

49513

T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Bülent ALAGÖL

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA

SERUM VE İDRAR

ÇİNKO DÜZEYLERİ

T 49513

Dr. Hüseyin UZUN

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
EDİRNE ÜNİVERSİTESİ

EDİRNE - 1996

Bu tezin gerçekleşmesinde en ince ayrıntısına kadar titizlik gösteren sayın hocam Prof.Dr. Osman İNCİ 'ye , katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Bülent ALAGÖL 'e , değerli desteklerini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. İrfan Hüseyin ATAKAN ve Yrd.Doç. Dr. Esat KAYA' ya , çalışma arkadaşlarıma , Biokimya Laboratuvarı görevlilerine teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hüseyin UZUN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Üriner sistem taşlarında etyoloji.....	2
Taş oluşum teorileri.....	6
Taş oluşumunun anatomik yönü.....	13
Taşların fiziksel özellikleri.....	13
Eser elementler ve üriner taş oluşumu.....	16
Çinko metabolizması.....	17
MATERYAL ve METOD.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	39
ÖZET ve SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı oldukça sık rastlanan hastalıklardan biri olup üriner patolojiler arasında üçüncü sırayı alır (1,2). Arkeolojik çalışmalar insanlarda, üriner sistem taşlarının M.Ö. 4800' den de önce var olduğunu göstermiştir (3,4). Ürolojik cerrahinin bu özel alanı Hipokrat tarafından da bilinmekteydi. Richer, 7000 yıllık olduğu sanılan bir Mısır iskeletinde pelvis boşluğunda mesane taşı olduğu sanılan bir lezyon belirlemiştir(4). 20.yy'daki teknolojik gelişmeler taşların yapısal karakterlerini daha iyi algılamamıza yol açmıştır. Zamanla üriner taşların oluşumuyla ilgili olarak bazı önemli fizyolojik gelişmeler kaydedilmiştir. Özellikle ikinci Dünya savaşını takiben ürolithiasisin profilaksi ve etyoloji araştırmasında dünya çapında pek çok inceleme yapılmıştır. Bu anlamda diyetin ürik asit taşı oluşumunda, hiperparatiroidizmin hiperkalsiüriye yol açtığı ortaya çıkmıştır. Sebepler ortaya çıktıkça profilaksi ve tedavide o oranda kolaylaşmıştır.

Taşların oluşumuyla ilgili olarak ta bir çok teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında iki değerlikli iyonların taş oluşumunda inhibitör etkileri olduğu varsayımı gündeme gelmiştir (6,7).

Bizde son yıllarda henüz yeni bir görüş olan ÇİNKO'nun inhibitör etkisi konusunda yeni katkılar yapmayı amaçlıyarak bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GENEL BİLGİLER

Taşlar üriner sistemin değişik yerlerinde ve sıklık sırasına göre de böbrek, ureter, mesane ve uretra taşları olarak bulunurlar. Böbrek ve mesane taşları primer olarak oluştuğu halde, ureter ve uretra taşları genellikle göç eden taşlardır ve buldukları yere göre isimlendirilirler (8).

ETYOLOJİ

Taşın oluşumu fiziksel, kimyasal, diyetik, bakteriyolojik, endokrinolojik faktörlerle ilgilidir. Bunlar tek olabildiği gibi, birlikte de olabilir (1).

Etyolojik faktörler:

1) **Coğrafi dağılım:** Üriner sistem taş hastalığı dağlık ve tropikal bölgelerde sıkça görülür. Dünyada sıklıkla görüldüğü yerler İngiliz Adaları, İskandinavya, Akdeniz ülkeleri, Mezopotamya, Mısır ve Çin de, Kuzey Avustralya, Kuzey Hindistan ve Pakistandır. Ülkemizde ise Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu illerinde sık görülür (4,5,9).

2) **Meslek:** Fazla su kaybettiren, sıcak ortamlarda, hareketsiz işlerde çalışanlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir.

3) **İklim:** Sıcak iklimlerde su kaybı nedeniyle idrarın saturasyon derecesi artar ve böylece konsantre idrarda taş oluşumuna eğilim yükselir. Ayrıca sıcak yerlerde ultraviyole ışınları etkisinde kalanlarda barsaktan kalsiyum emilimi artar, bu nedenle idrarla atılımı artar (4).

4) **Hereditate ve Irk:** Sarı ırkta beyaz ırka oranla fazla görülür. Zencilerde, İsrail yerlilerinde taş oluşumu çok ender görülür. Hereditenin ürolithiasiste %5 oranında rolü olduğu bildirilmiştir. Gram, Goldstenin ve Giuglian'nın araştırmalarına göre taş hastalığı hereditenin poligenik defekt sonucu olduğu ortaya çıkmıştır (5,10,11). Renal Tubuler Asidoz ve Sistinüri hereditere geçişli hastalıklar olup, sık olmamakla birlikte nefrolithiasisle birlikte bulunur.

- 5) **Yaş ve Cins:** Her yaşta görülmesine karşın , en fazla görüldüğü yaş 3 ile 5. dekatlar arasında olduğu görülmüştür. Kadın / Erkek oranı 1/3'tür (5,12).
- 6) **Diyet:** Diyetteki hayvansal proteinlerin azalması ile özellikle mesane taşı arasında bir ilişki vardır. Çünkü bu proteinler inhibitör aminoasitlerin kaynağıdır. Diyetle fazla alınan şeker idrar kalsiyumunu artırarak yukarı üriner sistemde taş oluşumuna neden olur. Ayrıca içilen su miktarı ve cinside burada özellikle incelenmelidir. Fazla miktarda sıvı alımının dolayısıyla idrar miktarının artırılmasıyla idrardaki kristaloidlerin dilue oldukları ve agregasyonu önledikleri bilinen bir gerçektir. Alkol alımı ile kanda ürik asit, idrarda kalsiyum, fosfat düzeyleri artar . Sebze ağırlıklı beslenenlerde oluşan yüksek idrar ph'ı nedeniyle daha fazla infeksiyon taşı görüleceği iddiası kanıtlanamamıştır. Vejeteryanlarda infeksiyon taşı oranı düşüktür.
- 7) **Avitamini eksikliği:** A vitamini eksikliğinin de taş oluşumunda etkisi : üriner sistem epitelinde keratinizasyon ve deskuamasyona yol açarak mukozanın tansiyon superfisyalini artırır (1,8) . Aynı zamanda deskuame epitel hücreleri bir nukleus teşkil ederek taş teşekkülünü kolaylaştırır.
- 8) **Mukoza ülserasyonu:** Mukozada infeksiyon veya travmaya bağlı ülserasyon olduğu zaman buraya kristaloidlerin çökmesi kolaylaşır ve böylelikle taş oluşumu kolaylaşır.
- 9) **İnfeksiyon:** İnfeksiyon üriner sistem epitelinde deskuamasyon, mukozada ülserasyon oluşturarak nukleus oluşumuna ve kristaloidlerin çökmesine neden olur. Ayrıca üreyi parçalayan bakteriler üreaz fermentinin yardımı ile üreden amonyak ve karbondioksit meydana getirirler. Böylece idrar alkali olur. Bu ortamda da magnezyum tuzları ve fosfatlar birleşerek amonyum- magnezyum-fosfat taşları oluşur.
- 10) **Fokal infeksiyon:** Fokal infeksiyondan çıkan bakteri toksinleri Randall plaklarına ve ürolithiasise neden olur.
- 11) **Ürostazis:** Üriner staz, bakteri çoğalmasına uygun bir ortam hazırlaması ve idrarı alkali yapmasıyla sıklıkla ürolithiazisle birliktedir. Ürostazisle ayrıca taş

oluşumuna yol açabilecek bir nukleus atılamamakta ve taş oluşmaktadır. Obstrüksiyonla birlikte glomerüler filtrasyon oranı ve renal plazma akımı azalır. Sonuçta hem tubuler hem de glomerüler fonksiyonda düşme olur (13).

12) Hidrotrop maddeler: Bunlar kolloidlerin flokulasyonuna sebep olarak kristaloidleri dengede tutar ve presipitasyonunu önlerler. Bunlar üre, salisilik asit, natrium hipurat, natrium benzoat, mandelik asittir (1).

13) Kolloidal maddeler: Taş oluşumunu önleyen stabil veya koruyucu kolloidler nükleik asit ve kondroitin sülfirik asit; taş oluşumuna neden olan labil veya mukoid kolloidler albumin, müsin ve fibrindir. Stabil kolloidler idrarın supersature halde kalmasını sağlarlar. Stabil kolloidler Brownien hareketleri ile kristaloidlerin çökmesine engel olurlar. Ayrıca buldukları ortamdaki iyonları çok geniş olan yüzeylere (1gr kolloidal maddenin sathı yaklaşık 5000m² 'dir.) adsorbe ederek bir elektrik yükü kazanırlar ve aynı karakterdeki elektrik yüküne sahip iyonların küme oluşturmalarına engel olurlar. Zencilerde beyazlardan, kadınlarda erkeklerden daha fazla kolloidal aktivite olduğundan bunlarda taş oluşumu kısmen daha azdır. Labil kolloidlerin flokulasyona eğilimi vardır. İdrarda fazla bulunmaları taş oluşumuna yol açarlar (1).

14) İdrar ph'ı: İdrar ph'sı normalde 5,85'tir. İdrardaki kristaloidlerin erime oranları idrarın reaksiyonuyla ilgilidir. Her kristaloid belirli bir uygun ph'ta değişik reaksiyon verir. Alkalen idrarda fosfatlar, asit idrarda urat, sistin çöker. Kalsiyum tuzlarının erime derecesi ph değişiklikleriyle ilgili değildir. Bunların idrardaki erimiş halde bulunması kalsiyum konsantrasyonlarıyla ilgilidir (8).

15) Metabolizma bozuklukları:

a)Hiperüriküri ve hiperürisemi: Gut hastalığında, lösemi ve karsinomların kematörapatik tedavilerinde, polisitemi tedavisinde hızlı doku yıkımı olduğunda kanda ürik asit düzeyi artar ve idrarda fazla miktarda ürik asit atılır.

b)Sistinüri: Otozomal resesif geçer. Sistin, ornitin, arginin ve lösin aminoasitlerinin tubuler reabsorbsiyonları artar (14).

c) *Ksantüri*: Ksantin oksidaz fermentinin yokluğu söz konusudur.

d) *Oksalüri*: Üriner sistem taşlarının en az %50'si kalsiyum oksalatın bileşimidir.

1) Primer hiperoksalüri: Gliksilikasit metabolizma bozukluğudur (3,16).

2) Sekonder hiperoksalüri: B6 vitamini eksikliği, terminal ileitis ve ince barsak rezeksiyonlarında barsaklarda oksalat absorpsiyonu artar. Fazla miktarda alınan C vitamini, metoksifloran anestezi hiperoksalüriye yol açar (3,16).

16) Kalsiyumun idrarla atılımının artması:

1) Primer hiperparatiroidizm: Hiperkalsemi, Hiperkalsüri, hipofosfatemi ile birlikte (17).

2) Sekonder hiperparatiroidizm: Kan kalsiyum düzeyi düşük veya normal, idrarla atılan kalsiyum artmıştır.

3) D vitamini fazlalığı: D vitamini fazlalığı ince barsaklardan fazla kalsiyum emilmesine ve böylelikle hiperkalsüriye yol açar.

4) İdiopatik hiperkalsüri: Hiperkalsemi olmaksızın ince barsaklardan sebebi bilinmeyen bir şekilde fazla kalsiyum emilmesine bağlı hiperkalsüri olur (15).

5) Renal Tübüler Asidoz: 1936'da Butler, Wilson ve Parker tarafından dehidratasyon, hiperkloremi, metabolik asidoz ve nefrokalsinozisten oluşan bir sendrom tanımlanmıştır. 2 tipi vardır; Proksimal RTA ve Distal RTA. Tip I distal renal tübüler asidozlu hastaların % 70 inde ürolitiazis vardır. İnkomplet renal tübüler asidozda ürolitiazis ile ilişki söz konusudur (18,19,20).

6) Kronik Renal Yetmezlik.

7) Süt Alkali Sendromu.

8) İmmobilizasyon: Lowsley ve Kirwin'e göre immobilizasyon üriner taş oluşumunu hem renal drenajı bozarak hem de kalsiyum metabolizmasını değiştirerek hiperkalsemiye yol açar. İmmobilize hastalarda idrarla kalsiyum atılımı artar.

17) İdrarda solubilize edici maddelerin eksikliği:

a)*Magnezyum* : Mg'un hidroksiapatit ve kalsiyum oksalat solubilitesi artırdığı ve taşlı hastaların idrarında taşsız kimselere oranla daha az miktarda bulunduğu ileri sürülmüştür. İdrarın Mg/Ca oranı da taş oluşumunu etkilemektedir. Etkisi pH'a bağlıdır ve alkali ortamda artar (21) .

b)*Pirofosfat* : Pirofosfatlar, kristaloidlerin nukleus üzerine absorbe olup onların daha fazla büyümelerine engel olmaktadır.

c)*Sitrat* : Sitratın inhibitör etkisi kalsiyum ile solubl kompleksler yapabilmesi ve kalsiyum fosfat kristal büyümesi ve agregasyonunu önlemesi ile ilişkilidir (22).

d)*Sodyum* : Taşlı hastalarda düşük idrar sodyumu gösterilememiş fakat Na/Ca oranı bir bölümde azalmış olarak bulunmuştur. Bu oranın azalmış olduğu durumlarda kalsiyum oksalat ve fosfat ile süpersatüre olan idrar artar, solubl şekilden nonsolubl şekle döner ve taş oluşum insidansı artar.

e)*Aminoasitler* :Kristaloidlerin çökmesini önlediği ileri sürülmektedir. Bazı proteinlerinde nefrokalsin gibi kristal çoğalmasını inhibe edici etkileri vardır (23,24).

18) Böbreğin yapısal bozuklukları :

Meduller Sünger Böbrek : Konjenitaldir. Toplayıcı kanallardaki kistik dilatasyona bağlı olarak gelişen idrar stazı ve enfeksiyona bağlı olarak kistler içinde medullada taşlar oluşur.

TAŞ OLUŞUM TEORİLERİ

- 1-Süpersaturasyon-Kristalizasyon teorisi.
- 2-Inhibitör eksikliği teorisi.
- 3-Matriks oluşum teorisi.
- 4-İntraneftonik ve bağlı nukleus oluşum teorisi.
- 5-Ekstraneftonik ve serbest partikül oluşum teorisi.

Bu mevcut teorileri anlamak için öncelikle biyolojik sistemlerdeki kristalizasyon olayında görülen çapraşık temel işlemleri açıklamak gereklidir (8) .

Kristalizasyon

Burada konuyu kavrayabilmek için saturasyon (doyma), saturasyon konsantrasyonu (doyma yoğunluğu), süpersaturasyon (fazla doyma), çözünürlük ürünü, ürün oluşumu, metastabl bölge, kristal nukleus oluşumu, kristal büyümesi, kristal kümelenmesi, epitaksi ve zeta potansiyel gibi deyimleri anımsamak gerekir (8) .

