reviews Disease Primers, 2024. **10**(1): p. 75.
98. Frimberger, D. and M.G. Mercado-Deane, *Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography*. Pediatrics, 2016. **138**(5).
99. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
100. *Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee*. Pediatrics, 1981. **67**(3): p. 392-400.
101. Blumenthal, I., *Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children*. Postgrad Med J, 2006. **82**(963): p. 31-5.
102. Mattoo, T.K., *Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy*. Adv Chronic Kidney Dis, 2011. **18**(5): p. 348-54.
103. Halaseh, S.A. and S.W. Leslie, *Bladder Diverticulum*, in StatPearls. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

104. Garat, J.M., et al., *Primary congenital bladder diverticula in children*. Urology, 2007. **70**(5): p. 984-8.
105. Abou Zahr, R., et al., *Congenital Bladder Diverticulum in Adults: A Case Report and Review of the Literature*. Case Rep Urol, 2018. **2018**: p. 9748926.
106. Clayman, R.V., et al., *Transurethral treatment of bladder diverticula. Alternative to open diverticulectomy*. Urology, 1984. **23**(6): p. 573-7.
107. Chevalier, R.L. and C.A. Peters, *Obstructive Uropathy*, in *Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition*, E. Avner, et al., Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1337-1377.
108. Piaseczna Piotrowska, A., et al., *Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome*. BJU Int, 2004. **94**(1): p. 143-6.
109. Ambartsumyan, L., *Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome Overview*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
110. Klein, J., M.D. Stoddard, and B. Chughtai, *Chapter 1 - Introduction to benign prostatic hyperplasia*, in *Molecular Mechanisms of Nutritional Interventions and Supplements for the Management of Sexual Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia*, B. Chughtai, Editor. 2021, Academic Press. p. 1-17.
111. Al-Bassam, A., et al., *Congenital H-type anourethral fistula with severe urethral hypoplasia: case report and review of the literature*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(10): p. 1550-3.
112. Bingham, G., S.W. Leslie, and R.M. Rentea, *Posterior Urethral Valves*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
113. Nasir, A.A., et al., *Posterior urethral valve*. World J Pediatr, 2011. **7**(3): p. 205-16.
114. Krishnan, A., et al., *The anatomy and embryology of posterior urethral valves*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1214-20.
115. Routh, J.C., et al., *Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome*. Urology, 2010. **76**(1): p. 44-8.
116. Nguyen, H.T., et al., *The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis*. J Pediatr Urol, 2010. **6**(3): p. 212-31.
117. Lee, R.S., et al., *Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 586-93.
118. Broadley, P., et al., *The 4 year outcome following the demonstration of bilateral renal pelvic dilatation on pre-natal renal ultrasound*. Br J Radiol, 1999. **72**(855): p. 265-70.
119. Passerotti, C.C., et al., *The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis*. J Pediatr Urol, 2011. **7**(2): p. 128-36.
120. Sidhu, G., J. Beyene, and N.D. Rosenblum, *Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(2): p. 218-24.
121. Sairam, S., et al., *Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(3): p. 191-6.
122. de Kort, E.H., S. Bambang Oetomo, and S.H. Zegers, *The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal follow-up*. Acta Paediatr, 2008. **97**(6): p. 708-13.

123. Ouzounian, J.G., et al., *Prognostic significance of antenatally detected fetal pyelectasis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. **7**(6): p. 424-8.
124. Siomou, E., et al., *Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates*. *Pediatrics*, 2009. **124**(3): p. 881-7.
125. Gökaslan, F., *Antenatal Hidronefroz Tanılı Bebeklerin İzlemi*, in *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2010, Ankara Üniversitesi: Ankara.
126. Fernbach, S.K., M. Maizels, and J.J. Conway, *Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology*. *Pediatr Radiol*, 1993. **23**(6): p. 478-80.
127. Has, R. and T. Sarac Sivrikoz, *Prenatal Diagnosis and Findings in Ureteropelvic Junction Type Hydronephrosis*. *Front Pediatr*, 2020. **8**: p. 492.
