

TC SAĞLIK BAKANLIĐI
ŐIŐLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1.ÜROLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU: Doç.Dr. Cengiz MiroĐlu

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE
SERUM FETUİN-A GLİKOPROTEİNİ
İLİŞKİSİ

ABDÜLMECİT YAVUZ

DANIŐMAN : Doç.Dr.Soner Güney

UZMANLIK TEZİ

2011-2012

İÇERİK

ÖNSÖZ	3
SEMBOL LİSTESİ VE KISALTMALAR.....	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Üriner Sistem Taş Hastalığı.....	7
2.2. Taş Oluşum Teorileri.....	9
2.3. Üriner Sistem Taşlarının Sınıflandırması.....	11
2.4. Üriner Sistem Taş Hastasına Yaklaşım.....	17
2.5. α 2-Heremans Schmid Glikoprotein (Fetuin-A).....	23
3. MATERYAL VE METOT.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. SONUÇ.....	32
6. TARTIŞMA.....	33
7. ÖZET.....	35
8. KAYNAKLAR.....	36

TEŐEKKÜR



Sembol Listesi

mm	:	Milimetre
ml	:	Mililitre
μl	:	Mikrolitre
μg	:	Mikrogram
μmol	:	Mikromol
ng	:	Nanogram
%	:	Yüzde
μM	:	Mikromolar
mM	:	Millimolar
rpm	:	Dakkikada dönme sayısı
mg	:	Miligram
g	:	Gram
nm	:	Nanometre
°C	:	Santigrat derece
U	:	Unite
kDa	:	Kilo Dalton
N	:	Örnek
cm³	:	Santimetre küp
Dk	:	Dakika
sn	:	Saniye

Kısaltmalar

CaOX	:	Kalsiyum Oksalat
CaP	:	Kalsiyum Fosfat
DÜSG	:	Direkt Üriner Sistem Grafisi
PNL	:	Perkütan Nefrotomi
RIRS	:	Retrograd Endoskopik Renal Cerrahi
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
EDTA	:	Etilen Diamin Tetra Asetik asit
PCs	:	Kalsifiye Plak
aPWV	:	Aort Titreşim Dalga Hızı
URS	:	Üreterorenoskopi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı çözümlenmiş halindeki minerallerin birleşerek tortu oluşturması veya üriner sistemde mevcut bir enfeksiyonun ile oluşabilen ve kronikleşebilen ürolojik bir hastalıktır. Bir çok etkenin rol oynadığı bu hastalık ile böbrek , üreter ve mesanede taş gelişimi görülebilir. Üriner sistem taş hastalığının neden olduğu morbidite ve mortalite bu hastalığın ne kadar ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Semptomatik taş hastalarının %50'sine cerrahi tedavi gereksinimi bunun kanıtıdır [1]. Günümüzde birçok branşta üriner sistem taşlarının tedavisinden daha çok etyolojisine ve önlenmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde amaç taş yükünün azaltılması ve rekürrensini engellenmesidir. Bunun için ana prensipler taş oluşumuna neden olan aktivatörlerin ve inhibitörlerin doğal dengesinin sağlanması, sıvı alımının yeterli seviyeye çekilmesi ve diyet ile kolaylaştırıcı faktörlerin engellenmesidir [2-4].

Fetuin-A glikoproteini insan vücudunda genel olarak kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetuin-A geninin vasküler kalsifikasyon, böbrek taş hastalığı ve tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ürolojik açıdan önemi kalsiyum-fosfat presipitasyonunu engellemesidir. Özellikle kandaki ve idrardaki elektrolit değerleri normal hastaların bir bölümünde taş oluşurken bir bölümünde oluşmamaktadır. Bu noktada etyolojik olarak sorumlu tutulan faktörlerden biri de Fetuin-A glikoproteinidir. Bu çalışmanın amacı kandaki Fetuin-A seviyelerinin böbrek taş oluşumu ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Taş Hastalığı

2.1.1. Epidemiyolojisi

Üriner sistem taş hastalığı yüksek nüks şansına sahip olan, taş oluşumunda bir çok faktörün rol oynadığı bir toplum hastalığıdır [1]. Üriner sistem taş hastalığı coğrafi bölge özelliklerine göre değişiklik göstermekle beraber ortalama insidensi % 5-12 oranındadır [1]. Ülkemizde üriner sistem taş hastalığı prevalansı % 14,8'dir. Ülkemizdeki erkek:kadın oranı 3:1 ve en sık görüldüğü yaş grubu 30-60 yaş aralığıdır. Güney ve güneydoğu bölgelerinde, düşük sosyoekonomik seviyeli kişilerde daha sık görülür.

2.1.2. Patofizyolojisi

Üriner sistem taş hastalığı sık nüks özelliği gösterir. Özellikle yaşamın erken evrelerinde (ilk iki dekat) taş hastalığının nüks etme oranları daha fazladır [4,5]. Bu nedenle taş hastalarında nüksü ön görmede bazı noktalara dikkat etmek gerekir bunlar aşağıda sıralanan başlıklardır.

- a- Yaşamın erken evresinde taş hastalığına yakalanmak (20 yaş altı)
- b- Pozitif aile öyküsü

c- Daha önceden taş hastalığı geçirmiş olmak

d- Taş oluşumu ile ilgili hastalığa sahip olmak

Hiperparatiroidizm, Renal tubuler asidoz (RTA) (kısmi/tam),
Primerhiperoksalüri, Jejunoileal by-pass, Crohn hastalığı, Sarkoidoz,
Hipertiroidizm

e- Taş oluşumu ile ilgili ilaçlar:

Kalsiyum destek tedavisi

D vitamini destek tedavisi

Asetazolamid

Askorbik asitin büyük dozları (>4 gr/gün)

Sulfonamidler

Triamteren

İndinavir

f- Taş oluşumu ile ilgili anatomik anormallikler:

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu

Kaliksiyel divertikül

Vezikoüreteral Reflü

Üretra darlığı

Üreterosel

At nalı böbrek

2.2. Taş Oluşum Teorileri:

Üriner sistemde taş oluşumu daha önce bahsedildiği gibi birçok faktöre bağlıdır ve bunun yanında çevresel faktörlerden , diyetten de etkilenmektedir. Tam olarak açıklanamasa da taş oluşumunda aşağıda sıralanan teoriler kabul görmüştür.

- 1- Süper satürasyon - kristalizasyon teorisi
- 2- İdrar inhibitörlerinin yokluğu teorisi
- 3- Matriks-nükleasyon teorisi,
- 4- Epitaksi teorisi
- 5- Kombine teori ileri sürülmüştür [6]

Taş oluşumunda en önemli etken süpersatürasyondur. Ürün konsantrasyonu (Concentration Product, CP) herhangi bir çözünebilen bileşiğin bir çözültideki iyon derişimlerinin matematiksel olarak ifade edilmesidir. Örneğin sodyum klorid için CP, sodyum ve klor iyonlarının derişimlerinin çarpımıdır.

Tuzlu su solüsyonu üzerine tuz eklemeye devam edersek, tuzun çözünmediği noktada solüsyon doymuş (satüre) olarak kabul edilir. Satürasyon seviyesindeki ürün konsantrasyonu termodinamik ürün çözünerbilirliği (Solubility Product, SP) olarak, bu nokta ise Çözünürlük Sabiti (Ksp) olarak adlandırılır. Ksp altında solüsyondaki çözünmüş haldeki ve kristal haldeki elemanlar denge halindedir. Bu noktada, solüsyona daha fazla kristal eklenmesi kristallerin birbiri üzerine çökmesine neden olur [7-8].