Solusyon içinde kristalleşme başlayıncaya kadar madde eriyik halde kalır, eriyik maddenin kristal hal almağa başladığı zamana solusyonun madde ile sature olduğu an ve olaya saturasyon (doyma) adı verilir. Doyma ve çözünürlük ürünü suda kolay tanımlandığı halde idrar daha karmaşık bir çözeltilerdir. Bir maddenin konsantrasyonu suda doyunluğun meydana gelebildiği noktaya vardığında idrarda beklenenin aksine kristalizasyon meydana gelmez. Çünkü idrar saf sudan daha fazla olarak çözeltilerde çözünen madde tutma yeteneğine sahiptir. Poliyonik yapıya sahip olan idrarda belirli bir maddenin doyunluk ve çözünürlük ürünlerinden söz etmek oldukça zordur. Ek olarak üre,ürikasit,sitrat ve idrarın karmaşık proteinleri gibi birçok organik kimyasal moleküller diğer maddelerin çözünürlüklerini karşılıklı etkilerler. Örnek olarak sitratın çözünür bir kompleks oluşturabilmek için kalsiyum ile birleştiği bilinir. Sitrat eksikliği taş oluşum nedenlerinden biridir (8,25,26,27) .

Biyolojik çözeltilerde bulunan iyonlar arasındaki elektriksel itme ve çekme olayları oluşumuna neden oldukları kristalizasyon olayında etkin bir rol oynarlar. Bu tip biyolojik elektriksel aktivite Zeta Potansiyel olarak bilinir (5,8).

Süpersaturasyon: Bu iyonik ve protein element etkileşimlerinin en belirgin ve faydalı etkisi idrarda kristalize olabilecek konsantrasyonlarda bulunan bazı maddelerin çözünürlüklerini artırmasıdır. Bunun yanında suda bilinen ph ve ısıda kristalize olan, bilinen miktardaki kalsiyum ve oksalat idrarda kristalize olmadan tutulur. Aynı hacimdeki idrarda sabit bir ph ve ısıda kalsiyum ve oksalat miktarı yavaş yavaş artırılırsa çözünürlük ürünü arttığı halde kalsiyum ve oksalat çözeltide kalır. Bunu aşırı doygunluk ile açıklayabiliriz. İdrardaki madde miktarı öyle bir noktaya gelebilir ki artık çözeltide tutulamaz. Bu olaydan sonra kristallerin spontan nükleus oluşumu başlar. Çözünürlük ürünü ve spontan idrar kristalizasyonu arasındaki supersaturasyon bölgesi belirli bir madde için metasabl bölgedir. Kristallerin spontan nükleus oluşturmağa başladığı noktaya idrarın ürün oluşum noktası (FP) denir. Belli bir saturasyon derecesinde tuzun kendiliğinden çöktüğü ve bunun üzerinde instabl alanın mevcut olduğu kabul edilmektedir.

Kristal nükleus oluşumu: Kristallerin nükleus oluşturmaşı çözeltideki aktif iyon ve moleküllerin artık çözünmüş bir şekilde akmadığı buna karşılık çözünmeyecek kristal yapısını oluşturmak için birbirleriyle birleşmeleri olayına dayanır. Bu olay saf bir çözeltide spontan olarak oluşursa buna homojen nükleus oluşumu denir. Diğer taraftan çeşitli kontamine edici unsurlar bir çözeltiye girerek nükleus görevi yaparlar. Buna da heterojen nükleus oluşumu denir (5,8) .

Kristal büyümesi: İdrarda oluşan nükleus idrar aşırı doygun durumda kaldığı sürece büyümeğe devam eder. Bu nükleuslar sadece ürün oluşum noktası (FP) üstündeki bölgelerde büyümekle kalmayacaklar, idrar doygunluğu, çözünürlük ürünü ve ürün oluşum noktası arasındaki metastabl bölgeye düşse bile büyümeğe devam edeceklerdir (5,8) .

Kristal kümelenmesi: İdrarda oluşan nükleuslar ve kristaller rahatça hareket ederlerse kinetik olarak aktif hale gelir ve birbirleriyle çarpışmağa

başlarlar. Nükleuslar büyür ve bazı kimyasal kuvvetler sonucu birbirlerine bağlanmak için yaklaşır, böylelikle nükleuslar büyür.

Epitaksi: Kristaldeki iyonların diziliş ve yapıları birbirine yakın ise buna kafes denir. Eğer kristalin kafes yapısı bir başka kristalin kafes yapısına benzerse ikinci kristal birincisinin yüzeyinde gelişip büyüyebilir. Tipik örnek ürik asit nükleusuna sahip etrafı kalsiyum oksalat ile çevrili taşlardır. Epitaksinin gerçekleşebilmesi için her iki kristalin olduğu supersaturasyon düzeyi önem taşır(5,8).

Kristalizasyon inhibitörleri: İnhibitörler genellikle organik ve inorganik olarak sınıflandırılır. Organik gruplar içinde en önemli olan ilk kez Howard ve arkadaşları (1969) tarafından tarif edilen peptid inhibitördür (8). Araştırmacılar taşlı hastaların idrarında bu inhibitörün önemli derecede eksikliğini söz konusu olduğunu göstermişlerdir. Glikoaminoglikanlar polisülfatlı, polianyonik maddelerdir. Böbrekte serumda filtre edilirler. Glikoaminoglikanlar kalsiyum oksalat kristalizasyon inhibisyonunda çok etkilidirler. Diğer organik inhibitörler arasında matriksi sayabiliriz. (Matriks A maddesi) Gerçi burada karşıt görüşler ortaya atılmıştır. Aminoasitlerden alanin, üreter sitrat, üre diğer organik inhibitörlerdir. Çoğu kristalizasyon inhibitörlerinin inorganik elementlerle ilgili olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında önde gelen fosfatlar özellikle pirofosfatlardır (28). Magnezyumun kalsiyum, fosfat ve belkide oksalatın çözünürlüğünü artırmada eğilimi olduğu bildirilmiştir. Özellikle kalsiyum içeren taş tiplerinde bazı ağır metaller taş oluşumunda inhibitör etki gösterirler. Bu metaller arasında ÇİNKO belirtilebilir (8,29,30). Nefrokalsin bir üreter glikoproteindir. Böbrekte kalsiyum oksalat monohidrat kristal büyüme ve agregasyonunu önler (23,24). Promotorlar- Üreter sistemde taş oluşturan üreter sistemde bulunan yabancı cisimler, bakteriyel infeksiyon mevcut olsa da steril idrarda heterojen nükleasyon ile taş oluşur. Tamm Horsfall Proteinin promotor rolü tartışmalıdır. Ancak çalışmalar idrardan izole edilen Tamm Horsfall Proteinin kalsiyum oksalat

kristalizasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (32,33) . Ayrıca gamaglutamil transpeptidaz, anjiotensin konverting enzim, beta galaktosidaz, N-asetil beta glikoaminodaz gibi enzimlerin promotör rolü tartışmalıdır.

MATRİKS

Yaygın araştırmalar matriksin çeşitli idrar mukoproteinlerinin bir derivativesi olduğunu göstermişlerdir. Taşların matriks içeriği değişiklik gösterir. Kalsiyumlu tüm taşların %2,5'u, ürikasit taşlarının %2'si, sutrivit ve apatit taşlarının %1,1'i matriks içerir (31). Matriksin %64'ü protein, %9'u nonamino şeker, %5'i glikozamin, %10'u bağlı su ve %12 'si organik kül yapısındadır. İdrarın major mukoid komponenti olan uromukoid matriks kompozisyonuna çok benzer (8,30). Matriksin glikozaminoglikan içeriği taşa göre değişmekte olup apatit ve sutrivit taşlarında hyalüronik asit, kalsiyum oksalat monohidrat ve ürik asit taşlarında heparan sulfat ağırlıklıdır. Matriksin karbonhidrat içeriği heksozlar ve heksozaminler tarafından oluşturulur. Matriks proteinlerinden biri olan gamakarboxiglutamikasit kalsiyumu bağlar ve sistin, ürik asit ve saf sutrivit taşlarında bulunmaz. Taş oluşumunda matriksin rolü tartışmalıdır (31)..

1-Süpersaturasyon-Kristalizasyon Teorisi : Solusyon içinde kristalleşme başlayana kadar madde eriyik halde kalır. Bu maddenin kristalleşmeğe başladığı an solusyonun madde ile sature an ve olaya saturasyon denir. Henüz doymuş haldeki idrarda kristalleşmeğe eğilim yoktur. Spontan olarak ilk kristalleşmenin oluşması için çok yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç vardır. Kristalizasyon tek bir madde ile oluyorsa (örnek ürik asit yada sistin) uygun ısı ve ph'ta suya yeterli madde eklenmesi ile kristalizasyon oluşur. İki veya daha fazla madde eklenmesi gerektiğinde o maddenin saturasyon konsantrasyonlarına ulaşmak gerektir. İdrar sudan daha kompleks yapıya sahip olduğundan idrarda madde saturasyon noktasına ulaştığında suda olduğu gibi kristalizasyon ortaya çıkmaz. Ürik asit ve sistin taşları bu maddelerin doygunluğunun aşırı derecede arttığı ve idrarın asit olduğu

zamanlarda oluşur. Magnezyum- Amonyum-Fosfat taşları ise yine idrarda bu maddelerin doygunluğunun aşırı arttığı durumlarda ve fakat alkali ortamlarda oluşur (2,5,8,32).

Tablo 1.: Kristalizasyon oluşum aşamaları (5).

Süpersatüre Zon

- 1 - Spontan nükleasyon başlar.
- 2 - Hızlı büyüme görülür.
- 3 - Agregasyon daha kolaydır.

Ürün oluşumu.

Metastabl Zon

- 1 - Önceki kristallerden taş oluşabilir. Ancak yeni nükleus oluşmaz.
- 2 - Taşın çözülmesi rutin değildir.
- 3 - Agregasyon oluşabilir.

Çözünürlük ürünü

Stabl Zon

- 1 - Nükleasyon yok.
 - 2 - Çözünme ve agregasyon gelişebilir.
-

2-İnhibitör eksikliği teorisi :

Yalnız başına süpersaturasyon taş oluşumunu açıklayamaz. Birçok normal bireylerde idrar belirli maddeler bakımından aşırı doygun durumda olduğu halde ya hiç kristalizasyon yoktur yada oluşan küçük kristaller kolayca atılırlar. Mevcut bazı inhibitörler normal idrarda kristallerin küçük kalmasını sağlamakta veya biraraya gelmesini önlemektedir. İnhibitörlerin etkisi kristal yüzeyinde gerçekleşmektedir. Kristal yüzeyindeki iyonik alanlara bağlanarak buralarda hidrofob başka gelişimleri önlerler. Etki elektriksel yüke de bağlıdır.

Ne supersaturasyon ne de inhibisyon teorisi yalnız başlarına yeterli değildir. İkisinin birlikte söz konusu edilmesi gerekir (8).

3-Matriks Oluşum Teorisi :

Normal bireylerdeki uromukoid kristal büyümesini ve sonuçta taş oluşumunu engelleyebilirler. Taşlı bireylerde ise uromukoid bu yeteneğini yitirmiş ve taş oluşumunu kolaylaştırmıştır. Burada uromukoidin kalitatif kusuru söz konusudur. Bazı araştırmacılara göre matriksteki supstans A immunolojik bir etkiyle taşa özgü antijen rolü oynar (4).

4-İntranefronik ve bağlı nükleus oluşum teorisi :

Üriner taş oluşumunda intranefronik teoriyi savunanlar, nükleus oluşması ve büyümesinin idrarda değil renal tubuler hücreler içinde (intranefronik) başladığına inanırlar. Bu teoriye göre böbrek tubulus hücrelerinde oluşan multipl kalsifiye nükleusların daha önceden aşırı doygun idrar içeren böbrek boşluğuna atılması taş oluşumuna yol açmaktadır (8).

5-Ekstranefronik ve serbest partikül nükleus oluşumu teorisi :

Burada olay idrarda gelişir. İdrardaki bir elementin spontan kristalizasyon olayı vardır. Aynı zamanda idrarda multipl organik ve inorganik inhibitörler bulunur. Bu inhibitörler kristallerin yüzeyine tesir ederek onların kümelenmesini yada daha fazla büyümelerini önlemektedir. Bazı araştırmacılara göre bu inhibitörlerden biri uromukoidtir. Bu teoride diğer bir görüş ise idrarın daha önceden böbrek papillarında oluşmuş ve sonradan atılarak diğer iyonlar için nükleus görevi gören multipl mikrolitleri içerdiği konusudur. Ancak bu teori için bu partiküllerin serbestçe aktığını ve kristallerin daha fazla büyümesi yada kümelenmesi için nükleus görevini yaptığını kabul etmek gerekir. Bu olaylar çerçevesinde inhibitörlerin yani uromukoidin azlığı yada kusurlu olması sonucu kristal kümelenmesi oluşmaktadır. Tabiidir ki inorganik inhibitörlerinde eksikliği söz konusudur.

TAŞ OLUŞUMUN ANATOMİK YÖNÜ

1-Böbrekteki lokalize lezyon: Papillalarda oluşan harabiyet üzerine kalsium tuzları çöker, suprapityal kalsium plakları teşekkül eder. (Randall Plakları) Carr 1954 'te intrarenal lenf akımının bozulmasının taş oluşumunda rol oynadığını ileri sürmüştür. Önce taşlar ufak mikrolitler halinde böbrekte oluşmakta , lenfatiklerle pelvise taşınmaktadır. Lenfatik staz olunca mikrolitler büyümekte ve cidarı nekroze edip pelvise düşmekte ve taş meydana getirmektedir (1,3).

2-Taş oluşumun doğrudan doğruya idrar içinde (üriner sistem boşluklarında) başladığı görüşü çeşitli teorilerle açıklanmıştır (Matriks teorisi, Kristalizasyon-Inhibisyon teorisi, Hipereksresyon-Kristalizasyon teorisi) .

TAŞLARIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Üriner sistem taşları yapısal olarak 2 ana gruba ayrılır.

1-Saf taşlar: Bunlar sadece tek bir nükleus içerirler.

2-Mikst taşlar: İki veya daha fazla komponentten meydana gelirler.

Ancak son zamanlarda taşların kimyasal analizlerinin modern bir şekilde yapılmasından sonra saf taşların çok az olduğu ortaya çıkmıştır. Saf taşların bileşiminde en az %95 oranında kristaloid kapsarlar. En saf taşlar ürik asit, sistin ve ksantindir. Mikst taşlar iki gruba ayrılır:

a)Değişik tuzların aynı anda çöküntü yapmasından oluşan taşlar.

b)Değişik tuzların değişik zamanlarda çökmesinden oluşan taşlar.

Ayrıca taşlar kapsadıkları maddelere göre de ikiye ayrılır:

1-Anorganik taşlar:Taşların %90'undan fazlasını oluştururlar. Bunların %60'ı kalsiyum oksalat, %20'si kalsiyum fosfat ve Magnezyum-Amonyum-Fosfat taşlarıdır.

2-Organik taşlar:Taşların %10'undan azını oluşturur. Bu grupta ürik asit,ürat ve sistin taşları yer alır.

