

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REKÜRREN İDİYOPATİK KALSİYUM OKSALAT TAŞ
HASTALARINDA DİYET İLE 24 SAATLİK İDRAR
PARAMETRELERİNDE Kİ DÜZELMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KIRAÇ**

**Tez danışmanı
Doç Dr. Bora KÜPELİ
ANKARA 2006**

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında en büyük pay sahibi ve çalışmanın ana fikrinin ortaya çıkmasında yardımcı olan tez danışmanım Doç Dr. Bora KÜPELİ' ye, değerli hocam Prof. Dr. İbrahim BOZKIRLI' ya ve diğer tüm hocalarıma, hasta takibi ve değerlendirilmesinde bana yardımcı olan iş arkadaşım Dr. Lokman İRKİLATA'ya ve üroloji kliniğinde çalışan bütün ARAŞTIRMA GÖREVLİLERİ'ne, tezin istatistik analizlerinin yapılmasında yardımını esirgemeyen Dr. Nur AKSAKAL'a, hasta idrarlarının analizleri ve değerlendirilmesinde emeği geçen Dr. Özlem GÜLBAHAR'a ve tüm biyokimya teknik elemanlarına, dostum Mehmet ALTUĞ'a, manevi desteğini bana hiçbir zaman esirgemeyen AİLEM'e, ve EŞİM'e TEŞEKKÜR ederim.

Dr. Mustafa KIRAÇ

Ankara, 2006

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	4
2. GİRİŞ.....	6
3. GENEL BİLGİLER.....	7
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
5. BULGULAR.....	22
6. TARTIŞMA.....	29
7. SONUÇ.....	37
8. ÖZET.....	38
9. SUMMARY.....	39
10. KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR VE SİMGELER

PTH: Paratiroid hormon

RTA: Renal Tübüler Asidoz

DÜSG: Direk Üriner Sistem Grafisi

TİT: Tam İdrar Tetkiki

BUN: Kan Üre Azotu

Na: Sodyum

NaCl: Sodyum klorür

lt: Litre

ort: Ortalama

Std. Dev: Standart deviasyon

DM: Diabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı, dünyanın birçok bölgesinde geniş hasta popülasyonunu etkileyebilen, prevalansı yaklaşık olarak % 5–12 arasında değişen ve endüstrileşmiş toplumların giderek artmakta olan ciddi bir sağlık problemidir.^{1, 31, 33} Taş hastalığının neden olduğu morbidite ve mortalite ürolitiyazisin tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.² İlave olarak semptomatik taş hastalarının yaklaşık % 50'sinden fazlasının cerrahi tedavi gerektirdiği göz önüne alınırsa ürolitiyazisin önemi daha iyi kavranabilir.^{3, 4} Dolayısıyla taş hastalığının önlenmesi ya da önleyici prosedürler geliştirilmesi, mevcut hastalığın tedavisi kadar önemli görünmektedir.

Ürolitiyazisin medikal tedavisinde amaç hastalığın rekürrensini önlenmesi ve mevcut olan taş yükünün azaltılmasıdır.⁵ Medikal tedavinin temel prensibini; idrarda yüksek oranda bulunan aktivatörlerin azaltılması, düşük oranda bulunan inhibitörlerin artırılması, idrar volümünün uygun seviyelere çekilmesi ile risk faktörü olabilecek parametrelerin diyet ile düzenlenmesi oluşturmaktadır.

Üriner sistem taş hastalığı nükseden bir hastalık olup ilk ataktan sonra 3 yıl içerisinde yaklaşık % 50 rekürrens oranına sahiptir.^{6, 34} Rekürren grup içerisinde daha sık görülen taş tipi kalsiyum oksalat taşlarıdır.⁷ Dolayısıyla medikal tedavide hedef alınacak grup bu kalsiyum oksalat taş hastaları olmalıdır.

Ürolitiyazis multifaktöriyel etyolojiye sahip bir hastalıktır. Multifaktöriyel ve karmaşık sebepleri içeren etyopatogenezi aydınlatmadan önce hastalık için risk oluşturan faktörlerin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Ürolitiyazis için risk faktörleri çevresel, metabolik, genetik ve diyet ile ilgili nedenleri içerir. Bu nedenlerin açığa çıkarılması ve düzeltilebilir olanlara müdahale edilerek düzeltilmesi rekürrensleri önleyebilir.

Ortaya çıkarılan risk faktörleri ile taş hastasının hangi riski grubuna girdiği belirlenip medikal önlemlerin buna göre seçilmesi daha uygun ve kabul gören bir görüştür.

Yüksek riskli taş hastaları ileri metabolik değerlendirme gerektirir ve bu hastalarda 24 saatlik idrardaki risk oluşturan parametrelerin diyet ile düzenlenmesi kesinlikle önerilir. Bu hasta grubunda 24 saatlik idrar analizlerinde ortaya çıkarılan risk faktörlerinin düzeltilmesi taş kompozisyonuna neden olabilecek aktivatör (oksalat, kalsiyum, ürat, sodyum)’lerin azaltılması ve taş olumunu önleyebilecek inhibitör (magnezyum, sitrat) maddelerin artırılması ile olmaktadır.

Dolayısıyla kalsiyum oksalat taş hastaları ve bu hastalardaki rekürrensler ciddi sağlık problemi oluşturmakta ve cerrahi tedavi bu rekürrenslere önlemede yetersiz kalmaktadır. Yüksek risk taşıyan hastalar için rekürrenslere önlenmesinde morbidite ve mortalite riskine sahip cerrahi tedavilerin yanında diyet düzenlemesi vazgeçilmez bir medikal tedavi şekli olarak önemini korumaktadır

Bu çalışmanın amacı medikal tedavinin bir bölümü olan diyet düzenlemelerinin, kalsiyum oksalat taş hastalarında ciddi bir problem oluşturan rekürrenslere önlemek amacıyla, 24 saatlik idrar parametrelerine hastaya uygulanan diyetin etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Ürolitiazis toplumun yaklaşık olarak % 5–12 sini etkileyen endüstrileşmiş toplumlarda daha sık karşılaşılan bir hastalıktır.^{1, 31, 32} Yetişkin beyaz erkeklerde görülme olasılığı siyahlara göre 3–4 kat daha fazladır. En çok 30–60 yaş arasındaki popülasyonu etkilemektedir. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla taş hastalığı insidansı mevcuttur. Taş hastalığı içerisinde en yaygın görülen taş tipi kalsiyum içeren (kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat) taşlardır.⁷

Coğrafik olarak bakıldığında taş hastalığı dehidratasyon, üriner osmolalitenin azalması ve artmış üriner konsantrasyon nedeniyle, sıcak iklim altında olan bölgelerde daha çok görülmektedir.^{10, 62}

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Taş hastalığının etyolojisi tek bir nedene bağlı olmayıp multifaktöriyel sebepleri içerir. İdrardaki çeşitli bileşenlerin kompleks etkileşimi ile etyolojik risk faktörleri ortaya çıkmaktadır. Bu anormal risk faktörleri diyetssel ya da fizyolojik-metabolik anormallikleri içermektedir. Ürolitiazis nüks eden bir hastalık olup hala patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir; ancak bazı teoriler mevcuttur.^{8, 12, 65, 66} Bunlar:

a-Süpersaturasyon-kristalizasyon teorisi

b-İdrar inhibitör eksikliği teorisi

c-Matrix- nükleasyon teorisi

d-Epistaksi teorisi

e-Kombine teoriler

Bu teorilerin ışığında mevcut olan diğer etiolojik risk faktörleri bir ya da birden fazla mekanizmayı bozarak taş oluşumuna neden olmaktadır. Sıvı alımında eksiklik

(dehidratasyon), hiperkalsiüri, hiperoxalüri, hipernatriüri, hiperürikozüri, hipositratüri, hipomagnezüri ve düşük idrar pH'sı taş oluşumuna etki eden majör metabolik anormalliklerdir.

Üriner sistemde karşılaştığımız taşlar sıklıkla kalsiyum içeren taşlardır. Daha nadir olarak kalsiyum dışı taşlar görülmektedir. Aşağıdaki tabloda taş tipleri verilmiştir.

Tablo:1 Taş Tipleri ve Görülme Sıklığı

Taş tipi	Sıklık (%)
Kalsiyum taşları	73
Strüvit	15
Ürik asit	8
Sistin	3

ÜRİNER SİSTEMDE TAŞ OLUŞUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Bahsedildiği gibi taş hastalığı oluşumu tek bir etyolojiye bağlı olmayıp multifaktöriyel sebepleri içerir. Dolayısıyla böylesine karmaşık sebepleri içeren bir patogenezi aydınlatmadan önce hastalık için risk oluşturan durumların belirlenmesi daha önemli olmaktadır. Ürolitiyazis için risk faktörlerini şöyle sıralayabiliriz;

1-Çevresel risk faktörleri

- Güneş ışığına maruz kalma.
- Sıcak iklimlerde yaşama.

