

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA, HİPERKALSIÜRİNİN
ENGELLENMESİNDE, POTASYUM SİTRAT VE TİAZİD
DİÜRETİK ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Vahid Talha SOLAK

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA, HİPERKALSIÜRİNİN
ENGELLENMESİNDE, POTASYUM SİTRAT VE TİAZİD
DİÜRETİK ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Vahid Talha SOLAK

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. M. Önder YAMAN
Doç. Dr. M. İlker GÖKÇE**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Vahid Talha SOLAK	Sınav tarihi: ...17.. / ..11... / 2020...
Anabilim/Bilim Dalı	: Üroloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. M. Önder YAMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: “Üriner Sistem Taş Hastalıklarında Hiperkalsiürinin Engellenmesinde Potasyum Sitrat ve Tiazid Diüretik Etkilerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması”	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Kaan AYDOS (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Prof. Dr. M. Önder YAMAN (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ahmet Hakan HALILOĞLU (Üroloji Anabilim Dalı)
Gök Ünv. Tıp Fak.

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince; engin bilgi ve mesleki tecrübelerini bizden esirgemeyen kendisini örnek almaktan her zaman onur duyduğumuz çok değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kaan AYDOS'a,

Tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar her türlü destek ve emeğini eksik etmeyen, akademik anlamda her zaman fikirleri ile yol gösterici, kendisinden yeni bilgiler öğrenmekten zevk duyduğum tez danışmanlarım Prof. Dr. M. Önder YAMAN ve Doç. Dr. M. İlker GÖKÇE'ye,

Eğitim sürem boyunca heyecanından hiçbir şey kaybetmeden bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan hem mesleki hem akademik anlamda çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Yaşar BEDÜK, Prof. Dr. Sümer BALTACI, Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ, Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR, Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ, Prof. Dr. Berk BURGU, Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR, Doç. Dr. Evren SÜER'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince hastalar için beraber emek verdiğimiz klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve sağlık personellerine,

Beni büyüten, bugünlere gelmemde sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatımın her anında yanımda olan ve yalnız bırakmayan çok sevgili eşim Dr. Esin SOLAK'a, asistanlığımın son iki yılında hayatımıza dahil olan ve renk katan canım kızım Ada'ya

Sonsuz teşekkürlerimle...

Vahid Talha SOLAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜRİNER SİSTEM TAŞ OLUŞUM MEKANİZMALARI.....	3
2.1.1. Süpersaturasyon.....	3
2.1.2. Nükleasyon (Çekirdeklenme)	5
2.1.3. Taş Oluşum Hipotezleri.....	5
2.1.4. Agregasyon	7
2.1.5. Retansiyon	8
2.1.6. Taş Oluşumunu Baskılayıcı ve Uyarıcı Moleküller	9
2.1.7. Matriks	10
2.2. ÜRİNER SİSTEM KALSİYUM OKSALAT TAŞLARININ OLUŞUMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ	11
2.2.1. Hiperkalsiüri (>200 mg/gün)	11
2.2.1.1. Absorptif Hiperkalsiüri (AH)	11
2.2.1.2. Renal Hiperkalsiüri (RH).....	12
2.2.1.3. Rezorptif Hiperkalsiüri (RzH)	12
2.2.2. Hiperoksalüri (>40 mg/gün)	13
2.2.2.1. Enterik Hiperoksalüri.....	13
2.2.2.2. Primer Hiperoksalüri	14
2.2.2.3. İdyopatik Hiperoksalüri	14
2.2.3. Hiperürikozi (>600 mg/gün)	14
2.2.4. Hipositratri (<320 mg/gün).....	15
2.2.5. Düşük İdrar pH'sı	15

2.2.6. Hipomagnezürü	16
2.3. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ TEDAVİSİ	16
2.3.1. Medikal Ekspulsif Tedavi (MET).....	16
2.3.2. Kemoliz.....	16
2.3.2.1. Perkütan İrrigasyon Kemolizi.....	16
2.3.2.2. Oral Kemoliz	17
2.3.3. Ekstrakorporeal Şok Dalgası Litotripsi (SWL)	17
2.3.4. Üreterorenoskopi (URS) (retrograd ve antegrad).....	18
2.3.5. Perkütan Nefrolitotomi (PNL).....	20
2.4. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ REKÜRRENSİNİ ÖNLEMEDE GENEL ÖNLEMLER VE MEDİKAL TEDAVİ.....	22
2.4.1. Genel Önlemler.....	22
2.4.1.1. Sıvı Alımı.....	22
2.4.1.2. Diyet	22
2.4.1.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	23
2.4.2. Medikal Tedavi.....	23
2.4.2.1. Kalsiyum Oksalat Taşlarının Rekürrensini Önlemede Medikal Tedaviler.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	60
Ek-1: Etik Kurul Kararı	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AH	: Absorptif Hiperkalsiüri
AUA	: Amerika Üroloji Birliği
BT	: Bilgisayarlı Tomografisi
Ca	: Kalsiyum
CaOx	: Kalsiyum Oksalat
CaOxD	: Kalsiyum Oksalat Dihidrat
CaOxM	: Kalsiyum Oksalat Monohidrat
CaP	: Kalsiyum Fosfat
DJ Stent	: Double J Stent
DÜSG	: Direkt Üriner Sistem Grafisi
EAU	: Avrupa Üroloji Birliği
MET	: Medikal Ekspulsif Tedavi
PDE-5	: Fosfodiesteraz Tip 5
PNL	: Perkütan Nefrolitotomi
PTH	: Parathormon
RH	: Renal Hiperkalsiüri
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
RzH	: Rezorptif Hiperkalsiüri
SWL	: Ekstrakorporeal Şok Dalgası Litotripsi
URS	: Üreterorenoskopi
ÜSTH	: Üriner Sistem Taş Hastalığı
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Satürasyon durumu	4
Şekil 2. Taş oluşumu üzerine 3 hipotez	7
Şekil 3. Üreter taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri	21
Şekil 4. Üreter taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri	21
Şekil 5. Böbrek taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri.....	21



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. ÜSTH'dan korunmada kullanılan farmakolojik ajanlar.....	24
Tablo 2. Kalsiyum oksalat taşlarının rekürrensini önlemede medikal tedaviler.....	26
Tablo 3. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	30
Tablo 4. Hastaların Preoperatif (Preop.) Laboratuvar Bilgileri.....	31
Tablo 5. Profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizi değerleri	31
Tablo 6. Profilaksi sonrası 24 saatlik idrar analizi değerleri	32
Tablo 7. Profilaksi öncesi ve 3 ay sonrası 24 saatlik idrar analizi sonuçları	33
Tablo 8. Potasyum sitrat ve tiazidin üriner taş rekürrensi	34
Tablo 9. Profilaksi sonrası 24 saatlik idrar analizindeki Ca değerini <200 olmaması ile taş türü ilişkisi.....	34
Tablo 10. Profilaksi sonrası 24 saatlik idrar analizindeki Ca değerini <200 olmaması ile 24 saatlik idrar analizi sonuçları arasındaki ilişki	35
Tablo 11. Profilaksi öncesi ve sonrası idrar pH değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 12. 24 saatlik idrar volümleri	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH), modern toplumda çok yaygın görülen ve sistemik bir hastalıktır. Tanımlanması antik çağlara dayanmaktadır. ÜSTH'da son yirmi yılda minimal invaziv ve noninvaziv yönetimdeki yeni gelişmeler, taşların çıkarılma kolaylığını büyük ölçüde artırmıştır. Bununla birlikte, cerrahi tedaviler, üriner sistem içindeki taşların vücut dışına alınmasını sağlasa da taş oluşumuna neden olan altta yatan nedenleri ortadan kaldırmaz (1).

ÜSTH'nın yaşam boyu görülme sıklığı %1 ile %20 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik yaş, cinsiyet, iklim, coğrafik bölge, diyet, etnik köken, genetik gibi birçok faktöre göre oluşmaktadır (2). Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) veri sisteminden elde edilen veriler, son birkaç dekat içinde ABD'li yetişkinler için böbrek taşı prevalansında doğrusal bir artış olduğunu (3) ve en son yaygınlık tahmininin 2007-2010 dönemi için %8,8 olduğunu göstermiştir (4). Yapılan çalışmalarda Türkiye'de ÜSTH sıklığı %14,8 olarak bulunmuştur (5).

Üriner sistem taşlarının, başarılı bir cerrahi ile tedavi edilmesine rağmen %50 oranında, 5 yıllık takipte tekrarlama olasılığı vardır (3, 6). Üriner taşların tekrarlanma sıklığı göz önüne alındığında, taş tekrarlarını önlemek için tıbbi bir profilaktik program geliştirilmesi istenmektedir. Bu nedenle, ÜSTH'nın etiyolojisi, epidemiyolojisi ve patogenezinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir.

Üriner sistem taşlarının oluşumu, çok basamaklı fiziko-kimyasal olaylardan meydana gelmektedir. Temel olarak, taş oluşturan tuzlara göre aşırı doymuş hale gelen idrarla başlar ve çekirdek oluşumu (nükleasyon) gözlenir. Sonrasında kristal büyümesi, kristal birikimi ve sonuçta oluşan kristallerin tübüler sistemden atılamaması ve tutulması ile oluşmaktadır (7).

En sık görülen üriner sistem taşları %80'lik oran ile kalsiyum (Ca) taşlarıdır. Kalsiyum taşları içerisinde de en sık kalsiyum oksalat (CaOx) taşları (%82) görülürken, daha az oranda da kalsiyum fosfat taşları (%18) görülür. Kalsiyum oksalat taşlarının oluşum fizyopatolojisinde en sık rastlanan etmen hiperkalsiüridir (%30-

%60). Diğer nedenler; hiperoksalüri (%26-67), hiperürikozüri (%15-46), hipomagnezüri (%7-23), hipositratüri olarak sıralanabilir (%5-29) (8).

24 saatte idrarla atılan kalsiyum miktarı reabsorbsiyon sınırını geçer ise hiperkalsiüri olarak adlandırılır. Bu sınır yetişkinler için 4 mg/kg/gün (0,1 mmol/kg/gün)'dür. Gün içinde idrarla atılan kalsiyum miktarı değişmekte olduğundan, hiperkalsiüri tespiti için 24 saatlik idrar analizi yapılması önerilmektedir (7).

Başarılı bir üriner taş cerrahisi ya da spontan taş düşürme sonrası, CaOx tespit edilen üriner taşların tekrarlamaması için proflaktik olarak tiazid diüretik veya potasyum sitrat kullanımı önerilmektedir (9). Tiazid diüretikler; distal tübülde kalsiyum Emilimini artırır. Parathormonun (PTH) renal kalsiyum reabsorbsiyonunu stimüle eder. Renal hiperkalsiürisi olan hastalarda intestinal Ca Emilimini azaltır. Daha önce yapılan bir çalışmada günde 50 mg hidroklorotiazid alınmasının idrarla atılan Ca miktarını normokalsiürik hastada 150 mg, hiperkalsiürik hastada 400 mg azalttığı gösterilmiştir (10). Bu nedenle tiazid diüretikler hiperkalsiüri ile seyreden kalsiyum oksalat taşlarının medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Potasyum sitrat; kalsiyum ile suda çözünebilir bir kompleks oluşturarak, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat gibi suda çözünemeyen kompleksler oluşumunu engeller. İdrarı alkali yaparak kalsiyum atılımını azaltır. Aynı zamanda vücutta da alkali pH yaparak kemikten Ca rezorbsiyonunu engeller. Bu etkileri sayesinde idrarda kalsiyum atılımını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kullanım dozu olarak da Günde 40-60 mEq alınması önerilmektedir (11).

Bu çalışmada başarılı bir cerrahi sonrası üriner sistem kalsiyum oksalat taşlarının tekrarlamasını engellemek ve ikincil cerrahi girişimden kaçınmak amacıyla, cerrahi sonrası hiperkalsiüri tespit edilen hastaların üriner sistem taş hastalığı proflaksisi açısından tiazid diüretiklerin ve potasyum sitratın hiperkalsiüriyi ve taş rekürrensini engellemesi açısından etkilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM TAŞ OLUŞUM MEKANİZMALARI

Taş oluşumunun fiziksel süreci, glomerüler filtrat nefrondan geçerken meydana gelen karmaşık olaylar dizisinden oluşur. Taş oluşturan tuzlara aşırı doymuş idrarla başlar, öyle ki çözünmüş iyonlar veya moleküller filtrattan çöker ve kristaller veya çekirdekler oluşturur. Bir kez oluştuktan sonra, kristaller idrarla atılabilir veya agregasyonla beraber büyüyerek sonuçta taş oluşumuna yol açar ve böbrekte tutulabilir.