128. Emre, S., et al., *Antenatal Hidronefroz Tanılı Bebeklerde İzlem Kılavuzu*. Çocuk Nefroloji Derneği.
129. Sakhaee, K., et al., *The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation*. *J Urol*, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 310-2.
130. Shavit, L., et al., *Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. **30**(4): p. 607-13.
131. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, *Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones*. *Jama*, 2005. **293**(4): p. 455-62.
132. Maalouf, N.M., et al., *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis*. *Kidney Int*, 2004. **65**(4): p. 1422-5.
133. VanDervoort, K., et al., *Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome*. *J Urol*, 2007. **177**(6): p. 2300-5.
134. Capolongo, G., et al., *Fasting versus 24-h urine pH in the evaluation of nephrolithiasis*. *Urol Res*, 2011. **39**(5): p. 367-72.
135. Milliner, D.S. and M.E. Murphy, *Urolithiasis in pediatric patients*. *Mayo Clin Proc*, 1993. **68**(3): p. 241-8.
136. Tang, J. and M.B. Chonchol, *Vitamin D and kidney stone disease*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013. **22**(4): p. 383-9.
137. Tasian, G.E., et al., *Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(3): p. 488-96.
138. Matlaga, B.R., et al., *Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease*. *Urol Res*, 2010. **38**(6): p. 453-7.
139. Scales, C.D., Jr., et al., *Changing gender prevalence of stone disease*. *J Urol*, 2007. **177**(3): p. 979-82.
140. Tekin, A., et al., *A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor*. *J Urol*, 2000. **164**(1): p. 162-5.
141. Ece, A., A. Ali, and S. Yel, *Pediatric ürolitiazis: 342 hastaya ait verilerin değerlendirilmesi*. 2009.
142. Huang, W.Y., et al., *Pediatric urolithiasis in Taiwan: a nationwide study, 1997-2006*. *Urology*, 2012. **79**(6): p. 1355-9.
143. Finlayson, B. and A. Smith, *Stability of first dissociable proton of uric acid*. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 1974. **19**(1): p. 94-97.
144. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3 ed. 2016: CRC Press.
145. Başeskiöglü, B., *Üriner Sistem Taş Hastalığı*. Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı. 2013: Ürolojik Cerrahi Derneği.
146. Özkeçeli, R. and N. Satar, *Üriner sistem taş hastalığı*, in *Temel Üroloji*. 2007, İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi. p. 621-647.

147. Cochat, P., et al., *Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(3): p. 415-24.
148. Baştuğ, F., et al., *Klinik Pratik Yaklaşımlar*. Çocuk Nefroloji El Kitabı, ed. R. Düşünsel and F. Baştuğ. 2018.
149. Cameron, M.A., K. Sakhaee, and O.W. Moe, *Nephrolithiasis in children*. *Pediatr Nephrol*, 2005. **20**(11): p. 1587-92.
150. Sonmez, F., et al., *Urinary calcium excretion in healthy Turkish children*. *Int Urol Nephrol*, 2007. **39**(3): p. 917-22.
151. *The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium*. *Cell*, 1994. **77**(6): p. 881-94.
152. Ammenti, A., et al., *Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(12): p. 1901-3.
153. Goodman, H.O., et al., *Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease*. *World J Urol*, 1997. **15**(3): p. 186-94.
154. Escribano, J., et al., *Childhood idiopathic hypercalciuria--clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis*. *Scand J Urol Nephrol*, 2004. **38**(5): p. 422-6.
155. Vezzoli, G., L. Soldati, and G. Gambaro, *Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective*. *J Urol*, 2008. **179**(5): p. 1676-82.
156. Alon, U.S. and T. Srivastava, *Urolithiasis*, in *Clinical Pediatric Nephrology Informa Healthcare*. 2007. p. 539-551.
157. Milliner, D.S., *Urolithiasis*, in *Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition*, E. Avner, et al., Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1405-1430.