2-Diyet ile ilgili risk faktörleri

- Kronik dehidratasyon

- Aşırı miktarda oksalat alımı.
- Hayvansal proteinden zengin beslenme.
- Obezite

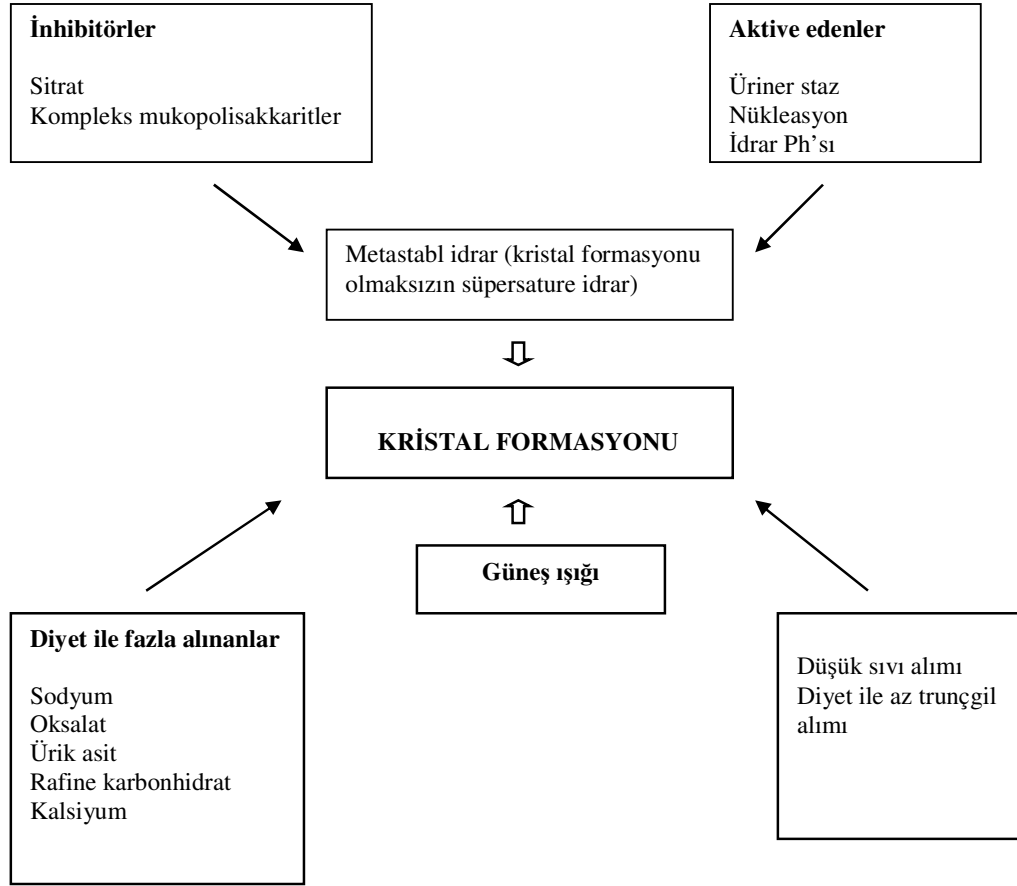
3-Metabolik risk faktörleri

- Hiperkalsüri
- Primer hiperparatiroidizm.
- Hiperoksalüri
- Hiperürikozüri
- Hipostratüri
- İdrar pH'sının değişimi

4-Diğer risk faktörleri

- Genetik durumlar (sistinüri)
- Üriner staz
- Aile öyküsü
- Kronik üriner enfeksiyon
- Aşırı antibiyotik kullanımı.

Genel olarak bakıldığında aşağıdaki şekil ürolitiazisin etyopatogenezini özetlemektedir.



Şekil-1: Ürolitiazisin Etyopogenezi

TAŞ HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1-Öykü

Taş hastasının değerlendirilmesinde ve risk profilinin çıkarılmasında ilk adım ayrıntılı bir öykü almaktır. Kişiyeye ait yada ailesel faktörlerin dikkatli bir sorgulama ile ortaya çıkarılması izlenecek en iyi yolu belirleme de önemlidir. Ailede birinci dereceden akrabalarda taş öyküsü, daha önceki tanıdaki taş tipi, önceki cerrahi tedavi ve başarısı sorgulamaya başlarken akılda tutulması gereken temel maddelerdir.

a-Diyet öyküsü

Diyet alışkanlığı ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır. Düşük sıvı alımının varlığı, aşırı proteinli gıdalar ile beslenme varsa ortaya çıkarılmalıdır. Aşırı hayvansal proteinli gıda ile beslenme hiperürikozüri, hipositratri, düşük idrar pH'sı ile ilişkilidir. Aşırı süt, vitamin-D ve kalsiyum alımı diyet ile oluyorsa bu durum ortaya çıkarılmalıdır. Bu durum taş hastalarında diyetdeki kalsiyumun etkisi tartışmalı olmasına rağmen hiperkalsiüri ile ilişkili olabilmektedir.¹⁷

b-Medikal öykü

Sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) strüvit taşları ile ilişkilidir. Kronik daire, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı, renal tübüler asidoz (RTA), sarkoidosis, gut hastalığı, malinitelerin varlığı ve genetik sendromlar sorulmalıdır.¹⁸

Geçirilmiş üreter cerrahilere ilave olarak ekstra ürolojik cerrahiler örneğin intestinal by-pass, tiroid ve paratiroid cerrahisi ve medikal öyküde sorgulanmalıdır.

c-Genetik öykü

Genetik zemini olan hastalıklar örneğin sistinüri, primer hiperoksalüri, ksantinüri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır çünkü bu hastalıkların seyrinde çoğunlukla üreter sisteminde taş oluşumu gözlenmektedir.

d-İlaçlar

İlaçlar direk ya da indirekt yolla taş hastalığına zemin hazırlayabilirler. Steroidler intestinal kalsiyum emilimini artırır, kemiklerden kana kalsiyum salınmasını teşvik eder ve hiperkalsemi ile hiperkalsiüriye neden olurlar.¹⁹ Tiazid diüretikleri hipostratriye neden olabilir. Triamterine, efedrin ve guanifenasine direk olarak kendileri ya da metabolitleri idrarda çökerek taş oluşumuna sebep olabilmektedir.²⁰ Loop diüretiklerinin renal

kalsiyum reabsorbsiyonunu azalttığı ve hiperkalsiüri yaptığı bilinmektedir. Kolçisin, probenezid ve birçok kemoterapotik ajan hiperürikozüriye sebep olurlar.²¹

2-Laboratuar testleri

Kliniğe başvuran her taş hastasına idrar analizi, idrar kültürü, DÜSG yapılmalı ve idrar pH'sı bakılmalıdır. Mevcut taş numunesi varlığında taş analizi yapmak zorunludur. Taş analizi ile belirlenen taş tipi etyolojik faktörü çoğunlukla yansıtır.

Kan örneklerinde serum kreatinin seviyesi, potasyum, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve rekürrens gösteren hastalara PTH bakılmalıdır. Zira PTH yüksekliği primer hiperparatiroidizm ile ilişkili olabilir.

24 saatlik idrar analizi

Taş hastalarının metabolik değerlendirmesinde 24 saatlik idrar analizi köşe taşıdır. Bu analiz ile amaçlanan metabolik, çevresel ve fizikokimyasal anormalliklerin ortaya çıkarılmasıdır. Bu analiz akut taş hastalığından yaklaşık olarak 4–6 hafta sonraya yani kişinin normal aktivitesine ve normal diyet alışkanlığına gelinceye kadar ertelenmeli ve akut dönemde yapılmamalıdır.²² 24 saatlik idrar analizi ile ortaya çıkarılan metabolik risk faktörleri hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipostratüri, hiperürikozüri, ve düşük idrar pH'sıdır. Çevresel risk faktörleri olarak ta değerlendirilen diğer metabolik risk faktörleri ise, düşük idrar volümü, artmış üriner sodyum oranı, hipomagnezüri ve yüksek üriner sülfattır.²³ Fizikokimyasal risk faktörleri ise kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ürik asit ve monosodyum urat kristallerinin üriner saturasyonunun artması olarak tanımlanabilir.

RİSK PROFİLİNİN BELİRLENMESİ

Taş hastasında medikal tedavinin belirlenebilmesi ve hasta için yönlendirici olabilmesi için, ürolitiyazise risk oluşturan parametrelerin ortaya çıkarılması ve hastanın

hangi risk grubuna girdiği belirlenmesi gerekmektedir. Hastalar kabaca düşük riskli ve yüksek riskli taş hastaları olarak ikiye ayrılırlar da literatürde başka gruplandırmalar da mevcuttur. ²⁴ Basit yada komplike üriner sistem taş hastaları, ilk atakta düşük risk/yüksek risk ve yüksek riskli rekürren taş hastaları olarak ta sınıflamak mümkündür.

Genel olarak bakıldığında bilateral taşları olan, rekürrens gösteren, soliter böbreği olan, medikal risk faktörleri (primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, distal RTA, Gut, kemik ya da bağırsak hastalığı) olanlar ve çocuk hastalar yüksek riskli taş hastalarıdır ve ileri medikal değerlendirme gerektirirler.

1-Düşük risk grubu taş hastaları

İlk kez taşı saptanan ve düşük risk grubu içinde değerlendirilen yani kesin belirlenmiş risk faktörü taşımayan hastaların takiplerde oluşacak taş nüksü oranı ve metabolik anormallik olma oranı hakkındaki görüşler tartışmalıdır. ¹³ Ancak pek çok ürolog düşük risk grubu ve ilk atağı olan taş hastalarında genellikle ileri medikal ve metabolik değerlendirme yapmazlar. Bu hastalarda genel olarak takip eden 5 yıl içerisinde taş nüks oranı % 10–12’dir. ²⁶

2-Yüksek riskli taş hastaları

İlk atakta yüksek risk oluşturan hastalar ürolitiazis ile ilişkili medikal hastalığı olanlardır. Multipl taş, aile öyküsü, sistin, struvit ve ürik asit taşları, cerrahi tedavi sonrası rezidüel taşı olanlar, hiperürisemi, rekürren üriner enfeksiyon, kronik diare, bağırsak rezeksiyonu yapılan hastalar ilk ataklarında yüksek riskli taş hastalarıdır. İlk ataklarında yüksek risk taşıyan hastaların 5 yıllık takipte rekürrens oranı yaklaşık olarak % 12-50’dir. ^{1, 25, 62} Bizim çalışmamızın da ana hedef kitlesini bu grup yüksek riskli rekürren taş hastaları oluşturmaktadır.