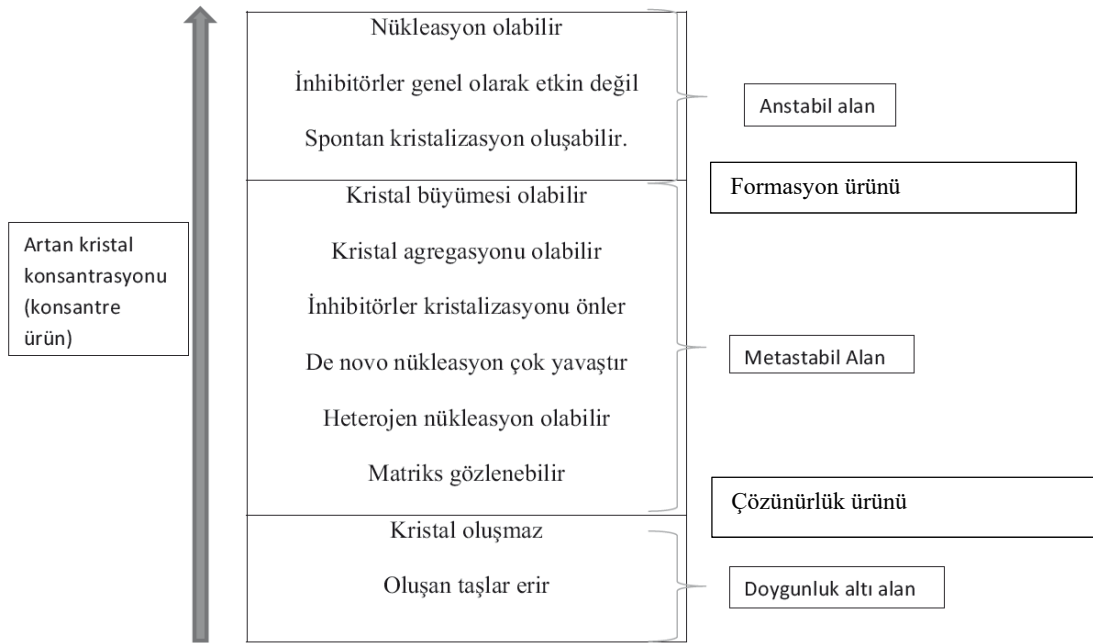
2.1.1. Süpersaturasyon

Az çözünür bir tuzun iyonlarını veya moleküllerini içeren bir çözelti, tuzun saf kimyasal bileşenlerinin konsantrasyon ürünü olarak tarif edilir. Saf bir sulu tuz çözeltisi, ilave tuz kristallerinin çözünmeyeceği noktaya ulaştığında doymuş olarak kabul edilir. Doygunluk noktasındaki konsantrasyon ürünü, çözünmüş ve kristalli bileşenlerin belirli koşullarda dengede olduğu noktaya termodinamik çözünürlük ürünü (concentration/solubility product, K_{sp}) denmektedir. Bu noktada, doymuş çözeltiye başka kristallerin eklenmesi, çözeltinin pH veya sıcaklık gibi koşulları değişmedikçe kristallerin çökmesine neden olacaktır (7).

İdrarda, çözünürlük ürününü aşan $CaOx$ gibi taş oluşturan tuz bileşenlerinin konsantrasyon ürünleri, çökeltmeden önce çözeltide daha yüksek konsantrasyonlarda $CaOx$ tutulmasına izin veren inhibitörlerin ve diğer moleküllerin varlığıyla kristalleşmeye neden olmaz veya kristalleşme meydana gelir. Bu doymunluk durumunda, idrarın tuza göre metastabil olduğu düşünülmektedir. Tuz konsantrasyonları daha da arttıkça, artık çözelti halinde kalamadığı noktaya ulaşılır ve kristaller oluşur. Bu noktada konsantrasyon ürününe formasyon ürünü (formation product) denir (7, 12).

Çözünürlük ürününün altında kristal hiçbir koşulda oluşmayacak ve çözelti oluşturacaktır. Formasyon ürününün üzerindeki konsantrasyonlarda, çözelti kararsızdır ve kristaller oluşur. Çözünürlük ürünü ile formasyon ürünü arasındaki

metastabil aralıkta, konsantrasyon ürünü taş oluşumuna neden olarak çekirdek haline dönüşebilir ya da süperatüre hale gelerek çökelti oluşturmayabilir (Şekil 1). Bu aralıkta taş oluşumunu kontrol eden faktörlerin modülasyonu gerçekleştirilebilir ve terapötik müdahale yapılabilir (7, 12). Metastabil konsantrasyon ürünü aralığında, mevcut kristallerde kristal büyümesi meydana gelebilir. Ancak filtre olan idrarın mesaneye ulaşmasına kadar geçen sürede kristallerin de novo oluşumu gerçekleşemez. Kristal oluşumu belirli koşullarda bu aralıkta meydana gelebilir. Birincisi, nefronun bazı kısımlarında konsantrasyon ürününün, nükleasyonun meydana gelmesine izin verecek kadar uzun süre formasyon ürünü olarak bulunmasıdır. İkincisi, üst ürener sistemdeki lokal obstrüksiyon veya staz, idrar geçiş süresini uzatabilir ve metastabil idrarda kristal oluşumuna izin verebilir. Son olarak, mikroskopik parçacıklar veya idrardaki diğer bileşenler, kristal bileşenlerin doğal kristale benzeyen geometrik bir şekle dönüşmesiyle nükleasyon sürecini kolaylaştırabilir (7).



Şekil 1. Satürasyon durumu

(Campbell-Walsh Urology 11th Edition Figure 51.2'den alınmıştır.)

2.1.2. Nükleasyon (Çekirdeklenme)

Normal insan idrarında, CaOx konsantrasyonu sudaki çözünürlüğünden dört kat daha yüksektir. Taş oluşumunu destekleyen idrar faktörleri arasında düşük hacim ve sitrat bulunmaktadır. Artan kalsiyum, oksalat, fosfat ve ürik asit de kalsiyum oksalat süpersaturasyonunu artırır. Kalsiyum oksalat konsantrasyon ürünü çözünürlük ürününü aştığında, kristalleşme potansiyel olarak meydana gelebilir. İdrar inhibitörleri ve diğer maddelerin varlığında ise kalsiyum oksalat çökeltisi sadece süpersaturasyon çözünürlüğünü 7-11 kat aştığında ortaya çıkar (7).

Çekirdekler çözünemeyen en basit kristal yapılardır. Homojen çekirdeklenme, saf çözeltide çekirdeklerin oluştuğu süreçtir. Küçük çekirdekler kararsızdır; kritik boyut eşiğinin altında kristalin çözünmesi kristal büyümesine tercih edilir. Süpersaturasyon seviyesi ve çekirdeklerin stabilitesi yeterliyse ve nükleasyonun süresi idrarın nefrondan geçiş süresine kıyasla yeterince kısa ise nükleasyon oluşacaktır. Sitrat gibi inhibitörler çekirdeğin stabilizasyonunu engellerken, uyarıcı faktörler çekirdeğin kristal yapısına bir bağlanma alanı sağlayarak çekirdeği stabilize eder. İdrarda kristal çekirdekler genellikle epitel hücrelerinin, hücre kalıntılarının veya diğer kristallerin mevcut yüzeylerine bağlanarak heterojen çekirdeklenme yoluyla oluşur. Çünkü heterojen çekirdeklenme işlemi için gereken enerji, homojen çekirdeklenme için gerekenden çok daha azdır (13-15).

İdrarın nefrondan geçiş süresi olan 5-7 dakika içinde, kristaller tübüler lümeni tıkamak için yeterli boyuta ulaşacak kadar büyüyemezler. Eğer yeterli çekirdek oluşur ve büyürse, kristallerin birikmesi tübüler lümeni tıkayacak kadar büyük parçacıklar oluşturacaktır. İnhibitörler, kristal büyümesi veya birikmesi sürecini önleyebilir. Örneğin, magnezyum ve sitrat kristal kümelenmesini engeller (7).

2.1.3. Taş Oluşum Hipotezleri

Taş oluşum modelleri olarak üç ana hipotezden bahsedilmektedir (Şekil 2):

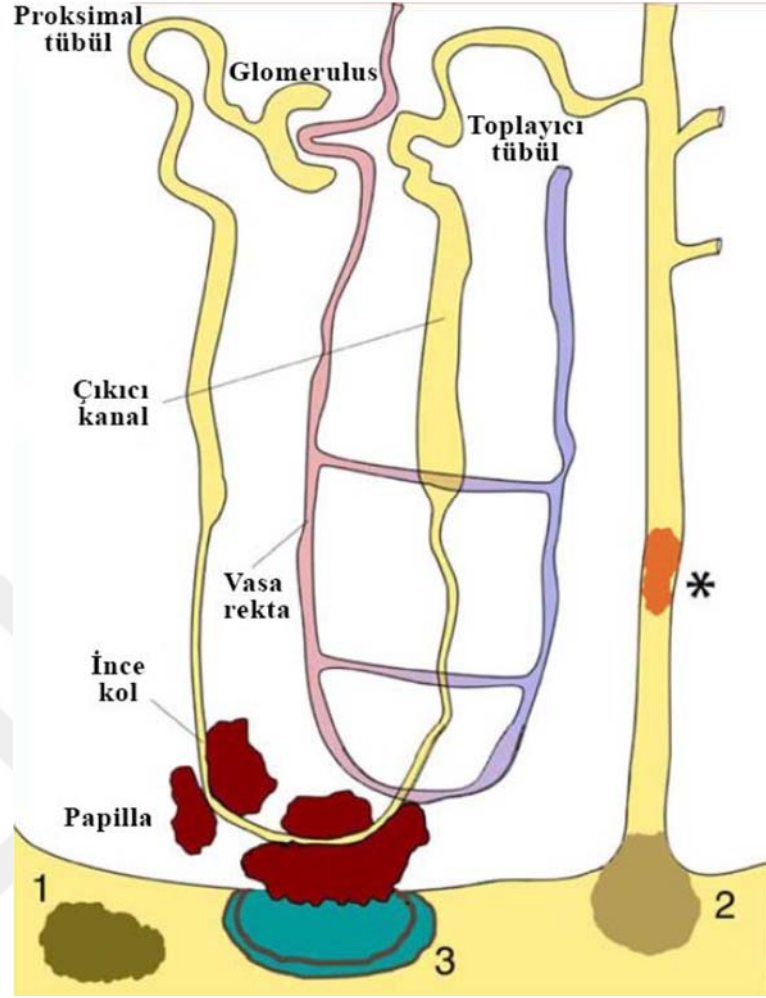
Birincisi serbest partikül modelidir. Bu hipotezde, kristal çekirdekleri ultrafiltratta çözünmüş haldeki tuzların süpersaturasyonun arttığı koşullarda nefronun lümeninde homojen nükleasyon ile oluşur (16). Bu çekirdekler büyüyerek distal

nefronun lümenine tutunur ve intratübüler alanı tıkar. Serbest partikül oluşumu genellikle minör kalikte gözlenir. Hipotez, ilk etapta idrarın nefrondan olağan transit zamanında taş oluşumunun mümkün olmayacağı gerekçesiyle kabul görmese de (17); daha sonra yapılan çalışmalar normal transit zamanında taş oluşumunun mümkün olabileceğini göstermiştir (18).

İkinci hipotez, sabit partikül modeli, kristal çekirdeklerinin ilk hipotezde olduğu gibi nefron lümeninde oluşmasını, farklı olarak ise tübüler epitelin apikal yüzeyine tutunmasını öngörür. Kristallerin supersatüre idrara maruz kaldığı süreyi uzatır ve kristal büyümesini ve toplanmasını kolaylaştırır. Kristal fiksasyonunu açıklamak için, renal tübüler epitel hücrelerine oksalata bağlı hasarın CaOx kristallerinin yapışmasını desteklediğini öne sürülmüştür (19). Oksalata bağlı hücre hasarına reaktif oksijen türleri yoluyla aracılık edildiği düşünülmektedir (20). Yüksek konsantrasyonlarda oksalat böbrek tübüler hücrelerine toksik olmakla kalmaz, aynı zamanda CaOx kristallerinin de hücrelere verilen zararı arttırdığı gösterilmiştir (20, 21).

Her iki teoride de intratübüler kalsifikasyon olarak açıklanabilecek nefrokalsinozun oluşması kaçınılmazdır (22).

Üçüncü hipotez ise Randall'ın plak teorisidir. Randall 1937'de (23) ilk olarak renal papillalar üzerindeki subepitelyal plaklarla ilişkili hasar alanlarını gözlemlemiştir. Renal tübüler hücrelerin veya interstisyumun taş oluşumunun birincil bölgesini oluşturup oluşturmadığı belirsizdir. CaOx kristallerinin hücre içine endositozu potansiyel olarak hücre ölümüne ve kristallerin interstisyumda birikmesine yol açabilir veya kristallerin lümeninden bazal membran tarafına taşınması hücre hasarını ve ardından papiller yüzeyin hasarında neden olabilir (24).



Şekil 2. Taş oluşumu üzerine 3 hipotez

(1) Serbest partikül modeli, (2) Sabit partikül modeli, (3) Randall'ın plak teorisi

(Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract Fig. 2'den alınmıştır.)

2.1.4. Agregasyon

Üriner sistem taşları idrarda gittikçe büyüyen, iyonik ve organik componentler içeren, kompleks kristal agregatlardır (25). Kalsiyum oksalat monohidrat (CaOxM) kristallerinin mikroskopik incelemesinde, kristal yapının tabakalar şeklinde olması, kristal büyümesinin dalgalar halinde gerçekleştiğini göstermektedir. Organik component; lipidler, proteinler, polisakkaritler ve hücre kalıntılarından oluşan karmaşık bir yapıdır. Organik componentin kristal-hücre tutunmasını kolaylaştırdığı ve adhezif görevi üstlendiği düşünülmektedir. Özellikle aspartat ve glutamat gibi

aniyonik proteinler, CaOxM agregasyonunu ve epitel hücrelere adhezyonunu sağlar (26). Benzer şekilde, epitel hücre membranının yapıtaşlarından fosfolipidler gibi küçük aniyonik moleküller, CaOxM kristallerinin renal tübüllere adhezyonunu kolaylaştırır (27). Subepitelyal hidroksilapatit depoları olan Randall plakları da organik materyalle kaplıdır ve bu yapı üzerinde oluşan herhangi bir CaOxM mineralizasyonu içeren yapı, benzer organik ve inorganik bağlantıları içermektedir. Sitrat gibi taş oluşumunu engelleyici bazı moleküller ve çözünen aniyonik makromoleküller ise CaOxM kristal yüzeylerine tutunarak bağlanma noktalarını maskelemek suretiyle kristal agregasyonu ve adhezyonunu engellediği düşünülür (28).

Taş oluşumunun CaOx kristaliyle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Çoğunlukla taşların CaOxM kristalleri içerdiği ve 10 mikrondan küçük boyutlu kalsiyum oksalat dihidrat (CaOxD) kristallerinin yapıda yer bulamadığı bilinmektedir. CaOxD kristal yapısı, bu kristallerin renal epitel hücreleri ile stabil agregatlar ve kuvvetli adhezyon bağları oluşturmaması nedeniyle taş oluşumunu zorlaştırmaktadır. Taş oluşumunda yer alan CaOxM kristallerinin adhezyon kuvvetinin daha güçlü ve adhezyona imkan sağlayan kristal yüzeylerinin daha geniş olduğu bulunmuştur (29).

