

**TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM KALSİYUM OKSALAT TAŞLI
HASTALARIN METABOLİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE POTASYUM
SİTRAT TEDAVİSİNİN TAŞ PROFİLAKSİSİNDEKİ YERİ**

**METABOLIC EVALUATION AND POTASSIUM CITRATE TREATMENT OF STONE
PROFLAXY IN RECURRENT CALCIUM OXALATE STONE PATIENTS**

Gürer YAKUT*, Ali AVCI**, Taner ÖZGÜRTAŞ***, Doğan ERDURAN****

* Gümüşsuyu Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

** Mevki Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

*** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

**** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: The role of dietary oxalate in calcium oxalate kidney stone formation remains unclear. However, due to the risk for stone disease that is associated with a low calcium intake, dietary oxalate is believed to be an important contributing factor. Stone formation would therefore ensue from an imbalance between promoters and inhibitors. Several studies in the last two decades have identified many inhibitors of calcium oxalate and calcium phosphate crystallization, which are classified into the ionic and macromolecular. They have been shown to act on kinetics by interfering with nucleation, growth and aggregation of crystals. Unfortunately, except for citrate, none of the newly discovered substances has been definitely characterized in its molecular composition and structure, type and potency of inhibition, differences in concentration and structure between stone forming and non stone-forming subjects. Citrate exhibits a dual action in urine, opposing crystal formation by both thermodynamic and kinetic mechanisms. At present it is the only natural inhibitor, which can be measured in urine, quantitated as to inhibitory activity and used in medical treatment.

Materials and Methods: Calcium oxalate, which plays a functional role in plant physiology, is a source of chronic human disease, forming the major inorganic component of kidney stones. In our study, 47 consecutive patients were examined through a study protocol for their stones between April 1999 and June 2003. All patients had recurrent calcium oxalate stones and were randomized divided into 2 groups as control group and treatment group. Randomized group was receiving potassium citrate as the fluid intake was increased in the control group. The mean age of the patients was 36.7 of whom 9 were female and 38 were male.

24 hours urine analysis was studied three times in the study: Before the potassium citrate treatment, one week after a low sodium and calcium diet and after the treatment. According to these parameters post treatment time stone rates were compared with the pretreatment stone rates.

Results: No major complication was observed after 12-month follow-up. Before stone metaflaxy in the treatment patient group 26 stones in 23 patients were found to be 4 stones at the end of the potassium citrate treatment. 27 urinary system stones were found to be 24 at the end of the potassium citrate treatment in the control patient group.

Recurrence urinary stone was 4 of the 23 patients in the potassium citrate treatment patient group and 11 of the 24 patients in the control patient group. That means the recurrence rate was 17.4% in treatment group and 45.4% control group respectively. Patients receiving potassium citrate treatment had 82.6% urinary stone free rate.

Conclusions: Nephrolithiasis is a common disease with a high recurrence rate; however, calcium stone pathogenesis remains unknown because of complex multiple factors.

Patients with predominantly stones could be distinguished from those with predominantly calcium oxalate stones by higher urinary saturation with respect to due mainly to hypercalciuria from absorptive hypercalciuria. As a result our study, potassium citrate treatment in urinary recurrent calcium oxalate stone disease is considered as an effective treatment to compare the control patient group.

Key words: Urinary system stone disease, Metabolic evaluation, Recurrent calcium oxalate stone, Potassium citrate proflaxy

ÖZET

Nisan 1999 ile haziran 2003 tarihleri arasında GATA Üroloji kliniğimizde yatarak tedavi gören yada poliklinikte izlenen 47 erişkin taş hastası, bir çalışma protokolü belirlenerek izlenmişlerdir. Hepsisi rekürren kalsiyum oksalat taşı olan hastalar rast gele randomize seçim ile tedavi ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Tedavi grubu potasyum sitrat ile tedavi edilirken, kontrol grubunun sadece sıvı alımını arttırmaları istenmiştir.

Dergiye Geliş Tarihi: 01.09.2004

Yayına Kabul Tarihi: 12.11.2004

Hastaların yaş ortalaması 36.7 olup, 9'u kadın, 38'i erkek hastadır. Çalışma başında bir kez, ikincisi sodyum ve kalsiyumdan kısıtlı diyetle bir hafta sonra, sonuncusu da çalışma bitiminde olmak üzere üç kez 24 saatlik idrar örneği toplanmış, buna göre tedavi sonundaki taş nüksleri, tedavi ve kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Ortalama 12 aylık takip süresince hiçbir hastada ciddi komplikasyon saptanmamış ve tam bir kompians sağlanmıştır. Metaflaksi öncesinde tedavi grubunda 23 hastada, 26 taş tespit edilmişken, çalışma sonunda 4 taş tespit edilmiştir. Kontrol grubunda çalışma öncesi 27 taş saptanmışken tedavi sonunda 24 taş saptanmıştır. Tekrar oranları hasta sayısına göre tedavi grubunda 23 hastada 4, kontrol grubunda ise 24 hastada 11'dir. Bu tedavi grubunda %17.4, kontrol grubunda ise %45.4'lik bir tekrar oranını ortaya koymaktadır. Bu oran, aynı zamanda potasyum sitrat kullanan hastalarda %82.6'lık bir taşsızlık oranını da vermektedir.

