

KAPTOPRİL İLE SİSTİNÜRİ TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

TREATMENT OF CYSTINURIA WITH CAPTOPRIL: CASE REPORT

ÖNAL B., ÖZALP A.U., ÖBEK C., ÖNER A., ÖNDER A.U., SOLOK V.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Cystinuria is an autosomal recessive hereditary disorder associated with urolithiasis. Cystin stones have a high recurrences rate and are generally resistant to noninvasive treatment modalities such as shock wave lithotripsy (SWL). After the surgical management of stone, the aim is to increase the urinary cystine solubility with hydration, alkalization of urine and medications. Medical treatment alternatives available are D-penisilamine, alpha mercaptopropionylglycine (MPG) and captopril.

We report a patient whom we treated with alkalization and captopril for 2 years. There was a marked decline in urinary cystine excretion. The stones did not recur and no adverse effects were noted.

Captopril should be considered as an alternative to in the management of cystinuria.

Key Words: Urolithiasis, Cystinuria, Captopril

ÖZET

Sistinüri ürolityazis ile ilişkili otosomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sistin taşlarının özelliği rekürrens göstermeleri ve Şok Dalga Litotripsi (SWL) gibi noninvazif tedavi yöntemlerine dirençli olmalarıdır. Oluşan taşın cerrahi tedavisini takiben hidrasyon, alkalizasyon ve medikasyon ile idrarda sistin çözünürlüğü artırılmaya çalışılır. Medikal tedavi için D-penisilamin, alfa meraptopropionilglisin (MPG) ve kaptopril gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Biz de sistinürik bir hastamızı alkalizasyon ve kaptopril tedavisine aldık, üriner sistem atılımında belirgin bir azalma görüldü. İki yıllık takipte hastada yeni taş oluşumu görülmediği gibi herhangi bir yan etki de gelişmedi.

Sonuç olarak kaptopril sistinüri tedavisinde alternatif olarak dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ürolityazis, Sistinüri, Kaptopril

GİRİŞ

Sistinüri bağırsak ve böbrekte transeptilyal transport defekti ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Böbrekten sistin emiliminde azalma sonucu idrarla sistin atılımı normalin üstüne çıkar. İkinci ve 3. dekada sistin taşı oluşumu pik yapar. Taşın sık tekrarlaması, ESWL tedavisine dirençli olması gibi faktörler göz önüne alınarak cerrahi tedaviyi takiben idrarın alkalizasyonu, hidrasyon ve medikal tedavi ile metaflaksi uygulanmalıdır². Alkalizasyon için sodyum bikarbonat ve potasyum sitrat kullanılır. Medikal tedavi içinde öncelikle alfa merkaptopropionilglisin (MPG) ve D-penisilamin, bunların başarısız kalması veya tolere edilemeyen yan etkilerinin gelişmesi gibi durumlarda da kaptopril kullanılmaktadır¹.

OLGU SUNUMU

Başka bir tedavi merkezinde sol üreter taşı tanısı ile double J stent konulan ve ESWL denen ancak taşı kırılmayan 32 yaşındaki erkek hasta tedavisinin 5. ayında kliniğimize refere edildi.

Hastanın yapılan değerlendirmesinde sağ böbreğin nonfonksiyone olduğu, sol renal pelvis-ten başlayıp üreter boyunca double J stent üstünde dizili duran büyüğü 2 cm çaplı opak kalküller saptandı (Resim 1).

Hastaya sol üreterolitotomi operasyonu uygulandı. Operasyonda ilk saptanan üreter taşı ile beraber stent üzerinde tespitli taneleri gibi dizili duran taşlar çıkartıldı (Resim 2).

Hastanın hikayesinde son 14 yılda urolityazis sebebiyle toplam 7 kez açık cerrahi girişim anamnezi vardı. Stent üzerinde 5 ayda oluşan taşlar ve bu anamnez ışığında hastada metabolik bir bozukluk düşünüldü.

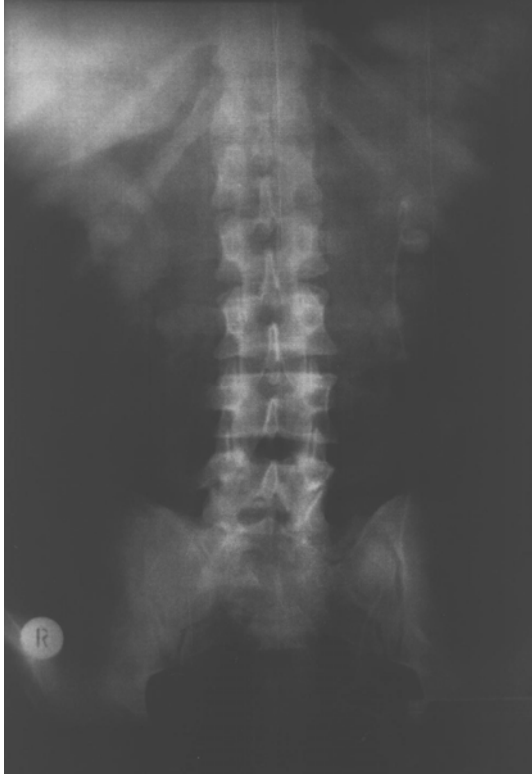
X difraksiyon yöntemi ile yapılan taş analizi ile taşların "sistin taşı" olduğu saptandı. Operasyondan 6 hafta sonra yapılan 24 saatlik idrar analizinde de (kantitatif spektrofotometri ile kolorimetrik ölçüm; sigma sistin kit) hipersistinüri (1036 mg/gün) (normal 0-100 mg/gün) saptandı.