2.1.5. Retansiyon

Kristalden taş oluşumu sürecindeki önemli bir basamak retansiyondur. Retansiyonu takiben kristallerde büyüme gerçekleşmektedir. Retansiyon başlarda partikülleri içeren fiziksel ortam olarak tanımlansa da daha sonra idrardaki bir partikülün idrar akım hızından daha yavaş hareket etmesi şeklinde tanımlanmıştır. Sonuç olarak idrardaki partiküllerin retansiyonu yani tübüllerdeki birikimleri taş oluşumu için gerekli bir mekanizmadır ve bu süreçte kristallerin oluşumu ve büyümesi sağlanacaktır (30).

İdrarın üriner sistemdeki seyri sırasında taş oluşumunu başlatabilme potansiyeline sahip metastabilite Henle kulpunda başlar. Bu nedenle, nefronun distal tübül, toplayıcı kanallar gibi sonraki segmentleri ve renal kaliksler kristal retansiyonu açısından ana bölgeler olarak kabul edilmektedir (22).

Tübüler veya interstisyel kalsifikasyonların taş oluşumunda primer rolü üstlendiği düşünülmektedir. Kristallerin tübüllerde retansiyonu, nefrokalsinoz,

obstrüksiyon ile ilişkili tübülopati ve renal böbrek hasarına neden olur. Deneysel çalışmalar, kristallerin daha çok rejenere/redifferensiye olan renal tübüler hücelere afinitesini göstermiştir (22). Kristallerin bu hücelere tutunmasında hyaluronik asit (HA), osteopontin (OPN), anneksin-II ve nükleolin-benzeri protein gibi lüminal membran proteinleri rol oynamaktadır.

2.1.6. Taş Oluşumunu Baskılayıcı ve Uyarıcı Moleküller

Taş oluşturan çoğu tuz bileşeninin (kalsiyum, oksalat ve fosfat dahil) idrardaki konsantrasyonları aşırı doygun hale gelir ve böylece kristal oluşumu gerçekleşir. Kristal nükleasyonunu başlatmak, kristal büyümesi veya agregasyon hızını azaltmak için gereken süper doygunluk seviyesini yükselten moleküllerin varlığı, üriner sistem taşının rutin olarak oluşmasını önler. Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristalleşmesini önleyen inhibitörler tanımlanmış olmasına rağmen, ürik asit kristalleşmesini etkileyen spesifik bir inhibitör bilinmemektedir. Ayrıca, kristallerin renal epitelyuma adhezyon bölgesine herhangi bir müdahale, taşın retansiyonu ve büyümesini önleyebilir (31).

Sitrat, çeşitli mekanizmalarla CaOx ve kalsiyum fosfat (CaP) taşı oluşumunu inhibe eder. İlk olarak, kalsiyum ile kompleks yapar, böylece oksalat veya fosfat ile etkileşime girmek için iyonik kalsiyum miktarını azaltır (32). İkinci olarak, kalsiyum oksalatın kendiliğinden çökmesini doğrudan inhibe eder (33) ve kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesini önler (34). CaOx kristal büyümesi üzerinde sınırlı önleyici etkiye sahip olmasına rağmen, CaP kristal büyümesini azaltmada güçlü bir aktiviteye sahiptir (35). Son olarak, sitrat, monosodyum urat tarafından heterojen CaOx nükleasyonunu önler (36).

Magnezyumun inhibitör aktivitesi, iyonik oksalat konsantrasyonunu ve CaOx süpersaturasyonunu azaltan oksalat ile kompleks oluşturması şeklindedir (35). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, magnezyumun, sitrat ile sinerjizm gösteren ve ürik asit varlığı ile negatif bir etki olan in vitro kalsiyum ve oksalat molekülleri arasındaki temas süresini azalttığını göstermiştir (37). Pirofosfat, fosfat ve magnezyumun kristal büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir, ancak sadece yüksek konsantrasyonlarda magnezyum ve pirofosfatın kümeleşmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (38).

Glikozaminoglikanlar ve asit mukopolisakkaritler, kalsiyum iyonları ile bağlanarak kristal nükleasyonu ve büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan idrarında en belirgin glikozaminoglikan kondroitin sülfattır (39). Bununla birlikte, glikozaminoglikanlar arasında heparin sülfat, CaOxM kristalleri ile güçlü bir şekilde etkileşir (40).

İdrar glikoproteinlerinden, nefrokalsin ve Tamm-Horsfall glikoproteinleri güçlü CaOxM kristal agregasyon inhibitörleridir (41). Nefrokalsin, proksimal renal tübüllerde ve çıkan kalın kolda sentezlenen, ağırlıklı olarak asidik amino asitler içeren asidik bir glikoproteindir. Basit çözeltide, nefrokalsin CaOxM kristallerinin büyümesini güçlü bir şekilde inhibe eder ve CaOx kristallerinin nükleasyonunu ve kümelenmesini önler (41).

Tamm-Horsfall, idrarda en çok bulunan proteindir ve CaOxM kristal agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür, ancak büyümesine etkili değildir. Tamm-Horsfall proteininin taş oluşumundaki rolü tartışmalıdır. Molekülün durumuna bağlı olarak, inhibitör veya kristal oluşumunu destekleyen işlev görebilir. Alkalın idrarda güçlü bir CaOxM kristal agregasyonu inhibitörüdür, asidik idrarda ise kristal agregasyonunu destekleyen bir konfigürasyona polimerize olur (42).

2.1.7. Matriks

Üriner sistem taşları hem kristal yapı hem de kristal olmayan bileşenlerden oluşur. Kristal olmayan bileşen taş ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturan matriks olarak adlandırılır. Bazı durumlarda, kronik idrar yolu enfeksiyonu gibi, taşın çoğunluğunu (%65'e kadar) oluşturur (43). Matriksin tam bileşimini belirlemek zordur çünkü sadece %25'i çözünür. Ancak kimyasal analizinde yaklaşık %65 protein, %9 şeker, %5 glukozamin, %10 su ve %12 organik külden oluşan heterojen bir karışımı olduğu söylenebilir (44). Matriksin içeriğinde bulunan proteinler arasında, Tamm-Horsfall proteini, nefrokalsin, bir p-karboksiglutamik asit, renal litostatin, albümin, glikosaminoglikanlar ve substance A denilen bir mukoprotein sayılabilir. Matriksin promotör, inhibitör veya pasif etki olarak taş oluşumundaki rolü henüz aydınlatılamamıştır.

2.2. ÜRİNER SİSTEM KALSİYUM OKSALAT TAŞLARININ OLUŞUMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

2.2.1. Hiperkalsiüri (>200 mg/gün)

Kalsiyum taşı olan hastalarda en sık izlenen (%30-60) metabolik bozukluktur. Yüksek üriner kalsiyum konsantrasyonları, sitrat ve kondroitin sülfat gibi negatif yüklü inhibitörlerle kompleksleşme yoluyla kalsiyum tuzlarının üriner doyumluğunun artmasına ve üriner inhibitör aktivitesinin azalmasına yol açar (45). Normal böbrek günde yaklaşık 270 mmol kalsiyumu filtreler ve 4 mmol hariç hepsini yeniden emer. Bununla birlikte, çeşitli durumlar artmış idrar kalsiyum seviyelerine ve kalsiyum tuzlarının idrar doyumluğunun artmasına neden olur. Hiperkalsiüriyi tanımlayan kriterler değişkendir ancak en net tanım; 1 hafta boyunca 400 mg kalsiyum, 100 mg sodyum diyetine bağlı kaldıktan sonra >200 mg üriner kalsiyum/gün olandır (46). Bir diğer tanımlama, erkeklerde 4 mg/kg/gün'den fazla veya 7 mmol/gün'den fazla ve kadınlarda 6 mmol/gün'den fazla kalsiyum atılımıdır (47).

Kalsiyumun transportu üç noktada kontrol edilmektedir: bağırsak, kemik ve böbrekler. Bu alanlardan herhangi birinde meydana gelen disregülasyon hiperkalsiüriye neden olabilmektedir. Pak ve ark. 1974 yılında hiperkalsiüriyi 3 alt tipe ayırmıştır (48).

2.2.1.1. Absorptif Hiperkalsiüri (AH)

AH, oral kalsiyum alımından sonra artmış idrar kalsiyum atılımı (>0,2 mg/mg kreatinin) olarak tanımlanır. AH'de açlık idrar kalsiyumu genellikle normaldir ancak ciddi formlarında açlık hiperkalsiüri de görülebilir. AH'de altta yatan patofizyolojik durum, taş oluşumunun yaklaşık %30'undan sorumlu tutulan artmış bağırsak kalsiyum emilimidir. Bağırsaklardan emilen yüksek miktardaki kalsiyum, serum kalsiyumunda artışa neden olarak parathormonun (PTH) baskılanmasına ve takiben böbreklerden kalsiyum atılımının artmasına, sonuç olarak hiperkalsiüri gelişmesine sebep olur. Diyetle kalsiyum kısıtlaması AH'li bazı hastalarda (tip II) üriner kalsiyumu normalleştirebilir ancak diğerlerinde (tip I) normalleştiremez. Kalsiyumun bağırsak emilimindeki artış, artmış renal kalsiyum atılımı ile kompanse edildiği için serum kalsiyum seviyesi normal kalır (7).

Artan bağırsak kalsiyum emiliminin nedeni, D vitaminden bağımsız veya ilişkili olabilir. Ayrıca D vitamini reseptörünün upregülasyonu da ilişkilendirilmiştir (49). Bununla birlikte, önerilen herhangi bir mekanizma, AH ile ilişkili tüm bulguları tamamen açıklamamaktadır.

2.2.1.2. Renal Hiperkalsiüri (RH)

Böbrek yaklaşık 270 mmol kalsiyumu filtreler ve kalsiyum dengesini korumak için bunun %98'inden fazlasını yeniden emmek zorundadır. Kalsiyum yeniden emiliminin yaklaşık %70'i proksimal tübülde meydana gelir (50). RH'de bozulmuş renal tübüler kalsiyum emilimi ve sekonder hiperparatiroidizme yol açan yüksek idrar kalsiyum düzeyi görülür. Serum kalsiyum seviyeleri normal kalır, çünkü kalsiyumun böbrekten kaybı, PTH salgısının artması ve $1,25 (OH)_2 D_3$ 'ün artmış sentezi sonucunda artmış kalsiyum bağırsak emilimi ve kemik rezorpsiyonu ile telafi edilir. Normal açlık kalsiyum değerlerine sahip yüksek açlık idrar kalsiyum düzeyleri ($> 0,11$ mg/dl glomerüler filtrasyon) renal hiperkalsiüri için karakteristiktir. Yüksek açlık idrar kalsiyum ve serum PTH düzeyleri böbrekleri abzorbtif hiperkalsiüriden ayırır (50).

Renal kalsiyum kaçağının gerçek nedeni bilinmemektedir. Hiperkalsiüri ve nefrolitiazis ile ilişkili çeşitli monogenetik bozukluklar bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Dent Hastalığı, Ailesel Hipomagnezürük Hiperkalsiüri, Bartter Sendromu olarak sayılabilir.

2.2.1.3. Rezorptif Hiperkalsiüri (RzH)

RzH en sık primer hiperparatiroidizm ile ilişkili görülür. Primer hiperparatiroidizm, vakaların yaklaşık %5'inde nefrolitiazise neden olur (51). Paratiroid adenomuna bağlı aşırı PTH salgılanması, aşırı kemik rezorpsiyonuna ve $1,25 (OH)_2 D_3$ 'ün renal sentezine yol açar, bu da kalsiyumun bağırsak emilimini arttırır. Net etki yüksek serum ve idrar kalsiyum seviyeleri ve azalmış serum fosfor düzeyleridir. Primer hiperparatiroidili hastaların çoğunda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülmesine rağmen, bazı durumlarda serum PTH değerinin uyumlu olmadığı normal serum kalsiyum seviyesi tanıyı güçleştirebilir. Tanı açısından tiazid

diüretik uygulanması, renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artıracak ve hiperkalsemiyi şiddetlendirecek, böylece tanıyı kolaylaştıracaktır (52).

2.2.2. Hiperoksalüri (>40 mg/gün)

Hiperoksalüri, CaOx'ın üriner doygunluğunun artmasına ve CaOx taşlarının oluşumuna neden olur. Ayrıca oksalat, lipid peroksidasyonunun ve oksijen radikallerinin meydana gelmesine neden olur ve renal tübüler hücre hasarı yoluyla kristal büyümesi ve agregasyonunda rol oynar (53). Membran hasarı, kalsiyum oksalat kristallerinin fiksasyonunu ve sonrasında kristal büyümesini kolaylaştırır. Antioksidan tedavinin rat böbreğinde CaOx çökmesini önlediği ve taş hastalarında oksalat atılımını azalttığı gösterilmiştir (54).

Hiperoksalüri nedenleri arasında biyosentez yollarındaki bozukluklar (primer hiperoksalüri); inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak veya bağırsak rezeksiyonu ile ilişkili bağırsak malabsorptif durumları (enterik hiperoksalüri); ve aşırı diyet alımı veya yüksek substrat seviyeleriyle (C vitamini) ilişkili (diyetsel hiperoksalüri) sayılabilir.