158. Biyikli, N.K., H. Alpay, and T. Guran, *Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age*. *Pediatr Nephrol*, 2005. **20**(10): p. 1435-8.
159. Penido, M.G., T. Srivastava, and U.S. Alon, *Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's Hospital*. *J Urol*, 2013. **189**(4): p. 1493-7.
160. Bevill, M., et al., *The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children*. *Urology*, 2017. **101**: p. 15-20.
161. Kovacevic, L., et al., *From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis?* *J Urol*, 2012. **188**(4 Suppl): p. 1623-7.
162. Copelovitch, L., *Urolithiasis in children: medical approach*. *Pediatr Clin North Am*, 2012. **59**(4): p. 881-96.
163. Curhan, G.C. and E.N. Taylor, *24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones*. *Kidney Int*, 2008. **73**(4): p. 489-96.
164. Nicar, M.J., et al., *Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis*. *Urology*, 1983. **21**(1): p. 8-14.
165. Pak, C.Y., et al., *Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities*. *Am J Med*, 2003. **115**(1): p. 26-32.
166. Harvey, E. and W.A. Farhat, *Renal Calculi*, in *Pediatric Kidney Disease*, D.F. Geary and F. Schaefer, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1135-1191.
167. Hess, B., 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**(6): p. 642-9.
168. Kok, D.J., et al., *The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium*

- oxalate monohydrate in urines of healthy men.* J Clin Endocrinol Metab, 1990. **71**(4): p. 861-7.
169. Holliday, M.A., T.M. Barratt, and E.D. Avner, in *Pediatric Nephrology*. 1994, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 1493.
170. Monico, C.G., et al., *Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II.* Kidney Int, 2002. **62**(2): p. 392-400.
171. Begun, F.P., et al., *Patient evaluation. Laboratory and imaging studies.* Urol Clin North Am, 1997. **24**(1): p. 97-116.
172. Duncan, S.H., et al., *Oxalobacter formigenes and its potential role in human health.* Appl Environ Microbiol, 2002. **68**(8): p. 3841-7.
173. Garrelfs, S.F., et al., *Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1.* N Engl J Med, 2021. **384**(13): p. 1216-1226.
174. La Manna, A., et al., *Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history.* Pediatrics, 2001. **107**(1): p. 86-90.
175. Milliner, D.S., *Urolithiasis*, in *Pediatric Nephrology*, E.D. Avner, W.E. Harmon, and P. Niaudet, Editors. 2004, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1091-1112.
176. Çetin, N., N. Sav, and B. Yildiz, *ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI: TANI VE TEDAVİ / URINARY SYSTEM STONE DISEASE IN CHILDREN: DIAGNOSIS AND TREATMENT.* Osmangazi Tıp Dergisi, 2015. **37**(1): p. 1-13.
177. Sumorok, N. and D.S. Goldfarb, *Update on cystinuria.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013. **22**(4): p. 427-31.
178. Servais, A., et al., *Cystinuria: clinical practice recommendation.* Kidney Int, 2021. **99**(1): p. 48-58.
179. Daga, A., et al., *Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis.* Kidney Int, 2018. **93**(1): p. 204-213.
180. Gok, F., K. Ichida, and R. Topaloglu, *Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria.* Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(11): p. 2278-83.
181. Melek, E., et al., *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 2016. **10**(1): p. 40-45.
182. Thomas, S.E. and F.B. Stapleton, *Urolithiasis in Children*, in *Pediatric Urology Practice*, E.T. Gonzales and S.B. Bauer, Editors. 1999, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. p. 607-619.
183. Barratt, T.M. and P.G. Duff, *Nephrocalcinosis and urolithiasis*, in *Pediatric Nephrology*, T.M. Barrat, E.D. Avner, and W.E. Harmon, Editors. 1999, Lippincott Williams and Wilkins: Pennsylvania. p. 933- 945.
184. Stapleton, F.B., *Metabolic Stone Evaluation*, in *Smith's Textbook of Endourology*, A.D. Smith, et al., Editors. 1996, Quality Medical Publishing Inc: St. Louis. p. 1441-1452.
