

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜRİNER SİSTEM KALSİYUM OKSALAT TAŞ
HASTALARININ METABOLİK DEĞERLENDİRMESİ VE
POTASYUM SİTRAT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

118375

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALTUĞ TUNCEL

118375

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. HASAN BİRİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ANKARA-2002

İÇİNDEKİLER

1) GİRİŞ.....	1
2) GENEL BİLGİLER.....	3
ÜROLİTİASİS EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
TAŞ ETYOPATOGENEZİ.....	9
MEDİKAL TEDAVİ.....	27
METABOLİK DEĞERLENDİRME.....	30
3) GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4) BULGULAR.....	39
5) TARTIŞMA.....	54
6) SONUÇ.....	61
7) ÖZET.....	63
8) İNGİLİZCE ÖZET.....	64
9) KAYNAKLAR.....	65

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı insanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisidir. Antropolojik çalışmalarda; Mısır'da, M.Ö. 4800 yılına ait bir mumyanın mesane ve böbreğinde taş saptanmıştır. Hipokrat; "Taş hastalarına kesinlikle bıçağımı sürmeyeceğim, ancak onları tecrübeli kişilere emanet edeceğim" diyerek üriner sistem taş hastalığının önemini belirtmiştir (56).

Günümüzde, tıp alanındaki teknolojik ilerleme ve tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen, üriner sistem taş hastalığı toplum için önemli bir sağlık sorunudur. Endüstriyel toplumlarda üriner sistem taş hastalığının insidansı %12 olarak bildirilmiştir (56). Özellikle ülkemiz, üriner sistem taş hastalığı için endemik bir ülkedir ve bu hastalık, batılı toplumlara göre ülkemizde daha fazla oranda görülmektedir (5).

Üriner sistem taş hastalığının en önemli özelliği tekrarlama riskinin fazla olmasıdır. Kalsiyum oksalat taş hastalığının; tedavi edilmezse, 1 yılda %10, 5 yılda %35, 10 yılda %50 oranında tekrarladığı bildirilmiştir (56). Bu hastalığın diğer bir boyutu da toplum için oluşturduğu mali yüküdür. Amerika Birleşik Devletlerinde; 1996 verilerine göre üriner sistem taş hastalığının tedavisi için yapılan ESWL (Extracorporeal shock wave lithotripsy), her türlü cerrahi girişim ve hospitalizasyon giderlerinin yıllık maliyeti 4.453.000.000 \$ olarak hesaplanmıştır (76). Yapılan araştırmalarda, taş etyolojisinde rol alan metabolik ve çevresel faktörlerin araştırılıp, hastalara uygulanacak olan uygun tedaviler sonucunda üriner sistem taş hastalığının tekrarlama oranının azaltılabileceği bildirilmektedir (63,65,71,80).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; kalsiyum oksalat taş hastalığında kapsamlı bir metabolik araştırma yaparak üriner sistem taş hastalığına yol açan etyolojik faktörleri belirlemek, üriner sistem taş hastalığı tedavisi için kullanıma sunulan potasyum sitrat'ın, üriner sistem taş hastalığındaki etkinliğini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

ÜROLİTİASİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Üriner sistem taş hastalığının etyolojisinden ekstrensek ve intrinsek faktörler sorumludur. Heredite, yaş, cinsiyet intrinsek faktörleri oluştururken, coğrafi konum, iklim, beslenme, meslek ve sosyoekonomik durum ekstrensek faktörlerdir (56).

İrk ve heredite

Üriner sistem taş hastalığı; Kuzey Amerika yerlileri, zenciler ve İsrail yahudilerinde oldukça nadir olarak görülürken, beyaz ırk ve Afrika'lılarda daha sıktır (56).

Değişik herediter hastalıklar, üriner sistem taş hastalığının oluşumuna neden olmaktadır (56). Genetik yatkınlık, kısmi geçiş gösterdiği için üriner sistem taş hastalığının nesilden nesile geçişi farklılık gösterebilmektedir (29,56). Üriner sistem taş hastalarının ailelerinde daha fazla oranda taş hastalığı öyküsü mevcuttur (96). Ailesel renal tübüler asidoz (RTA) tanısı alan hastaların %70'inde ürolitiasis ve nefrokalsinozis görülmektedir (19,56). Sistinüri ve herediter ksantinüri gibi nadir genetik hastalıklarda üriner sistem taş hastalığı ortaya çıkabilmektedir (56). Serio ve ark. (92), üriner sistem taş hastalığı öyküsü olanların anne ve babasında %22,5 oranında, kardeşinde ise %14,1 oranında taş saptamışlardır.

Yaş ve cins

Üriner sistem taş hastalığının görülme sıklığı üçüncü ve beşinci dekatlarda daha fazladır. Hastalığın başlangıç yaşı ikinci dekat olmakta ve giderek başlangıç yaşı azalmaktadır. Erkeklerde, kadınlara göre 3 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (56).

Çocukluk yaş grubunda erkek / kadın oranı eşit iken (78), erişkin dönemde bu oran erkekler aleyhine bozulmaktadır (56). Bunun nedeninin, testesteron'un karaciğerde endojen oksalat'a dönüşerek oksalat yapımının artışına bağlı olduğu bildirilmiştir (51,56). Yine idrar sitrat miktarının bayanlarda daha yüksek oranda saptanması, taş oluşumu riskini azaltmaktadır (56). Ayrıca bayanlarda; erkeklere göre üriner kalsiyum atılımı düşük, üriner inhibitör aktivitesi yüksek bulunmuştur (85).

Coğrafi konum

Üriner sistem taş hastalığının insidansı tropikal ve dağlık bölgelerde daha yüksektir. Yapılan araştırmalarda; İngiliz adaları, İskandinavya, Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Amerika ve Çin'de insidansın arttığı gösterilmiştir (56). Ülkemiz, üriner sistem taş hastalığının yüksek olduğu bir coğrafi konumda yer almaktadır.

Coğrafi konuma göre taşın bileşiminde farklılık gösterebilmektedir. İngiltere, İskoçya ve Sudan'da kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kombinasyonu taşlar mevcut iken, İsrail ve Çek Cumhuriyeti'nde ürik asit taşına daha fazla rastlanmaktadır. Buna karşın Hindistan'da ürik asit taşı nadir olarak görülür (56). Ülkemizde ise daha çok kalsiyum oksalat taşı görülmektedir (2,5).

İklim

İklim ile üriner sistem taş hastalığı oluşumu arasında direkt bir ilişki kurmak zordur. Ancak, yüksek sıcaklık derecelerinde ve yaz mevsiminde üriner sistem taş hastalığının daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (78).

Yüksek sıcaklık derecelerinde kristalüri geliştiği bildirilmiş, bunun ürik asit ve sistin taşı için risk oluşturduğu, ayrıca konsantre ve asidik idrar oluştuğu, $1,25(\text{OH})_2\text{VitD3}$ yapımının arttığı, buna bağlı olarak üriner kalsiyum atılımının arttığı bildirilmiştir (56).

Sıvı alımı

Yeterli sıvı alımı sonucunda diürezin artması taş oluşum insidansını azaltır (12). Sıvı alımı artınca idrar dilüe olur ve idrarda kristalizasyon azalır (56). İdrar volümünün artması, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat saturasyonunu azaltır, kalsiyum oksalat taşı oluşumu için gerekli olan formatio product oranını arttırır, spontan nükleasyon minimum seviyeye indirilir (53). Günde 2 litre ve üzerindeki miktarlarda sıvı alınmasının üriner sistem taş hastalığı oluşumunu önlediği, idrar akım hızını arttırarak idrarda düşük solid konsantrasyonu sağlandığı bildirilmiştir (10). Günlük idrar volümü 800 ml' den 1200 ml' ye çıkarılınca üriner sistem taş hastalığı oluşumunun %86 oranında azaldığı saptanmıştır (62).

İdrar volümünün 1 litreden az olduğu durumlarda, kalsiyum oksalat taşı oluşum riskinin arttığı bildirilmiştir (13). Üriner sistem taş hastalarının %19'unda yetersiz sıvı alımı saptanmıştır (26). Borghi ve ark. (12), günlük sıvı alımı fazla ve düşük olan hastalarda üriner sistem taş hastalığı rekürrensini sırasıyla %12.1 ve %27 olarak bildirmişlerdir.

İçilen suyun sertlik derecesi ile üriner sistem taş hastalığının oluşma riski arasındaki ilişkiyi inceleyen değişik araştırma sonuçları vardır. Sertlik derecesi fazla olan suları kullanan kişilerde kalsiyum atılımı yüksek olduğu için taş oluşum riskinin arttığı bildirilmişse de (10), sodyum karbonat içeren sertlik derecesi düşük suların kullanımının taş oluşumunu arttırdığını bildiren yayınlar vardır (62). Bellizzi ve ark. (10), sertlik derecesi yüksek olan suları kullanan kişilerde; idrarda kalsiyum / sitrat oranının arttığını, kalsiyum konsantrasyonunun normale göre %50 artış gösterdiğini bildirmişler ve sertlik derecesi düşük olan suların kullanılmasını önermişlerdir. Kalsiyum oranı ve sertlik derecesi yüksek olan suların bir kısmında magnezyum ve bikarbonat'ın fazla bulunduğunu, bu nedenle taş oluşumunu engellediğine dair görüşlerde vardır (20,81). Bu nedenle suyun sertlik derecesi ile üriner sistem taş hastalığı oluşum riski arasında direkt bir ilişki olduğunu söylemek zordur.

Alınan sıvının türü, üriner sistem taş hastalığının oluşumunu etkileyebilir. Portakal suyu ve limonatanın idrar sitrat miktarını artırarak taş oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (91,98). Portakal suyu; kalsiyum fosfat taşı için formatio product'ı artırır, idrarda çözünmemiş ürik asit'i azaltır (98). Çay, kahve gibi içeceklerin kalsiyum oksalat taşı için risk faktörü oldukları savunulmaktadır (53). Alkol kullanımı ile kanda ürik asit, idrarda kalsiyum fosfat düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür. Alkol alışkanlığı olan kişilerde üriner sistem taş hastalığının daha fazla oranda görüldüğü düşünülmektedir (14). Maden suları kullanılacak ise düşük kalsiyum ve yüksek karbonat içeren türleri seçilmelidir (93).

Beslenme

Gıdaların bir kısmı idrarda litojenik madde atılımını artırır (56). Üriner sistem taş hastalığının tüm dünyada artış göstermesinin nedeninin protein ve karbonhidrattan zengin, lifli gıdalardan fakir beslenme olduğu düşünülmektedir. Ekonomik seviyesi yüksek olan ülkelerde üriner sistem taş hastalığı daha fazla görülmektedir (33,56). Hayvansal proteinden zengin gıdalar ile beslenmenin; idrarda kalsiyum, cAMP, hidroksiprolin atılımını arttırdığı, böylece artan asit metabolitlerin kemikte rezorbsiyona neden olduğu, böbrekte kalsiyum'un tübüler reabsorbsiyonunu azalttığı bilinmektedir (30). Hayvansal proteinden zengin gıdalar ile beslenme alışkanlığı idrarda kalsiyum ve ürik asit'i artırır, sitrat ve bikarbonat'ı azaltır (15,23,30,33). Hayvansal protein alımı fazla olan kişilerde idrar ile kalsiyum atılımında artışın nedeni , protein alımının artışına bağlı olarak glomeruler filtrasyon artışı ve kalsiyum'un tübüler reabsorbsiyonunun azalmasıdır (33). Aşırı protein alımı sonucunda intestinal kalsiyum reabsorbsiyonundaki bozulma nedeniyle sekonder hiperparatiroidi geliştiği ve buna bağlı kemik rezorbsiyonunun ortaya çıktığı bilinmektedir (15,16).

1-92 gr/gün hayvansal protein alınımı kalsiyum atılımını etkilemez. Bu miktarın üzerinde protein alınmasının idrarda kalsiyum miktarını arttırdığı saptanmıştır (15). Ayrıca protein alımı fazla olan kişilerde idrarla potasyum atılımının azaldığı gösterilmiştir (48). Hayvansal protein alımına bağlı idrar sitrat miktarı azalır. Bunun nedeni, proksimal tübül içindeki asit yükünün artışına bağlı olarak sitrat'ın glukoneogenez'de kullanılması amacıyla reabsorbsiyonunun artmasıdır (15,33,34,77).

Dietin içerdği yağ oranının üriner sistem taş hastalığı üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir araştırmada, kontrol grubu ile kalsiyum oksalat taş hastaları karşılaştırılmış ve taş hastalarında diet ile alınan yağ miktarında anlamlı olarak artış saptanmıştır (37,95). Son yıllarda yapılan bir çalışma; dietteki yağ oranının, kalsiyum taş hastalığı oluşumu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (4).

Diet ile alınan kalsiyum'un üriner sistem taş hastalığı üzerindeki etkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Diet yoluyla alınan kalsiyum'un %6'sı idrar ile atılmaktadır (33,34). Hiperkalsiürik ürolitiasis vakalarında, $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 'ün yükseldiği, buna bağlı olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunun artış gösterdiği bulunmuştur (17). Günde 400 mg'dan az kalsiyum alınması, kalsiyum dengesinin bozulmasına yol açmaktadır (34). Kalsiyum kısıtlaması yapınca, idrar ile atılan kalsiyum miktarı azalmakta ancak gastrointestinal sistemden kalsiyum kaybı devam ettiği için bunu kompanze etmek amacıyla kemikten kalsiyum resorpsiyonu artmaktadır. Sonuçta özellikle yaşlı hastalarda kemik kırıkları yada osteoporoz gelişmektedir. Diet ile alınan kalsiyum kısıtlanınca oksalat ile kompleks yapacak olan kalsiyum miktarı azaldığı için idrar ile atılan oksalat miktarı artmaktadır (33,34). Bu nedenlerden dolayı günümüzde üriner sistem taş hastalığının engellenmesi amacıyla diet ile kalsiyum kısıtlaması önerilmemektedir (23,33,34,56).