Taş hastalığının cerrahi olarak veya medikal tedaviden sonra tekrar ortaya çıkması ve rezidüel taşın takiplerde progresyon göstermesi nüks olarak kabul edilir. Yüksek riskli rekürren taş hastaları ileri medikal değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu grup hastaların en az yarısından fazlasında birden fazla metabolik anormallik vardır.²⁷ Bu durum da bize yüksek riskli rekürren taş hastalarının ne kadar hassasiyetle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Yüksek riskli taş hastalarının metabolik değerlendirilmesinde en az bir defa 24 saatlik idrar analizi yapmak zorunluluktur.

TAŞ HASTALARINDA DİYET TEDAVİSİ

Taş hastaların risk grupları belirlenerek gerekli hastalara cerrahi tedavi değerlendirilip uygulandıktan sonra, uzun vadede taş nükslerini ve mevcut rezidüel taşları azaltmak yada progresyonu önlemek, mevcut metaolik anormalliği düzeltmek amaçlı diyet tedavi uygulanmalıdır.

İlk atağı olan ve düşük risk grubu içinde değerlendirilen hastalar için diyet tedavisinde sıvı alımının artırılması gibi basit önlemler çoğunlukla yeterli olabilmektedir. Ancak ciddi ve rekürren taş hastalığı olanlar için daha ciddi diyet modifikasyonu gerekir.²⁸ Taş hastalarının diyet tedavisinde şunlar yapılmalıdır

Sıvı alımının artırılması

Her taş hastasına uygulanabilecek temel tedavi şeklidir. Günlük alınan sıvı miktarının artırılması, taş hastalığının nükünü ve progresyonunu önlemede en güvenilir ve bilindik yöntemdir. Bu tedavide amaç günlük çıkarılan idrar miktarının 2 litre ve üzeri olacak şekilde sıvı alımının sağlanmasıdır.

Oksalat kısıtlaması

Hiperoksalürik hastalarda oksalat diyetinde kısıtlanmalıdır. Amaç 24 saatlik idrarda oksalat miktarının 40 mg'dan daha az olmasıdır. Ayrıca hiperoksalüriyi indükleyebileceği için diyetinde askorbik asit alımı düzenlenebilir.

Sodyum kısıtlaması:

İdrarda sodyum atılımı yüksek olsun ya da olmasın özellikle rekürren taş hastalarında diyet ile sodyum alımı düzenlenmelidir. (ort. 5g/gün)

Kalsiyum alımının düzenlenmesi:

Normokalsiürik ve normal intestinal kalsiyum emilimi olan hastalarda kalsiyum kısıtlamasına gerek yoktur. Düşük kalsiyum diyeti ise üriner kalsiyumu hafif oranda azaltmasına rağmen üriner oksalat miktarını artırabilir. Absorbtif tip hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımı düzenli olmalıdır ve günlük bu oran bir bardak süt ile karşılanabilir. Eğer diğer medikal tedaviler ile taş formasyonu azalmıyor ise, oksalat kısıtlamasına rağmen ciddi hiperoksalüri varsa diyetdeki kalsiyum kısıtlaması farmakolojik ajanlarında yardımıyla hiperkalsiüriyi kontrol etmek amaçlı yapılmalıdır.

Ürik asit kısıtlaması:

Diyet ile aşırı miktarda protein ya da ürik asit alımı hiperürisemi, hiperürikozüri ve düşük idrar pH'sına neden olur. Bu durum ise ürik asit taşları için risk oluşturmaktadır. Aşırı proteinli gıda ile beslenmenin sonucunda ürik asitin glomerüler filtrasyon hızı artar. Kalsiüri, oksalüri, ürikozüri ve metabolik asidoz gelişir, üriner sitrat miktarı azalır.¹⁵

Sitrat alımının artırılması

Sitrat idrarda serbest olarak bulunan iyonize kalsiyum ile birleşerek, yüksek çözünürlük oranına sahip kalsiyum-sitrat kompleksini oluşturur ve üriner konsantrasyonunu azaltır.¹⁶ 24 saatlik idrarda sitratın normal değeri 115–900 mg/gün dür.

Hipostratüri üriner sitrat miktarının bu değerlerden az olması olarak tanımlanır. İdrarda sitrat düşük ise artırılması gerekir.

İdrar pH'sının düzenlenmesi

Normal idrar pH değeri 5,5–6,5'dur. Düşük idrar pH'sı ürik asit ve kalsiyum taş formasyonuna neden olmaktadır. Alkali pH'da ise fosfat gibi enfeksiyon taşlarının oluşma eğilimi vardır.

TAŞ HASTALARINDA DİYET DIŞI MEDİKAL TEDAVİLER

Diyet modifikasyonu başarısız olduğunda yada düzeltilmesi gereken biyokimyasal anormallik varlığında farmakoterapi devreye sokulmalıdır. İlaç tedavisi özellikle kalsiyum içeren rekürren taş hastalarında efektif kontrol sağlayabilmektedir.

a-Diüretik (tiazid, indapamid) + potasyum sitrat

İdiyopatik kalsiyum oksalat taşı olanlarda diyet ile tedavi edilemeyen hastalarda hiperkalsiüriinin tedavisi için kullanılırlar. Tiazid diüretikleri direk olarak renal kalsiyumu azaltırlar. ²⁹ Bu hastalarda diüretik etki ile beraber gelişen hipopotasemi için potasyum sitrat verilmelidir.

b-Potasyum sitrat

Normokalsiürik idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastaları ve gut hastalarında günde 20 mEq olacak şekilde verilir. Üriner pH'yı ve sitratı artırır, kalsiyumu ise azaltır.

c-Allopurinol

Hiperürisemik hastalarda (gut) ve ciddi hiperürikozürik durumlarda tercih edilir. ³⁰

Bizim çalışmamızın temel hasta grubunu oluşturan idiyopatik rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında diyet ve medikal tedavi şemasını ise şöyle özetleyebiliriz.

1-Diyet modifikasyonu (tüm hastalara)

- Sıvı alımının artırılması
- Oksalat kısıtlaması
- Sodyum kısıtlaması
- Kalsiyum alımının dengeye sokulması

2- Farmakoterapi

- Tiazid ve potasyum sitrat
- Sadece potasyum sitrat.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2002-Kasım 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalına başvuran 260 taş hastası içinden rekürren olan ve taş analizi sonucu kalsiyum oksalat çıkan 108 hasta çalışmaya alındı. Hastalar en az iki defa taş atağı geçiren veya mevcut olan taş ya da taşları progresyon gösteren, etyolojik olarak belirlenen kesin bir anormalliği olmaması nedeniyle idiyopatik kabul edilen hastalardı. Bütün hastalara ayrıntılı olarak medikal ve diyet öyküsünü sorgulayan taş takip formları dolduruldu. 108 hastanın tamamında medikal anamnezde en az bir adet risk faktörü (aile öyküsü varlığı, sıvı alımının az olması, rekürren idrar yolu enfeksiyonu, diyetsel risk faktörü varlığı, herhangi bir tıbbi risk varlığı) mevcuttu. Sorgulamalarda risk faktörü içermeyen, düşük risk grubu taş hastaları ve rekürren olmayan taş hastaları çalışmadan çıkarıldı.

108 hastaya temel laboratuvar tetkiki olarak Tam idrar analizi (TİT), idrar kültürü, kan analizi olarak kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, BUN, kreatinin, ürik asit ve parathormon (PTH) bakıldı. PTH Seviyesi anormallik gösteren hastalar ve hiperparatiroidizmi bulunan hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Temel analizlerden sonra hastalara ileri medikal değerlendirme için 24 saatlik idrar analizi yapıldı. 24 saatlik idrar numunelerinde volüm, pH, sodyum, kalsiyum, magnezyum, oksalat, sitrat, ürik asit ve fosfat parametreleri çalışıldı. Bu analizler sonucunda anormallik saptanan parametreye yönelik olarak diyet modifikasyonu verildi. Düzeltilmiş diyeti bir ay boyunca kullanan hastalara yeniden aynı parametreleri içeren 24 saatlik idrar analizi yapıldı. Hastaların bu iki 24 saatlik idrar analizleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların gönüllü olarak onayları alındı. Bütün hastalar yapılacak kan ve idrar analizleri, verilecek olan diyet ve besinlerin içerikleri, diyetin taş oluşumu ve önlenmesi aşamasındaki etkileri hakkında bilgilendirildiler.

Akut taş hastalığı döneminde olmayan ve normal diyet alışkanlığı sırasında, tüm idiyopatik rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarının 24 saat boyunca çıkardıkları idrar biriktirilerek incelemeye tabi tutuldu. Çalışılan parametreler içersinde kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum ve ürik asit analizleri aeoroset otoanalizöründe (Abbott.) her parametre için özel hazırlanan kitler kullanılarak çalışıldı. Oksalat analizi manuel olarak, oksalatın oksijen ile reaksiyona sokulması (oksalat oksidaz ve peroksidaz) ile oluşan reaksiyon zincirinin son ürününün 590 nm dalga boyunda absorbansının ölçümü ile yapıldı (Hitachi). Sitrat analizi manuel olarak enzimatik reaksiyona sokulan sitratın son ürününün 340 nm dalga boyunda absorbansı ölçülerek yapıldı (Hitachi). İdrar pH'sı ise, metil kırmızısı, bromtimol mavisi ve fenolftaleyn indikatörleri ile idrarın reaksiyonu sonucu oluşan rengin değerlendirilmesi ile analiz edildi.

Anormal olan parametreler için diyet modifikasyonu sonrası 1. ayda tekrar aynı prensipler ile ikinci 24 saatlik idrar parametrelerine bakılarak bu iki idrar analizleri karşılaştırıldı. Aşağıdaki tabloda çalışmamızda referans aldığımız normal 24 saatlik idrar değerleri verilmiştir.

Tablo–2: 24 Saatlik İdrar Parametrelerinin Normal Değerleri.