185. Smith, L.H. and J.W. Segura, *Urolithiasis*, in *Clinical Pediatric Urology*, P. Kelalis, L. King, and B. Belman, Editors. 1992, WB Saunders Company: Philadelphia, Pennsylvania. p. 1327-1352.
186. Pietrow, P.K., et al., *Clinical outcome of pediatric stone disease.* J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 670-3.
187. Mandeville, J.A., E. Gnessin, and J.E. Lingeman, *Imaging evaluation in the patient with renal stone disease.* Semin Nephrol, 2011. **31**(3): p. 254-8.
188. Ganesan, V., et al., *Accuracy of ultrasonography for renal stone detection and size determination: is it good enough for management decisions?* BJU Int, 2017. **119**(3): p. 464-469.

189. Ulsan, S., Z. Koc, and N. Tokmak, *Accuracy of sonography for detecting renal stone: comparison with CT*. J Clin Ultrasound, 2007. **35**(5): p. 256-61.
190. King, W., 3rd, C. Kimme-Smith, and J. Winter, *Renal stone shadowing: an investigation of contributing factors*. Radiology, 1985. **154**(1): p. 191-6.
191. Anderson, K.R. and R.C. Smith, *CT for the evaluation of flank pain*. J Endourol, 2001. **15**(1): p. 25-9.
192. Smith, J. and F.B. Stapleton. *Kidney stones in children: Prevention of recurrent stones*. 2024; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-children-prevention-of-recurrent-stones>.
193. Leslie, S.W., H. Sajjad, and K. Bashir, *24-Hour Urine Testing for Nephrolithiasis: Interpretation and Treatment Guidelines*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
194. Remer, T., A. Neubert, and C. Maser-Gluth, *Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(3): p. 561-9.
195. Bartosh, S.M., *Medical management of pediatric stone disease*. Urol Clin North Am, 2004. **31**(3): p. 575-87, x-xi.
196. Lande, M.B., et al., *Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(4): p. 491-4.
197. Ng, D.M., et al., *Medical evaluation and pharmacotherapeutical strategies in management of urolithiasis*. Ther Adv Urol, 2021. **13**: p. 1756287221993300.
198. Choi, J.N., J.S. Lee, and J.I. Shin, *Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria*. Acta Paediatr, 2011. **100**(8): p. e71-4.
199. Penido, M.G. and S. Tavares Mde, *Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies*. World J Nephrol, 2015. **4**(4): p. 444-54.
200. Nicoletta, J.A. and M.B. Lande, *Medical evaluation and treatment of urolithiasis*. Pediatr Clin North Am, 2006. **53**(3): p. 479-91, vii.
201. Monico, C.G., et al., *Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele*. Kidney International, 2005. **67**(5): p. 1704-1709.
202. Hoppe, B., B.B. Beck, and D.S. Milliner, *The primary hyperoxalurias*. Kidney Int, 2009. **75**(12): p. 1264-1271.
203. Tursun, S., C. Çelik, and B. Çelikel Acar, *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 2017. **8**(4): p. 198-204.
204. Shekarriz, B. and M.L. Stoller, *Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies*. J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1307-14.
205. Issler, N., et al., *Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 136.
206. Kirejczyk, J.K., et al., *An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(1): p. 130-5.
207. Dursun, I., et al., *Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre*. Int Urol Nephrol, 2008. **40**(1): p. 3-9.
208. Alon, U.S., *Medical treatment of pediatric urolithiasis*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(11): p. 2129-35.
209. Joly, D., et al., *Treatment of cystinuria*. Pediatr Nephrol, 1999. **13**(9): p. 945-50.
210. Knoll, T., et al., *Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(1): p. 19-24.

211. Mattoo, A. and D.S. Goldfarb, *Cystinuria*. *Semin Nephrol*, 2008. **28**(2): p. 181-91.
212. Claes, D.J. and E. Jackson, *Cystinuria: mechanisms and management*. *Pediatr Nephrol*, 2012. **27**(11): p. 2031-2038.