Sonuç olarak; rekürren kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda potasyum sitrat kullanımı etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, Metabolik Evaluasyon, , Rekürren kalsiyum oksalat taşı, Potasyum sitrat profilaksisi

GİRİŞ

Nefrolitiazis yüksek nüks şansına sahip olan ayrıca kalsiyum taşlarının oluşum patogenezi tam aydınlatılamamış ayrıca taş oluşumunda multibl faktörlerin rol oynadığı bir toplum hastalığıdır¹. Üriner sistem taş hastalığı, endüstriyel toplumlarda coğrafi bölge özelliklerine göre değişiklik göstermekle beraber ortalama insidensi %12 oranında rapor edilen bir hastalıktır^{2,3}. İlk kez taş teşekkül etmiş hastaların nüks oranı ortalama %50 oranında rapor edilmiştir⁴. Kalsiyum oksalat taşı saptanmış hastaların tedavi edilmeden tekrarlama şansı; 1. yılda %10, 5. yılda %35, 10. yılda %50'dir⁵. Ülkemizde üriner sistem taş hastalığı prevalansı %14.8 olarak rapor edilmiştir⁶.

Ülkemizde taş hastalığının etiolojisini araştırma konusu ESWL gibi popüler tedavi yöntemlerinin etkisiyle fazla dikkate alınmamış ve metaflaksi yeterince önemsenmemiştir. Taş nüksü konusunda son yıllarda yapılan araştırmalar, üriner taşların metabolik ve çevresel kaynaklı etiyojik faktörlerin kapsamlı olarak araştırılırsa % 97 oranında saptanabileceğini⁷, varsa metabolik bir defekte yönelik daha etkin bir tedavi yapılabilceğini, taş oluşum riski yüksek hastalarda metaflaksi ile yeni taş oluşumunun önlenebileceğini ortaya koymaktadır⁷⁻⁹.

Çalışmamızda amacımız, rekürren üriner sistem taşlı hastalarda, potasyum sitrat tedavisiyle nüksün önlenip önlenemeyeceğini araştırmaktır. Bu amaçla, hastalara standart değerlendirme protokolü ile detaylı öykü, serum ve idrar değerlendirmeleri yaparak, analiz sonucu idiopatik kalsiyum oksalat taşı saptanan olgularda, tedavi öncesi ve sonrası yaş, cins ve taş lokalizasyonuna göre elde edilen verileri, tedavi alan ve almayan hasta gruplarında karşılaştırarak, taş rekürrensi-

nin önlenip önlenemeyeceğini araştırmak, çalışma ve kontrol gruplarında nüks ve remisyon oranlarını saptayarak tedavi etkinliğini ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Nisan 1999-Haziran 2003 tarihleri arasında GATA Üroloji polikliniğine müracaat eden ve tedavi gören, biyokimyasal taş analizi sonuçlarına göre kalsiyum oksalat taşı saptanmış 150 hasta alındı. Yapılan değerlendirme sonucunda, son iki yıl içerisinde tekrar taş oluşumu saptanmış hastalardan, metabolik anormallikler, şeker hastalığı, böbrek yetmezliği, hiperkalemi, primer hiperparatiroidizm, böbrek tübüler asidozu, aktif üriner enfeksiyon, gastrointestinal sistemde doğumsal yada akkiz anatomik bozukluğu olan hastalar, üriner taş hastalığı nedenli medikal tedavi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 54 erkek, 12 kadın toplamda 66 hasta ön çalışma grubuna dahil edildi.

Çalışma protokolünün belirlenebilmesi için 66 hastadan üriner taş hastalığı ile ilgili ESWL yada cerrahi tedavi görmüş hastalarda, metabolik değerlendirme, yapılan işlemten 3 hafta sonra yapıldı. Metabolik değerlendirme için; Sitrat, oksalat, sodyum, potasyum, pH, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve total idrar volümünü ölçmek için 24 saatlik idrar örneği toplandı. Kan kalsiyum, fosfor, kreatinin, sodyum, potasyum, üre, ürik asit ve hemogramları belirlemek amacıyla venöz kan örnekleri alındı. Enfeksiyon araştırması amaçlı idrar tahlili ve idrar kültürü örnekleme yapıldı.

Taş görüntülenmesi amaçlı direk üriner sistem grafisi (DÜSG), batın-pelvik USG ve intravenöz piyelografi (IVP), planlandı.

TEKRARLAYAN KALSİYUM OKSALAT TAŞLI HASTALARDA METABOLİK DEĞERLENDİRME
(Metabolic Evaluation in Patients With Recurrent Calcium Oxalate Stone)

Birinci kontrol sonrası hastalara 7 gün süreyle 400 mg kalsiyum ve 100 mg sodyum diyeti uygulandı. Daha sonra hastalardan 24 saatlik idrar örneği toplandı.

Hiperkalsiürik hastalara PAK protokolü uygulaması sonrası, kalsiyum/kreatinin oranlarına göre absorbtif tip II hiperkalsiürik 13 hasta çalışmaya dahil edilirken diğer hiperkalsemiler ve diğer hiperkalsiürik hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Böylece ön çalışmada belirlenen 66 hastadan, çalışma haricinde tutulanlarla beraber 9 bayan, 38 erkek olmak üzere toplam 47 hasta çalışma protokolümüze dahil edildi.

47 hasta rast gele randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Tedavi grubunu 4 bayan ve 19 erkek, toplamda 23 hasta oluştururken, kontrol grubunu 5 bayan ve 19 erkek, toplamda 24 hasta oluşturdu. Kontroller ilk kontrolden 6 ay sonra DÜSG ve batın USG, 12 ay sonra DÜSG ve IVP, serum kan tetkikleri ve 24 saatlik idrar incelemesi ile yapıldı.