Bakılan idrar Parametreleri	Normal değer
Volüm (ml/24 saat)	600–1600
Ürik asit (mg/24saat)	250–750
Sodyum (mmol/24 saat)	40–220
Potasyum (mmol/24 saat)	25–125
Kalsiyum (mg/24saat)	100–300
Fosfor (g/24 saat)	0,4–1,3
Magnezyum (mg/24saat)	3–10
Sitrat (mg/24saat)	115–900
Oksalat (mg/24saat)	7–40
pH	5,5–6,5

24 saatlik idrar analizleri sonucunda normal olmayan idrar parametrelerine yönelik ayrı ayrı diyet programı çıkarıldı. Hastaların bazılarına tek bir parametre için diyet uygulanırken, çoğuna birden fazla parametre için diyet verildi. Analizler sonunda 24 saatlik idrar volümü 2 lt'nin altında ise günlük alınan sıvı miktarı artırıldı. Na >200 mg/gün ise diyetle tuz kısıtlamasına gidildi. Bu hastalara günde en fazla 5 mg NaCl verildi. Ürik asit > 700 mg/gün ise pürin içeren et ürünleri kısıtlandı ve beyaz et ürünleri içeren diyet verildi. İdrar oksalatı >40 mg/gün ise, çay, kahve, ıspanak, fındık, çukolata gibi yüksek oranda oksalat içeren besinler kısıtlandı. İdrar kalsiyumu >250 mg/gün ise kalsiyum kısıtlaması yapıldı. Bu hastalara günde en fazla bir bardak süt, bir kibrit kutusu peynir verildi. İdrar pH'sı düşük ise meyve suyu özellikle portakal suyu arttırıldı. Analizler sonucunda 24 saatlik idrar da sitrat düşük ise diyetle alınan meyve suyu arttırıldı ve sitrat içeren besinler verildi. Hastalarda magnezyum ve fosfat parametreleri için diyet modifikasyonu yapılmadı.

Hastalar önerilen diyetleri günlük olarak kaydettiler ve aldıkları besinlerin içeriği hakkında bilgilendirildiler. Bir ay boyunca verilen diyeti kullanan hastalar bir ay sonunda ikinci vizite geldiler ve uyguladıkları diyet programları görülerek tekrar 24 saatlik idrar analizi için idrar örnekleri verdiler.

Hastaların genel karakteristik özellikleri, tıbbi öyküleri, temel kan analiz sonuçları, diyet öncesi ve sonrasındaki 24 saatlik idrar analizleri 'SSPS 11,5' programıyla bilgisayar ortamında kaydedildi. Hastaların genel karakteristik özellikleri, genel olarak diyet öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar parametreleri arasındaki farklar ile alt gruplara ayrılan hastaların (aile öyküsü olanlar, sıvı alım öyküsü olanlar, rekürren üriner enfeksiyon öyküsü olanlar, efektif volüm diyeti alanlar, oksalat ile beraber kalsiyum, sodyum ve sitrat diyeti alanlar) diyet öncesi ve sonrası idrar parametreleri istatistiksel analiz için parametrik ve non-parametrik testler ile karşılaştırıldı. Gruplarda kişi sayısı 30'un üzerinde olduğunda

parametrik testlerden ‘eşleştirilmiş t testi’ ve ‘basit t testi’ kullanıldı. Hasta sayısı 30’ un altında olduğunda ise non-parametrik testlerden ‘ki kare testi’, ‘Wilcoxon testi’ ve ‘Kruskal-Walles testi’ kullanılarak analizler yapıldı. p değeri < 0.05 olması anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastasının 72 tanesi (%66,6) erkek, 36 tanesi (%33,7) bayandı. Erkeklerin yaş ortalaması 40,7 (20–70) iken kadınların yaş ortalaması 45,4 (20–69) olarak bulundu. Hastaların % 41’inde aile öyküsü mevcutken, sadece % 7,4 ünde rekürren İYE öyküsü mevcuttu. Günlük sıvı alım öykülerine bakıldığında 37 hasta 0–1 lt/gün, 47 hasta 1–2 lt/gün, 24 hasta ise > 2 lt/gün sıvı alım öyküleri verdiler. Hastaların temel biyokimyasal parametreleri (BUN, kreatinin, ürik asit, PTH, kalsiyum, magnezyum, klor, fosfor) hasta grupları içinde farklılık göstermedi ve anormal değerleri içermediler. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve sıvı alımı ile ilgili genel özellikleri tablo-3’de gösterilmiştir.

Tablo–3: Hastaların Yaş, Aile Öyküsü ve Günlük Sıvı Alımları ve Rekürren İdrar Yolu Enfeksiyonu Öyküsüne Göre Dağılımları.

		Cinsiyet		
		Erkek (% 66,6) (n:72)	Kadın (% 33,7) (n:36)	Toplam (n:108)
Yaş (ort.)		40,03	45,4	42,33
Aile Öyküsü Varlığı		40	23	63 (%41)
Sıvı Alımı	Az: (<1 lt/gün)	25	12	37 (%34,3)
	Orta: (1–2 lt/gün)	29	18	47 (%43,5)
	Çok: (>2lt/gün)	18	6	24 (%22,2)
Rekürren Üriner Enfeksiyon Öyküsü		4	4	8 (%7,4)

Klinik olarak bakıldığında hastaların % 13,8 inde (15 hasta) 24 saatlik idrar analizinde en az bir metabolik anormallik saptanırken % 86,2 sinde(93 hasta) iki yada daha

fazla metabolik anormallik mevcuttu. Hastalarda major metabolik anormallik hiperoksalüri olarak bulundu. Bütün hastaların % 77 sinde hiperoksalüri mevcuttu. 24 saatlik idrar analizleri sonunda saptanan diğer metabolik anormallikler tablo-4’de ve hastaların diyet öncesi 24 saatlik ortalama idrar parametreleri tablo-5 de verilmiştir.

Tablo-4: 24 Saatlik İdrar Parametrelerinde Saptanan Metabolik Anormallik Olan Hasta Sayıları ve Yüzdeleri

Metabolik Anormallik	Hasta Sayısı (%)
Hiperoksalüri	84 (%77)
Hiperoksalüri + Hipernatriüri	47 (% 43)
Hipernatriüri	43 (%39,8)
İdrar volüm azlığı (< 2000 cc)	43 (%39,8)
Hiperkalsiüri	38 (%35)
Hiperoksalüri + Hiperkalsiüri	26 (%24)
Hiperürikozüri	21 (19,4)
Hipositratüri	16 (%14)
Hiperoksalüri + Hiperürikozüri	15 (%13)
Hipomagnezüri	13 (%12)
Hiperoksalüri + Hipostratüri	10 (%9)

Tablo-5: Hastaların Diyet Öncesi Ortalama 24 Saatlik İdrar Parametreleri

Parametre	Ortalama	Minimum	Maksimum.	Std dev
Volüm (cc)	2215,3	200,00	9900,00	1153,4
pH	5,70	5,00	8,00	0,66
Kalsiyum (mg/24s)	270,0	33,00	1240,00	169,1
Oksalat(mg/24s)	79,4	6,00	273,40	48,0
Ürik asit(mg/24s)	546,1	48,20	1370,00	236,4
Sitrat (mg/24s)	470,7	7,00	1815,00	340,58
Sodyum (mmol/24s)	203,2	18,50	445,00	85,12
Fosfor (g/24s)	0,84	0,10	2,20	0,36
Magnezyum(mg/24s)	8,27	0,30	51,60	6,3

Hastaların 84'üne oksalat diyeti verilirken, 43 hastaya volüm diyeti, 43 hastaya sodyum diyeti, 28 hastaya kalsiyum diyeti, 21 hastaya ürik asit diyeti, 16 hastaya sitrat diyeti verildi. Hastalardan 39 (% 36,1) tanesine sadece bir parametre için diyet verilirken (sadece oksalat diyeti alan 15 hasta, sadece volüm diyeti alan 15 hasta, sadece sodyum diyeti alan 5 hasta, sadece kalsiyum diyeti alan 2 hasta, sadece sitrat diyeti verilen 1 hasta ve sadece ürik asit için diyet verilen 1 hasta) ,geriye kalan 69 (% 63,9) hastaya en az iki parametre için diyet önerildi. Tablo-6'da diyet verilen hasta sayıları verilmiştir.

Tablo-6 Diyet Verilen Hasta Sayıları

Parametre	Erkek	Kadın	Toplam
Oksalat	58	26	84
Volüm	27	16	43
Sodyum	31	10	43
Kalsiyum	16	12	28
Ürik asit	17	4	21
Sitrat	9	7	16

Spesifik olarak diyet verilen hasta grupları içinde oksalat diyeti alan 84 hastada, diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,04$). Yine spesifik olarak diyet verilen parametreler için bakıldığında sitrat, volüm, ürik asit ve sodyum diyeti alan hastalarda diyet öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda sitrat, volüm, ürik asit ve sodyum değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklar tespit edildi. ($p=0,001$, $p=0,035$, $p=0,045$). Kalsiyum diyeti alan hastalarda diyet öncesi ve sonrası idrar kalsiyumları arasında ise belirgin fark saptanmadı. ($p=0,136$). Ek olarak kalsiyum diyeti verilen hastalarda diyet öncesi idrar oksalatı $90,6 \pm 57,7$ mg/24 saat iken diyet sonrası idrar oksalatı $55,6 \pm 45,4$ mg/24saat olarak tespit edildi ve bu iki değer arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p=0,006) Tablo–7 diyet verilen spesifik idrar parametrelerinin analizini göstermektedir

Tablo–7: Diyet Verilen Hasta Gruplarında Diyet Öncesi ve Sonrası İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Diyet Verilen Parametreler	Hasta Sayısı	Diyet Öncesi		Diyet Sonrası		P değeri
		Ortalama (mg/24s)	St dev.	Ortalama (mg/24s)	St dev.	
Oksalat (mg/24s)	84	92,80	45.39	68,65	73.56	0,040*
Volüm (cc)	43	1472,3 cc	434.74	2406,2 cc	752.84	0,001*
Sodyum (mmol/24s)	43	257,78	61.82	219,34	97.70	0,045*
Kalsiyum (mg/24s)	28	399,46	190,64	319	170.0.5	0,136
Ürik asit (mg/24s)	21	804,28	250,03	632,85	323,02	0,035*
Sitrat (mg/24s)	16	173,79	172,80	450,83	333,11	0,001*
Diyet Verilmeyen Parametreler						
pH	108	5,706	0,66	5,880	0,50	0,012*
Fosfor (g/24s)	108	0,845	0,36	0,908	0,80	0,406
Magnezyum(mg/24s)	108	8.27	6,37	7,99	6,41	0,741

*İstatistiksel anlamlı fark saptandı.

