

ÜST ÜRİNER SİSTEM KALSİYUM OKZALAT TAŞLARININ PROFİLAKSİSİNDE POTASYUM SİTRAT KULANIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF POTASSIUM CITRATE PROPHYLAXIS IN UPPER URINARY TRACT CALCIUM OXALATE LITHIASIS

KÜPELİ, S.*, SOYGÜR, T.*, AKBAY, A.**, CANOĞLU, A.*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada üst üriner sistem kalsiyum okzalat taşı olan ve farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilen hastalarda, yeni taş oluşumunu ve taş rekürrensini önlemede oral potasyum sitrat kullanımının etkinliği prospektif olarak araştırılmıştır.

Mayıs 1998 ile Ekim 1999 arasında üst üriner sistem kalsiyum okzalat taşı nedeniyle farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilen, tedavi sonrası taştan yoksun kalan ya da < 5mm taşı olan, ortalama yaşları 48.2 (21-64) olan 18 kadın ve 12 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların tümü günlük 60 mEq potasyum sitrat ile profilaktik tedavi almışlardır. Benzer özellikler gösteren 30 hasta ise kontrol grubu olarak takip edilmişlerdir. Potasyum sitrat ile profilaktik tedavi alan hastalar ile, medikal profilaksi almayan hastalar 1. yılın sonunda, taş rekürrensi açısından karşılaştırılmışlardır. Potasyum sitrat ile profilaktik tedavi alan ve taştan yoksun olan hastalarda taş rekürrensi %11.1 iken kontrol grubunda %33.3 olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$). Beş milimetreden küçük taşı olan hastaların %50'sinde potasyum sitrat tedavisi sonrası taş izlenmemiş kalan yarıda ise taş boyutunda artış olmamıştır. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada rezidü taştan yoksunluk saptanmamıştır. ($p<0.01$).

Kalsiyum okzalat taş hastalığında, taş lokalizasyonuna, uygulanan tedaviye ve idrar biyokimyasına bakılmaksızın potasyum sitrat profilaksisi etkin bir koruma sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ürolitiasis, profilaksi, potasyum sitrat

ABSTRACT

To prospectively evaluate the efficacy of the potassium citrate therapy on stone recurrence and new stone formation in patients with upper urinary tract calcium oxalate stones who underwent different types of treatment modalities.

Between May 1998 and October 1999, 12 men and 18 women who had upper urinary tract calcium oxalate stones and who were stone free or still had residual fragments less than 5mm after different type of treatment modalities, were included into the study. All patients were administered prophylactic oral potassium citrate 60 mEq. per day. Another group was served as control. After one year follow-up, patients who were on prophylactic regimen and those were controls compared regarding stone recurrence rates.

The stone recurrence rates were 11.1% and 33.3% in patients who were on prophylactic regimen and control group, respectively ($p<0.01$). Fifty per cent of patients who still had residual fragments less than 5mm, after initial treatment, showed stone clearance while in the control group none of the patients showed stone clearance ($p<0.01$).

Potassium citrate prophylaxis effectively prevented calcium oxalate lithiasis regardless of stone localization, previous treatment modalities and urine biochemistry.

Key Words: Urolithiasis, prophylaxis, potassium citrate

GİRİŞ

Minimal invaziv endoürolojik girişimler ve "Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy" ESWL üriner sistem taşlarının tedavisinde çığır açmış ve cerrahi morbiditeyi azaltarak yüksek başarı oranlarının elde edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte ürolitiasis prevalansı ve rekürrens oranları

halen istenilen seviyelere inmemiştir^{1,2}. Bu nedenle farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilen hastalar için önerilen alternatif medikal profilaksiler bulunmaktadır³. Potasyum sitrat özellikle idiopatik kalsiyum okzalat taş hastalığının profilaksisinde kullanılan önemli ilaçlardan bir tanesidir³.

Bu çalışmada üst üriner sistem kalsiyum okzalit taşı olan ve farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilen hastalarda, yeni taş oluşumunu ve taş rekürrensini önlemede oral potasyum sitrat kullanımının etkinliği prospektif olarak araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 1998 ile Ekim 1999 tarihleri arasında böbrek pelvis renalis ve kaliks taşları veya komplet ya da parsiyel koraliform taşlar nedeni ile ESWL, perkütan nefrolitotripsi, açık cerrahi ya da bunların herhangi bir kombinasyonu ile tedavi edilen, tedavi sonrası taştan yoksun kalan ya da <5mm taşı olan, taş analiz sonucu kalsiyum okzalit taşı olarak rapor edilen 18 kadın ve 12 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 48.2 olup 21 ile 64 arasında değişmekteydi. Hastaların hepsinin rutin idrar tetkikleri, idrar kültürleri, kreatinin klerensleri, serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri belirlenmiştir. Yirmi dört saatlik idrarda sitrat, kalsiyum ve ürik asit tayinleri yapılmıştır. Belirgin üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar, anatomik renal bozukluğu olan ya da hiperparatiroidizm, renal tübüler asidoz gibi metabolik bozukluğu tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Bu hastaların tümü günlük 60 mEq olacak şekilde üç eşit doza bölünmüş oral potasyum sitrat tabletleri ile profilaktik tedavi almışlardır.