213. Sas, D.J., et al., *Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department*. *J Pediatr*, 2010. **157**(1): p. 132-7.
214. Alhasan, K.A., et al., *Comparison of Renal Stones and Nephrocalcinosis in Children: Findings From Two Tertiary Centers in Saudi Arabia*. *Front Pediatr*, 2021. **9**: p. 736308.
215. Rauturier, C., et al., *Composition of urinary stones in children: clinical and metabolic determinants in a French tertiary care center*. *Eur J Pediatr*, 2021. **180**(12): p. 3555-3563.
216. Ward, J.B., et al., *Pediatric Urinary Stone Disease in the United States: The Urologic Diseases in America Project*. *Urology*, 2019. **129**: p. 180-187.
217. Dwyer, M.E., et al., *Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study*. *J Urol*, 2012. **188**(1): p. 247-52.
218. Li, Y., et al., *Stone formation in patients less than 20 years of age is associated with higher rates of stone recurrence: Results from the Registry for Stones of the Kidney and Ureter (ReSKU)*. *J Pediatr Urol*, 2020. **16**(3): p. 373.e1-373.e6.
219. Bush, N.C., et al., *Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007*. *J Urol*, 2010. **183**(3): p. 1151-6.
220. Coward, R.J., et al., *Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK*. *Arch Dis Child*, 2003. **88**(11): p. 962-5.
221. Janzen, N., L. Moreno, and M. Bekheirnia, *A Handbook of Pediatric Kidney Stones*. Texas Childrens Hospital, 2016. **49**.
222. Gurocak, S., et al., *The impact of pelvicaliceal features on problematic lower pole stone clearance in different age groups*. *Int Urol Nephrol*, 2008. **40**(1): p. 31-7.
223. Oner, N., et al., *Urolithiasis in children; The importance of stone localization in treatment and follow-up*. *Urolithiasis*, 2024. **52**(1): p. 17.
224. Garcia Nieto, V., et al., *[Unilateral renal agenesis. New arguments about the genetic relationship between kidney malformations and urolithiasis]*. *An Pediatr (Barc)*, 2016. **85**(5): p. 240-246.
225. Bastug, F., et al., *Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors*. *World J Urol*, 2013. **31**(5): p. 1117-22.
226. Guven, A.G., et al., *Urolithiasis in the first year of life*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(1): p. 129-34.
227. Alpay, H., et al., *Urinary stone disease in the first year of life: is it dangerous?* *Pediatr Surg Int*, 2013. **29**(3): p. 311-6.
228. Hoppe, B. and M.J. Kemper, *Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(3): p. 403-13.
229. Serdaroğlu, E., et al., *Incidence and causes of urolithiasis in children between 0-2 years*. *Minerva Urol Nefrol*, 2017. **69**(2): p. 181-188.
230. Cetin, N., A. Gencler, and A. Kavaz Tufan, *Risk factors for development of urinary tract infection in children with nephrolithiasis*. *J Paediatr Child Health*, 2020. **56**(1): p. 76-80.
231. Edvardsson, V., *Urolithiasis in Children*. *Pediatric Nephrology*, ed. E.D. Avner, et al. 2014 Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
232. Bastug, F. and R. Dusunsel, *Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management*. *Nat Rev Urol*, 2012. **9**(3): p. 138-46.

233. Taylor, E.N. and G.C. Curhan, *Body size and 24-hour urine composition*. Am J Kidney Dis, 2006. **48**(6): p. 905-15.
234. Dholakia, K., N. Selvaraj, and N. Ragavan, *Prevalence of Vitamin D Inadequacy in Urolithiasis Patients*. Cureus, 2021. **13**(6): p. e15379.
235. Messa, P., et al., *Vitamin D and Calcium Supplementation and Urolithiasis: A Controversial and Multifaceted Relationship*. Nutrients, 2023. **15**(7).
236. Erbagci, A., et al., *Pediatric urolithiasis--evaluation of risk factors in 95 children*. Scand J Urol Nephrol, 2003. **37**(2): p. 129-33.