Normal şartlar altında idrarda taş oluşturan elemanların, örneğin kalsiyum oksalat, ürün konsantrasyonu (CP), çözünübilirlik seviyesinin (K_{sp}) üstüne dahi çıksa kristalizasyon oluşmayabilir çünkü idrardaki inhibitör maddeler, kalsiyum oksalatın yüksek konsantrasyonlarında bile çökelme ve kristalleşme olmadan çözünük halde kalmasına olanak sağlar. İdrarın bu seviyesine ‘Dolaşabilir Süpersatürasyon’ denir. Dolaşabilir bölgenin dışında artan solit konsantrasyonlarında formasyon çarpımının üzerindeki değerlerde spontan nükleasyon, hızlı büyüme ve kümeleşme daha kolay olmaktadır. Dolaşabilen zonun üzerinde yer alan bu bölgeye süpersatüre zon denir

Sağlıklı insanda idrarda bulunan sitrat gibi inhibitör maddeler, taş oluşumu engeller. İnhibitör varlığında kalsiyum oksalat kristallerinin oluşması için, süpersatürasyonun çözünübilirlik seviyesini 7-11 kat aşması gerekmektedir. İnhibitör maddeler 2 temel yolla taş oluşumunu engellerler. Bunlardan birincisi promoter maddeleri bağlayarak idrarla atılmasını sağlamaktır diğeri ise taş nükleusunu destabilize ederek kristallerin çökmesini engellemektir [9].

Normal bir insanın idrarındaki kalsiyum oksalat konsantrasyonu, sudaki çözünürlüğünden dört kat daha fazladır. Taş oluşumu provoke eden faktörler, idrar volümünde ve sitrat miktarında azalma ile kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit miktarındaki artış olarak gösterilmektedir. Bu faktörlerin biri veya birkaçı kristalizasyon ve nükleasyona neden olmaktadır. Homojen nükleasyon taş çekirdeğinin saf bir solüsyondan oluşmasıdır. Nükleasyon kristalin çözünmeyen en erken evredeki yapısıdır. Heterojen nükleasyonda kristal çekirdeği epitelyum hücre yüzeyine, hücre artığına yada diğeri bir kristalin yüzeyine eklenmektedir.

Böbrek taşları kristal ve kristal olmayan bileşiklerden oluşur. Kristal olmayan bileşen matriks olarak adlandırılır ve ortalama olarak taşın ağırlığının %2,5'inin oluşturular [11]. Matriksin sadece %25'i çözünür olduğundan içeriğini tam olarak saptamak güçtür. Ancak yapılan analizler matriksin %65 protein'den oluştuğunu göstermiştir. Matriksin içinde bir çok protein bulunmasına rağmen özellikle 'Matriks Maddesi A' adı verilen imünojenik madde dikkat çekmektedir. Moore ve Gowland Matriks madde A'nın 3 veya 4 farklı antijenden oluştuğunu göstermişlerdir. Üriner sistemde taşı olan hastalarının idrarında %85 oranında saptanan Matrisk madde A normal bireylerde saptanamamıştır [12]. Matriksin taş oluşum mekanizmalarında kesin rolü; promotor, inhibitör veya etkisiz mi olduğu halen net olarak aydınlatılamamıştır.

2.3. Üriner Sistem Taşlarının Sınıflandırılması

Üriner sistem taş hastalığı gelişmiş ülkelerde toplumun yaklaşık %5 ile %13'ünü etkiler. Taş hastalarının %65 ile %85 kadarı saf kalsiyum oksalat veya kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat şeklindedir. Kalsiyum taşları denince akla CaOx (kalsiyum oksalat) ve CaP (kalsiyum fosfat) olmak üzere iki ana grup gelmektedir .

2.3.1. Kalsiyum Oksalat Taşları:

Kalsiyum oksalat taşları üriner sistem taşları arasında en sık görülen gruptur. Kalsiyum oksalat taşları kalsiyum oksalat monohidrat (Whewellite) veya kalsiyum oksalat dihidrat (Weddelite) yapıda olabilmektedirler. Kalsiyum oksalat dihidrat taşlarına ESWL ile daha iyi yanıt alınmakta olup tedavi sonucunda yine daha iyi

taşızlık oranları yakalanmaktadır. Weddelite yapıda taşların hiperkalsiüri ile Whewellite taşların ise hiperoksalüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [13].

Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda rol oynayan risk faktörleri idrarda kalsiyum oksalat supersatürasyonunu arttırarak , kristalizasyon inhibitör aktivitesini azaltarak veya kristalizasyon promotör aktivitesini yükselterek etkili olur. Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumu ile risk faktörleri aşağıda sıralandığı gibidir [13].

2.3.1.1. Hiperkalsemi:

Diyetle ortalama günde 500-1000 mg kalsiyum alınır. Bunun çoğu kalsiyum bağlayıcı öncü moleküller vasıtasıyla D vitamini kontrolü altında oniki parmak bağırsağı ve ince bağırsağın üst kısmından absorbe edilir. Kalsiyumun kandaki miktarı % 9,6 mg olup bunun % 45'i serbest kalanı proteine bağlı halde bulunur. Glomerüllerden günde 47 gram kalsiyum atılmasına karşın çoğu reabsorbe edilerek günde ortalama 4 mg/kg atılır. Bu değerin aşılması durumuna Hiperkalsiüri adı verilir. İdardaki kalsiyum miktarı mutlaka 24 saatte bakılmalıdır.

2.3.1.2. Hiperkalsiüri:

Hiperkalsiüri idrar ile kalsiyum atılımının 250mg/gün'den fazla olması şeklinde tanımlanır. Serum kalsiyum düzeyi normal olması halinde hiperkalsiüri, idiopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılır ve kalsiyum oksalat taşı olan hastaların %30 ile %60'ında bu durum saptanabilmektedir [14].

Idiopatik hiperkalsiüri barsaktan fazla kalsiyum emilimine bağlı emilimsel (absorptif) hiperkalsiüri ve böbrekten kalsiyum kaçığına bağlı renal hiperkalsiüri

olarak ikiye ayrılır. Emilimsel hiperkalsiüri 3 alt tipe ayrılır. Tip I ve II'de fizyopatoloji net olarak bilinmemekle beraber Tip III'de böbrekte meydana gelen fosfat kaçağının, barsaklardan kalsiyum emilimini ağırlaştırıyor olduğu düşünülmektedir.

Renal hiperkalsiüride böbreklerden kalsiyum kaçağı vardır. Kalsiyum atılımındaki artışın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak enfeksiyon, tübülüs fonksiyon bozuklukları veya anatomik anomalilerin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [15].

Serum kalsiyum düzeyinin artışının eşlik ettiği hiperkalsiüri ise rezorptif hiperkalsiüri olarak adlandırılır. Rezorptif hiperkalsiürinin en sık nedeni primer hiperparatiroidizmdir. PTH osteoklastları uyararak kemikte demineralizasyona ve kana kalsiyum salınmasına neden olur. Böbreklerde ise kalsiyum geri emilimini artırırken fosfat emilimini azaltır. Üçüncü olarak PTH, 1-25-dihidroksivitamin D3 sentezini uyararak barsaktan kalsiyum emilimini artırır [14,15].