2.2.2.1. Enterik Hiperoksalüri

Metabolik değerlendirme sırasında çoğu zaman en çarpıcı bulgulardan biridir. Eşlik eden dehidratasyon ve bikarbonat kayıpları ile kronik ishal sonucunda ortaya çıkan birden fazla faktör içerir (55). Ana ayırt edici özellik, oldukça yüksek saptanan hiperoksalüridir (> 50 mg / gün). Bağırsaktan sıvı kaybının bir sonucu olarak, hastalar genellikle düşük hacimde idrar çıkarır. Bunun yanı sıra kronik diyareye bağlı olarak artmış yağ asidi atılımı ortaya çıkar. Yağ asitlerinin fazla atılması da beraberinde kalsiyum atılımına da neden olur. Artmış kalsiyum atılımına bağlı olarak da oksalat emiliminde artış ortaya çıkar. Benzer bir mekanizma ile diyetle kalsiyum kısıtlanması da bağırsak lümeninde serbest oksalatın fazla bulunmasına ve fazla emilmesine neden olmaktadır. Bu durum bazı kaynaklarda oksalattan zengin diyet ile diyetle bağlı hiperoksalüri olarak da sınıflandırılmaktadır. Bikarbonat kaybı (ve bir asit / baz tamponu olarak sitrat tüketimi) ayrıca düşük idrar pH'sına ve hipositratüriye neden olabilir (56).

2.2.2.2. Primer Hiperoksalüri

Primer hiperoksalüri, doğuştan gelen bir metabolizma hatasının neden olduğu çok nadir görülen bir hastalıktır. Daha yaygın olan tip 1, otozomal resesif kalıtım yoluyla alanin glioksilat aminotransferaz enziminin defektinden kaynaklanmaktadır. Tip 2, hem glioksilat hem de hidroksipiruvat redüktazı olan D-gliserat dehidrojenazdaki bir kusura ikincil olarak daha az yaygın bir varyanttır. Primer hiperoksalüri genellikle çocukluk döneminde erken taş oluşumu ile kendini gösterir (57).

2.2.2.3. İdyopatik Hiperoksalüri

Bu hastalar, diyet kalsiyum manipülasyonunun tüm aşamalarında yüksek miktarda idrar kalsiyumu gösterebilir, ancak serum anormallikleri göstermezler. Bazı toplumlarda hiperkalsiürinin nadir görülmesine rağmen CaOx taşlarının sık görülmesi, bu bozukluğun taş oluşumundaki önemini ortaya koymaktadır.

2.2.3. Hiperürikozüri (>600 mg/gün)

Kalsiyum taşlarının yaklaşık %10'unda izole bir anormallik olarak yüksek üriner ürik asit seviyeleri görülür ancak %40'ında diğer metabolik anormalliklerle kombinasyon halinde bulunur (58). Hiperürikozürinin CaOx taşlarını indüklemeye mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Heterojen çekirdeklenme veya epitaksiyal kristal büyümesi yoluyla CaOx kristalleşmesini teşvik eden üriner monosodyum urat seviyelerini arttırdığı varsayılmıştır. İdrar pH'sının 5.5'in altında olduğu durumlarda ürik asit ve/veya CaOx taşları oluşurken, idrar pH'sı 5.5'ten yüksek olduğunda heterojen nükleasyon ile sodyum urat aracılı CaOx taşları oluşur. Ayrıca, ürik asit kristalleri üriner glikozaminoglikanları bağlayarak bu moleküllerin taş oluşumunu inhibe edici etkilerini ortadan kaldırırlar (59).

Hiperürikozürinin en yaygın nedeni, diyetteki pürin alımının artmasıdır. Bununla birlikte, edinilmiş ve kalıtsal hastalıklar, gut, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif bozukluklar, multipl miyelom, sekonder polisitemi, pernisiyöz anemi,

hemolitik bozukluklar, hemoglobinopatiler ve talasemi, tam ve kısmi renal parazit, hipürisemi ve buna bağlı hiperürikozüriye neden olabilir.

2.2.4. Hipositratri (<320 mg/gün)

Hipositratri, izole bir anormallik olarak üriner sistem taşı ile ilişkili önemli ve düzeltilebilir bir anormalliktir. Yaklaşık %10 oranında kalsiyum taşı oluşturmalarında bulunur ve taş oluşturmaların %20-%60'ında diğer anormalliklerle ilişkilidir. Sitrat, çeşitli mekanizmalarla kalsiyum taşı oluşumunu engelleyen önemli bir inhibitördür. İlk olarak sitrat, kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum tuzlarının idrar doygunluğunu azaltır (32). İkincisi, sitrat doğrudan CaOx 'un nükleasyonunu önler (60). Üçüncüsü, sitrat, kalsiyum oksalat kristallerinin toplanmasını ve sedimantasyonunu ve ayrıca kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller. Son olarak, normal idrar sitrat seviyeleri Tamm-Horsfall glikoproteininin inhibitör etkisini artırabilir (42).

Asit-baz dengesi, idrar sitrat atılımının birincil belirleyicisidir. Metabolik asidoz, renal tübüler reabsorbsiyonun artmasına ve peritübüler hücrelerde sitrat sentezinin azalmasına bağlı olarak idrar sitrat seviyelerini azalmasına neden olur (61).

Düşük idrar sitratı, asidoz ile ilişkili çeşitli patolojik durumlardan kaynaklanır. Distal renal tübüler asidoz (RTA), yüksek idrar pH'sı (> 6.8), yüksek serum klorürü ve düşük serum bikarbonatı ve potasyumu ile karakterizedir. Oral asit (amonyum klorür) yüküne yanıt olarak idrarı asitleştirememesi, RTA tanısını doğrular. Kronik ishal, bağırsaktan alkali kaybına bağlı sistemik asidoz ve hipositratriye neden olur. Aşırı hayvansal protein, sitrat seviyelerini azaltarak bir asit yükü sağlayabilir. Tiazidler gibi diüretikler hipokalemi ve hücre içi asidozu indükler.

2.2.5. Düşük İdrar pH'sı

Düşük idrar pH'sında (<5.5), ürik asitin ayrışmamış formu baskındır ve ürik asit ve / veya kalsiyum taşı oluşumu kolaylaşır. Ürik asit kristalleri ile heterojen çekirdeklenmenin bir sonucu olarak CaOx taşları oluşur. Asidoz kemik rezorbsiyonunu artırır ve renal kalsiyum sızıntısına neden olur (62).

2.2.6. Hipomagnezürü

Hipomagnezürü, taş oluşumunun %1'den daha azını izole bir anormallik olarak etkileyen nadir bir nefrolitiazis nedenidir ancak vakaların %6 ile %11'inde diğer anormalliklerle birlikte bulunabilir (63). Düşük magnezyum seviyesi, zayıf diyet alımı veya kronik diyare gibi anormalliklerle ilişkilidir. Magnezyumun, idrar pH'sı ve sitrat seviyelerini arttırdığı ve bu nedenle in vitro ve in vivo idrarda CaOx doygunluğunu azalttığı gösterilmiştir (64).

2.3. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

2.3.1. Medikal Ekspulsif Tedavi (MET)

MET, sadece bilgilendirilmiş hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu yoksa kullanılmalıdır. Komplikasyon gelişirse (enfeksiyon, refrakter ağrı, böbrek fonksiyonlarında bozulma) tedavi kesilmelidir. MET için birkaç ilaç sınıfı kullanılmaktadır. MET için α -blokerler kullanıldığında, olası yan etkiler retrograd ejakülasyon ve hipotansiyonu içerir (65).

A-blokerler, kalsiyum kanal inhibitörleri (nifedipin) ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri (tadalafil) ile tedavi edilen hastalarda, bu tür bir tedaviyi almayanlara göre daha az kolik atak görülme riski ve daha yüksek taş düşürme olasılığı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (65-67).

MET'i değerlendiren çoğu çalışmanın birincil sonucu, dört haftaya kadar taş düşmesi veya hastaların takibi şeklindedir. EAU'ya göre, MET konservatif tedaviye uygun üreter taşı olan hastaların tedavisinde etkili olabileceği kabul edilmiştir. En büyük yararı >5 mm distal üreter taşı olan hastalar görmektedir (68).

2.3.2. Kemoliz

2.3.2.1. Perkütan İrrigasyon Kemolizi

Perkütan kemoliz günümüzde pratik nedenlerle nadiren kullanılmaktadır. Perkütan irrigasyon kemolizi enfeksiyon için ve teorik olarak ürik asit taşları için bir seçenek olabilir. Struvit taşlarının çözünmesi için Suby'nin G çözeltisi (%10

hemiasidrin; pH 3.5-4) kullanılabilir. Yöntem literatür incelemeleriyle birlikte vaka serilerinde tanımlanmıştır (69).

2.3.2.2. Oral Kemoliz

Ürik asitten oluşan ancak sodyum veya amonyum ürat içermeyen taşlar oral kemoliz ile çözülebilir. Önceki taş analizi, idrar pH ölçümü ve X-ışını özellikleri taş tipi hakkında bilgi sağlayabilir.

Oral kemoliz, alkaline sitrat (potasyum sitrat) veya sodyum bikarbonat uygulanarak idrarın alkalileştirilmesine dayanır. İdrar pH değeri 7.0-7.2'ye ayarlanmalıdır. Kemoliz, daha yüksek bir pH'da daha etkilidir, ancak kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilir. Hastaların, idrarlarının pH'sını kendi kendine izleyerek alkalize edici ilaç dozajını ayarlaması gerekecektir. Yıllardır kullanılmakta olan bu terapi için hiçbir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yoktur.

Toplayıcı sisteminin ürik asit taşı ile tıkanması durumunda, üriner drenaj ile kombinasyon halinde oral kemoliz endikedir. Tamsulosin ile alkalinizasyonun kombinasyonu, distal üreter ürik asit taşlarının (>5 mm'den büyük) bir RKÇ'de gösterildiği gibi spontan geçiş olasılığını artırabilir (70).

2.3.3. Ekstrakorporeal Şok Dalgası Litotripsi (SWL)

İlk olarak 1980'li yılların başlarında üroloji pratiğine giren SWL zaman içerisinde üriner sistem taş hastalığına bakış açısını değiştirmiş ve zamanla tedavide ilk seçenek olmuştur. Ancak teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen endoürolojik cihazlarla birlikte kullanımı azalmıştır. Ayaktan tedavi, düşük mortalite ve morbidite riski, hasta uyumu ve tedaviye kolay ulaşılabilir olması SWL tedavisinin diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajlarıdır.

SWL'nin başarısı, litotriptörün etkinliğine ve aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- Boyut, yer (üreter, pelvik veya kaliks) ve taşların bileşimi (sertliği),
- Hastanın habitusu,
- SWL'nin performansı.

SWL'den önce üreteral stentlerin rutin kullanımı taşsızlık oranlarını iyileştirmez ve yardımcı tedavi sayısını azaltmaz. Bununla birlikte, taş yolu oluşumunu azaltabilir (71). Kalp pili olan hastalar, uygun teknik önlemlerin alınması şartıyla, SWL ile tedavi edilebilir. Şok dalga frekansının 120'den 60-90 şok dalgası/dk seviyesine düşürülmesi taşsızlık oranını iyileştirmektedir (72). Doku hasarının şok dalga frekansı ile artabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Şok dalgası sayısı, enerji ayarı ve tekrar tedavi seansları her seansta verilebilecek şok dalgalarının sayısı, litotriptör ve şok dalgası gücüne bağlıdır. Maksimum şok dalgası sayısı konusunda fikir birliği yoktur. Tekrarlanan SWL oturumları arasında gereken aralıklarla ilgili kesin bir veri yoktur. Ancak, klinik deneyim tekrarlayan seansların mümkün olduğunu göstermektedir. Akustik kupların iyileştirilmesi tedavi başlığı ile hastanın cildi arasındaki uygun akustik bağlantı önemlidir (73). Ultrason jeli şok dalgaların iletiminde başlık ile cilt arasındaki hava boşluğunun giderilmesinde en yaygın kullanılan maddedir. Tedavi sonuçları operatöre bağımlıdır ve deneyimli klinisyenler tarafından daha iyi sonuçlar elde edilir. İşlem sırasında lokalizasyonun dikkatli görüntüleme kontrolü sonuç kalitesine katkıda bulunur (74). Ağrının neden olduğu hareketleri ve aşırı solunumu sınırlamak için tedavi sırasında ağrının dikkatli kontrolü gereklidir. SWL'den önce önerilen standart antibiyotik profilaksisi yoktur. Bununla birlikte, öngörülen tedavilerin öncesinde ve artan bakteri yükünün (örneğin, kalıcı kateter, nefrostomi tüpü veya enfeksiyöz taşların) varlığında internal stent yerleştirilmesi durumunda profilaksi önerilmektedir (75).

2.3.4. Üreterorenoskopi (URS) (retrograd ve antegrad)

Üreterorenoskopi (URS), üreter ve renal pelvikaliseal sistemin tanı ve/veya tedavi amaçlı endoskopik olarak görüntülenmesi demektir. Hugh H. Young tarafından, 1912 yılında posterior üretral valfi olan bir çocukta, sistoskopi kullanılarak genişlemiş Üreterin gözlenmesi şeklinde başlayan görüntüleme işlemi, 1980'li yıllardan sonra, kullanılan cihazların minyatürleşmesi, dayanıklılık ve esnekliğinin artması, kamera çeşitliliğinin gelişmesi, enerji kaynaklarının rasyonel kullanımı ve yardımcı aksesuarlardaki yenilikler ile günümüzde vazgeçilmez bir tanı ve tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Endikasyonları

Tanı ve tedaviye yönelik olmak üzere 2 ana başlık altında sıralanabilir:

Tanıya yönelik olarak:

1. Üreter ve böbreğin toplayıcı sisteminde radyolojik görüntüleme esnasında karşılaşılan anormal bulguların değerlendirilmesinde,
2. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle tanı konamamış üst üriner sistem kaynaklı hematürinin değerlendirilmesinde,
3. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi ile tanı konamamış pozitif sitoloji etiyolojisinin araştırılmasında,
4. Endoskopik olarak tedavi edilmiş üreter ve böbrek toplayıcı sistem tümörlerinin takibinde,

Tedaviye yönelik olarak:

1. Üreter taşlarının endoskopik tedavisi,
2. Böbrek taşlarının endoskopik tedavisi,
3. Endoüreterotomi,
4. Endopiyelotomi,
5. Üreter ve böbrek toplayıcı sistemin üretelyal tümörlerinin endoskopik tedavisi,
6. Üst üriner sistemdeki yabancı cisimlerin çıkarılması olarak özetlenebilir.