Rekürrens kriterleri; konservatif yada cerrahi tedavilerden sonra, daha önceden bulunmayan bir taşın gösterilmesi, tam taşsızlık elde edilemeyen olgularda rezidüel taşın boyutlarının 2 mm' -den fazla artması rekürrens olarak kabul edildi.

Laboratuar incelemeleri;

- 24 saatlik idrar örneklerinde her 1000 cc İdrar için 10 ml. 1 molar hidroklorik asit eklendi.
- Taş analizleri kimyasal yöntemler ile yapıldı.
- Biyokimyasal analizler için Shimadzu UV-240 spektrometre kullanıldı.
- Oksalat ölçümü Sigma kiti (Diagnostik-USA) ile yapıldı.
- Sitrat ölçümü Boehringer Mannheim (Almanya) kiti ile yapıldı.
- Paratiroid hormonu ölçümü Immünite 2000 otomatik kemoluminasans sistemi ile yapıldı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler için SPSS 11.0 versiyonu (Illinois-USA) paket bilgisayar programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki analizler için Mann-Whitney-U, Wilcoxon ve bağımsız T testi kullanılırken, cinsiyet ve rekürrens oranları tayininde Chi-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza tedavi grubunda 23, kontrol grubunda 24 olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1 ve 2).

Kontrol Grubu	Tedavi Grubu	p değeri
38.1 ± 10.6	35.3 ± 8.3	0.272

Tablo 1. Gruplar arası istatistiksel yaş incelemesi (Mann Whitney-U testi).

Ailesinde üriner sistem taş hastalık hikayesi 5 hastada saptandı, bu hastaların grupsal dağılımı 2 hasta tedavi grubunda, 3 hasta ise kontrol grubundaydı. Aile öyküleri olan hastalarda detaylı anamnezde, hastaların ailelerinde herhangi bir metabolik yada endokrinolojik hastalık hikayesi saptanmadı.

Hastaların 5 tanesinde çalışma öncesi üriner enfeksiyon saptandı. İdrar kültürlerinde 4 olguda E. Coli, 1 olguda ise Klebsiella üredi. Uygun tedavi protokolü ile üriner enfeksiyonlar eradike edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda yapılan biyokimyasal taş analizi sonucu kalsiyum oksalat taşı saptandı. Yapılan ESWL tedavisi sonrası, 5 mm'den küçük rezidü taş, tedavi grubunda 4 olguda, kontrol grubunda 3 olguda tespit edildi. Bu hastalara çalışma süresi dahilinde 6. ve 12. aylarda DÜSG grafileri ile takip yapılarak rekürrens kriterleri ile karşılaştırmaları yapıldı. Buna göre tedavi grubunda 4 hastada; tedavi sonrası 1 hastada taş boyutunda rekürrens kabul edilebilecek artış saptanırken (3 mm'den 6 mm'ye), 2 hastada taş saptanmadı ve 1 hastada ise taş boyutunda değişme olmadı. Kontrol grubunda ise tespit edilen 3 rezidü taşlı hastada; 2 hastada taş boyutlarında artış saptanırken, 1 hastada taş boyutunda değişiklik izlenmedi. Her iki hasta grubunda da seçilen ana tedavi seçeneği ESWL olmuştur. Tedavi grubundan 14 (%60.8) hasta, kontrol grubundan 16 (%66.6) hasta ESWL ile tedavi edilmiştir. Buna karşılık, tedavi grubundan 7 (%30.4) hasta ve kontrol grubundan 6 (%25) hasta cerrahi tedavi görmüşlerdir. Tedavi grubundan 5 (%21.7) hasta ve kontrol grubundan 4 (%16) hasta ESWL ve cerrahi kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi grubunda 7 (%30.4) hasta ve kontrol grubunda 6 (%25) hasta spontan ola-

rak taşlarını düşürmüşlerdir. Tedavi seçenekleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hastalarda serum değerleri ve istatistiksel incelemeleri Tablo 4'te verilmiştir. Hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemektedir.

Hastalarda idrar değerleri ve istatistiksel incelemeleri Tablo 5'te verilmiştir. Bu sonuçlar ışığında idrar potasyum, sitrat ve volüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tedavi sonuçları: Çalışma öncesinde kontrol grubunda 1 yıl içerisinde 27 taş oluşumu saptanmışken çalışma sonrası yapılan değerlendirmede 19 taş oluşumu saptanmıştır. Bu sonuç

kontrol grubunda tedavi sonrası %29.3'lük bir azalma ile beraberdir. Tedavi grubunda ise çalışma öncesinde 1 yıl içerisinde 26 taş oluşumu saptanmışken çalışma sonrası yapılan değerlendirmede 4 taş oluşumu saptanmıştır. Bu sonuç ise tedavi grubunda, tedavi sonrası %84.6'lük bir azalma ile beraberdir.

Risk faktörleri: Metabolik değerlendirme protokolüne göre yapılan etiyolojik sınıflandırma, hastaların ilk 24 saatlik idrar örneklerine göre yapıldığında ortaya çıkan sonuçlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında hipositratri en sık görülen risk faktörü olmuştur. Sonraki risk faktörleri sırasıyla; hiperkalsiüri, hipomagneziüri, hiperürükozüri, hiperoksalüri olarak saptanmıştır.

	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu	Toplam	P değeri
Kadın	29.8 ± 2.3	32.4 ± 1.2	9 Hasta	0.918
Erkek	28.1 ± 3.1	30.6 ± 1.9	38 Hasta	1

Tablo 2. Gruplar arası istatistiksel cinsiyet dağılımı incelemesi (Chi Square testi).