Diet ile alınan sodyum miktarı ile üriner sistem taş hastalığının oluşumu arasında yakın bir ilişki vardır (88). Sodyum ve kalsiyum; proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübüs'lardan emilir (34,56). Sodyum, özellikle Henle kulbu'nda kalsiyum emilimini azaltır (34). Gıdalar ile fazla miktarda sodyum alınması; renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltarak üriner kalsiyumu arttırmakta ve metabolik asidozis'i tetikleyerek üriner sitrat atılımını azaltmaktadır. Monosodyum

ürat'ın üriner satürasyonunun artmasına bağlı olarak kalsiyum oksalat kristalizasyonu artmakta, oluşan bikarbonatüri asidozis'e neden olmaktadır. Bu nedenle günlük 100 mEq sodyum alımı aşılmamalıdır (66,88).

Potasyum'un üriner sistem taş hastalığını oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Curhan ve ark. (23), diet ile alınan potasyum'un etkisini, taş saptanmayan geniş bir hasta grubunda araştırmışlar, diet ile yüksek oranda potasyum alımının üriner sistem taş hastalığını %51 oranında azalttığını bulmuşlardır.

Birçok gıda maddesinde oksalat mevcuttur. Rekürren kalsiyum oksalat taş hastalığı öyküsü olan hastalarda üriner oksalat atılımının arttığı görölmüştür (46).

Meslek

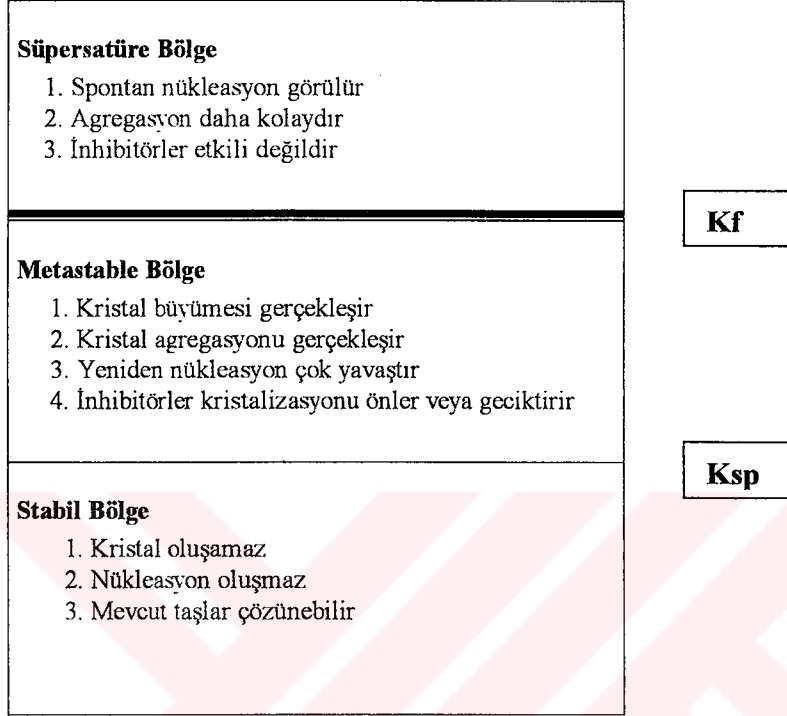
Üriner sistem taş hastalığının oluşumunda mesleğin önemli bir yeri vardır. Hareketsiz işlerde çalışanlarda yüksek oranda görölürken, aktif görevi olanlarda, tarım işçilerinde daha az oranda görölür (31).

TAş ETYOPATOGENEZİ

Taş oluşumu ile ilgili olarak değişik teoriler ortaya atılmıştır. Bu mekanizmaların beraber taş oluşumuna yol atığına inanılmaktadır (56).

1. SÜPERSATÜRASYON- KRİSTALİZASYON

Belirli bir pH derecesi ve sıcaklıktaki suya, kristalize olabilme yeteneğine sahip bir element giderek artan miktarlarda eklenirse belirli bir satürasyon noktasına ulaşılır. Bu nokta o çözelti için, o maddeye olan doyma noktasıdır. Bu noktaya kadar erimiş halde bulunan element satürasyon noktasını aşarsa kristalize olmaya başlar. Sistin, ürik asit gibi tek bir maddenin miktarını belli bir pH ve ısıda arttırmak satürasyon için yeterli iken, kalsiyum ve oksalat gibi iki ya da daha fazla komponent mevcut ise satürasyon noktasını o maddelerin çözünürlük çarpımları kontrol eder. İşte bu satürasyon noktasına **Solubility product (Çözünme çarpımı) (K_{sp})** denir. Bu çarpım o madde için sabit bir değerdir ve iki maddenin molar derişimlerinin çarpımıdır. İdrar, kompleks bir solüsyon olduğu için suya göre daha fazla maddeyi solüsyon halinde tutabilme özelliğine sahiptir. Çözünürlük çarpım değeri aşıldığı halde idrarda kalsiyum ve oksalat belli bir noktaya kadar çözünmüş halde bulunur. İdrarın bir elektriksel potansiyeli vardır. Bu potansiyel, maddelerin erime noktasını değiştirir. Ancak, idrarda bu maddelerin miktarı arttırılırsa kendiliğinden kristal çekirdekleri oluşur. Bu noktaya **Formation product (K_f)** denir. Bir maddenin sudaki çözünürlük çarpımı ile kristalizasyonun başladığı süpersatürasyon arasındaki bölgeye **Metastable region** adı verilir. Satürasyon, kristalizasyon ve nükleasyon aşamaları şekil I'de gösterilmiştir (56).

Şekil I : Taş Oluşum Aşamaları

İdrar pH değişimi, çözünme üzerine etkilidir. Yüksek idrar pH derecelerinde kalsiyum fosfat ve amonyum fosfat presipitasyonu oluşurken, pH düşüncü ürik asit ve sistin taşı oluşum riski artar (56).

2. NÜKLEASYON

Normal idrarda, kalsiyum oksalat'ın çözünürlüğü 4 kat daha fazladır. Eğer, kalsiyum oksalat konsantrasyonu K_{sp} değerini aşarsa kristalizasyon oluşur. Kristal çekirdeklerinin oluşması tek madde içeren bir solüsyonda oluşursa buna **HOMOJEN NÜKLEASYON** adı verilir. Bu formda, kristal formu erken dönemde oluşur ve çözünmesi zorlaşır. Hücre, organik ve inorganik maddeler gibi birden fazla maddeyi barındıran solüsyonlarda ise **HETEROJEN NÜKLEASYON** meydana gelmektedir. Bu maddeler, kristal nükleasyonunu kolaylaştırırlar.

Metastable bölge sonunda, bu maddeler yoğun olarak bulunurlar. Sonuçta taş oluşumu kolaylaşır (6,56).

3. KRİSTAL FORMASYONU VE KRİSTAL RETANSİYONU

Taşın böbrekte ilk olarak ortaya çıktığı yer toplayıcı kanallardır. İdrarın glomerulden çıkıp toplayıcı kanallara geçmesi 2-5 dakika süre alır. İdrarın süpersatürasyonu renal papillalarda oluşur. Toplayıcı sistemin çapı 50-200 mikrometre'dir. Finlayson (56), bir kristal hücrenin 200 mikrometre çapa ulaşabilmesi için 90-1500 dakika gerektiğini hesaplamıştır. Bu zaman idrarın doygunluk oranına bağlıdır. Kristallerin atılamaması için ya çok aşırı süpersatürasyon ile büyümesi ya da üriner sistemde staz olması gerekir. Kristal agregasyonu oluşarak, mikrotaşların büyümesi sonucu semptomların ortaya çıkması taş oluşumunu tek başına açıklamaz. Kristallerin retansiyon mekanizması vardır. Taş oluşumuna neden olabilecek yeterli uzunluğa sahip bir toplayıcı kanal olsa bile çoğu kişide kristal agregasyonu bu kanalları tıkamaz. Eğer bir kristal böbrekte kalırsa, büyümenin meydana gelişi üriner süpersatürasyon oluşuncaya kadar uzun bir zaman alabilir. Çoğu böbrek taşı, süpersatürasyona kadar geçen süre içerisinde aralıklı büyüme paterni gösterir (56) .

Böbrekteki anatomik anomaliler, meduller sünger böbrek, üreteropelvik darlık, kristal retansiyonuna neden olur. Ayrıca, renal hücrelerdeki kalsiyum veya oksalat transport defekti nedeniyle hücre içi yada interstisyumda biriken kristal depozitleri taş oluşumuna yol açar (44,56).

4. MATRİKS OLUŞUMU

Üriner sistem taşlarında nonkristalize protein benzeri matriks ilk kez Anton von Heyde tarafından tanımlanmıştır. Matriks protein yapısında bir maddedir ve kalsiyum taşlarının %2,5-3'ünü, ürik asit taşlarının %2'sini, enfeksiyon ve apatit taşlarının %1,1'ini oluşturur. Matriks'in %64'ü protein (Gama karboksiglutamik asit, matriks substans A, üromukoid), %9'u nonaminoşeker, %5'i glikozamin, %10'u bağlı su, %2'si organik kül yapısındadır (59).

Organik matriks'in proksimal tübülden köken aldığı sanılmaktadır. Matriks'in taş oluşumu için temel yapıyı oluşturduğu düşünülmektedir. İdiopatik kalsiyum taşı hastalarında tübül lümeni içerisinde matriks ve kristal tabakalarından ibaret normal taş yapısına benzeyen mikrotaşlar bulunmuştur. Bunlar, kalsiyum içeren taşların habercisidir. Çünkü; ürik asit, sistin ve enfeksiyon taşlarında görülmezler (56). Nishio ve ark. (60), enfeksiyon taşlarının matriks yapısında hyaluronik asit, kalsiyum oksalat monohidrat ve ürik asit taşlarının matriks yapısında heparan sülfat, kalsiyum oksalat dihidrat taşlarının matriks yapısında ise hyaluronik asit ve heparan sülfat saptamışlardır. Du Toit ve ark. (25), idrarda ürokinaz enziminin azalması, sialidaz enziminin artışı ile matriks oluştuğunu ortaya sürmüşlerdir. P. miribalis ve E. coli, ürokinaz aktivitesini azaltır, sialidaz aktivitesini arttırır. Kalsiyum taş hastalarının 1/3'ünde E. coli saptanması bu hipotezi desteklemektedir (25). E. coli, kristallerin epitele yapışmasını kolaylaştırarak matriks yapının oluşumunu sağlar (56). Matriks oluşumunun üriner sistem taş hastalığı oluşumunda önemli bir yeri vardır.

5. EPİTAKSİ

Epitaksi kavramı miks tip taş yapılarının aydınlatılması için geliştirilmiştir. İdrarda kristal oluşumu çok fazla ise idrarın kalan kısmında kristal satürasyonu azalır. Ortamda başka bir element varsa kristal yüzeyine yapışırlar. Örnek olarak, ürik asit kristalleri üzerinde kalsiyum oksalat yapısının gelişmesi verilebilir (56,62). Bazen her iki yapı arasındaki uyumsuzluk o kadar fazladır ki epitaksi gerçekleşemez. Buna en güzel örnek, sistin taşlarının ürik asit ve kalsiyum oksalat çekirdeği üzerinde gelişmemesidir (56).

6. ÜRİNER İNHİBİTÖRLER

Üriner sistem taş hastalığında, idrar ile normalden fazla kalsiyum ve oksalat atılımı mevcuttur (56). Ancak, hiperkalsiüri ve hiperoksalüri görülen kişilerde, üriner sistem taş hastalığı bazen gözlenmez. Bu durum, idrarda taş oluşumunu engelleyen inhibitörlerin varlığı ile açıklanmıştır (56,89). Üriner inhibitörler; taş oluşumunu çeşitli aşamalarda (nükleasyon, büyüme, agregasyon, hücre- kristal arası etkileşim) engellerler (89), formatio product'ı artırırlar (8). İdrarda bulunan taş inhibitörleri; kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat sistemi için tanımlanmış, ürik asit için tanımlanmamıştır (56).

Organik inhibitörler

a) Nefrokalsin

İlk tanımlanan üriner taş inhibitörüdür. Anyoniktir, fosforile glikoprotein yapısındadır. Proksimal tübül ve Henle kulbu'nda sentezlenir. Kalsiyum oksalat kristal büyümesini engelleyen

potent inhibitördür. Nefrokalsin'in ağırlığının %10'unu karbohidrat, %25'ini aminoasit rezidüleri oluşturur. Bunlar; glutamik asit, aspartik asit ve gamakarboksiglutamik asit'tir. Nefrokalsin; gamakarboksiglutamik asit eşliğinde kalsiyum oksalat kristaline bağlanır. Böylece hem kristalin büyümesini, hem de renal epitel ile kontakt kurup yerleşmesini engeller (40,52,56,89).

b) Tamm- Horsfall proteini

Distal tübül ve Henle Kulbu'nda sentezlenir. Kalsiyum oksalat monohidrat oluşumunu. kristal agregasyonunu inhibe ederek önler. Nefrokalsine göre inhibitör etkisi daha azdır (56,89).

c) Üropontin

Kalsiyum oksalat kristalizasyonunu önler. Kristal yapının üzerini kaplayarak renal epitel ile etkileşimini engeller (52,56,89).

d) Müsin

Kalsiyum oksalat dihidrat'ın kristalizasyonunu, agregasyonunu ve nükleasyonunu inhibe eder (36).

e) Alfa-1 Antitripsin

Protein yapıdadır. Kalsiyum'a bağlanmaz. İnflamatuar süreçte rol oynar (19,56).

f) Glikozaminoglikan

Polisülfat'lı polianyonik maddelerdir. Kalsiyum oksalat monohidrat taşlarının kristal yapısını kaplayarak böbrek epitel ile ilişki kurmasını önler. Ayrıca kristal agregasyonunu engeller (52,56,60).