URS'ler rijid, semi-rijid ve fleksible olmak üzere üçe ayrılır. Rijid URS'ler için mevcut standart uç kısım çapı <8 F'dir. Rijid URS tüm üreter taşları için kullanılabilir (76). Bununla birlikte, teknik gelişmelerin yanı sıra dijital kapsamların mevcudiyeti de üreterde fleksible URS'lerin kullanılmasını desteklemektedir (77).

Üreteral taşların perkütan yolla antegrad çıkarılması seçilmiş vakalarda, yani dilate renal toplayıcı sistemde >15mm taşların ve proksimal üreter taşlarında veya üreterin retrograd manipülasyona uygun olmadığına göz önünde bulundurulmalıdır (78).

Üreter taşlarının endoskopik tedavisinde amaç taşın tam olarak temizlenmesidir. Taş parçaları forseps veya basketle alınabilir. Endoskopik olarak taşı görmeden basketle almak artık önerilmemektedir. Pnömotik ve ultrasonik litotriptörler

yüksek parçalama etkinliğiyle rijid URS'de kullanılabilir. Bununla birlikte, taşın proksimaline yerleştirilen özel antimigrasyon cihazlarıyla önlenebilen taşın böbreğe migrasyonu yaygın görülen bir problemdir. URS öncesinde rutin olarak stent konması önerilmemektedir. Bununla birlikte, yüksek komplikasyon riski olan olgularda (örneğin, üreteral travma, rezidü taş parçaları, kanama, perforasyon, İYE veya gebelik) ve tüm şüpheli olgularda stent konmalıdır.

2.3.5. Perkütan Nefrolitotomi (PNL)

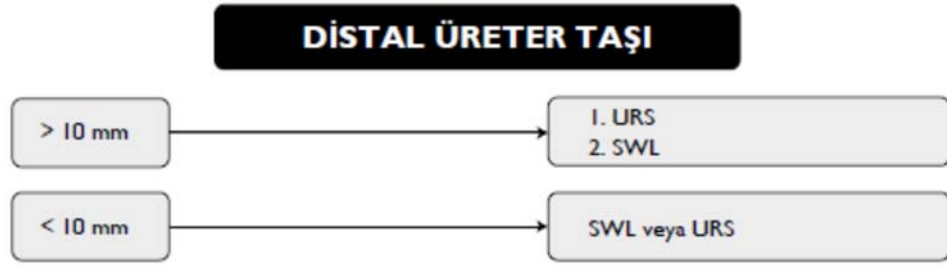
Açık cerrahi yaklaşımlara göre, son yıllarda özellikle görüntüleme sistemleri ve kullanılan aletlerdeki teknolojik gelişmeler doğrultusunda, düşük morbidite, maliyet ve kısa hastanede kalış süresi nedeniyle PNL birçok merkezde açık cerrahinin yerini almıştır. Büyük böbrek taşlarında PNL hem erişkinlerde hem de çocuklarda standart girişim olarak kabul edilmiştir. Cerrahin tercihinine göre rijid veya fleksible aletler ile her geçen gün komplikasyon oranları düşmekte ve daha küçük traktlardan PNL'yi yapmak mümkün hale gelmektedir. Standart trakt olarak 24-30 F kabul edilmekle birlikte, pediatrik vakalarda kullanılmaya başlanan ancak son zamanlarda erişkinlerde de kullanılan daha ince girişim kılıfları (<18 F) piyasaya çıkmıştır. Ancak erişkinlerde ince kılıfların standart olarak kullanılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (79).

PNL sırasında intrakorporeal litotripsi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ultrasonik ve pnömotik sistemler en sık rijid nefroskopi için kullanılırken, lazer litotriptörler minyatürize aletler için giderek daha fazla kullanılmaktadır (80).

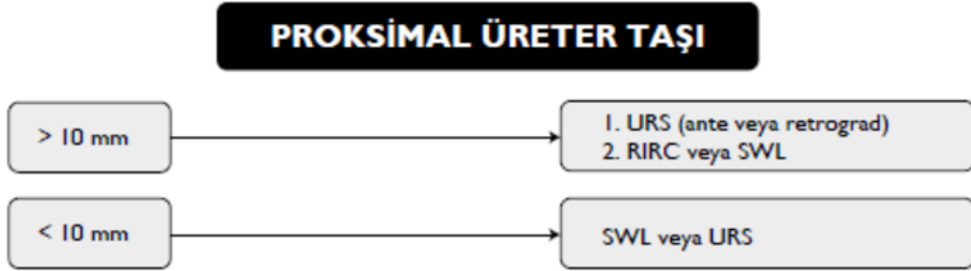
Böbreğin ultrason görüntülemesi ve bilgisayarlı tomografisi (BT) çevre yapılar açısından planlanan perkütan yol (örneğin, dalak, karaciğer, kalın bağırsak, plevra ve akciğer) içinde araya girebilecek organlar hakkında bilgi sağlayabilir (81).

Hem prone hem de supin pozisyonlar eşit derecede güvenlidir. Prone pozisyon giriş için daha fazla seçenek sunar ve bu nedenle üst kutup veya çoklu erişim için tercih edilir. Diğer taraftan, supin pozisyon fleksible URS kullanılarak toplayıcı sisteme eş zamanlı retrograd erişim sağlar (82).

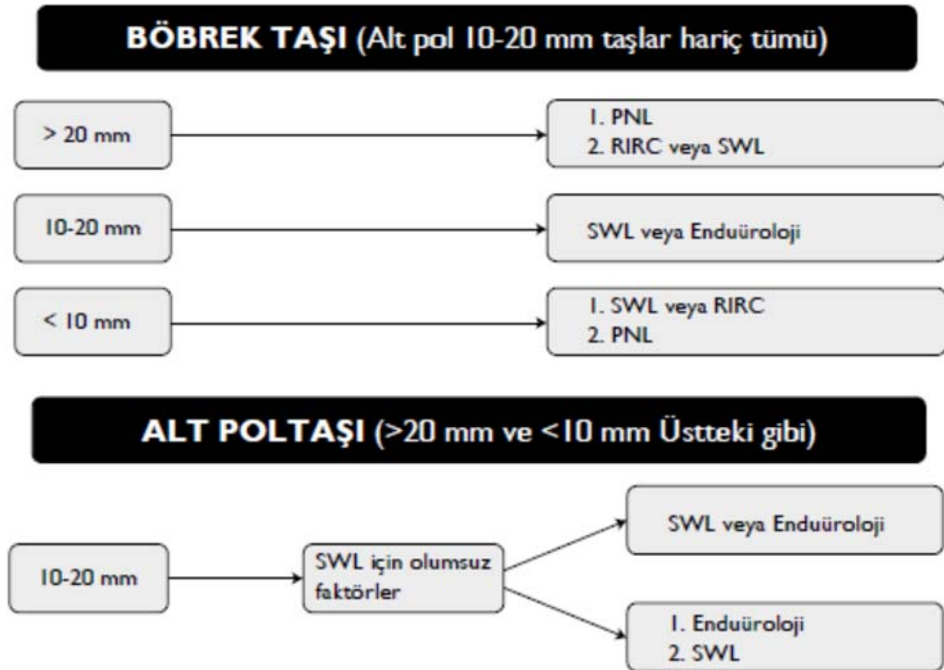
ÜSTH'da mevcut tedavi önerileri Avrupa Üroloji Birliği (EAU) şekil 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Üreter taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri



Şekil 4. Üreter taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri



Şekil 5. Böbrek taşları için EAU Taş Kılavuzu önerileri

2.4. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ REKÜRRENSİNİ ÖNLEMEDE GENEL ÖNLEMLER VE MEDİKAL TEDAVİ

2.4.1. Genel Önlemler

2.4.1.1. Sıvı Alımı

Yüksek miktarda sıvı alımı ile taş oluşumu arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Buna göre sıvı tüketimi, 2.5-3 L/gün olmalı ya da diürez 2-2.5 L/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. Gün içine yayılmış sirkadiyan sıvı tüketimi tercih edilmelidir. İdrar dansitesi 1010'un altında olmamalıdır. Nötr pH'ya sahip sıvılar tercih edilmelidir. Meyve sularının etkisi esas olarak sitrat veya bikarbonatın varlığı ile ilişkilidir. Hidrojen iyonları mevcutsa, net sonuç nötralizasyondur. Bununla birlikte, potasyum mevcutsa hem pH hem de sitrat artar. Bu konuda yapılan tek randomize kontrollü çalışmaya göre; herhangi bir tipte böbrek taşı olan ve tedavi edilen sonrasında da en az 160 ml/gün alkolsüz içecek tüketimi olan hastalarda olmayanlara göre daha az ÜSTH rekürrensi görülmüştür (83).

2.4.1.2. Diyet

Tüm gıda gruplarının olduğu, fazlalığı olmayan karışık, dengeli bir diyet uygulanmalıdır (84). Lifli gıdaların faydalı etkileri nedeniyle meyve ve sebze alımı teşvik edilmelidir (85).

Özellikle yüksek oksalat atılımı olan hastalarda yüksek oksalat yükünü önlemek için oksalat açısından zengin ürünlerin aşırı alımı sınırlandırılmalı veya bunlardan kaçınılmalıdır (86).

C vitamini oksalatın öncüsüdür. Bu yüzden CaOx taşı oluşumunda bir risk faktörü olması durumu tartışmalıdır. Bununla birlikte, aşırı alımdan kaçınmak kaydıyla kalsiyum oksalat taşı olan hastalara tavsiye etmek akıllıca görünmektedir (87).

Hayvansal protein fazla tüketilmemeli ve vücut ağırlığına oranla 0.8-1.0 g/kg ile sınırlandırılmalıdır. Aşırı hayvansal protein tüketimi, hipositratüri, düşük idrar pH'sı, hiperoksalüri ve hiperürikozüri gibi taş oluşumunu destekleyen çeşitli etkilere sahiptir (88).

Diyet kalsiyumu ve taş oluşumu arasındaki ters ilişki nedeniyle geçerli nedenler olmadıkça kalsiyum kısıtlanmamalıdır. Günlük kalsiyum gereksinimi 1.000 ila 1.200 mg'dır (89). Bağırsak lümeninde oksalatı bağlamak için yemeklerle ek kalsiyum alınması gerektiğinde enterik hiperoksalüri dışında kalsiyum takviyeleri önerilmemektedir (90). Renal taş öyküsü olmayan ancak kalsiyum takviyesi alan yetişkinlerde yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır. Bu sayede idrar kalsiyum konsantrasyonundaki artışı önleyebilir ve böylece kalsiyum takviyesi kullanımı ile ilişkili artmış renal taş oluşumu riski azaltılabilir (91).

Günlük sodyum (NaCl) alımı 3-5 g'ı geçmemelidir. Yüksek alım idrar kompozisyonunu olumsuz etkileyerek; düşük tübüler geri emilim ile kalsiyum atılımı artırır, bikarbonat kaybından dolayı idrar sitratının azalmasına neden olur, sodyum ürat kristal oluşumu riskinde de artışa neden olur (88). Sodyum tüketimi ile ilk kez taş oluşumu riski arasında pozitif bir korelasyon sadece kadınlarda doğrulanmıştır (89). Sodyum kısıtlamasının, taş oluşumu riskini azaltmada bağımsız değişken olarak rolü üzerine prospektif klinik çalışma yapılmamıştır.

Hiperürikozurik CaOx ve ürik asit taşları olan hastalarda pürin açısından zengin gıda alımı sınırlandırılmalıdır. Alım 500 mg / günü geçmemelidir (92).

2.4.1.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı faktörleri taş oluşumu riskini etkileyebilir, örneğin, obezite ve arteriyel hipertansiyon (86, 93).

2.4.2. Medikal Tedavi

Tekrarlayan taş oluşumu riski yüksek olan hastalarda farmakolojik tedavi gereklidir. İdeal ilaç; taş oluşumunu durdurmalı, yan etkileri olmamalı ve uygulanması kolay olmalıdır. Bu yönlerin her biri iyi bir uyum sağlamak için önemlidir. Tablo 1'de ÜSTH'dan korunmada kullanılan farmakolojik ajanlar özetlenmiştir.

Tablo 1. ÜSTH'dan korunmada kullanılan farmakolojik ajanlar

Ajan	Gerekçe	Doz	Etki/Yan etki	Taş tipi
Alkalın sitrat (Potasyum Sitrat)	Alkalinizasyon, Hipositratri, CaOx kristalizasyonunu engelleme	5-12 g/gün (14-36 mol/gün) Çocuklarda: 0.1-0.15 mg/kg/gün	Alkalizasyon için günlük doz idrar pH'ına bağlıdır	CaOx Ürik asit Sistin
Tiazid (Hidroklorotiazid)	Hiperkalsiüri	25-50 g/gün Çocuklarda: 0.5-1 mg/kg/gün	Hipotansiyon, Diyabet, Hiperürisemi, Hipokalemi, Hipositratri	CaOx Kalsiyum fosfat
Allopürinol	Hiperürikozüri, Hiperürisemi	100-300 mg/gün Çocuklarda: 1-3 mg/kg/gün	İzole hiperürikozürde 100 mg, Böbrek yetmezliği doz düzeltmeyi gerektirir	CaOx, Ürik asit, Amonyum ürat, 2,8-dihidroksiadenin
Magnesium	İzole hipomagnezüri, Enterik hiperoksalüri	200-400 mg/gün Çocuklarda: 6mg/kg/gün	Böbrek yetmezliği doz düzeltmesini gerektirir. İshal, kronik alkali kayıpları, hipositratri	CaOx
Tiopronin	Sistinüri	Başlangıç dozu 250 mg/gün	Maks. 2000 mg / gün Taşifilaksi ve proteinüri riski	Sistin
Kalsiyum	Enterik hiperoksalüri	1000 mg/gün	Yemeklerden 30 dk önce alınmalı	CaOx
Febuksostat	Hiperürikozüri, Hiperürisemi	80-120 mg/gün	Akut gutta kontrendikedir, Gebelik, ksantin taşı oluşumu	CaOx Ürik asit
Sodyum bikarbonat	Alkalinizasyon, Hipositratri	4-5 g/gün	-	CaOx Ürik asit Sistin

2.4.2.1. Kalsiyum Oksalat Taşlarının Rekürrensini Önlemede Medikal Tedaviler

CaOx taşlarının oluşumu ile ilişkili en yaygın metabolik anormallikler; %30-60 hiperkalsiüri, %26-67 hiperoksalüri, %15-46 hiperürikozüri, %7-23 hipomagnezüri ve %5-29 hipositratri'dir. Bununla birlikte, aralıklar etnik kökene göre farklılık gösterme eğilimindedir (8). Tablo 2'de CaOx taşlarının rekürrensini önlemede kullanılan farmakolojik ajanlar özetlenmiştir.