2.3.1.3. Hiperoksalüri:

Hiperoksalüri erişkinlerde idrarda oksalat miktarının 45mg/gün üzerinde olması olarak tanımlanır. İdrarda oksalat miktarının yükselmesi oksalatın kalsiyum ile non-iyonizan bir bileşik oluşturmasına neden olur. Kalsiyum oksalat kristalleri ayrıca tübül hücrelerinde lipid peroksidasyonu ve hücre hasarına neden olur. Hasarlı tübül hücrelerinin ve hücre içeriklerinin lümen içine dökülmesi nükleasyon için uygun ortama yol açmaktadır. Hiperoksalüri nedenleri arasında primer hiperoksalüri (kalıtsal bozukluklar), barsaktan oksalat emiliminde artış ve idiopatik hiperoksalüri sayılabilir.

Kalıtsal bozukluklara bağlı ortaya çıkan hiperoksalüri primer hiperoksalüri olarak adlandırılır. 2 alt tipi bulunmaktadır. Tip I, Gliksilat metabolizmasında yer alan bir enzim olan Alanin-Gliksinat Aminotransferaz (AGT) enziminin otozomal

resesif bozukluğudur. AGT eksikliğinde artan Glioksilat, peroksizom ve sitozolde oksalata çevrilir. Yapımı artan oksalatın idrarla atılımı da artar. Tip II primer hiperoksalüri çok nadir görülür, eksik olan enzimler Glioksilat Redüktaz ve D-gliserat Dehidrogenazdır.

Emilimsel (enterik) hiperoksalüride barsaklardan oksalat Emilimi artmıştır. Emilimsel hiperoksalüri, ileumdaki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle kalın barsaktan aşırı oksalat Emilimi sonucu gelişir. Bu duruma genellikle inflamatuvar barsak hastalıkları, jejunoileal baypas ve ince barsak rezeksiyonları neden olur.

Metabolik (idiyopatik) hiperkalsiüri perimer ya da Emilimsel hiperkalsiüri saptanamayan hasta grubunda görülen hiperkalsiüri tipine verilen addır. Hiperoksalürinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. [16,17].

2.3.1.4. Hiperürikozürik Kalsiyum Taşları:

Hiperürikozüri idrarda ürik asit miktarının 700mg/gün'den fazla olması olarak tanımlanır. Hiperürikozüri kalsiyum oksalat taşı insidansında artışa yol açmaktadır. İdrarda ürik asit kristallerinin bulunması kalsiyum oksalat kristallerinin oluşması için çekridek görevi görür. Ayrıca hiperürikozüri idrarda inhibitör maddelerin etkinliğini ve miktarını da azaltır. Hiperürikozüri genellikle diyetle aşırı pürin alımı nedeniyle gelişir. [18].

2.3.1.5. Hipositratürik Kalsiyum Taşları:

Sitrat üriner sistem taşlarına inhibitör etki yapan önemli bir maddedir. Kendisi kalsiyumu bağlayarak CaOx kristalizasyonunu inhibe eder. CaOx taş hastalığına % 10-60 oranında hipositratürinin eşlik edebildiği belirtilmiştir. Genellikle renal tübüler asidoz tip I, tiazid tedavisinde veya kronik diareli hastalarda görülür. Tedavisinde potasyum-sitrat ile başarılı sonuçlar alınabilir.[10].

2.3.2. Kalsiyum Olmayan Taşlar

2.3.2.1 Ürik asit ve Ürat taşları:

Ürik asit kristalleri Ürik asit yüksek doygunluğa ulaştığı zaman çöker. Buradaki önemli faktör üratın fazla salgılanması ve düşük üriner pH tır. Eğer pH yeteri derecede düşükse ürik asit normal ürat konsantrasyonunda çöker. Amonyum ürat oluşumu için üreaz üreten mikroorganizmaların ortamda bulunması gerekir. Ortamda sadyumun fazla bulunduğu durumda ve buna eşlik eden yüksek ürat konsantrasyonuyla beraber sodyum ürat çökmesi meydana gelebilir.

2.3.2.2. Sistin taşları:

Sistin taşları sadece sistinürisi olan hastalarda görülür. Sistinüri , sindirim sisteminde bozulmuş aminoasit Emilimi ve böbrek proksimal tübüllerinde dibazik aminoasitler olan sistin, ornitin, lizin ve argininin membran transportundaki bozukluğu nedeniyle böbrekten aşırı atılımı sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır [19].

Bütün dünyada prevalansı yaklaşık olarak 1:7000'dir [20]. Türkiye'de riskli 6050 bebeğin metabolik hastalık açısından tarandığı bir çalışmada sistinüri prevalansı 1:1000 olarak belirlenmiştir [21]. Sistinüride taş oluşumu ve buna bağlı komplikasyonlara özellikle 20-30'lu yaşlarda rastlanmaktadır.

2.3.2.3 Enfeksiyon taşları:

Üriner sistem taşları içinde enfeksiyon taşları önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu taşların önemi sadece görülme sıklığı ile ilgili değildir. Bunun yanı sıra satghorn (geyik boynuzu) taş oluşturabilme kapasitesi, tedavisinin sorunlu olabilmesi, komplikasyonlara yatkın olabilmesi ve çabuk tekrarlayabilmesi önemini arttırmaktadır [22].

Enfeksiyon taşları kadınlarda daha sık görülmektedir. Bütün taşların %2-20'lik kısmını oluşturmaktadır [23-24]. Çocuk yaş grubunda daha erken yaşlarda, genellikle 5 yaş altında görülmektedir.

Enfeksiyon taşlarının oluşabilmesi için birkaç faktörün bir arada bulunması gerekir. Öncelikle üriner enfeksiyon varlığı, magnezyum-amonyum-fosfat kristallerinin doymuş olarak idrarda bulunması ve idrar pH'sının 7,2'nin üzerinde olması mekanizmayı tetiklemektedir.

İdrardaki ürenin üreaz üreten bakterilerce parçalanması yüksek amonyum (NH₄) konsantrasyonuna sebep olmakta ve üriner pH'yı yükseltmektedir. Ortamın bazik olması magnezyum-amonyum-fosfat kristallerinin çökmesini hızlandırmakta bu da enfeksiyon taşlarının oluşmasına sebep olmaktadır.

2.4. Üriner Sistem Taş Hastasına Yaklaşım:

2.4.1. Öykü:

Anamnezde hastaya özgeçmiş, aile öyküsü, yaşadığı iklim ya da ortam, günlük sıvı alımını, diyet alışkanlığı, renal tübüler asidoz, gut hastalığı, kronik ince barsak hastalığı gibi metabolik hastalıkları olup olmadığı, hemipleji, parapleji gibi immobilizasyona sebep olan bir hastalığı olup olmadığı sorulmalıdır [25].