İnorganik inhibitörler

a) Magnezyum

İdrarda kalsiyum, oksalat ve fosfat'ın çözünürlüğünü arttırır. Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taş oluşumunu engeller (42).

b) Pirofosfat

Oral olarak alınan polifosfatların, barsakta ortofosfat olarak absorpsiyonundan sonra idrar ile atılan formudur. Kalsiyum oksalat kristalizasyonunu engeller (56).

c) Sitrat

Sitrat, üriner sistem taş hastalığını engelleyen en önemli inhibitörlerden birisidir. Böbreklerden filtre edilen sitrat'ın %75'i proksimal tübül hücrelerinden geri emilir. Metabolik asidozis; renal kortikal mitokondriumlardan sitrat atılımını önler, sitrat metabolizması artar. Sonuçta, bunu karşılamak için basal membrandan sodyum-sitrat değişimi yapılır. Sitrat; kristalizasyonu önler, kalsiyum ile çözünür kompleks oluşturarak kalsiyum tuzlarının üriner saturasyonunu azaltır, iyonik kalsiyum konsantrasyonunu düşürür, kalsiyum oksalat'ın heterojen nükleasyonunu önler, kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini inhibe eder (1,3,56,66,68,80). Özellikle, kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonunu kuvvetle inhibe ettiği bildirilmiştir (94). Bayanlarda, erkeklere nazaran üriner sitrat seviyesi daha fazladır (80). Bunun, seks steroidlerine bağlı olduğu düşünülmüşse de, Hammar ve ark. (38), sitrat ve seks steroidleri arasında direkt ilişki saptamamıştır.

b) Eser elementler

Kalsiyum kristal depozitlerinin büyümesini engellerler. Eser elementlerin inhibitör oldukları kabul görmüştür (24,57,79).

7. PROMOTÖRLER

Formation product'ı arttırarak etki gösterirler. Heterojen nükleasyon; ürik asit, brushite, ürotelyum hasarı, hidroksiapatit gibi promotörler tarafından arttırılmaktadır (8). Yine monosodyum ürat, kalsiyum oksalat kristalizasyonunun potent promotörüdür (73).

Üriner sistem taşları, kalsiyum içeren ve içermeyen taşlar olarak sınıflandırılmıştır (Tablo I) (50, 63).

Tablo I. Taş hastalığının etyolojisi

Kalsiyum Taşları	%	Kalsiyumsuz Taşlar	%
Hiperkalsiüri	60	Ürik asit Taşı	5
AH1	12	Hiperürikozüri	
AH2	17	Düşük üriner pH	
Renal	2	Sistin Taşı	1
Unklasifiye	19	Sistinüri	
Hiperürikozüri	36	Enfeksiyon taşı	<20
Hipositratüri	30	Üreaz (+) mikroorg.	
Hiperoksalüri	8		
Primer HiperPTH	2		
Renal Tübüler Asidoz	1		

AH1: Absorbtif hiperkalsiüri Tip 1

AH2 : Absorbtif hiperkalsiüri Tip 2

En sık görülen taşlar kalsiyum içeren taşlardır. Taşların cinslerine göre görülme sıklığı Tablo II’de görülmektedir (89).

Tablo II. Taşların cinsleri ve görülme sıklığı

TAŞ CİNSİ	%
Kalsiyum	70-88
Kalsiyum oksalat	36-70
Kalsiyum fosfat	6-20
Miks	11-31
Mg amonyum fosfat	6-20
Ürik asit	6-17
Sistin	0.5-3

A. KALSİYUM İÇEREN TAŞLARIN ETYOLOJİSİ

1. HİPERKALSIÜRİ

İdiopatik hiperkalsiüri, kalsiyum taş oluşumundan sorumlu olan etkenlerin %60'ından sorumludur (89). Normal metabolik durumu olan hastaların %5-10'unda saptanmıştır. İdiopatik hiperkalsiüri, otozomal dominant geçişlidir ve kalıtımı poligenik faktörler tarafından kontrol edilmektedir (56).

İdiopatik hiperkalsiüri; erkekler için günde 300mg, bayanlar için günde 250 mg dan fazla, ya da genel olarak 4 mg/kg'dan daha fazla kalsiyumun idrar ile atılımı olarak tarif edilmektedir (49). İdiopatik hiperkalsiüri 3 gruba ayrılır:

a) Absorbtif hiperkalsiüri (AH)

En sık görülen hiperkalsiüri tipidir. Temel patoloji, kalsiyumun intestinal hiperabsorbsiyonudur. Vitamin D metabolitlerine karşı duyarlılık artmıştır (9,56,63,80,84,90).

Absorbtif hiperkalsiüri'nin üç tipi bulunmaktadır.

Tip 1: Normal ve kısıtlı miktarda kalsiyum içeren diet alınımında; idrar kalsiyumu, 200 mg'ın üzerindedir (9,56,80,84,90).

Tip 2: Kalsiyum'dan fakir diet verilince, idrar kalsiyumu 200 mg'ın altına iner (9,56,80,84,90).

Tip 3: AH1'e ek olarak renal fosfor kaybına bağlı serum fosfor'u 2 mg/dl altındadır (9, 84). Sonuçta, hipofosfatemi'ye bağlı $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ artar, intestinal kalsiyum absorbsiyonu

artar ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir (65,84). Paratiroid hormon bu hastalarda baskılanmıştır (65).

b) Renal hiperkalsiüri

Renal tübüler defekt (enfeksiyon, anatomik bozukluk, fonksiyonel bozukluk) sonucunda kalsiyum kaçağı oluşur. Sonuçta, PTH yapımı uyarılır, vitamin D sentezi aktive olur. Kalsiyum'dan fakir diet ile idrar kalsiyum'u normalden fazla olarak ölçülür (9,56,80,84).

c) Rezorptif hiperkalsiüri

Primer hiperparatiroidizm ile ilgilidir (9,56,80,84). Serum paratiroid hormon (PTH) artışına bağlı vitamin D sentezi artar. Buna bağlı kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu meydana gelir, barsaktan kalsiyum emilimi artar, kalsiyum'un böbrek tübüllerinden geri emilimi artar (84).

2. HİPEROKSALÜRİ

Ortalama bir diet ile günlük oksalat alımı 800-1000 mg'dır. Oksalat; çay, kahve, kakao, fındık, fıstık, pancar, limon gibi gıdalarda bulunur (100). Oksalat'ın %35-50'si askorbik asit'ten oluşur. Askorbik asit, karaciğer'de nonenzimatik oksidasyon ile oksalik asit'e döner. Oksalik asit'te oksalat'a dönüşür. Ancak bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (84,100).

Oksalat'ın majör prekürsörü gliksalat'tır. Üriner oksalat'ın %50-70'ini oluşturur. Gliksalat'ın esas kaynağı; glisin, glikolik asit ve serin'dir. Glisin; D-aminoasit oksidaz enzimi ile gliksalat'a döner. Glikolat ise glikolik asit oksidaz enzimi ile gliksalat'a döner. Serin; glisin ve glikolik asit'e etanolamin ve glikoaldehit yoluyla dönüşür. Serin ve glikolik asit'in ana kaynağı

hidroksipirüvat'tır. Glioksalat'ın oksalat'a oksidasyonu; laktik dehidrogenaz, ksantin oksidaz ve glikolik asit oksidaz enzimleri tarafından katalizlenir. Glioksalat'ın glisin'e metabolizması alanin-glioksalat aminotransferaz ve pridoksin bağımlı transaminazlar ile olmaktadır (100).

Genellikle 45 mg üzerinde idrarda oksalat saptanması hiperoksalüri olarak tanımlanmaktadır. 80 mg ve üstündeki değerler primer hiperoksalüri ya da enterik hiperabsorbsiyonu düşündürür (9).

a) Primer hiperoksalüri

Otozomal resesif geçişlidir. Glioksalat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle meydana gelir (84). 2 tipi vardır (90):

Tip 1 : Glioksalat karboksiligaz enzim eksikliği vardır. İdrarda oksalat, glikolat atılımı artar. %75 vakada, 5 yaş öncesinde ortaya çıkar. %80'i 20 yaşından önce ölürlür.

Tip 2 : D-gliserat dehidrogenaz enzim eksikliği vardır. 4 yaşından önce görülür.

Her iki formda, 24 saatlik idrarda oksalat miktarı 100 mg'ın üstündedir. Kalsiyum oksalat süpersatürasyonu artar, nefrokalsinozis gözlenir (84,90).

b) Enterik hiperoksalüri

Hiperoksalürik hastalarda üriner sistem taş hastalığının en sık nedeni, intestinal hiperabsorbsiyondur. Kolon geçirgenliğinin artması, barsak lümenindeki oksalat'ı bağlayacak serbest kalsiyumun azalması rol oynar. Bu hastalarda, oksalat'tan fakir diet rejimi önerilmektedir.

Bu hastalara, kalsiyum desteği sağlanacak olursa, lümendeki oksalat bağlanır ve absorbsiyonu engellenir (80,84). Ayrıca magnezyum oksit verilmeside oksalat'ı bağlar (41).

c) İdiopatik hiperoksalüri

%5-50 oranında görülür. Aşırı oksalat alımı engellenmelidir. Etyolojide, oksalat'ın aşırı emiliminin rol oynadığı bilinmektedir (84).

3. HİPERÜRİKOZÜRİ

Ürik asit taşları ile beraber görülür. Ayrıca, kalsiyum oksalat taş hastalarının %15-20'sinde bulunmaktadır (9). Hiperürikozüri, genellikle pürinden zengin diet alınmada ortaya çıkar (84). Küçük bir hasta grubunda, endojen yapımda artış görülmüştür (80). İdrar pH'ı 5,5'in altında olursa monosodyum ürat kristallerinin süpersatürasyonu artar. Sonuçta kalsiyum oksalat'ın heterojen nükleasyonu uyarılır (80,84). Ürik asit kristalleri, kalsiyum oksalat kristal formasyonu için promotör görevini üstlenirler (80). Lesch-Nyhan sendromu, myeloproliferatif hastalıklar, kemoterapiye sekonder tümör lizisi ve radyoterapi serum ürik asit seviyelerini arttırır (9).

Ürik asit ekskresyonunun günlük 600 mg üzerinde olduğu durumlarda kalsiyum oksalat taş oluşumu gözlenmektedir. Serum kalsiyum ve üriner kalsiyum normaldir. İdrar kalsiyumu, kalsiyum yükleme testi ile değişmez. İdrar pH'ı 5,5'tan yüksektir (9).

4. HIPOSİTRATÜRİ

Pak (68), serilerinde üriner sistem taş hastalığı olan olgularda hipositratüri oranını %19-63 olarak bildirmiştir. Erişkin bir insanda, 320 mg/gün altındaki sitrik asit ekskresyonu hipositratüri olarak tanımlanmaktadır (68,84). Hipositratüri'ye yol açan nedenler çok çeşitlidir.

a) Diet

Hayvansal proteinden zengin diet ile beslenenler ve sülfür içeren aminoasitler içeren yiyecekler alınması hipositratüri'ye yol açar (15,33,34,68,77).

b) Sodyum yüklenmesi

250 mEq/gün sodyum alınması üriner sitrat atılımını azaltır (88). Bunun nedeni, sodyum yüklenmesinin orta derecede metabolik asidoz'a yol açması olarak belirtilmektedir (68).

c) İlaçlar

Tiazid diüretik yada asetazolamid kullanımı, üriner sitrat seviyesini azaltır (63,75).

d) Fiziksel egzersiz

Laktik asidoz'a yol açarak hipositratüri'ye yol açabilir (63).

e) Malabsorbsiyon

Sitrat'ın, intestinal sisteme ait patoloji nedeniyle malabsorbsiyonu hipositratüri'ye yol açabilir (68). 60 mEq/gün potasyum sitrat verilmesine rağmen net alkali absorbsiyonu olmuyorsa sitrat malabsorbsiyonunun göstergesidir (66).

f) Asidozis

Hipositratüri etyolojisinde en önde gelen faktördür. Renal tübüler asidoz başta olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı, kronik diare, intestinal alkali kaybı, tiazid grubu diüretiklerin indüklediği hipokalemi (intraselüler asidozis) hipositratüri nedenidir (56,68,80).

g) Üriner sistem enfeksiyonu

Bakteriyel enzimler, sitrat'ı parçalayarak hipositratüri'ye yol açar (65,66).

h) İdiopatik

Bu hastalarda, distal renal tübüler asidozis yoktur. Kronik diare, sitrat malabsorbsiyonu gibi patolojiler görülmez. Ancak hipositratüri mevcuttur (68).

Sitrat'ın idrarda ekskresyonu diurnal varyasyon gösterir. Ayrıca diyetten etkilenebilir. Bir çalışmada; hipositratürik vakaların ilk başvurdıkları anda, %68'inde idrar sitrat değerleri normal olarak saptanmıştır (1). Bu nedenle hipositratüri gözden kaçabilir.

5. Hipomagnezürü

Magnezyum, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumunu inhibe eder. Hipomagnezürili hastaların %66'sında hipositratüri mevcuttur (9).

HİPERKALSIÜRİ YAPAN DİĞER NEDENLER

Renal tübüler asidozis (RTA)

RTA; renal tübüler hidrojen iyonu sekresyonundaki defekttten kaynaklanır (19,56). Bu defekt; Tip 1, Tip 2, Tip 4 RTA'da görülür (19). Nefrolithiasis, sadece Tip 1 RTA için majör

problemdir (19,66). Tip 1 RTA'da ana problem, kan ve distal tübüluslar arasında normal hidrojen gradientinin sağlanamamasıdır, idrar pH'ı 6'dan büyüktür (56). Amonyum sekresyonu azalır (1). Sonuçta; hipokalemik, hiperkloremik, anyon gap'i normal metabolik asidozis gelişir (56).

İdrar pH'ının azaltılamadığı ancak sistemik metabolik asidozis'in saptanmadığı inkomplet RTA tipide vardır (19). RTA; hereditör, sporadik ve idiopatik olarak saptanabilir (19,56).

Süt alkali sendromu, sarkoidosis, immobilizasyon, Crohn hastalığı, jejunoileal by-pass, ileal konduit, laksatif suistimali, myeloproliferatif hastalıklar, parapleji, nörojenik mesane, meduller sünger böbrek, rekürren üriner sistem enfeksiyonu hiperkalsiüri yapan diğer nedenler arasında sayılabilir (89).