P<0,05 olması anlamlı sonuç

Hastalar alt gruplara ayrıldığında oksalat diyeti verilen 58 erkek hastada oksalat diyeti öncesi ve sonrası idrar oksalatları arasında anlamlı fark bulunurken diyet verilen 26 kadın hastada oksalat diyeti öncesi ve sonrası idrar oksalatları arasında fark tespit edilmedi (p=0,1). Aile öyküsü olmayan ve oksalat diyeti verilen 52 hastada diyet öncesi ve sonrası oksalat değerleri arasında da anlamlı fark saptanırken (p= 0,03) aile öyküsü mevcut olan ve oksalat diyeti verilen 32 hasta da ise diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatı arasında

istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Oksalat diyeti verilen ancak rekürren İYE olmayan hastalarda diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatları arasında anlamlı fark bulunurken rekürren üriner enfeksiyon olan ve oksalat diyeti verilen 5 hastanın diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p=0,5) Tablo-8 oksalat diyeti verilen hastaların analizlerini göstermektedir.

Tablo-8: Oksalat diyeti verilen hastalar

		Hasta	Diyet Öncesi oksalat (ort) mg/24 s	Diyet Sonrası Oksalat (ort) mg/24 s	p değeri
Cinsiyet	Erkek	58	93,81	65,83	0,006*
	Kadın	26	90,54	74,94	0,1
Aile öyküsü	Var	32	98,71	65,6	0,4
	Yok	52	89,16	70,52	0,030*
Rekürren Üriner Enfeksiyon	Var	5	105,88	96,34	0,500
	Yok	79	91,97	66,90	0,004*

* istatistiksel anlamlı fark saptandı.

P<0,05 olması anlamlı sonuç

Kalsiyum, sitrat, ürik asit sodyum ve volüm diyeti alan hastalarda aile öyküsünün varlığı verilen spesifik diyetin etkinliğini değiştirmedir. Bu hastalarda diyet öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat, ürik asit, sodyum ve volüm parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p> 0.05)

Hastalar sıvı alım öykülerine göre gruplandırıldığında oksalat diyeti verilen 84 hastadan sıvı alım öyküsü az (0–1 lt/gün) olan 30 hastada ve sıvı alım öyküsü fazla (>2lt/gün) olan

19 hastada diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatı arasında fark yoktu. ($p > 0.05$). Ayrıca sitrat diyeti, kalsiyum diyeti, sodyum diyeti ve ürik asit diyeti verilen hastalarda sıvı alım öyküsü az olan ve fazla olan hasta gruplarında idrar parametreleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ($p > 0.05$).

Volüm diyeti alan ve diyet sonrası idrar volümü 2000 cc üzerinde olan yani etkili volüm diyeti alan hastalar içinde (20 hastaya oksalat diyeti, 8 hastaya kalsiyum diyeti 7 hastaya sodyum diyeti, 4 hastaya sitrat diyeti ve 4 hastaya ürik asit diyeti verildi) diyet öncesi ve sonrası idrar parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark sadece sitrat ürik asit parametrelerinde bulundu. ($p < 0.05$). Bu hastaların diyet sonrası idrar sitrat değerleri ile birlikte ürik asit seviyelerinin de yükseldiği görüldü. Aşağıdaki tabloda bu hasta grubundaki idrar parametrelerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-9: Etkili Volüm Diyeti Alan Hastalarda Diyet Öncesi ve Sonrası İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Diyet Verilen İdrar Parametresi	Hasta Sayısı (n:43)	Diyet Sncesi Ortalama	Diyet Sonrası Ortalama	p değeri
Oksalat	20	67.70	66.50	0,944
Kalsiyum	8	258.43	264.97	0,896
Ürik asit	4	387.11	519.07	0,031*
Sitrat	4	455.54	588.25	0,022*
Sodyum	7	161.99	160.38	0,922
Magnezyum	0	8.00	8.64	0,639
pH	0	5.78	5.86	0,407

* istatistiksel anlamlı fark saptandı
 $p < 0,05$ olması anlamlı sonuç

Tek bir parametre olarak sadece oksalat diyeti verilen 15 hastanın diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatları arasında fark bulunmazken. ($p=0.451$), oksalat + sodyum diyeti alan hastalarda diyet öncesi ve sonrası oksalat değerleri arasında anlamlı farklar tespit edildi. ($p=0.003$) Oksalat + volüm diyeti alan hastalar, oksalat + kalsiyum diyeti alan hastalar ve oksalat + sitrat diyeti alan hastalar arasında ise diyet öncesi ve sonrası idrar oksalat değerleri arasında fark gözlenmedi ($p=0.715$). Tablo–10 oksalat diyeti ile birlikte ek diyet verilen hastalarda diyet öncesi ve sonrası idrar oksalatlarını göstermektedir.

Tablo–10 Oksalat Diyeti İle Birlikte Ek Diyet Verilen Hastalarda Diyet Öncesi ve Sonrası İdrar Oksalatlarının Karşılaştırılması

Diyet Verilen İdrar		Diyet Öncesi	Diyet Sonrası	
Parametresi	Hasta	Oksalat	Oksalat	p değeri
Sadece Oksalat	15	81.5540	73.1000	0,451
Oksalat + Sodyum	11	95.4752	64.2645	0,003*
Oksalat + Kalsiyum	5	95.3600	73.98	0,500
Oksalat + Sitrat	4	106.3500	99.1500	0,715
Oksalat + Volüm	12	79.5833	71.2167	0,209

* istatistiksel anlamlı fark saptandı

$P<0,05$ olması anlamlı sonuç

TARTIŞMA

Taş hastalığının prevelansı ve insidansı tüm dünyada artmaya devam etmekte ve artan sıklık ile ilişkili olarak çevresel ve diyetel risk faktörlerinin varlığı ortaya çıkarılmaktadır.³⁵ Modern yaşam stili, sedanter yaşam ve obesite gibi faktörlerinde varlığı ile beraber diyetel faktörler taş hastalığının gelişimini indüklemekte ve taş rekürrenslerinin artmasına neden olmaktadır.³⁶ Artan taş rekürrensi; hastaların hayat standartlarını bozmakta; işgücü kaybına neden olmakta ve bir grup hastada mükerrer cerrahi tedavileri gerekli hale getirebilmektedir. Dolayısıyla rekürren taş hastalarında rutin metabolik değerlendirme ve metabolik tedavi rekürrenslerin azaltılmasında oldukça önemlidir. Literatürde birçok çalışma taş nükslerinin azaltılmasında çeşitli diyet uygulamaları ile idrar parametrelerinin düzeltilebilirliğini ortaya koymuştur.³⁷⁻⁴⁰ Bizde bu çalışmada rekürren idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında kapsamlı bir metabolik değerlendirme yaparak, önce hastalarda altta yatan metabolik bozukluğu ortaya koyup ardından da farklı metabolik bozukluklar için farklı diyet uygulamalarıyla rekürren hastalarda diyetin ne derece etkin olduğunu ortaya koymaya çalıştık.

Taş hastalığı-diyet ilişkisi

Yaygın olarak kabul edilen görüş şudur ki; multifaktöriyel etyolojiye sahip taş hastalığının oluşumunda ve gelişiminde, önlenmesinde yada nükslerin azaltılmasında diyet faktörleri önemli bir yer tutmaktadır. Roswitha ve arkadaşları³⁸ idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında majör risk faktörünün çevresel ve diyetel risk faktörleri olduğunu söylemektedir. Diğer bir çok çalışma da göstermiştir ki, düzensiz diyet alışkanlığı olması yani aşırı protein alımı, aşırı tuz alımı, yetersiz sıvı alımı, alkol, sedanter yaşam, obesite ve diyabet gibi faktörler direk yada indirek olarak taş hastalığı insidansı ile korelasyon göstermektedir.^{33, 41, 42}

Bizim çalışmamızda öncelikle rekürrens gösteren kalsiyum oksalat taş hastaları, çevresel faktörler, günlük normal diyetleri ve aile öyküsü gibi çeşitli parametrelerle incelendi. Bu incelemenin sonunda literatüre benzer olarak taş hastalığı için belirgin risk faktörleri saptandı. Farklı olarak hastalarda aile öyküsünün göreceli olarak fazla olması (%41) taş hastalığının gelişiminde, saptanan belirgin diyetssel risk faktörleri ile beraber genetik zeminin de etkin olabileceğini gösterdi.

Genel olarak bakıldığında çalışmamıza dahil ettiğimiz rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında erkek hâkimiyetinin olması ve kadınların yaş ortalamasının erkeklerden yüksek olması literatüre benzer bulundu.⁶² Rekürren İYE olan hasta yüzdesinin % 7,4 olması etyolojik olarak kalsiyum oksalat taşlarının altında İYE'nin olması etkeninin az olduğunu düşündürmektedir. 108 taş hastası içinde genel olarak sıvı alımı öyküsü 2 litreden fazla olan hasta yüzdesi % 24 olarak ortaya çıktı. Bu durum hastaların aslında taş hastalığı için sıvı alımının fazla olması gerektiği konusunda yeteri kadar istekli olmadığı ya da bilinçli olmadığı görüşünü ortaya çıkarmaktadır.