KALSIYUM OKSALAT TAŞLARI

Kalsiyum oksalat monohidrat ve kalsiyum oksalat dihidrat şeklinde bulunurlar.

a)Kalsiyum oksalat monohidrat (Whewellite) ($\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$) taşları ; Bütün taşların %43'ünü oluşturur.(44) Bu taşlar en çok dihidrat komponenti ile beraber olabilir ve ekseriya dihidrat kristalleri monohidrat taşının yüzeyine yapışmış veya yapısına eklenmiştir. Monohidrat şekil dihidrat şekilden daha sıl görülür. Genellikle üzerleri pürtüklü, dut manzarasındadırlar. Sert radyoopak taşlardır. Asit idrarda oluşurlar. Sarı-kahverengi, gri renktedirler. Dansitesi 11' dir .

b)Kalsiyum oksalat dihidrat (Weddellite) ($\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ; Sekonder ve yüzeyel kalsifikasyonda en yaygın bulunan kristallerdir (25). Bunlar idrarda görünen zarf veya oktohedral kristallerle hemen hemen aynı şekli gösterirler.

FOSFAT TAŞLARI

Bunlar genellikle kalsiyum fosfat ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (Hidroksiapatit)-($\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Brushite) veya daha az olarak Magnezyum-Amonyum-Fosfat hexahidrat ($\text{MgNH}_4\cdot \text{PO}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Struvit) formundadırlar. Struvit taşları üreyi parçalayan bakterilerin neden olduğu infeksiyon taşlarıdır. Fosfat taşları radyoopaktır. Kalsiyum fosfat taşları yumuşak veya sert olabilir. Sarı veya kahverengidir. Dansitesi 22'dir.

Magnezyum-Amonyum-Fosfat taşları sarı renkte ve yumuşak kolay parçalanabilen taşlardır. Dansitesi 4'tür. Koralliform taşlar genellikle bu gruptandır. Koralliform taşlardaki apatit karışımları taşa normalden daha yumuşak bir özellik kazandırır.

ÜRAT TAŞLARI

Amonyum ve ürat terkininde semiopak taşlardır. Sarı- kahverengi, düz veya pürtüklü, yumuşak taşlardır.

ÜRİK ASİT TAŞLARI(C₅H₄N₄O₃)

Sarı kahverengimsi renkte, oval veya sert küçük yuvarlak taşlardır. Satırları düzdür. Asit idrarda teşekkül eder. Dansitesi 1 civarındadır.

SİSTİN TAŞLARI (SCH₂ CH(NH₂)-COOH)

Çok nadir görülür. Düzgün kenarlı parlak sarı veya sarı kahverengidir. Asit idrarda teşekkül ederler. Semiopak taşlardır. Dansitesi 3,7'dir.

KSANTİN TAŞLARI

Sarı kırmızımsı renkte, üzerleri düz, sert taşlardır. Nonopaktır.

KARBONAT TAŞLARI

Kalsiyum karbonat terkininde olup, kirli-beyaz renkte, yumuşak taşlardır. Tebeşir görünümündedirler. Radyopak taşlardır. Bunlardan başka hematin, fibrin, musin, kolesterol, sulfanamid, indigo taşları da çok nadiren görülen taşlar arasında yer alır.

Tablo 2. Taşların Dansite ve Radyoopasitelerine Göre Sınıflandırılması.

Taşın Cinsi	Dansitesi	Radyoopasite Derecesi
Ca Fosfat	22	Çok opak
Ca Oksalat	11	Opak
Mg Amonyum Fosfat	4	Orta derecede opak
Sistin	3.7	Semiopak
Ürik Asit	1	Non opak
Ksantin	1	Non opak

Eser elementler ve üriner taş oluşumu.:

İnsanlar ve hayvanlar normal bir büyüme ve çeşitli biyolojik fonksiyonlar için besinler ve vitaminler yanında inorganik elementlerde gereksinim duymaktadır. Bu elementleri bol bulunan ve eser elementler diye ikiye ayırmak lazımdır. Bol bulunan elementler kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum, fosfor, sülfür ve klorürdür. Bu elementlere gereksinim fazladır ve genellikle günlük dozlar gramlarla ifade edilecek kadardır. Elementler birden fazla işlev görmektedir. Enzim faaliyeti için esas olanlar eser elementlerdir. Eser elementlere günlük olarak miligram yada mikrogram düzeylerinde ihtiyaç duyulmaktadır.

Eser elementlerin pekçoğu ya kofaktör veya prostetik grup olarak görev yapmaktadır. Temel elementler aşağıdaki üç yoldan biri ile enzimatik reaksiyonlarda etkili olmaktadır.

- 1) Temel element enzim tarafından katalizlenen kimyasal reaksiyonun yapısında yer alır ve enzimin reaksiyon hızını artırır.
- 2) Temel element substrat veya enzimin aktif merkezi kompleks yapar ve bu durumda her ikisinde aktif hale dönüşür.
- 3) Temel element bazı hallerde katalitik faaliyetin herhangi bir safhasında elektron alan ajan olarak fonksiyon görmektedir.

Kristalizasyon inhibitörlerinin eser elementlerle ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu düşünceden hareketle Mg, Zn, Sr, Be, Cu, Mn, Al gibi eser elementler araştırılmağa başlanmıştır. Mg'un kalsiyum, fosfat ve oksalatın çözünürlüğünü artırdığı bilinmektedir.

İnhibitörler kristallerin gelişim ve agregasyonunu önlerler. Tekrarlayan taşlarda bu inhibitörler idrarda ya yoktur yada yetersiz bulunmuştur.

ÇİNKO METABOLİZMASI

Vücuttaki total çinko miktarı 1-2,5 gr kadardır. Bunun büyük bölümü dişlerde, kemiklerde, kıllarda, deride, karaciğerde, kaslarda, prostatta ve kanda bulunur. Plazmadaki çinkonun 1/3 kadarı gevşek bir şekilde albümine, geri kalan 2/3 kadarı sıkı bir şekilde globülinlere bağlıdır. Plazma çinko düzeyleriyle diyetlerle alınan çinko miktarı arasında yakın bir ilişki vardır. Fakat bu düzey çeşitli hastalıkların etkisiyle düşebilir.

Çinko insülin molekülünün önemli bir parçasıdır. Aynı zamanda alyuvarların içerisinde daha çok karbonik anhidraz olarak, karboksipeptidaz, ürikaz, bazı dehidrojenazlar gibi bazı fermentlerinde önemli bir parçasıdır. Çinko yaklaşık yüz enzimin yapısal komponentidir. Nikotinamid Adenin Dinükleotid ve Nikotin Amid Dinükleotid Fosfat bağımlı dehidrojenaz enzimlerinde mevcut olup hidrit iyonlarının substrattan NAD^+ ve $NADP^+$ koenzimine geçişini stimüle eder. Çinko aynı zamanda DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin temel yapısal komponentidir. Genetik bilginin replikasyonunda ve transkripsiyonunda önemli görevler yaptığına inanılmaktadır. Dietlerdeki çinkonun ekmekteki fitatlar tarafından şelat şeklinde bağlanması, toprak yeme ve parazitler, çinko emiliminin azalmasına ve noksanlık sorunlarının ortaya çıkmasına yol açan faktörler olabilir.

Eksikliğinde çocukluk çağında iyi tanımlanmış bir tablo ortaya çıkar. Burada boy kısalığı, seksüel gelişme geriliği, anemi ve splenomegali vardır. Genellikle demir eksikliğide vardır. Reinmann'ın ilk kez demir eksikliğine bağlayarak bildirdiği bu tablo daha sonra çinko eksikliğinin rolü belirtilerek ve Ortadoğuda yaygın olduğu gösterilerek Prasad tarafından izlenmiştir. Bu tabloda jeofaji siktir, fakat bunun neden mi, sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Bu çocuklarda çinko vererek bulguları düzeltmek mümkündür. Seyrek bir otozomal resesif hastalık olan Akrodermatitis Enterohepatika çinko eksikliği yaratan bir defektir. İshal, eritemli dermatit, depresyon, alopesi görülür ve

tedavi edilmezse ölümlerle sonuçlanır. Lösemilerde lökositlerin çinko miktarı normaldekinin 1/10 'una iner. Tedavi sonucu geçici olarak yükselebilir.Çinko vücuttan özellikle dışkı ile az bir kısmı idrar ile çıkarılır (34).

Çinko eser element olarak üriner sistem taş oluşumunda kristalizasyon ve kristalizasyon inhibitörleri arasında son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. İdrar çinko düzeyinin üriner sistem taş hastalığında, yapılan invivo ve invitro çalışmalarda önemli bir faktör olduğu kanıtlanmıştır.

Lindeman yaşamın her on yılında serum çinkoda 3 mikrogram düşüş kaydetmiş, ancak idrar çinko atılımında yaşla ilgili değişiklikler rapor etmemiştir (46).

MATERYAL VE METOD

T.Ü.T.F Üroloji Ana Bilim Dalında gerek poliklinik gerekse klinik olarak taş anemnezi veren yada başka hastalıklarda taş saptanan 49 kişi çalışmaya alındı. Hastalar öykü, fizik bulgu, tam idrar tahlili, rutin biokimya çalışmaları, DÜSG , Ultrasonografi ve İVP ile değerlendirildi. ayrıca daha önceden hiç taş anemnezi vermeyen , soy geçmişinde taş anemnezi olmayan, metabolik başka bir defekti olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Hastaların 33 ü erkek 16 sı kadındı. Hastaların en küçüğü 18, en büyüğü 80 yaşında olup yaş ortalaması 43.5 idi. Erkeklerin en küçüğü 19 , en büyüğü 73 olup yaş ortalaması 43.9 idi. Kadınların en küçüğü 18, en büyüğü 80 olup yaş ortalaması 42.8 idi (Tablo 3).

Kontrol grubunun 15 'i erkek , 15 'i kadındı. Yaşları en küçüğü 16 en büyüğü 60 olup yaş ortalaması 32.5 idi. Erkeklerin en küçüğü 16 , en büyüğü 45 yaşında olup yaş ortalaması 27.8 idi. Kadınların en küçüğü 22 , en büyüğü 60 olup yaş ortalaması 37.1 idi (Tablo 4) .

Hasta grubunun 20'si poliklinikte taş saptanan, medikal tedavi uygulanıp taş düşüren gruptu. Geri kalan 29'u klinikte gerek primer olarak taş nedeniyle yatırılıp opere edilen gerekse başka üriner patolojiler saptanıp opere edilen grubu oluşturdu.

Her iki gruptaki olguların serum ve 24 saatlik idrar çinko seviyelerine bakıldı. Ölçümler T.Ü.T.F Biokimya Ana Bilim Dalında yapıldı. Taşların kimyasal analizleride aynı Anabilim dalında yapıldı.

Serum ve idrar çinko ölçümleri için daha önce kullanılmamış cam tüpler kullanıldı. Serumlar için hasta ve kontrol grubundan sabah aç karnına 10cc düz kan alındı ve bunların hemoliz olmamasına özen gösterildi. Alınan kanlar laboratuvarında hemen santrifüje edildi ve ayrılan serumlar başka bir tübe

nakledilip ağız parafinle kapatılarak - 20 santigrad derecede derin dondurucuda saklandı.

24 saatlik toplanmış idrar örnekleri birbirleri ile karıştırılarak homojen bir hale getirilip başka bir tübe konan bununda ağız parafin ile kapatılarak -20 santigrad derecede derin dondurucuda saklandı.

Ölçümler 5-Br-PAPS metodu kullanılarak yapıldı. Bu metotta serum, plazma, serebrospinal sıvı ve idrarda kolorimetrik çinko tayini spesifik şelat 2 - (5-bromo-2-pyridylozo) - 5 - (N-sulfopropylamino) - phenol kullanılarak yapılmaktadır. Bu metodla elde edilen çinko sonuçları atomik absorsiyon sonuçları ile uyumludur.

Önce kitin renk reaktifleri A ve B 4:1 oranında karıştırılarak kromojen çalışma solusyonu hazırlandı. Daha sonra 3 adet tüp alınarak 1. inci tübe kör, 2. tübe standard, 3. tübe 0,5'er ml numune (serum ve idrar örnekleri) kondu. Bunların üzerine proteinsizleştirme reaktifinden 0,5ml kondu. İyice karıştırdıktan sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üsteki sıvıdan 0,5 ml alındı. Üzerine 2,5 ml daha önce hazırlanmış kromojen çalışma solusyonundan kondu. İyice karıştırdıktan sonra karışım oda ısısında 5 dakika bekletildi. Daha sonra numune ve standart absorbanları 560 nm'de köre karşı okundu. Sonuçlar mikrogram/dl(mikromol/L) : Numune absorbanı x Standart konsantrasyonu / Standart absorbanı formülüyle hesaplandı.

Numune absorbanı : Spektrometrede okunan değer

Standart konsantrasyonu : 200 mikrogram/dl(30,6 mikromol/L)

Standart absorbanı : 0,337

Bu ölçümler UV-160 A SHIMADZU spektrofotometrede yapıldı.

Taş analizleri kalitatif metodlarla yapıldı. Sonuçlar karşılaştırıldı.

Çalışmamızın istatistiki değerlendirilmesi Mann-Whitney U ve Spearman bağıntı testine göre yapılmıştır.

Tablo 3. Taşlı Olguların Serum ve İdrar Çinko Düzeyleri.

Ad Soyad	Cinsiyet	Yas	SerumZn (mic.gr/dl)	İdrar Zn (mic.gr/24h)
1G.P	K	49	137,6	313,6
2.F.Ö	K	42	131,1	194,9
3.A.G	K	27	152,5	310,8
4.S.Ö	K	77	129,3	1887,8
5.M.G	E	40	170,8	972,4
6.F.Y	E	68	133,5	666,7
7.A.A	E	48	342,9	628,6
8.O.A	E	31	189,8	2260
9.A.B	E	19	141,2	1014
10.A.T	E	63	141,2	8479,7
11.Y.K	E	55	98,5	7643,5
12.S.T	K	19	76,5	49,5
13.D.M	E	19	8 6.0	1023
14.M.M	E	20	131.1	3526
15.S.Y	K	45	69.4	213.1
16.O.O	E	32	94.9	1186.6
17.E.Ç	K	70	172.6	406.5
18.H.M	E	63	132.9	1057.9
19.B.S	K	34	78.3	606.2
20.E.D	E	22	110.3	528.9
21.C.N	E	69	164.9	667.9
22.S.T	E	27	115.7	1115.1
23.Ş.A	K	42	96.1	6965.4
24.A.K	E	36	131.7	758.5
25.M.K	E	69	23.1	4867.3
26.N.K	K	35	178.6	1009.2
27.C.S	E	31	205.9	2627.2
28.A.T	K	80	140.0	326
29.M.T	E	46	102.0	546.3
30.İ.S	E	63	382.7	882
31.C.K	E	20	433.1	615.2
32.A.Ç	E	25	110.9	445
33.Z.E	K	25	169.1	1317.8
34.İ.Ç	E	33	665.2	563.4
35.S.D	K	36	191.0	3337.5
36.K.Ö	E	73	111.5	1357.6
37.M.D	K	40	80.7	397
38.B.P	E	37	58.1	1193.2
39.E.C	E	45	69.4	4984
40.H.N	E	55	97.9	936.9
41.R.T	E	40	114.5	2565
42.S.A	K	18	44.5	2755.4
43.R.S	E	72	78.3	1127.2
44.Y.U	E	45	118	3955.2
45.F.G	E	20	126.9	1869
46.H.R	K	31	161.9	1622.7
47.Z.Y	E	42	81.8	910.7
48.E.E	E	49	123.4	1745.6
49.M.M	E	49	120.4	474

Tablo 4. Kontrol Grubunun Serum ve İdrar Çinko Düzeyleri.

