



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KALSIYUM İÇERİKLİ BÖBREK TAŞI OLAN  
HİPOSİTRATÜRİK HASTALARDA Na-SİTRAT KO-  
TRANSPORTER GEN MUTASYONU ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet ÇALIŞKAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE - 2011



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KALSİYUM İÇERİKLİ BÖBREK TAŞI OLAN  
HİPOSİTRATÜRİK HASTALARDA Na-SİTRAT KO-  
TRANSPORTER GEN MUTASYONU ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet ÇALIŞKAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ali TEKİN**

DÜZCE – 2011

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden istifade ettiğim, teorik ve pratik açıdan hiçbir zaman yardımlarını benden esirgemeyen hocalarım, Prof. Dr. Ali EROL, Prof.Dr. H.Kamil ÇAM, Doç. Dr. R.Yavuz AKMAN, Yrd. Doç. Dr. M.Ali KAYIKÇI'ya

Tezım konusunda her türlü desteği sağlayan ve eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Ali TEKİN'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Selma DÜZENLİ GEPDİREMEN hocama ve asistan arkadaşım Dr. Ali Osman'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca sevgi saygı içerisinde abi kardeş gibi geçindiğim değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen annem ve babama, kardeşlerim Mehmet ve Hanım'a

Tanıştığımız günden beri beni evlatları gibi seven, eğitimim boyunca sıkıntılara göğüs germemde devamlı yanımda hissettiğim kayınvalidem ve kayınpederime şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca ve her zaman yardımını ve sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Nergiz ÇALIŞKAN'a

Hayatımın neşesi biricik oğlum Ahmet Fatih'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ahmet ÇALIŞKAN**

# İÇİNDEKİLER

|                                       | Sayfa |
|---------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR                              | i     |
| İÇİNDEKİLER                           | ii    |
| SİMGE ve KISALTMALAR                  | iii   |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ                       | 1-2   |
| 2.GENEL BİLGİLER                      |       |
| 2.1. Taş Hastalığının Epidemiyolojisi | 3     |
| 2.2 Taş Hastalığının Etiyolojisi      | 3-8   |
| 2.3 Taş Oluşum Mekanizmaları          | 8-11  |
| 2.4 Taş Tipleri                       | 12-17 |
| 2.5 Böbrek Taşlarında Tanı            | 17-19 |
| 2.6 Böbrek Taşlarında Tedavi          | 19-27 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                    |       |
| 3.1. Hastalar ve Araştırma Prosedürü  | 28-30 |
| 3.2. İstatistiksel incelemeler        | 30    |
| 4. BULGULAR                           | 31-34 |
| 5. TARTIŞMA                           | 35-38 |
| 6. SONUÇLAR                           | 39    |
| 7. ÖZET                               | 40-41 |
| 8. ABSTRACT                           | 42-43 |
| 9. KAYNAKLAR                          | 44-50 |
| 10. RESİMLEMELER LİSTESİ              | 51    |
| 11. ÖZGEÇMİŞ                          | 52    |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| ÜSTH | Üriner Sistem Taş Hastalığı           |
| DÜSG | Direkt Üriner Sistem Grafisi          |
| IVP  | İntravenöz Pyelografi                 |
| ESWL | Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy |
| PTH  | Paratiroid Hormon                     |
| RTA  | Renal Tübüler Asidoz                  |
| Sp   | Solubility Product                    |
| Fp   | Formation Product                     |
| AUA  | Amerikan Üroloji Derneği              |
| EAU  | Avrupa Üroloji Derneği                |

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) M.Ö. 4800 yıllarından beri bilinen bir hastalıktır ve yaklaşık 7000 yıldır insanoğlunu etkilemektedir. MÖ 4800'lü yıllardan kalan Mısır mumyalarında böbrek ve mesane taşları tespit edilmiştir.<sup>1</sup> O dönemlerden beri de bu hastalığın nedenlerini ve tedavisini bulma adına önemli ölçüde çabalar harcanmaktadır. Son yüzyıla kadar bu çabalar sayesinde önemli adımlar atılmış olmakla birlikte, asıl gelişmeler son 20-30 yıl içerisinde meydana gelmiştir.

ÜSTH sık görülen bir hastalıktır. Endüstriyel batı toplumlarında prevalansı %12 civarındadır.<sup>1</sup> Böbrek taşlarının görülme sıklığı belirgin bir coğrafi dağılım özelliğine sahiptir. Türkiye, "taş kuşağı" olarak adlandırılan coğrafya kuşağında yer alır, bu nedenle de böbrek taşları sık görülür.<sup>2</sup> Ancak, ülkemizde daha önce önemli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, etiyopatogenez hakkında bilgi henüz yetersizdir.<sup>2,3,4,5,6</sup>

ÜSTH'nın en önemli özelliklerinden biri tekrarlama olasılığının fazla olmasıdır. Uribarri ve arkadaşları, kalsiyum okzalat taşları için tekrarlama riskini bir, beş ve on yıl için sırasıyla %10, %35 %50 olarak bildirmişlerdir.<sup>7</sup>

Bu hastalığın önemli sorunlarından biri de toplum için oluşturduğu mali yüküdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1996 yılında yapılmış bir çalışmada, bu hastalar için uygulanan tedavi giderleri 4,45 milyar dolar olarak hesaplanmıştır.<sup>8</sup> ÜSTH'nın girişimsel tedavisindeki gelişmeler hastalıkla ilgili morbiditeyi azaltmasına rağmen, daha sonraki tekrarlama olasılığını azaltmamaktadır. Girişimsel tedavilerin karşılanması güç yüksek maliyeti, son 15-20 yıldır morbiditesi daha az, basit ve ucuz olması gibi önemli avantajlara sahip proflaktik tedaviye ilgiyi arttırmıştır.<sup>9</sup>

Yapılan çalışmalar, taş oluşumunda rol alan metabolik ve çevresel faktörlerin belirlenerek uygun tedaviler verildiğinde ÜSTH'nın tekrarlama riskinin azaltılabileceğini göstermiştir.<sup>9</sup>

Taş oluşumu, çeşitli karmaşık fiziksel ve kimyasal olayların sonucunda gerçekleşir. Üriner sistemde taş oluşumunu tetikleyen faktörlerle inhibitörler arasındaki hassas denge bozulduğu zaman taş oluşumu gerçekleşebilir. Kalsiyum,

okzalit, ürik asit ve sistin molekülleri idrarda aşırı doygun hale geldiklerinde taş oluşturabileceği gibi idrarda kristalizasyon inhibitörlerinin (sitrat, magnezyum, pirofosfat, makromoleküller ve glikozaminoglikanlar) yetersizliği de yukarıdakilerle birlikte veya tek başlarına taş oluşumunda rol oynayabilir. İdrar pH'sının asidik veya alkali olması böbrek taşlarını oluşturan maddelerin hem birbiriyle hem de inhibitörlerle olan ilişkisini etkileyebilir.<sup>10</sup> Anatomik faktörler (obstrüksiyon, vezikoüreteral reflü..) ve üriner sistem enfeksiyonu da taş oluşumunu arttırabilir.

Hipositratüri böbrek kalsiyum taşlarının oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Türkiye'den daha önce yayınlanan çalışmalar hipositratürinin ülkemizdeki kalsiyum böbrek taş hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>3</sup> Karmaşık bir süreç olan idrarla sitrat atılımı çevresel (beslenme, ilaçlar), fizyolojik (total renal fonksiyonlar ve renal asidifikasyon kapasitesi) ve olası genetik faktörler tarafından belirlenmektedir. Renal tübüllerde idrarda sitrat atılımını düzenleyen Na-sitrat ko-transporter enzimini kodlayan aynı isimli gendeki defektin hipositratüriye neden olabileceği düşünölmekle birlikte, bunu doğrulayacak bilimsel veri yetersizdir. Bu prospektif çalışmada, 24 saatlik idrar örneği incelemelerinde hipositratüri saptanan kalsiyum taş hastalığı olan bireylerde Na-sitrat ko-transporter gen mutasyonu sıklığının, sitrat düzeyi normal olan hastalar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalarda, üriner sistem taş hastalığı insidansı genetik ve çevresel faktörlerden (günlük sıvı alımı, besinsel faktörler, ortam ısısı, güneş, vb..) etkilenmektedir.<sup>11</sup> Üriner sistem taş hastalığı prevalansı batı ülkelerinde %12 civarında olmakla birlikte Arap ülkeleri gibi sıcak ve kuru iklimli coğrafi bölgelerde %20'lere yükselebilir.

Taş hastalığı daha çok genç erişkin veya orta yaş popülasyonu (20-50 yaş aralığı) etkilemektedir.<sup>12</sup> ÜSTH sık tekrarlama eğilimindedir. Bir kez böbrek taşı oluşturan bireyde tekrarlama riski 10 yılda %50, 25 yılda ise yaklaşık %90 civarındadır.<sup>13</sup> Genetik kadar çevresel faktörlerin taş oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>14</sup> Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı erişkinlere göre nispeten daha az görülmektedir. Erişkinlerde, erkeklerde kadına göre iki kat fazla görülmeyle birlikte çocukluk yaş grubunda her iki cinsiyette aynı orandadır.<sup>15</sup>

### 2.2.ETİYOLOJİ

#### **Kalıtım**

Böbrek taşı oluşma sıklığı ırklar arasında farklılıklar gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Amerika yerlilerinde ve siyah ırkta daha az sıklıkta, buna karşın beyaz ırk ve Asya ırklarında daha sık görülmektedir. Böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile hikayesi vardır. Ailede taş hastalığı olanlarda, çevresel ve diyetle ilişkili faktörler düzeltilse bile taş hastalığı gelişme riski daha yüksektir.<sup>16,17,18</sup> Sistinüri, ksantinüri ve renal tübüler asidoz gibi kalıtsal metabolik bozukluklarda ÜSTH oluşma riski yüksektir.

#### **Aile Öyküsü**

Üriner sistem taş hastalığına ait aile öyküsü olanlarda taş hastalığı insidansı daha yüksektir. Genel toplumda taş hastalığı sıklığı %15 iken böbrek taşı hastalarının birinci derece akrabalarında %30'dur. Ülkemizde pediyatrik yaş grubundaki



çalışmalarda, olguların birinci derece akrabalarında taş hastalığı bulunma olasılığı % 3.1 ile % 45.7 arasında değişmektedir.<sup>3</sup>

### **Diyet**

Taş oluşumunda idrarla atılan maddelerin büyük bir çoğunluğunu oluşturan değişik yiyecek ve içeceklerle alınan besin maddelerinin taş insidansında anlamlı bir etkisi vardır. Taş oluşumuna katkısı olan pürin, okzalat, kalsiyum, fosfat ve diğer elementlerin diyetle fazla miktarda alınmasının hastalık insidansında belirgin bir artışa neden olmaktadır.<sup>19,20</sup>

### **Yaş-Cinsiyet**

Üriner sistem taşları 20-50 yaş aralığında daha sık görülür. Genellikle multipl ve rekürren taş hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların böbrek taşları ile ilişkili semptomlarının 20'li yaşlarda başlamış olduğu görülmektedir.<sup>21</sup>

Taş hastalığı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Çocukluk ağında her iki cinsiyette taş hastalığı sıklığı benzer iken erişkin çağda erkeklerde daha sık olması, artmış testosteron düzeyinin karaciğerden endojen okzalat sentezini arttırmasına bağlanmıştır.<sup>22</sup> Sistinüri, hiperparatiroidizm veya üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili böbrek taşları kadınlarda erkeklerden daha siktir.<sup>1</sup> ocuklarda üriner sistem taşları oluşumunda metabolik ve genetik hastalıklar, coğrafi ve sosyoekonomik Őartlar ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Üriner sistem taş hastalığının sadece % 2-3' çocuklarda ve adölesanlarda görülür. Çocukların böbrek taşları nedeniyle başvuru yaşı ortalama 8-10 arasındadır.<sup>1</sup> riner sistem taş hastalığı ile ilgili ülkemizde yapılmış bir çalışmada taş hastalığı prevalansı %14,8, erkek/kadın oranı 1,5'tir.<sup>21</sup>

Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, idrarla okzalat atılımı, plazma okzalat düzeyi ve böbrekte kalsiyum okzalat kristalizasyonunun androjenlerin tarafından arttırıldığı, östrojenler tarafından ise azaltıldığı belirlenmiştir.<sup>23</sup>

### **Coğrafya**

Dağlık, l ya da tropikal alanlarda yaşayanlarda üriner sistem taş prevalansı yüksektir. Ülkemizde, ÜSTH güney ve güneydoğu bölgelerimizde diğer bölgelere göre daha sık görülür.<sup>21</sup> ABD, İngiltere, Pakistan, Kuzey Hindistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa, Akdeniz lkeleri ve in'de sık görülürken, Orta ve Güney Amerika, Afrika'nın büyük kısmı ve Avustralya yerlilerinin yaşadığı bölgelerde

insidans daha düşüktür.<sup>24</sup> Ancak, Arap ülkeleri ve Afrika-Avustralya yerlilerinde olduğu gibi sıcak bölgeler arasındaki çelişkili insidans oranları, coğrafya dışındaki diğer faktörlerin de taş hastalığı açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Coğrafyanın sadece ÜSTH insidansını değil, taşın cinsini belirleyici etkisi de vardır. İngiltere, İskoçya ve Sudan'da kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat kombinasyonu taşlarına daha fazla rastlanırken, İsrail'de ürik asit taşları daha sıktır.<sup>25,26</sup> Aynı ülkenin farklı yerlerinde bile değişik taş tiplerinin daha sık gözlenmesi söz konusudur. ABD'nin güneydoğusunda kalsiyum okzalat taşları, doğu sahillerinde ise ürik asit taşları daha sık gözlenmektedir.<sup>27</sup>

Coğrafya çevresel faktörlerin sadece bir yönüdür. Bölgesel taş hastalığının görülmesini etkileyen diğer faktörler arasında diyet alışkanlığı, ısı ve nem sayılabilir.