B. KALSİYUM İÇERMEYEN TAŞLARIN ETYOLOJİSİ

1. ÜRİK ASİT TAŞLARI

Tüm taşların %6-17'sini yapar (89). Çözünmemiş ürik asit'in idrarda süpersatürasyonu sonucu meydana gelir. Ürik asit taşı oluşabilmesi için; düşük idrar pH'ı, düşük idrar volümü ve ürik asit ekskresyonu gerekir. %90 hastada idrar pH'ı 5,7'nin altındadır (80). Ürik asit taşlarının etyolojik sınıflaması şöyledir (90):

a) İdiopatik

Düşük idrar pH'ı nedeniyle ürik asit taşı oluşur. İdrar ve kan ürik asit değerleri normaldir.

b) Hiperürisemi

- Gut hastalığı (%20)
- Myeloproliferatif hastalıklar (% 40)
- Lesch-Nyhan sendromu (%40)

c) Kronik dehidratasyon

d) Diet ile aşırı protein alınması (%40)

2. SİSTİN TAŞLARI

Tüm taşların %0,3-5'ini oluşturur (89). Böbrek ve intestinal sistemin transepitelyal transport defekti ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Normal üriner pH bulunmasına karşın sistin çözünemez (80). İdrar alkalinizasyonu arttıkça sistin daha çok çözünür (56). 24 saatlik idrarda sistin değeri 250 mg üzerinde ise sistinüri tanısı konulur (80).

3. ENFEKSİYON TAŞLARI

Tüm taşların %6-20'sini oluşturur (89). Amonyum, magnezyum ve fosfat karışımı ile, karbonat'tan oluşur. Kristalizasyon pH=7,2'de başlar. Enfeksiyon taşlarının oluşumu için üreyi hidrolize eden bakterilerin oluşturduğu enfeksiyon gereklidir (56,80). Bu bakteriler, en sık proteus, klebsiella, pseudomonas sp'dir (80). Bakteriler, kendi çevresinde süpersatürasyon yaratıp kristalizasyonu sağlarlar (56). Bu taşlar genellikle staghorn taş şeklindedir ve radyoopaktır (56,80).

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA KULLANILAN MEDİKAL TEDAVİ AJANLARI

A. POTASYUM SİTRAT

FDA tarafından, potasyum sitrat'ın kullanıma sunulabileceği onaylandıktan sonra hipositraturik üriner sistem kalsiyum taş hastalığının tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (68).

Potasyum sitrat kullanılan hastalarda, idrar sitrat atılımının arttığı, kalsiyum atılımının azaldığı saptanmıştır (68). Potasyum sitrat, idrarda kalsiyum ile kompleks yapar, kalsiyum oksalat kristalizasyonunu engeller, iyonize kalsiyum konsantrasyonunu azaltır (68,84). Ayrıca, çözünmemiş ürik asit seviyesini belirgin şekilde azaltarak hem ürik asit taşı oluşum riskini azaltır, hemde ürik asit tarafından aktive edilen kalsiyum oksalat taş oluşumunu engeller. (67, 68,74). Potasyum sitrat; idrar sitrat ve potasyum değerlerini arttırırken, kalsiyum ve amonyum değerlerini azaltır (68). Potasyum sitrat kullanan bazı hastalarda, serum fosfor ve kreatinin değerlerinin düştüğü görülmüş, ancak nedeni aydınlatılamamıştır (1).

Potasyum sitrat kullanan hastalarda, idrarda, kalsiyum fosfat saturasyonu bazen artış gösterebilir. Bunun nedeninin, idrar pH derecesinin artışına bağlı olarak sitrat'ın kalsiyum ile kompleks yapması ve serbest kalan fosfat'ın çözünmemiş halde kalması gösterilmiştir. Potasyum sitrat'ın, aç yada yemekler ile alınımı, biyoyararlanımında değişiklik yaratmaz (68).

Endikasyonları

a) Distal RTA

İdrar kalsiyum atılımını azaltır. Metabolik asidozis ve hipokalemi'yi düzeltir. Metabolik asidozis düzelince, idrar ile atılan kalsiyum miktarıda azalır (68,77,84). Bu hastalıkta, 120 mEq/gün kullanılır (67).

b) Kronik diare sendromu

Az-orta şiddetteki sıvı kayıplarında; şiddetli hipositratri yoksa 40-60 mEq/gün, şiddetli hipositratri varsa 120 mEq/gün kullanılır (67).

c) Tiazid grubu diüretikler tarafından indüklenen hipokalemi

Potasyum sitrat, bu durumlarda potasyum klorür'den daha az etkilidir. Çünkü, sitrat'ın tübüler reabsorpsiyonu azalır. 40 mEq/gün doz'da kullanılır (67).

d) İdiopatik hipositratrik kalsiyum taş hastalığı

30-60 mEq/gün doz'da kullanılması, üriner sitrat atılımını artırır (67).

e) Ürik asit taş hastalığı

60 mEq/gün doz'da kullanılması önerilmektedir (67).

YAN ETKİLERİ (58,67,84)

a) Hiperkalemi

Potasyum tutucu diüretikler ile beraber alınırsa yada glomeruler filtrasyon hızı 40 ml/dk olan hastalarda kullanılırsa hiperkalemi yapar.

- b) Gastrointestinal sistem kanaması**
- c) İntestinal obstrüksiyon**
- d) Diare, bulantı, kusma, hazımsızlık**
- e) Alüminyum toksisitesi**

Potasyum sitrat'ın uzun dönem kullanımında gelişebilir. Bu olay, genellikle son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda görülmüştür.

KONTRENDİKASYONLARI (68)

- a) Kreatinin klerensi < 0.7 ml/kg/dk ise**
- b) Üriner sistem enfeksiyonu**
- c) Aktif peptik ülser**
- d) Adrenal yetmezlik**
- e) Potasyum tutucu diüretikleri kullananlarda**

Preparat formları

Potasyum sitrat'ın; 5 ve 10 mEq tabletleri (Urocit- K[®]), sıvı ve toz formları, potasyum sitrat ve sitrik asit kombinasyonundan oluşan şurup formu (PolyCitra-K[®]) bulunmaktadır (84). Ülkemizde, 5 mEq tablet formu (Urocit- K[®]) ruhsatlandırılmıştır.

B. TIAZİD GRUBU DİÜRETİKLER

Renal kalsiyum absorbsiyonunu artırır. Absorbtif hiperkalsiüri tip1, renal hiperkalsiüri, düşük kemik dansiteli absorbtif hiperkalsiüri Tip 2’de kullanılır (84).

C. ORTOFOSFATLAR

Üriner inhibitörleri artırır, 1,25(OH)₂VitD3 sentezini artırır. Absorbtif hiperkalsiüri Tip 1, Tip 2, Tip 3’te kullanılır (84).

D. SODYUM SELLÜLOZ FOSFAT

İntestinal kalsiyum’u bağlar. Normal kemik dansiteli absorbtif hiperkalsiüri Tip 1’de kullanılır (84).

E. ALLOPÜRİNOL

Ürik asit sentezini inhibe eder. Hiperürikozüri’de endikedir (84).

TAŞ HASTALARINDA METABOLİK DEĞERLENDİRME

Üriner sistem taş hastalığı; endüstriyel toplumlarda %12 oranında görülmektedir. Bu hastalığın; nedeninin bulunması, tekrarının önlenmesi ve tedavisinin doğru şekilde yapılabilmesi için hastalarda metabolik değerlendirme yapılmalıdır (80).

İlk kez taş saptanan hastada detaylı bir metabolik araştırmayı savunanların yanında (64,97), ilk kez taş oluşturan hastalarda diet ve sıvı düzenlemesinin yeteceği, detaylı bir araştırmanın rekürrens durumunda yapılmasını uygun gören görüşlerde vardır (35). Rivers ve ark. (80), rekürrens riski yüksek olmayan ve ilk kez taş saptanan hastalar için temel değerlendirmenin

yeterli olduğunu, rekürren taş hastalığı ve tekrarlama riski yüksek olan taş hastalarında detaylı bir incelemenin gerekli olduğunu savunmaktadırlar.

Metabolik değerlendirme yapılması gereken yüksek risk grubuna dahil hastalar; ürik asit taş hastaları, gut hastaları, tüm çocuk taş hastaları, ailede taş hastalığı öyküsü mevcut olanlar, kronik diare vakaları, osteoporozu olan yaşlı hastalar, nefrokalsinozis saptanan hastalar, sistin taşı olanlar, 20-50 yaş grubu hastalardır (9,80).

National Institutes of Health (NIH)'in taş hastalarında değerlendirme önerisi aşağıda belirtilmiştir (35).

İlk taş epizodu

Hastadan detaylı öykü alınmalıdır. Tıbbi tedavi, ailede taş hastalığı öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı sorgulanmalıdır. Diet ile aldığı protein, pürin, sodyum, sıvı, oksalat, kalsiyum miktarı öğrenilmelidir. Laboratuvar testleri olarak; serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfat ve ürik asit çalışılmalıdır. Radyolojik tetkik olarak; direkt üriner sistem grafisi, intravenöz pyelografi, ultrasonografi veya düşük doz spiral taş tomografisinden gerekli olanlar yapılmalıdır.

Rekürren taş hastaları ve çocuklar

24 saatlik idrarda; volüm, pH, kalsiyum, fosfor, sodyum, ürik asit, oksalat, sitrat, kreatinin, çalışılmalıdır.

Metabolik değerlendirme, tüm medikal tedaviler durdurulduktan yaklaşık 4 hafta sonra yapılmalıdır. Değerlendirme parametreleri şunlardır (9) :

Serum

Elektrolitler

Kalsiyum, magnezyum

Fosfor, ürik asit

Kreatinin, PTH

Spot idrar

Tam idrar analizi, İdrar kültürü

24 saatlik idrar

Volüm, kreatinin

Sodyum, potasyum

Kalsiyum, magnezyum

Oksalat, sitrat

Fosfor, ürik asit

Taş analizi

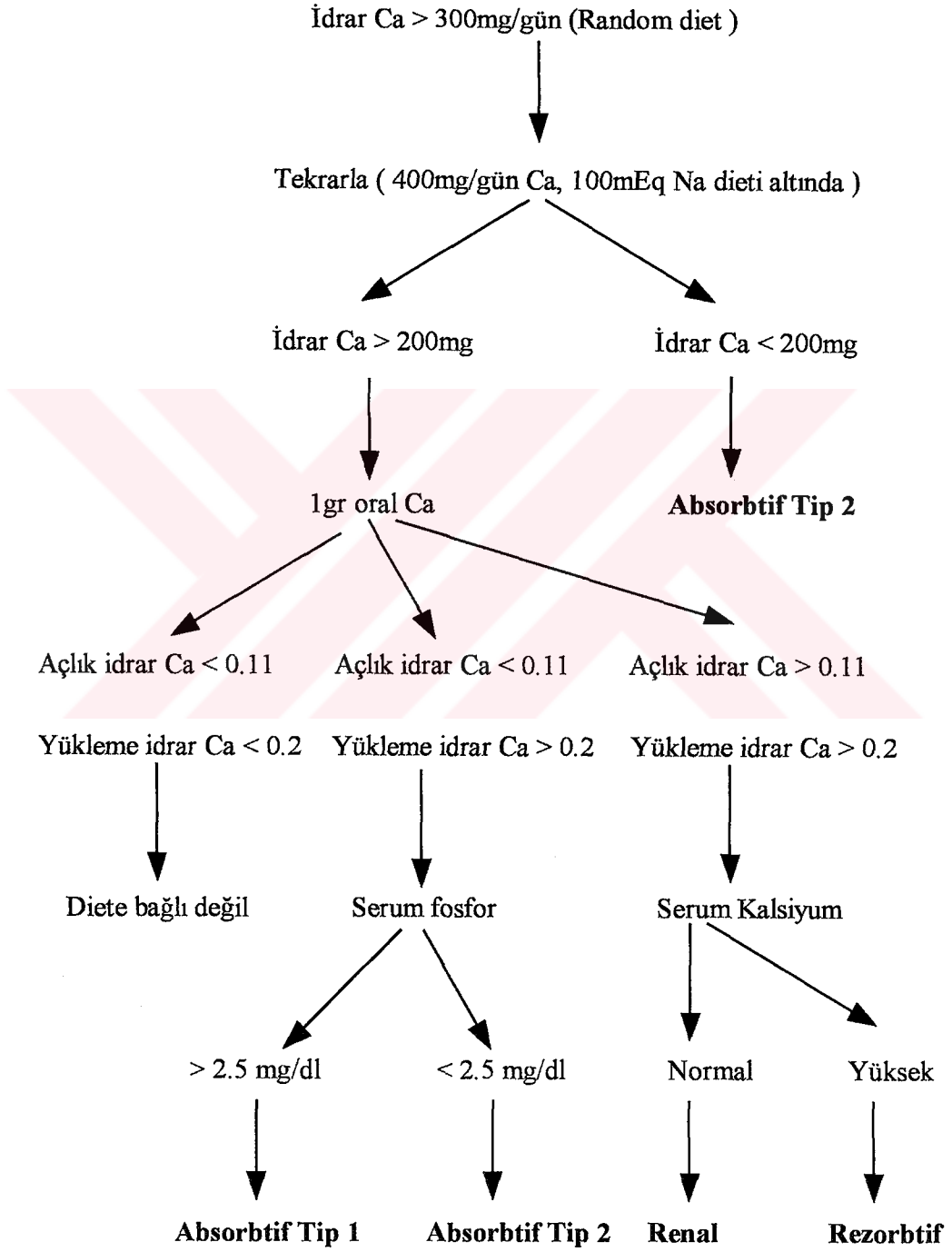
SELEKTİF DEĞERLENDİRME

Sınırlı bir değerlendirmedir. Serum elektrolitleri, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit incelenmesini içerir. Tam idrar analizi ve idrar kültürü ile üriner sistem enfeksiyonu ekarte edilir. Kristalüri gözlenirse, teşhis için yararlıdır. İdrar pH'ı belirlenir (9).

REKÜRREN TAŞ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rekürrens şansı yüksek olan, metabolik olarak aktif taş hastalığı olan hastalarda yapılır. Başlangıçta çalışmayı etkileyebilecek tüm medikasyonlar durdurulur. Serum laboratuvar tetkikleri temel incelemedeki gibi yapılır. İki defa 24 saatlik idrar toplanır. Daha sonra günlük 400 mg kalsiyum ve 100 mEq sodyum içeren, kalsiyum ve sodyum'dan kısıtlı diet yedi gün süre ile uygulanır. Takiben, üçüncü 24 saatlik idrar toplanır ve değerlendirmeye tabi tutulur. Hastaya açlık kalsiyum yükleme çalışması yapılır. Buna göre bir hafta kalsiyum ve sodyum'dan kısıtlı diet alan hasta saat 21.00'den itibaren aç bırakılır. Sabah saat 07.00'ye kadar 600 cc su içirilir. Daha sonra saat 07.00- 09.00 arasında toplanan açlık idrarında kalsiyum/kreatinin oranı bakılır. Takiben saat 09.00'da 1 gram kalsiyum oral olarak verilip (250 gram süte eşdeğer), 4 saat süre ile yükleme idrarı toplanıp bunda da kalsiyum/kreatinin oranına bakılır (9,55). Hiperkalsiüri ayırıcı tanısı Şekil II'de özetlenmiştir (55).