<u>Ad Soyad</u>	<u>Cinsiyet</u>	<u>Yaş</u>	<u>SerumZn</u> (mic.gr/dl)	<u>İdrar Zn</u> (mic.gr/24h)
1.M.K	E	28	94.3	1654.5
2.Ş.N	K	60	117.4	1602
3. H.U	E	34	199.3	665.5
4. A.K	E	45	122.2	2740.5
5. Z.K	K	28	91.3	1378
6. Ş.A	K	44	140.6	752.7
7.T.B	E	35	406.4	913
8.S.K	E	16	153.6	1100.8
9.Ş.K	K	28	121.0	5822.3
10.M.B	E	24	144.1	939.2
11.A.K	E	30	103.2	1224
12.E.S	K	23	173.2	636.2
13.H.Ö	K	60	123.4	607.2
14.N.Y	K	50	99,6	660.5
15.S.K	K	50	86.0	361.2
16.N.A	K	25	157.2	839,3
17.A.K	K	38	101.3	2292,9
18.S.B	E	33	118.6	551.5
19.Ş.A	K	19	88.4	750.4
20.A.B	K	36	94.2	1002.1
21.Ş.C	E	33	77.4	941.3
22.A.A	K	24	99.1	641.7
23.S.Ö	E	21	87.9	1441.3
24.H.T	E	30	121.1	1344.7
25.S.Ç	K	22	104.7	1569.1
26.A.M	K	44	158.1	1245.7
27.N.G	K	27	132.7	920.1
28.M.A	E	31	86.0	850.4
29.S.O	E	16	91.0	1142.2
30.R.G	E	23	114.3	910.9

BULGULAR

Ana Bilim Dalımızda üriner sistem taşı saptanan 49 olgu çalışma programına alındı. Olgularımızın 7'si öğrenci, 13'ü ev hanımı, 15'i memur, 6'sı çiftçi, 7'si serbest meslek, 1'i şofördü.

Taşlar lokalizasyon olarak 30'u böbrekte, 4'ü üst üreter, 2'si orta üreter, 14'ü alt üreter, 3'ü mesanede bulunuyordu. 4 olguda böbrek ve üreter taşı birlikte bulunuyordu.

Hasta grubunun 11'i eski taş hastası olup, çeşitli zamanlarda spontan olarak taş düşürmüş, 3 hastayada daha önceden ESWL uygulanmıştı. Bir hastayada daha önceden sağ böbrek taşı nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulanmıştı 2 hastada üriner taş ve safra kesesi taşı birlikte bulunuyordu. Bir hastayada 1992'de üriner tbc nedeniyle 17 ay anti-tbc tedavisi uygulanmış. 33 hastada tek, 16 hastada multipl üriner taşlar mevcuttu. 4 hastada koral taş vardı.

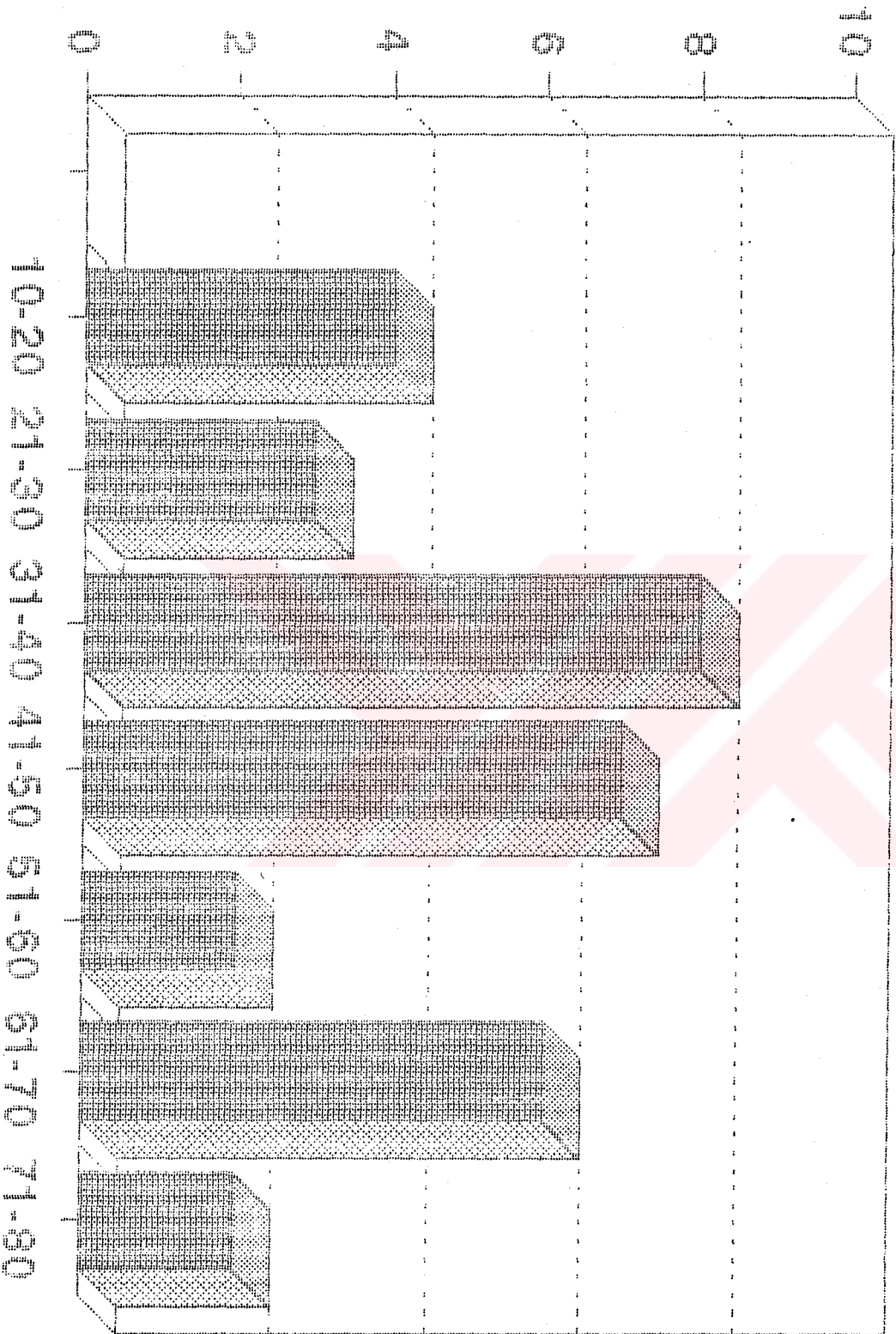
Taş olguları - yaş dağılımı erkek ve kadın olarak şekil 1,2 ' de görülmektedir.

Kontrol grubu - yaş dağılımı erkek ve kadın olarak şekil 3,4 'de görülmektedir.

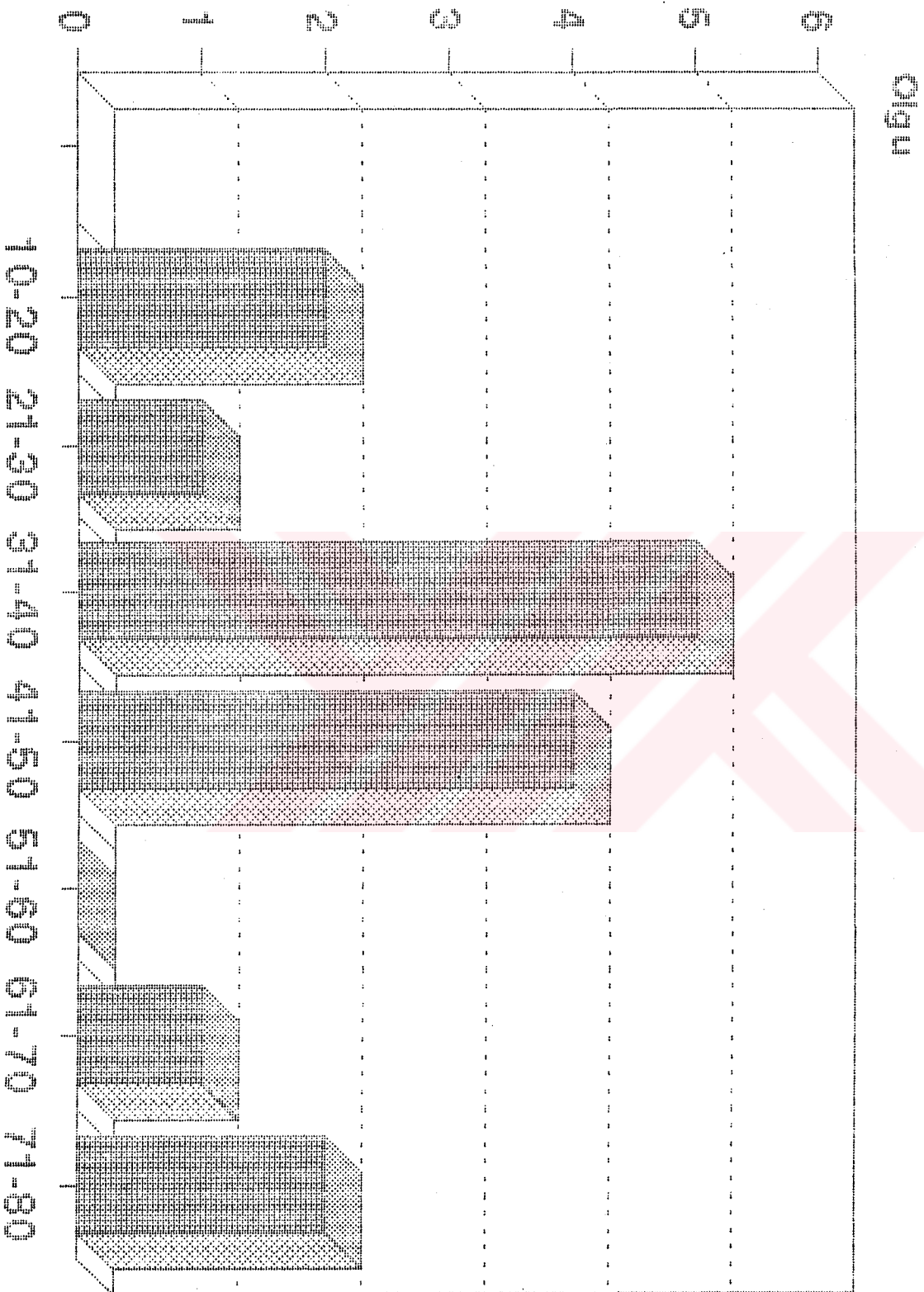
Taşların en küçüğü mm'lik boyutlarda, en büyüğü ise 3,5 x 4 cm boyutunda olup taş büyüklükleri şekil 5 'te verildi.