Hastalardan diyetle yönelik ayrıntılı öykü alınmalıdır. Yetersiz sıvı alımı, yüksek proteinli gıdalar ile beslenme varsa belirlenmelidir. Hayvansal gıdalardan aşırı beslenme hiperürükozüri, hipositratüri ve düşük idrar pH'sı ile ilişkilidir. Yine aşırı süt ve süt ürünü tüketimi sorgulanmalı, D vitamin ve kalsiyum takviyeleri alınıyorsa belirlenmelidir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hikâyesi enfeksiyon taşları ile ilişkilidir. Kronik diyare, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm, enflamatuvar barsak hastalığı, renal tubuler asidoz, sarkoidoz, gut hastalığı, malignitelerin varlığı ve genetik sendromlar gibi hastalıklar varsa öğrenilmeye çalışılmalıdır [26].

Ürolojik ve üroloji dışında geçirilen cerrahiler sorgulanmalıdır. Tiroid ve paratiroid cerrahileri varsa öğrenilmelidir. Özellikle sistinüri, primer hiperoksalüri ve ksantinüri gibi genetik zemini olan hastalıklar sorgulanmalıdır. Birçok ilaç üriner sistemde direkt ya da indirekt taş hastalığına neden olabilmektedir. Kortikosteroidler barsaktan kalsiyum emilimini artırır, kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonuna yol açarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur [25]. Tiazid grubu diüretikler hipositratüriye neden olabilir. Triamteren, efedrin, guanifenasin gibi ilaçlar direkt olarak kendisi veya metabolitleri idrarda çökerek taş oluşumuna sebep

olabilmektedir [26]. Loop diüretikler renal kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltırlar ve böylece hiperkalsiüriye yol açarlar. Kolşisin, probenezid ve kemoterapotik ajanların önemli bir kısmı hiperürükozüriye neden olurlar [27].

2.4.2. Tanı:

Üriner sistem taş tanısını kesin olarak koyabilmek için radyolojik yöntemlere başvurulur. Radyolojik yöntemlerle taşın varlığının yanı sıra taşın lokalizasyonu, sayısı, boyutu, kimyasal yapısı, böbreğin fonksiyonunu ne derece etkilediği, yapı anomalisi gibi özellikleride araştırılır. Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) hızlı yapılabilmesi, heryerde bulunabilmesi ve ucuz olması nedeniyle en fazla tercih edilen yöntemlerden biridir. Bu avantajlarının yanında non-opak taşları gösterememesi dezavantajıdır. İntravenöz Pyelografi (İVP) geçmişte sıkça kullanılan ancak günümüzde çok fazla tercih edilmeyen bir tanı yöntemidir. İVP üriner sistemi anatomik olarak görüntülemesinin yanında ve böbrek fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. Ultrasonografi (USG) böbrek parankimi hakkında bilgi vermesi, non-opak taşları gösterebilmesi ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle taş hastalığında sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) inaviz ve pahalı olmasına karşı, üriner sistem hakkında en doğru bilginin elde edilmesi için tercih edilecek tetkiktir.

2.4.3. Tedavi:

Üriner sistem taşlarının tedavisinde günümüzde daha çok endoskopik yöntemler tercih edilmektedir. Perkütan nefrotomi (PNL), üreterorenoskopi (URS) ve retrograd endoskopik renal cerrahi (RIRS) günümüzde üriner sistem taş

hastalığının tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. [25]. Bu modern cerrahi tedavi yöntemlerinin dışında uygun hastalara beden dışı şok dalgaları ile taş kırma (ESWL) başarı ile uygulanmaktadır. Günümüz modern tıp modaliteleri tedaviden çok önleyici sağlık hizmetlerinin önemine dikkat çekmektedir. Ürolojik olarak renal fonksiyonların korunması adına taş hastalığının engellenmesi en önemli hedefler arasındadır. Bu nedenle hangi taş hastasına hangi tetkiklerin yapılması gerektiği mutlaka bilinmelidir.

2.4.4. Kimyasal Analiz:

Komplikasyonsuz taş hastalığı bulunan bir kişi, ya ilk taş epizotundan sonra taştan kurtulmuş ya da taş epizotları arasında uzun sürelerin bulunduğu hafif rekürren hastalık öyküsü olan birisidir. Bu hastalarda önerilen analiz tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1: Komplikeasyonsuz taş hastalığı bulunanlarda risk faktörlerinin analizi için gerekli analizler (European Association of Urology (EAU) klavuzundan alınmıştır)

Taş analizi	Kan analizi	İdrar analizi
Her hastada bir taş analiz edilmelidir	Kalsiyum Albümin ¹ Kreatinin Ürat ²	Aç karnına sabah spot idrar örneği, dipstik testinde şunlara bakılır: <ul style="list-style-type: none">• pH• Lökositler/bakteriler³• Sistin testi⁴

1 *Ya albümin bağlanmasına atfedilebilecek kalsiyum konsantrasyonu farklarını düzeltmek için kalsiyum+ albümin analizi ya da iyonlaşmış (serbest) kalsiyumun doğrudan analizi.*

2 *İsteğe bağlı analiz, ürik asit/ürat taşı hastalığından şüpheleniliyorsa faydalı.*

3 *Bakteriüri durumunda idrar kültürü.*

4 *Eğer sistinüri başka yollarla dışlanamazsa ya da dışlanmamışsa, sistin testi*

Komplike taş hastalığı olan hastalar böbreklerinde rezidüel fragmanlar olan veya spesifik risk faktörü taşıyan hastalardır. Bu hastalar için önerilen analiz çalışmaları tablo 2’de görülmektedir:

Tablo 2: Komplike olmuş taş hastalığı bulunan hastalarda yapılması gereken analizler (EAU klavuzundan alınmıştır).

Taş analizi	Kan analizi	İdrar analizi
Her hastada bir taş analiz edilmelidir	Kalsiyum Albümin ¹ Kreatinin Ürat ²	Açken sabah spot idrar örneği: Dipstik testinde şunlara bakılır: pH Lökositler/bakteriler ³ Sistin testi ⁴ Belirlenmiş bir zaman döneminde toplanan idrar örnekleri: Kalsiyum Oksalat Sitrat Ürat ⁶ Magnezyum ^{2,4} Fosfat ^{2,4,5} Üre ^{2,5} Sodyum ^{2,5} Potasyum ^{2,5} Kreatinin Volüm

1 Ya albümin bağlanmasına atfedilebilecek kalsiyum konsantrasyonu farklarını düzeltmek için kalsiyum+ albümin analizi ya da iyonlaşmış (serbest) kalsiyumun doğrudan analizi.

2 İsteğe bağlı analiz.

3 Normal atılımla ilgili verilerin mevcut olması koşuluyla, 24 saatlik idrar, 16 saatlik + 8 saatlik idrar ya da herhangi bir örnek toplama dönemi seçilebilir (4-7). Kreatininle ilgili değişkenler konusunda spot idrar örneği kullanılabilir (7).

4 Magnezyum ve fosfat analizi, AP(CaOx) indeksi ve AP(CaP) indeksi gibi kalsiyum oksalat (CaOx) ve kalsiyum fosfat (CaP) ile süpersatürasyon tahminlerini hesaplamak için gereklidir (8-12).

5 Üre, fosfat, sodyum ve potasyum ölçümleri, hastanın beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek için kullanılır.

6 Ürik asitli çözeltilerde çökeldiği için, ürat analizinin asidifiye edilmemiş bir örnekte ya da ürik asidi çözmek için yapılan alkalinizasyondan sonra yapılmalıdır. Asitli koruyucu içeren bir şişeye 16 saatlik idrar örneği toplandıktan sonra, 24 saatlik dönemin geriye kalan 8 saati, ürat analizi için sodyum azidli idrar örneği toplamak için kullanılabilir.