	ESWL	Cerrahi	ESWL+Cerrahi	Spontan pasaj
Toplam (n=47)	30	13	9	13
Oran	%63.8	%27.6	%19.4	%27.6

Tablo 3. Gruplarda tedavi seçenekleri.

Serumda	Tedavi öncesi n=24	Tedavi sonrası n=23	p Değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Üre	29±5.4	29.9±9.7	0.528	28.1±4.7	30.0±7.2	0.574
Kreatinin	0.8±0.2	0.9±0.2	0.828	0.9±0.1	0.9±0.1	0.316
Ürik asit	5.1±1.2	5.4±1.1	0.424	5.0±1.2	5.4±1.2	0.382
Sodyum	140.5±3.0	140.4±2.6	0.764	141.1±1.6	140.9±1.4	0.665
Potasyum	4.1±0.3	4.2±0.3	0.838	4.2±0.2	4.2±0.1	0.627
Kalsiyum	9.2±0.4	9.1±0.6	0.782	9.2±0.2	9.2±0.5	0.864
Magnezyum	2.0±0.2	2.0±0.3	0.430	2.1±0.2	2.0±0.3	0.609
Fosfor	3.35±0.56	3.23±0.76	0.550	3.35±0.6	3.36±0.6	0.938

Tablo 4. Hasta gruplarına ait serum değerleri ve istatistiksel incelemesi.

24 saatlik idrar değerleri	Kontrol Grubu n=24	Tedavi Grubu n=23	p değeri	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu	p değeri
Ürik Asit	456±144	378±180.3	0.109	473±109	404±167	0.107
Sodyum	173.2±30	173.6±43	0.749	176±38.5	172±38.5	0.360
Potasyum	49.7±15.7	46.8±12.2	0.662	55±14.9	60.7±11.7	0.0051**
Kalsiyum	218±47	212±49.7	0.465	213±45.8	205.3±20.9	0.773
Fosfor	585±109	528±136.7	0.233	570±108.5	504.1±141.8	0.108
Magnezyum	75.9±20	82.4±22	0.303	78.4±18.7	85.5±17.7	0.189
Oksalat	34.3±8.6	33.3±12.1	0.751	34.2±8.6	34±9.3	0.938
Sitrat	345±79.1	329±90	0.538	338.9±83.1	443.1±107.9	0.001**
Volüm	1524±223	1656±335	0.159	1675±228	1916±316	0.008**

Tablo 5. Hasta gruplarına ait 24 saatlik idrar değerleri ve istatistiksel incelemesi.

*TEKRARLAYAN KALSİYUM OKSALAT TAŞLI HASTALARDA METABOLİK DEĞERLENDİRME
(Metabolic Evaluation in Patients With Recurrent Calcium Oxalate Stone)*

	Tedavi Grubu n=23	(%)	Kontrol Grubu n=24	(%)	Toplam n=47	(%)
Hipositratüri	8	34.7	10	41.6	18	38.2
Hiperkalsiüri	6	26.0	7	29.6	13	27.6
Hipomagneziüri	4	17.3	5	20.8	9	19.1
Hiperürikozüri	3	13.0	3	12.5	6	12.7
Hiperoksalüri	3	13.0	2	8.3	5	10.6

Tablo 6. Etiyolojik risk faktörleri tablo dökümü.

	Tedavi Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=24)	Toplam
Rekürrens (-)	19 (%82.6)	13 (%54.2)	32 (%68.1)
Rekürrens (+)	4 (%17.4)	11 (%45.8)	15 (%39.1)

Tablo 7. Rekürrens saptanmayan hastalarda istatistiksel inceleme dökümü (p=0.06, Chi Square Testi).

Tekrarlama (Rekürrens) oranları: Çalışma sonuçları rekürrens ve remisyona yönüyle değerlendirildiğinde tedavi grubunda toplam 23 hastada yapılan final analizi sonucu 4 hastada taş rekürrensi (%17.4) saptanırken, kontrol grubunda 24 hastadan 11 tanesinde (%45.8) taş rekürrensi saptanmıştır.

Rekürrens saptanmayan yada remisyondaki hastalar incelendiğinde; tedavi grubunda toplam 23 hastanın 19'unda (%82.6) taşsızlık oranı saptanırken, kontrol grubunda 24 hastanın 13 tanesinde (%54.2) taşsızlık oranı saptanmıştır. Her iki grup arasında, anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.06) (Tablo 7).

Tedavi grubunda %82.6 nüks yokluğuna karşılık, %17.4 saptanan tekrarlama oranı, rezidü taşları dahil etmeden hesaplandığında, tedavi grubunda (4 rezidü taşlı hastadan 1 olguda rekürrens varlığı) remisyona oranı %84.2 ve tekrarlama oranı %15.7 olarak belirlenmiş buna karşın kontrol grubunda (rezidü taşı olan 3 hastadan 2 hastada rekürrens varlığı) remisyona oranı %42.8 ve rekürrens oranı %57.2 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı medikal değerlendirilmesinde bazı araştırmacılar 24 saatlik idrar çalışmasında tek bir örneklemenin yeterli olduğunu savunurken¹⁰, bazı araştırmacılar ise en az iki örneklem yapılması gerekliliğini savunmuşlardır¹¹. Çalışmamızda her kontrol seansında biz tek örneklem yaparak 24 saatlik idrar laboratuvar çalışmalarımızı yaptık. Tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı mutlaka değerlendirilmelidir¹².