### **Hava ve İklimsel Faktörler**

Çevresel ısı artışının üriner sistem taşları riskini arttırması iyi bilinen bir konudur. Yüksek sıcaklık sonucu terleme artmaktadır. Eğer yeterli sıvı alınmazsa idrar hacmi azalır, daha konsantre hale gelir. Konsantre idrarda solut yükü artar ve bunun sonucunda da kristalizasyon kolaylaşır. Yaz aylarında özellikle sistin ve ürik asit taşları oluşumu artar.<sup>28</sup> Sürekli sıcağa maruz kalan makinistlerde taş hastalığı insidansı normal popülasyona göre 3-4 kat fazladır. Bu kişilerin idrarla ürik asit atılımının normal kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup> Yaz aylarında güneş ışınlarına maruz kalanlarda artan 1,25 dihidroksivitamin D3 üretimi idrar kalsiyumunda artışa neden olabilir.<sup>30</sup>

### **Sıvı Alımı**

Üriner sistem taş hastalığı üzerine yaygın görüşlerden bir tanesi de, günlük içilen su miktarının arttırılması idrar miktarında artma, bununla ters orantılı olarak da üriner sistem taşlarının oluşma insidansında azalmaya neden olmasıdır. Artmış su alımı ile idrarın seyrelmesi, idrardaki iyon aktivitesini ve dolayısı ile kristalizasyonu arttırsa da, artmış diürez serbest kristal partiküllerinin toplayıcı sistemde kalış süresini kısaltarak taş oluşumunu azaltmaktadır.<sup>1</sup> Artmış sıvı alımı sonucu idrar volümü artmakta ve idrar dilüe olmaktadır. Dilüe olan idrarda kristalize olabilecek idrar komponentlerini dilüe eder ve bunun yanında idrardaki serbest kristal partiküllerinin yerleşmesi için gerekli ortalama zamanı azaltır. Günde 2 litre veya üzerinde sıvı alınmasının üriner sistem taş oluşumunu azaltıcı etki göstermektedir.<sup>31</sup>

Eğer idrar volümü günde 1 litreden az olursa, kalsiyum okzalat taşı oluşumu riski belirgin şekilde artmaktadır.<sup>32</sup> Üriner sistem taş hastalarının yaklaşık %19'unda yetersiz sıvı alımı söz konusudur.<sup>33</sup> Sıvı alımının önemini destekleyen bir başka çalışmada da, günlük idrar volümü 800 ml'den 1200 ml'ye çıkarılınca taş oluşumunun %86 oranında azaldığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Üriner sistem taş hastalarının, günlük sıvı alımı fazla olan grupta taş rekürrensi yarı yarıya azalmaktadır.<sup>35</sup> Suyun mineral içeriğinin taş oluşumuna etkisi tartışmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Alınan sıvının türü, taş oluşumunu etkileyebilir. Portakal suyu ve limonatanın idrar sitrat miktarını artırarak taş oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Portakal suyu, kalsiyum fosfat taşı için oluşum çarpımını artırır, idrarda çözünmemiş ürik asiti azaltır.<sup>37</sup> Çay kahve gibi içeceklerin de kalsiyum okzalat taşı için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>38</sup>

### **Beslenme**

Taş oluşumunda idrarda atılan maddelerin büyük bir çoğunluğunu oluşturan değişik yiyecek ve içeceklerden alınan besinlerin taş hastalığının insidansına anlamlı etkisi vardır. Fazla miktarda alınan pürin, okzalat, kalsiyum, fosfat ve diğer elementler sonucu idrarda bu maddelerin atılımı artmaktadır. Ekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde taş hastalığı daha fazla görülmektedir. Bunun nedeninin hayvansal proteinden zengin gıdalarla beslenme olduğu iddia edilmiştir.<sup>1</sup> Bu tip beslenmenin; idrarda kalsiyum, cAMP, hidroksprolin atılımını arttırdığı, böylece artan asit metabolitlerinin kemikte rezorbsiyona neden olduğu, böbrekte ise kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Ayrıca, bu tip beslenme alışkanlığı idrarda kalsiyum ve ürik asiti artırırken, sitrat ve bikarbonatı azaltmaktadır.<sup>39</sup> Hayvansal protein alımı fazla olan kişilerde idrarda kalsiyum atılımının artış nedeni; protein alımının artışına bağlı olarak glomerüler filtrasyon artışı ve kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunun azalmasıdır.<sup>40</sup> Hayvansal protein alımının fazla olmasına bağlı olarak idrar sitrat miktarı azalır. Bunun nedeni ise, proksimal tubül içindeki asit yükünün artışına bağlı olarak sitratın glukoneogenezde kullanılması amacı ile reabsorbsiyonunun artmasıdır.<sup>41</sup> Diyetteki hayvansal proteinlerin azalması ile özellikle mesane taşı arasında bir ilişki vardır.<sup>42</sup>

Beslenme ile alınan kalsiyumun taş oluşumu üzerine olan etkisi üzerinde yapılmış birçok çalışma vardır. Diyet ile alınan kalsiyumun %6'sı idrar ile atılmaktadır.<sup>40</sup> Hiperkalsiürik taş hastalığı olanlarda, vitamin D3'ün yükseldiği, buna bağlı olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>43</sup> Günde 400 mg'dan az kalsiyum alınması kalsiyum dengesinin bozulmasına yol açmaktadır.<sup>44</sup> Kalsiyum kısıtlaması yapılıncaya idrar ile atılan kalsiyum miktarı azalmakta ancak gastrointestinal sistemden kalsiyum kaybı devam ettiği için bunu kompanse etmek için kemikten kalsiyum rezorpsiyonu artmaktadır. Sonuçta yaşlı hastalarda kemik kırıkları ya da osteoporoz gelişmektedir. Diyet ile alınan kalsiyum kısıtlanınca okzalat ile kompleks yapacak olan kalsiyum miktarı azaldığı için idrar ile atılan okzalat miktarı artmaktadır.<sup>40</sup> Yapılan bir çalışmada; kalsiyumdan zengin diyet alanlarda taş hastalığı prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>45</sup> Bu nedenlerden dolayı günümüzde taş hastalığının engellenmesi için diyet ile kalsiyum kısıtlaması önerilmemektedir.<sup>40,41</sup> Birçok gıda maddesinde okzalat mevcuttur ve beslenme ile alınan okzalatla taş hastalığı arasında belirgin ilişki vardır. Tekrarlayan kalsiyum okzalat taş hastalığı öyküsü olan hastalarda üriner okzalat atılımının arttığı görülmüştür.<sup>46</sup>

### **Meslek**

Fiziksel aktivitenin fazla olduğu meslek gruplarında üriner sistem taş hastalığının insidansı sedanter olanlara göre daha düşük orandadır. Sıvı alımını azaltan veya sınırlayan işler ya da sıvı kaybının yüksek olduğu meslekleri yapanlarda, idrar volümünü azaltarak taş gelişimi için yüksek risk oluşturabilir.<sup>47</sup> Bununla birlikte Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde ofis işi yapanlarla, fiziksel aktivitesi yüksek olan işçiler arasında taş hastalığı görülme sıklığı açısından belirgin fark saptanmamıştır.<sup>21</sup> Bu çalışmaya dayanarak meslek grupları ile taş hastalığı ilişkisini, bireylerin beslenme alışkanlıkları, sıcağa maruz kalma nedeniyle sıvı kaybı ve su alımı ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaati ağır basmaktadır.

### **İlaçlar**

Üriner sistem taş hastalığının insidansı bazı ilaçların kullanımına bağlı artmaktadır. Antiasitlerin ve antihipertansif olan triamteren uzun süreli kullanımı taş inidansını arttırmaktadır. Yine aynı şekilde sodyum ve kalsiyum preparatlarının da

uzun süreli kullanımı taş hastalığı oluşumunu arttırır. AIDS tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü olan indinavir kullanan hastalarda aynı içerikte taş %6 oranında görülmektedir.<sup>48</sup>

### **2.3.TAŞ OLUŞUM MEKANİZMALARI**

Böbrek taşlarının oluşum mekanizmalarını açıklamak amacıyla beş teori öne sürülmüştür. Bunlar;

- Süpersatürasyon-Kristalizasyon Teorisi
- İdrar İnhibitörleri Eksikliği
- Matriks - Nükleasyon Teorisi
- Epitaksi
- Kombine Teoriler

#### **Süpersatürasyon- Kristalizasyon Teorisi**

Kristalize olabilen bir element belirli bir sıcaklık ve pH'daki suya eklendiğinde solüsyon halinde kalır. Ancak bu elementin miktarı arttırılınca belirli bir seviyeden sonra artık eriyik halde kalmaz. Bu noktaya kadar erimiş halde bulunan madde bu noktadan sonra aşırı doymuş solüsyonda kristalize olmaya başlar. Sıcaklık ve pH bu elementlerin solüsyonda erime ve kristalizasyonunda çok önemlidir. Finlayson, oda sıcaklığında yapılan kristalizasyon sonuçlarının vücut sıcaklığında olanlardan daha farklı olduğunu belirtmiştir.<sup>49</sup> Vücut sıcaklığı sabit kalmasına karşın idrar pH değişiklikleri sık görülür. Solüsyonda kalsiyum ve okzalat gibi iki element varsa satürasyonu bu iki elementin konsantrasyonu belirler. Bu iki elementin satürasyonu arttırıldığında “*Solubility Product*” (Sp) adı verilen satürasyon noktasından sonra kristalizasyon oluşur. İdrar birçok elektrik yüklü iyonların karışımını içerdiğinden elementlerin sudaki miktarı ile satüre hale gelmez. İdrar suya nazaran daha fazla elementi solüsyon halinde (süpersatüre solüsyon) tutabilme özelliğine sahiptir. İdrardaki sitrat gibi bazı organik maddeler kalsiyum ile birleşerek erimesi çok kolay olan kalsiyum sitrat oluşumuna neden olur. Sitrat eksikliği kalsiyumun okzalat ile birleşmesine, yani taş oluşumuna zemin hazırlar. İdrarın içerdiği elektrik yüklü

iyonlardan kaynaklanan bir elektrik aktivitesi (zeta potansiyeli) vardır. Bu da elementlerin erime noktasını değiştirir. Böylece, idrar suya oranla çok daha fazla miktardaki elementi eriyik halde tutabilir. Ancak idrarda da bu elementlerin miktarı çok arttırılırsa artık eriyik halde kalamaz ve kristal çekirdekleri oluşmaya başlar. Bu noktaya “*formation product*” (Fp) adı verilir. Oluşan bu nükleat (çekirdek) üstünde kristalizasyon devam ettikçe kristal büyümeye devam eder ve bu kristal agregatları taş oluşumuna sebep olur.<sup>50</sup> Bir elementin Sp’si ile kristalizasyonun başladığı bu süpersatürasyon arasındaki alana “*metastable region*” adı verilir. Sp’nin altında suda dahi kristalizasyon mümkün değildir. Bu alana “süpersatürasyon altında stable zon” adı verilir. Yani o element kristalize olacak doygunluğa ulaşmamıştır. Bu stable zonda kristal çekirdeği oluşmaz, varsa dahi gelişemez hatta tekrar eriyebilir fakat agregasyon oluşabilir. Buna karşın süpersatürasyonun metastable zonunda, yani hala Fp alanına girmemiş iken yine yeni kristal çekirdeği oluşamaz fakat önceden kristal çekirdeği varsa bunun üzerinde taş oluşabilir ve taş erimesi nadirdir. İdrar Fp alanında ise spontan kristal çekirdekleri oluşup, hızla büyüyüp, agregasyon belirgin hale gelebilir.

Kristal çekirdekleri üzerine başka kristaller birikebilir. Bu nükleasyon sadece tek bir maddeden oluşmuş homojen nükleasyon olabileceği gibi, değişik organik ve inorganik maddelerin oluşturduğu heterojen nükleasyon da olabilir. Bu maddeler kimyasal katalizör etkisi yaparak kristal nükleasyonunu kolaylaştırır. Böbrek içinde birtakım biyolojik süreçler sonucunda papillada da kristalizasyon olabilir. Oradan atılan ve idrarda yüzen mikrolitler üzerinde kristalizasyon devam eder. Eğer idrarda bol miktarda nükleus ile kristal kürecikleri varsa ve serbest olarak yüzüyorsa idrarla kolayca atılır. Çeşitli durumlarda değişik kimyasal etkiler sonucu kristaller birbirlerine yaklaşp bağlanırsa (agregasyon) kristal kitlesi oluşur. Bu kristal kitlesi etrafında yeni agregasyonlar oluşarak veya yüzeydekiler nükleus rolü oynayarak kristalin büyümesine ve taş oluşumuna sebep olurlar.

### **İnhibitör Eksikliği Teorisi**

İdrarda sistin, kalsiyum okzalat, ürik asit atılımı fazla olan bazı bireylerde taş oluşurken bazılarında oluşmamaktadır. Howard ve arkadaşları 1967’de ilk kez küçük bir peptid olduğu düşünülen inhibitör bir madde tanımlamışlardır.<sup>51</sup> Bazı inhibitör maddeler insanlarda kristalizasyonu önler. Bunlar; düşük moleküllü peptidler,

yüksek molekülü glikoproteinler, matriks-A maddesi, S-H bağı içeren üromükoidler, alanin, sitratlar gibi organik inhibitörlerin yanında; fosfatlar, pirofosfatlar, pirofosfat eliminasyonunu arttıran ortofosfatlar, magnezyum ve çinko gibi inorganik inhibitörlerdir. Bunlar içinde pirofosfatların en güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak ağızdan pirofosfat alımı idrardaki miktarını arttırmaz. Bu yüzden, vücutta pirofosfatlara dönüşen ortofosfatlar taş profilaksisinde kullanılırlar. Ancak, ortofosfatların uzun süre ve çok miktarda kullanımı magnezyum fosfat veya kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilmektedir. Birçok insanda süpersatürasyon var olup, kristal teşekkül edebilir. Fakat bu kristaller büyüyemez ve küçük kalarak idrarla atılır. İşte bu eliminasyonu sağlayan inhibitör maddelerdir. Taş yapan insanlarda süpersatürasyon-kristalizasyonla beraber idrardaki inhibitör maddelerin eksikliği sıklıkla birlikte dir.

### **Matriks-Nükleasyon Teorisi**

Matriks, idrardaki proteinlerin bir derivesi olup, protein, heksan, ve heksaminler içerir. Ürik asit taşlarının %2 sini kalsiyum içeren taşların %3 ünü, matriks taşlarının %65'ini meydana getirir. Matriks bir taraftan kristal büyüme ve agregasyonunu önleyerek inhibitör etki yaparken, diğer yandan da taş yapısının %2-10'unu oluşturmaktadır. Nadiren enfekte ve az fonksiyon yapan böbreklerde tamamen matriksten oluşan matriks taşları oluşabilir. Bu taşlar düz grafilerde görülemezler. Üzerinde biriken kristallerin cinsine göre taş içerisinde matriks dağılımı değişiklik gösterir. Kalsiyum okzalat taşlarında daha çok dağınık şekilde yayılmış iken kalsiyum fosfat taşlarında laminedir. İdrarda bulunan lökosit, eritrosit, epitelyum döküntüleri gibi yabancı cisimler matriks rolü oynayıp üzerinde kolayca kristalizasyon ve agregasyon ile taş oluşumuna sebebiyet verebilirler. Bir çalışmada idiyopatik böbrek taşı hastaların böbrek tübülüslerinde matriks ve kristallerin oluşturduğu mikrotaşların bulunduğu gösterilmiştir.<sup>52</sup>

### **Epitaksi Teorisi**

İdrarda çok fazla kristal oluşursa kan kısmında kristal yapan maddenin satürasyonu azalır ve kristal büyüyemez. Ancak bir başka element fazla ise bu defa ilk kristalin yüzeyine bunlar yapışarak (epitaksi) iç ve dış tabakası farklı yapıda taş oluşur. Epitaksi, kalsiyum okzalat taşı oluşumunu başlatan ürik asit kristallerinde sık görülmektedir.<sup>53</sup> Kalsiyum okzalat kolaylıkla ürik asit kristalleri üzerine epitaksi ile

tutunabilir. Aşırı ürik asit atılımında, okzalat içeren gıdaların çok miktarda alınması sonucu ürik asit nükleusu üzerine kalsiyum okzalat taşı oluşur. Ancak sistin başka bir kristal nükleusu üzerine tutunamaz. Kristaller oluşuktan sonra 5-10 dakika içinde mesaneye geçerler. Büyümeye zaman bulamazlar. Kristallerin atılmaması için ya çok aşırı süpersatürasyonla hızla büyümesi veya üriner sistemde staza neden olan bir patolojinin bulunması gerekir.