2.4.5. Taş Hastalığında Profilaksisi:

Diyet:

Hayvansal proteinlerin aşırı tüketimi üriner sistemde taş oluşumuna zemin hazırlayabilir. Ancak proteinlerden kısıtlanmış diyetin taş oluşumu üzerindeki etkilerini açıklayan bir çalışma yoktur. Bununla beraber, hayvansal proteinlerinin aşırı alınmasının azaltılması önerilir ve yüksek sıvı tüketimi ile beraber kombine edilmesi gibi yaklaşımlar klinikal olarak iyi sonuç verir. Pozitif kalsiyum dengesini korumak için kalsiyumun günlük alınımı 20-25 mmol (800-1000 mg) olmalıdır. Kalsiyum alınımının azalması oksalatın ince barsaktan absorpsiyonunu azaltır. Kalsiyum takviyeleri her zaman yemek ile beraber alınmalıdır [26-28].

Sıvı alınımları:

İdrar seyreltme yararlı etkisi her zaman taş oluşumu ile hastaların tedavisinde bir dayanak noktası olarak kabul edilmiştir. Sıvı alımının azalmasına bağlı artmış doygunluk değeri ve üriner sistem inhibitörlerinin dilüsyonuyla ilişkilidir. Bu durum üriner sistemde taş oluşumu için istenmeyen bir etkidir [29].

Tiyazidler:

Tiyazidler benzendisulfonamid molekülünden bir halka oluşmasıyla meydana gelmiş benzotiazin türevleridir. Tiyazidlerin üriner oksalatı azalttığı ileri sürülmüştür ama bunu kanıtlayan yeterli veri bulunmamaktadır. Tiyazidlerin uzun süreli geniş kullanımı hipotansiyon, iktidarsızlık ve halsizlik gibi yan etkilenden dolayı limitlidir [30].

Ortofosfat:

Fosforik asit tuzudur. Üriner kalsiyum seviyesi ortafosfat verildikten sonra azalır ve pirofosfat salgılanmasını artırır, pirofosfat CaP ve CaOx büyümesi üzerinde inhibitör aktiviteye sahip bir bileşiktir. Düşük dozdaki ortafosfat taş oluşumunu engellemekte daha az başarılı olmuştur [31].

Sellüloz fosfat:

İntestinal kalsiyum bağlayıcı selüloz fosfat, kalsiyum emilimini ve salgılanmasını azaltmak için kullanılmıştır. Bununla beraber sellüloz fosfat, üriner sekresyonda oksalat emiliminin artması sonucu oksalat salımının artmasını düşürür. Bu yüzden tedavide kullanımı tavsiye edilmez [32].

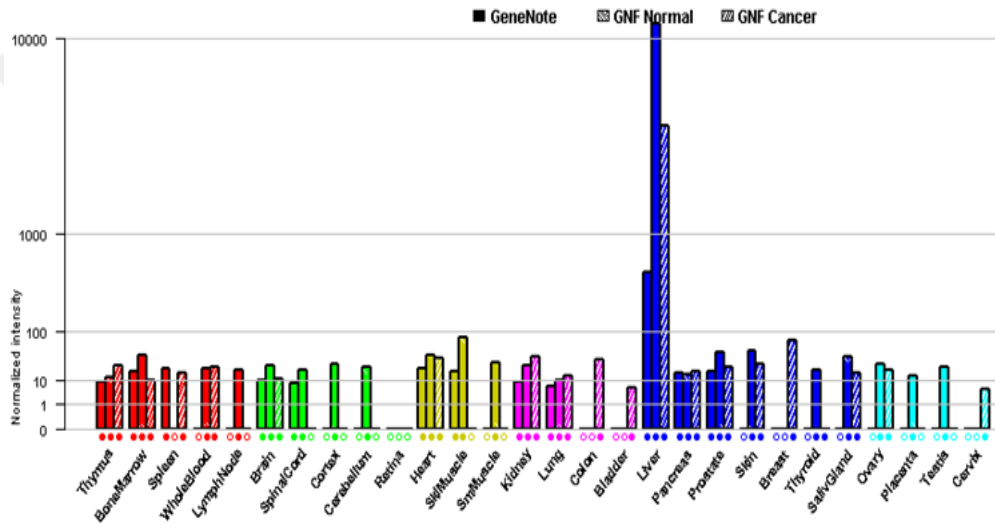
Alkalin sitrat:

Alkalin sitrat üriner sitrat atılımını artırmak için kullanılan bir yöntemdir. Alkali yüklenmesi sonucu sitratın salgılanması artar, nefronda sitratın geri emilimi azalır. Eş zamanlı alkalizasyon ve yüksek sitrat sekresyonu CaP ve CaOx kristalizasyonu azaltır. Sitratın direk inhibisyon etkisine ek olarak, sitratın çözünmesi ve makromoleküllerin inhibisyonuyla üriner pH artması ile sonuçlanır [33,34].

2.5 α 2- HEREMANS SCHMID GLİKOPROTEİN (Fetuin-A)

Fetuin-A yaklaşık 60 kDa moleküler kütlesi olan bir glikoproteindir [35]. Ağırlıklı olarak karaciğerde üretilir. Ekstrahepatik Fetuin-A ekspresyonu böbrekte, gözün damar tabakasında, fetal gelişimi boyunca tüm ana organlarda meydana gelir [36-40]. Sağlıklı insanlarda genel ve lokal kalsifikasyon inhibitörüdür [41]. Sağlıklı insanlarda Fetuin-A serum seviyesi 0.4-1.0 g/L'dir [42].

Fetuin-A geninin farklı dokulardaki ekspresyon seviyeleri aşağıdaki şekilde verilmiştir. (Şekil 1)



Fetuin-A genin farklı dokulardaki ekspresyon seviyeleri (www.genecard.com)

Çocukluk çağı başlangıçlı böbrek taşı hastaları ve 20-40 yaşı üzeri hastalarda rastlanan koroner arter kalsifikasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, kalsiyum fosfat ürünlerinin artması, kalsiyum alımının artması, paratroid hormon seviyesinin artması ile ilişkilendirilmiştir [43,44].

Vasküler kalsifikasyon diyaliz hastalarında sık rastlanılan bir durumdur. Farklı çalışmalarda düşük serum Fetuin-A seviyesi vasküler kalsifikasyonu artırabileceği düşünülmüştür [45]. Ancak Fetuin-A seviyesi ve ateroskleratik kalsifiye plak (PCs) ilişkisine bakıldığında, PCs yayılımı arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Mikrovasküler hastalığı olanlarda ise serum Fetuin-A seviyesi düşük olarak görülmektedir [46-48]. Ancak Fetuin-A ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki bazı hasta gruplarında pozitif korelasyon göstermekte olup, bazılarında ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır [49-52].

