

## AMİRİK POTASYUM SİTRAT TEDAVİSİNİN TAŞ PROGNOZU ÜZERİNE ETKİLERİ: TEDAVİ İÇİN HANGİ HASTALAR DAHA UYGUNDUR?

### THE INFLUENCES OF EMPIRICAL POTASSIUM CITRATE THERAPY ON STONE PROGNOSIS: WHICH PATIENTS ARE MORE SUITABLE FOR TREATMENT?

ÜNAL D., YENİ E., VERİT A., GÜLÜM M.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

#### ÖZET

Bu çalışmada ampirik potasyum sitrat tedavisinin taş nüksü üzerine olan etkisi ve bu etkiyi değiştirebilecek hasta ve taş özellikleri araştırılmış, böylece bu tedaviden yararlanma olasılığı en yüksek ürolityazisli alt grup saptanmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya kliniğimize başvuran primer ya da reküren kalsiyum taşlı 105 erişkin hasta alındı. Hastaların 46'sına 40-60 mEq/gün potasyum sitrat verilirken, 59'una uygun diyet ve hidrasyon önerildi. Yeni taş oluşumu ya da eski taşın büyümesi nüks olarak kabul edildi. Erkek ve kadın;  $\leq 37$  ve  $\geq 38$  yaş;  $\leq 12$  ve  $\geq 13$  mm taş yükü; böbrek ve üreterde taş parametrelerine göre kategorize edilen bireylerde tedavi sonrası nüks, ki-kare ve Fisher kesin ki-kare, ayrıca Kaplan-Meier ve Log rank testleri kullanılarak analiz edildi.

Hastaların yaş ortalaması 37.8 (18-85) idi. Potasyum sitrat alan 46 hastadan 9 (%20), almayan 59 hastadan 15 (%25)'inde nüks gözlemlendi ( $p=0.635$ ). Potasyum sitrat erkek, genç, taş yükü az olan ve taş üreterde olan bireylerde nüksü daha fazla azaltsa da oranlar arası farklar önemsizdi. Nüks gözlenmeyen hastalar ortalama 18 ay takip edildiler. Takip sonunda potasyum sitrat ile sağlanan taşsızlık oranı ve nüks olmadan geçen süreler erkeklerde ve genç hastalarda; küçük taşlı ve üreter taşlı olgularda yüksek bulundu. Ancak bu değerler arasında istatistiksel bir fark yoktu.

Çalışmamıza göre ampirik potasyum sitrat tedavisi taş hastalarında istatistiksel olarak taş nüksünü azaltmamakta ve bu etkiyi artıran herhangi bir hasta özelliği bulunmamaktaydı. Bununla birlikte ampirik potasyum sitrat tedavisinin taş rekürsini düşürdüğü ve küçük üreter taşlı genç erkek olgularda daha etkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Potasyum Sitrat, Ürolityazis, metaflaksi

#### ABSTRACT

In this study the effect of empirical potassium citrate on stone recurrence and patient and stone characteristics which can alter this effect have been investigated, and it has been tried to determine the subgroup which can most benefit from this therapy.

Of the patients admitted to our Department, 105 adults with first-time or recurrent calcium stone were included to the study. Forty-six cases were treated with potassium citrate at a dose of 40-60 mEq/day, while 59 with suitable diet and hydration. New stone formation or growing of the existing stone was considered as stone recurrence. Recurrence rates were analyzed in patients categorized as male and female;  $\leq 37$  and  $\geq 38$  years old;  $\leq 12$  and  $\geq 13$  mm stone burden; kidney and ureteral stone by using chi-square, Fisher's exact, Kaplan-Meier and Log rank tests.

The mean age of the patients was 37.8 (18-85). The stone recurrence was observed in 9 of 46 (20%) cases treated with potassium citrate and 15 of 59 (25%) with no drug ( $p=0.635$ ). Although potassium citrate more decreased the recurrence rates in young males with small ureteral stone, the differences were insignificant. The patients without recurrence were followed for 18 months. Stone-free rate and recurrence free period at the end of the follow-up were higher in males and young; in patients with small and ureteral stone. However these differences were insignificant.

According to the study empirical potassium citrate therapy could not statistically decrease the recurrence rate in patients with urolithiasis, and there was not any patient characteristic increasing this effect. However, it was found that this drug more improved the recurrence rates, and was more effective in young males with small ureteral stone.