### **Kombine Teoriler**

Taş oluşumunu her zaman tek teoriyle açıklamak mümkün değildir. Genellikle birden çok mekanizma birlikte çalışarak taş oluşturur. Bu nedenle kombine teoriler taş oluşumunda daha gerçekçi teorilerdir. Bunlar:

**1-İntranefronik ve Fiks Nükleasyon:** İlk kristal çekirdeği oluşumu tübül hücrelerinde başlamakta, buradan tübül lümenine atılarak idrara karışması sağlanmaktadır. Bu nedenle serbest kristal nükleasyonuna ihtiyaç yoktur.

**2-Ekstranefronik ve Serbest Partikül Nükleasyonu:** Süpersatürasyon kristalizasyonun serbest olarak idrarda oluştuğunu, fakat üromukoidler gibi inhibitörlerin kalitatif veya kantitatif defektleri sonucu büyüyerek taş oluştuğu ileri sürülmektedir.

**3-Kombine teori:** Üriner sistem taşı oluşumu için yukarıda sayılan teorilerin hepsinin etkisi olduğunu savunan teoridir. Süpersatürasyon, kristalizasyon, inhibitör yokluğu ve matriks etkisi hep beraber değerlendirilmeye beraber, taş oluşması için böbreğin, kristalize olabilecek maddeleri yeterli miktarda atabilecek ve pH'yı düzenleyebilecek düzeyde olması gerekir. Taşların ilk geliştiği yer konusu tartışmalıdır. Ancak, papilla ve tübül lümeni içerisinde oluştuklarını destekleyen bulgular çoğunluktadır. Taş oluşumu için nedenler her olguda belirlenemez. Bunlara idiyopatik taş hastalığı denir. Bu grupta en çok kalsiyum içeren taşlar bulunur.



## 2.4.TAŞ TIPLERİ

**Tablo 1. Taş tipleri**

| <b>Madde Adı</b>                  | <b>Mineral Adı</b> | <b>Formül</b>  |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Kalsiyum Okzalat Monohidrat       | Whewellite         | CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O                                       |
| Kalsiyum Okzalat Dihidrat         | Weddellite         | CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 2H <sub>2</sub> O                                      |
| Hidroksiapatit                    | Hidroksiapatit     | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>                     |
| Karbonat-apatit                   | Karbonat-apatit    | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ,CO <sub>3</sub> ,OH) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> |
| Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat | Brushite           | CaHPO <sub>4</sub> -2H <sub>2</sub> O  |
| Trikalsiyum Fosfat                | Whitlockite        | Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>  |
| Mg Amonyum Fosfat Heksahidrat     | Strüvit            | MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub> 6H <sub>2</sub> O                                    |
| Anhidroz Ürik Asit                | Yok                | C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                            |
| Ürik Asit Dihidrat                | Yok                | C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 2H <sub>2</sub> O          |
| Amonyum Asit Ürat                 | Yok                | C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> NH <sub>4</sub>            |
| Sodyum Asit Ürat Monohidrat       | Yok                | C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Na H <sub>2</sub> O        |

### 2.4.1. KALSİYUM TAŞLARI

Kalsiyum taşları tüm böbrek taşlarının %80'ini oluştururken saf kalsiyum taşları yaklaşık %67-70'ini oluşturmaktadır. Kalsiyum taşları genellikle kalsiyum, okzalat, ürik asit artışı ve sıklıkla idarda sitrat eksikliği ile ilişkilidir. Kalsiyum okzalat taşları monohidrat (Whewellite) veya dihidrat (Weddellite) ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde bulunur.<sup>54</sup> Kalsiyum taşları erkeklerde 3 kat daha fazla görülür.

#### 2.4.1.a- Hiperkalsürik kalsiyum taşları

İdrarda kalsiyum miktarının artması kalsiyum emilimi, kemik rezorpsiyonu veya böbrekten atılım mekanizmalarının birinde oluşan bozukluk sonucu oluşmaktadır. Hiperkalsüri en az bir hafta boyunca, günde 100 mEq Na ve 400 mg Ca diyetine uyulması sonucunda, günde 200 mg'dan fazla kalsiyumun atılımı olarak tanımlanmaktadır.<sup>55</sup> Oluşma mekanizmasına göre 3 tip hiperkalsüri tanımlanmıştır:

##### 2.4.1.a.1- Absorptif hiperkalsürik nefrolitiazis

Normal kabul edilen günlük kalsiyum alımı yaklaşık 1g'dır. Günlük idrarla kalsiyum atılım miktarı ise 200 mg kadardır. Absorptif hiperkalsüride artmış kalsiyum emilimine bağlı parathormon baskılanır ve bunun sonucu olarak böbrekten kalsiyum emilimi azalarak hiperkalsüri oluşur. Üç alt tipi mevcuttur:

**Tip 1 absorptif hiperkalsüri** barsaktan aşırı emilim ile karakterizedir. Diyetle alınan kalsiyuma bağımlı değildir. Alınan kalsiyum kısıtlansa bile idrarla atılan

kalsiyum miktarı yüksek kalır. Absorptif hiperkalsiürisi olan hastalarda barsaktan magnezyum absorpsiyonu normal düzeyde iken, okzalat absorpsiyonu artmıştır.<sup>56</sup> Tedavisinde, barsakta kalsiyumu bağlayan selüloz fosfat ve böbreklerden kalsiyum geri emilimini arttıran hidroklorotiyazidler kullanılır. Her iki tedavinin de barsaktan anormal artmış emilim üzerine etkisi bulunmamaktadır.

**Tip 2 hiperkalsiüri** diyete bağımlıdır. Kalsiyum taşlarının büyük oranda sebebini oluşturur. Diyetle alınan kalsiyumun azaltılması ile idrarla atılan kalsiyum normale iner.

**Tip 3 absorptif hiperkalsiüri**'de asıl problem böbrekten fosfat kaçağı olmasıdır. Bunun sonucu olarak artan 1,25 hidroksivitamin D3 ince barsaktan kalsiyum emilimini ve böbrekten kalsiyum atılımını artırarak hiperkalsiüriye neden olur. Tedavide günde 3-4 kez verilen ortofosfat kullanılır.

#### **2.4.1a.2- Renal Hiperkalsiüri**

Bu tip hiperkalsiüride defekt böbrek tübülüslerinde artmış kalsiyum atılımıdır. İdrarla atılan kalsiyum artışı taş oluşumuna neden olurken kısır bir döngünün de tetiğini çeker. Atılan kalsiyumun artışı kan kalsiyumunda azalmaya ve parathormonda artışa neden olur. Barsaktan kalsiyum emilimi ve kemiklerden kalsiyum salınımı artarak kan kalsiyumu arttırılır. Bunu da idrar kalsiyumundaki artış izler. Tedavide tübüllerden kalsiyum emilimini arttıran hidroklorotiyazidler kullanılır.

#### **2.4.1a.3- Rezorptif hiperkalsiürik nefrolitiazis**

Kemikten kalsiyum rezorpsiyonu sonucu kan kalsiyum düzeyi artmıştır. Renal reabsorpsiyon eşiği aşıldığı için idrarla fazla miktarda kalsiyum atılır. Neden çoğu zaman adenom veya başka bir nedenle artmış parathormon düzeyidir. Hiperparatiroidizm üriner sistem taşlarının %5-10'undan azında etkili olmaktadır. Aşırı kan kalsiyumu böbreğin konsantre etme yeteneğini de bozduğu için idrar yeterince asidifiye edilemez. Bu da taş oluşumuna katkıda bulunur. Adenomun cerrahi olarak çıkartılması tedavi edicidir.

#### **2.4.1.b- Hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiazis**

İdrarda artan monosodyum urat, taş oluşmasını engelleyen inhibitörleri bağlayarak üriner sistem taş oluşumuna neden olur. İdrarda artmış ürik asitin nedeni diyetle alınan veya endojen ürik asitin artmasıdır. İdrar pH'sı 5.5'ten fazladır. İdrar pH'sı hiperürikozürik kalsiyum ve ürik asit taşlarının ayırımında kullanılır. Tedavi,

oral pürin alımı fazla olan hastalarda alımın azaltılmasıdır. Pürin sentezini ve idrarda ürik asit atılımını azaltan allopurinol endojen ürik asit artışı olanlarda kullanılır.<sup>57</sup> Tedaviye allopurinol 100 mg ile başlanır ve günde 300 mg'a kadar çıkarılır. Karaciğer toksisitesine dikkat edilmelidir.

#### **2.4.1c- Hiperokzalürik kalsiyum nefrolitiazis**

Okzalit uygun ortamda kalsiyuma bağlanarak kalsiyum okzalit tuzu oluşturur ve üriner taş için çekirdekleşme ve kristalleşme potansiyelini artırır. Kalsiyum taşı olan hastaların % 30-50'sinde üriner okzalit atılımı artmıştır.<sup>58</sup> Üriner okzalit artışı nadiren oral alım fazlalığına bağlıdır. Genellikle beraber eşlik eden bir patoloji vardır. Özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik dairesel hastalar, etilen glikol zehirlenmesi idrarda okzalit artışına neden olur. Kronik diaretilerde artan barsak lümenindeki yağ asitleri kalsiyumu bağlar. Diyetle alınan okzalit barsakta kalsiyum ile bağlanması gerekirken ortamda kalsiyum azaldığı için serbest halde kalır ve emilimi artar. Sonuç olarak idrar okzaliti artar. Tedavide oral kalsiyum kullanılır. Yemeklerle beraber alınan kalsiyum barsakta okzaliti bağlayarak emilimini engeller.

#### **2.4.1d- Hipositratürik kalsiyum nefrolitiazis**

Sitrat üriner sistemde taş oluşumunu engelleyen inhibitörlerdendir. Sitrik asit döngüsünde önemli bir yer işgal eden sitrat, vücudun çeşitli dokularında olduğu gibi böbrek tübülüslerinde de hücrel enerji kaynağı olarak görev yapar. Böbreklerde proksimal tübülde sitratın %75'i geri emilir, %25'i atılır. Sonuçta diyetle alınan sitrik asitin yaklaşık %99'u vücutta kullanılarak çok az bir kısmı idrarla atılır.<sup>59,60</sup> Hipositratüri, kalsiyum okzalit nefrolitiazisin en önemli ve düzeltilebilir bir sebebidir. Üriner sitrat normalde kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Menon ve Mahle'nin yaptığı çalışmalar sonucunda hipositratüri günde erkekler için 115 mg'dan, kadınlar için ise 200 mg'dan az olarak tanımlanmıştır.<sup>19</sup> Üriner sitrat atılımı postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlardan daha yüksektir. Hipositratüri, erkeklerdeki saf kalsiyum okzalit dihidrat taşı olmayan durumlarda, taşı olan bayanlarda, erkeklere göre daha sık görülmektedir.<sup>61</sup> Sitrat kalsiyuma bağlanarak taş oluşumuna neden olan kalsiyum okzalit, kalsiyum fosfat gibi tuzların oluşmasını engeller. Ayrıca serbest haldeki kalsiyum yoğunluğunu azalttığı için kristalizasyon etkisini azaltır. Tiseleus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sitratın fizyolojik konsantrasyonlarda kalsiyum okzalit monohidrat agregasyonunu ve

sedimentasyonunu inhibe ettiğini açıklamışlardır.<sup>62</sup> Asidoz, hipositratürinin en önemli etyolojik faktörüdür. Kronik ishali ve inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda intestinal alkali kaybı metabolik asidoza neden olur.<sup>63</sup> Hipositratüri özellikle Tip 1 Renal Tübüler Asidozda, kronik ishalde ortaya çıkmaktadır.<sup>16</sup> İdrardaki sitrat atılımındaki azalmanın bir diğer sebebi de tiyazide bağlı hipokalemi ve intrasellüler asidozistir.<sup>64</sup> Ağır egzersiz, artmış sodyum alımı, sitratı parçalayan bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu da hipositratüriye neden olabilir. Tedavide günde üç kez 20-30 meq alınan potasyum sitrat uygundur.

**Tablo 2. Hipositratürik kalsiyum nefrolitiazis nedenleri:**

---

|                                |
|--------------------------------|
| Distal renal tübüler asidoz    |
| Komplet                        |
| İnkomplet                      |
| Kronik diyare sendromu         |
| Tiyazide bağlı hipositratüri   |
| İdiopatik                      |
| Hayvansal proteinden zengin et |
| Aşırı fizik egzersiz           |
| Yüksek sodyum alımı            |

---

## 2.4.2.KALSİYUM İÇERMEYEN TAŞLAR

### 2.4.2a-Strüvit taşı

Magnezyum, amonyum ve fosfattan oluşmaktadır. Üriner sistem taşlarının yaklaşık %15'ini oluştururlar.<sup>53</sup> Böbrek kalikslerinin şeklini alarak geyik boynuzu (staghorn) gibi görünürler. Daha çok kadınlarda rastlanır ve sık nüksederler. Strüvit taşları proteus, pseudomonas, providensia, klebsiella, stafilokok ve mikoplazma gibi bakterilerin üreyi parçalaması sonucu oluşurlar. Ürenin parçalanması sonucu oluşan amonyum idrar pH'sını alkalileştirir. Sıklıkla idrar pH'sı 7'nin üzerindedir. Yabancı cisimler, nörojen mesane ve üriner enfeksiyonlar sitruvit taşları için predispozan faktörlerdir. İdrar pH'sı düşük olduğunda magnezyum amonyum fosfat kristalleri erimektedir. Tedavide enfeksiyonun eliminasyonu ve idrarın asitleştirilmesi önemlidir.

#### **2.4.2b- Ürik asit taşları**

Tüm üriner sistem taşlarının %5'inden daha azını oluştururlar ve genellikle erkeklerde görülür.<sup>53</sup> Gut, myeloproliferatif hastalıklar ve malignite tanısıyla sitotoksik ajan kullanılan hastalarda ürik asit taşı görülme olasılığı yüksektir. Bu gibi durumlarda genellikle hiperürisemi de görülmektedir. Serum ürik asit seviyesinin yüksek olması fazla pürin alımına ve/veya dehidratasyona bağlı olabilir. İdrar pH'sı asidik olma eğilimindedir ve genellikle tekrarlayan ölçümlerde 5.5'in altında seyreder. Tedavide idrarın alkalileştirilmesi, diyetteki pürinlerin azaltılması ve allopürinol verilmesi ürik asit ekskresyonunu azaltmaktadır. Sodyum bikarbonat, potasyum bikarbonat, potasyum sitrat idrarın alkalileştirilmesini sağlayabilir.