Şekil II : Hiperkalsiüri ayırıcı tanısı



GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1998- Ocak 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na, böbrek taşı ve üreter taşı nedeniyle başvuran, ESWL veya cerrahi girişim yada bunların kombinasyonu ile tedavi edilen yada spontan pasaj yolu ile taş düşüren, tedavi sonrasında taştan yoksun kalan ve rezidü taş saptanan 121 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Primer hiperparatiroidi, hiperpotasemi, renal tübüler asidozis, gastrointestinal sistem patolojisi, renal yetmezlik, diabetes mellitus mevcut olan hastalar, takiplerine düzenli olarak gelmeyenler, medikal tedaviyi düzenli olarak kullanmayanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu kriterler göz önüne alınarak ön çalışma grubu; 103 kişi ile oluşturulmuştur. Hastalar; cinsiyetlerine, yaşlarına, mesleklerine, taş analiz sonuçlarına, uygulanan tedavi yöntemlerine, soy geçmişlerindeki taş öyküsüne, öz geçmişlerindeki ESWL ve ürolitiasis operasyon öyküsüne, ilk ya da rekürren taş hastası olmalarına göre değerlendirilmiştir. Hastaların metabolik değerlendirmeleri, tedaviyi takiben 4 hafta sonra yapılmıştır. Bu sırada, normal diet ile beslenmeleri önerilmiştir. Metabolik değerlendirme amacıyla serumda; BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, fosfor, paratiroid hormon, kan sayım ölçümleri aç olarak venöz kan örneklerinden çalışılmıştır. Üriner sistem enfeksiyonunun değerlendirilmesi için tam idrar analizleri yapılmış ve idrar kültürleri alınmıştır. 24 saatlik idrarda; pH, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, sitrat, oksalat çalışıldı ve toplam idrar volümleri kaydedilmiştir. Bu testler, hastaların takip süreleri içerisinde üç ayda bir düzenli olarak tekrarlanmıştır. İzlem süresi içinde üriner sistem taş hastalığının takibi için direkt üriner sistem grafisi, abdominopelvik

ultrasonografi, intravenöz pyelografi'den yararlanılmıştır. Hastalar; tedavi ve spontan pasaj ile taş düşürme sonrasında kırkbeşinci günde intravenöz pyelografi veya ultrasonografi ile, altı ayda bir direkt üriner sistem grafisi, intravenöz pyelografi, ultrasonografi tetkiklerinden birisi ile takip edilmişlerdir.

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır. Medikal gruba dahil edilen 58 hastaya günde 3x20 mEq potasyum sitrat tablet (Urocit- K® 5 mEq wax matrix tablet) verilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan 45 hastaya herhangi bir medikal tedavi önerisinde bulunulmamıştır, sadece günlük idrar miktarlarının 1000-1500 cc'den az olamayacak şekilde sıvı almaları önerilmiştir. Her iki grupta hiperkalsiüri saptanan toplam 27 hastaya Pak'm hiperkalsiüri ayırıcı testinin uygulanması sonrasında kalsiyum / kreatinin oranlarına göre, 18 hastada; absorbtif hiperkalsiüri Tip 2, 4 hastada; absorbtif hiperkalsiüri Tip 1, 3 hastada; renal hiperkalsiüri, 2 hastada ise gruplandırmaya uymayan hiperkalsiüri saptanmıştır. Pak'a göre potasyum sitrat tedavisi uygulanabilen absorbtif hiperkalsiüri Tip 2 saptanan 18 hasta çalışmaya dahil edilirken, diğer nedenli hiperkalsiüri saptanan 9 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece çalışma grubu; medikal tedavi alan grupta 53 hasta, kontrol grubunda 41 hasta olarak şekillenmiştir.

Rekürrens Kriterleri

Konservatif yada cerrahi tedavilerden sonra yeni taş oluşumunun gözlenmesi, renal kolik ile beraber mikroskopik hematüri saptanması, rezidü taşın boyutunun 2 mm'den fazla artışı, klinik bulgu olmadan taş düşürme rekürrens olarak kabul edilmiştir.

Laboratuvar incelemeleri

- 24 saatlik idrar örnekleri temiz plastik kaplarda toplanmıştır. Sitrat ve oksalat dışındaki parametreler, 1/8 oranında sulandırılarak Technicon Dax 48 analizatör'de çalışılmıştır.
- Taş analizleri; Maden Tetkik Arama Enstitüsü'nde X ışını kırınım kristallografisi yöntemi ile çalışılmıştır.
- Serum biokimyasal analizleri; Technicon Dax 48 spektrofotometrik otoanalizatör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- 24 saatlik idrarda sitrat ve oksalat parametreleri, Boehringer Mannheim kiti ve Sigma kitleri kullanılarak çalışılmıştır.
- Paratiroid hormon; İmmulite 1000 cihazında kemoluminosans kitleri ile çalışılmıştır.

İstatistiksel analiz

Normal dağılıma uyan değerler için iki grup karşılaştırılırken, iki ortalama arası farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değerler için iki grup karşılaştırılırken Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Zaman içerisinde, değerlerin değişimi Friedman testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın başlangıcı ve sonundaki değerlerin birbirleriyle karşılaştırılması Wilcoxon Rank testi ile yapılmıştır. Grupların taşsızlık sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier survival analiz testi kullanılmıştır. Cinsiyet, yaş takip süresi, rekürrens oranları, rezidü taş boyutundaki değişimler, aile taş öyküsü parametreleri ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Hastaların parametreleri değerlendirilirken, TabloIII'teki değer aralıkları kriter olarak alınmıştır (80).

Tablo III. Serum ve idrar parametrelerinin normal değerleri

PARAMETRE	SERUM	İDRAR
SODYUM	137-147 mEq/l	200mmol/gün
POTASYUM	3.5-5.5 mEq/l	25-125 mmol/gün
BUN	7-25 mg/dl	-
KREATİNİN	0.5-1.5 mg/dl	0.8-1.8 g/gün
ÜRİK ASİT	3.5-7.2 mg/dl	0.25-0.75 g/gün
KALSİYUM	8.5-10.4 mg/dl	0.10-0.30 g/gün
MAGNEZYUM	1.5-3.1 mg/dl	<0.5 g/gün
FOSFOR	2.5-5 mg/dl	0.4-1.3 g/gün
SİTRAT	-	<320 mg/gün
OKSALAT	-	<45 mg/gün
VOLÜM	-	>1200ml/gün

BULGULAR

Medikal tedavi verilen grup 53, kontrol grubu 41 hastadan oluşmuştur. Gruplar arasında; yaş, cinsiyet ve takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo IV. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

CİNS	TEDAVİ GRUBU		KONTROL GRUBU	
	n	%	n	%
Erkek	33	62	30	73
Kadın	20	38	11	27
Toplam	53	100	41	100

$p= 0.265$

Tablo V. Gruplara göre yaş dağılımı

	TEDAVİ GRUBU (n:53)	KONTROL GRUBU (n: 41)
Yaş	44.7± 11.8	41.0± 12.1

$p= 0.314$

Tablo VI. Grupların takip süreleri

	TEDAVİ GRUBU (n: 53)	KONTROL GRUBU (n: 41)
Takip Süresi (ay)	24.1± 3.61	19.3± 4.80

$p= 0.185$

Grupları oluşturan hastaların mesleki durumları Tablo VII’de gösterilmiştir.

Tablo VII. Grupların meslek özellikleri

MESLEK	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Ev hanımı	8	15.1	6	14.6
Memur	30	56.6	25	61.0
Emekli	8	15.1	2	4.9
Serbest	4	7.5	3	7.3
Öğrenci	3	5.7	4	9.8
İşçi	-	-	1	2.4

Hastaların günlük sıvı alım miktarları Tablo VIII’de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Hastaların sıvı alım özellikleri

SIVI ALIMI (l/gün)	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
< 1	4	7.5	9	21.9
1-2	33	62.2	29	70.7
>2	16	30.3	3	7.4

Gruplar arasında, taş düşürme öyküsü yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IX).

Tablo IX. Taş düşürme öyküsünün hastalara göre dağılımı

TAŞ ÖYK.	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Var	15	28.3	9	22.0
Yok	38	71.7	32	78.0

p= 0.484

Ailesel taş öyküsü incelendiğinde, her iki grupta toplam 36 hastada taş öyküsünün mevcut olduğu görülmüştür. Gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo X).

Tablo X. Gruplara göre ailesel taş öyküsünün irdelenmesi

AİLESEL TAŞ ÖYK.	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Var	25	47.2	11	26.8
Yok	28	52.8	30	73.2

p= 0.443

Hastalar; operasyon ve ESWL öyküsü yönünden incelenmişlerdir (Tablo. XI).

Tablo XI. Operasyon- ESWL öyküsünün incelenmesi

OP/ ESWL ÖYK.	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Yok	38	71.7	34	82.9
Op (+)	12	22.6	2	4.9
ESWL (+)	3	5.7	5	12.2

Hastaların ilk taş hastası ve rekürren taş hastası olma özellikleri incelenmiştir (Tablo. XII). 25 rekürren taş hastasının; 11'inde (%44), rekürrens ilk 5 yılda çıktığı saptanmıştır.

Tablo XII. Gruplara göre ilk taş- rekürren taş hastalığının incelenmesi

	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
İlk taş hastası	36	67.9	33	80.5
Rekürren hasta	17	32.1	8	19.5

Hastaların çalışmaya alındıkları zaman ve ilk taş hastalığı görüldüğü zamanki yaş dağılımları

Tablo. XIII'de görülmektedir.

Tablo XIII. Hastaların çalışma anında ve ilk taş hastalığı sırasındaki yaş dağılımları

YAŞ GRUBU	ÇALIŞMA ANI (n: 94)		İLK TAŞ HST. ANI (n: 25)	
	n	%	n	%
10-20	1	1.2	-	-
21-30	14	14.8	10	40.0
31-40	25	26.5	14	56.0
41-50	30	32.0	1	4.0
51-60	19	20.2	-	-
61-70	5	5.3	-	-

Hastaların taş analiz sonuçları Tablo XIV'de verilmiştir. En çok görülen taş cinsinin, kalsiyum oksalat taşı olduğu görülmektedir.

Tablo XIV. Taş analiz sonuçları

TAŞ ANALİZİ	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Analiz yok	8	15.1	16	39.0
COM+ COD	18	34.0	9	22.0
COM	4	7.5	10	24.4
COD	9	17.0	2	4.9
COD+ CP	3	5.7	2	4.9
COD+ Ürik asit	2	3.8	-	-
COD+ Strüvit	2	3.8	1	2.4
COD+ CP	3	5.7	-	-
COM+ Ürik asit	4	7.5	1	2.4

COM:Kalsiyum oksalat monohidrat**CP:** Kalsiyum fosfat**COD:** Kalsiyum oksalat dihidrat

Hastaların üriner sistem taş lokalizasyonları incelenmiştir. Her iki grupta en fazla üreter taşı saptanmıştır (Tablo XV).

Tablo XV. Hastaların taş lokalizasyonlarına göre dağılımı

	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Pelvis renalis	11	20.8	3	7.3
Üst kaliks	3	5.7	2	4.9
Orta kaliks	1	1.8	2	4.9
Alt kaliks	4	7.5	2	4.9
Üreter üst uç	3	5.7	4	9.7
Üreter orta	7	13.2	7	17.1
Üreter alt uç	19	35.8	17	41.4
Üreter orta+ alt kal.	1	1.9	-	-
Üreter alt uç+ alt kal.	1	1.9	2	4.9
Koreliform	3	5.7	2	4.9

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Tablo XVI'da özetlenmiştir. ESWL ve üreterorenoskopi'nin en çok tercih edilen yöntemler olduğu görülmektedir.

Tablo XVI. Hastaların uygulanan tedavi yöntemlerine göre dağılımı

TEDAVİ YÖNTEMİ	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Spontan pasaj	9	17.0	9	22.0
ESWL	18	34.0	12	29.3
URS	12	22.6	12	29.3
Pyelolitotomi	6	11.3	2	4.9
Üreterolitotomi	4	7.6	3	7.2
Nefrektomi	-	-	2	4.9
Takip	4	7.5	2	4.9

URS: Üreterorenoskopi

Tedavi sonrasında <10 mm rezidü taş saptanan hastalar Tablo XVII’de gösterilmiştir.

Tablo XVII. Rezidü taş hastaları

REZİDÜ TAŞ	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Var	12	22.6	8	19.5
Yok	42	77.4	33	80.5

Temel değerlendirme sırasında alınan idrar kültürlerinde, medikal tedavi alan grupta; 5 hastada E. coli, 2 hastada proteus, kontrol grubunda; 3 hastada E. coli, saptandı. E. coli, %72.7 oranında görülürken, proteus %28.3 oranında saptanmıştır. Bu hastalara uygun antibiyotik tedavisi verilerek tedavileri yapılmıştır.

Metabolik değerlendirme protokolüne göre, hastaların 24 saatlik idrar örneklerinde yapılan incelemelerde, hipositratri her iki grupta en fazla saptanan risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır (Medikal tedavi grubu: %77.3, kontrol grubu: %43.9). Bunun arkasından sırası ile medikal tedavi grubunda; hiperkalsiüri (%30.1), hiperoksalüri (%7.5), hiperürükozüri (%5.6) yer almış, kontrol grubunda; hiperoksalüri (%7.3), eşit oranlarda hiperkalsiüri ve hiperürükozüri (%4.8) görülmüştür. Tablo XVIII'de saptadığımız risk faktörleri görülmektedir.

Tablo XVIII. Hastalarda saptanan risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n: 41)	
	n	%	n	%
Hipositratüri	41	77.3	18	43.9
Hiperkalsiüri	16	30.1	2	4.8
Hiperoksalüri	4	7.5	3	7.3
Hiperürükozüri	3	5.6	2	4.8

Gruplar arasında serum parametrelerinin karşılaştırılması

Medikal tedavi alan grup ve kontrol grubunda, çalışma başlangıcında ve sonundaki serum parametreleri karşılaştırılmış, grup ortalamaları ve parametrelerin başlangıç ve son değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo XIX).