Hiperkalsiürinin önlenmesi amacıyla tiazid grubu diüretikler (hidroklorotiazid 2x25 mg, klortalidon 25–50 mg, indapamid 2,5 mg/gün) hipokalsiürik etkileri nedeniyle özellikle AH tip 1 ve RH’de kullanılır (94). Ancak bu ilaçların temel bozukluğu yani bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu düzeltecek bir etkisi yoktur. AH Tip 1’de uzun dönem etkinliklerinin çok iyi olmadığı kabul edilse de çok fazla alternatifin olmamasından ötürü kullanılmaktadırlar. Tiazidler, distal tübülde Ca emilimini ve sodyum salınımını arttırmırlar. Aynı zamanda idrarla magnezyum, çinko ve potasyum atılımını da arttırmırlar. Potasyum kaybı, intraselüler asidoza ve takiben hipositratüriye yol açabilmektedir. Hipositratürinin veya hipopotaseminin eşlik ettiği durumlarda potasyum sitrat tedavisi tiazidle kombine olarak verilebilir (95).

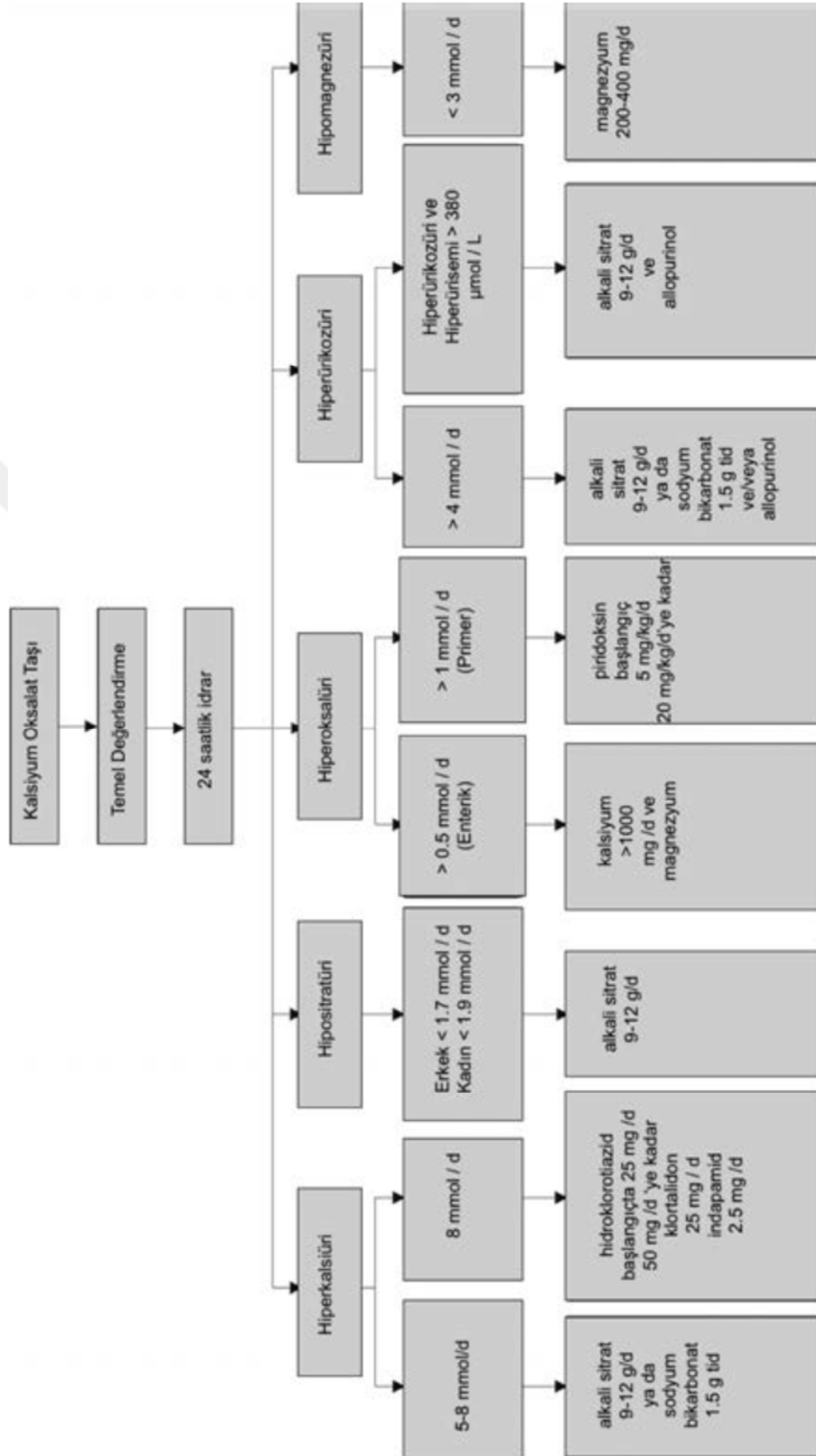
Tiazid kullanımına bağlı yan etkiler sıklıkla hafif olup, %30-35 oranında izlenir. Bunlar elektrolit (hipopotasemi) ve volüm değişikliklerine bağlı olup genellikle yorgunluk ve uyku hali, kas krampları şeklindedir. Bu yan etkileri azaltmak için tiaziderin, amilorid ve triamteron gibi potasyum tutucu ajanlarla kullanımını öneren görüşler olsa da sıklıkla potasyum sitrat ile kombine kullanımı tercih edilmektedir. Uzun dönem kullanımlarında hiperparatiroidizmin maskelenmesi, diyabet, gut ve erektil disfonksiyon gelişmesi gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Tiazid tedavisi alan hastaları tekrarlayan serum kalsiyum, potasyum, ürat ve şeker analizleri ile yakından takip etmek gerekmektedir (96).

Hiperoksalüri durumunda taş oluşumunu engellemek için temel olarak yapılması gerekenler;

- Yeterli sıvı alımı
- Oksalattan zengin gıdaların kısıtlanması
- Yağ tüketiminin kısıtlanması
- Kalsiyum replasmanı
- Alkali sitrat: idrar pH ve sitrat düzeyini yükseltmek için
- Primer hiperoksalüride piridoksin tedavisi (endojen oksalat sentezinin azaltılması için)
- Altta yatan patofizyolojinin düzeltilmesi olarak sıralanabilir (55, 97).

Diğer patofizyolojik nedenler olan hiperürikozüri, hipositratüri ve hipomagnezüri tedavisinde de idrar alkalinizasyonu sağlamak amacıyla potasyum sitrat verilebilir.

Tablo 2. Kalsiyum oksalat taşlarının rekürrensini önlemede medikal tedaviler



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğine Kasım 2016 ve Ekim 2019 tarihleri arasında ÜSTH nedeniyle başvuran ve URS ya da PNL yöntemleri ile tedavi edilen erişkin hastaların verileri retrospektif olarak toplanmıştır. 18-80 yaş arası, başarılı bir taş cerrahisi sonrası yapılan taş analizi sonucu CaOx gelen ve sonrasında yapılan 24 saatlik idrar analizinde hiperkalsiüri saptanan hastalar dahil edildi. Toplam 80 hasta dahil edilme kriterlerini karşılamış ve cerrahi sonrası verilen profilaksiye göre 40'ar kişilik iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan biri ÜSTH rekürrensi profilaksisi amacıyla potasyum sitrat diğeri hidroklorotiazid almıştır. Hidroklorotiazid 50 mg/gün, potasyum sitrat 2 bölünmüş doz halinde toplam 40 mEq olarak uygulanmıştır.

Başarılı bir taş cerrahisi, postoperatif görüntüleme tetkiklerinde hiç taş olmaması olarak kabul edilmiştir. Başarılı taş cerrahisi sonrası tüm hastalara üreteral double J (DJ) stent takılmış, operasyon ve hastaya bağlı olarak ortalama 7-30 günde çıkarılmıştır.

Taş analizi CaOx gelen hastalarda DJ stent çekildikten en az 30 gün sonra, üriner taş kristallerinin tamamının atılması için beklenerek, 24 saatlik idrar analizi yapılmıştır.

Gruplar profilaksi sonrası 3.-6. ve 12. ayda hiperkalsiürinin düzelmesi ve üriner taş rekürrensi açısından karşılaştırılmıştır. Hiperkalsiürinin kontrolü 3. ayda yapılan ikinci 24 saatlik idrar analizi ile yapılmıştır. Üriner taş rekürrensi 3.-6. ve 12. ayda radyolojik görüntüleme ile yapılmıştır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), üriner ultrason veya taş protokol BT kullanılmıştır.

24 saatlik idrar analizi için hastalar idrar biriktirmeye sabah ilk idrarını dışarı yaparak başlamıştır (sabah ilk idrarı bir önceki güne ait kabul edilir). Sonrasında tüm gün idrarını bir kaba yaparak biriktirmiştir. Toplama işlemi ertesi sabah ilk idrar kaba yapılarak sonlandırılmıştır. Ayrıca idrar biriktirme sırasında daha doğru sonuçlar elde etmek amacıyla spontan kristalizasyonu önlemek için borik asit kullanılmıştır. 24 saatlik idrar analizinde kalsiyum, oksalat, sitrat ve idrar volümleri not edilmiştir.

24 saatlik idrardaki toplam kalsiyum, Beckman Coulter AU analiz cihazları kullanılarak fotometrik renk testi olarak ölçülmüştür. Bu Ca prosedürü Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihidroksi-3,6-disülfonaftilen-2,7-bisazo]-bisbenzenarsonik asit) ile yoğun bir mor renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona giren kalsiyum iyonlarına (Ca²⁺) dayanmaktadır. Bu yöntemde, Ca-Arsenazo III kompleksinin absorbanası 660/700 nm'de bikromatik olarak ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorbasında ortaya çıkan artış numunedeki kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (98, 99). Kalsiyum için sınır değer erkek ve kadın için ≤ 0.1 mmol (4 mg/kg) olarak kabul edildi.

24 saatlik idrarda oksalat ve sitrat ise Schimatzu analiz cihazları kullanılarak, HPLC sistemi ile idrarda oksalat olarak bulunan oksalik asidin ve sitrat olarak bulunan sitrik asitin konsantrasyonlarını kantitatif olarak analiz edilmesi ile hesaplandı. Oksalat analizi için idrar, önce iki seçici reaktif ile işlem görerek çökelti elde edildi. İki yıkama sonrası oksalat çözeltisi elde edildi ve doğrudan HPLC sistemine enjekte edildi. Sitrat analizi için ise idrar, önce spesifik bir reaktifle seyreltilti. Daha sonra temizleme sütunları ile saflaştırma prosedürüne tabi tutuldu. Elde edilen çözelti doğrudan HPLC sistemi içine enjekte edildi. Oksalat için referans aralığı 3-30 mg/l iken sitrat için 320-1260 mg idi.

Dahil edilen hastaların ayrıca yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi teknik, preoperatif serum Ca, preoperatif serum kreatinin, preoperatif serum ürik asit, preoperatif idrar pH, profilaksi sonrası 3. ay kontrol idrar pH bilgileri not edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar;

- Cerrahi tedavi sonrası takibi olmayan hastalar
- Çocuk yaş grubundaki hastalar
- Hiperparatirodisi olanlar
- Kısa bağırsak sendromu, jejuno-ileal bypass, Chron Hastalığı, malabsorbsiyon, bariatrik cerrahi sonrası gibi gastrointestinal bozukluğu olanlar
- Polikistik böbrek hastalığı olanlar
- Sarkoidoz
- Spinal yaralanması ya da nörojen mesanesi olanlar
- Renal tübüler asidoz tip 1

- Primer hiperoksalüri
- Kistik fibrozis
- UP darlık, kalisiel divertikül, üreteral darlık, üreterosel gibi anatomik obstrüktif durumu olanlar
- VUR hastaları
- Atnalı böbrek hastaları

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışma kapsamında iki farklı ilacı kullanan 80 kişiden toplanan verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 yazılımı kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil olan kişilerin demografik özelliklerini belirlemek amacıyla, tanımlayıcı tablolar kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde karşılaştırılan gruplar çapraz tablolar ile sunulmuş ve hücrelerin uygunluğuna göre Pearson Ki-kare veya Fisher Kesin Ki-kare analizleri uygulanmıştır.

Nicel verilerin tanımlanması için ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri gibi özet istatistikleri verilmiştir. Çalışmada araştırılan hipotezlerin değerlendirilmesinde kullanılacak istatistiksel analiz yöntemini belirlemek amacıyla veri setine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testleri uygulanmış ve verinin normalliği araştırılmıştır. Normal dağılıma uymadığı görülen veri seti için parametrik olmayan hipotez testleri kullanılmıştır.

Bağımsız iki nicel veri grubun karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kişilerin önceki ve sonraki değerlerinin karşılaştırılması gibi bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Sonuçlar %95 güven aralığında, p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ÜSTH nedeniyle cerrahi tedavi alan, taş analizi CaOx saptanan ve sonrasında 24 saatlik idrar analizinde hiperkalsiüri saptanan 80 hasta değerlendirildi. Bu 80 hastanın 40 tanesi hiperkalsiüri ve taş rekürrensini engellemek için potasyum sitrat, 40 tanesi de hidroklorotiazid kullanmıştır.

Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması 41,812 ($\pm 12,279$)'dir. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Değişken	Sayı (S)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	31	38,8
Erkek	49	61,2
Operasyon türü		
URS	33	41,2
PNL	43	53,8
SWL	4	5,0
Taş analizi		
Whewellite*	44	55
Weddellite**	27	33,8
Whewellite+Weddellite	9	11,2

*Kalsiyum oksalat monohidrat **Kalsiyum oksalat dihidrat

Çalışmadaki hastaların 31 tanesi (%38,8) kadın, 49 tanesi (%61,3) erkektir. Cerrahi teknik olarak URS yapılanlar 33 (%41,3), PNL yapılanlar 43 (%53,8), SWL uygulananlar 4 (%5) kişidir. Taş analizi olarak da 44 hastanın (%55) sonucu whewellite, 27 hastanın (%33,8) sonucu weddellite, 9 hastanın (%11,3) sonucu whewellite ve weddellite karışımı olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Hastaların Preoperatif (Preop.) Laboratuvar Bilgileri

Değişken	Ortanca	Minimum	Maksimum
Preop. Ca	9,5	8,6	10,5
Preop. Serum Kreatinin	0,8	0,5	1,8
Preop. Serum Ürik asit	5,7	3,0	9,1
Preop. İdrar pH	5,5	5	7

Çalışmadaki tüm hastaların profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizindeki ortalama Ca değerinin 397,8 mg (SS 71,6), sitrat değerinin 290,6 (SS 223,1), oksalat değerinin 40,4 (SS 22,7) olduğu görülmüştür.

Her iki grubun profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizleri karşılaştırılmıştır. Potasyum sitrat verilen grubun 24 saatlik idrar analizinde ortalama Ca değeri 390 mg, tiazid verilen grubunki ortalama 405,6 mg olduğu bulunmuştur. İki grup arasında tedavi öncesinde 24 saatlik idrar analizinde Ca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,254$). Aynı şekilde profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizindeki sitrat ve oksalat değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Tablo 5’te bu değerler özetlenmiştir.

Tablo 5. Profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizi değerleri

	Potasyum Sitrat		Tiazid			
Değişken	Ort	SS	Ort	SS	MWU	P değeri*
Ca	390,0	69,5	405,6	73,6	1,140	0,254
Sitrat	259,0	222,4	322,3	222,0	1,458	0,145
Oksalat	39,9	22,6	41,0	23,0	-0,005	0,996

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, MWU: Mann-Whitney U Test İstatistiği, * $p<0,05$

Profilaksi sonrası 2 ilaç grubunun, 24 saatlik idrar analizindeki Ca, sitrat ve oksalat değerlerine olan etkisini incelemek için 3. ayda ikinci bir 24 saatlik idrar analizi yapılmıştır. Bu analizde tüm çalışma grubunun 24 saatlik analizde ortalama Ca

değerinin 212,8 mg'ye (SS 78,1) gerilediği görülmüştür. Sitrat değerinin 333,4 mg'ye (SS 166,9), yükseldiği görülmüştür. Oksalat değerinin ise minimal bir gerileme ile 39,8 mg (SS 21,6) olduğu bulunmuştur.

İki grup kontrol 24 saatlik idrar analizi sonuçlarına göre karşılaştırılmıştır. Ca değerinin potasyum sitrat alan grupta ortalama 205 mg, tiazid alan grupta 220,6 olduğu görülmüştür. İki grup arasında kontrol 24 saatlik idrar analizi Ca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,931$). Benzer şekilde sitrat ve oksalat değerleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Tablo 6'da bu değerler özetlenmiştir.

Tablo 6. Profilaksi sonrası 24 saatlik idrar analizi değerleri

	Potasyum Sitrat		Tiazid			
Değişken	Ort	SS	Ort	SS	MWU	P değeri*
Ca (mg)	205,0	54,5	220,6	96,3	0,087	0,931
Sitrat (mg)	310,6	157,6	356,3	174,7	1,290	0,197
Oksalat (mg)	38,0	21,9	41,6	21,5	0,795	0,427

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, MWU: Mann-Whitney U Test İstatistiği, * $p<0,05$

Profilaksi öncesi ve 3 ay sonrası yapılan 24 saatlik idrar analizinde bakılan değerler iki ilaç grubunda da kendi grupları içinde karşılaştırılmıştır. Bulunan sonuçlar tablo 7'de özetlenmiştir.

Potasyum sitrat kullanan hastaların, profilaksi öncesi ve 3. ay kontrolündeki Ca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde sitrat değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Oksalat değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,076$).

Tiazid kullanan hastaların, profilaksi öncesi ve 3. ay kontrolündeki Ca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde sitrat değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu

görülmüştür (p=0,037). Oksalat değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0,542).

Tablo 7. Profilaksi öncesi ve 3 ay sonrası 24 saatlik idrar analizi sonuçları

	Profilaksi Öncesi		Profilaksi Sonrası			
Grup	Ort	SS	Ort	SS	Wilcoxon*	P değeri
Potasyum Sitrat						
Ca (mg)	390,0	69,5	205,0	54,5	-5,471	<0,001***
Sitrat (mg)	259,0	222,4	310,6	157,6	4,758	<0,001***
Oksalat (mg)	39,9	22,6	38	21,9	-1,775	0,076
Tiazid						
Ca (mg)	405,6	73,6	220,6	96,3	-5,000	<0,001***
Sitrat (mg)	322,3	222,0	356,3	174,7	2,090	0,037**
Oksalat (mg)	41,0	23,0	41,6	21,5	0,609	0,542
Toplam						
Ca (mg)	397,8	71,6	212,8	78,1	-7,401	<0,001***
Sitrat (mg)	290,6	223,1	333,4	166,9	4,612	<0,001***
Oksalat (mg)	40,4	22,7	39,8	21,6	-0,529	0,597

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Wilcoxon: Wilcoxon Signed Rank Test İstatistiği, **p<0,05; ***p<0,001

Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmanın birincil sonuçlarından biri olan ÜSTH’de CaOx taşı nedeniyle tedavi olan ve idrar analizinde hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda hiperkalsiüriyi engellemek için potasyum sitrat ve tiazid diüretik etkinliğini karşılaştırdığımızda, iki ilaç grubunun da benzer oranda 24 saatlik idrar analizinde Ca seviyesini azalttığını tespit edilmiştir.

Çalışmada bakılan diğer birincil sonuç, ÜSTH’de CaOx taşı nedeniyle tedavi olan ve idrar analizinde hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda potasyum sitrat veya tiazid kullananları 6. ayda ve 1. yılda taş rekürrensi açısından karşılaştırmaktır. Bu karşılaştırma sonucunda iki grup arasında 6. ay ve 1. yıl taş rekürrensi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p=0,692; p=0,5). Bulunan değerler tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Potasyum sitrat ve tiazidin üriner taş rekürrensi

Değişken	Potasyum Sitrat		Tiazid			
Grup	Sayı (S)	Yüzde (%)	Sayı (S)	Yüzde (%)	Ki-kare**	P değeri
Taş rek.* 6 ay						
Var	2	50	2	50	0,000	0,692
Yok	38	50	38	50		
Taş rek.* 1 yıl						
Var	5	55,6	4	44,4	0,125	0,500
Yok	35	49,3	36	50,7		

*rek.: rekürrens, **Ki-kare Test İstatistiği

Hiperkalsiüri tanım olarak 24 saatlik idrarda atılan Ca'nın >200 mg olmasıdır (46). Dolayısıyla hiperkalsiürinin engellenmesi demek aslında 24 saatlik idrarda atılan Ca miktarının <200 mg olmasıdır. İki grup proflaksiden 3 ay sonra yapılan kontrollerde bakılan 24 saatlik idrar Ca açısından karşılaştırılmıştır. Ca değerinin <200 mg olması ile potasyum sitrat ve tiazid kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Bu bulgular doğrultusunda iki proflaksi grubunda da kontrol 24 saatlik idrar analizinde Ca seviyesinin 200 mg'nin altına düşmemesi ile ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildi. Bu durumla ilişkili olabilecek; taş türü, proflaksi öncesi 24 saatlik idrar analizindeki Ca değerleri, proflaksi sonrası 24 saatlik idrar analizindeki sitrat değerleri, proflaksi öncesi ve sonrası idrar pH değerleri karşılaştırıldı. Tablo 9 ve 10'da bilgiler gösterildi.

Tablo 9. Proflaksi sonrası 24 saatlik idrar analizindeki Ca değerini <200 olmaması ile taş türü ilişkisi

Değişken	Ca<200		200≥Ca			
	Sayı (S)	Yüzde (%)	Sayı (S)	Yüzde (%)	Ki-kare*	P değeri
Taş analizi						
Whewellite	21	47,7	23	52,3	-	-
Weddellite	14	51,9	13	48,1		
Whewellite+ Weddellite	5	55,6	4	44,4		

*Ki-kare Test İstatistiği

Tablo 9’da taş analizi sonucu whewellite olan hastaların 23’ünün (%52,3) 24 saatlik idrar analizinde Ca değerinin 200 mg’nin altına düşmediği görüldü. Benzer şekilde taş analizi sonucu weddellite olan hastaların 13 tanesinin de (%48,1) 24 saatlik idrar analizinde Ca değerinin 200 mg’nin altına düşmediği görüldü. Bu sayı mikس taşı olanlarda 4 idi. Mikس taşı olan hastaların sayısının diğer iki gruptaki hastalardan az olmasından dolayı üç grup arasında istatistiksel bir yorum yapılamasa da taş analizi sonucu sadece whewellite ve sadece weddellite olan hastaların, 24 saatlik idrar analizinde Ca değerinin 200 mg’nin altına düşme oranlarının benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 10. Proflaksi sonrası 24 saatlik idrar analizindeki Ca değerini <200 olmaması ile 24 saatlik idrar analizi sonuçları arasındaki ilişki

	Ca<200 mg		Ca≥200 mg			
Grup	Ort	SS	Ort	SS	MWU	P değeri
PÖ* Ca	366,53	63,00	429,08	66,32	-4,422	<0,001***
PS** sitrat	300,18	158,89	366,63	170,04	1,954	0,051
PÖ* pH	5,58	0,49	5,41	0,48	-1,686	0,092
PS** pH	6,11	0,66	6,05	0,54	-0,293	0,770

*PÖ: Proflaksi öncesi, **PS: Proflaksi sonrası, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, MWU: Mann-Whitney U Test istatistiği, ***p<0,001

Tablo 10’da ise 24 saatlik idrar analizinde Ca değerinin 200 mg’nin altına düşmemesi ile 24 saatlik idrar analizi sonuçları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bakılan parametreler içerisinde proflaksi öncesi 24 saatlik idrarda Ca değerinin, 24 saatlik idrar analizinde Ca değerinin proflaksi sonrası 200 mg’nin altına düşmesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdiği görülmüştür (p<0,001). Proflaksi sonrası 24 saatlik idrarda Ca değeri <200 mg olan grubun, proflaksi öncesi ortalama değerinin 366,53 mg olduğu bulunmuştur. Proflaksi sonrası 24 saatlik idrarda Ca değeri ≥200 mg olan grubun ise bu değeri ortalama 429,50 mg olduğu görülmüştür.

Proflaksi sonrası 24 saatlik idrarda Ca değeri <200 mg olan grubun, proflaksi sonrası sitrat değerinin ortalama 300,18 mg olduğu, ≥200 mg olan grubun ise ortalama 366,63 mg olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırmanın istatistiksel anlamlılık düzeyi sınırda

negatif olsa da tarafımızca beklenen bir oran olmadığı için klinik anlamlı olmadığı ve diğer parametrelerin daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bakılan diğer parametreler olan profilaksi öncesi ve sonrası idrar pH değerlerinin, profilaksi sonrası 24 saatlik idrardaki Ca değerinin 200 mg'nin altına düşmesinde istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Profilaksi öncesi ve sonrası idrar pH değerlerinin iki profilaksi grubu arasında farklılık gösterip göstermediğine baktığımızda ise (tablo 11), profilaksi öncesi idrar pH değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. Profilaksi sonrası idrar pH değerlerinin ise potasyum sitrat grubunda ortalama 6,5 olduğu, tiazid grubunda ortalama 5,5 olduğu bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu doğrultuda potasyum sitrat alan hastaların idrar pH değerlerinin daha bazik olduğu sonucunu söyleyebiliriz.

Tablo 11. Profilaksi öncesi ve sonrası idrar pH değerlerinin karşılaştırılması

	Potasyum Sitrat		Tiazid			
Grup	Ort	SS	Ort	SS	MWU	P değeri
PÖ* pH	5,39	0,37	5,60	0,57	1,539	0,124
PS** pH	6,35	0,47	5,81	0,61	-4,688	<0,001***

PÖ: Profilaksi öncesi, PS: Profilaksi sonrası, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, MWU: Mann-Whitney U Test istatistiği, *** $p<0,001$

Ayrıca iki grubun 24 saatlik idrar volümleri değerlendirilmiş ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tablo 12'de bu bilgiler gösterilmiştir.

Tablo 12. 24 saatlik idrar volümleri

	Profilaksi Öncesi		Profilaksi Sonrası			
Grup	Ort	SS	Ort	SS	Wilcoxon**	P değeri
Potasyum Sitrat						
İdrar vol.*	2105,0	742,8	2193,8	712,5	0,814	0,415
Tiazid						
İdrar vol.*	2166,3	1062,3	2197,5	828,0	0,835	0,404
Toplam						
İdrar vol.*	2135,6	911,3	2195,6	767,5	1,189	0,235

*vol: volüm, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, **Wilcoxon: Wilcoxon Signed Rank Test İstatistiği

5. TARTIŞMA

Minimal invaziv cerrahi prosedürler ortaya çıkmadan önce, üriner taş operasyonlarının başarılı sayılması için postoperatif taşsız bir durum gerekiyordu. Bu prosedürler sonrasında, postoperatif taş fragmanlarının görülme sıklığı arttıkça, başarının tanımı bazıları tarafından klinik olarak önemsiz artık taş fragmanlarını içerecek şekilde genişletilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalar, küçük, kalıntı taş fragmanları olan önemli sayıda hastanın cerrahi sonrası 2 yıl içinde tekrarlayan müdahale gerektirdiğini veya semptomatik atak geçirdiğini göstermiştir (100, 101). Bu yüzden cerrahi tedavinin başarısını gösteren, tamamen taşsız bir duruma ulaşılması kriterine tekrar dönüldü.