#### **2.4.2c- Sistin Taşları**

Sistin barsaklardan aşırı emilimine ve sistin, ornitin, lizin, arginin gibi dibazik aminoasitlerin aşırı renal tübüler emilimine neden olan kalıtsal metabolik defekt sonucu oluşurlar. Heterozigot ve homozigot ekspresyon prevalasyonu sırasıyla 1/2000 ve 1/20000 dir.<sup>53</sup> Sistin taşları tüm üriner sistem taşlarının % 1-2 sini oluşturur. Günlük idrarla sistin atılımı heterozigotik hastalarda 100-150 mg iken, homozigotik hastalarda 250 mg üzerindedir. Alkali idrarda 400 mg/L sistin eriyik halde bulunabilir.<sup>53</sup> Dolayısıyla, düşük pH sistin taşı için risk oluşturur. Genellikle kalsiyum taşlarıyla ilişkilidir. Tek, çoğul veya geyik boynuzu şeklinde bulunabilirler. Sistin taşı tedavisinde idrar pH'sının 7 üzerinde tutulması önemlidir. Tedavi amaçlı sistinin çözünürlüğünü arttıran penisilamin ve merkaptopropiyonilglisin (thiola) kullanılabilir.

#### **2.4.2d- Ksantin Taşları**

Ksantin oksidaz enziminin konjenital eksikliğine bağlı olarak oluşur. Bu enzim hipoksantini ksantine, ksantin ürik asite oksidasyonunu sağlar. Hiperürikozürik kalsiyum ve ürik asit taşı tedavilerinde kullanılan allopürinol de ksantin taşı oluşumuna neden olabilir. Ksantin taşları radyopak değildirler. Tedavide idrar pH'sının yükseltilmesi ve pürinden fakir diyet önemlidir.

### **2.4.2e- İndinavir Taşları**

Önemli bir proteaz inhibitörüdür ve edinsel immün yetmezlikli hastaların tedavisinde kullanılır. İndinavir taşları radyopak değildirler ve genellikle çabuk parçalanırlar.

### **2.4.2f- Diğer Taşlar**

Magnezyum silikat ve magnezyum alüminosilikat gibi antiasitlerin kullanımı silikat taşlarına; triamteren gibi antihipertansiflerin kullanılması triamteren taşlarına neden olabilirler. Munchausen sendromlu hastalar ise sıklıkla renal kolik takliti yaparak analjezik almak amaçlı acil servislere başvururlar, üzerlerinde sözde üriner taş getirebilir, idrarlarına kan damlatabilirler. Ayırt edilmesi sıklıkla zordur.

## **2.5. BÖBREK TAŞLARINDA TANI**

### **Semptom ve Bulgular**

Üriner sistem taş hastalığına bağlı ağrı şikayeti olan hastaların bir çoğu acil servise renal kolik ile başvururlar. Akut batın hastalarının tersine renal koligi olan hastaların rahat edebilecekleri bir pozisyon yoktur. Taş hastalarında takipne, terleme ve taşikardi olabilir. Ateş genellikle görülmez. Üriner sistemde obstrüksiyon ve enfeksiyon varsa ateş yükselebilir. Abdomen ve flank bölgesi muayene edilmeli ve kostovertebral açı hassasiyetine bakılmalıdır. Kronik hidronefrozlarda kostovertebral açı hassasiyeti alınmayabilir. Fizik muayenede glob vezikale açısından da kontrol yapılmalıdır. İdrar retansiyonu da renal kolik benzeri ağrı yapabilir.<sup>65</sup> Ayrıntılı bir abdominal muayene ile diğer ağrı nedenleri ekarte edilmelidir. Abdominal aort anevrizmaları, abdominal tümörler, kadın pelvis patolojileri, lomber disk hernisi, inkarsere inguinal herniler, intestinal ileus ve gebelik üriner sistem taş hastalığını taklit edebilir.<sup>66</sup>

Üriner sistem taş hastalığı düşünülen hastalarda radyolojik tetkiklerin yanında laboratuvar tetkikleri de yapılmalıdır. İdrar tahlili ve idrar kültürü istenmelidir. İdrar tetkikinde mikroskopik hematüri, eğer enfeksiyon varsa lökositlerde artma gözlemlenebilir. İdrar tetkikinde pyüri görülen hastalarda mikrobiyolojik analiz (kültür-

antibiogram) endikedir. Proteus ve Klebsiella gibi üreyi parçalayan bakterilerin saptanması halinde olası taş cinsi enfeksiyon taşı olan magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ya da kalsiyum fosfat yapısındadır.<sup>67</sup>

Ürik asit taşlarında idrar pH'sı asidiktir. İdrar pH'sı 5.5'in altında ise distal renal tübüler asidoz elimine edilir. 24 saatlik idrarın toplanması metabolik değerlendirme açısından son derece önemlidir. 24 saatlik idrarda total hacim, kalsiyum, magnezyum, sitrat, okzalat, sistin ve ürik asit değerlerine bakılır. Kan biyokimyası da değerlendirmeler arasında önemli bir yer teşkil eder. Serumda kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, üre, protein, alkalin fosfataz, sodyum, potasyum, gerektiğinde paratiroid hormon ölçümü yapılmalıdır.<sup>65</sup>

### **Radyolojik Bulgular**

Üriner sistem taşlarının tanısında kullanılan en önemli yöntemlerden biri radyolojik tetkiklerdir. Burada direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), ultrasonografi, intravenöz ürografi (IVU), nükleer radyoloji ve kontrastsız bilgisayarlı tomografiden (BT) yararlanılır. IVU ile taşların yeri, büyüklüğü, sayısı, varsa anatomik bir bozukluk, taşın üriner sisteme zarar verip vermediği, taşın oluşumuna zemin hazırlayacak bir sebebin olup olmadığı ve diğer böbreğin durumu gibi sorulara çoğunlukla bir cevap bulunabilir. Radyopak taşlar DÜSG fazında görülebilirken radyolusent taşlar toplayıcı sistem, ureter veya mesanede dolma defekti olarak bulgu verir.

Üriner sistem taşlarının tanısında IVU'nun duyarlılığı %75-85, özgülüğü %90, bilgisayarlı tomografinin ise duyarlılığı %85-94, özgülüğü %94-98 olarak bildirilmiştir. Bunlara karşın, ultrasonografinin duyarlılığı daha düşük (%50-60), ancak özgülüğü yeterlidir (%75-80).<sup>68</sup> Böbrek taşlarının %90'ı radyopaktır. Ürik asit taşları dışındaki tüm taşlar klinik olarak radyoopasite gösterirler. Özellikle kalsiyum komponenti de varsa büyük ürik asit taşları da bazen opak görünebilirler. Direkt filmde böbrek bölgesinde görülen bir radyoopasite böbrek taşının haricinde, mezenter lenf kalsifikasyonu, dalak kalsifikasyonu, safra kesesi taşı, intestinal ve ekstraintestinal yabancı cisimler, damar duvarı kalsifikasyonları veya kotların kartilaj kısmının kalsifikasyonları ile ilişkili olabilir. Bunların ayrımı için karın yan grafileri veya kontrastsız BT çekilir.

IVU taşın büyüklüğü, lokalizasyonu, obstrüksiyonun şekli ve derecesi ve böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi verir. Nonopak taşlar ise IVU'da toplayıcı sistemde dolma defekti şeklinde bir görünüm verir.<sup>65</sup> Üriner sistem taşlarının radyolojik tanısında günümüzde tercih edilen diğer bir yöntem BT'dir ve gün geçtikçe kullanım sıklığı artmaktadır.<sup>69</sup> Bunun da bazı avantajları vardır. Şöyle ki, DÜSG'de görülmeyen radyolüsent taşlar bu teknikte görülebilir. Kontrast maddeye karşı alerjisi olanlarda kontrastsız tomografi tercih edilmelidir. Önemli endikasyonlarından biri de renal kolik şikayeti ile başvuran bir hastada böbrek yanında üreter taşlarını da göstermesi açısından özellikle spiral tomografi tercih edilen bir yöntemdir.<sup>69</sup>

## **2.6. BÖBREK TAŞLARININ TEDAVİSİ**

Böbrek taşı tedavisinin planlanmasında dikkat edilmesi gereken faktörler arasında, taşın lokalizasyonu, boyutları, tek veya birden fazla olması, üriner sistem özellikleri, hastanın ek patolojileri, yaşı ve aktivitesi sayılabilir.<sup>65</sup> Tedavi planlanmasında izlenecek sıra ise ilk olarak sancının kesilmesi, daha sonra taşların olabildiğince temizlenmesi ve son olarak, taş oluşumunun ya da mevcut taş veya taşların büyümesinin engellenmesi olarak sayılabilir.<sup>65</sup> Hastalar için kullanılan tedavi yöntemleri ise medikal tedavi, açık cerrahi, endoürolojik yöntemler, şok dalgası tedavisi (ESWL) ve profilaktik tedavi olarak sayılabilir. Uygun olan tedavi tek ya da kombine olarak uygulanır.<sup>65</sup>

### **2.6.1-Medikal Tedavi**

Medikal tedavi renal kolik, küçük taşların düşürülmesi ve eşlik eden enfeksiyon tedavisinde kullanılır.<sup>65</sup> Renal kolik tablosunda parenteral antispazmotik ya da nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla başlanır. Yanıt alınmadığında morfin veya benzeri narkotik analjezikler kullanılır. Lomber bölgeye yapılan sıcak uygulamalarda analjezik tedaviye yardımcı olur. Analjezik tedavinin de başarısız olduğu durumlarda üreteral kateterizasyon veya stent yerleştirilmesi gibi endoürolojik girişimler uygulanır.<sup>66</sup> Boyutları 4-5 mm'ye kadar olan taşların spontan pasaj şansı daha



yüksektir. Çapı 1 cm üzerindeki taşların kendiliğinden düşmesi nadirdir. Taşın düşürülmesinde taşın büyüklüğü kadar şekli, lokalizasyonu, böbreğin anatomik yapısı, hastanın sıvı alımı ve aktivitesi de önemlidir. Düşürülecek taşı olan hastaların günlük idrar miktarı 3000 ml olacak şekilde sıvı alımı arttırılmalıdır.<sup>66</sup> Üriner sistem taşlarından sadece ürik asit taşlarının eritilmesinde medikal tedavinin faydalı olduğu bilinmektedir. Ürik asit taşlarının medikal tedavisinde ilk olarak hidrasyon ve idrar alkalizasyonu sağlanır. İdrar pH'sı 6.5-7 arasında tutulmaya çalışılır. Bu amaçla, kısa bir süre için parenteral olarak sodyum bikarbonat veya 1/6 molar laktat (40-50 ml/saat) kullanılabilir. Oral tedavide ise 650-1000 mg sodyum bikarbonat günde 3-4 kez verilir. Perkütan yolla da düşük basınçlı bikarbonatlı solüsyonlar veya tromethamine solüsyonu kullanılır. İkinci olarak, idrar ürik asit miktarı azaltılmaya çalışılır. Pürin içeren gıdaların tüketimi azaltılır. Ürik asit sentezini azaltmak için günde 300 mg allopürinol verilerek ksantin oksidaz inhibe edilir.<sup>65</sup> Sistin taşlarında D-penisilamin, N-asetilsistein ve alfa-merkaptopropiyonilglisin solüsyonları perkütan yolla böbrek toplayıcı sistem içine verilebilir.<sup>65</sup> İzdüşümü sakroiliak kemik üzerinde olan taşlar, radyolüsent taşlar ve böbrek kaliks taşları hariç 2 cm çapa kadar böbrek taşları ve üreter taşlarında ESWL'nin başarı oranı yüksektir. Üreter alt bölüm taşlarında ise üreteroskopik girişimler ile %100'e yakın başarı elde edilebilir.<sup>66</sup> Böbrek içinde bulunan 2-2.5 cm üzeri taşların tedavisinde de ESWL ile perkütan nefrolitotomi kombine olarak kullanılabilir.<sup>66</sup>

### **2.6.2-Profilaktik Tedavi**

Profilaktik tedavi, yeni taş oluşumunun önlenmesinde oldukça önemlidir ve hastayı invaziv girişimlere karşı korur. Yapılan metabolik araştırmalarla, distal renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidi, enterik hiperokzalüri, sistinüri, ürik asit, infeksiyon ve hiperürükozürik kalsiyum okzalat taş hastalıkları gibi tekrarlayan taş hastalığından sorumlu bozuklukların tanısı da koyulabilir.<sup>65</sup> Bu bozuklukların düzeltilmesi sadece taş oluşumunu değil, diğer metabolik ve fizyolojik problemlerin gelişimini de önleyecektir. Bu ayrıntılı inceleme taş tedavisi sonuçlandıktan en az 1 ay sonra yapılmalıdır.

Hasta ilk görüldüğünde ayrıntılı anamnez alınır. Aile öyküsü sorgulanır. Fizik muayene yapılır. Önceki radyolojik tetkikler incelenir ve gerekirse yenileri eklenir.

İlk muayenede, hemogram, kan biyokimyası, 24 saatlik idrarda ürik asit, kreatinin, okzalat, sitrat, pH ve total volüm ölçümü yapılır. Sistinüri taraması amacıyla spot idrarda siyanid nitroprussid testi yapılır. Eğer pozitif sonuç verirse kantitatif sistin ölçümü ile sistinüri tanısı kesinleştirilmelidir. İkinci muayenede, 1 hafta önce başlayarak günde 400 mg kalsiyum, 100 meq sodyum ve 50 mg okzalat içeren standart diyet alması istenir. Bu diyet sonrası 24 saatlik idrar örneği, kan biyokimyası ve PTH bakılır. Bu muayenede, hiperkalsiürik hastada alt tip tayini için kalsiyum yükleme testi yapılır. Eğer taş hastalığı aktif evrede değilse yani yeni taş oluşumu yoksa, eski taşları büyümemişse ve son bir yılda taş parçası düşürmemişse profilaktik tedaviye geçilir. Profilaktik tedavi nonspesifik ve spesifik olarak 2'ye ayrılır.

### **2.6.3-Nonspesifik Tedavi**

Tüm hastalara uygulanacak en etkili nonspesifik tedavi sıvı alımının artırılmasıdır.<sup>65</sup>

Nüksleri önleyici genel öneriler:

#### **1- Sıvı alımı**

- 2.5-3 L/gün sıvı alınmalı
- 2.0-2.5 L/gün idrar çıkarmalı
- İdrar dansitesi 1.020 altında tutulmalı
- Nötral içecekler içilmeli
- Düzenli su içme alışkanlığı kazandırılmalı

#### **2- Dengeli Beslenme**

- Sebze lifinden zengin
- Alkalin potasyumdan zengin
- Normal kalsiyum içeriği 1000-1200mg/gün
- Sınırlı sodyum klorür içeriği: 4-5 g
- Sınırlı hayvansal protein içeriği: 0.8-1.0 g/kg/gün
- Sınırlı yağ ve şeker içeriği
- Sınırlı okzalat alımı

#### **3- Genel risk faktörlerinin normalleştirilmesi, yaşam tarzı**

- Vücut kitle indeksi 18-25 kg/m olacak şekilde varsa fazla vücut ağırlığının giderilmesi

- Stres sınırlanmalı
- Yeterli fiziksel aktivite
- Aşırı sıvı kaybının dengelenmesi

Tedavinin 3-4. ayında hastalar tekrar değerlendirilir. Bu yöntemle taş oluşumu engellenirse spesifik tedaviye devam edilir. Daha sonra her 6 ayda bir kontrole çağrılarak 24 saatlik idrar analizi yapılır. Nonspesifik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda spesifik tedaviye geçilir.