Səhi 1. Erkeklerde təş oğulların yaşlara dağılımı

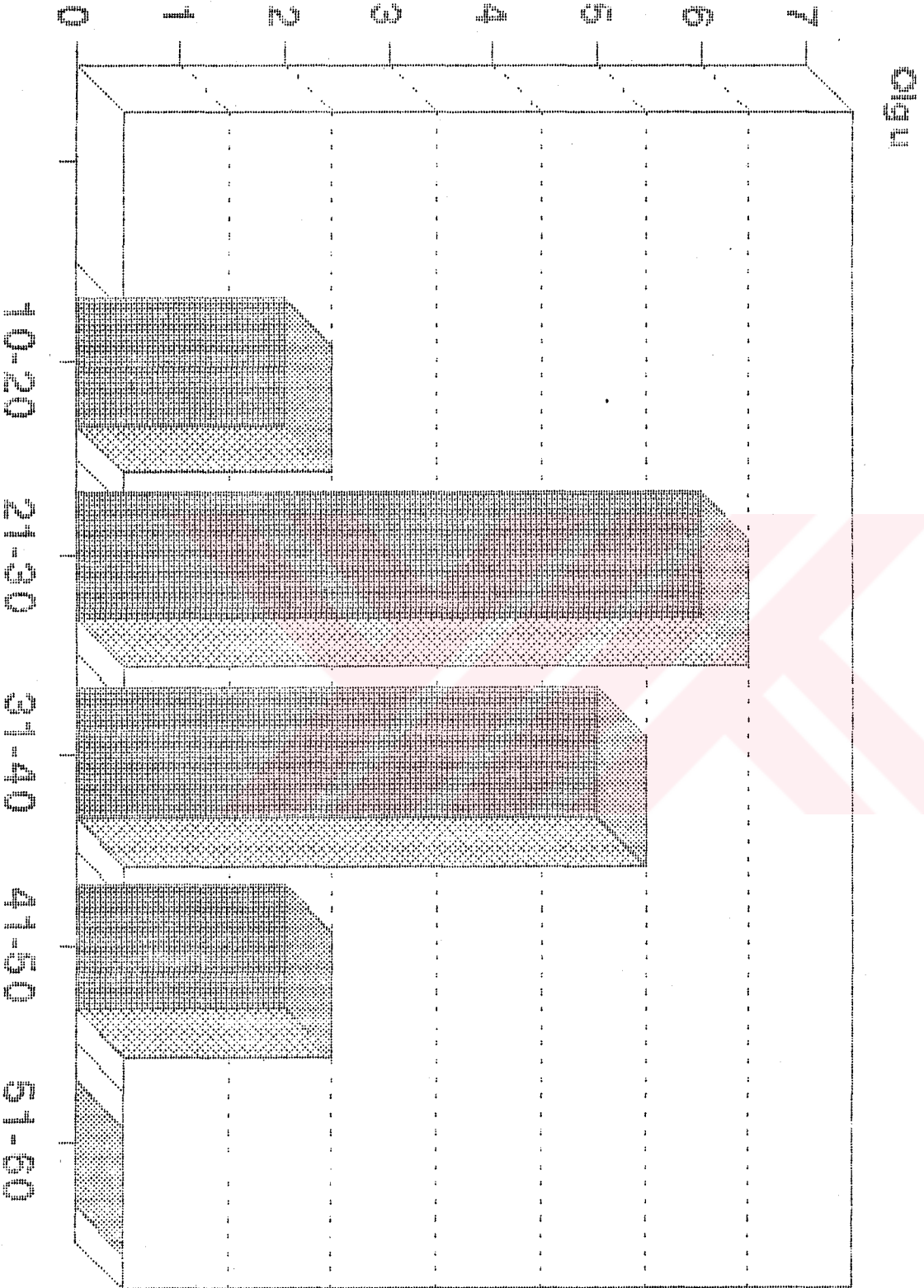
oğul



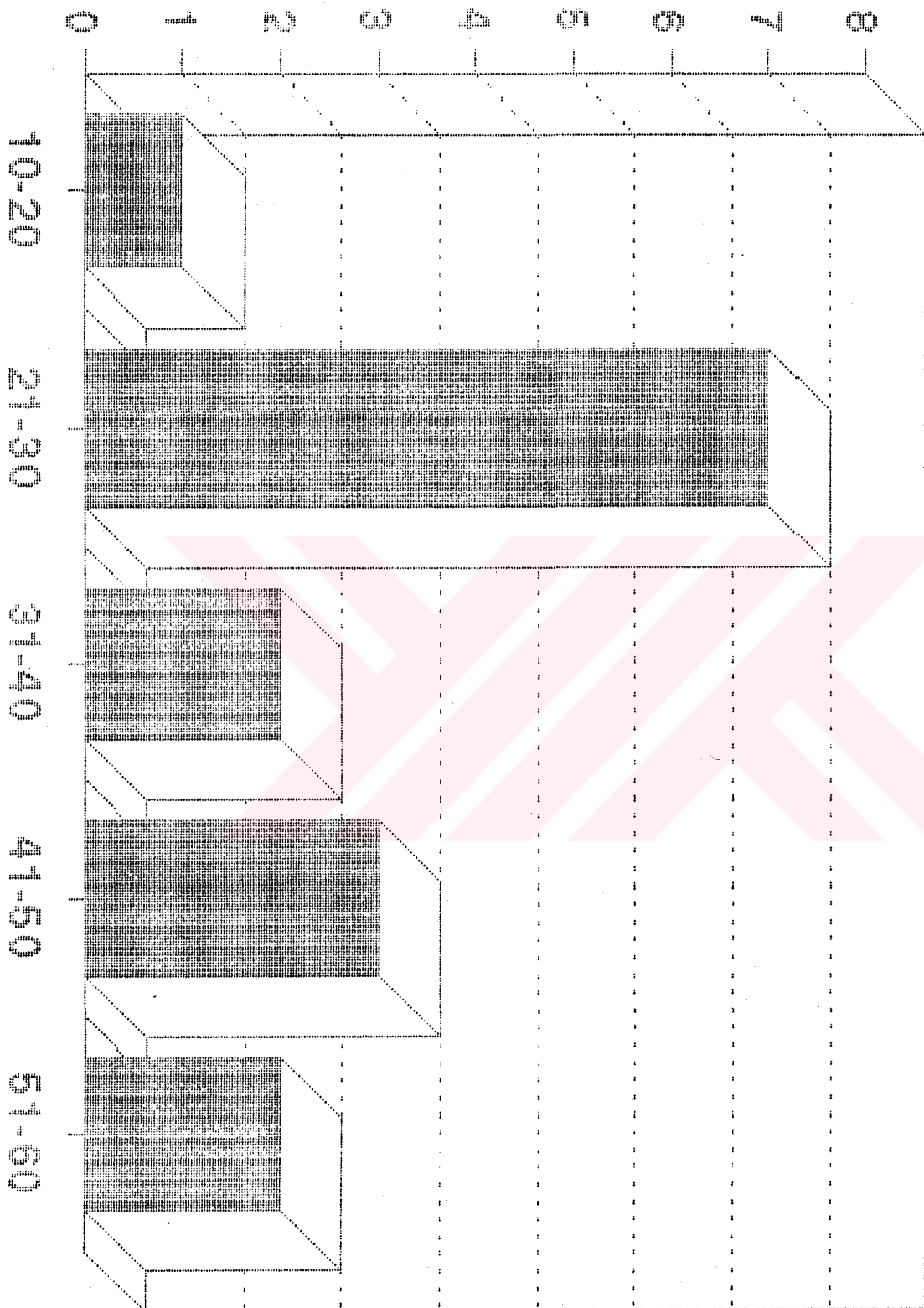
Səhifə 2. Kəndlilərdə kəs oğurların yaşlara dağılımı



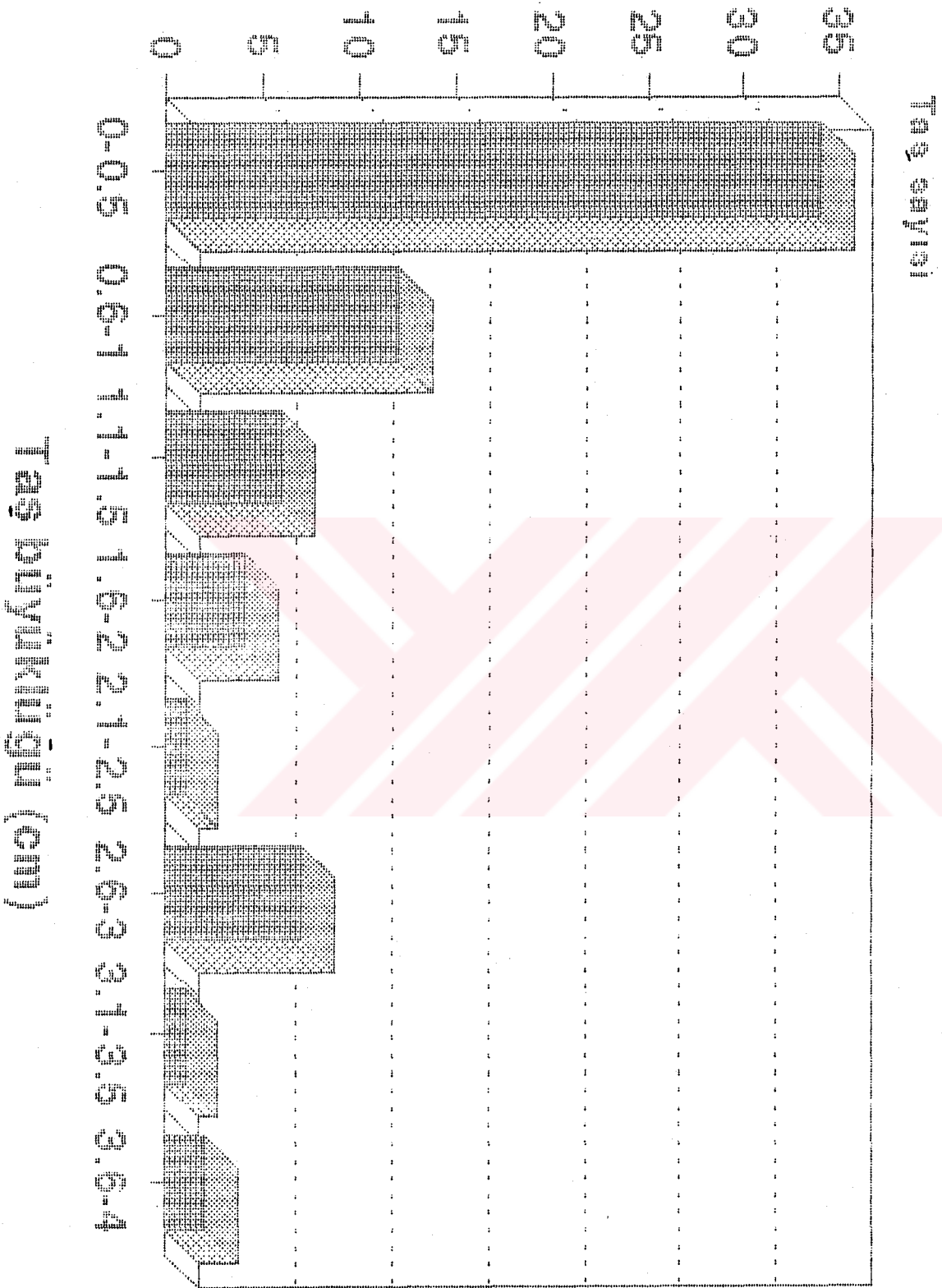
Şekil 3. Kontrol grubunun yaşlara dağılımı (erkek)



Şekil 4. Kontrol grubunun yaşlara dağılımı (kadın)



Sekil 5. Tasların D y kl klerine göre değimini



Kontrol grubundaki idrar çinko değerlerinin ortalaması $1250,04 \pm 1004,20$ mic.gr/ 24 saat iken, serum çinko değerlerinin ortalaması $126,89 \pm 60,39$ mic.gr/dl idi.

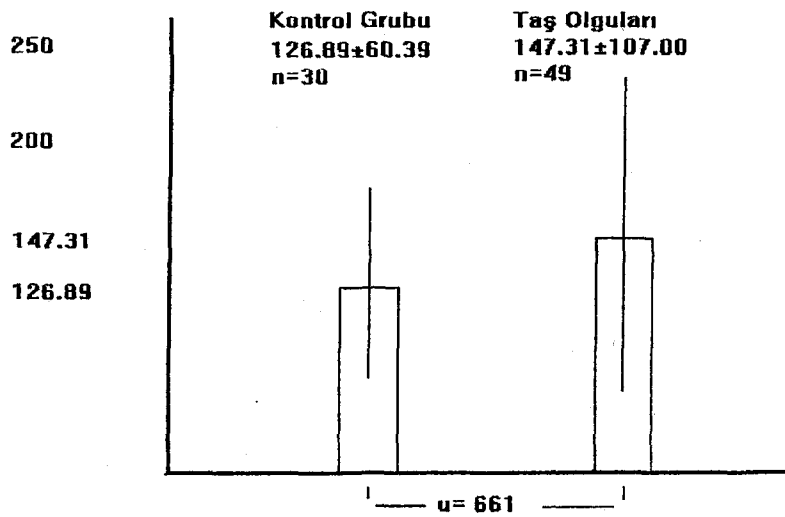
Taşlı grubun idrar çinko değerleri ortalaması $1834,83 \pm 1976,26$ mic.gr/24 saat iken , serum çinko değerlerinin ortalaması $147,31 \pm 107,00$ mic.gr/dl idi.

Tablo 5. Olguların ortalama serum ve idrar çinko düzeyleri.

	SerumZn mic.gr/dl	İdrar Zn mic.gr/24saat
Kontrol grubu n=30	$126,89 \pm 60,39$	$1250,04 \pm 1004,20$
Taş olguları n=49	$147,31 \pm 107,00$	$1834,83 \pm 1976,26$

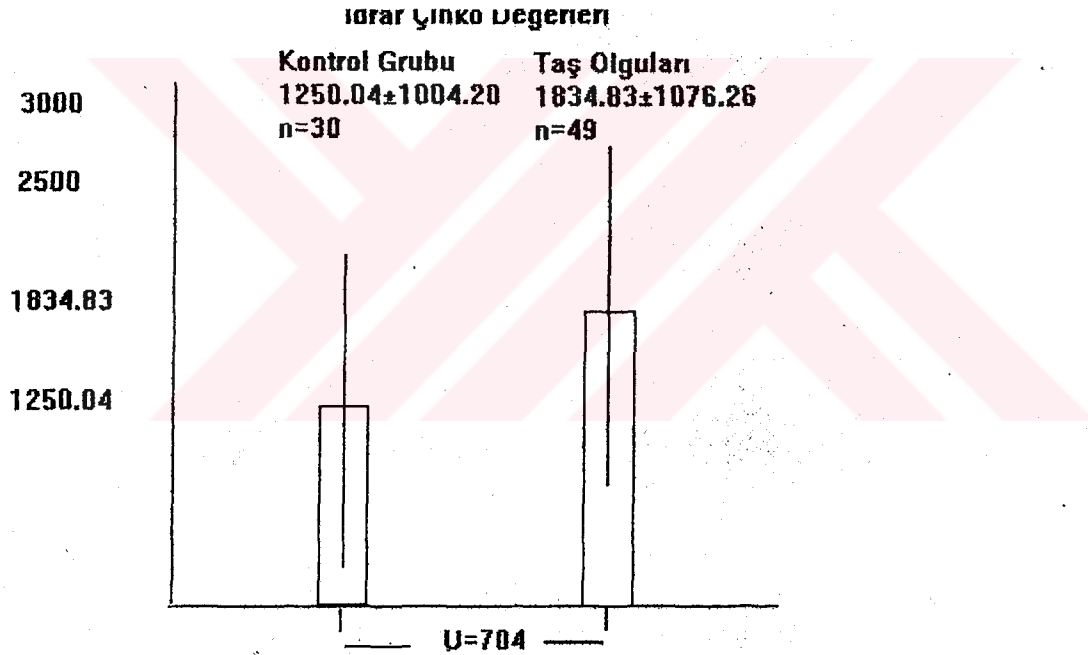
İstatistiki olarak serum çinko bakımından hasta ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U testi sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır ($U=661, p=0.4547$), (Şekil 6).

Şekil 6. Kontrol Grubu ve Taş Olgularında Serum Çinko Düzeyleri.



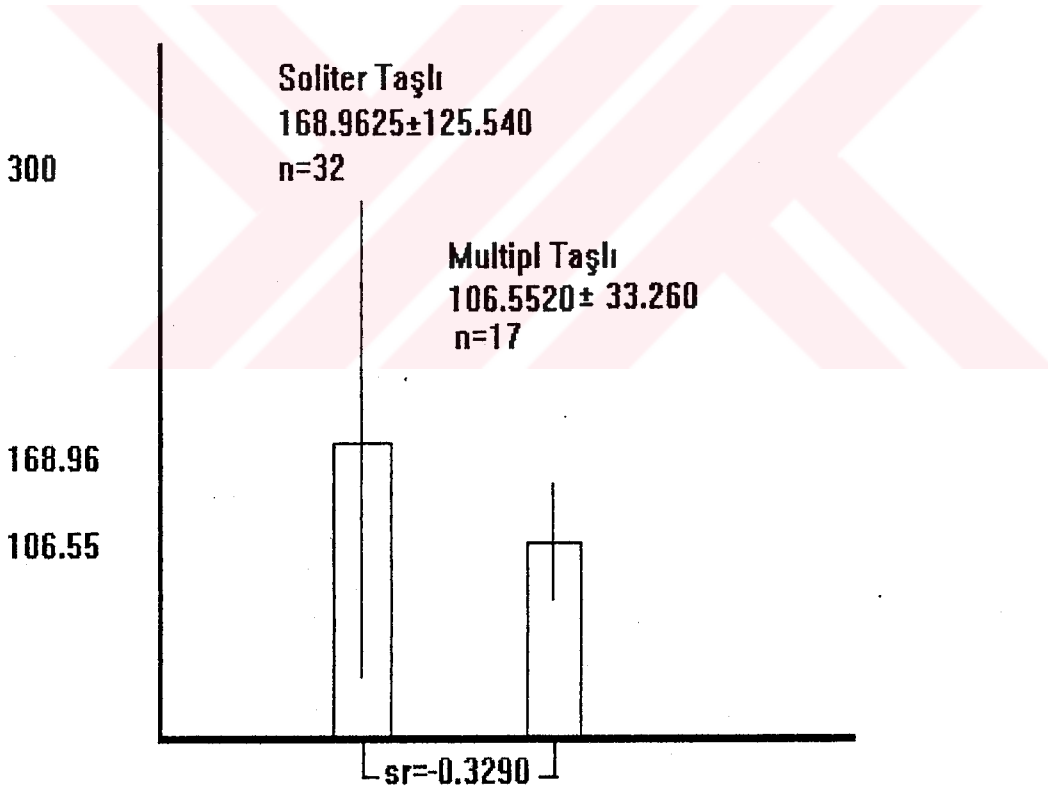
İdrar çinko bakımından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel yönden Mann Whitney U testi sonucunda anlamlı bir fark yoktur ($U=704$ $p=0,7542$), (Şekil 7).