Key Words: Potassium citrate, Urolithiasis, metaphylaxis

## GİRİŞ

Potasyum sitrat hipositratri, hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hiperürükozüri ile seyreden üriner taşlı olgularda kullanılabilen ortak bir metakalsi yöntemiştir<sup>1,2,3</sup>. Bu geniş endikasyon aralığı nedeniyle potasyum sitrat tabanlı tedaviler, bazı araştırmacılar tarafından özellikle detaylı ürometabolik analizler dikkate alınmaksızın kullanılmıştır<sup>1,4,5</sup>. Diğer yandan detaylı ürometabolik değerlendirme zaten ilk kez taş tanısı alan bir hastada nöks riskini gösterme açısından çok yararlı görülmemiştir<sup>6</sup>. Bu nedenlerle potasyum sitratın ampirik kullanımı, taş etyolojisinin tam olarak araştırılmasında güçlükler bulunan bölgemiz dışında bile gündelik taş tedavisinde yaygın uygulama sahası bulmaktadır.

Potasyum sitrat, çoğu zaman yapıldığı gibi ampirik olarak kullanıldığında homojen bir etki oluşturmaktadır mıdır yoksa potasyum sitrat etkinliğini değiştiren bazı faktörler var mıdır? Başka bir deyişle hastaları temel bireysel ve taş özelliklerine göre seçerek, onların potasyum sitrattan yararlanma şansları artırılabilir mi? Yani potasyum sitratın ampirik kullanımının etkinliğini artıracak bazı önlemler alınabilir mi? Doğrusu bu konuda, formatı bu soruların yanıtını tam olarak verebilecek nitelikte yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Taş etyolojisinde rol oynayan metabolik süreçlerin cinsiyet ve yaşa göre değiştiği, bu özelliklere göre taş prevalansının değişmesinden anlaşılmaktadır<sup>7,8,9</sup>. Ayrıca aynı süreçlerin taşın oluşum, konum ve büyüklüğünü etkileyebileceği de ileri sürülmektedir<sup>7,10</sup>. Bu nedenle taş etyolojisinde rol oynayan asit idrar ve inhibitör yetersizliği gibi faktörlere etki eden potasyum sitratın, etki gücünün hasta özelliklerine göre değişeceğini ileri sürmek, buna göre düzenlenecek tedavi ile daha başarılı sonuçların elde edilebileceğini iddia etmek mantıklı gözükmemektedir.

Böyle bir anlayıştan yola çıkılarak cinsiyet, yaş, taşın büyüklük ve yeri gibi basit ve temel hasta verilerinin potasyum sitratın ampirik kullanımının daha çok etkili olduğu hasta profilinin ortaya çıkarılmasında, özellikle detaylı ürometabolik analizlerin yapılamadığı ve potasyum sitrat teminindeki güçlük nedeniyle hasta seçiminin önem kazandığı yerlerde yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Böylece bu çalışmamızda başlıca iki amaca ulaşılmaya çalışılmıştır: (a) Ampirik potasyum sitrat kullanımının üriner sistem taş hastalığı nöksü üzerine olan etkisini araştırmak, (b) Ampirik kullanımda potasyum sitrattan yararlanma olasılığı en yüksek üriner taşlı hasta grubunu bulmak.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize başvuran 18 yaşından büyük, primer ya da reküren kalsiyum taşlı hastalar alındı. Hastaların rutin idrar analizleri, idrar kültürleri, temel biyokimyasal tetkikleri, gerekirse kreatinin klerensleri, direk üriner sistem grafileri, abdominal ultrasonografileri ve gerektiğinde ürografileri yapıldı. Bu tetkik sonuçlarına göre üriner enfeksiyonu, hiperkalemi, düşük kreatinin klerensi (<0.7 mL/kg/min), obstrüksiyonu, aktif peptik ülseri olan hastalar çalışmada dışında bırakıldı.

Bu kriterlere uygun olan 105 olgu konservatif, endoskopik ve açık cerrahi yöntemlerle veya ESWL ile tedavi edildikten sonra bilgilendirilerek ve rızaları alınarak sırayla 40-60 mEq/gün olarak bölünmüş dozlarda potasyum sitratın uygulandığı (Grup I, 46 hasta) veya sadece uygun diyet ve hidrasyonun önerildiği takip (Grup II, 59 hasta) gruplarından birine randomize edildiler.