Taş hastalarının genelinde en etkili nonspesifik tedavi hidrasyondur. 24 saatlik idrarın 2000 ml üzerinde olması gerekir. Hastaları geceleri uyanmasını sağlayacak diüretezeye yetecek kadar sıvı alımı desteklenmelidir. Özellikle mobilizasyon sorunu olan hastalarda hidrasyonun yanında egzersizler de son derece önemlidir. Nonspesifik tedavi alan hastalar 6 ayda bir kontrole çağırılmalıdır. Bu sadece takip amaçlı değil, oluşabilecek metabolik problemlerin yakalanması açısından önemlidir.

#### **2.6.4-Spesifik Tedavi**

Bu tedavinin amacı taş oluşumuna neden olan fizyokimyasal ve fizyolojik sorunları düzeltmek, rekürrensi önlemek, hastalığın neden olabileceği böbrek dışı komplikasyonları ortadan kaldırmak ve yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır.

##### **2.6.4.a- Absorptif Hiperkalsiüri**

**Sodyum Selüloz Fosfat:** Selüloz fosfat kalsiyumun barsaktan emilimine ve üriner sistemden atılımına engel olur. Ancak bu tedavi absorptif hiperkalsiürideki temel bozukluğu düzeltmez. Yalnızca yeni taş oluşumunu engeller.

Yan etkilerinden bazıları şöyledir: Barsaktan kalsiyum absorpsiyonu normal olan hastalara verildiğinde paratiroid stimülasyonu gerçekleşebilir. Barsakta magnezyumu bağlayarak hipomagnezemiye neden olabilir ve magnezyum takviyesi gerekebilir. Selüloz fosfat barsakta okzalat kompleksini oluşturan katyonları bağlayarak okzalatın emilmesine ve hiperokzaliyeye neden olabilir. Bu nedenle, yılda 1-2 defa serum paratiroid hormon, idrar kalsiyum, okzalat, magnezyum ve sodyum düzeyleri bakılmalıdır. Günde 3 defa yemeklerle 5 gram standart dozdur.

**Tiyazid:** Selüloz fosfat gibi alternatif ilaçların pahalı olması ve yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı hallerde kullanılabilirler. Hipokalsiürik etki yapar. İdrar kalsiyum ekskresyonunu azaltırlar. Bu hiperparatiroidiyi engeller, D vitamini sentezini ve barsaktan kalsiyum emilimini hızlandırır. Absorptif hiperkalsiüri tip-1 hastalığı olan kemik kaybı oluşmuş kişilerde birinci seçenek olabilirler. Uzun süreli tedavilerde hipokalsiürik etki kaybolabilir. Bu durumda, 6 ay selüloz fosfat tedavisi verildikten sonra tiyazid ile devam edilebilir. Tedavi devam ederken hipokalemi ve hipositratüri gelişebilir. Bu nedenle, tedavide günde 4mg tiyazid yanında günde 2 defa 15meq potasyum sitrat kullanılabilir.<sup>66</sup>

**Ortofosfatlar:** D-vitamininin neden olduğu absorptif hiperkalsiürde 1, 25 (OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub> sentezini engellediği için tercih edilirler. Optimum doz günde 3-4 defa 0.5 g'dır. Ortofosfat tedavisi yumuşak dokuda kalsifikasyona ve hiperparatiroidiye neden olabilir. Böbrek nedenli hiperkalsiürde renal kalsiyum kaçağını önlerler. Üriner sistemde enfeksiyon varlığında taş oluşumunu hızlandırır.

#### **2.6.4.b- Renal Hiperkalsiüri**

**Tiyazid:** Distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini arttırarak renal kalsiyum kaçışını önler. Kalsiyum ekskresyonunu büyük ölçüde azaltır ve idrarda kalsiyum okzalat ve kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat düzeyi azalır. Günlük 2x50 mg hidroklorotiyazid, 50 mg klortalidon, 4 mg tricloromethiazide aynı etkilere sahiptir.<sup>66</sup> Paratiroid hormonu yüksek hastalarda kullanılması kontrendikedir. Hipokalemi ve hipositratüri gelişmemesi için günde yaklaşık 40 meq potasyum sitrat kullanılabilir.

#### **2.6.4.c-Primer Hiperparatiroidizm**

Standart tedavi paratiroidektomidir. Primer hiperparatiroidizm nedeniyle oluşan taş hastalığında kullanılan medikal tedavi yoktur. Paratiroidektomi yapılamayan hastalarda ortofosfatlar kullanılabilir. Paratiroidektomi renal hiperkalsiüri ve absorptif hiperkalsiüri nedeniyle oluşan sekonder hiperparatiroidide kontrendikedir.

#### **2.6.4.d-Hiperürükozürik Kalsiyum Okzalat Taşı Hastalığı**

Hiperürükozürik kalsiyum okzalat taşı hastalığı durumunda eğer pürin alımı engellenemiyorsa seçilecek ilk ilaç bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinoldür.

Günde bir 300 mg kullanıldığında ürik asitin hem serum hem de idrar seviyelerini düşürür. Ürik asit düzeyi idrarda normal seviyeye indiğinde kalsiyum okzalat kristalizasyonu inhibe olur ve kalsiyum okzalat nükleasyonu tedavi ile geciktirilir. Sodyum kalsiyum okzalat kristalizasyonunu artırır, bu yüzden bu hastalarda sodyum kısıtlaması yapılması önerilir.

Bir diğer seçenek günlük 30-60 meq dozunda potasyum sitrat tedavisidir. Potasyum sitrat kalsiyum okzalatın idrar konsantrasyonunu azaltır. Ürat tarafından arttırılan kristalizasyonu inhibe eder. Günlük üriner ürik asit atılımı 800 mg düzeyini aşmıyorsa ve hipositratüri de varsa potasyum sitrat tedavisi yeterli olabilir. Allopurinol ise hiperürikozüri yanında hiperüriseminin de olan hastalarda tercih edilmelidir. Allopurinol tedavisi alırken ortaya çıkan deri döküntüleri sırasında ilaç derhal kesilmelidir. Gut eğilimi olan hastalarda idrar pH'sı 6.5-7 arasında tutulmalıdır. İdrar pH >7 olursa kalsiyum fosfat taşları oluşma eğilimi artar. Potasyum sitrat idrar pH'sını 6.5 seviyesinde tutmada epey başarılıdır. Eğer idrar ürik asiti yüksek veya hiperürisemi varsa allopürinol faydalıdır.

#### **2.6.4.e- Enterik Hiperokzalüri**

İleal problemlere bağlı kalsiyum taşı hastalığını kontrol etmek için yüksek miktarda kalsiyum veya magnezyumun oral olarak kullanımı önerilmişse de, bazı hastalarda idrar okzalatının azalmasına karşın idrar kalsiyumunun artması bu tedaviyi etkisiz kılar. Malabsorpsiyonu olan hastaların diyetsel yağ olarak orta zincirli trigliseritler alması yararlı olabilir.

Bu hastalarda magnezyumun absorpsiyonundaki azalmaya bağlı hipomagnezürü görülür. Bu durumda idrar okzalatı ile magnezyum kompleks oluşturamadığından idrar kalsiyum okzalat saturasyonu artar. Oral olarak magnezyum verilmesi bu durumu düzeltir ancak diyareyi provoke edebilir. Uygun idrar miktarını sağlamak için fazla sıvı alımı tavsiye edilebilir.

#### **2.6.4.f- Hipositratürik Kalsiyum Okzalat Taşı Hastalığı**

Potasyum sitrat, bu hastalarda idrar sitrat seviyesini normal duruma getirir ve kalsiyum tuzu kristalizasyonunu engeller. Aşağıdaki sıralanan hipositratürik durumlarda kullanılabilir:

**Distal renal tübüler asidoz:** Potasyum sitrat tedavisi distal renal tübüler asidozu olan hastalarda metabolik asidoz ve hipokalemiyi düzeltir.

**Kronik diyare:** Kronik diyare durumunda barsaklardan bikarbonat kaybına bağlı hipositratri oluşur. Bu hastalarda potasyum sitrat taş oluşumunu önemli ölçüde azaltmakta ve %70 hastada remisyona sağlamaktadır.

**Tiyazide bağlı hipositratri:** Tiyazid hipopotasemi ve intrasellüler asidoza neden olarak hipositratri gelişmesine yol açar. Hiperkalsüri tedavisi için tiyazid alan hastalara, hipopotaseminin önlenmesi amacıyla potasyum sitrat verilmelidir.

**İdyopatik hipositratrik kalsiyum taşları:** Bu durumda daha çok kalsiyum oksalat taşları oluşur. Potasyum sitrat tedavisi ile üriner sitrat seviyesi normal sınırlara gelir. Diyetteki turunçgillerin artırılması da idrardaki sitrat miktarını artırır. Günlük 120 ml limon suyu bu açıdan faydalı olabilir.

**Sistinüri:** Amaç sistinin idrar düzeyini çözünürlük sınırlarının altına indirmektir. Başlangıç tedavisi fazla sıvı alınmasından ve potasyum sitrat gibi bir alkalinin, idrar pH'sını 6.5-7 aralığında tutacak dozda kullanılmasından ibarettir. Bu tedavi etkisiz kalırsa d-penisilamin veya alfa-merkaptopropiyonilglisin kullanılır.<sup>6</sup> Bu tedavi sistinin idrarda eriyebilirliğini artırır. Penisilamin kullanımında vitamin B6 ihtiyacı arttığından, beraberinde günlük 25-50 mg pridoksin verilmelidir.

### 2.6.5-Cerrahi Tedavi

Açık cerrahi tedavi yüzyıllarca böbrek taşı tedavisinde en önemli tedavi yöntemi iken, ESWL ve endoskopik tedavilerin kullanıma girmesiyle giderek daha az oranda kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde büyük merkezlerde yapılan taş vakalarının %1'inden azında açık cerrahi yöntemin kullanıldığı bildirilmektedir.<sup>65</sup> Dar infundibulumu olan kalikslere uzanan staghorn taşlarda, perkütan tedavide birden fazla yerden giriş yapılması gerektiğinden, bu taşlarda açık cerrahi iyi bir tedavi yöntemidir. Böbrek taşının cerrahi tedavi endikasyonları tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, ilerleyici böbrek hasarı, ciddi hematüri, geçmeyen ağrı ve üriner obstrüksiyondur.

### 2.6.5a. Açık Cerrahi Tedavi

Açık cerrahide taşlı böbreğe ulaşmak için üç farklı insizyonel yaklaşım kullanılır. Bunlar lumbal (flank), posterior lumbotomi ve transperitoneal yaklaşımdır. Seçilecek insizyon taşın lokalizasyonuna ve cerrahın tercihinine bağlıdır.

**Pyelolitotomi:** Pyelolitotomi böbrek taşının renal pelvisten açık cerrahi ile vücut dışına alınmasıdır. Pelvis taşlarında renal pelvisin ekstrarenal yerleşimli olması ve taşın çıkışına uygun olması yapılacak cerrahiyi kolaylaştırır. Proksimal üreter ve renal pelvis serbestleştirilir. Renal pelvise posterior yüzden taşın çıkarılabileceği kadar bir insizyon yapılır. Taş veya taşlar Randall taş forceps'i yardımı ile dışarı alınır. Ardından insizyon emilebilir sütür materyali ile sütüre edilir.<sup>65</sup>

**Anatrofik Nefrolitotomi:** İfundibular stenozla birlikte staghorn taşlarda ve daha önceden geçirilmiş operasyon nedeniyle renal sinüs diseksiyonu zor olan hastalarda tercih edilir. Amacı tüm taş parçalarının temizlenmesi, anatomik bozuklukların onarımı, fonksiyonel böbrek dokusunun korunması, tekrarlayan enfeksiyonu ve taş oluşumunu engellemektir.<sup>70</sup>

Boyce tarafından kullanılmaya başlayan anatrofik terimi, intrarenal arterlerin segmental dağılımı ile ilgilidir.<sup>71</sup> Kesilen damarların beslediği doku alanında atrofi gelişmesine karşın avasküler planda yapılan kesiler anatrofiktir. Bu avasküler hat Brödel ve Hyrti tarafından tanımlanmıştır. Böbreğin anterior ve posterior segmentleri arasında posterolateral alanda yer alır. Böbrek mobilize edilerek renal arter serbestlenir. Posterior segmental arter klemple kapatıldıktan sonra intravenöz metilen mavisi verilerek Brödel hattı belirlenir. Daha sonra böbrek buzlu suda soğutulmuş renal arter klemplenir, avasküler alandan parankim insizyonu yapılır. Bu yöntemle tüm böbrek toplayıcı sistemine ulaşılarak taşlar temizlenir, gerekirse rekonstrüksiyon yapılır. İşlem sonrası toplayıcı sistem ve renal kapsül emilebilir bir sütürle devamlı olarak kapatılır. Hasta postoperatif kanama riskinden dolayı erken dönemde immobilize edilir.<sup>72</sup>

**Radial nefrotomi:** Renal arter ve dalları hilustan çevreye radyal tarzda olduğu için bu damarlara paralel insizyon parankim kaybını en aza indirir. Kaliks taşları için uygun bir yöntemdir.<sup>73</sup> Tek ya da multipl insizyon yapılabilir. Renal arter bulunarak klemplendikten sonra taşın bulunduğu bölgeye göre insizyon yapılır.

**Parsiyel nefrektomi:** Alt ya da üst kaliks taşlarında taş ile birlikte böbreğin bir polünün rezeke edilmesi işlemidir. Endikasyonu titizlikle koyulmalıdır çünkü korunabilecek parankim bölümü gereksiz rezeke edilmiş olur. Bu nedenle fonksiyon düzelmesi beklenmeyen parankim harabiyeti ile ciddi obstrükte olan kaliks taşlarında uygundur.

**Nefrektomi:** Sintigrafide fonksiyon göstermeyen, kronik obstrüktif taşlar için uygun bir yöntemdir. Özellikle uzun cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek, yaşlı, önemli komorbid problemleri olan, kompleks taş hastalıkları ve rekürren enfeksiyonu olan fakat karşı böbreği normal hastalarda tercih edilmelidir. Taş hastalığının rutin tedavisi olarak görülmemelidir, çünkü taş hastalığı sistemik bir hastalık olduğundan karşı böbrekte de 1/3 oranında görülebilir.