Hastaya günlük 2000-2500 ml idrar çıkarılması için optimal hidrasyon önerilip potasyum sitrat (5 meq tab.) başlandı ve günlük idrar pH ta-

Dergiyi Geliş Tarihi: 01.01.2003

Yayına Kabul Tarihi: 18.08.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

kipleri ile pH:7.0-7.5 arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Hastanın hidrasyon takibi amacıyla 15 gün süreyle günlük çıkardığı idrar miktarını kaydetmesi istendi. 6 hafta sonra yapılan 24 saatlik idrarda sistin tayininde yeterli düşme sağlanamaması üzerine (960 mg/gün) öncelikle etkinliği ve yan etkilerinin D-penisilamine göre daha az olması sebebiyle MPG önerilmesi düşünüldüyse de bu ilacın ülkemizde herhangi bir preparatı olmadığı için Kaptopril (75 mg/gün) verilmesi kararlaştırıldı.



Şekil 1. Preop Radyolojik Görünüm

Hasta ilk yıl 3 ay daha sonra 6 ay aralarla DÜSG, USG ve 24 saatlik idrar analizleriyle takip edildi. Üçüncü ay 24 saatlik idrarda sistin tayini 350mg/gün, 6. ay analizinde ise 260 mg/gün olarak saptandı. İkinci yılın sonunda yeni taş oluşumu olmayan hastada 24 saatlik idrar analizinde sitrat ve sistin düzeyleri normal sınırlarda saptandı.

TARTIŞMA

Sistinüri genetik kökeni ispatlanmış ve 1/7000 prevalansına sahip bir üriner taş hastalığı-

dır. Sistin ve lizin, arginin, ornitin gibi dibazik aminoasitlerin artmış üriner atılımı ile karakterizedir³. Sistin taşları tüm üriner sistem taşlarının %1-2'sini oluşturmakla birlikte çocuklarda %6-8 görülme sıklığı ile taş hastalığının önemli bir kaynağıdır. Linari ve arkadaşları 14 yıllık bir takipte her yıl hasta başına 1.22 oranında taş epizodu olduğunu göstermişler ve sistinüri olan hastaların büyük çoğunluğunun yaşamları boyunca rekürren taş hastalığından yakınacaklarını bildirmişlerdir⁴. Bizim hastamızın anamnezinde de ürolityazis sebebiyle son 14 yılda 7 kez açık cerrahi girişim yapıldığı belirtilmekteydi. Bu nedenle sistin taşlarının tedavisinde metaflaksi önemle üstünde durulması gereken bir yaklaşımdır. Taşın cerrahi tedavisini takiben hidrasyon, bikarbonat ve potasyum sitrat ile alkalizasyon ve sistin bağlayıcı ajanlarla sistinin çözünürlüğü artırılmaya çalışılır⁵. Sistinüri olan hastalarda idrarda düşük sitrat atılımı sık görülmektedir⁶. Bizim hastamızın sitrat düzeyi normal olmakla birlikte idrar pH'sını yükseltmek ve taş oluşum inhibitörü olan idrar sitrat atılımını arttırmak amacıyla Potasyum sitrat medikasyonu uygulanmıştır.

Sistinüri tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan D-penisilamindir. Ancak yan etkileri sebebi ile hasta uyumunda bozulma ve tedaviyi sürdürmemeye görülmektedir.