Şekil 7. Kontrol Grubu ve Taşlı Olgularda İdrar Çinko Düzeyleri.



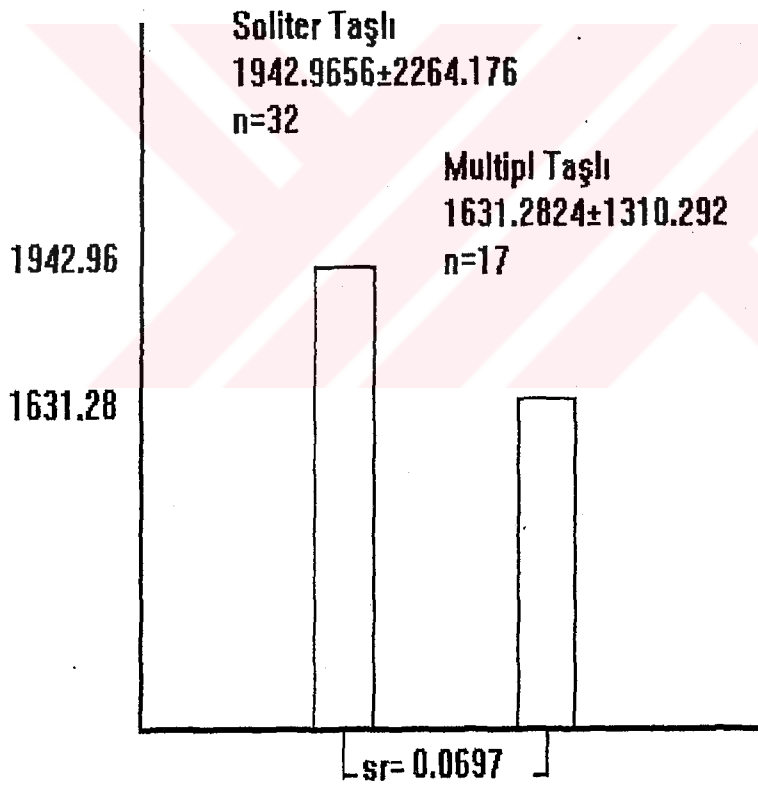
Ayrıca taşlı olgularımız arasında soliter ve multipl taşlı olgularımız için serum çinko ortalama değerleri sırasıyla 168.9625 ± 125.540 mic.gr/dl ve 106.5520 ± 33.260 mic.gr/dl olarak bulunmuştur. Bu bulgularla istatistiki olarak değerlendirildiğinde spearman bağıntı testine göre serum çinko ile taş sayısı arasında anlamlı bir bağıntı vardır ($sr=-0,3290$ $p=0,021$) . Buna göre soliter taşlı olgularda serum çinko düzeyi yüksek bulunmuştur (Şekil 8).

Şekil 8. Soliter ve Multipl Taşlı Olgularda Serum Çinko Düzeyleri.



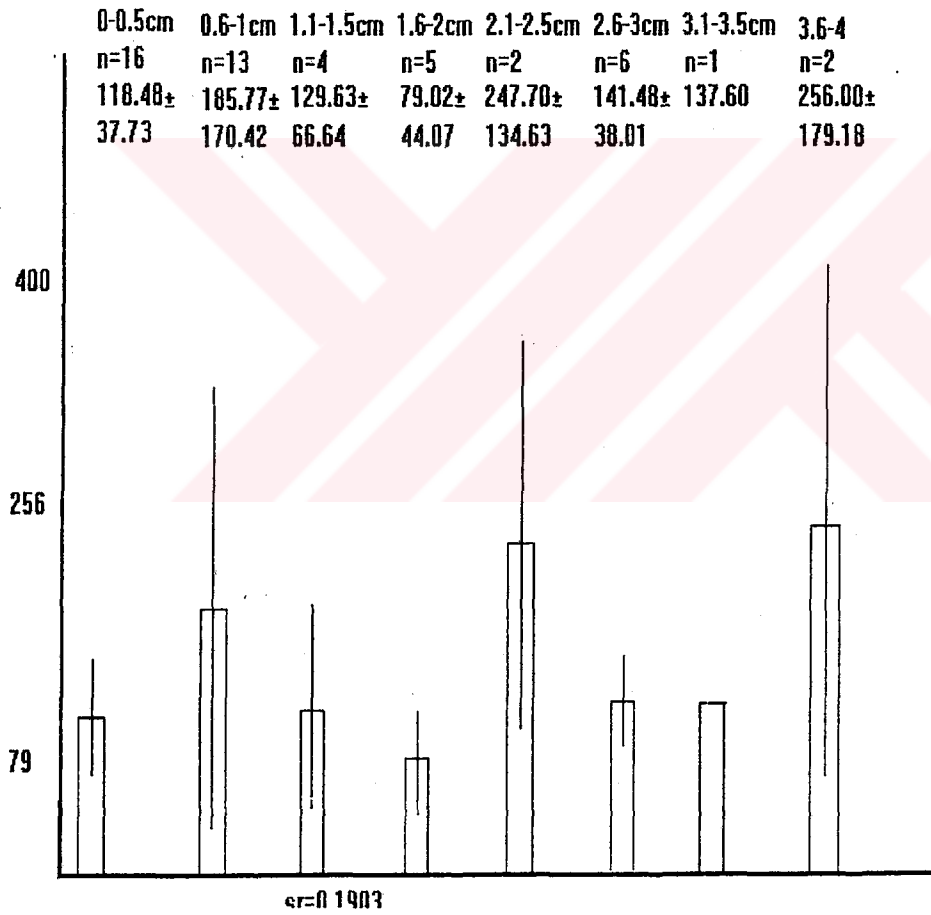
Soliter ve multipl taşlı olgularımızın idrar çinko ortalama değerleri sırasıyla 1942.9856 ± 2264.176 mic.gr/24saat ve 1631.2824 ± 1310.292 mic.gr/24saat olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre istatistiki olarak değerlendirildiğinde spearman bağıntı testi sonucuna göre idrar çinko değerleri arasında anlamlı bir bağıntı yoktur ($sr=0,0697$ $p=0,634$), (Şekil 9).

Şekil 9. Soliter ve Multipl Taşlı Olgularda İdrar Çinko Düzeyleri.



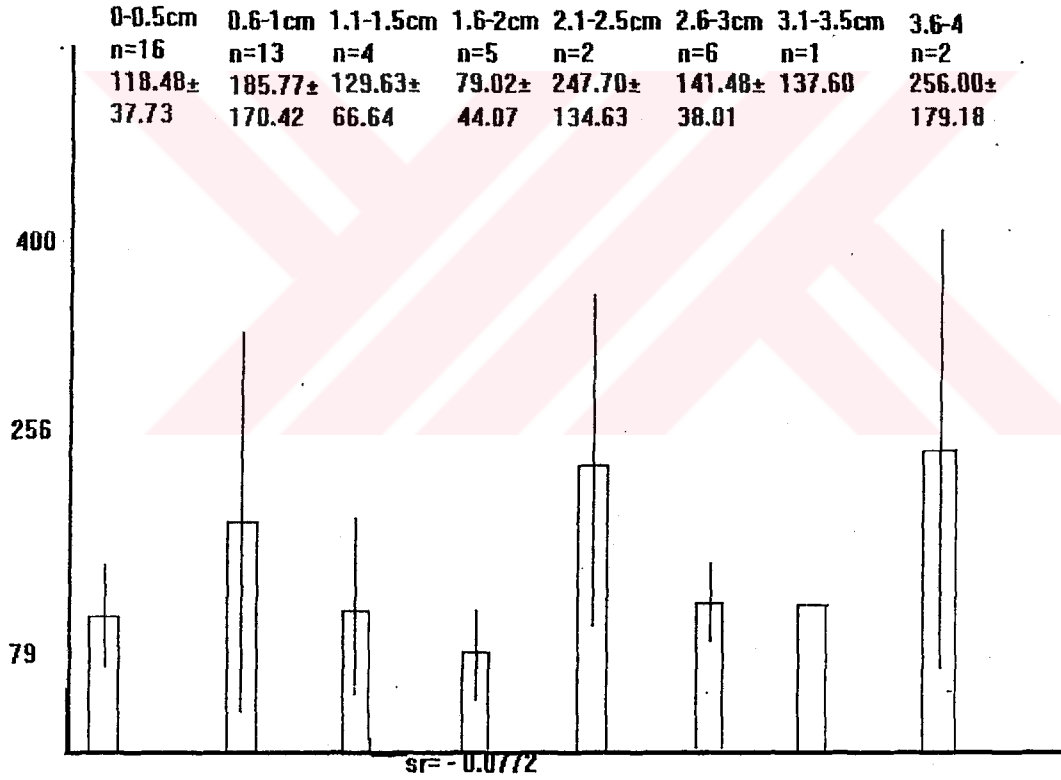
Taşların büyüklüğü ile istatistiki olarak spearman korelasyon testine göre serum çinko seviyeleri arasında anlamlı bir bağıntı yoktur ($r=0,1903$ $p=0,19$), (Şekil 10).

Şekil 10. Taş Büyüklükleri Bakımından Serum Çinko Düzeyleri.



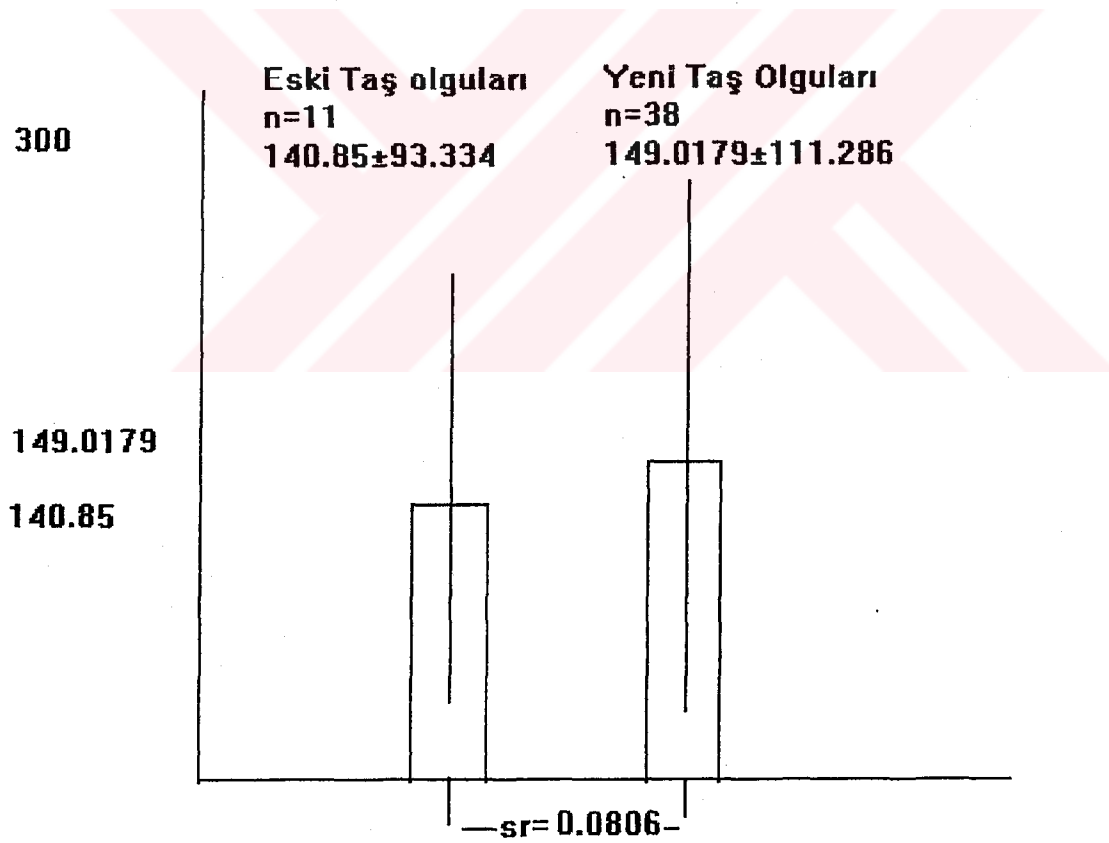
Taşların büyüklüğü ile istatistiki olarak spearman korelasyon testine göre idrar çinko seviyeleri arasında anlamlı bir bağıntı yoktur ($r_s=-0,0772$ $p=0,598$), (Şekil 11).

Şekil 11. Taş Büyüklükleri Bakımından İdrar Çinko Düzeyleri.



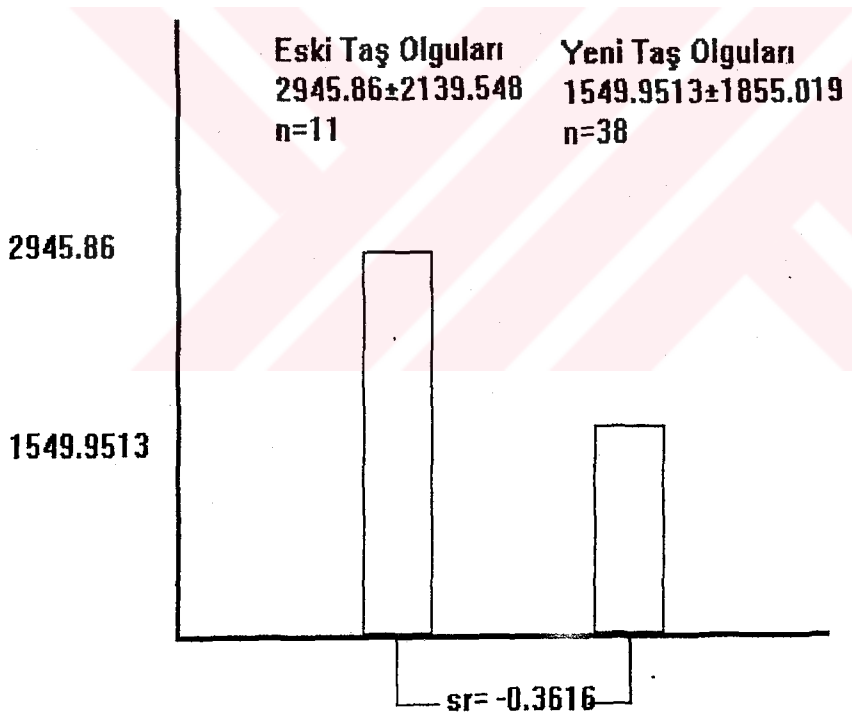
Taşlı olgularımız eski ve yeni taş oluşumlarına göre irdelendiğinde bulunan ortalama değerler sırasıyla serum çinko değerleri için 140.85 ± 93.334 mic.gr/dl ve 149.9179 ± 111.286 mic.gr/dl olarak bulunmuştur ki bu istatistiksel olarak spearman bağıntı testine göre serum çinko seviyeleri bakımından anlamlı bir bağıntı yoktur ($sr=0,0806$ $p=0,582$), (Şekil12).