Tablo XIX. Serum parametre değerlerinin karşılaştırılması

	<i>TEDAVİ GRUBU (n:53)</i>			<i>KONTROL GRUBU (n: 41)</i>		
Parametre	Çalışma Başlangıcı	Çalışma Sonu	p değeri	Çalışma Başlangıcı	Çalışma Sonu	p değeri
BUN	20± 2.4	20± 1.6	0.241	18.4± 2.1	18.6± 1.6	0.193
KREATİNİN	0.6± 0.3	0.7± 0.2	0.347	0.7± 0.3	0.7± 0.1	0.207
SODYUM	140.2± 2.7	140.8± 2.5	0.108	140.4± 2.6	141.0± 1.7	0.453
POTASYUM	4.6± 0.4	4.5± 0.2	0.541	4.2± 0.4	4.2± 0.2	0.664
KALSİYUM	9.5± 1.8	9.5± 1.2	0.760	9.2± 0.4	9.1± 0.6	0.521
ÜRİK ASİT	5.2± 1.0	5.1± 0.9	0.217	5.4± 1.1	5.4± 1.3	0.494
FOSFOR	3.4± 0.6	3.4± 0.6	0.551	3.3± 0.5	3.3± 0.6	0.630

Gruplar arasında idrar parametrelerinin karşılaştırılması

Çalışma sırasında 24 saatlik idrar parametrelerinin gösterdiği değişimler Tablo XX'de gösterilmiştir.

Tablo XX. İdrar parametrelerinin değişimlerinin karşılaştırılması

	<i>ÇALIŞMA ÖNCESİ</i>			<i>ÇALIŞMA SONU</i>		
Parametre	Tedavi grubu (n:53)	Kontrol grubu (n:41)	p değeri	Tedavi grubu (n:53)	Kontrol grubu (n:41)	p değeri
pH	5.45± 0.37	5.74± 0.41	0.001	6.56± 0.26	5.68± 0.34	0.001
SİTRAT	261.8± 203.8	423.8± 230.5	0.001	862.6± 246.6	298.4± 175.8	0.001
ÜRİK ASİT	0.62± 0.23	0.51± 0.14	0.002	0.55± 0.21	0.51± 0.09	0.341
KALSİYUM	0.37± 0.23	0.21± 0.09	0.001	0.17± 0.10	0.22± 0.05	0.001
FOSFOR	0.93± 0.24	0.78± 0.25	0.215	0.77± 0.23	0.81± 0.19	0.003
SODYUM	164.1± 18.4	164.3± 21.2	0.681	165.6± 27.3	163.1± 18.4	0.428
POTASYUM	38.2± 14.6	36.9± 11.4	0.572	56.1± 16.3	39.1± 10.8	0.003
OKSALAT	30.2± 4.4	30.1± 6.8	0.435	30.8± 5.3	30.3± 4.2	0.561
VOLÜM	1564± 471	1493± 671	0.164	1641± 250	1814± 118	0.007

24 saatlik idrarda; her bir parametrenin, çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Tedavi grubunda; potasyum sitrat tedavisinden sonra; idrar pH değeri anlamlı olarak artış göstermiştir ($p=0.001, z=-5.774$). Sitrat değeri anlamlı olarak artmıştır ($p=0.001, z=-5.830$). İdrar ürik asit değeri anlamlı olarak azalmış ($p=0.02, z=-2.235$), kalsiyum değeri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.001, z=-5.843$). Fosfor değeri anlamlı olarak azalırken ($p=0.003, z=-2.970$), potasyum değeri anlamlı olarak artmıştır ($p=0.034, z=-2.468$). Oksalat ise değişmemiştir ($p=0.314, z=-0.276$). Kontrol grubunda ise; idrar pH değerinde değişiklik görülmemiştir ($p=0.524, z=-0.632$). Sitrat değeri çalışma süresince azalma paterni göstermiştir ($p=0.001, z=-3.772$). Ürik asit düzeyinde önemli bir değişim kaydedilmemiştir ($p=0.962, z=-0.48$). Kalsiyum değeri ($p=0.674, z=-0.421$), fosfor değeri ($p=0.904, z=-0.120$), sodyum değeri ($p=0.864, z=-0.364$), potasyum değeri ($p=0.721, z=-0.182$) ve oksalat değerinde ($p=0.456, z=-0.234$) önemli sayılabilecek bir değişim gözlenmemiştir.

Her iki grupta, çalışma süresince rezidü taşların boyutundaki değişimler incelenmiştir. Medikal tedavi alan grupta; 4 hastada (% 33.4) rezidü taş boyutunda azalma gözlenirken, kontrol grubunda rezidü taş boyutunda hiç azalma saptanmamıştır. Potasyum sitrat kullanan grupta rezidü taş boyutundaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0.049$). Kontrol grubunda; 6 hastanın (%67), medikal tedavi grubunda ise 2 hastanın (%16.6) rezidü taş boyutunda rekürrens kriterlerine göre artış saptanmamıştır. Medikal tedavi grubunda 6 hastanın (%50), kontrol grubunda ise 3 hastanın (%33) rezidü taş boyutunda değişim saptanmamıştır. Rezidü taş boyutundaki değişimler Tablo XXI'de görülmektedir.

Tablo XXI. Rezidü taş boyutundaki değişimler

TAŞ BOYUTU DEĞİŞİMİ	TEDAVİ GRUBU (n: 12)		KONTROL GRUBU (n: 9)	
	n	%	n	%
Azalma	4	33.4	-	-
Artma	2	16.6	6	67.0
Sabit	5	50.0	3	33.0

Çalışma sonucunda, nüks kriterleri gözönüne alınarak her iki gruptaki nüks oranları değerlendirildiğinde, kontrol grubunda %48.8, medikal tedavi grubunda ise % 11.3 oranında nüks saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$) (Tablo XXII).

Tablo XXII. Gruplar arasındaki nüks oranları

NÜKS	TEDAVİ GRUBU (n: 53)		KONTROL GRUBU (n:41)	
	n	%	n	%
Var	6	11.3	20	48.8
Yok	47	88.7	21	51.2

Her iki grup arasında nüks gelişim zamanları karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.146$) (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Gruplar arasında nüks gelişim zamanlarının karşılaştırılması

	TEDAVİ GRUBU (n: 6)	KONTROL GRUBU (n: 20)
Nüks ayı	8.5± 3.5	11.7± 4.7

Bu çalışmada, ilk taş hastası ya da rekürren taş hastası olma özelliğinin nüks gelişimi ile olan ilişkisi incelenmiştir. Nüks gelişen hastaların %65.4'ü ilk defa taş hastalığı saptanan, %34.6'sı ise rekürren taş hastalığı öyküsü olan hastalardır (Tablo XXIV).

Tablo XXIV. Nüks gelişimi ile ilk taş hastası- rekürren taş hastalığı öyküsü arasındaki ilişki

NÜKS	Var	%	Yok	%
İlk taş hastası	17	65.4	52	76.5
Rekürren taş hastası	9	34.6	16	23.5

Nüks gelişen hastalarda, kalsiyum / sitrat oranı incelenmiştir. Bu oranın, nüks gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p= 0.05) (Tablo XXV).

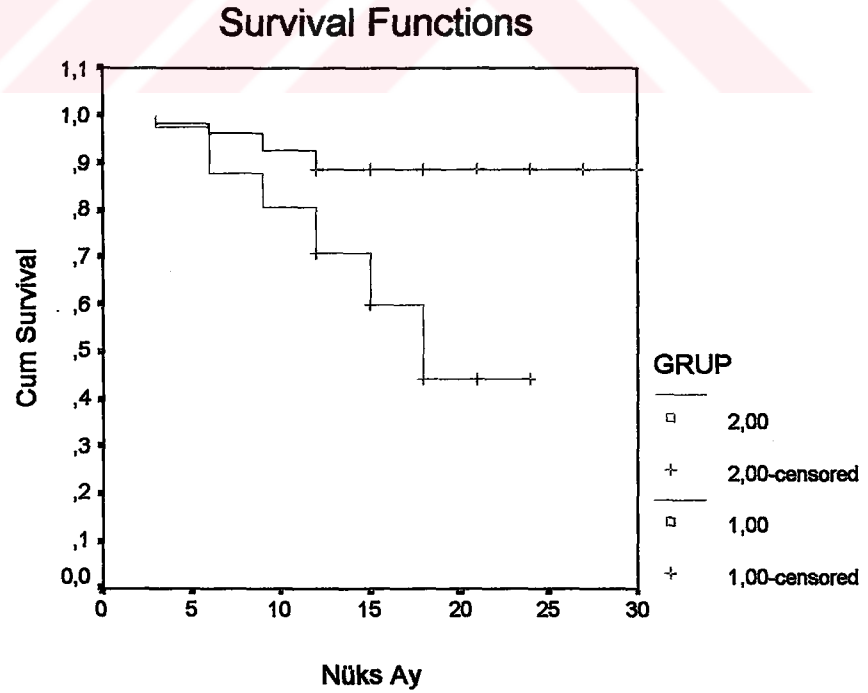
Tablo XXV. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalarında kalsiyum/sitrat oranı

NÜKS	Var	Yok
Kalsiyum/sitrat	0.027± 0.041	0.001± 0.013

Medikal tedavi grubunda taşsız kalma süresi, kontrol grubuna göre 5.526 kat daha fazla bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wald: 13.264) (p=0.001).

Şekil III: Gruplar arasında taşsız kalma sürelerinin karşılaştırılması

(Grup 1: Medikal tedavi grubu, Grup 2: Kontrol grubu)



TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığında, metabolik değerlendirme için laboratuvar tetkikler yaptırılmadan önce hastalardan ayrıntılı bir anamnez alınmasının gerekliliği kaçınılmazdır. Çünkü; hastanın sıvı alımı, beslenme alışkanlığı, bilinen hastalıkları, ailesinde taş hastalığı öyküsünün mevcut olup olmaması, rekürren taş hastası olup olmadığının öğrenilmesi üriner sistem taş hastalığının tedavisi ve profilaksi uygulamaları açısından önem arz etmektedir.

Hastaların sadece değerlendirme sırasında değil, ilk taş atağı esnasındaki yaşında bilmek gerekir. Menon ve ark. (56), değerlendirme esnasında en yüksek insidansın 30-40 ve 40-50 yaş gruplarında olduğunu, ilk taş epizotunun en sık 20-30 ve 30-40 yaş gruplarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bakkaloğlu ve ark. (5), çalışmalarında; 20-29 yaş grubunda üriner sistem taş hastalığının insidansının arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hastaların, başvurdıkları anda %32'si 41-50, %26.5'i 31-40, %20.2'si 51-60, %14.8'i 21-30, %5.3'ü 61-70, %1.2'si 10-20 yaş grubundaydı. Anamnezinde taş hikayesi mevcut olan hastaların %56'sı 31-40 yaş grubunda, %40'ı ise 21-30 yaş grubunda bulunuyorlardı. Rekürren taş hastalığı ile bize başvuran 25 hastanın 11'inde (%44) rekürrens ilk 5 yılda geliştiği saptanmıştır. Bu oranlar; ülkemizde ilk taş hastalığının, genç-orta yaş grubunda ortaya çıktığını, çabuk rekürrens gösteren bir hastalık olduğunu, bu nedenle üzerinde önemle durulması gereken bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.

Üriner sistem taş hastalığında erkek / kadın oranı 3/1 olarak verilmiştir (56). Özkan ve ark. (61), bu oranı 2.54/1 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, erkek / kadın oranı 2.03/1

olarak bulunmuştur. Bayanlar, hasta grubunun %33'ünü oluşturmuşlardır. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Sıvı alım artışının, üriner sistem taş hastalığı riskini azaltmada yararlı olduğu yönünde pek çok görüş vardır (12,53,62). Günlük 2 litrenin üzerinde sıvı alınmasının taş oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (10). Çalışmamızda, hastaların %58.2'sinin günlük 1-2 litre arasında, %29.6'sının günde 2 litreden fazla, %12.2'sinin günde 1 litreden az sıvı aldığını saptanmıştır. Bu oranları literatür oranları ile karşılaştırdığımız zaman, çoğu hastanın ortalama kabul edilen miktar olan 2 litre'nin altında sıvı aldığı görülmektedir.

Üriner sistem taş hastalığı saptanan hastaların ailelerinde taş hastalığının araştırılması önemlidir. Trinchieri ve ark. (96), üriner sistem taş hastalığı olan hastaların %12-45'inde ailelerinde üriner sistem taş hastalığı saptamışlardır. Serio ve ark. (92), üriner sistem taş hastalığı saptananların anne ve babasında %22.5, kardeşlerinde %14.1 oranında taş hastalığı saptamışlardır. Favus (29), ailede üriner sistem taş hastalığı görülme oranını %20-40 olarak vermiştir. Biz çalışmamızda, ailesinde taş hastalığı olan toplam 37 hasta tespit ettik. Bu hasta sayısı toplam hasta sayısının %39.3'ünü oluşturmaktadır. Bu oran, literatür ile uyumludur.