Üriner sistem taş hastalığı olan hastalarda %12.5 ile %37 oranında aile hikayesi bildirilmiştir.

tir¹³. Çalışmamızda 5 hastada (%11.2) aile hikayesi saptandı. Saptanan istatistiksel değer literatür verilerine yakın bir değer olmakla birlikte çocuk hasta popülasyonunun çalışmaya dahil edilmemesi ve idiyopatik kalsiyum oksalat taşlı hastaların hiperkalsiüri için yapılan alt grup çalışmasında absorbtif nitelikte olan hastalar dışındaki hiperkalsiürik hastaların çalışma dışında tutulması saptanan aile hikayesi oranını daha düşük düzeyde bulunması sonucunu getirebilir.

Hasta yaşı, üriner sistem taş hastalığında önemli bir parametredir. Drach çalışmasında üriner sistem taşlı hastalarda en sık hastalık yaşlarının 30-50 olduğunu, ancak hastalığın pik yaşlarının 30-40 arası yaşlar olduğunu rapor etmiştir. Aynı çalışmada, kalsiyum oksalat taş nüksünün 1. yılda %10.5, 5. yılda %35, 10. yılda %50 olarak saptanmıştır³. Bir başka çalışmada Menon primer üriner sistem taş hastalığı olan hastalarda 7 yıl içerisinde %50 nüks oranı rapor etmiştir¹⁴. Çalışmamızda rekürren taşlı hasta ortalama yaşı 36.7 olarak bulunmuştur. Üriner sistem taş hastalığı olan hastalarda kadın/erkek oranı %25 olarak rapor edilmiştir¹⁵. Çalışma serimize 38 erkek ve 9 bayan hasta alındı bu %23.6'lık oran literatür ile uyumludur.

Üriner sistem taş hastalığında enfeksiyon, hem taş oluşumunun primer sebeplerinden biri olarak hem de hastalık seyrinde sık karşılaşılan bir komplikasyon olarak klinik önem taşır. Hastalarımızdan üriner enfeksiyon saptanan 5 hastada idrar kültürü sonucu 4 hastada (%80) E. Coli ve 1 hastada Klebsiella (%20) izole edildi. Kalsiyum oksalat taşı izole edilen hastalarda %30'lara varan E.Coli birlikteliği rapor edilmiştir¹⁶. Kalsiyum oksalat taşı matriksinin oluşu-

munda E. Coli ve Klebsiella'nın rol oynayabileceği literatürde var olan bir bilgidir (¹⁷).

Preminger çalışmasında, rekürren üriner sistem taşlı hastalar, genç hastalar, çocuk hastalar ve ailesinde taş hikayesi olan hastaların ayrıntılı metabolik incelemeye tabi tutulmaları gerektiğini diğer hastaların ise daha kısa ve basit bir izlem protokolü ile takip edilebileceklerini savunmuştur¹⁸. Pak ve Drach, primer ve rekürren taş hastalarının metabolik değerlendirme açısından farklılık göstermemesi gerektiğini savunmuştur¹⁹. Tefekli ve arkadaşları çalışmalarında, rekürren üriner sistem taşlı hastalarda 24 saatlik idrar örneklemesinin tanıda çok önemli olduğunu, çocuklarda ve erişkinlerde metabolik risk faktörleri arasında belirgin farklılıklar olduğunu rapor etmişlerdir²⁰. Drach ayaktan yapılacak tetkikler içinde 24 saatlik idrar analizlerinin; kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, oksalat, cAMP içermesi gerektiğini bildirmiştir²¹. Pak ise bu protokole ilaveten idrar Na ve sitrat düzey ölçümlerinde eklenmesi gerektiğini savunmuştur²². Siener ve arkadaşları üriner oksalat atılımındaki fazlalığın kalsiyum oksalat taşı oluşumunda majör risk faktörü olduğunu öne sürüp, oral hidrasyon ve idrar alkalizasyonu yapan ajanlar ile çok iyi sonuçlar aldıklarını rapor etmişlerdir²³.

Çalışmamızda; ön çalışmaya dahil edilen 66 hastadan 34 tanesinde hiperkalsiüri saptanmadı ve bu hastalar direk çalışma protokolüne dahil edilirken, 32 hastada hiperkalsiüri saptandı ve hiperkalsiüri tipini tayin etmek amaçlı Na ve Ca kısıtlı diyet uygulandı. Bu hastalardan 13 tanesinde sadece potasyum sitrat tedavi modeline uygun olan absorbtif tip 2 hiperkalsiüri tanısı kondu ve çalışmaya dahil edildi. İlk 24 saatlik idrar çalışmasında rutin bir test olmadığı için oksalat ve sitrat çalışılmadı, 7 günlük Na ve Ca kısıtlı diyet uygulanmasının ardından oksalat ve sitrat dahil olmak üzere ikinci 24 saatlik idrar analizi yapıldı. Hiperkalsiürik hastalar için 1 hafta süreyle 400 mg Ca ve 100 mg Na içeren standart diyet uygulamasından sonra ikinci bir 24 saatlik idrar örneğinde cAMP hariç bütün parametreler literatürle de uyumlu olarak değerlendirmeye alındı. Absorbtif tip 2 dışındaki hiperkalsiüriler ek tedavi protokolüne ihtiyaç olduğu için çalışmaya dahil edilmediler.

Metabolik değerlendirme protokolüne göre yapılan etiyolojik sınıflamada hipositratüri tüm grupta ortalama %38.5 oranında en yüksek risk faktörü olarak belirlenmiştir. Pak hasta serilerinde hipositratürinin tek başına görülme sıklığı %10, kombine halde saptanma şansının ise %50 civarında olduğunu bildirmiştir²⁴. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda kalsiyum oksalat taşlı hastalarda hipositratüri ön plana çıkmıştır²⁵. Literatürdeki bu oranlar çalışmamızla da uyumludur.