Konservatif ya da cerrahi tedavilerden sonra tam taşsızlık elde edilen hastalarda yeni taş oluşumu ya da bu tedavilerden sonra tam taşsızlık elde edilemeyen olgularda rezidü ya da eski taşın büyümesi rekürens olarak kabul edildi.

Grup I ve II'de analiz edilen alt gruplar, cinsiyet için erkek ve kadın; yaş için ≤37 ve ≥38 yaş; taş yükü için ≤12 ve ≥13 mm taş; taş yeri için böbrek ve üreterde taş parametreleri olarak saptandı.

Grupların yaş ve taş yükü ortalamaları t-testi, ayrıca potasyum sitrat alan ve almayan gruplarda, alt gruplara göre elde edilen taş nöks oranları ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri ve taş nöksü olmadan geçirilen süreler Kaplan-Meier ve Log rank testleri kullanılarak analiz edildiler.

## BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması Grup I'de 35.6 (18-70), Grup II'de 39.5 (18-85) ve toplamda 37.8 (18-85) olarak bulundu. Grupların yaş orta-

lamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı ( $p=0.167$ ).

Toplam taş yükü tüm grupta 14.6 (3-50) olarak saptandı. Ayrıca Grup I'deki ortalama taş yükü 13.8 (3-49) mm iken Grup II'de 15.2 (5-50) mm olarak bulundu. Değerler arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.458$ ).

Potasyum sitrat alan 46 hastadan 9'unda (% 20), potasyum sitrat almayan 59 hastadan 15 (% 25)'inde taş nüksü gözlemlendi ( $p=0.635$ ). Potasyum sitrat erkek, genç, taş yükü az olan ve taşı üreterde olan bireylerde rekürrensi daha fazla azaltırsa da oranlar arası farklar önemsizdi (Hepsinde  $p>0.1$ ) (Tablo 1).

Nüks gözlenen hastalar nüks anına kadar en az 4 en çok 24 ay olmak üzere ortalama 12 ay, nüks gözlenmeyen hastalar en az 12 en fazla 26 ay olmak üzere ortalama 18 ay takip edildiler.

Takip sonunda potasyum sitrat ile sağlanan kümülatif taşsızlık oranı ve nüks olmadan geçen süreler erkeklerde kadınlardan; genç hastalarda yaşlılardan; küçük taşlı olgularda büyük taşlılardan; üreter taşı olanlarda böbrekte taşı olanlardan yüksek bulundu. Ancak alt gruplar arası saptanan bu farklar istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Potasyum sitrat üriner sistem taş hastalığında temel olarak; idrar alkalizasyonunu sağlamak, bir inhibitör olan idrar sitrat düzeyini artırmak veya tiazid gibi etkenlerle düşen idrar sitrat seviyesini yükseltmek gibi amaçlarla kullanılmaktadır<sup>3,11,12</sup>. Buna göre yaygın kullanımda sistin, ürik asit, kalsiyum taşları ve renal tübüler asidoz gibi bir çok patolojide kullanılabildiği için potasyum sitrat, ortak bir metaflaksi yöntemi olarak

|          |              |         | n  | Nüks (%) | NGS (95%CI) | p*    |
|----------|--------------|---------|----|----------|-------------|-------|
| Cinsiyet | Erkek        |         | 58 | 11 (19)  |             | 0.381 |
|          |              | Grup I  | 28 | 4 (14)   | 22 (21-24)  |       |
|          |              | Grup II | 30 | 7 (23)   | 20 (18-22)  |       |
|          | Kadın        |         | 47 | 13 (28)  |             |       |
|          |              | Grup I  | 18 | 5 (28)   | 20 (17-23)  |       |
|          |              | Grup II | 29 | 8 (28)   | 19 (16-22)  |       |
| Yaş      | ≤ 37         |         | 55 | 10 (18)  |             | 0.345 |
|          |              | Grup I  | 25 | 3 (12)   | 22 (20-24)  |       |
|          |              | Grup II | 30 | 7 (23)   | 20 (18-23)  |       |
|          | ≥ 38         |         | 50 | 14 (28)  |             |       |
|          |              | Grup I  | 21 | 6 (29)   | 21 (18-23)  |       |
|          |              | Grup II | 29 | 8 (28)   | 20 (17-22)  |       |
| Taş yükü | ≤ 12 mm      |         | 56 | 13 (23)  |             | 0.358 |
|          |              | Grup I  | 26 | 4 (15)   | 22 (20-24)  |       |
|          |              | Grup II | 30 | 9 (30)   | 19 (17-22)  |       |
|          | ≥ 13 mm      |         | 49 | 11 (22)  |             |       |
|          |              | Grup I  | 20 | 5 (25)   | 20 (18-22)  |       |
|          |              | Grup II | 29 | 6 (21)   | 21 (18-23)  |       |
| Taş yeri | Böbrek       |         | 53 | 16 (30)  |             | 0.255 |
|          |              | Grup I  | 26 | 7 (27)   | 21 (19-23)  |       |
|          |              | Grup II | 27 | 9 (33)   | 19 (16-22)  |       |
|          | Üreter / AÜS |         | 52 | 8 (15)   |             |       |
|          |              | Grup I  | 20 | 2 (10)   | 23 (21-24)  |       |
|          |              | Grup II | 32 | 6 (19)   | 21 (19-23)  |       |
| Toplam   |              | Grup I  | 46 | 9 (20)   | 22 (20-23)  | 0.345 |
|          |              | Grup II | 59 | 15 (25)  | 20 (18-22)  |       |