Üriner sistem taş hastalığında üriner sistem enfeksiyonu taş oluşumunda önemli nedenlerden birisidir. Üreaz enzimi salgılayan mikroorganizmalar, enfeksiyon taşı oluşumundan sorumludur. Enfeksiyon taşlarının en sık nedeni olan mikroorganizma proteus'tur. Daha sonra klebsiella ve pseudomonas gelir (83,90). Çalışmamızda, medikal tedavi grubunda 5 hasta, kontrol grubunda ise 3 hastada idrar kültüründe E. coli, medikal tedavi grubunda 2 hastada idrar kültüründe proteus üremiştir. Toplam 10 hastanın, %80'inde E.coli, %20'sinde proteus izole

edilmiştir. E.coli tespit edilen 8 hastanın; 3'ünde kalsiyum oksalat monohidrat + kalsiyum oksalat dihidrat, 2 hastada kalsiyum oksalat monohidrat, 1 hastada kalsiyum oksalat dihidrat taşı saptanmıştır. 2 hastada ise taş elde edilemediği için analiz yapılamamıştır. Proteus üreyen 1 hastada kalsiyum oksalat monohidrat + strüvite, diğerinde kalsiyum oksalat dihidrat taşı saptanmıştır. E. coli'nin sekonder enfeksiyon oluşturarak kalsiyum taşı matriks'inin oluşumuna ve büyümesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (90). Çalışmamızda E. coli saptanan hastaların çoğunda kalsiyum oksalat taş hastalığı görülmesini bu yargı ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızdaki taş analiz sonuçlarını incelediğimiz zaman, %74.2 kalsiyum oksalat taşı, %11.4 kalsiyum oksalat + kalsiyum fosfat taşı, %10 kalsiyum oksalat + ürik asit taşı, %4.4 kalsiyum oksalat + strüvite taşı saptanmıştır. Akıncı ve ark. (2), 116 hasta üzerinde yaptıkları taş analiz sonuçlarında %70 kalsiyum oksalat, %14 kalsiyum fosfat, %11 ürik asit, %8 strüvite taşı saptamışlardır. Sharma (87), çalışmasında %86.1 kalsiyum oksalat, %4.9 kalsiyum oksalat + kalsiyum fosfat, %2.7 strüvite, %1.9 kalsiyum fosfat, %1.2 ürik asit taşı saptamıştır. Ettinger (27), kalsiyum oksalat + ürik asit taş prevalansını %4-8 olarak bildirmiştir. Elde ettiğimiz taş analiz sonuçlarının oranının literatür örnekleri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda etyolojik risk faktörü olarak ilk sırada %71.9 ile hipositratri yer almıştır. Değişik yayınlar incelendiğinde, hipositratri görülme oranının %15-%63 arasında değiştiği görülmektedir (50,54,68,90). Üriner sistem taş hastalarında, normal kişilere göre idrar sitrat değerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (22,43,54,68). Bulduğumuz bu oran, hipositratri'nin taş etyolojisinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Çalışmaya alınan hastalarda etyolojik risk faktörü olarak %22 ile ikinci sırada hiperkalsiüri saptanmıştır. Literatürde, kalsiyum

oksalat taş hastalığında %30-60 oranında hiperkalsiüri bildirilmiştir (50, 54,84,90). Elde ettiğimiz sonucun literatür oranları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda üçüncü sıradaki risk faktörü %8.5 oranında hiperoksalüri olarak görülmektedir. Değişik çalışmalarda, hiperoksalüri görülme oranı %2 ile %17.3 arasında değişmektedir (43,50,65). Bulduğumuz bu sonucun literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Dördüncü risk faktörü olarak hiperürikozüri saptanmıştır (%6). Pak (65), hiperürikozüri oranının %10-40, Levy ve ark. (50); %36, Marangella (54); %18.5, Seftel (90); %15-20 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz hiperürikozüri oranı literatür örneklerine göre düşük çıkmıştır. Bunun nedeninin, ülkemizin sosyoekonomik şartları nedeniyle proteinden zengin olmayan beslenmeye bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Diet ile aşırı miktarda sodyum alımı ve idrar ile sodyum atılımının artışı üriner sistem taş hastalığı riskini arttırmaktadır (34,55,88). Çalışmamızda, medikal tedavi grubu ve kontrol grubu hastalarında idrar sodyum değerlerinde artış saptanmamıştır. Potasyum sitrat kullanan grupta; kontrol grubuna göre, tedavi sonrasında belirgin olarak idrar potasyum değerlerinde artış gözlenmiştir.

Potasyum sitrat, üriner sistem taş hastalığının rekürrensini önlemede önemli bir ilaçtır (69). Pak ve ark. (71), 89 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, 3 yıllık izlem periyodunda potasyum sitrat tedavisi verilen hastalarda %79.8 oranında üriner sistem taş hastalığında azalma saptamışlardır. Barcelo ve ark. (7), 57 hastayı kapsayan çalışmalarında, 3 yıllık izlem periyodunda, potasyum sitrat tedavisi verilen grupta %72, plasebo verilen grupta %20 oranında yeni taş oluşumunun azaldığını saptamışlardır. Ettinger ve ark. (28), potasyum-magnezyum sitrat

tedavisi alan grupta %87.1, plasebo grubunda ise %36.4 oranında yeni taş oluşumunun azaldığını saptamıştır. Lee ve ark. (47), 493 hastayı çalışmaya dahil etmişler, hastalar 24-60 ay arasında izlenmiştir. 313 hasta incelenebilmiş ve potasyum sitrat tedavisini düzenli olarak kullanan 64 hastada taş rekürrensini %7.8, düzenli kullanmayan 80 hastada rekürrensi %30, potasyum sitrat tedavisi almayan 169 hastada ise rekürrens oranını %46.2 olarak saptamışlardır. Küpeli ve ark. (45), 60 hastayı içeren ve 12 aylık takip süresi olan çalışmalarında; 30 hastaya 60 mEq/gün potasyum sitrat vermişler, diğer 30 kişiyi kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Tedavi alan grupta taş rekürrens oranını %11.1, kontrol grubunda ise bu oranı %33.3 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda, potasyum sitrat tedavisi alan grupta rekürrens oranı %11.3, remisyon oranı %88.7, potasyum sitrat tedavisi almayan grupta ise rekürrens oranı %48.8, remisyon oranı %51.2 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki remisyon oranının literatür sonuçlarına göre yüksek çıkmasını, hastaların ortalama yakın miktarda sıvı almasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Potasyum sitrat tedavisi verilen hastalarda idrarda; pH, sitrat, magnezyum, potasyum değerlerinin artış gösterdiği bilinmektedir (7,28,70). Bizim çalışmamızda da, idrar; pH, sitrat, potasyum değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış görülmüştür. Potasyum sitrat tedavisinin üriner kalsiyum ve ürik asit'i azalttığına dair yayınlar vardır (74, 82). Çalışmamızda; potasyum sitrat kullanan grupta, üriner kalsiyum ve ürik asit'in, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

ESWL ya da cerrahi bir girişim sonrasında kalan rezidü taş fragmanları, üriner sistem taş hastalığı rekürrensini kolaylaştıran bir faktördür (18). ESWL sonrasında kalan taş fragmanları

yeni taş oluşumu için nidus formasyon görevini üstlenmektedir. (21,32). Cicerello ve ark. (21), ESWL sonrasında 5 mm ve daha küçük taş fragmanları bulunan kalsiyum oksalat ve enfeksiyon taşı saptanan 70 hastanın dahil edildiği ve 12 ay takip süreli çalışmalarında, hastaları randomize olarak ayırmışlardır. Bir gruba potasyum sitrat tedavisi verilmiş, diğer grup ise tedavi almamıştır. Potasyum sitrat tedavisi alan kalsiyum taş hastalarında %75, enfeksiyon taşı saptanan hastalarda ise %86 oranında taş büyümesi engellenmiş ve taşlarını düşürmüşlerdir. Tedavi almayan kalsiyum taş hastalarında bu oran %32, enfeksiyon taş hastalarında ise %40 olarak bulunmuştur. Taş düşürmeyenler arasında, kalsiyum taş hastalarından potasyum sitrat tedavisi alan grupta %23, kontrol grubunda %47 oranında rezidüel taşın büyüdüğü saptanmıştır. Fine ve ark. (32), ESWL sonrasında rezidü taş saptanan hastalarda, potasyum sitrat tedavisi görenlerin %50'sinde taşın tamamıyla kaybolduğunu saptamışlar, geri kalanların %63.9'unda taş boyutunda artma saptamamışlardır. Çalışmamızda; ESWL ya da cerrahi girişim sonrasında, tedavi alan grupta 12, kontrol grubunda ise 8 hastada boyutu 10 mm'den küçük rezidü taş saptanmıştır. Medikal tedavi grubunda 4 hastanın rezidü taş boyutunda ortalama 5 mm azalma görülmüştür. Kontrol grubunda ise rezidü taş boyutunda azalma saptanmamıştır. Medikal tedavi grubunda 2 hasta (%16.6), kontrol grubunda 6 hasta (%67)'nin rezidü taş boyutunda >2 mm artış saptanmıştır. Medikal tedavi grubunda 6 hasta (%50), kontrol grubunda 3 hasta (%33)'nin rezidü taş boyutunda değişiklik olmamıştır. Potasyum sitrat tedavi grubunda rezidü taş boyutundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.049$). Çalışmamıza dahil edilen hiçbir hastanın rezidüel taşı tamamen kaybolmamıştır. Bunun nedeninin, uyguladığımız rezidü taş boyutu kriterinin (10 mm), literatür kriteri olan 5 mm'den daha fazla olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Remisyon

oranımız, taş boyutundaki azalma ve taş boyutu artış göstermeyen hastalar bir arada değerlendirildiğinde potasyum sitrat tedavisi alan grupta %83.3, kontrol grubunda %33.3 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Kalsiyum / sitrat oranı; üriner sistem taş hastalığında risk profilini belirleme açısından önemli bir parametredir ve rekürren taş hastalarında belirgin olarak arttığı söylenmektedir (39). Bizde çalışmamızda, bu oranın rekürren taş hastalarında anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki survive analizinde; kontrol grubunda, potasyum sitrat tedavisi alan gruba göre 5.526 kat daha az taşsızlık süresi saptanmıştır.

Sonuç olarak; üriner sistem taş hastalığı tekrarlama riski yüksek olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastaların iyi bir metabolik değerlendirmeye tabi tutulması gerekliliği vardır. Taş tekrarını önlemeye yönelik medikal tedavi ajanlarının kullanımı son yıllarda popülerite kazanmıştır. Bu ajanlardan biride potasyum sitrat'tır. Çalışmamızda, potasyum sitrat kullanımı sonrasında remisyon oranımız %88.7 gibi yüksek bir değer çıkmıştır. Yine potasyum sitrat kullanan hastalarda taşsızlık oranı, kontrol grubundan 5.526 kat fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar, daha mutlu bir yaşam, hastaneye ve doktor'a daha az bağımlılık ve ülkemiz için daha az maddi yük demektir.

Çalışmamız göstermiştir ki; potasyum sitrat tedavisi, üriner sistem taş hastalığı profilaksisinde etkili bir tedavi yöntemidir.

SONUÇ

Ekim 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran , yatarak tedavi gören ya da poliklinikte izlenen 94 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar; cinsiyet, yaş, meslek, sıvı alımları, taş analiz sonuçları, uygulanan tedavi yöntemleri, ailesel taş hastalığı öyküsü, özgeçmişlerindeki taş hastalığı öyküsüne göre değerlendirilmişler ve randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır. Medikal tedavi grubu, 53 hastadan oluşmuş ve bu hastalara günlük 60 mEq potasyum sitrat verilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan 41 hastaya ise herhangi bir tedavi uygulanmamış, sadece bol oral hidrasyon önerilmiştir. Potasyum sitrat'ın, üriner sistem taş hastalığındaki profilaktik etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Üriner sistem taş hastalığı saptanan hastaların %58.5'inin 31-50 yaş grubuna dahil olduğu görülmüştür. Çalışmamıza katılan hastalarda cinse göre taş görülme oranı (erkek / kadın), 2.03/1 olarak saptanmıştır. Ailesinde taş hastalığı öyküsü olan hastalar çalışmaya alınan hastaların %39.3'ünü oluşturmuştur. İdrar kültüründe üreme olan 8 hastanın %72.7'sinde E.coli izole edilmiştir .

Taş analizleri incelendiğinde, en fazla kalsiyum oksalat taşına rastlanılmıştır. Üriner sistem taş hastalığı için etyolojik risk faktörü olarak %71.9 ile hipositratri ilk sırada yer almıştır. Daha sonra sırası ile %22 oranında hiperkalsiüri, %8.5 oranında hiperoksalüri, %6 oranında hiperürükozüri saptanmıştır. Her iki grupta takip süreleri boyunca serum parametrelerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiş, potasyum sitrat kullanan grupta, idrar sitrat, idrar pH değerleri anlamlı

olarak artarken ($p<0.05$), idrar ürik asit ve idrar kalsiyum değerleri anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). İdrar oksalat düzeyi ise değişmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda, potasyum sitrat kullanan hasta grubunda taş rekürrens oranı %11.3, remisyon oranı %88.7, kontrol grubunda ise taş rekürrens oranı %48.8, remisyon oranı %51.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). 10 mm'den küçük rezidü taş fragmanlarının boyutundaki değişimler incelenmiş ve potasyum sitrat kullanan grupta rezidü taş fragman boyutunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0.049$). Kontrol grubunda ise rezidü taş boyutunda azalma saptanmamıştır. Gruplar arasında nüks gelişim zamanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.146$). Nüks gelişen hastalarda; kalsiyum / sitrat oranı, nüks gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p=0.05$).

Her iki grup arasında taşsızlık oranları karşılaştırıldığında, potasyum sitrat kullanan grupta 5.526 kat daha fazla taşsızlık süresi bulunmuş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

ÖZET

AMAÇ : Üriner sistem taş hastalığı saptanan hastalarda; metabolik değerlendirmenin, etyolojik faktörleri saptamadaki önemi ve potasyum sitrat tedavisinin üriner sistem taş hastalığındaki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM : Ekim 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na üriner sistem kalsiyum oksalat taş hastalığı nedeniyle başvuran 94 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara taş etyolojisine yönelik gerekli metabolik değerlendirmeler yapılmıştır. 53 hastaya günlük 60 mEq potasyum sitrat verilirken, 41 hastaya ise herhangi bir medikal tedavi uygulanmamıştır.

BULGULAR : Çalışmaya alınan hastaların 63'ü erkek, 31'i kadın, yaş ortalamaları; tedavi grubunda 44.7 ± 11.8 , kontrol grubunda 41.0 ± 12.1 olarak bulunmuştur. Ortalama takip süreleri; tedavi grubunda 24.1 ± 3.61 ay, kontrol grubunda ise 19.3 ± 4.80 ay'dı. Potasyum sitrat kullanan grupta; rekürrens oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p < 0.05$). 10 mm'den küçük rezidü taş fragmanlarının boyutundaki azalma, potasyum sitrat kullanan grupta anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$). Medikal tedavi grubunda; takip süresi içinde taşsız kalma süresi, kontrol grubuna 5.526 kat daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$).