#### **2.6.5.b. Perkütan Nefrolitotomi**

ESWL'ye dirençli ve obstrükte büyük böbrek taşları için (>2,5 cm) seçilmesi gereken güncel tedavidir. Özellikle alt kaliks taşlarında başarılı bir yöntemdir. Ultrasonografi, floroskopi ya da ikisinin eşliğinde iğne ponksiyon ile posterior aksiller hattın posterior inferior kalikse girilir.

En uygun erişim yerini ve taşın böbrekteki konumunu belirlemek, böbreğe komşu organların (dalak, karaciğer, kalın barsak, plevra ve akciğerler gibi) planlanan perkütanöz güzergah içinde kalmamasını sağlamak için, prosedür öncesinde böbrek ve çevre yapıların sonografisinin alınması önerilir.<sup>74,75</sup> Ponksiyon işleminden sonra plastik dilatatörler (amplatz sistemi) ya da metal dilatatörler (Alken) ile perkütan yol genişletilir. Taşlar, doğrudan doğruya çıkarılabileceği gibi ultrasonik, elektrohidrolik, lazer ya da hidropnömotik litotripsi yöntemleriyle parçalandıktan sonra çıkarılabilir. Hastanede daha kısa kalış süresi, daha düşük tedavi maliyeti ve daha hızlı iş gücü kazanımı nedeniyle açık ameliyatlara belirgin üstündür. Özellikle ESWL ile kombine edilmiş tedavi protokollerinde yüksek başarı mevcuttur.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Hastalar ve Araştırma Prosedürü

Bu araştırma Haziran 2009 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda, poliklinik koşullarında ve böbrek taşı hastalığı nedeniyle başvuran hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınarak katılımı sağlanan gönüllü bireylerle gerçekleştirildi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran tüm üriner sistem taşı olan hastalara klinik indikasyonlarına göre rutin standart yaklaşım ve tedaviler uygulanarak taşsızlık sağlanmaya çalışıldı. Tedavisi yapılan hastalardan elde edilen taş materyalleri, X-ışını kırınım kristalografisi yöntemi ile incelenerek kalsiyum içerikli taşı olanlar belirlendi. Bu uygulama kliniğimizde rutin olarak yapılmaktadır. Taş analizlerinde kalsiyum içerikli taşı olan 96 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi normal olan 40 hasta ve 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi düşük olan 56 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sitrat düzeyi normal olan grupta yaş aralığı 9-72 yıl, erkek/kadın oranı 1.66'dır. Sitrat düzeyi düşük olan grupta yaş aralığı 3-70 yıl arasında, erkek/kadın oranı 1.63'tür. Bu hastaların tümüne rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak metabolik taş evaluasyonu amaçlı serum kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve ürik asit, tam idrar tetkiki (TİT), idrar kültürü ve 24 saatlik idrarda sitrat, okzalit, magnezyum, kalsiyum ve ürik asit ölçümleri yapıldı. Bununla birlikte, çalışma süresince çikolata, kuruyemişler, et, turunçgiller, süt, mandıra ürünleri gibi besin ürünlerini aşırı tüketmemeleri konusunda uyarıldı. İdrar örnekleri, ortam pH=2 civarında tutmayı sağlayacak şekilde 10N hidrojen klorür eklenmiş plastik kaplarda toplatıldı. İdrar örnekleri eğer 24 saat içinde çalışılmayacaksa -20 °C'de donduruldu. Toplanan 24 saatlik idrar örneklerinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında sitrat, okzalit, magnezyum, kalsiyum ve ürik asit düzeyleri "Ben Biochemical Enterprise™, Milano/İtaly (katalog no: CI8820)" ticari kitleri ile fotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Bunun yanında, Na-EDTA'lı hemogram tüpüne kan alınarak daha sonra Na-sitrat ko-transporter gen mutasyonu analizi yapılmak üzere -40°C sıcaklıkta saklandı. Na-EDTA'lı hemogram tüpüne alınan kanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarına gönderildi.

Biz bu çalışmada SLC 13A2 polimorfizmini araştırmayı planladık. Esansiyel hipertansiyon dışında bilinen veya araştırma sırasında belirlenen herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, kalsiyum dışı böbrek taşı olanlar, asit-baz dengesini etkileyebilecek herhangi bir tedavi uygulananlar, diüretik tedavisi, kalsiyum veya C vitamini desteği alanlar, En az 10 saat açlık ve dehidratasyon sonrası yapılan idrar tetkikinde pH >5.5 olan hastalar renal tübüler asidoz olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalardan hipositratüri olanları çalışma grubu, hipositratüri olmayanları kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

Hastaların vücut ağırlığı ve boyları belirlendi, detaylı anamnez alınarak aile öyküsünün olup olmadığı, daha önce böbrek taşı düşürüp düşürmediği, böbrek taşına yönelik herhangi bir tedavi (cerrahi-medikal) alıp almadığı, sistemik veya metabolik bir hastalığının olup olmadığı sorgulandı.

Bu araştırmaya dahil edilen gönüllülere (Na-sitrat co-transporter geni mutasyonu analizi dışında) rutin dışı herhangi bir tetkik veya işlem yapılmamıştır. Hastalara uygulanan tüm işlemler, araştırma yapılsa dahi rutinde yapılacak işlemlerdir. Sadece araştırmanın formatına uygun olan hastalar ilgili gruba dahil edilmiştir. Hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmanın DNA izolasyonu ve PCR alışması Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında yapıldı.

### **Genetik Analiz**

Na-EDTA'lı hemogram tüpüne alınan kanlardan DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit-Roche™) yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı ve kanlardan genomik DNA elde edildi.

Elde edilen genomik DNA'lar ile Real Time PCR'da (Light Cycler480 II™) ilgili polimorfizmi kapsayan primerler ve uygun proplar kullanılarak, analiz yapıldı. Light Cycler480 II Real-Time PCR cihazından elde edilen veriler ile hasta ve kontrol kişilerinin genotipleri belirlendi.

### **PCR şartları**

10.4 µl PCR grade water (H<sub>2</sub>O)

1.0 µl Reagent Mix (LightSNİP SLC13A2)

2.0 µl FastStart DNA master Hybprobe (Roche Diagnostics™)  
1.6 µl MgCl<sub>2</sub> (25mM) ve 5.0 µl DNA

Hazırlanan mix her bir test için 15 µl olarak mikroplate kuyucuklarına dağıtıldı. Mikroplate santrifüj edildikten sonra Light Cycler480 cihazına (Real Time PCR) yerleştirildi ve analiz başlatıldı.

T<sub>m</sub> değeri (melting temperature) baz alınarak oluşan piklerin değerlendirilmesi ile çalışmanın analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre her bir örnek wild type (yabanıl tip, AA), heterozigot tip (AG) ve homozigot (GG) tip olarak değerlendirildi.

### **3.2.İstatistiksel İncelemeler**

Elde edilen demografik veriler ve araştırma bulguları *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 15.0 paket programına yüklendi. İki grup numerik değişkenler açısından Student t-testi, genetik analiz sonuçları, cinsiyet, aile hikayesi ve idrar kültürü pozitifliği gibi nominal ve ordinal değişkenler açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda hesaplanan p değeri <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ve 24 saatlik idrar testine göre hipositratrik ve normositratrik olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların yaş, kilo ve boy ölçümleri sonuçları tablo 3’de özetlenmiştir. Yaş ortalaması normositratrik grupta 44.0 (9-72), hipositratrik grupta ise 43,3 (3-70) yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0.84$ ). Normositratrik grupta boy ortalaması 169 cm, hipositratrik grupta ise 167 cm olarak hesaplandı. İki grup arasında boy ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.43$ ). Normositratrik grupta ağırlık ortalaması 75.1 kg, hipositratrik grupta ise 74.7 kg idi. Gruplar arasında vücut ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.90$ ).

**Tablo 3. Yaş, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri (ort.  $\pm$  standart sapma)**

|                  | <b>Normositratrik</b><br>(N = 40) | <b>Hipositratrik</b><br>(N = 56) | <b>P*</b> |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| <b>Yaş (yıl)</b> | 44.0 $\pm$ 15.0                   | 43.3 $\pm$ 15.0                  | 0.839     |
| <b>Boy (cm)</b>  | 168.8 $\pm$ 7.7                   | 166.9 $\pm$ 13.2                 | 0.425     |
| <b>Kilo (kg)</b> | 75.1 $\pm$ 11.1                   | 74.7 $\pm$ 13.4                  | 0.903     |

(\*Student t-testi)

Tablo 4 normositratrik ve hipositratrik grupların cinsiyet dağılımı ve böbrek taş hastalığı aile öyküsü bilgilerini özetlemektedir. Normositratrik grubun 24’ü erkek, 16’sı kadın idi. Hipositratrik grup ise 33 erkek ve 23 kadından oluşmakta idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.916$ ). Aile hikayesi pozitifliği normositratrik grupta 22 hastada (%55), hipositratrik grupta ise 21 hastada (%37.5) mevcut idi. Aile hikayesi pozitiflik oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.089$ ).

**Tablo 4. Cinsiyet dağılımı ve aile öyküsü pozitifliği**

|               |       | Normositratüri |    | Hipositratüri |    | P*    |
|---------------|-------|----------------|----|---------------|----|-------|
|               |       | N=40           | %  | N=56          | %  |       |
| Cinsiyet      | Erkek | 24             | 60 | 33            | 59 | 0.916 |
|               | Kadın | 16             | 40 | 23            | 41 |       |
| Aile Hikayesi | Var   | 22             | 55 | 21            | 38 | 0.089 |
|               | Yok   | 18             | 45 | 35            | 63 |       |

(\*)Pearson ki-kare testi

Serum kreatinin değeri ortalaması normositratürik grupta 0.84 mg/dl, hipositratürik grupta ise 0.88 mg/dl olarak belirlenmiştir (tablo 5). Gruplar arasında kreatinin ölçümleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ( $p=0.417$ ). Kan kalsiyum ortalama değeri normositratürik grupta 10.1, hipositratürik grupta ise 9.5 mg/dl'dir. İki gruptaki kan kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.224$ ). Kan ürik asit düzeyi ortalaması normositratürik grupta 4.1 mg/dl, hipositratürik grupta ise 5.0 mg/dl'dir. İki grup arasında kan ürik asit ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.003$ ). İdrar pH ortalaması normositratürik grupta 5.2, hipositratürik grupta 5.1'dir. Gruplar arasında idrar pH ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.308$ ). İdrar dansitesi ortalaması normositratürik grupta 1017, hipositratürik grupta ise 1016 olarak hesaplandı. Gruplar arasında idrar dansitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.377$ ).

**Tablo 5. Kan biyokimyası ve idrar bulguları (ort.±standart sapma)**

|                   | Normositratüri<br>(N = 40) | Hipositratüri<br>(N = 56) | P*    |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| Kreatinin (mg/dl) | 0.84 ± 0.1                 | 0.88 ± 0.2                | 0.417 |
| Kalsiyum (mg/dl)  | 10.1 ± 3.8                 | 9.5 ± 0.5                 | 0.224 |
| Ürik Asit (mg/dl) | 4.1 ± 1.2                  | 5.0 ± 1.4                 | 0.003 |
| pH                | 5.2 ± 0.7                  | 5.1 ± 0.8                 | 0.308 |
| Dansite           | 1017 ± 6.0                 | 1016 ± 6.0                | 0.377 |

(\*) Student t-testi

Tablo 6’da 24 saatlik idrar analiz sonuçları (idrар volümü, okzalат, magnezyum, kalsiyum, ürik asit) sunulmuştur. Normositratürik grubun idrar volümü ortalaması 2276 ml, hipositratürik grupta ise 2075 ml idi. Ancak, gruplar arasındaki idrar volümü farkı istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $p=0.264$ ). Normositratürik grupta 24 saatlik idrarda okzalат ölçümü ortalaması  $39.2 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/24 \text{ saat}$ , hipositratürik grupta ise  $33.3 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/24 \text{ saat}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasında okzalат ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.130$ ). Magnezyum ölçümü normositratürik grupta ortalama  $4.7 \text{ mg/dl}$ , hipositratürik grupta ise  $5 \text{ mg/dl}$  idi. Gruplar arasında magnezyum ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.527$ ). Kalsiyum ölçümü normositratürik grupta ortalama  $9.6 \text{ mg/dl}$ , hipositratürik grupta ise  $9.9 \text{ mg/dl}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasında kalsiyum ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.810$ ). Ürik asit ölçümü normositratürik grupta ortalama  $23.4 \text{ mg/dl}$ , hipositratürik grupta ise  $23.8 \text{ mg/dl}$  idi. Gruplar arasında ürik asit ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.859$ ). Normositratürik grupta 24 saatlik idrar sitrat düzeyi ortalaması  $773 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/24 \text{ saat}$ , hipositratürik grupta ise  $152 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/24 \text{ saat}$  idi. İki grup arasında sitrat ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ).

**Tablo 6. 24-saat idrar analizleri (ort.  $\pm$  Standart sapma)**

|  | <b>Normositratüri</b><br>(N = 40) | <b>Hipositratüri</b><br>(N = 56) | <b>P*</b> |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| <b>Volüm (ml)</b>                              | 2276 $\pm$ 758                    | 2075 $\pm$ 925                   | 0.264     |
| <b>Sitrat (mg/1.73 m<sup>2</sup>/24 saat)</b>  | 773 $\pm$ 301                     | 152 $\pm$ 87                     | <0.001    |
| <b>Okzalат (mg/1.73 m<sup>2</sup>/24 saat)</b> | 39.2 $\pm$ 19.5                   | 33.3 $\pm$ 18.0                  | 0.130     |
| <b>Magnezyum (mg/dl)</b>                       | 4.7 $\pm$ 2.2                     | 5.0 $\pm$ 2.2                    | 0.527     |
| <b>Kalsiyum (mg/dl)</b>                        | 9.6 $\pm$ 5.2                     | 9.9 $\pm$ 6.0                    | 0.810     |
| <b>Ürik Asit (mg/dl)</b>                       | 23.4 $\pm$ 9.6                    | 23.8 $\pm$ 12.5                  | 0.859     |

(\*)Student t-test

Tablo 7’de gösterildiği gibi normositratürik ve hipositratürik olmak üzere 2 grubun idrar kültürü açısından karşılaştırılmasında normositratürik 40 hastada %5

idrar kültürü pozitifliği, hipositratürik 56 hastada %7.2 idrar kültürü pozitifliği tespit edilmiştir. İki grup arasında idrar kültürü pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.665$ ).

**Tablo 7. İdrar kültürü pozitifliği**

|                  |     | Normositratüri |    | Hipositratüri |      | P*    |
|------------------|-----|----------------|----|---------------|------|-------|
|                  |     | N=40           | %  | N=56          | %    |       |
| İdrar<br>Kültürü | (+) | 2              | 5  | 4             | 7.2  | 0.665 |
|                  | (-) | 38             | 95 | 52            | 92.8 |       |

*\*Pearson ki-kare testi*

Tablo 8’de, hasta gruplarında SLC 13A2 geninde homozigot mutasyon (GG) sıklığı görülmektedir. Normositratürik grupta %10.0 (4 hasta), hipositratürik grupta ise %7.1 (4 hasta) SLC 13A2 geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. İki grup arasında SLC 13A2 geninde homozigot mutasyon oranı açısından istatistiksel öneme sahip fark yoktu ( $p=0.618$ ).