Son yıllarda Fetuin-A'nın kalsifikasyon inhibitörü olduğunu gösteren çalışma sayısı artmıştır. Ortak kanı Fetuin-A'nın $Ca \times PO_4$ 'ün çökmesini engellediğidir [40]. Son zamanlarda Fetuin-A'nın özellikle damar düz kas hücre kalsifikasyonunun inhibisyonunda rol oynayan multipl mekanizmaları şöyle açıklanmıştır. İlk aşamada olarak fetuin-A damar düz kas hücresi tarafından intraselüler veziküller içine alınır ve burada çözünemeyen temel kalsiyum-fosfat nükleasyonunu önler. Temel kalsiyum fosfat nükleasyonu vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunda en erken olaylardan birisidir (yüksek ekstraselüler Ca ve P konsantrasyonları ile indüklenir). Fetuin-A, temel kalsiyum fosfatın bir bağlayıcısı ve Ca ve P'nin solüsyon içinde çökelti haline gelmesinin spontan bir inhibitörü olarak görev yapar. Nükleasyon oluşursa, Ca ve P yüklü veziküller damar düz kas hücresinden salınır (intraselüller Ca fazlalığını uzaklaştırmak için koruyucu bir mekanizma). Fetuin-A, bu kalsiyum yüklü veziküllerin fagositozunu uyarır. Bu, fetuin-A'nın Ca ve P üzerine olan ve kalsifikasyonu engelleyen ikinci koruyucu etkisidir. İleri derece böbrek yetmezliği olan hastaların arterlerinde ve aterosklerotik arterlerde fetuin-A'nın lokalizasyonu (in-vivo) , bunun kalsifikasyon bölgelerinde biriktiğini göstermiştir. Bu gözlem inhibisyonun en sık damar duvarı hasarı olan bölgelerde olduğunu veya bu bölgelerde sınırlı olduğuna işaret eder.

Görüldüğü gibi Fetuin-A'nın metabolik etkileri, ne tür hastalıklara yol açabildiği kısmen kanıtlanmıştır. Özellikle vasküler yataktaki ve ekstrasvasküler alandaki kalsifikasyon inhibisyonunda ne tür biyokimyasal basamaklarda rol aldığı daha nettir. Ancak ürolojik açıdan üriner sistem taş hastalığındaki rolü net olarak ispatlanamamıştır. Literatürdeki çalışma sayısı kanımızca yeterli değildir. Bu çalışmada üriner sistem taş hastası ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum Fetuin-A seviyeleri arasında anlamlı istatistiksel fark olup olmadığına bakılarak Fetuin-A'nın kalsiyum inhibisyonu rolünün bu yönü değerlendirilmeye çalışılacaktır.



3. MATERYAL VE METOT

Çalışma Grubu

2010-2011 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji polikliniğine başvuran veya serviste yatarak tedavi gören tedavi gören benzer yaş grubundan, 63 üriner sistem taş hastası ve polikliniğe başvuran 70 üriner sistem taş hastalığı saptanmayan kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Üriner sistem enfeksiyonu olan ve öyküsünde akut taş epizodu yaşayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Taş hastalığı nedeniyle ile tedavi gören hastalar en az bir aylık süre geçtikten sonra çalışmaya dahil edildiler. Tüm hastalar 18 yaşından büyüktü (18--82 aralığında). Bütün hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

METOT:

Taş tanısı veya ekartasyonu tüm hastalara direkt üriner sistem grafisi ve/veya ultrasonografi (USG) ve/veya İntravenöz Pyelografi (İVP) ve/veya Bilgisayarlı tüm batın tomografisi (spiral ve 5mm kesit) yöntemlerinden en az biri kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), taş hikâyesi ve aile hikâyesi sorgulandı. Kan analizi olarak tüm hastalardan kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum ve paratiroid hormon bakıldı. Sabah taze idrardan stick ile bakılan pH değerleri dökümente edildi.

Serum Fetuin-A Seviyesinin Ölçülmesi:

Biyokimyasal analizler ve serum Fetuin-A düzeyinin saptanabilmesi için hasta ve kontrol gruplarından venöz kan alınmış ve serum AHSG (fetuin-A) konsantrasyonları enzim-linked immunosorbent testi ELİSA kiti (Biovendor) kullanılarak ölçülmüştür. Sabah aç karna alınan 4-5cc'lik venöz kan örnekleri santrifuje edilerek serumlar -20°C derecede en fazla 2 hafta muhafaza edilmiştir. Santrifuje edilen serumların çözünme işleminden sonra 10.000 kat dilue edilmeleri sağlanmıştır. Çözünen serumlar yüzeyleri poliklonal antihumanAHSG/fetuin-A-spesifik antikolar ile kaplı vemikrotitre plakta kuyulara konulmuştur. İnkübasyon işleminden sonra peroksidaz (HPS) konjuge poliklonal anti-human AHSG/fetuin-A antikoları eklenmiştir. İnkübasyon ve yıkama işlemlerininin sonra otomatik plakta 450nm'lik okuyucu kullanılarak absorbans ölçülmüştür. Seyreltilmiş bu serumların konsantrasyonları insan AHSG/fetuin-A'nın standart eğrisinden okunmuştur. Takiben gerçek konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Mikroplaka okuyucu yardımı ile 450nm deki absorbans ile örneklerde Fetuin A seviyesi ölçülmüştür. Bundan sonraki aşamada hasta ve kontrol grubunda serum Fetuin-A ölçümlerinin ortalaması, medyan, standart sapması, minimum ve maksimum değerleri karşılaştırılmıştır

Biyoistatiksel Analiz:

Bu çalışmada üriner istem taş hastalığının mevcut kliniğine dayanılarak iki farklı grup oluşturulmuş ve biyokimyasal verilerle desteklenmiştir. Gruplar arasındaki biyokimyasal veriler karşılaştırılarak istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar çıkarmak amacıyla günümüzde en sık kullanılan biyoistatistiksel analiz programı Windows tabanlı programlardan Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi (SPSS)'tir [53]. Bu çalışmada da SPSS yöntemi kullanılmıştır.

Bu çalışmaya spesifik olarak grupların karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Böbrek Taş Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Profili:

Üriner sistem taş hastası olan 63 kişi ve üriner sistem taş hastalığı saptanmayan sağlıklı 70 kişiden oluşan çalışma grubunda yer alan bireylerin yaş, BMI, cinsiyet örnek sayıları ve %'lik değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Üriner sistem taş hastası ve kontrol gruplarında yaş ortalaması sırasıyla 42,8 ve 41,6 idi. Taş hastası ve kontrol grubunda kadın erkek oranları benzerdi. Bu oranlar sırasıyla hasta grubunda %65'e ve %34,9 iken , kontrol grubunda %66,6 ve %39,3 olarak saptandı.

Tablo 3 Çalışma Gruplarının Profili:

Kriter	Taş Hastası Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu	
	n	Ortalama	n	Ortalama
Yaş	63	42,87	70	41,6
BMI (kg/m ²)	63	25,3	70	34,73
Cinsiyet	n	%	n	%
Erkek	41	65,08	44	66,67
Kadın	22	34,92	26	39,39

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında hasta ve

kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden Kreatin, ürik asit, potasyum, sodyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, PTH düzeyleri ölçüldü. Tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (tablo 4) . Alınan sabah idrarında bakılan idrar pH'sı her 2 grupta benzerdi.

Tablo 4 : Grupların serum parametrelerinin dağılımları.