Benzer şekilde taşları olan, yaş ve cinsleri uyumlu fonksiyonel ya da anatomik renal bozuklukları olmayan, benzer metabolik özellikler gösteren 30 hasta ise kontrol grubu olarak takip edilmişlerdir. Bu hastalara günlük idrar miktarlarını 1.5-2 litre arasında tutmalarının gerekliliği dışında başka herhangi bir profilaktik öneride bulunulmamış, ilaç verilmemiştir.

Hastaların radyolojik takipleri direkt grafi, üriner ultrason ve gerekli olgularda ürografi ile yapılmıştır. Hastalar ilk tedavileri sonrası 6. ve 12. ayda takibe çağırılmışlardır. Onikinci ay takiplerinde, daha önce taştan yoksun iken taşı olanlar ve takip sırasında daha önceye ait taşı olmamasına rağmen taş düşürme öyküsü olan hastalarda taş rekürrensi olduğu kabul edilmiştir. Potasyum sitrat ile profilaktik tedavi alan hastalar ile, medikal profilaksi almayan hastalar 1. Yı-

lın sonunda, taş rekürrensi açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirim: Gruplar arasında rekürrens oranları arasındaki farklılıklar Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Hasta grubundan 22, kontrol grubundan 20 hasta 12 aylık takip sürelerini verilen medikasyona uyarak ve belirtilen sürelerde kontrole gelerek tamamlamış ve değerlendirilmiştir. Potasyum sitrat alan gruptaki hastalarda ilacı kesmeyi gerektirecek bir yan etki olmamıştır. Bu hastaların ilk tedavi öncesi taşlarının lokalizasyonları ve bu taşlar için uygulanan tedaviler tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş ve seks dağılımları ve tedavi öncesi idrar sitrat, kalsiyum ve ürik asit düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Taş lokalizasyonu	Tedavi / Sitrat tedavisi alan (n)	Tedavi / Kontrol grubu (n)
Pelvis <2cm	ESWL / (3)	ESWL / (2)
Pelvis >2cm	ESWL (3) Pylolitotomi (5)	ESWL (1) Pylolitotomi (4)
Alt kaliks <2cm	ESWL (2)	ESWL (2)
Alt kaliks >2cm	PNL (1)	PNL (2)
Orta kaliks <2cm	ESWL (3)	ESWL (4)
Üst kaliks <2cm	ESWL (3)	ESWL (2)
Parsiyel Koraliform	PNL (1)	Pyelonefrolitotomi (2)
Koraliform	PNL (1)	PNL (1)

Tablo 1. Taş lokalizasyonları ve uygulanan tedavi modalitelerinin gruplara göre dağılımı

İlk tedavi sonrası 22 hastanın 18 tanesi taştan yoksun hale gelmiş, 4 hastada ise <5mm taş kalmıştır. Kontrol grubun oluşturan 20 hastanın ise 15'i taştan yoksun hale gelmiş, 5'inde ise <5mm rezidü taş kalmıştır. On iki ay sonunda po-

tasyum sitrat ile profilaktik tedavi alan ve taştan yoksun olan 18 hastanın 2'sinde (2/18; %11.1) taş rekürrensi saptanmıştır. Kontrol grubundaki 15 hastanın ise 5'inde (5/15, %33.3) rekürrens tespit edilmiştir. Bu değer potasyum sitrat ile takip edilen grupla karşılaştırılınca anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Beş milimetreden küçük taşı olan 4 hastanın 2'sinde (2/4:%50) potasyum sitrat tedavisi sonrası taş izlenmemiş diğer ikisinde ise taş boyutunda artış olmuştur. Kontrol grubunda beş milimetreden küçük taşı olan 5 hastanın hiçbirisinde taştan yoksunluk saptanmamış, 2 hastada taş boyutu aynı kalmış, diğer 3'ünde ise artmıştır. Kalan rezidü taşlarının temizlenmesi açısından da potasyum sitrat alan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.01$).

	Sitrat tedavisi alan (n:22)	Kontrol (n:20)
Erkek	9	11
Kadın	13	9
Ortalama yaş	42.1	38.2
Normositratüri (>320 mg/g.)	17	14
Hypositratüri (<320 mg/g.)	5	6
Normokalsiüri	15	11
Hyperkalsiüri (>300 mg/g.)	7	9
Normoürükozüri	20	19
Hyperürükozüri (>600 mg/g.)	2	1

Tablo 2. On iki aylık takibi tamamlayan, sitrat tedavisi alan ve kontrol grubunu oluşturan hastaların demografik ve metabolik özellikleri.