Üriner sistem taş hastalığı için değiştirebilir mevcut risk faktörlerinin (sıvı alımının az olması, aşırı protein alımı, aşırı tuz alımı vs,) alınan diyet ile ya da medikal önlemler ile düzeltilebildiği ve buna bağlı olarak da taş nükslerinin azaltılabildiği gösterilmiştir. Borghi ve arkadaşları⁴³ düşük hayvansal proteinli, düşük tuz içerikli ve normal kalsiyumlu diyet verdikleri 60 kalsiyum oksalat taş hastasının 5 yıllık takipte 12 tanesinde nüks saptarlarken, normal tuz, normal hayvansal protein ve düşük kalsiyum diyeti verdikleri 60 hastanın da 23' ünde nüks saptamışlardır. Roswitha³³ ve arkadaşları da farklı kompozisyonlarda verdikleri diyet (batı tipi, normal, vejetaryen) ile kalsiyum oksalat kristalizasyonunun değiştiğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da kalsiyum diyeti dışındaki diyet verilen bütün hastalarda, diyet ile idrar parametrelerinin değiştirilebildiği sonucu ortaya çıkmıştır.

Hastalar ve metabolik anormallikler

Carmen ve arkadaşları ⁴⁴ taş hastaları içinde 24 saatlik idrar analizlerinde ortaya çıkardıkları metabolik anomalilerin yüzdesini %95,5 olarak verdiler. Bu anomalilerin % 37,8'i mikst anomali iken, % 62,2'si tek bir metabolik anomali olarak ortaya çıktı. Bizim çalışmamızda ise mikst metabolik anomali yüzdesi % 86,2 iken, tek bir metabolik anomali yüzdesi % 13,8 olarak ortaya çıktı. Bu sonuç rekürren taş hastalarını düşündüğümüzde bu hasta grubunda genel olarak taş hastalarından farklı olarak mikst metabolik anomali yüzdesinin daha fazla görüldüğü söylenebilir. Dolayısıyla multifaktöriyel etkileri olan diyet değişikliğinin bu hasta grubunda daha etkili olması muhtemeldir.

Çalışmamızda saptadığımız major metabolik anomali hiperoksalüri olarak ortaya çıktı. Tüm hastaların % 77 sinde hiperoksalüri mevcuttu. Carmen'in ⁴⁴ yaptığı çalışmada bu oran genel taş hastaları için % 43,6 olarak verilmektedir. Aynı çalışmada majör metabolik değişiklikler hiperkalsiüri %53 olarak verilirken bizim çalışmamızda ise hiperkalsiüri oranı % 35 olarak görüldü. Çalışmamızda hipernatriüri oranı % 47 olarak ortaya çıkarken Carmen'in çalışmasında daha düşük oranlar verilmektedir. Roswitha'nın yaptığı bir çalışmada ⁵⁴ ise rekürren taş hastaları içinde saptanan majör metabolik anomaliler %57,9 oranında idrar volümünün azlığı, % 57 oranında hipositratüri, % 25,2 oranında hiperkalsüri ve % 14 oranında hiperoksalüri olarak verildi. Çalışmamızın farklı olan sonuçlarını rekürren kalsiyum oksalat taş hastaları için düşünmek ve değerlendirmek mümkündür.

Diyet verilen idrar parametreleri

Saptadığımız major metabolik anaomali olan hiperoksalüri için üriner oksalat miktarı kritik role sahiptir. Üriner oksalat ekskresyonunu birkaç farklı mekanizma kontrol etmektedir. Birincisi diyet ile aşırı alınan oksalat, üriner oksalat bileşimine katılır. Diyet ile alınan oksalatın % 25'i değişmeden atılır ve % 3–12 oranında intestinal mukozadan emilir.

⁶² İkincisi oksalatın intestinal mukozadan hiperabsorbsiyonu üriner konsantrasyonu etkiler. Üçüncü mekanizma oksalatın endojen olarak aşırı üretiminden kaynaklanır. Üriner oksalatı etkileyen dördüncü mekanizma ise intestinal normal florada bulunan oksalat bağlayan bakterilerin (*Oxalobacter formigenes*) yokluğudur. Dolayısıyla sadece diyet faktörü değil başka faktörlerde üriner oksalat ekskresyonunu etkileyebilmektedir. ⁶² Birçok farklı çalışmada normal popülasyona göre taş hastalarında, 24 saatlik idrarda oksalat miktarının yani üriner oksalat ekskresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{45, 46} Hesse ve arkadaşları ⁴⁷ yaptığı bir çalışmada kalsiyum oksalat taşı olanlarda daha fazla intestinal oksalat emilimi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca intestinal kalsiyumun varlığı da oksalat emilimini etkileyen önemli bir faktör olarak bilinmektedir.

Robertson ve arkadaşları ⁴⁸ rekürren kalsiyum oksalat taşı olan hastalar ile normal popülasyon arasında üriner oksalat ekskresyonunun aynı olduğunu göstermiştir. Bu farklı olan sonuç da üriner oksalat ekskresyonunun değişken olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda yüksek oranda hiperoksalürinin bulunması ve bu durumun diyet ile değiştirilebilir olması üriner oksalat atılımı için en azından bizim hasta popülasyonumuzda diyetin ön planda olduğunu göstermektedir.

Yapılan farklı çalışmalarda hiperoksalürinin kalsiyum oksalat taşı olanlarda risk oluşturduğu ve bu grup hastalarda oksalatın diyet ile kısıtlanması gerektiği ortaya çıkmıştır.⁴⁹⁻⁵¹ Çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi destekler niteliktedir. Hiperoksalürisi olan 84 hastaya diyet ile oksalat kısıtlaması sonucunda idrar oksalat seviyelerinin aşağılara çekilebildiği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Farklı olarak oksalat diyeti verdiğimiz 26 kadın hastada diyetin etkinliği erkeklerde olduğu gibi görülmemiştir. Bu sonuç hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir. Çünkü literatürde erkek ve kadınlar arasında hiperokslaüri ve diyetin hiperokslaüriye etkisi açısından fark göze çarpmamıştır.

Diyette oksalat kısıtlaması yaptığımız ve ailesinde taş öyküsü olan yani genetik zemine yatkınlığı olan 32 hastanın oksalat diyetinden fayda görmediği, bu hastalarda diyetin etkin olmadığı ortaya çıktı. Bu durum oksalatın üriner ekskresyonunun diyetten bağımsız mekanizmalar ile genetik zemin arasında ilişkili olduğu düşüncesini akla getirmektedir. Belki de taş hastalığı etyolojisi içinde nesiller arasında aktarılabilir genetik faktörlerin, oksalatın üriner atılımında etkin olabileceği ileride ortaya çıkarılacak bir sonuçtur. Yine farklı olarak oksalat diyeti verdiğimiz ve rekürren İYE öyküsü olmayan 79 hasta da oksalat diyeti etkin iken, rekürren İYE öyküsü olan 5 hastada oksalat kısıtlamasının etkin olmaması rekürren İYE'nin diyetin etkinliğini etkileyebileceğini göstermiştir. Ancak yeterli hasta sayısı ile bu sonucun desteklenmesi ihtiyacı muhakkak vardır.

Sadece hiperoksalürisi olan ve sadece oksalat kısıtlaması yaptığımız 15 hastada diyetin etkinliği ana hasta grubundan farklı olarak görülmemiştir. Ancak oksalat ile beraber sodyum diyeti verilen 11 hastada bu sonuçtan farklı olarak idrar oksalatının değiştirilebildiği görülmüştür. Literatüre bakıldığında hipernatriüri üriner iyonların emilimi ve kompozisyonunu etkileyebilir.¹⁴ Dolayısıyla oksalat diyeti ile birlikte sodyum diyetinin verilmesi, sadece oksalat diyeti verilmesine göre etkin görülmektedir. Literatürde taş hastalığı için yapılan medikal önlemler çerçevesinde hiperoksalüri olsun ya da olmasın sodyumun diyet ile kısıtlanması gerektiği görüşü hakimdir.^{11, 35, 52} Bizim çalışmamız da az hasta sayısı ile de olsa bu görüş desteklenmiş ve özellikle de hiperoksalüri varlığında sodyum kısıtlanması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

24 saatlik analizlerde baktığımız diğer bir parametre olan sitrat, doğal bir taş inhibitörü olup idrarda eksikliği risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda taş hastaları içinde hipostratüri oranı % 19–63 arasında değişmektedir.^{53–55} Bizim çalışmamızda hipostratüri oranı % 14 olarak bulunmuştur. Sitrat diyeti verdiğimiz 16 hastanın idrar

sitratının diyet ile değiştirilebiliyor olması idiyopatik kalsiyum oksalat taşı hastalarında sitrat içeren besinlerin tavsiye edilmesi gerekliliğini göstermiştir.

Hiperkalsiüri üriner kristalizasyon ve dolayısıyla da taş hastalığı için risk oluşturmaktadır. Ancak hiperkalsiürik hastalarda kalsiyumun diyetten çıkarılması tartışmalı olmakla beraber kabul edilen görüş kalsiyum kısıtlaması yapılmaması yönündedir.^{56-58, 62} Üriner kalsiyum seviyesini diyet artırabileceği gibi endojen bazı durumlar (RTA, primer hiperparatiroidizm), sodyum, karbonhidratla ve asit yükü de artırabilir. Potasyum, fosfor, lifli yiyecekler ve alkalize durumlar üriner kalsiyumu azaltırlar. Heller ve arkadaşları⁵⁸ yaptıkları bir çalışmada kalsiyum kısıtlaması yapıldığında üriner oksalat miktarının arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda kalsiyum diyeti verdiğimiz 28 hiperkalsiürisi olan hastanın diyet ile idrar kalsiyumunun değişmediği görüldü. Ayrıca kalsiyum kısıtlaması yapılan bu 28 hastanın üriner oksalatının azaldığı görüldü. Dolayısıyla ciddi hiperkalsiüri varlığında kalsiyum kısıtlaması yapmak idrar oksalatının da kontrol edildiğinde makul olabileceği düşünülebilir. Ancak yeterli hasta sayısının olmaması ve literatürdeki yaygın ve kesin görüşlerin bizim sonuçlarımızdan farklı olması da göz önüne alındığında kalsiyum kısıtlaması yapmanın gereksiz hatta zararlı etkileri olabileceği bilinmelidir.