İkinci etiyolojik risk faktöründe %27.6 ile hiperkalsiürilerdir. Ülkemiz güney kısımlarında anlamlı olarak hiperkalsiürinin daha fazla oranda saptandığı rapor edilmiştir²⁶. Kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda %30-60 oranında hiperkalsiüri bildirilmiştir²⁷. Bu risk oranı da çalışmamız sonuçları ile uyumludur. Üçüncü risk faktörü de %19.1 ile mipomagneziüridir. Pak vaka serisinde bu oranı %10 olarak rapor etmiştir²⁴. Saptadığımız dördüncü risk faktörü de %12.7 ile hiperürükozüridir. Pak hasta serisinde bu oranı %10-40 olarak saptamıştır⁵. Kalsiyum oksalat taş hastalığında hiperürükozürinin rolü tartışmalıdır. Hiperürükozürinin kalsiyum oksalat taş oluşumunu arttırdığı genel bir kanıdır⁵. Çalışmamızda beşinci sıradaki risk faktörü de %10.6 ile hiperoksalüridir. Pak çalışmasında hiperoksalüriyi %2-15 olarak saptamıştır²⁴.

Sitrik asit, kalsiyum oksalat kristalizasyonu ve agregasyonu için en önemli doğal inhibitörlerden biridir⁵. Sonuçta sitrik asit ile metaflaksi ilk kez Butz ve Dulce tarafından tariflenmiştir²⁸. Çalışmamızda tedavi öncesi her iki grup arasında sitrat değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ancak etiyolojik faktörlere göre yapılan sınıflamada tedavi grubunda 8, kontrol grubunda 10 hastada hiperkalsiüri ve hipositratüri sonuçları elde edildi ve bu hastalarda risk faktörü olarak da ilk sırada yer almışlardır. Pak ve arkadaşları uzun dönemde yerine koyma tedavisinin hastaların büyük kısmında rekürrens hızını düşürdüğünü ve metabolik olarak aktif taş hastalığını azalttığını rapor etmişlerdir⁸. Bizde çalışmamızda tedavi grubunda kontrol grubuna oranla idrar sitrik asit düzeyinin arttığını ve sonuçta rekürrens oranının istatistiksel olarak da anlamlı azaldığını saptadık ($p<0.05$, $p=0.0001$).

Artmış idrar sodyum düzeyi, artmış sodyum alımının bir göstergesidir ve bu tablonun üriner

TEKRARLAYAN KALSİYUM OKSALAT TAŞLI HASTALARDA METABOLİK DEĞERLENDİRME
(*Metabolic Evaluation in Patients With Recurrent Calcium Oxalate Stone*)

sistem taş hastalığı oluşumunda potansiyelize edici rolü bilinmektedir^{29,30}. Çalışmamızda tedavi grubunda ilk kontrolde (0. ay) 173.6 ± 15.7 ve 12. ayda 172 ± 38.5 ($p=0.913$, $p>0.05$) iken, kontrol grubunda ilk kontrolde 173.2 ± 30 ve 12. ayda 176 ± 31 ($p=0.466$, $p>0.05$) olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İdrar potasyumunun ekskresyonu üzerine yapılan çalışmalar idrar potasyum konsantrasyonunun üriner sistem taş oluşumunu belirgin olarak azalttığını göstermektedir³¹. Curhan ve arkadaşları diyet ile alınan potasyumun, taş teşekkülü üzerine olan etkilerini geniş vaka serilerinde, yüksek kalsiyum diyeti uygulayanlarda oral sıvı alımını arttırarak üriner taş oluşumunu %34 oranında kontrol grubunda azalmış saptarken, potasyum tedavisi verilen çalışma grubunda %51'lik bir taş oluşumu azalması saptamışlardır^{31,32}. Potasyum sitrat özellikle idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalığının rekürrenslerini önlemede oldukça etkindir³⁰. Sitrat idrar kalsiyumu ile birleşerek kalsiyum saturasyonunu azaltır³⁴ ve böylelikle kalsiyum oksalat agregasyonunu inhibe eder³⁵. Pak çalışmasında, potasyum sitrat kullanımı ile üriner sistem taş oluşumunun 2.1 yıllık takip süresince %89 oranında remisyone olduğunu rapor etmiştir⁸. Preminger ise 2.9 yılda potasyum sitrat kullanımı ile %100'lük remisyon değerine ulaşmış¹⁸, izole hipositraturisi olan hastalarda Barcello yaptığı çalışmasında günlük 60 meq potasyum sitrat tedavisi ile taş rekürrensini anlamlı olarak azaldığını, plasebo grubunda ise değişmediğini rapor etmiştir³⁶. Ettinger çalışmasında potasyum magnezyum sitratı plasebo ile karşılaştırmış ve 3 yıllık takip sonunda tedavi grubunda taşsızlık oranı %88.1 iken plasebo grubunda ise taşsızlık oranı %36.4 olarak saptamıştır³⁰. Lee ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında 493 hasta incelemişler, potasyum sitrat tedavisi yapılan hastalarda taş tekrarı %7.8 oranında saptanırken tedavi almayan kontrol grubunda taş rekürrensi %30-46.2 olarak saptanmıştır³⁷. Kúpeli ve arkadaşları kalsiyum oksalat taşlı hastalarda 12 aylık yapılan potasyum sitrat profilaksisi ve takip ile taş remisyon oranını %88.9 olarak saptamışlardır³⁸.