**Tablo 8. SLC 13A2 geni homozigot (GG) mutasyonu**

|                       |     | Normositratürik |      | Hipositratürik |      | P*    |
|-----------------------|-----|-----------------|------|----------------|------|-------|
|                       |     | N=40            | %    | N=56           | %    |       |
| SLC 13A2<br>mutasyonu | (+) | 4               | 10.0 | 4              | 7.1  | 0.618 |
|                       | (-) | 36              | 90.0 | 52             | 92.9 |       |

*\*Pearson ki-kare testi*

## 5. TARTIŞMA

Böbrek taş hastalığı, üriner sistem enfeksiyonu ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en sık etkileyen hastalıktır ve taş kuşağında yer alan Türkiye için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Üriner sistem taş hastalığı, tekrarlama riski yüksek ve ciddi komplikasyonlara yol açma potansiyeli olan bir hastalıktır. Neden olduğu morbidite yanında yüksek tedavi maliyeti de söz konusudur. ABD’de 1996 yılında yapılmış bir çalışmada, bu hastalar için uygulanan tedavi giderleri 4,45 milyar dolar olarak hesaplanmıştır.<sup>8</sup> Mevcut taşların tekrarlayan girişimsel tedavilerin ciddi bir ekonomik yük oluşturması, dikkatleri aktif taş tedavisinden hastalığın tekrarlamasını önleyici profilaksi tedavisine yöneltmiştir.

1980’lerin ikinci yarısından itibaren böbrek taşlarının etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılması sonrasında bazı metabolik risk faktörlerinin taş hastalığı etiolojisinde önemli rolü olduğu saptanmıştır. Dahası, bu risk faktörlerinin düzeltilmesinin böbrek taş hastalığının metabolik ve cerrahi aktivitesini durdurduğu veya yavaşlattığının birçok araştırmacı tarafından tutarlı bir şekilde kanıtlanmıştır.<sup>3,4,5,6</sup> Girişimsel taş tedavisindeki önemli teknolojik gelişmelere paralel sağlanan bu bilgilerin böbrek taş hastalığına yaklaşımı ciddi olarak değiştirmiştir.

Taş oluşumunda çeşitli kompleks mekanizmalar, anatomik faktörler ve enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Üriner sistemde taş oluşumunu tetikleyen faktörlerle inhibitörler arasındaki hassas denge bozulduğu zaman taş oluşumu gerçekleşebilir. Taş yapısını %70-80 oranında oluşturan kalsiyum içerikli taşların etiolojisinde taş yapıcı maddelerin idrarda aşırı yüksekliği yanında kristalizasyonu önleyici inhibitör maddelerin idrardaki eksikliği de önemli bir yer tutar.

Sitrat böbrek tübüllerinde kalsiyum ile kompleks oluşturarak idrardaki kalsiyum miktarını azaltır. Kalsiyumun idrardaki çözünürlüğünü arttırır. Kalsiyum sitrat kompleksi kalsiyumun süpersaturasyonunu, kalsiyum fosfat ve kalsiyum okzalat nükleasyonunu önler. Sitrat üriner sistemde oluşan kristallerin yüzeyine bağlanarak, kristalin büyümesini ve kalsiyum okzalat kristalinin böbrek tübül epiteline yapışmasını engeller.<sup>76</sup>

Üriner sistem kalsiyum taş hastalığında idrarda yetersiz sitrat atılımı önemli bir risk faktörüdür. Farklı ülkelerden kalsiyum böbrek taşları olan pediyatrik ve erişkin



hasta popülasyonlarında gerçekleştirilen araştırmalarda hipositratüri sıklığı oldukça değişken olmak üzere, %29-63 oranları arasında bildirilmiştir.<sup>3,5</sup> Tüm kalsiyum nefrolitiazis hastalarında üriner sitrat düzeyi ölçülmeli ve eğer hipositratüri saptanırsa, replasman tedavisi ile düzeltilmesinin daha sonraki nükslerin önlenmesi açısından yararlı olacağı genel kabul görmüş bir yaklaşımdır.<sup>3,4</sup>

Esen ve arkadaşları 184 üriner sistem taşı olan hastalarda yaptıkları araştırmada hipositratüri oranını %44 olarak bulmuşlardır. Yaklaşık 13.5 aylık izlem süresince uygulanan replasman tedavisi hastaların %90'ında idrar sitrat düzeylerini normal seviyeye yükselmede başarılı olmuş, buna paralel olarak böbrek taşı rekürrens hızı da gerilemiştir.<sup>4</sup>

Tekin ve arkadaşları, idiyopatik böbrek kalsiyum taş hastalığı olan çocuklarda etiyolojik risk faktörlerini belirlemek amacıyla aynı yaş grubundan normal kontrollerle karşılaştırmalı olarak kan biyokimyası ve 24 saatlik idrar incelemelerinden oluşan metabolik evaluasyon yapmışlardır. Hastaların %64'ünde üriner sitrat atılımı yetersiz bulunurken okzalat atılımı %55'inde normalden yüksek bulunmuştur. Bir hastanın hipositratürik olma riski kontrol bireye göre 4.3 kat, hiperokzalurü riski ise 3 kat daha fazladır. üriner kalsiyum, ürik asit ve magnezyum atılımı hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı değildir. Lojistik regresyon çoklu değişken analizinde ise tek önemli metabolik risk faktörü hipositratüridir ( $p=0.008$ ).<sup>3</sup> Aynı araştırmacı grubu, bu verilerden hareketle hipositratürik kalsiyum taşı çocuk hastalara potasyum sitrat ile replasman tedavisi uygulamışlardır. Ortalama 22 ay sonunda günlük üriner sitrat  $197 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2$ 'den  $632 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2$ 'ye yükselmiş, böbrek taşı rekürrens yıllık hızı %32'den %17'ye gerilemiştir.<sup>5</sup> Bu iki çalışmanın sonuçları birlikte, hipositratürinin böbrek taş hastalığında önemli ve düzeltilebilir bir etiyolojik risk faktörü olduğunu göstermektedir.<sup>3,5</sup> Diğerleriyle birlikte bu araştırmaların sonuçları günümüzde sitrat replasman tedavisinin hipositratüri ile ilişkili kalsiyum taş hastalığında güncel medikal tedavi olarak kabul edilmesine temel oluşturmuştur.<sup>3,5,77,78</sup>

Hipositratürinin böbrek kalsiyum taşlarının oluşumundaki etiyolojik rolü konusunda çok az tereddüt vardır. Ancak, distal renal tübüler asidoz gibi bilinen ancak göreceli olarak az görülen nedenler bir yana, çok daha sık görülen karşılaşılan idiyopatik taş hastalığındaki hipositratürinin gerçek nedenleri iyi bilinmemektedir.

Düzenli portakal veya limon gibi turunçgiller yenmesi veya ilaç şeklinde oral replasman ile düzeltilebiliyor olması çevresel faktörlerin en azından kısmen rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, hipositraturinin genetik faktörlerle ilişkisi iyi bilinmemektedir.<sup>76</sup> Hipositraturinin genetik temelleri hakkında çok az literatür bilgisi mevcuttur.<sup>79</sup> İdrarla sitrat atılımında potansiyel role sahip olabilecek birçok gen tanımlanmıştır.

Renal tübüllerde sitrat atılımında rol oynayan bir enzim olan Na-Sitrat ko-transporter proteinini kodlayan SLC 13A2 genindeki defektin hipositraturiyeye neden olabileceği düşünülmektedir.

Hipositraturinin genetik alt yapısının araştırılması ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Tokyo Üniversitesi'nden Okamoto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan kalsiyum içerikli böbrek taşı olan hastalar ve böbrek taşı olmayan sağlıklı gruplarında Na-sitrat kotransporter gen polimorfizmini araştırmışlardır. Sağlıklı grup ve tekrarlayan kalsiyum içerikli böbrek taşı olan grup normositraturik ve hipositraturik olmak üzere iki şekilde incelenmiş, kontrol grubunda hipositraturi oranı %36, hasta grubunda ise %51'dir. Çalışmada hNaDC-1'in 12 eksonundaki SNP'de izölosin-valin değişimi olmuş ve bu SNP'deki B alleleri üriner sitrat atılımını azaltmıştır. BB genotipi, taş hastası hipositraturik grupta, normal hipositraturi grubuna göre daha fazladır. Bu sonuçlar, araştırmacılar tarafından Na-sitrat ko-transporter polimorfizminin hipositraturiyi arttırdığı sonucuna varmışlardır.<sup>79</sup>

Hipositraturinin taş hastalığı etiolojisindeki rolünü reddeden literatür verisi yok denecek kadar azdır. Diğer pek çok araştırmacının tersine, Hosking, idiyopatik kalsiyum böbrek taşı olan hastalarla, sağlıklı bireyleri hipositraturi açısından benzer bulmuştur.<sup>80</sup>

Bizim çalışmamızda 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi hastalara diyet kısıtlaması olmaksızın bakıldı. Bu nedenle, araştırmaya dahil edilme kriterlerinin katı olmasına rağmen hipositraturinin olası nedenleri bakımından çevresel faktörleri dışlamak mümkün değildir. Beslenme şekli ve içeriği örneğin idrarla sitrat atılımını etkileyebilir. Genetik bozukluğu ortaya koyabilmek için çevresel faktörleri iyi kontrol etmek gerekir. Bu amaçla, araştırma boyunca tüm bireylere standart diyet uygulanmalıdır.

Bu çalışmada Na-sitrat ko-transporter geninde genindeki mutasyonlardan sadece bir tanesi, SLC13A2 polimorfizmi bakıldı. Genetik çalışmalar pahalı, multidisipliner çalışmayı gerektirir ve zordur. Bu nedenle Na-sitrat ko-transporter geni ile ilgili bilinen tüm potansiyel mutasyon hedeflerinin aynı anda incelenmesi çok zordur. Kaldı ki, henüz bilinmeyen polimorfizm noktaları da olabilir. Çalışmamızda, Na-sitrat ko-transporter geni ile ilgili tek bir polimorfizm araştırılmış ve bu hasta popülasyonunda hipositratüri ile ilişkisi gösterilememiştir. Hipositratüri ile genetik bozukluklar arasındaki ilişkinin kesin olarak belirlenmesi için söz konusu gen yapısındaki diğer potansiyel polimorfizm bölgeleri de araştırılmalıdır.

Bu prospektif çalışma, kalsiyum böbrek taşı hastalığının önemli bir etiyolojik faktörü olan hipositratürinin genetik temelini belirleme çabalarının başlangıcını oluşturması açısından önemlidir. Ancak hastalarda kalsiyum içerikli böbrek taşı oluşumunun sitrat geni defektine bağlı olup olmadığının araştırılması oldukça önemli olmakla birlikte, söz konusu ilişkiyi irdeleyen son derece geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6-SONUÇLAR

“Kalsiyum İçerikli Böbrek Taşı Olan Hipositratürik Hastalarda Na-Sitrat Ko-Transport Gen Mutasyonu Araştırılması” isimli çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Kalsiyum içerikli üriner sistem taşları olan bireylerde, 24 saatlik idrarla sitrat atılım durumuna göre oluşturulan normositratüri ve hipositratüri grupları arasında üriner sitrat düzeyini belirlemede en önemli faktör olan Na-sitrat ko-transport geni (SLC 13A2) mutasyonu oranları istatistiksel öneme sahip bir fark gösterilememiştir.
- Hipositratürik ve normositratürik hasta grupları arasında diğer metabolik evaluasyon parametreleri (kan biyokimyası; 24 saatlik idrarda okzalat, kalsiyum, ürik asit, magnezyum ve kreatinin düzeyi; idrar pH ve idrar dansitesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, kalsiyum içerikli böbrek taşları olan hasta popülasyonunda idrarla yetersiz sitrat atılımında SLC 13A2 geni mutasyonunun etiyolojik rolünü desteklemektedir.
- Ancak, çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken, araştırma sırasında katı bir diyet uygulanmamış olması göz önünde bulundurulmalıdır. Bilindiği gibi, normal renal fonksiyonlara sahip bireylerde idrarla sitrat atılımında başta idrarı daha asit yapan gıdalar olmak üzere çevresel faktörlerin de rolü vardır. Dolayısıyla, bu hastalarda hipositratüri nedeni olarak çevresel etkenler ekarte edilemez.
- Bu prospektif çalışma, ülkemizde böbrek taş hastalığının önemli bir etiyolojik risk faktörü olan hipositratürinin genetik bozukluklarla ilişkili olup olmadığının araştırılması açısından oldukça önemlidir. Ancak, sınırlı bir hasta grubunda gerçekleştirilmiş olması ve kontrol grubu olarak normositratürik taş hastalarının kullanılmış olması, bu araştırmanın en önemli sınırlayıcı yönleridir. Söz konusu ilişkiyi daha iyi aydınlatmak için daha geniş hasta gruplarında, normal kontrollerle katı diyet uygulanarak yapılacak kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

## 7.ÖZET

### **Kalsiyum İçerikli Böbrek Taşları Olan Hipositratürik Hastalarda Na-Sitrat Ko-Transporter Geni Mutasyonu Araştırılması**

**Amaç:** Ürolitiazis, idrar yolu enfeksiyonları ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en sık etkileyen, ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunu olan bir hastalıktır. İdrarla yetersiz sitrat atılımı kalsiyum içerikli böbrek taşı hastalığı için önemli bir etiyolojik risk faktörü olmakla birlikte, genetik bozukluklarla ilişkisi iyi bilinmemektedir. Bu prospektif çalışmada, idiopatik kalsiyum böbrek taşları olan hastalarda, metabolik evaluasyonun bir parçası olarak Na-sitrat ko-transport geni mutasyonu araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Poliklinik koşullarında, 56 hipositratürik ve 40 normositratürik kalsiyum içerikli böbrek taşı bireye serum biyokimyası ve 24 saatlik idrarda sitrat, okzalat, kalsiyum, magnezyum ve ürik asit ölçümlerini içerecek şekilde metabolik evaluasyon yapıldı. Bunun yanında, tüm bireylere *real time polimerase chain reaction* yöntemi ile Na-sitrat ko-transport gen mutasyonu araştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grup yaş, boy, kilo, cinsiyet, pozitif aile öyküsü, serum biyokimya parametreleri, idrar pH, idrar dansitesi ve 24 saatlik idrarda okzalat, kalsiyum, magnezyum ve ürik asit düzeyleri bakımından benzer bulundu. Na-sitrat ko-transporter geni mutasyonu hipositratürik hasta grubunda %7.1, normositratüri grubunda ise %10 oranında belirlendi. İki grup arasındaki Na-sitrat ko-transporter geni mutasyonu oranı farkı istatistiksel olarak önemsizdir ( $p=0.618$ ).