Çalışmamızda hipernatriüri oranı % 39,8 olarak bulunmuştur. Hipernatriürisi olan 43 hastaya sodyum kısıtlaması yapıldığında diyetin etkin olduğu görülmüştür. Diyetteki sodyumun kalsiürik ve hipostratürik etkileri bulunmaktadır.⁵⁹ Dolayısıyla üriner sodyum ekskresyonun fazla olması taş hastalığı için risk oluşturmaktadır. Kok ve arkadaşları⁵⁹ diyetteki sodyumun 140 mmol/gün'den 310 mmol/gün'e çıkarılmasının üriner kalsiyumu % 34 oranında artırdığını göstermiştir. Çalışmamızda saptadığımız yüksek hipernatriüri oranının diyet alışkanlığı ile ilgili olması ve de diyet ile düzenlenebilmesi taş nükslerinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Sodyum kısıtlaması özellikle idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastaları için hiperkalsiürinin azaltılması açısından da faydalı bir durumdur. Ayrıca

daha önce belirtildiği gibi hasta sayısı az olsa da, oksalat diyeti ile beraber sodyum diyeti verildiğinde oksalatın üriner atılımının daha belirgin azalıyor olması sonucuna ulaşmamız sodyum kısıtlamasının önemini bir kez daha göstermiştir.

Bir başka parametre olan ürik asit, protein metabolizmasının son ürünüdür ve diyet ile aşırı alımı takiben üriner seviyelerinin fazla olması ürolitiazis için risk taşır. Robertson ve arkadaşları⁶⁰ diyetle 34 kg/gün'lük hayvansal protein artışının, üriner kalsiyumu % 23, üriner oksalatı da % 24 oranında artırdığını göstermişlerdir. Aynı zamanda birçok çalışma da düşük hayvansal protein ile beslenmenin üriner taş hastalığı için koruyucu olduğu söylenmektedir.^{44, 61-63} Çalışmamızda hiperürikozüri oranımız % 19,4 olarak gerçekleşmiş ve Carmen'in yaptığı çalışmadaki %20,2'lik orana benzerlik göstermiştir. Ayrıca hiperürikozürik hastaların % 70'inin (17 hasta) erkek olması literatür ile benzerdir. Çünkü hiperürikozüri ve hiperürisemi erkeklerde daha yaygın görülen bir metabolik anormalliktir.

44, 57

Taş hastalarının pratikte en kolay uygulayabilecekleri ve taş nükslerinin azaltılmasında ki rolü kanıtlanmış olan oral sıvı alımının etkinliği bizim çalışmamızda da ortaya çıkarılmıştır. Çıkarılan idrar miktarının günlük 2 litre ve daha fazla olması şeklinde yapılan hidrasyon taş oluşumunun en iyi önleyicisidir ve uygun şekilde yapılan hidrasyonun yeni taş oluşumunu % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir.^{50, 60, 62, 64} Borghi ve arkadaşları²⁶ üriner idrar volümünün 2 litre üzerine çıkarıldığında üriner kalsiyum ve oksalatın belirgin olarak azalmasına paralel olarak taş nükünün 5 yıllık takiplerde % 27 den %12 ye indiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da volüm diyeti verilen 43 hastanın diyet ile idrar volümleri ortalama 1470 cc'den 2406 cc' ye çıkarılabildi. Volüm diyetinin etkinliği sitrat diyeti gibi en etkili olan diyet olarak karşımıza çıktı. (p=0.001) İdrar volümü 2 litrenin altında olan hasta yüzdesi % 39.8 olarak gerçekleşti. Bu sonuç hastaların önemli bir kısmının rekürren taş hastası olduklarını bildikleri halde sıvı alımını yeterli

düzeyde yapamadıklarını da göstermektedir. Etkili volüm diyeti alan hastalarda yani idrar volümleri 2000 cc üzerine çıkarılan hastalarda diğer üriner parametreler içinde değişimi olumlu yönde gözlenen tek parametre sitrat oldu. Bu hasta gurubunda oksalat, sodyum, kalsiyum, pH ve ürik asit parametrelerinde anlamlı değişikliklerin olmaması yeterli hasta sayısının olamaması ile ilişkilendirilebilir. Dolayısıyla bu sonuçların daha fazla hasta serileri ile yapılan çalışmalarda aydınlatılması gerekmektedir.

Diyet verilmeyen idrar parametreleri

Diyet verilmeyen parametreler içinde (pH, fosfor ve magnezyum) total olarak bakıldığında 108 hastanın aldıkları diyet sonrası sadece idrar pH'sında anlamlı değişim bulundu. İdrar pH'sı diyet sonrası alkalize oldu. Bu sonuç diyetin düzenlendiğinde belki de diğer mekanizmalar sayesinde pH faktörünün de bundan olumlu yönde etkilenebileceğini göstermiştir.

SONUÇ

Multifaktöriyel etiyolojiye sahip ürolitiyazis içinde kalsiyum taşlarının yüksek oranda görülmesi ve yüksek oranda nüksetmesi bu grup hastaların daha dikkatli ve ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Taş hastalarında medikal önlemlerin yeri şüphesiz çok önemlidir ve tartışma götürmez bir gerçektir. Mevcut taşların invaziv cerrahi tekniklerle tedavi edilmesinin getirdiği maddi ve manevi kayıplar görüldüğünde, bunların en aza indirilmesi için non-invaziv prosedürleri geliştirmek adına medikal önlemler ciddiyle savunulmalıdır.

Çalışmamızda ortaya çıkardığımız sonuçlar rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında kalsiyum dışında oksalat, sitrat, ürik asit, sodyum ve volüm parametrelerinin diyet ile değiştirilebileceği yönündedir. İdiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında mutlaka 24 saatlik idrar analizi yapılmalı ve hastaların metabolik profili çıkarılmalıdır. Bu hastalara medikal önlemler çerçevesinde 24 saatlik idrar analizlerinde saptanan anormalliklerin düzeltilmesi için aşağıdaki öneriler verilebilir.

- 1-Ek hastalıkların önlenmesi (DM, Obesite, HT, sedanter yaşam)
- 2-Sıvı alımının artırılması (İdrar volümü >2–2,5 litre olacak şekilde)
- 3-Sodyum kısıtlaması (Günde maksimum 4–5 mg NaCl)
- 4-Oksalat kısıtlaması
- 5-Normal kalsiyum balansının sağlanması
- 6-Sitrat düşük ise replase edilmesi
- 7- Ürik asit yüksek ise hayvansal proteinin kısıtlanması

Çalışmamızın bu sonuçları daha fazla hasta serilerini içeren çalışmalarla desteklendikçe idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında taş nükslerinin azaltılmasında diyetin 24 saatlik idrar parametrelerine etkisi daha iyi anlaşılacak ve daha kesin sonuçlar ortaya çıkacaktır.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı idiopatik rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında taş nükslerinin azaltılmasında, etkili olan 24 saatlik idrar parametrelerinin düzeltilmesinde diyetin rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Eylül 2002-Kasım 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji anabilim dalına başvuran 260 taş hastasından taş analizi sonucu kalsiyum oksalat olan ve idiopatik rekürren kabul edilen 108 hasta çalışmaya alındı. Her hastaya 24 saatlik idrar analizi yapılarak idrardaki metabolik anomaliler belirlendi. Anormal parametreye yönelik diyet verilerek birinci ay sonunda tekrar 24 saatlik idrar analizi ile aynı parametreler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 42,3 olarak tespit edildi. Hastaların % 77'sinde hiperoksalüri, % 43'ünde hipernatriüri ve % 38'inde hiperkalsiüri saptandı. Diyet verilen idrar parametrelerinden oksalat, sodyum, volüm, ürik asit ve sitrat parametrelerinin diyet sonrası değerleri diyet öncesi değerlere göre farklı bulundu. Kalsiyum diyeti verilen hastalarda diyet öncesi ve sonrası idrar parametreleri arasında fark bulunmadı.

SONUÇ: Çalışmamızda ortaya çıkardığımız sonuçlar rekürren kalsiyum oksalat taş hastalarında kalsiyum dışında oksalat, sitrat, ürik asit, sodyum ve volüm parametrelerinin diyet ile değiştirilebileceği yönündedir. Böylelikle idiopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında taş nükslerinin azaltılması için, hastaların metabolik profili çıkarılmalı ve anormal bulunan parametreye yönelik diyet başta olmak üzere medikal önlemler alınmalıdır. Bu sonuçlar daha fazla hasta serilerini içeren çalışmalarla desteklendikçe idiopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında taş nükslerinin azaltılmasında diyetin 24 saatlik idrar parametrelerine etkisi daha iyi anlaşılacak ve daha kesin sonuçlar ortaya çıkacaktır

SUMMARY

SUBJECT: The aim of this study is the investigation of the effect of dietary factors to correct 24 hour urine parameter which is effective for decreasing stone recurrences in the idiopathic recurrent calcium oxalate stone patients.

MATERIAL AND METHODS: 108 idiopathic recurrent calcium oxalate stone of 260 patients with urolithiasis who admitted to our department between October 2002 – November 2005 were evaluated. For all of the patients; 24-hours urine analysis was performed and detected metabolic abnormality. All of these patients are given diet for abnormal 24 hour urine parameter. At the end of first month the same parameters are compared in the 24 hour urine analysis.

RESULTS: The mean age was 42,3. Hyperoxaluria, hypernatruria and hypercalciuria were determined in 77 %, 43% and 38 % patients, respectively. Difference between Oxalate, sodium, volume, uric acid and citrate parameters before and after diet were significant. The calcium parameters were not detected different before and after diet.