**Tablo 1.** Cinsiyet, yaş, taş yükü ve taş yeri parametrelerine göre potasyum sitrat alan (Grup I) ve almayan (Grup II) hastalarda elde edilen nüksüz geçen sürelerin karşılaştırılması.

\* Log rank testine göre/NGS: Nüksüz Geçen Süre/95%CI: 95% Confidence Interval (%95 Güven Aralığı)/AUS: Alt Üriner Sistem

kabul edilebilmektedir. Ek olarak ilk kez tanı alan taşlı olgularda ayrıntılı metabolik değerlendirmenin de çok yararlı olmadığı belirtildiğine göre potasyum sitratın ampirik olarak kullanımı mantıklı gözükmektedir<sup>6</sup>.

Böylece böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve üriner sistem enfeksiyonu gibi kontrendikasyonları dışında yaygın ve emniyetli bir şekilde kullanılarak potasyum sitratın bir çok üriner taşın rekürensini azalttığı iddia edilmektedir<sup>3,5,13</sup>.

Genel olarak sitrat tedavisinin taş nüksünü etkili bir şekilde azalttığı ifade edilse de bu universal bir bulgu kabul edilmemelidir<sup>13</sup>. Çünkü Abdulhadi ve arkadaşları oral sitrat tedavisinin hidrasyon tedavisinden daha etkili olmadığını rapor etmişlerdir<sup>14</sup>. Bu çalışmada yeni taş oluşumunun sadece hidrasyon önerisiyle bile önemli oranda düştüğü halde sitratla düşmediği gösterilmiştir<sup>14</sup>. Aynı şekilde Hofbauer ve arkadaşları alkali sitrat tedavisi ile konservatif öneriler arasında taş nüksünü önleme açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptamamışlar ve sitratın objektif bir yararını gösteremediklerini ifade etmişlerdir<sup>15</sup>. Schwill ve arkadaşları ise potasyum sitratın hipositratürik kalsiyum taşlı hastalarda metabolik defekti tatmin edici bir şekilde kontrol edemediğini ve uzun dönemde idrar pH'sını yükseltme açısından ideal bir taş önleme ilacı olmadığını iddia etmişlerdir<sup>12</sup>.

Bu araştırmalarca gösterilen istatistiksel olarak yetersiz sitrat etkinliği çalışmamızda elde edilen verilerle uyum göstermektedir. Çalışmamız sayıları az olan bu tür araştırmaları desteklemiş olmaktadır. Ayrıca hasta özelliklerinin potasyum sitrat tedavisi ile elde edilen taş prognozu üzerine olan etkisi buradaki formatla ilk defa olarak gösterilmektedir. Bu nedenle çalışmamız, yetersiz potasyum sitrat etkinliğini vurgulasa da, taş metaflaksisi konusuna önemli bir katkı sağlamış olmaktadır.

Bu çalışmadaki düşük potasyum sitrat etkinliğinin primer olarak ilacın yetersizliğine bağlı olabileceği gibi diğer çalışmalarda da saptanan hasta uyumunun istenen düzeyde olmaması, ilaç maliyeti, ilaç teminindeki güçlükler ve gastrointestinal yan etkiler gibi faktörlere de bağlı olabileceği düşünülmüştür<sup>5,12</sup>. Nitekim Lee ve arkadaşları taş nüksünün aralıklı değil ancak düzenli bir profilaksi ile önlenebileceğini ortaya koymuş-

lardır<sup>5</sup>. Ayrıca taş etyolojisinde rol oynayan bazı intestinal patolojilerin aynı zamanda potasyum sitrat emilimini de bozmuş olabileceği tezi ancak aynı seride yapılacak detaylı bir etyolojik faktör analizi ile doğrulanabilecektir.