TARTIŞMA

Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, ESWL'nin yaygın kullanılır hale gelmesi ve minimal invaziv endürolojik girişimlerin güncellik kazanması ile taş hastalığının tedavisinde çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bilinen odur ki üriner sistem taş hastalığı yaşam boyu tekrarlama oranı %80' lere varan bir hastalıktır⁴. Rekürrensleri ve yeni taş oluşumunu önleyebilmek amacı ile bir çok medikal tedaviler kullanılmaktadır. Potasyum sitrat özellikle idioptik kalsiyum okzalit taş hastalığının rekürrenslerini önlemede oldukça faydalı bir ilaçtır³. Sitrat idrar kalsiyumu

ile birleşerek kalsiyum saturasyonunu azaltır⁵ ve böylelikle kalsiyum okzalit agregasyonunu inhibe eder⁶. İzole hipositratüri olan hastalarda Barcelo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁷ günlük 60 mEq potasyum sitrat tedavisi ile yeni taş oluşum yüzdesinin anlamlı olarak azaldığı ve fakat placebo alan grupta değişmediği bildirilmiştir. Ettinger ve arkadaşları⁸ potasyum-magnezyum sitratı placebo ile karşılaştırmışlar ve 3 yıllık takip sonunda potasyum-magnezyum sitrat alan hastaların %88.1'inin taştan yoksun olduğunu buna karşın placebo grubunda bu oranın %36.4'lerde kaldığını bildirmişlerdir. 1999 yılında Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁹ 493 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Potasyum sitrat ile düzenli medikal profilaksinin taş rekürrensini %7.8'lere indirdiği, buna karşın profilaksi almayan grupta rekürrens oranlarının %30 ile %46.2 arasında değiştiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada yeni taş oluşum oranının profilaktik tedavi alanlarda %9.7, almayanlarda ise %47.4 ile %52.2 arasında değiştiği bildirilmiştir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, düzenli medikal profilaksinin, daha önce geçirilen tedaviler, taş yapısı ve metabolik anormalliklere bakılmaksızın taş rekürrensini anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur.

Bizde bu sonuçlardan yola çıkarak, kalsiyum okzalit taş hastalarında potasyum sitrat profilaksisinin etkinliğini prospektif ve kontrollü bir çalışma ile belirlemeye çalıştık. Potasyum sitrat ile profilaktik tedavi alan hastalar ile kontrol grubunu oluşturan hastalar demografik özellikleri, taş yapıları, taş lokalizasyonları ve uygulanan tedaviler ve idrar biyokimyaları açısından birbirine benzer hasta gruplarından seçildiler. Bu hastalardan 12 aylık izlem süresini dolduranlar, başka hiçbir parametreye bakılmaksızın, taş rekürrensleri açısından karşılaştırıldılar. Potasyum sitrat tedavisi alan hastalarda rekürrens oranı %11.1, almayan grupta ise %33.3 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Daha ilginç olarak ilk tedavi sonrası <5mm taşı olan hasta grubunda potasyum sitrat tedavisi sonrası taşsız kalma oranı % 50 iken tedavi almayan hiçbir hastada taşlar temizlenmemiştir. Bu durum özellikle daha önceleri anlamsız rezidü olarak kabul edilen <5 mm taşların, 1996 yılında Streem ve arkadaşlarının⁹ yaptığı çalışma ile taş rekürrensine neden olabileceklerinin ortaya konması ile önem kazanmaktadır.

Özellikle ESWL sonrası kalan rezidü fragmanlar potasyum sitrat tedavisi ile elimine olabilmektedir¹⁰. Bizim çalışmamızda da Fine ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak potasyum sitrat alan grupta ilk tedavi sonrası kalan rezidü taşların yarısı ortadan kaybolmuş ve kalanlarında boyutlarında artış saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki; kalsiyum okzalat taş hastalığında, taş lokalizasyonuna, uygulanan tedaviye ve idrar biyokimyasına bakılmaksızın potasyum sitrat tedavisi etkin bir koruma sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **Ahlstrand C, Tiselius HG:** Recurrences during 10 year follow-up after first renal episode. *Urol Res* 18: 397-401, 1990.
- 2- **Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Huang JK:** The efficacy of potassium citrate based medical prophylaxis for preventing upper urinary tract calculi: A mid term follow-up study. *J Urol*, 161: 1453-1457, 1999.
- Pak CYC:** Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 81(suppl 1): 60-65, 1999.
- Ruml LA, Pearle MS, Pak CYC:** Medical therapy: Calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 24(1) 117-133, 1997.
- 5- **Smith LH, Meyer JL, McCall JT:** Chemical nature of crystal inhibitors isolated from human urine. In Cifuentes L, Repado A, Hodgkinson A eds, *Urinary calculi, recent advances in aetiology, stone structure and treatment*, Basel: Karger, 318-327, 1973.
- 6- **Kok DJ, Papadoulos SE, Bijvoet OLM:** Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone formers. *Lancet*, 1: 1065-1058, 1986.
- 7- **Barcelo P, Whul O, Servitge E, Rousoud A, Pak CYC:** Randomized double blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 150: 1761-1764, 1993.
- 8- **Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adamas-Huet B and Vangessel A:** Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 158: 2069-2073, 1997.
- 9- **Streem SB, Yost A, Mascha E:** Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*. 155: 1185-1190, 1996.
- 10- **Fine JK, Pak, CYC, Preminger GM:** Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol*, 153: 27-33, 1995.