Çalışmamızda 23 hasta tedavi grubunda, 24 hasta kontrol grubunda olmak üzere kalsiyum

oksalat taşlı toplam 47 hastada 12 aylık takip dönemi sonunda yapılan değerlendirmede tedavi grubunda %17.4, kontrol grubunda %45.4 oranında taş rekürrensi saptanmıştır. Remisyon oranları tedavi grubunda %82.6, kontrol grubunda %54.2 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun remisyon oranının literatür oranlarına oranla daha yüksek bulunması alınan oral sıvının arttırılmasına bağlanmıştır. Taş oluşumu oranlarımız incelendiğinde, çalışma öncesinde kontrol grubunda 1 yıl içerisinde 27 taş saptanmışken çalışma sonrası yapılan değerlendirmede 19 taş rekürrensi saptanmıştır. Bu sonuç kontrol grubunda %29.3'lük bir azalma saptanırken, çalışma öncesinde tedavi grubunda 1 yıl içerisinde 26 taş saptanmışken çalışma sonrası yapılan değerlendirmede 4 taş rekürrensi saptanmıştır. Bu ise tedavi grubunda, tedavi sonrası %84.3'lük bir azalma ile beraberdir.

Barcelo, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kompozisyonundan oluşan hipositraturik 57 hastada 30-60 meq potasyum sitrat vererek yaptığı 3 yıllık çalışmasında belirlenen taş formasyon oranları tedavi grubunda %72, kontrol grubunda %28'lik taş nüksünde azalma ile birliktedir³⁶. Whalley ve arkadaşları, 27 hastada yaptıkları benzer çalışmalarında taş remisyon oranını potasyum sitrat verilen tedavi grubunda %93 olarak rapor etmişlerdir³². Çalışma sonuçlarımız, tedavi etkinliği yüksek olan hipositraturik grupta tedavi süresi daha kısa olmakla birlikte literatür bilgilerine benzer olarak saptandı.

Rezidüel kalsiyum taşı fragmanlarının spontan rezolüsyonu olasılığı çok düşük olmasına karşın, medikal tedavi fragmanların büyümesini yavaşlatabilir. Cicerello ESWL'den sonraki rezidüel kalsiyum ve struvit taşlarının akibetini incelemiştir³⁹. ESWL'den 6-8 hafta sonra 5 mm'den daha küçük taş fragmanları bulunan 70 hastanın bir grubuna potasyum sitrat verilirken diğer gruba herhangi bir tedavi önerilmemiş, steril kalsiyum fragmanları bulunan kontrol hastalarının %32'sinde, sitrat verilenlerin %74'ünde 12 ayda taş parçacıkları düşmüştür. Taş fragmanları düşmeyenler arasında, kontrol grubunun %46'sında, sitrat verilen hasta grubunun %20'sinde taş parçalarının büyüdüğü saptanmıştır.

Fine ve arkadaşları çalışmalarında, rezidü taş fragmanlı hasta grubunda ESWL sonrası me-

dikal tedavi alan grubun %16'sında taş fragmanlarında büyüme saptanırken, tıbbi tedavi almayanların %54.5'inde taş fragmanlarında büyüme saptanmıştır⁴⁰.

Çalışmamızda yapılan tedavi sonrası, <5 mm rezidü taş, tedavi grubunda 4 hastada, kontrol grubunda ise 3 hastada saptandı. Hastalar çalışma süresi içinde 6 ve 12. aylarda direk üriner sistem grafleri ile takibi yapılarak rekürrens kriterleri ile karşılaştırmaları yapıldı. Buna göre tedavi grubunda 4 hastadan tedavi sonrası, 1 hastada taş boyutunda nüks kabul edilebilecek artış görüldü (3 mm'den-6 mm'ye), 2 hastada tedavi sonrası üriner taş saptanmadı, 1 hastada ise taş boyutunda artış olmamıştır. Kontrol grubunda ise tespit edilen 3 rezidü taşlı hasta, çalışma sonu yapılan değerlendirmede, 2 hastanın taş boyutlarında artış görülürken, 1 hastada taş boyutunda değişiklik olmadı. Tedavi grubundaki %25'e karşın kontrol grubundaki %66'lık sonuç literatürdeki çalışmalar ile paralellik göstermiştir.

SONUÇ

Üriner taşların metabolik ve çevresel kaynaklı etiyolojik faktörler kapsamlı olarak araştırılırsa, varsa metabolik bir defekte yönelik daha etkin bir tedavi yapılabileceği, taş oluşum riski yüksek olan hastaların metaflaksi ile yeni taş oluşumunun önlenilebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. Üriner sistem taş hastalığında potasyum sitrat tedavisi, rekürrens kalsiyum oksalat taşlı hastaların profilaksisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Günümüzde ESWL tedavisi daha popüler bir tedavi alternatifi olmasına karşın, maliyet açısından potasyum sitrat tedavisi, taş rekürrenslerinin önlenmesinde uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