SONUÇ : Üriner sistem taş hastalığı rekürrens riski yüksek olan bir hastalıktır ve birçok faktör etyolojide rol almaktadır. Bu nedenle üriner sistem taş hastalığı ile başvuran hastalarda metabolik değerlendirme yapılmasının gerekliliği tartışılmazdır. Potasyum sitrat tedavisi, üriner sistem taş hastalığının tedavisinde ve profilaksisinde etkili bir yöntemdir.

SUMMARY

PURPOSE : To determine the importance of metabolic evaluation for etiologic factors on urinary tract stones patient and to examine the efficacy of potassium citrate based medical treatment in these patients.

MATERIAL and METHOD : 94 patients who were diagnosed urinary tract calcium oxalate stones between October 1998 and January 2000 in Gazi University, Medical Faculty, Department of Urology were included in the study. All the patients underwent a complete metabolic evaluation for urolithiasis. 53 patients were administered oral potassium citrate 60 mEq/day and 41 patients received no medical treatment as control group.

RESULTS : We prospectively examined 63 men, 31 women with a mean age of 44.7 ± 11.8 for treatment group, 41.0 ± 12.1 for control group. Mean follow up was 24.1 ± 3.61 months for treatment group and 19.3 ± 4.80 months for control group. In the treatment group, recurrence rates were significantly lower than the control group ($p < 0.05$). Patients who still had residual fragments less than 10 mm after initial treatment, showed stone dimension reduction in treatment group which was significantly higher than control group ($p < 0.05$). Stone free period in treatment group, was 5.526 times higher than control group ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS : Urinary tract stone disease has higher recurrence risk and lots of etiologic factors effect to stone formation. Because of reason, metabolic evaluation is necessitate on patient who diagnose urinary tract stone disease. Potassium citrate treatment is effectively both in prophylaxis and treatment of urinary tract stone disease.

KAYNAKLAR

1. Abdulhadi MH, Hall PM, Streem SB: Can citrate therapy prevent nephrolithiasis? Urology 41: 221-224, 1993.
2. Akıncı M, Esen T, Özsoy C, Tellaloğlu S: Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığında görülen demografik ve klinik değişiklikler. Türk Üroloji Dergisi cilt:16, sayı: 4: 435-437, 1990.
3. Ashby RA, Sleet RJ: The role of citrate complexes in preventing urolithiasis. Clinica Chimica Acta 210: 157-165, 1992.
4. Bailly GG, Norman RW, Thompson C: Effects of dietary fat on the urinary risk factors of calcium stone disease. Urology 56: 40-44, 2000.
5. Bakkaloğlu M, Evliyaoğlu Y, Gündoğdu N, Yılmaz O, Ataman G, Remzi D: 1157 üriner sistem taşının kristalografik analizi. Hacettepe Tıp Dergisi cilt: 18, sayı: 1: 69-82, 1985.
6. Balaji KC, Menon M: Mechanism of stone formation. Urol Clin North Am 24: 1-11, 1997.
7. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CYC: Randomize doble-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol 150: 1761-1764, 1993.
8. Baumann JM: Can the formation of calcium oxalate stones be explained by crystallization processes in urine? Urol Res 13: 267-270, 1985.

9. Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B: Patient evaluation. *Urol Clin North Am* 24: 97-116, 1997.
10. Bellizzi V, Nicola DL, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci EV: Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron* 81(suppl 1): 66-70, 1999.
11. Berg C, Larsson L, Tiselius H-G: The effects of a single evening dose of alkaline citrate on urine composition and calcium stone formation. *J Urol* 148: 979-985, 1992.
12. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5 year randomized prospective study. *J Urol* 155: 839-843, 1996.
13. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A: Urine volume, stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 81(suppl 1): 31-37, 1999.
14. Bozkırlı İ: Üriner sistem taş hastalığı. *Yeni Üroloji*. İkinci baskı. Bozkırlı İ (Ed). Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara, 1999, S: 300.
15. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 140-146, 1988.
16. Breslau NA, McGuine J, Zerwekh JE, Pak CYC: The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 369, 1982.

17. Brodaus A, Insogna KL, Lang R: Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 311: 73-80, 1984.
18. Brown RD, Pak CYC, Preminger GM: Effect of lithotripsy on stone-forming risk factors. *J Urol part 2*, 141: 207, 1989.
19. Buckalew VM: Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol part 2*, 141: 731-737, 1989.
20. Cauderella R, Rizzoli E, Buffa A, Bottura A, Stefani S: Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 58: 93-99, 1998.
21. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Marcatrozzo L, Fandello A, Baggio B, Anselmo G: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 151: 5-9, 1994.
22. Conte A, Roca P, Gianotti M, Graves F: On the relation between citrate and calcium in normal and stone former subjects. *Int Urol Nephrol* 21: 369-373, 1989.
23. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328: 833-838, 1993.

24. Durak İ, Kılıç Z, Perk H, Şahin A, Yurtaslan Z, Yaşar A, Küpeli S, Akpoyraz M: Iron, copper, cadmium, zinc and magnesium contents of urinary tract stones and hair from men with stone disease. *Eur Urol* 17: 243-247, 1990.
25. Du Toit PJ, Van Aswegen CH, Steyn PL: Effects of bacteria involved with the pathogenesis of infection induced urolithiasis on the urokinase and sialidase (neuraminidase) activity. *Urol Res* 20: 393, 1992.
26. Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T: Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol* 66: 357-362, 1990.
27. Ettinger B: Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? *J Urol part 2*, 141: 738-741, 1989.
28. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 158: 2069-2073, 1997.
29. Favus MJ: Familial forms of hypercalciuria. *J Urol part 2*, 141: 719-722, 1989.
30. Fellström B, Danielson BG, Karlström B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B, Wide L: Effects of high intake of dietary animal protein mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol* 56: 263-269, 1984.
31. Ferrie BG, Scott R: Occupation and urinary tract stone disease. *Urology* 24: 443-445, 1984.

32. Fine KJ, Pak CYC, Preminger GM: Effects of medical management and residual fragmentation recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol* 153: 27-33, 1995.
33. Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 34: 544-555, 1988.
34. Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. *Annu Rev Med* 45: 235-243, 1994.
35. Goldfarb S, Coe FL: Prevention of recurrent nephrolithiasis. *Am Fam Physician* 60: 2269-2276, 1999.
36. Grases F, Costa-Bauza A: Study of factors affecting calcium oxalate crystalline aggreton. *Br J Urol* 66: 240-244, 1990.
37. Griffith HM, O'Shea B, Kevany JP: A control study of dietary factors in renal stone formation. *Br J Urol* 53: 416-420, 1981.
38. Hammar ML, Berg GE, Larsson L, Tiselius H-G, Varenhorst E: Endocrine changes and urinary citrate excretion. *Scand J Urol Nephrol* 21: 51-53, 1987.
39. Höbarth K, Hofbauer J: Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol* 19: 165-168, 1991.
40. Kaiser ET, Bock SC: Protein inhibitors of crystal growth. *J Urol part 2*, 141: 750-752, 1989.
41. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL: Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 149: 412, 1993.

42. Kohri K, Garside J, Blacklock NJ: The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br J Urol* 61: 107-115, 1988.
43. Kok DJ, Papapoluas SE, Bijvoet OLM: Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone formers. *Lancet* 10: 1056-1058, 1986.
44. Kumar S, Sigmon D, Miller T, Carpenter B, Khan S, Malhotra R, Scheid C, Menon M: A new model of nephrolithiasis involving tübüler dysfunction injury. *J Urol* 146: 1384-1389, 1991.
45. Küpeli S, Soyg  r T, Akbay A, Cano  lu A:   st   riner sistem kalsiyum oksalat ta  slarının profilaksisinde potasyum sitrat kullanımının etkinli  inin de  erlendirilmesi. *Türk   roloji Dergisi* cilt: 26, sayı: 1: 85-88, 2000.
46. Larsson L, Tiselius H-G: Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 13: 242-250, 1987.
47. Lee YH, Huang WC, Tsa JY, Huang JK: The efficacy of potassium citrate based medical prophylaxis for preventing upper urinary tract calculi: A mid term follow up study. *J Urol* 161: 1453-1457, 1999.
48. Lemann J Jr: Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium. *Nephron* 81(suppl 1): 18-25, 1999.
49. Lemann J Jr, Gray RW: Idiopathic hypercalciuria. *J Urol* part 2, 141: 715-718, 1989.
50. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *Am J Med* 98: 50-59 1995.

51. Liao LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys* 153: 438-448, 1972.
52. Lieske JC, Deganello S, Toback FG: Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 81(suppl 1): 8-17, 1999.
53. Ljunghall S, Fellström B, Johansson G: Prevention of renal stones by a high fluid intake? *Eur Urol* 14: 381-385, 1988.
54. Marangella M, Vitale C, Bagnis C, Bruno M, Ramello A: Idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephron* 81(suppl 1): 38-44, 1999.
55. Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. *Urol Clin North Am* 10:595-615, 1983.
56. Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis. *Campbell's Urology*. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr,(Ed). Seventh edition. W.B. Saunders, Philadelphia 1998, Vol 3, S: 2659-2733.
57. Meyer LJ, Angino EE: The role of rare metals in calcium urolithiasis. *Invest Urol* 14: 347, 1977.
58. Molitoris BA, Frement DH, MacKenzie TA: Citrate: A major factor in the toxicity of orally administration aluminum compound. *Kidney Int* 36: 949-953, 1989.
59. Morse RM, Resnick M: Urinary stone matrix. *J Urol* 139: 602-606, 1988.
60. Nishio S, Abe Y, Wakatsuki A: Matrix glycosaminoglycans in urinary stones. *J Urol* 134: 503, 1985.

61. Özkan S, Bakkaloğlu M, Özen H, Ergen A: Beş yılda cerrahi olarak tedavi edilen üriner sistem taşlı hastaların değerlendirilmesi. Hacettepe Tıp Dergisi cilt: 21, sayı: 4: 257-262, 1988.
62. Özkeçeli R, Satar N: Üriner sistem taş hastalığı. Temel Üroloji. Birinci baskı. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Ed). Güneş Kitabevi, Ankara, 1998. S: 559-581.
63. Pak CYC: Medical management of nephrolithiasis. J Urol 128: 1157-1163, 1982.
64. Pak CYC: Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation. J Urol 127: 855, 1982.
65. Pak CYC: Medical management of nephrolithiasis in Dallas: Update 1987. J Urol 140: 461-467, 1988.
66. Pak CYC: Citrate and renal calculi: New insights and future directions. Am J Kidney Disease 17: 420-425. 1991.
67. Pak CYC: Etiology and treatment of urolithiasis. Am J Kidney Disease 18: 624-637, 1991.
68. Pak CYC: Citrate and renal calculi: An update. Miner Electrolyte Metab 20: 371-377, 1994.
69. Pak CYC: Medical prevention of renal stone disease. Nephron 81(suppl 1): 60-65, 1999.
70. Pak CYC, Fuller C: Idiopathic hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. Ann Int Med 104: 33-37, 1986.

71. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F: Long term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134: 11-18, 1985.
72. Pak CYC, Hayashi Y, Finlayson B, Chu S: Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate in urine: A comparison of three methods. *J Lab Clin Med* 89: 891-901, 1977.
73. Pak CYC, Holt K, Britton F, Peterson R, Crowther C, Ward D: Assessment of pathogenetic roles of uric acid, monosodium urate, monoammonium urate in hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 4: 130-136, 1980.
74. Pak CYC, Peterson R: Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arc Int Med* 146: 863- 867, 1986.
75. Pak CYC, Peterson R, Sakhaee K: Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 79: 284, 1985.
76. Parks JH, Coe FL: The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 50: 1706- 1712, 1996.
77. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC: Prevention calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 134: 20-23, 1985.
78. Prince CL, Scardino PL: A statistical analysis of ureteral calculi. *J Urol* 83: 561, 1960.

79. Ragnekar GV, Gaur MS: Serum and urinary zinc levels in urolithiasis. *Br J Urol* 71: 527-529, 1993.
80. Rivers K, Shetty S, Menon M: When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis? *Urol Clin North Am* 27: 203-213, 2000.
81. Rodgers AL: Effect of mineral containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int* 58: 93-99, 1997.
82. Rodman JS: Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J Urol* 145: 97-99, 1991.
83. Rodman JS: Struvite stones. *Nephron* 81(suppl 1): 50-59, 1999.
84. Ruml LA, Pearle MS, Pak CYC: Medical therapy. *Urol Clin North Am* 24: 117-133, 1997.
85. Ryall RL, Harnett RM, Hibberd CM, Mazzachi RD, Marshall VR: Urinary risk factors in calcium oxalate stone disease comparison of men and woman. *Br J Urol* 60: 480-488, 1987.
86. Ryall RL, Hibberd CM, Marshall VR: A method for studying inhibitory activity in whole urine. *Urol Res* 13: 285-289, 1985.
87. Sharma RN, Shan I, Gupta S, Sharma P, Beigh AA: Thermogravimetric analysis of urinary stones. *Br J Urol* 64: 564-566, 1989.
88. Sakhaee K, Harvey JA, Padilino PK: Potential role of salt abuse on the risk of kidney stone formation. *J Urol* 150: 310-312, 1991.

89. Saklayen MG: Medical management of nephrolithiasis. *Med Clin North Am* 81: 785-799, 1997.
90. Seftel A, Resnick MI: Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 17: 159-169, 1990.
91. Seltzer MA, Low RK, Mc Donald M, Shami GS, Stoller ML: Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 156: 907-909, 1996.
92. Serio A, Fraioli A: Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 81(suppl 1): 26-30, 1999.
93. Tahnen A, Hesse A: Urine alkalinization with mineral water. *Urol Res* 28: 71, 1990.
94. Tiselius H-G, Fornander AM, Nilsson MA: The effects of citrate and urine calcium oxalate crystal aggregation. *Urol Res* 21: 363-366, 1993.
95. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P: The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 67: 230-236, 1991.
96. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Coppi F, Pisani E: Familial aggregation of renal calcium stone disease. *J Urol*, 139: 478-481, 1988.
97. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zannetti G: A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 162: 27-30, 1999.

98. Wabner LC, Pak CYC: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol 149: 1405-1408, 1993.
99. Whalley NA, Meyers AM, Martins M, Margolius LP: Long term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. Br J Urol 78: 10-14, 1996.
100. Williams HE, Wandzilak TR: Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. J Urol part 2, 141: 742-747, 1989.