Serum	Grup 1 (Taş Hastası)	Grup2 (Kontrol)	KW	p
Kreatinin (mg/dl)	1,03±0,24	0,97±0,15	2,69	0,261
Ürik asit (mg/dl)	5,08±1,04	5,37±1,52	1,15	0,564
Sodyum (mEq/L)	140,84±3,32	141,22±4,66	0,05	0,974
Potasyum (mEq/L)	4,58±0,35	4,62±0,6	2,05	0,358
Kalsiyum (mg/dl)	9,95±0,57	9,92±0,5	0,25	0,883
Fosfor (mg/dl)	3,42±0,58	3,3±0,69	3,76	0,152
Magnezyum (mg/dl)	2,17±1,89	1,79±0,18	5,13	0,077
PTH (pg/ml)	64,16±31,43	73,07±50,43	0,15	0,929

Serum fetuin-A ile diğer parametrelerin korelasyonuna bakıldığında yaş, VKİ,

serum kreatinin, ürik asit, albümin, sodyum, potasyum, magnezyum ve PTH ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışma grubunda Fetuin-A seviyeleri

Bakılan serum Fetuin A seviyeleri gruplarda sırasıyla $503,46 \pm 87,6$ mgr/dl ve $462,69 \pm 101,56$ mg/dl, taş hastası ve kontrol gruplarında ortalama Fetuin-A seviyeleri sırasıyla $503,46$ mg/dL ve $462,69$ mg/dL olarak saptanmıştır. Bu karşılaştırma neticesinde serum Fetuin A seviyeleri böbrek taşı olan hastalarda daha yüksek olmasına karşılık istatistiksel açıdan bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (tablo 5).

Tablo 5: Böbrek taşı hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubu Serum Fetuin A seviyeleri:

	Böbrek Taşı Hasta Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu
Ortalama gr/dl	503,46	462,69
Standart Sapma	87,65	101,56
Medyan	540,84	487,65
Maksimum değer	647,33	590,19
Minimum değer	364,83	291,80

5. SONUÇ:

Sağlıklı insanlarda kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapan Fetuin-A glikoproteininin, bir çok hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceği daha önce çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu çalışmada genel ve lokal kalsifikasyon inhibitörü olan Fetuin-A glikoproteininin üriner sistem taş hastalığı ile ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Vasküler endotelde kalsiyum depozitlerinin fagositozunu uyaran ve kemik matrikse kalsiyum çökmesini sağlayan Fetuin-A bu yönüyle incelenmiştir. Eksikliği durumunda idrara geçen kalsiyum miktarının artacağı ön görülmüş, bu durumun da üriner sistem taş hastalığına yol açacağı düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 63 taş hastası ve 70 kontrol grubu hastası arasında yapılan istatistiksel incelemede Fetuin-A seviyeleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak daha önce yapılan bazı çalışmalarda Fetuin-A seviyelerinin üriner sistem taş hastalığı ile ilgisinin olduğu ispatlansa da bu çalışmada bunun aksi bir sonuç ortaya çıkmıştır. Taş hastalığı bir çok faktöre bağlı olarak gelişen klinik bir durumdur. Özellikle bu aşamadan sonra Fetuin-A glikoproteininin farklı allellerde kodlanmasına bağlı gen polimorfizmi üzerinde durularak, taş hastalığı üzerindeki etkileri daha net anlaşılabilir.

6.TARTIŞMA

Fetuin-A glikoproteininin insan vücudunda kalsifikasyon inhibitörü olarak işlev gösterdiği daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir[54]. Normal insanlarda Fetuin-A serum seviyesi 0.4-1.0 g/L'dir [42]. Fetuin-A'nın yerleştiği ilgili 3q27 kromozom bölgesi daha önce tip2 diyabet hastalarında ve metabolik sendrom hastalarında ilgili bölge olarak haritalanmıştır. Yukarıda belirtilen hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülen Fetuin-A bu yönüyle araştırılmıştır. Son yıllarda Fetuin A eksikliğinin üriner sistemde de kalsifikasyon mekanizmasıyla kalsiyum içeriği yüksek taşlara neden olduğu çalışmalara ilham kaynağı olmuştur ancak henüz bu konuda literatürde yeterli çalışma yoktur.

Aksoy ve arkadaşlarının üriner sistemde kalsiyum oksalat taşları Fetuin-A üzerinde bulunan 766 C/G ve 742 C/T polimorfizmlerinin ilişkisi belirlenmiştir. Bu çalışmada 112 (n= 67 erkek, n= 47 kadın) böbrek taşı hasta grubu ve 73 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Genetik analizler sonucunda Fetuin-A 742 C/T polimorfizmi (T248M) önemli bir farklılık göstermesine rağmen Fetuin-A 766 C/T polimorfizmi (T256S) önemli bir farklılık göstermemiştir. Fetuin-A 766 CG genotipine sahip hastaların serum seviyelerinin CC alleleline sahip kişilere göre daha az olduğu tespit edilmiştir [57].

Emoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [45] Tip 2 diyabet hastalarında Fetuin-A ve aterosklerotik kalsifiye plak oluşumu arasındaki ilişki belirlenmiştir. 416

tip 2 diyabet hastası (n=261 erkek, n=155 kadın) ile yapılan bu çalışma sonucunda Fetuin-A seviyesi ve kalsifiye plak yayılımı arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Ross ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [56]. Fetuin-A 766 C/G polimorfizmi ve arteriyel sertlik arasındaki ilişki saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada 116 normal böbrek fonksiyonlu arteriyel sertliğe sahip hasta grubu (n=50 kadın, n= 66 erkek) oluşturulmuştur. Araştırmadaki genetik analizler sonucunda 766 C/G polimorfizmi (T256S) ve arteriyel sertlik hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Böbrek taşı hastalığı bir çok faktöre bağlı olarak gelişebilmektedir. Ayrıca Fetuin A glikoproteininin farklı allellerde kodlanmış formları yani gen polimorfizmi mevcuttur. Aksoy ve Arkadaşlarının üzerinde durduğu 766 C/G ve 742 C/T polimorfizmi ve böbrek taşı ilişkisi üriner sistem taş hastalığının ne kadar komplike bir zeminde geliştiğine işaret etmektedir. Gelecekte böbrek taşı hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun sayıları artırılıp çevresel ve metabolik faktörlerin yanında genetik polimorfizmin üzerinde durulacağı çalışmalar üriner sistem taş hastalığının etyolojisine ışık tutmakla kalmayacak belkide profilaksi yönünden büyük aşama katedilmesini sağlayacaktır .

7. ÖZET:

Bu çalışmada Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji polikliniğine gelen ve serviste yatarak tedavi olan 63 (n= 41 erkek, n=22 kadın) böbrek taşı hasta grubu ve 70 (n= 43 erkek, n= 27 kadın) böbrek taş hastası olmayan sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplamda 133 kişilik çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu kişilerin serum Fetuin-A seviyelerini ölçmek üzere serumları alınmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda Fetuin-A seviyeleri ile böbrek taş hastalığı arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar SPSS programına girilmiş χ^2 testi ve ANOVA testleri sonucunda istatistiksel değerler elde edilmiştir.

Bu çalışmada böbrek taşı hastalığı ile serum Fetuin A seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan istatistik analizler sonucunda böbrek taşı hastalığı ile serum Fetuin-A seviyeleri arasında bir bağlantı bulunamamıştır.