Şekil 12. Eski ve Yeni Taş Olgularında Serum Çinko Düzeyleri.



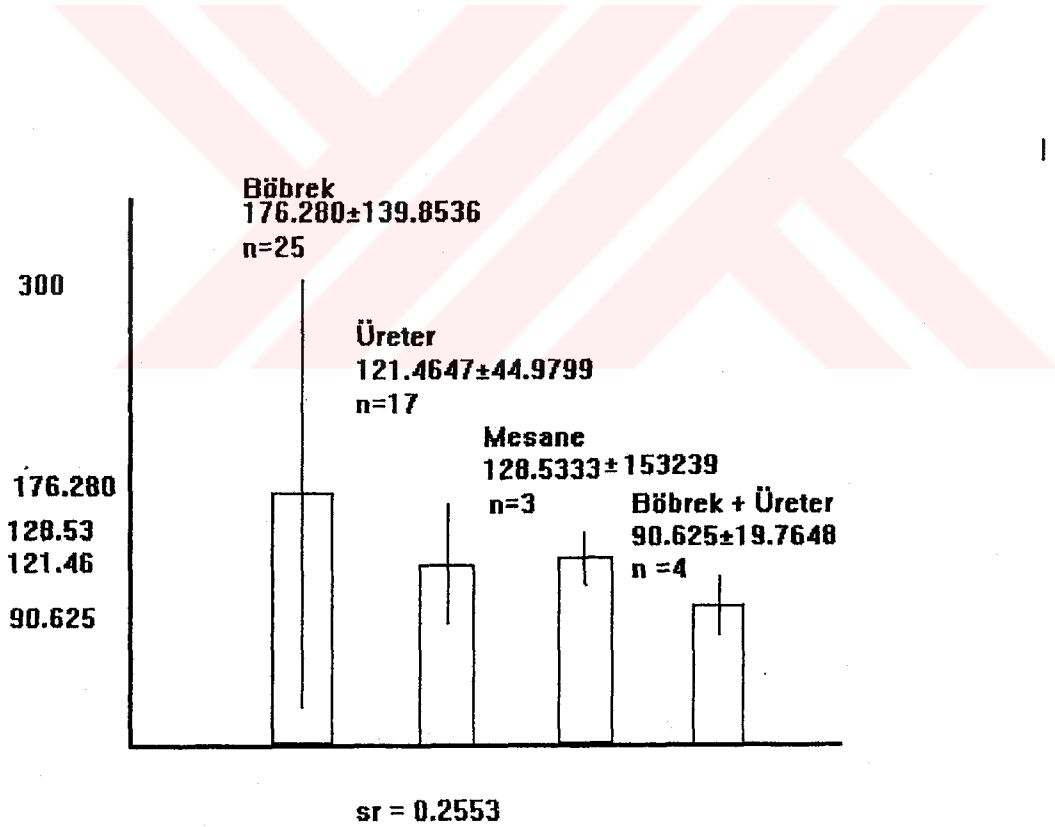
Aynı durum idrar çinko bakımından irdelendiğinde eski ve yeni taş olgularımızın ortalama değerleri sırasıyla 2945.86 ± 2139.548 mic.gr/24saat ve 1549.9513 ± 1855.019 mic.gr/24saat bulunmuş olup istatistiksel olarak spearman bağıntı testine yeni taş olgularında anlamlı bir düşüklük söz konusudur. ($sr=-0,3616$ $p=0.011$), (Şekil 13).

Şekil 13. Eski ve Yeni Taş Olgularında İdrar Çinko Düzeyleri.



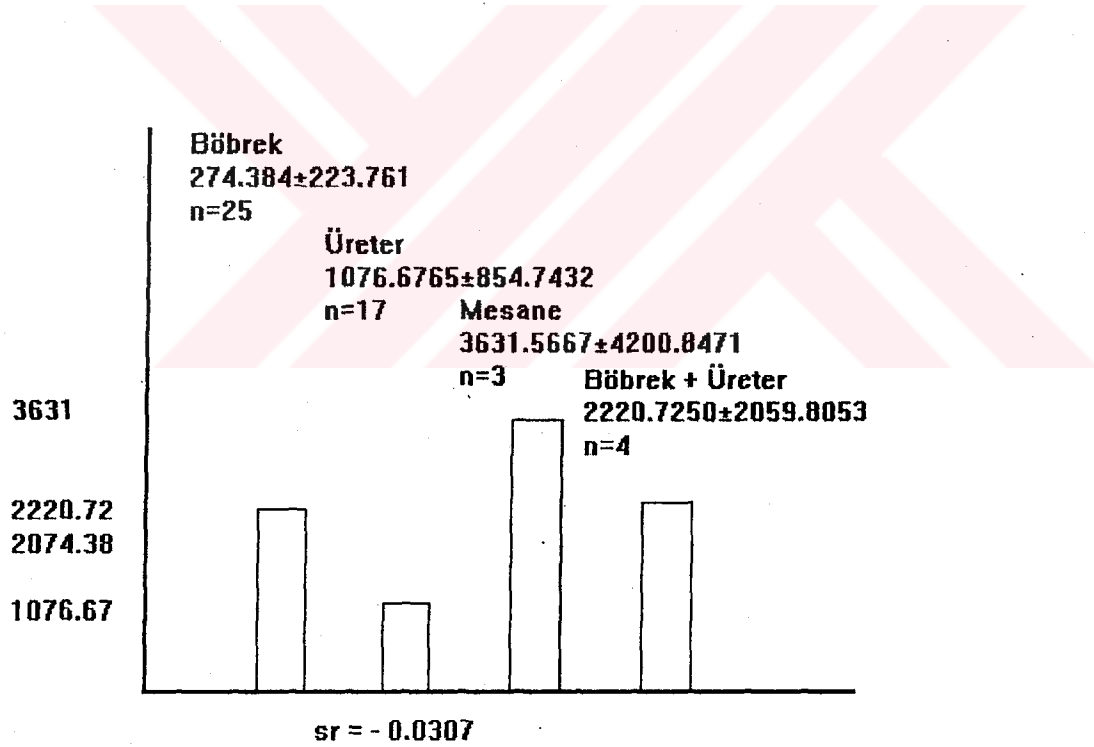
Taşlar lokalizasyonları bakımından irdelendiğinde böbrek, üreter, mesane ve böbrek + üreter olarak ele alınmış olup ortalama serum çinko değerleri sırasıyla 176.2080 ± 139.8536 mic.gr/dl, 121.4647 ± 44.9799 mic.gr/dl, 128.5333 ± 15.3239 ve 90.625 ± 19.7648 olarak bulunmuş, istatistiksel olarak spearman bağıntı testine göre serum çinko seviyeleri arasında anlamlı bir bağıntı yoktur ($sr=0.2553$ $p=0.077$), (Şekil 14).

Şekil 14. Lokalizasyon Bakımından Serum Çinko Düzeyleri.



Aynı çalışma ortalama idrar çinko seviyeleri için bulunan değerler böbrek 2074.384 ± 2103.7601 mic.gr/24saat, üreter 1074.6765 ± 854.7432 mic.gr/24saat, mesane 3631.5667 ± 4200.8471 mic.gr/24saat, böbrek + üreter 2220.7250 ± 2059.8053 mic.gr/24saat olarak bulunmuştur ki bu değerler istatistiksel olarak spearman bağıntı testine göre anlamlılık ifade etmemektedir ($sr=-0.0307$ $p=0.874$), (Şekil 15).

Şekil 15.Lokalizasyon Bakımından İdrar Çinko Düzeyleri.



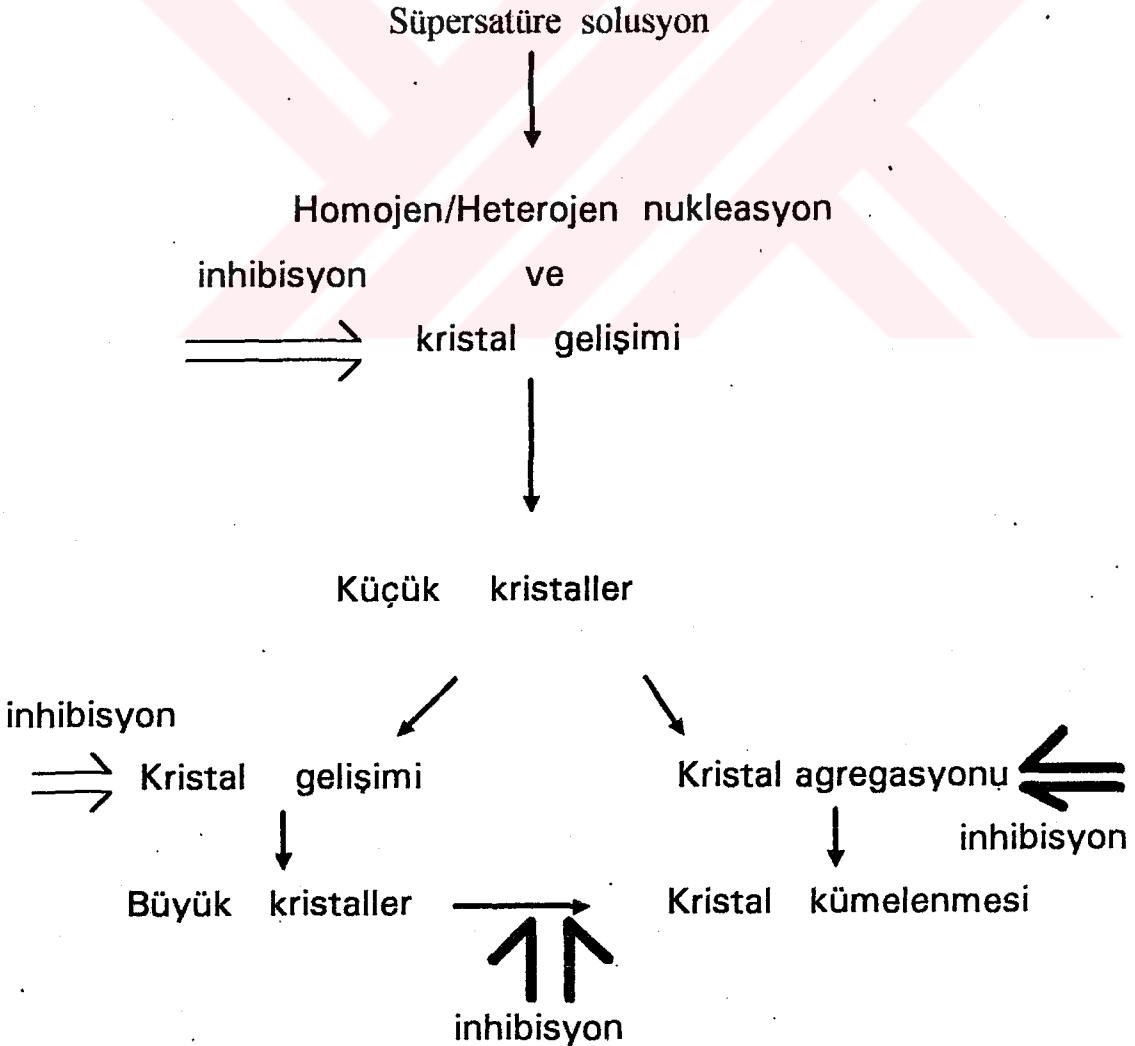
TARTIŞMA

Taş oluşumun patolojik mekanizması yıllarca yaygın araştırmalara rağmen genellikle açıklanmadan kalmıştır. Böylece taş oluşumun proflaksisi bulunamamıştır (35).

Günümüzde üriner sistem taşlarının oluşumunda başlıca üç görüş önemlidir (28).

- 1.Hem idrarda presipitan maddelerin konsantrasyonu hem de mineral faz oluşumunda solubilité ilişkisi.
- 2.Kristalizasyon ve agregasyonu başlatıcıların rolü.
- 3.Kristal oluşumu ve agregasyonun inhibitörler tarafından durdurulması.

Tablo 6 : Mineral Oluşumunun Mekanizması (28)



İdrarda kristal geçişi birçok yzyıllarda renal taş hastalığının sık 6zelliklerinden biri olarak kabul edilir(36) . Bazı olgularda kristaller kolayca atılırken, bazılarında kısa s6rede taş oluşmaktadır. Bu bulgular idrarda kristalizasyonu 6nleyen bazı inhibit6r maddelerin varlığını g6ndeme getirmiştir.

Kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu inhibe eden bileşikler birçok yıllarda değişik alanlarda 6alıştırıcıların ilgisini 6ekmiştir. Bu 6alışmaların b6y6k 6oğunluğu kristallerin agregasyonu ya da gelişimini 6nlemekten ziyade yeni kristallerin oluşumunda kristalizasyon inhibit6rlerinin etkisini saptamak olmuştur. 6riner inhibit6rlerin rol6 n6kleasyonu 6nlemek değildir. İnhibit6rlerin etkisi kristallerin n6kleasyonundan ziyade gelişim ve agregasyonunu 6nler (37). Tekrarlayıcı taşlarda bu inhibit6rler ya yoktur ya da yetersizdir.

Bu bağlamda 6riner taş oluşumunda bazı metallerin etkisi olabileceği d6st6ncesiyle Mg, Zn, Sr, Be, Cu, Mn, Al gibi eser elementlerin etkileri araştırılmıştır(6,7,38,39,40).

Yapılan birçok 6alışmalarda eser elementlerin insan dokularında 6ok geniş yayılım g6sterdiğini ve biyolojik işlemlerde b6y6k b6l6m6nde 6ok al6ak konsantrasyonlarda bile 6nemli rol oynadığı a6ıklanmıştır (41,42).

Hotbauer bazı enzimatik reaksiyonlara d6zenli katkılarıyla taş partik6llerinin oluşumunda eser elementlerin temel rol oynadığını g6stermiştir(41).

İnvitro denemelerde kristalizasyon işleminde eser elementlerin uyarıcı etkileri gibi inhibit6r etkileri de g6sterilmiştir (36) .

İnhibit6r maddeler muhtemelen kristal y6zeyine yapışırlar, belki de uzaktaki kristallerin gelişim ve k6melenmesini bloke ederler. Tekrarlayan taşları 6nlemek i6in tedavide bu inhibit6rlerden faydalanılabilir (2).

Ebusino ve arkadaşları kepekli pirin6 vererek renal kalsiyum taşlarının tekrarlama hızını tanımlamak ve bazı eser elementlerin

etkilerini araştırmak için bir sonraki çalışmalara ışık tutacak çalışmalar olduğunu belirtmişlerdir (43).

Yine Ohkawa ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada idiopatik hi perkalsiürili hastalarda kalsiyum taş oluşumunun kepekli pirinçle tedavisinde serum demir, bakır ve çinko düzeylerinde değişiklik olmamıştır (44).