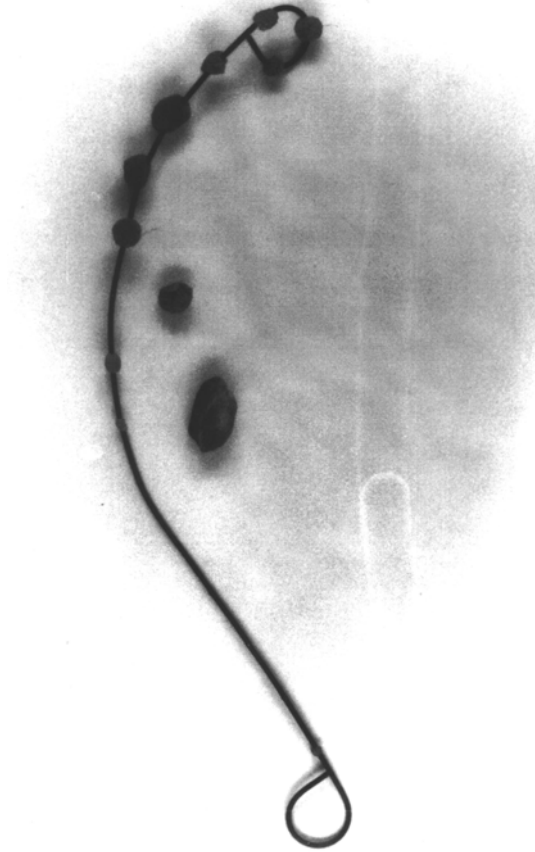
Alfa merkaptopropionilglisin ise 1968 yılında kullanıma girmiştir¹. Günümüzde sistinüri tedavisinde etkisi ve D-penisilamine göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle yaygın uygulama alanı bulmuş bir ajandır¹.

Kaptopril de sistin ile bağlanıp onun çözünürlüğünü arttıran tiol grubu içeren bir ajandır. D-penisilamin ve MPG'a oranla etkisi daha az olmakla beraber sistin ile kaptopril kompleksinin çözünürlüğü tek başına sistinin çözünürlüğünden 200 kat daha fazladır⁷.

Bu özellikleri ile kaptopril D-penisilamin ve MPG tedavisinin yetersiz kaldığı yada tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak kabul edilen bir ajandır^{4,5}. Antihipertansif etkisinden dolayı özellikle hipertansif sistin taş hastalarında önerilen bir ajandır⁴.

Conde ve ark. 5 yaşındaki erkek hastalarına cerrahi tedaviyi takiben hidrasyon, alkalizasyon ve kaptopril önermişler; 3.5 yıllık takipte yeni taş

oluşumu olmamış ve üriner sistin düzeyleri normale dönmüştür⁸. Cohen ve ark. ise aynı tedaviyi homozigot sistinürlü 9 hastalarına uygulamışlar ve 3 yıllık takip sonunda Conde ile aynı sonucu elde edip kaptoprilin etkili bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir. Streem ve Hall 7 sistinürlük hastaya 150 mg/gün kaptopril uygulamışlar, hatsaların 1. ve 5. ay sonunda yaptıkları üriner sistin tayinlerinde %18-89 arasında değişen oranlarda bir düşüş saptamışlardır⁹.



Şekil 2. Double J Stent ve Taşlar

Hastamızda metaflaksi amacıyla etkinliği daha fazla olan MPG başlanması düşünülmüş fakat bu ajanın ülkemizde olmaması nedeniyle kaptopril günde 3 kez 25 mg dozunda tedaviye

başlanmıştır. Kaptopril (75mg/gün) tedavisi ile daha önce ortalama her iki yılda bir taş cerrahisi uygulanması gereken hastada 2 yıllık takipte taş nüksü olmamış; hastanın idrarda sistin atılımı normal seviyelere çekilmiştir. Sonuç olarak ülkemizde preparatı kolaylıkla bulunabilen kaptoprilin sistinürinin medikal tedavisinde güvenilir ve etkin bir tedavi alternatifi olarak dikkate alınabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Chow GK, Streem SB:** Medical treatment of cystinuria; results of contemporary clinical practice. *J Urol*, Nov; 156(5): 1576-8, 1996
- 2- **Joly D, Riew P, Mejean A, et al:** Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* Oct; 14(12): 1148-9, 2000.
- 3- **Segal S, Thier SO:** In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al: The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill, p3581, 1995
- 4- **Linari F, Marangella M, Ferutero B, et al:** The natural history of cystinuria: A 15 year follow-up in 106 patients. In Smith LH, Robertson WG, Finlayson BP (eds): *Urolithiasis: Clinical and Basic Research*. New York, Plenum Press, pp 145-158, 1980
- 5- **King J Jr:** Treatment of cystinuria with alpha mercaptopropionylglycine: A preliminary report with some notes on column chromatography of mercaptans. *Proc Soc Exp Biol Med* 129: 927, 1968
- 6- **Tekin A, Tekgül S, Atsu N, et al:** Cystine calculi in children: The results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*; 165: 2328-2330, 2001
- 7- **Sloand JA, Izzo JL Jr:** Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 147: 1409, 1987
- 8- **Conde Sanchez JM, Reina Ruiz C, et al:** Cystine calculi, prevention with captopril. Clinical case. *Actas Urol Esp* Feb; 24(2): 190-6, 2000
- 9- **Streem SB, Hall P:** Effect of captopril on urinary cystine excretion in homozygous cystinuria. *J Urol* Dec; 142(6): 1522-4, 1989