CONCLUSION: At the end of this study we found that oxalate, sodium, volume, uric acid and citrate except for calcium parameters could be corrected by diet in recurrent calcium oxalate stone patients. In order to decrease stone recurrences in the idiopathic calcium oxalate stone patients, the metabolic profile of the patients should be evaluated. The diet and medical preventive measures should be applied in these patients. Finally we need further studies for investigation of the effect of diet in decreasing stone recurrences in the recurrent calcium oxalate stone patients.

KAYNAKLAR

1. Tiselius HG. Stone incidence and prevention. Braz J Urol 2000
2. Clark, J Y, Thompson, I.M. and, Optenberg, S.A. Economic impact of ürolithiasis in the United States J Urol. Vol 154, 2020,1995
3. Jungers P., Joly, D, Barbey, F. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, ant prevention. J. Kidney Disease. Vol. 44, 799, 2004
4. Krepinsky, J., Ingram A, J. and Churchill D. N.: Metabolic investigation of recurrent nephrolithiasis: compliance with recommendations. Urology Vol 56, 915, 2000
5. Grampsas, S.A, Moore, M. Chandsoke, P,S. 10 year experience with extracorporeal shockwave lithotripsy in the state of Colorado. J Endourology. 14, 711, 2000
6. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL. Nephrolithiasis. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's the kidney. 5th ed. Philadelphia: Saunders, p1893–935. 1996
7. Hesse A, Siener R: Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. World J Urol 15:165–171, 1997
8. Temel Üroloji:, Kadri Anafarta (editör), 1. baskı s.561-580, 1998
9. Schwille PO, Herrmann U. Environmental factors in the pathophysiology of recurrent idiopathic calcium urolithiasis (RCU), with emphasis on nutrition. Urol Res vol 20: 72- 83,1992
10. Charles Y.C. Pak. Medical Management of Urinary Stone Disease, Nephron Clin Pract., vol.98:49-53; 2004
11. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest. Oct;115(10):598–608; 2005
12. Sangatae Park and Margaret S Pearle. Urolithiasis: Update on Metabolic Evaluation of Stone Formers. The ScientificWorld Journal, vol.5, 902–914; 2005

13. Sakhaee, K., Harvey, J. A., Padalino, P. K., Whitson, P. and Pak, C. Y. C.: The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J. Urol.*, 150: 310, 1993.
14. Trinchieri, A., Mandressi, A., Luongo, P., Longo, G. and Pisani, E.: The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Brit. J. Urol.*, 67: 230, 1991.
15. Goldfarb, DS, Fisker, M.E, Keich Y., and Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Study. *Kidney int.* vol 67,1053; 2005
16. Coe, F. L.: Calcium-uric acid nephrolithiasis. *Arch. Intern. Med.*, 138: 1090, 1978.
17. Parks J.H, Worcester E.M, O'Connor, R.C, and Coe, F.L. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney int.*63, 255; 2003
18. Harmekin D.L, Martin F.L, and Wark J. D, Antacid induced phosphate depletion syndrome presenting as nephrolithiasis. *Aust N.Z. J. Med.* Vol; 20, 83;1990
19. Assimos D.G, Langenstroer P., Leinbach R.F, Guanifenezin and ephrine induced stones *J Endourol*;13, 665,1999.
20. Gentle D.L, Stoller M. L, Jarret T.W, Protease inhibitor induced urolithiasis. *Urology*: 50, 508,1997
21. Jungers P., Joly D., Barbey F. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanism and prevention *Am J. Kidney Dis.*: 44, 799,2004
22. Cole D.E, and Evroviski J. The clinical chemistry of inorganic sulphate *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*: 37, 299, 2000
23. Pak C.Y., Southwestern internal medicine conference: Medical management of nephrolithiasis: a new simplified approach for general practice *Am. J.Med. Sci*; 313, 215, 2000:

24. Tiselius H.G., Factors influencing the course of calcium oxalate stone disease Eur. Urol. Vol;36,363, 1999
25. Borghi, L., Meschi, T., Amato, F., Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis. A 5 year randomized prospective study J. Urol.vol;155.839, 1996
26. Levy F.L., Adams-Huet B. And Pak C.Y. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of 1980 protocol. Am. J. Med 98; 50, 1995
27. Yair Lotan, Jeffrey A. Cademdu, Claus G. Roerhborn, Charles Y. C. Pak And Margaret S. Pearle. Cost-Effectiveness of Medical Management Strategies for Nephrolithiasis: The Journal of Urology Vol. 172, 2275–2281, 2004
28. Borghi, L., Meschi, T., Guerra A, Novarini A, A Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrence J. Cardivasc P. vol:22,78-86, 1993
29. Ettinger B, Tang A, Citron C.T, Livermore B, Williams T: Randomized Trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N. Eng. J. Med. Vol 315,1386–1389, 1986;
30. Rao PN, Prendiville V, Buxton A, et al. Dietary management of urinary risk factors in renal stone formers. Br J Urol;54:578– 83, 1982
31. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al. The risk of calcium stone formation in relation to affluence and dietary animal protein. Urinary Calculus. Littleton, Massachusetts, PSG;. p. 3–12, 1981
32. Siener R, Hesse A: The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium calcium oxalate stone crystallization healthy subjects: European Urology: vol 22, 289–296, 2002
33. Malvinder S Parmar. Kidney Stones. Clinical review B.M. J 2004;328;1420–1424

34. Straub M and Richard E. Developments in stone prevention. Hautmann Curr Opin Urol 15:119–126.2005
35. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, et al. Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. Urol Int; 72(Suppl 1):29–33, 2004
36. Siener R, Ebert D, Nicolay C , And Hesse A Dietary Risk Factors For Hyperoxaluria In Calcium Oxalate Stone Formers. Kidney International, Vol. 63,1037–1043, 2003
37. Siener R, Schade N, Nicolay C. Unruh G, Hesse A. The Efficacy of Dietary Intervention On Urinary Risk Factors for Stone Formation In Recurrent Calcium Oxalate Stone Patients. The Journal of Urology. 173, 1601–1605, 2005
38. Krishnamurthy M S, Keith A. H and Paramjit S. C The Urinary Response to an Oral Oxalate Load in Recurrent Calcium Stone Formers. The Journal of Urology Vol. 169, 2030–2033, 2003
39. Joseph E. Zerwekh, P Nutrition and Renal Stone Disease in Space Nutrition vol;18, p 10, 2002
40. Yoshihide O, Tomonori M, Tadashi H. Oxalate and Urinary Stones World J. Surg. 24, 1154–1159, 2000
41. Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B. Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects Br J Urol. Jun;63(6):575–80,1989
42. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med. Jan 10;346(2):77-84, 2002
43. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol. Jan-Feb;31(1):29-33, 2005

44. Schwille PO, Manoharan M, Rumenapf G, et al. Oxalate measurement in the picomole range by ion chromatography: values in fasting plasma urine of controls and patients with ideopathic calcium urolithiasis. *J Clin Chem Clin Biochem*; 27:87–99, 1989
45. Wilson DM, Smith LH, Erickson SB, et al. Renal oxalate handling in normal subjects and patients with ideopathic renal lithiasis: primary and secondary hyperoxaluria. In: Walker VR, Sutton RAL, Cameron ECB editors. *Urolithiasis*. New York: Plenum; p.453–455, 1989
46. Robertson WG. Mild hyperoxaluria: a critical review and future outlook. In: Borghi L, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Novarini A, editors. *Kidney Stones*, 8th European Symposium on Urolithiasis. Cosenza: Editoriale Bios; p. 33– 42,1999
47. Hesse A, Siener R, Heynek H, Jahn A. The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc* vol: 7, 1119– 28, 1993
48. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, et al. Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test using [13C2] oxalate. *J Am Soc Nephrol*;10: p329 –33, 1999
49. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int*;59:270–6, 2001
50. Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. *Kidney Int*;57:1662–7, 2000
51. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int*; 22(3):292–296, 1982
52. Rudman D, Kutner MH, Redd SC, Waters WC, Gerson GG, Bleier J. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*;55:1052–7, 1982.

53. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*;134:11– 9, 1985.
54. Cupisti A, Morelli E, Lupetti S, Meola M, Barsotti G. Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males. *Nephron*; 61:73– 6, 1992
55. Wahl C, Hess B. Kidney calculi—is nutrition a trigger or treatment. *Rev Ther* 57:138– 45, 2000;
56. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int*. May;91(8):758–67, 2003
57. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr*. Oct;18(5):373–378, 1999
58. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, et al. The role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol*; 150:310– 312, 1993
59. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, et al. The effect of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallisation kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* vol: 4:861– 7. 1990
60. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, et al. The effect of 30 S. Lewandowski, A.L. Rodgers / *Clinica Chimica Acta* 345 (2004) 17–34 high protein intake on the risk of calcium stone formation in the urinary tract. *Clin Sci*;57:285–288, 1979
61. Shalini T. R Chia-Ying W, Khashayar S, Linda B and Y.C. Pak. Effect of Low-Carbohydrate High-Protein Diets on Acid-Base Balance, Stone-Forming Propensity, and Calcium Metabolism. *Am. J. of Kid Dis*; 40, 265-274, 2002
62. Lewandowski S, Rodgers AL. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin Chim Acta*. Jul;345(1–2):17–34, 2004

- 63.** Brockis JG, Levitt J, Cruthers SM. The effects of vegetable and animal protein diets on calcium, urate and oxalate excretion. *Br J Urol*; 54:590–3, 1982
- 64.** Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*;34: 544–55, 1988
- 65.** Parks, J.H., Goldfischer, E.R., and Coe, F.L.. Changes in urine volume accomplished by physicians treating nephrolithiasis. *J. Urol* vol;169:863–866, 2003
- 66.** Kim, S.C. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque.. *J. Urol* vol:173:117–119, 2005