8. KAYNAKLAR

- [1] Yakut G, Avcı A, Özgürtaş T, Erduran D, Metabolic evaluation and potassium citrat treatment of stone proflaxy in recurrent calcium oxalate stone patients, Türk Üroloji Dergisi, 30(4):461-469, 2004
- [2]] Tefekli A, Tok A, Altunrende F, Life style and nutritional habits in cases with urinary stone disease Türk Üroloji Dergisi, 31(1): 113-118, 2005
- [3] Akıncı M, Esen T, Tellaoglu S, Urinary stone disease in Turkey: An updated epidemiological study. Eur Urol, 20:200-203, 1991
- [4] Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. J Urol 162: 27-30, 1999
- [5] Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. Miner Electrolyte Metab, 11: 267-69, 1985
- [6] Gnessin E, Lingeman J, Evan A Pathogenesis of Renal Calculi Türk Üroloji Derneği;36(2):190-199, 2010
- [7] Konya E, Tsuji H, Umekawa T, Kurita T, Iguchi M. Effect of ethyl icosapentate on urinary calcium and oxalate excretion. Int J Urol. 2000 Oct;7(10):361-5.
- [8] Verbaeys A, Minnaert H, De Paepe M, Ringoir S, De Sy WA. Results of urometabolic evaluation in 127 patients with renal calculous disease. Urology. 1985 Jan;25(1):22-5.
- [9] Fasano JM, Khan SR. Intratubuler crystallization of calcium oxalate in the presence of membrane vesicles: an in vitro study. Kidney Int. 2001; 59(1): 169-58

- [10] Orson W Moe MD, Kidney stones: pathophysiology and medical-management, *The Lancet*, 367(9507): 333-344, 2006
- [11] WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *Boyce. J Urol.* 1956 Sep;76(3):213-27.
- [12] Moore S, Gowland G. The immunological integrity of matrix substance A and its possible detection and quantitation in urine. *Br J Urol.* 1975 Oct;47(5):489-94.
- [13] Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res.* 2004 Jun;32(3):241-7. Epub 2004 May 4.
- [14] Mechanism of stone formation. Balaji KC, Menon M. *Urol Clin North Am.* 1997 Feb;24(1):1-11. Review.
- [15] Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000 May;27(2):203-13.
- [16] Muthukumar A, Selvam R. Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. *Ren Fail.* 1997 May;19(3):401-8.
- [17] Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):1059-63.
- [18] Pak CY, Holt K, Zerwekh JE. Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest Urol.* 1979 Sep;17(2):138-40.
- [19] Tiselius G., Epidemiology and medical management of stone disease, *BJU International* 91, 758-767, 2003
- [20] Levy HI. Genetic screening; in: *Advances in Human Genetics.* Harris H, Hirschorn K (eds) : Plenum, 1973.
- [21] Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Mönch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(5):732-8.
- [22] Dana ES. *Descriptive Mineralogy.* New York, John Wiley & Sons 1920

- [23] Herring LC. Observations of 10.000 urinary calculi. J.Urol. 88: 545, 1962.
- [24] Sharma RN, Shah I, Gupta S, et al. Thermogravimetric analysis of urinary stones. Br J Urol. 64:564-566, 1989
- [25] Tiselius, H. G, Ackermann, D, Alken, P, Buck, C, Conort P, Galluci M., Knoll T, Guidelines on Urolithiasis, 2006
- [26] İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler Sempozyum Dizisi Üriner Taş Hastalığı No: 68
- [27] Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. J Urol, 162: 27–30, 1999
- [28] Bek-Jensen H, Tiselius HG. Stone formation and urine composition in calcium stone formers without medical treatment. Eur Urol, 16: 144–50, 1989
- [29] Borghi L, Meschi T, Schianchi T. Urine volume. stone risk factor and preventive measure. Nephron; 81 (Suppl. 1): 31–71, 1999
- [30] Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. Acta Med Scan; 215: 383–9, 1984
- [31] Palmqvist E, Tiselius HG. Phosphate treatment of patients with renal calcium stone disease. Urol Int; 43: 24–8, 1988
- [32] Pak CYC. A cautious use of sodium cellulose phosphate in the management of calcium nephrolithiasis. Invest Urol; 19: 187–190, 1981
- [33] Tiselius HG, Berg C, Fornander A-M, Nilsson M-A. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. Scanning Microscopy; 7: 381–391, 1993
- [34] Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassiummagnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol; 158: 2069–2073, 1997
- [35] Anderson, L, Anderson N. G.High resolution two-dimensional electrophoresis of human plasma proteins. Proc. Nat. Acad. Sci. 74: 5421-5425, 1977.

- [36] Mizuno M, Farach Carson MC, Pinero GJ, Brunn JC Identification of the rat bone 60K acidic glycoprotein as alpha 2HS-glycoprotein. *Bone Miner* 13:1–21, 1991..
- [37] Terkelsen OB, Jahnen-Dechent W, Nielsen H, Rat fetuin: distribution of protein and mRNA in embryonic and neonatal rat tissues. *Anat Embryol* 197: 125–133, 1998.
- [40] Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G, Alpha2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid. *Fetal Diagn Ther* 8:22–27, 1993.
- [41] Jahnen-Dechent W, Lot's wife's problem revisited: how we prevent pathological calcification. In Baeuerlein E, *Biom mineralization Progress in Biology, Molecular Biology and Application*. (2nd ed., pp. 243–267), 2004.
- [42] Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 64: 1118–1129, 1979.
- [43] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478–1483, 2000.
- [44] Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Mehls O. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100–105, 2002.
- [45] Emoto M, Mori K, Lee E Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism clinical and experimental* 59: 873–878, 2010
- [46] Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R., Association of low fetuin- A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*, 361: 827–833, 2003

- [47] Wang AY, Woo J, Lam CW, Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*;20: 1676-85, 2005
- [48] Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Lamp K . Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*;67: 2383-92, 2005.
- [49] Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int*; 67: 1070-1077, 2005.
- [50] Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y. Serum osteoprotegerin as screening tool for coronary artery calcification score in diabetic predialysis patients. *Hypertens Res*;31: 1163-70, 2008.
- [51] Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Luppa P, Braun S, Martinol S, Heemann U, Kastrati A. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 68: 660-5, 2008
- [52] Lehtinen AB, Burdon KP, Lewis JP, Zeigler T, Rich S.S, Barry I. Association of alpha2- Heremans-Schmid glycoprotein polymorphisms with subclinical atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*;92: 345-52, 2007
- [53] Kazim Özdamar SPSS ile Biyoistatistik, Kaan Kitap Evi, 2003
- [54] Stefan N., Fritsche A, Weilkert C. Plasma Fetuin-A and the risk of type 2 diabetes *Diabetes*,57: 2762-2767, 2008
- [55] Mathews T, Rakhade S, Zhou X, Coscina D, Grunberger G, Fetuin-null mice protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and biophysical research communications*: 350:437-443 ,2006

[56] Bushel P, Kim JH., Chang W, Catino JJ, Ruley HE., Kumar C, Two serum response elements mediate transcriptional repression of human smooth muscle alphaactin promoter in ras-transformed cells, *Oncogene* 10: 1361–1370,1995.

[57] Aksoy H., Aksoy Y., Ozturk N. Aydın H.,Yıldırım K., Akçay F. Fetuin-A gene polymorphism in patients with calcium oxalate stone disease. *J.urology.:* 75; 928-932, 2009