Bütün bunlarla birlikte çalışmamızda potasyum sitratın ampirik olarak, ürometabolik değerlendirmesi tam olarak yapılamamış bir hasta grubunda kullanıldığı unutulmamalı ve buna rağmen değişik türden taşı olan olgularda istatistiksel olarak önemsiz olsa da rekürensi azalttığı vurgulanmalıdır. Buna göre tespit edilen remisyon oranı potasyum sitrat kullanmayanlara göre kullanlanlarda yüksek bulunmuştur (sırasıyla %75 ve %80).

Genel olarak potasyum sitrat tabanlı tedavilerle, seçilmiş hasta grubundaki taş oluşumunun inhibe olduğu ve %72-93 arasında remisyon sağlandığı rapor edilmiştir<sup>1,2,3,5,16</sup>. Çalışmamızdaki potasyum sitrat tedavisi ile elde edilen başarı oranı (%80 remisyon) istatistiksel olarak ilaç almayan gruptan fazla olmasa da literatürde belirtilen genel başarı oranlarıyla karşılaştırılabilir durumdadır.

Hiç metaflaksi kullanmayan taş hastalarında tespit edilen ortalama remisyon oranı %60-70 olarak bildirilmiştir<sup>6</sup>. Böylece çalışmamızda potasyum sitrat ile elde edilen remisyon oranı hem ilaç kullanmayan hasta serimizde saptanan orandan hem de literatürde ilaçsız takip edilen olgular için verilen remisyon oranından yüksek bulunmuş olmaktadır.

Taş etyolojisinde rol oynayan birçok faktör hasta özelliklerine göre değişebildiği için bu özelliklerin sitrat etkinliğini de değiştirebilmesi olası gözükmektedir. Örneğin erkek cinsiyet taş nüksü için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir<sup>6</sup>. Yagisawa iki ayrı araştırmasında hipositratüri sıklığını reküren taşlı kadın olgularda, ilk kez taş tanısı alan kadınlardan yüksek; nüks taşlı erkeklerden düşük saptamıştır<sup>9,17</sup>. Ayrıca erkek olguların kadınlara göre daha fazla metabolik anomali sıklığına sahip oldukları rapor edilmiştir<sup>9</sup>. Buna göre sitrat tedavisinden nüks taşlı kadınların diğer kadınlardan, erkeklerin ise kadınlardan daha fazla yararlanacakları ileri sürülebilecektir. Çalışmamızda da aynı şekilde istatistiksel olarak önemsiz bulunsun da potasyum sitrat tedavisinden erkeklerin kadınlardan daha çok yararlandıkları

gözlenmiştir. Ayrıca bir çalışmada taşlı kadın olgularda ilaç uyumunun erkeklerden düşük olduğu bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Aynı şekilde yaş faktörü de sitrat etkinliğini değiştirebilmektedir. Taş hastalığının erken yaşta başlamasının nüks için bir risk oluşturduğu belirtilmiştir<sup>6</sup>. Özellikle 20-50 yaş arası erkeklerde taş riski yüksek bulunmuş ve bu nedenle bu hasta grubunda metabolik değerlendirme gerekli görülmüştür<sup>7</sup>. Aynı şekilde genç taşlı olgularda metabolik anomali sayısı, ileri yaştaki olgulardan yüksek bulunmuştur<sup>9</sup>. Yani potasyum sitrat tedavisinden çalışmamızdaki gibi genç olguların yaşlılardan daha çok yararlanabilecekleri çıkarımı yapılabilecektir.

Taş yükünün rekürens ile ilgisi olmadığı, veya taş yükünün az olmasının rekürensi düşüren bir faktör olduğu da ileri sürülmüştür<sup>7,10,19</sup>. Aynı şekilde taş lokalizasyonunun taş oluşum ve rekürensi üzerine etkisi de araştırılmıştır. Buna göre genel olarak taş lokalizasyonunun taş nüksünü etkilediği ifade edilmektedir. Örneğin düşürülmesi zor olan alt kaliks taşlarının rekürens için bir risk oluşturduğu belirtilmiştir<sup>6,10,19</sup>. Çalışmamızda potasyum sitrat küçük çaplı ve üreterde bulunan taşların tedavisinde istatistiksel olarak olmasa da daha etkili bulunmuştur. Küçük ve üreterde bulunan bu taşların eradikasyonu doğal yollardan bile olası gözüktüğü için göreceli yüksek sitrat etkinliği bu sinerji ile açıklanabilmektedir.