Tekrarlayan hiperkalsiürik hastaların taşlarında yine Ebusino ve arkadaşları uzun süreli kepekli pirinçle tedavide serum demir, çinko, bakır seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Hastaların % 60' ında hiperkalsiüri durmuş, % 40 'ında yeni taş oluşmuştur (45).

Bu eser elementlerden çinko son yıllarda sıklıkla araştırılmağa başlanmıştır. Vücuttaki total çinko miktarı 1,5- 2 gr kadardır. Çinko eritrositlerde karbonik anhidraz olarak, lökosit ve trombositlerde bulunur. Plazma düzeyi 80-110 mic.gr/ dl 'dir. Emilim prostoglandin E 2 ve F2 ile artmakta ve triptofan derivesi olan pikolinik asit ile şelazyona uğramaktadır. Günlük ortalama 2 gr kadar çinko böbreklerden filtre edilmektedir. 300-600 mic.gr/ 24 saat idrar ile atılır.

Bu görüşten hareketle idrar çinko düzeyi ürolithiasiste invivo ve invitro çalışmalarda önemli bir faktör olduğu görüşü kanıtlanmıştır. Çinko üriner sistem taş oluşumunda kristalizasyon ve kristal gelişimi inhibitörleri arasında çok önemli yer tutar (46).

İnhibitör yetersizliği teorisi içinde eser elementlerin araştırılmasına ilk olarak Thomas ve arkadaşları tarafından 1963 yılında başlanmış ve çinkonun kristalizasyonda inhibitör etkisi olduğu ve taş hastalarının idrarlarında düşük düzeylerde olduğu bildirilmiştir.

Elliot ve Eusibio 1967 'de, yine Elliot ve Riberio 1973 'de çinkonun üriner sistem taş oluşumunda inhibitör etkisinin olabileceğini bildirmişlerdir (46).

Cohanım ve Yendt 1975 'te yaptıkları çalışmada idrar ve serum çinko düzeylerini taş olgularında normal olgulara göre daha aşağı seviyelerde bulmuşlardır.

Karşıt görüş olarak 1984 'te Kumar ve arkadaşları tarafından serum ve idrar çinko düzeyleri taşlı olgularda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (46,47).

François ve arkadaşları 1986 'da rekurren taş oluşan, dietleri kalsiyum, oksalat ve pürinle kısıtlanmış 40 olgu ve 20 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada serum ve idrarda 4 inhibitör çinko, magnezyum, sitrat ve glikoaminoglikan 'ı çalışmışlar ve magnezyum, çinko ve glikoaminoglikan'ın atılımında bir anormallik bulamadıklarını belirtmişlerdir(46),(48) .

Rangnekar ve Gaur 1993 'te 30 'u kontrol ve 42 'si taş olgusu olan 72 kişide serum ve idrar çinko düzeylerini çalışmışlar ; kontrol grubuna göre taş hastalarının serum çinko düzeylerini düşük, idrar çinko düzeylerini yüksek olarak bulmuşlar ve bu sonuçlara göre de üriner sistem taş hastalığında çinkonun inhibitör etkisini şüpheli olarak değerlendirmişlerdir (46).

Erduran ve arkadaşlarının 1994 'te GATA Üroloji kliniğinde 19 'u kontrol, 43 taşlı olguda serum ve idrar çinko düzeylerini çalışmışlar. İdrar çinko düzeylerini hem kontrol grubunda hem de taş olgusu grupta literatürdeki idrar çinko düzeyinden yüksek bulmuşlardır. Bu yüksekliği literatürdeki ölçüm yöntemi ile kendi ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Kontrol grubunun serum çinko düzeyini toplam taşlı olgu grubuna göre düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Taşlı olgu grubunun idrar çinko düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar ve bu düşük idrar çinko düzeyi kristalizasyonu engelleyememekte ve sonuçta çinkonun kristalizasyon inhibitör yetersizliğinin taş oluşumunda etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (49).

Polat ve arkadaşların 1994 'de Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinde üriner sistem taşı olan 25 olgu ve kontrol grubu olarak 10 olguda eser elementlerin rolünü araştırmak için idrar ve serum çinko, bakır ve manganez düzeylerini çalışmışlardır. Serum ve idrar çinko, bakır ve manganez düzeylerinde taşı olgular ve kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır (50).

Bizim çalışmamızda belirli bir taş cinsi üzerinde durulmamış, çeşitli taş cinsleri çalışmağa alınmıştır. T.Ü.T.F Üroloji kliniğinde soy geçmişinde taş anemnezi olmayan , normal sağlıklı 30 olgu kontrol grubu ile değişik yaş ve cinste 49 taş olgusu çalışmağa alınmıştır. Taşlı olgular ve kontrol grubu serum ve idrar çinko düzeyleri karşılaştırıldığında taş olgularında serum ve idrar çinko düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulduk ve bu da istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Ayrıca biz taşı olgular arasında lokalizasyon, taş sayısı, taş büyüklüğü, taşların primer ya da rekurren oluşuna göre değişik parametrelerde idrar ve serum çinko düzeylerini karşılaştırdık. Bunlardan soliter taşı olgularda serum çinko düzeylerinde anlamlı bir yükseklik bulunmuş olup, bunların idrar çinko düzeylerinde anlamlı bir bağıntı bulunmamıştır.

Primer ve rekurren taşı olgular arasında idrar çinko düzeyleri karşılaştırıldığında primer taşı olgularda idrar çinko düzeylerinde anlamlı bir düşüklük bulunmuştur.

Biz çalışmamızın sonuçlarına göre çinkonun üriner sistem taş hastalığında kristalizasyon inhibitörü olarak etkisi olmadığı kanatine vardık.

ÖZET VE SONUÇ

T.Ü.T.F Üroloji A.B.D'da üriner sistem taşı olan 49 olgu ve 30 sağlıklı kişiden oluşan çalışmamızda kristalizasyon inhibitörü olarak eser elementlerden çinkonun etkisini araştırmak için serum ve idrar çinko düzeylerini inceleyerek aşağıdaki sonuçları bulduk :

- 1.Çalışmaya aldığımız hastaların 33'ü erkek 16'sı kadındı ve yaş ortalaması 43,5 idi.Kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı kişilerin 15'i erkek 15'i kadın olup yaş ortalaması 32,5 idi.
- 2.Taşlı olgularda serum ve idrar çinko düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk.
- 3.Tek taşlı olgularda birden çok taşlı olgulara göre serum çinko düzeylerini yüksek bulduk.
- 4.Yeni taş olgularında idrar çinko düzeylerini eski taş olgularına göre düşük bulduk.
- 5.Taşların lokalizasyonları ile serum ve idrar çinko düzeyleri arasında bağlantı kuramadık.

Sonuç olarak taş oluşumunda kristalizasyon inhibitörü olarak çinkonun etkin olabildiğini destekler sonuçlar saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Korkud , G . Karabay , K . : Böbrek taşları . Üroloji , İstanbul Üniv. basımevi. 8 : 284-310, 1993.
2. Lynwood , HS . : The medical aspects of urolithiasis: An overview. J. Urol, 141 : 707, 1989.
3. Spirnak JP, Resnick, I . : Urinary stones , in : Smith's General Urology. (Ed) Tanagho , EA . McAninch , JW. Appleton and Lange : Ch. 16 , 271-298. 1992.
- 4.Göğüş , O . : Üriner sistem taş hastalığı , in : Üroloji . Ed. Anafarta, K. Güneş kitabevi. Bölüm 13, sf : 267-299, 1989.
5. Drach, G.W. Urinary lithiasisIn : Campbell's Urology. Ed. Walsh , P . C . Retik , A . B . Stamey , T . A . Vaughan , E . D. W.B. Saunders Company. V 3 Ch 58 pp 2085-2156, 1992.
6. Elliot, J.S., Eusebio, E . : Calsium oxalate solubility. The effect of trace metals. Invest. Urol , 4: 428, 1967.
7. Elliot, J.S., Riberio, M.E. : The urinary excretion of trace metals in patients with calsium oxalate urinary stones. Invest. Urol, 10: 253, 1973.
- 8.Erhan , Ö . :Üriner Sistem Taş hastalıkları. Ege Üniv. Matbaası.1985.
- 9.Akıncı , M. , Esen , T. ,Tellaloğlu , S . : Urinary stone disease in Turkey : An updated epidemiological study. Europa Urology, 20(3):200,1991.
- 10.Giuglioni,R., Ferreri,J.: Some observation on genetic factors in ürolithiasis: Urology, 17:33, 1981.
- 11.Favus , M.J . : Familial forms of hypercalciuria. J. Urol, 141: 719, 1989.
- 12.Even,L . : Urolithiasis in General Practice. Scand j. urol Nephrol, 17:313,1983.
- 13.Lacker, H. and Borton, L.J. : Cortical blood flow in uretral obstruction. Invest.Urol.,8:319,1970.

14. Edwin, J.J. and Gerhard ,F. : Nephrolithiasis; *afp Practical Therapeutics* vol 39 (3) : 233, 1989.
15. Lemann , J.I., Gray, W.G.: Idiopathic hypercalcaemia. *J. Urol.* 141: 715, 1989.
16. Hibbard , E. Williams and Theodore R. Wondzilak. : Oxalate Synthesis, Transport and the Hyperoxaluric syndromes. *J. Urol.*, part 2, 141: 742, 1989.
17. Arthur, E. Broadus.: Primary Hyperparathyroidism. *J. Urol.*, part 2, 141: 723, 1989.
18. Morguardt,H.: Incomplete renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Urologe (A)*,12:162,1973.
19. Preminger,G.M., Sakhaee, K., Skurla, C. and Pak, Y.C.C. :Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J.Urol*, 134:20,1985.
20. Vardeman, M.,Buckalew J.R.:Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J. Urol*,141:731,1989.
21. Chung-Jen. S.,Paula N.S., Saeed R.K. and Raymond L.H. : Effect of Magnesium on calcium oxalate Urolithiasis. *J.Urol*, 145:1092,1991.
22. Menon, M. and Mahle, C.J.: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J.Urol*, 129:1158,1983.
23. Netzer,M., Nakagawa,Y., Coe,F., Ziegler,M.: Localization of nephrocalcin, A major crystal growth inhibitor,in human kidneys. *Urol.Res*,18:64,1990.
24. Emil Thomas, K. and Susan Clark, B.:Protein inhibitors of crystal growth. *J.Urol*, 141:750,1989.
25. Elliot, S.J. : Structure and composition of urinary calculi. *J.Urol*, 109:82,1973.
26. Finlayson,B. :Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review.*Urol.Clin.N.Am*, 1:181,1974.

27. Welshman, S.G. and Mc Grown, M.G.: Urinary citrate excretion in stone formers and normal controls. *Br.J.Urol*,48:7,1976.
28. Fleisch, H. : Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney International*,13:361,1978.
29. Fischer, C.P., Sonda, L. P., Diakno,A.C.: Further experience with cryoprecipitate coagulum in renal calculus surgery. A review of 60 cases. *J.Urol*,126:132,1981
30. Singhal,G.D.,Singh,D.N.,Gopal,S.C.,Ambasta ,S.S.,and Gupta,R.M. : Urinary Mucoprotein in Pediatric Urolithiasis. *J.of pediatric surgery*, 22: 218, 1987.
31. Morse, R.M., Resnick, M.: Urinary stone matriks. *J.Urol*, 139: 602, 1988.
32. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA*, 260: 978, 1988.
33. Rhodes, D. C . J ., Hinsman, E. J. and Rhodes, J.A. : Cation - Induced Aggregation of cat Tamm-Horsfall Glycoprotein and its Possible Pole in Feline Urolithiasis. *J.Vet.Med, A* 40: 283,1993.
34. Yenson, M. : İnsan Biyokimyası . s 590-591,1984.
35. J.Hofbauer,I.,Steffan, K.,Höborth, G., Vujice, H., Schwetz, G., Reich, and O.Zechner.:Trace elements and Urinary stone formation:New aspects of the pathological mechanism of Urinary stone formation .*J. Urol*, 145:93 ,1991.
36. W. G. Robertson and M. Peacock. : Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone formers .*Clinical Science*, 43:499,1972.
37. W.G.Robertson , M. Peacock and B.E.C. Norden .: Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals invitro. *Clinica Chimica Acta* , 43:31,1973.
38. Borden,T.A., Lyon,E.S.: The effects of magnesium and pH on experimental calcium oxalate stone disease. *Invest .Urol*,6:412,1969.

39. Melnick, I., Londers, R.P., Hoffmann, A., Burch, J.F.: Magnesium therapy for recurring calcium oxalate Urinary calculi .J.Urol,105:119 , 1971.
40. Takasaki, T.: The Magnesium /Calcium ratio in the concentrated urinary of the patients with calcium oxalate calculi .Invest Urol,10:147,1972.
41. Küpeli, S., Arıkan ,N., Durak ,İ., Sarıca, K., Akpoyraz, M., Karalezli, G. : Efficiency of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy on Calcium oxalate stones: Role of copper ,iron ,magnesium and zinc concentrations on disintegration of the stones .Eur.Urol,23:409,1993
42. Joost, J., Tessadri, R.: Trace element investigations in Kidney stone patients. Eur. Urol ,13:264,1987.
43. Ebisuno, S., Morimoto, S., Yoshida, T., Fukuton, S., Yasukawa and Ohkawa, T.: Rice - Bran treatment for calcium stone formers with idiopathic Hypercalciuria. Brit.J.Urol,58:592,1986.
44. Ohkawa, T., Ebisuno, S., Kitagawa, M., Morimoto, S. and Miyazaki, Y.: Rice-Bran treatment for Hypercalciuric patients with Urinary calculous disease. J.Urol,129:1009,1983.
45. Ebisuno ,S., Morimoto, S., Yasukawa, S. and Ohkawa, T. :Result of long-term Rice-Bran treatment on stone recurrence in Hypercalciuric patients.Br.J.Urol,67:237,1991.
46. Rangnekar, G.V. and Gaur, M.S.: Serum and Urinary Zinc levels in urolithiasis. Br.J.Urol,71:527,1993.
47. Kumar, S., Gupta, A. and Shrivastava, D.K. : Role of zinc in nephrolithiasis. J.Indian Med.Assoc,82,235,1984.
48. François, B., Cahen, R. and Pascal ,B.: Inhibitors of Urinary stone formation in 40 recurrent stone formers .Br.J.Urol,58,479,1986.
49. Erduran, D., Gündoğdu, A., Özgök, Y., Sayal, A., İşimer, A., Harmankaya, Ç.: Üriner sistem taş hastalığında çinko. Türk Üroloji Dergisi, Kongre Özet Kitabı. 13. cü Ulusal Üroloji Kongresinde bildiri, Sayfa 16, 1994.

50.Polat, Ö., Demirel , A., Bayraktar, Y., Kuş kay, S., Özbilge, M.: Ü riner sistem taş hastalığında kristalizasyon inhibitörü olarak eser elementlerin bir rolü var mı ? Türk Ü roloji Dergisi,Kongre Özet Kitabı.13. cü Ulusal Ü roloji Kongresinde bildiri, Sayfa 15, 994.