- 1- He Y, Chen X, Yu Z, Wu D, Lv Y, Shi S, Zhu H: Sodium dicarboxylate cotransporter-1 expression in renal tissues and its role in rat experimental nephrolithiasis. *J Nephrol.* Jan-Feb; 17(1): 34-42, 2004.
- 2- Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. *Campbell's Urology.* 7th ed., 2662-2672, 1998.
- 3- Amato M, Lusini ML, Nelli F: Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int.* 72: Suppl 1: 1-5, 2004.
- 4- Sutherland J, Parks J, Coe F: Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Electrolyte Metab.* 11: 267, 1985.
- 5- Balaji KC, Menon M: Mechanism of stone formation. *Urol Clin of North Am.* V: 24, 1997.
- 6- Akıncı M, Esen T, Tellaloğlu S: Urinary stone disease in Turkey: An update epidemiological study. *Eur Urol.* 20: 200-203, 1991.
- 7- Preminger GM: Medical management of urinary calculus disease part 1: Pathogenesis and evaluation. *AUA Update series.* 14: lesson 5, 1995.
- 8- Pak CYC, Fuller C, et al: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol.* 134: 11, 1985.
- 9- Pak CYC, Resnick MI: Introduction. In Resnick, MI, (eds): *Urolithiasis*, s: 1, 1990.
- 10- Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH: Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. *Eur Urol.* 32(3): 294-300, 1997.
- 11- Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL: A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol.* Apr 167(4): 1607-1612, 2002.
- 12- Mutlu N, Özkan L, Duman C, Eralp MKM, Meral H, Gökalp A: Tekrarlayıcı taş hastalığı olanlarda metabolik değerlendirme sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi.* 30(2): 230-234, 2004.
- 13- Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P: Familial aggregation of renal calcium stone disease. *J Urol.* 139: 478, 1998.
- 14- Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. *Urol Clin N. Am.* 10: 595, 1983.
- 15- Asper R: Epidemiology and socioeconomic aspects of urine and stone analysis *Urol. Int.* 4: 334, 1986.
- 16- Holmgren K, Danielson BG, Fellstrom B, et al: The relation between urinary tract infection and stone composition in renal stone formes. *Scan J Urol Neph.* 23: 131, 1989.
- 17- Du Toit PJ, Van Aswegen CH, Steyn PL, et al: Effects of bacteria involved with the pathogenesis of infection induced urolithiasis on the urokinase and sialidase (neuraminidase) activity. *Urol Res.* 20: 393, 1992.
- 18- Preminger GM, Sakhee K, Skurla C, Pak CYC: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patient with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 134: 20, 1985.
- 19- Pak CYC: Should patients with single stone occurrence undergo diagnostic evaluation. *J Urol.* 127: 855, 1982.
- 20- Tefekli A, Esen T, Ziyilan O, Erol B, Armağan A, Ander H, Akıncı M: Metabolic risk factors in

TEKRARLAYAN KALSİYUM OKSALAT TAŞLI HASTALARDA METABOLİK DEĞERLENDİRME
(*Metabolic Evaluation in Patients With Recurrent Calcium Oxalate Stone*)

- pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: Is there any difference? *Urol Int.* 70(4): 273-277, 2003.
- 21- **Drach GW, Perin R, Jacobs S:** Outpatient evaluation of patients with calcium urolithiasis. *J Urol.* 121: 564, 1979.
- 22- **Pak CYC, Sakhee K, Fuller C:** Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kid Int.* 30: 422, 1986.
- 23- **Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A:** Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol.* 44(4): 467-474, 2003.
- 24- **Pak CYC:** Medical management of nephrolithiasis. Update 1987, *J Urol.* 140: 461, 1988.
- 25- **Tekin A, Tekgöl S, Atsü N, et al:** A study of the ethiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: Hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol.* 164: 162-165, 2000.
- 26- **Bozlu M, Çayan S, Akbay E, Canpolat B, Ulusoy E, Doruk E:** Üriner sistem taş hastalığında ilk defa tanı alan ve nüks eden olgularda metabolik ve üriner risk faktörlerinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi.* 28(2): 187-193, 2002.
- 27- **Seftel A, Resnich MI:** Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol. Clin N. Am.* 17: 159, 1990.
- 28- **Butz M, Dulce HJ:** Enhancement of urinary citrate in oxalate stone formes by the intake of alkaline salts. In: Smith, LU, Robertson WG, Finlayson BS. *Urolithiasis: clinical and basic research.* Plenum press. London, 881, 1981.
- 29- **Brown CM, Ackerman DK, Purich DL:** A tool for experimental and clinical urolithiasis. *Urol Res.* 22: 119, 1994.
- 30- **Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Vangessel A:** Potassium magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 158: 2069-2073, 1997.
- 31- **Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, et al:** A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Eng. J Med.* 328: 833, 1993.
- 32- **Whalley NA, Meyers AM, Martins C, Morgoliuss LP:** Long term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hipocitraturia. *Br J Urol.* 78: 10-14, 1996.
- 33- **Pak CYC:** Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 81 (suppl): 60-65, 1997.
- 34- **Smith LH, Meyer JL, McCall JT:** Chemical nature of crystall inhibitors isolated from human urine In Cifuentes L, Repado A, Hodgkinson A, et al: *Urinary calculi recent advances in ethiology, stone structure and treatment,* Basel: Karger, 318-327, 1993.
- 35- **Kok DJ, Papapoulos SE, Bijovet OL:** Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone formers. *Lancet:* 1056-1058, 1986.
- 36- **Barcelo P, Whul O, Servitge E, Rousoud A, Pak CYC:** Randomized double blind study of potassium citrate an idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 150: 1761-4, 1993.
- 37- **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: 1453-7, 1999.
- 38- **Küpeli S, Soygür T, Akbay A, Canoğlu A:** Üst üriner sistem kalsiyum oksalat taşlarının profilaksisinde potasyum sitrat kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi.* 26(1): 85-88, 2000.
- 39- **Cicerello E, Merlo F, Gambro G, et al:** Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol.* 151: 5-9, 1994.
- 40- **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.