Schwille ve arkadaşları potasyum sitrat tedavisinin ilk 3 ayda idrar sitrat ve pH değerlerinde etkili bir artışa neden olduğunu ancak 12 aylık uzun dönemde pH değerinin tedavi öncesi değerine düştüğünü saptamışlardır. Bu nedenle potasyum sitratın etkili bir ilaç olmasına rağmen uzun dönemde ideal bir taş önleme aracı olmayabileceğini söylemişlerdir<sup>12</sup>. Bu gerekçelerle çalışmamızdaki takip süresinin potasyum sitrat etkinliğinin bilimsel olarak ölçülmesinde yeterli olacağı düşünülmüştür.

## SONUÇ

Bu çalışmaya göre potasyum sitrat, üriner sistem taşlarında ampirik olarak kullanıldığında taş nüksü üzerine önemli bir etki oluşturmamaktadır. Bununla birlikte detaylı metabolik değerlendirme yapılmaksızın potasyum sitrat tedavisi-

nin önemli oranda olmasa da taş nüksünü azalttığı, ayrıca küçük üreter taşlı genç erkek olguların yine istatistiksel önemi olmasa da potasyum sitrattan daha çok yararlandıkları gösterilmiştir. Ancak ampirik potasyum sitrat tedavisinin sadece taş nüksü üzerine olan etkisinin yanında ürometabolik parametrelere olan etkisi ve bu tedaviye olan hasta uyumunun da önemle araştırılması gerekmektedir. Böylece ampirik sitrat tedavisi konusunda daha ileri çalışmalara gereksinim olup olmadığı belirlenebilecektir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al:** Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 158: 2069-2073, 1997.
- 2- **Whalley NA, Meyers AM, Martins M, et al:** Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. *Br J Urol.* 78: 10-14, 1996.
- 3- **Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, et al:** Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 150: 1761-1764, 1993.
- 4- **Küpelı S, Soyğür T, Akbay A, et al:** Üst üriner sistem kalsiyum oksalat taşlarının profilaksisinde potasyum sitrat kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 26:85-88,2000.
- 5- **Lee YH, Huang WC, Tsai JY, et al:** 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
- 6- **Strohmaier WL:** Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol.* 37: 339-344, 2000.
- 7- **Sun BY, Lee YH, Jiaan BP, et al:** Recurrence rate and risk factors for urinary calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 156: 903-905; discussion 906, 1996.
- 8- **Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al:** A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol.* 162: 27-30, 1999.
- 9- **Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, et al:** Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. *Eur Urol.* 38: 297-301, 2000.
- 10- **Yu CC, Lee YH, Huang JK, et al:** Long-term stone regrowth and recurrence rates after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Urol.* 72: 688-691, 1993.

- 11- **Dretler SP:** The physiologic approach to the medical management of stone disease. *Urol Clin North Am.* 25: 613-623, 1998.
- 12- **Schwille PO, Herrmann U, Wolf C, et al:** Citrate and recurrent idiopathic calcium urolithiasis. A longitudinal pilot study on the metabolic effects of oral potassium citrate administered over the short-, medium- and long-term medication of male stone patients. *Urol Res.* 20: 145-155, 1992.
- 13- **Ruml LA, Pearl MS, Pak CY:** Medical therapy, calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 24: 117-133, 1997.
- 14- **Abdulahdi MH, Hall PM, Streem SB:** Can citrate therapy prevent nephrolithiasis? *Urology* 41: 221-224, 1993.
- 15- **Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N, et al:** Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis - a prospective randomized study. *Br J Urol.* 73: 362-5, 1994.
- 16- **Pak CY:** Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 81 Supl 1: 60-65, 1999.
- 17- **Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J:** Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology* 52: 750-755, 1998.
- 18- **Van Drongelen J, Kiemeny LA, Debruyne FM, et al:** Impact of urometabolic evaluation on prevention of urolithiasis: A retrospective study. *Urology* 52: 384-391, 1998.
- 19- **Kosar A, Sarica K, Aydos K, et al:** Comparative study of long-term stone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy and open stone surgery for kidney stones. *Int J Urol.* 6: 125-129, 1999.