**Sonuçlar:** Bizim sonuçlarımız, kalsiyum içerikli idiopatik böbrek taşı hastalarda, hipositratürinin etiyopatogenezinde Na-sitrat ko-transporter geni mutasyonunun rolünü desteklememektedir. Bu çalışmanın önemli kısıtlayıcı yanları normal kontrollerle karşılaştırma yapılmamış olması ve araştırma sırasında standart bir diyet uygulanmamasıdır. Bu nedenle, genetik bozuklukların yetersiz üriner sitrat atılımındaki rolünü daha iyi aydınlatmak amacıyla, çevresel etkileri ekarte ederek (standart diyet) daha geniş hasta gruplarında normal kontrollerle karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Hipositratri; Kalsiyum Ürolitiazis; Genetic Mutation; Metabolik Evaluasyon; Na-sitrat ko-transporter geni

## 8. ABSTRACT

### **Investigation of Na-Citrate Co-transporter Gene Polymorphism in Hypocitraturic Calcium Containing Kidney Stones**

**Objective:** Following urinary tract infections and prostatic disorders urolithiasis is the third most common disease affecting urinary tract, which is an important public health issue for our country. Although decreased urinary excretion of citrate is an established risk factor for calcium containing kidney stones, whether it is related to genetic abnormalities remains to be defined. In this prospective study Na-citrate co-transporter gene polymorphism was investigated as a part of metabolic evaluation in patients with idiopathic calcium urolithiasis.

**Material and Method:** On an outpatient basis study 56 hypocitraturic and 40 normocitraturic individuals with idiopathic calcium urolithiasis underwent a full metabolic evaluation including serum biochemistry and 24-hour urinary investigations of citrate, calcium, oxalate, magnesium, and uric acid. Also, an investigation of Na-citrate co-transporter gene polymorphism using a real time polymerase chain reaction was performed in all individuals.

**Results:** Both groups were similar in terms of age, height, weight, gender, family history, urinary pH and density, serum biochemistry, and 24-hour urinary excretion of calcium, oxalate, magnesium and uric acid. Na-citrate co-transporter gene mutation was identified in 7.1% of hypocitraturic group, while in %10 of normocitraturic patient group. The difference in the ratio of Na-citrate co-transporter gene mutation between the two groups was found to be statistically insignificant ( $p=0.618$ ).

**Conclusions:** Our results do not support the role of Na-citrate co-transport gene polymorphism in the etiopathogenesis of hypocitraturia in patients with idiopathic calcium urolithiasis. Limitations of the present study are the lack of both strict diet administration and non inclusion of a real control group. Thus, in order to clarify the role of genetic abnormalities in deficient urinary excretion of citrate further studies should be done with larger samples of patients and normal controls in a more standardised conditions to eliminate environmental effects.

**Key words:** Hypocitraturia, Calcium Urolithiasis, Genetic Mutation, Metabolic Evaluation, Na-citrate Co-transporter Gene



## 9.KAYNAKLAR

- 1) Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management Campbell's Urology. (eds) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ. Eighth edition. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company 2005;Vol:4, S:3229-3289.
- 2) Bakkaloglu M, Evliyaoglu Y, Gündogdu N, Yılmaz O, Ataman G, Remzi D: 1157 üriner sistem taşının kristalografik analizi. Hacettepe Tıp Dergisi. 1985; 18:69-82.
- 3) Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. J Urol. 2000; 164:162-165.
- 4) Esen T, Akıncı M, Tellaloğlu S, Koçak T. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis. Eur Urol. 1991; 19:244-248.
- 5) Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Bakkaloğlu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitraturia in children with calcium urolithiasis. J Urol. 2002; 168:2572-2574.
- 6) Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Bakkaloglu M. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol. 2001; 165(6 Pt 2):2328-2330.
- 7) Van Aswegen CH, Du Plessis DJ. Pathogenesis of kidney stones. Med Hypotheses. 1991; 36:368-370.
- 8) Fuu-Jen Tsai, Cheng-Chial Lin, Hsueh-Fu Lu, Huey-Yı Chen, Wen-Chi Chen. Urokinase gene 3'UTR T/C polymorphism is associated with urolithiasis. Urology. 2002; 59:458-461.
- 9) Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, Meyers AM. Lithogenic risk factors in normal black volunteers. Black and white recurrent Stone formers. BJU Int. 1999; 84:243-248.
- 10) Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins and Stone formation: Adult themes and child's play. Pediatric Nephrol. 1996; 10:656-666.
- 11) Bozkırlı İ, Üre İ. Taş hastalıkları hasta bilgilendirme formu. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. Ankara; 2006.

- 12) Hess B. Nutritional aspects of stone disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002; 31:1017-1030.
- 13) Ferrari P, Piozza R, Ginidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G. Lithiasis and risk factors. *Urol Int.* 2007; 79:8-15.
- 14) Al-Esia AA, Al-Hunayyan A, Gupta R. Pediatric urolithiasis in Kuwait. *Int Urol Nephrol.* 2002; 33:3-6.
- 15) Gündüz Z. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. *T Klin J Ped Sp Iss.* 2004; 2:151-156.
- 16) Tefekli A, Esen T. Kalsiyum oksalat taş hastalığı. *T Klin Üroloji.* 2004; 1:16-24.
- 17) Tessier J, Petrucci M, Trouve ML, Valiquette L, Guay G, Ouimet D et al. A family-based study of metabolic phenotypes in calcium urolithiasis. *Kidney Int.* 2001; 60:1141-1147.
- 18) Jaggi M, Nakagava Y, Zipperle L, Hess B. Tamm-Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. *Urol Res.* 2007; 35:55-62.
- 19) Menon M, Resnick MI. Üriner sistem taş hastalıkları, etiyojji, teşhis ve medikal tedavi. *Tunç L*, 8. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi; 2005.
- 20) Colella C, Kochis E, Gali B, Munver R. Urolithiasis/Nephrolithiasis: What's it all about? *Urol Nurs.* 2005; 25:427-475.
- 21) Akıncı M, Esen T, Tellaoglu S. Urinary stone disease in Turkey: An Updated Epidemiological Study. *Eur Urol.* 1991; 20:200-203.
- 22) Menon M, Parulkar BG, Drach GW. Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and Medical Managment. *Campbell's Urology*, (end) Walsh PC, Retik AB, Vaughan, jr ED, Wein AJ, Seventh Edition Vol III : Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders company 1998, 2661-2733.
- 23) Liao LL, Richardson KE. The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys.* 1972; 153:438-448.
- 24) Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974; 1:181-212.
- 25) Lonsdale K. Human stones. *Science.* 1968; 159:1199-1207.
- 26) Herstein FH, Kleeberg J, Shalitin Y et al: Chemical and x-ray differaction analysis of urinary stones in Israil. *Isr J Med Sci.* 1974; 10:1493-1549.

- 27) Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population: 1. geographical frequency of occurrence. *J Urol.* 1989; 142:1513-1515.
- 28) Prince CL, Scardino PL. A statistical analysis of ureteral calculi. *J Urol.* 1960;83:561.
- 29) Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F. Hot occupation and nephrolithiasis. *J Urol.* 1993; 150:1757-1760.
- 30) Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet* 1975; 1:1063-1065.
- 31) Bellizzi V, Nicola DL, Minutola R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci EV. Effect of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron.* 1999; 81(suppl 1):66-70.
- 32) Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A. Urine volume, stone risk factor and preventive measure. *Nephron.* 1999; 81(suppl 1):31-37.
- 33) Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T. Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol.* 1990;66:357-362.
- 34) Özkeçeli R, Satar N. Üriner sistem taş hastalığı. *Temel Üroloji. Birinci Baskı.* Anafarta K, Gögüs o, Bedük Y, Arıkan N (ed) . Günes Kitapevi, Ankara, 1998; 559-581.
- 35) Borghi L, Meschi T, Amato F et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5 year randomized prospective study. *J Urol.* 1996; 155:839-843.
- 36) Karagülle O, Smorag U, Candir F, Gundermann G, Jonas U, Becker AJ et al. Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx- urolithiasis. *World J Urol.* 2007; 25:315-323.
- 37) Wabner LC, Pak CYC. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol.* 1993; 149:1405-1408.
- 38) Ljunghall S, Fellstrom B, Johansson G. Prevention of renal stones by a high fluid intake. *Eur Urol.* 1988; 14:381-385.
- 39) Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom 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.* 1984; 56:263-269.

40) Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1988; 34:544-555.

41) 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.* 1988; 66:140-146.

42) Hess B, Mauron H, Ackermann D, Jaeger P. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol.* 1999; 36:136-143.

43) Brodaus A, Insogna KL, Lang R. Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; 311:73-80.

44) Goldfarb S. Diet and nephrolithiasis. *Annu Rev Med.* 1994; 45:235-243.

45) Curhan GC, Rimm EB, Willent WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among united states men. *J Urol.* 1994; 151:838-841.

46) Larsson L, Tiselius HG. Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13:242-250.

47) Colella C, Kochis E, Gali B, Munver R. Urolithiasis/Nephrolithiasis: What's it all about?. *Urol Nurs.* 2005; 25 (6):427-475.

48) Stoller ML, Bolton DM. Urinary Stone disease. *Smith's General Urology*, (eds) Tanagho, E.A., Mc Aninch, J.W., Fifteenth Edition, mc Graw- Hill Company 2000, 291-320.

49) Finlayson B, Smith A. Stability of first dissociable Proton of Uric Acid. *J Chem Eng Data.* 1974; 19:94-97.

50) Langman CB, Moore ES, Edelman CM. Pediatric urolithiasis in: *Pediatric Kidney Disease* (eds). Vol 2. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1992; 2005-2014.

51) Tew WP, Malis CD, Howard JE, Lehninger AL: Phosphocitrate inhibits mitochondrial and cytosolic accumulation of calcium in kidney cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78:5528-5532.

- 52) Malek RS, Boyce WH. Intranephronic calculosis: its significance and relationship to matrix in nephrolithiasis. *J Urol*. 1973; 109:551-555.
- 53) Stoller ML, Bolton DM: Urinary Stone Disease. *Smith's General Urology*, (eds) Tanagho EA, Mc Aninch JW, Fourteenth Edition, Connecticut, Appleton and Lange Company, 1995; 276-304.
- 54) Lemann J. Calcium and phosphate metabolism: an overview in health and in calcium stone formers. *Kidney stones: Medical and surgical management*, edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Preminger GM. Lippincott- Raven publishers, 1996, 11. Bölüm
- 55) Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *Int J Clin*. 1974; 54:387-400.
- 56) Menon M, Koul H. Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:703-707.
- 57) Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest*. 2003; 111:602-605.
- 58) Menon M and Mahle CJ. Oxalate metabolism and renal calculi. *J. Urol* 1982; 127:148-151.
- 59) Sherman CC, Mendel L B, Smith AH. The metabolism of orally administered citric acid. *J Biol Chem*. 1936; 113:265.
- 60) Pak CYC. Hypocitraturic calcium nephrolithiasis. In Resnick , MI, Pak CYC. (eds): *Urolithiasis*, sayfa 89, 1990.
- 61) Hypocitraturic calcium nephrolithiasis. In: Resnick MI, Pak CYC, eds. *Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1990:89-103.
- 62) Tiselius HG, Fornander AM, Nilsson MA. The effects of citrate and urine on calcium oxalate crystal aggregation. *Urol Res*. 1993; 21:363-366.
- 63) Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Geron GG, Fleming GA, Kutner MH. Hypocitratemia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med*. 1980; 303:657-661.
- 64) Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol*. 1985; 134:20-23.

- 65) Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji, Üçüncü Baskı, Güneş Kitabevi, 2007; 1040-1046.
- 66) Emeil A, Tanagho Jak W, McAnninch, Urinary stone disease. Smith's General Urology, Seventeenth Edition, 2009. 246-277.
- 67) Tekgül S, Riedmiller H, Beurton D, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Radmayr Chr, Rohrmann D. EAU Guidelines on Pediatric Urology (Updated 2008). Urinary Stone Disease, pp: 52-56.
- 68) Tellaloğlu S, Ander H. Stones in children. Turk J Pediatr. 1984; 26: 51-60.
- 69) Remzi D, Cakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. J Urol. 1980; 123:608.
- 70) Paik ML, Resnick MI. Is there a role for open stone surgery? Urol Clin North Am. 2000; 27:323-331.
- 71) Smith MJV, Boyce WH. Anatomic nephrolithotomy and plastic calyraphy. J Urol. 1968; 99:521-527.
- 72) Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, Hall JA, Mc-Culough DL. Postoperative anatomic nephrolithotomy bleeding. J Urol. 1986; 135:1153-1156.
- 73) Sleight MW, Gower RL, Wickham JEA. Intrarenal access. Urology. 1980; 15:475-477.
- 74) Kim SC, Kuo RL, Lingeman JE. Percutaneous nephrolithotomy: an update. Curr Opin Urol. 2003; 13:235-241.
- 75) Ramakumar S, Segura JW. Renal calculi. Percutaneous management. Urol Clin North Am. 2000; 27:617-622.
- 76) Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and Medical Management. Rev Urol. 2009; 11:134-144.
- 77) Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr Chr, Stein R. Urinary Stone Disease, Guidelines on Paediatric Urology. 2011; 53-63.
- 78) Türk C (chairman), Knoll (vice-chairman) T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Alkaline citrate, Guidelines on Urolithiasis. 2011; 86-87.
- 79) Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S, Takahashi S, Matsushita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. Int J Urol. 2007;14:344-349.

80) Hosking DH Wilson JW, Liedtke RR, Smith LH, Wilson DM. Urinary citrate excretion in normal persons and patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Lab Clin Med. 1985; 106: 682-689.

## 10.RESİMLEMELER LİSTESİ

Tablo 1: Taş tipleri

Tablo 2: Hipositatürük kalsiyum nefrolitiyazis nedenleri

Tablo 3: Yaş, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri (ort.  $\pm$  standart sapma)

Tablo 4: Cinsiyet dağılımı ve aile öyküsü pozitifliği

Tablo 5: Kan biyokimyası ve idrar bulguları (ort.  $\pm$  standart sapma)

Tablo 6: 24 saat idrar analizleri (ort.  $\pm$  standart sapma)

Tablo 7: İdrar kültürü pozitifliği

Tablo 8: SLC 13A2 geni homozigot (GG) mutasyonu



## 11.ÖZGEÇMİŞ

**İsim** Ahmet ÇALIŞKAN  
**Doğum Yeri** Keçiborlu/ISPARTA  
**Doğum Tarihi** 01.01.1978  
**Medeni Durum** Evli  
**Yabancı Dil** İngilizce

### Önceki Görevleri:

112 İl Sağlık Merkezi İyidere/RİZE  
112 İl Sağlık Merkezi Arsin/TRABZON  
112 Acil Sağlık Merkezi Yavuzeli/GAZİANTEP

### Eğitim:

İlk Öğrenim; Kılıç Kasabası İlkokulu Keçiborlu/ ISPARTA  
Orta Öğrenim; Keçiborlu İmam-Hatip Lisesi Keçiborlu/ ISPARTA  
Lise Öğrenim; Kadınhanı Sağlık Meslek Lisesi / KONYA  
Üniversite; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi/ TRABZON