Başarılı bir üriner sistem taş cerrahisi sonrası bile %50 oranında, 5 yıllık takipte tekrarlama olasılığı vardır (3, 6). Üriner taşların tekrarlanma sıklığı göz önüne alındığında, taş tekrarını önlemek ve tıbbi bir profilaktik program geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Bu doğrultuda profilaksi programı öncesi risk gruplarının tespit edilmesi önem kazanmaktadır.

Hangi hastaların kapsamlı bir metabolik değerlendirme gerektirdiğine ilişkin tartışmalar devam etmektedir. Erkeklerde hem genel olarak taş görülme sıklığı fazladır hem de daha yüksek nüks oranı vardır. Hastaların ilk ataklarından hemen sonraki yıllarda taş tekrarlama riski daha yüksektir. Taş oluşumu ve rekürrensi açısından yüksek riskli gruplar şu şekilde sıralanabilir (102):

- Çocukluk çağında başlayan taş hastalığı
- Ailesel taş hastalığı varlığı
- Kalsiyum fosfat taşları
- Ürik asit veya ürat içeren taş kompozisyonları
- Enfeksiyon taşı
- Soliter böbrek varlığı
- Böbrek yetmezliği varlığı
- Taş oluşumu ile ilişkili hastalıkların varlığı;
 - o Hiperparatiroidizm, metabolik sendrom, nefrokalsinozis, polikistik böbrek hastalığı, gastrointestinal hastalıklar, bariatrik cerrahi, sarkoidoz, spinal kord yaralanması, nörojenik mesane

- Taş oluşumu ile seyreden genetik bozuklukların varlığı;
 - o Sistinüri, primer hiperoksalüri, Tip I RTA, 2,8 dihidroksiadeninüri, ksantinüri, Lesh-Nyhan sendromu, kistik fibrozis
- Taş oluşumuna neden olan anatomik anomali varlığı;
 - o Medüller sünger böbrek, üreteropelvik (UP) darlık, kaliksiyel divertikül, üreteral striktür, vezikoüreteral reflü (VUR), atnalı böbrek, üreterosel
- İlaça bağlı taş oluşumu

Üriner sistem taşı tedavisi sonrası, her hasta taş oluşumu için düşük veya yüksek riskli bir gruba ayrılmalıdır. Doğru bir sınıflandırma için de kıvılcı testi spektroskopisi veya X-ışını kırınımı ile güvenilir bir taş analizi yapılması ve temel metabolik değerlendirme zorunludur (9). Temel metabolik değerlendirmede bakılması gerekenler (9);

- İdrar analizi: idrar PH'sı, idrar mikroskopisi ve/veya kültürü, eritrosit ve lökosit varlığı, nitrit, kristalüri
- Kan analizi: kreatinin, ürik asit, iyonize kalsiyum (Ca düzeyi yüksekse PTH bakılmalı), sodyum, potasyum, klorür, hemogram, C reaktif protein (CRP), koagülasyon analizi
- Radyografi
 - o Opak taşlar: Ca taşları
 - o Semi-opak taşlar: struvit, sistin
 - o Radyolüsen taşlar: ürik asit, amonyum urat, 2,8-dihidroksiadenin, ksantin ve ilaç taşları

Sadece yüksek risk grubuna giren taş hastaları için spesifik metabolik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Spesifik metabolik değerlendirme için bir ya da iki kez ardışık olarak 24 saatlik idrar örneğinin toplanıp incelenmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme için idrar steril olmalı, hematüri olmamalı, taş düşürme olayı ya da cerrahiden sonra ortalama 3 ay (en az 20 gün) geçmiş olmalı ve mümkünse taşsızlık sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Hasta idrar biriktirmeye başlarken sabah ilk idrarını dışarı yapmalıdır (sabah ilk idrarı bir önceki güne ait kabul edilir). Toplama işlemi

ertesi sabah ilk idrar kaba yapılarak sonlandırılır. Toplanan idrarın en kısa sürede laboratuvara teslim edilmesi gerekmektedir (103).

İdrarda spontan kristalizasyon riskinden korunmak için toplama kaplarının %5 timol ve isopropanol içermesi ya da toplama sırasında 8°C altında muhafaza edilmesi gerekmektedir. Alternatif olarak borik asit (her idrar kabına 10 gr toz) bu amaçla kullanılabilir (104).

İlk metabolik araştırma ideal olarak taşsızlık sağlandıktan en az 20 gün sonra, kişinin günlük normal aktiviteleri ve normal diyeti altında yapılmalıdır. Rekürrensi önlemek amacıyla medikal tedavi başlanılan hastalarda takip esnasında bu testlerin tekrarlanması gerekmektedir. Farmakolojik tedavi başladıktan sonra ilk 24 saatlik idrar analizinin 8-12 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Üriner risk faktörleri normal düzeye getirilecek şekilde ilaç dozajları ayarlandıktan sonra 24 saatlik idrar analizlerinin 12 aylık periyotlarla tekrarlanması gerekmektedir.

Spot idrar örnekleri, özellikle tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda, 24 saatlik idrar toplama zor olduğunda alternatif bir örnekleme yöntemidir. Spot idrar çalışmaları normal atılım oranlarını kreatininle ilişkilendirir ancak bunlar sınırlı kullanımlıdır, çünkü sonuçlar toplama süresine ve hastaların cinsiyetine, vücut ağırlığına ve yaşına göre değişebilir (105).

Çalışmamızda, daha önceki çalışmalardaki bilgiler ışığında, taş analizi tek merkezde yapılmış ve X ışını kırınımı yöntemi ile taş türleri tespit edilmiştir. Taş analizi sonucu CaOx gelen hastalar risk grubuna göre değerlendirilmiştir. Başlangıçta tüm hastalara temel metabolik değerlendirme yapılmış, dışlama kriterlerini sağlamayan yüksek riskli hastalara spesifik metabolik değerlendirme için 24 saatlik idrar analizi yapılmıştır. 24 saatlik idrar toplanırken spontan kristalizasyonu engellemek için borik asit kullanılmıştır.

Tiazid diüretikler, doğrudan distal renal tübülde ve dolaylı olarak proksimal renal tübülde Ca reabsorpsiyonunu artırır, böylece idrar kalsiyum atılımını azaltır. Bu konuda ilk çalışma 1959 yılında Lammberg ve Kuhlback tarafından yapılmış ve tiazid diüretiklerin 24 saatlik idrarla atılan Ca miktarını azalttığı bulunmuştur (106). Daha sonrasında 1966 yılında Yendt ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmada, 50 mg/gün hidroklorotiazid kullanımının, ortalama 3-4 gün sonrasında, 24 saatte idrarla atılan Ca

değerini %50 oranında azalttığı görülmüştür (107). Mortensen ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise bu oran %20-25 düzeyinde bulunmuştur (108).

Çalışmamızda tiazid profilaksisi alan grubun profilaksi öncesi 24 saatlik idrarda Ca değeri ortalama 405,6 mg iken profilaksi sonrası ortalama 220,6 mg'ye gerilemiştir. Yani ortalama %54,4'lük bir düşüş görülmüştür. Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansı (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) incelemesinde, ortalama üç yıllık takip süresine sahip altı RKÇ'nin meta analizi rapor edilmiş ve tiazid kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Taş rekürrensinde %47 rölatif risk azalması tespit edilmiştir (0.53, 0.41 ile 0.68; $P < 0.00001$) (109). Bu nedenle, hem Amerika Üroloji Birliği (American Urological Association, AUA) hem de EAU yönergeleri, tekrarlayan hiperkalsiürik CaOx taşlarında tiazid diüretik kullanılmasını önermektedir (1, 9).

Hidroklortiazid dışında diğer tiazid diüretiklerle yapılan çalışmalarda; 1988'de Ettinger ve ark., klortalidon ile tedavinin (günde 25 mg) CaOx taşlarının rekürrensini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada plasebo grubundaki 26 hastanın 12'sinde, tedavi grubundaki 28 hastanın 4'ünde takiplerde yeni üriner taş oluşumu görülmüştür ($P < 0.01$) (110). Aynı zamanda dört erkeğe, günde 25 mg klortalidon ile 6 aylık tedavi verilen başka bir çalışmada, idrar kalsiyum atılımının, fraksiyone kalsiyum atılımının ve fraksiyone lityum atılımının azaldığı görülmüştür. Bu da klortalidonun etkisinin proksimal tübülden atılan kalsiyumun azaltılmasını içerdiğini göstermiştir. Bu sonuçlarla sadece taş oluşumunu değil, aynı zamanda interstisyel plak oluşumunu da azaltabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır (111). Diğer bir çalışma olarak 1993'te Borghi ve ark., tiazid olmayan diüretik indapamidin (günde 2 mg), kalsiyum taşı ve hiperkalsiüresi olan hastalarda taş rekürrensini azalttığını göstermiştir. Plasebo grubundaki 21 hastanın 9'u ve tedavi grubundaki 43 hastanın sadece 6'sı tedavi süresince yeni bir taş oluşturmuştur ($P < 0.01$) (112). Üriner sistem taş hastalığı profilaksisinde kullanılan bu ilaçların karşılaştırıldığı bir meta analizde, taş rekürrensi açısından tiazid diüretik tipi (hidroklortiazid, klortalidon veya indapamid) farklılık göstermemiştir (109).

Tiazid diüretiklerin en yaygın görülen yan etkisi hastaların %13-50'sinde görülebilen hipokalemidir (serum potasyum < 3.5 mEq/L) (113). Serum potasyumunun

azalması; hücre içi asidoz ve hipositratüriye neden olur. Bu durumda tiazid tedavisine potasyum takviyesi düşünülebilir. Potasyum sitratın kullanımı, idrardaki sitratı artırarak kalsiyum taşı oluşumuna karşı ek önleyici etki sağlayabilir (114). Ancak bu konuda yapılan bir RKÇ’de, sadece tiazid diüretik kullanan hastalar ile tiazid diüretik ve potasyum sitrat kullanan iki grup üriner taş rekürrensi açısından karşılaştırılmış aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (115). Bununla birlikte, hipokalemiyi önlemek için potasyum sitrat ve potasyum klorür seçiminde başlangıç veya takip idrar pH’sı ve sitratı esas alınmalıdır. Tiazidler ayrıca hiperglisemi, hiperürisemi ve hiperlipidemi ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle, tiazid alan hastalar periyodik olarak serum potasyum, glikoz, ürik asit ve lipit profili ile izlenmelidir (116).

Potasyum sitrat, tek başına veya tiazid diüretikler ile kombinasyon halinde, tekrarlayan Ca ve ürik asit taşlarının tedavisinde kullanılır. Kalsiyum bağlanmasındaki çoklu rolleri ve Ca ile ürik asit taşlarının kristal oluşumunun bir inhibitörü olarak, sitrat teorik olarak taş oluşumuna karşı önemli bir savunmadır. Bu hipotezle uyumlu olarak dört RKÇ, üç randomize edilmemiş non-plasebo kontrollü çalışmada ve bir randomize olmayan kontrollü çalışmada, bu tedavinin böbrek taşı oluşum riskini azalttığı gösterilmiştir (117-124). RKÇ’nin ilkinde Berceolo ve ark., 3 yıllık takibi tamamlayan plasebo grubundaki 20 hastanın 16’sı, potasyum sitrat alan 18 hastanın beşine kıyasla rekürren kalsiyum taşı oluşturduğu görüldü (120). İkinci çalışmada Ettinger ve ark., plasebo grubundaki 25 hastanın 16’sı ve tedavi grubundaki 16 hastanın ikisi 3 yıllık takip sonrası rekürren kalsiyum taşı oluşturduğu görüldü (122). Bu çalışmaların her ikisinde de alkali sitrat ile taş oluşumundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Diğer bir RKÇ’de Soygür ve ark., SWL sonrası potasyum sitrat profilaksisi alanlarda, 12 aylık takip sonrasında profilaksi almayanlara göre daha düşük fragman büyümesi ve yeni taş oluşumu görülmüştür (123).

Oral sitrat alımı, sitratın sitrik asit olarak metabolize olduğu için alkali yük emerek idrar sitrat seviyelerini artırır. Ayrıca idrar bikarbonat atılımı genellikle oral sitrat alımına yanıt olarak artar, bu da idrar pH ve CaOx süpersatürasyonunda artışa neden olur (125). Robinson ve ark. yaptığı retrospektif olarak 14 yıllık verilerin incelendiği bir çalışmada, 503 hastanın 24 saatlik idrar analizi değerleri incelenmiştir. Potasyum sitrat dozu günde iki kez 20 mEq olarak verilmiştir. Genel olarak, tedavinin başlamasından 6 ay sonra idrar metabolik profillerinde önemli ve kalıcı bir değişiklik

kaydedilmiştir. Bu değişiklikler arasında artmış üriner pH (5.90 ila 6.46; $p<0.0001$) ve artmış idrar sitrat (günde 470 ila 700 mg; $p<0.0001$) miktarı dikkati çekmiştir. Ayrıca bu çalışmada idrarla 24 saatte atılan Ca miktarında da azalma görülmüştür. Profilaksi öncesi 24 saatlik idrarda Ca değeri hiperkalsiüri sınırının üzerinde ortalama 207 mg iken 6 aylık potasyum sitrat kullanımı sonrası ortalama 180 mg'ye gerilemiştir. Bu düşüş istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Taş oluşum oranı ayrıca potasyum sitratın başlamasından sonra yılda 1.89'dan 0.46 taşa ölçüde düşmüştür ($p<0.0001$). Taş oluşum oranında %68 oranında remisyon ve %93 oranında azalma olmuştur (126).

Potasyum sitrat, taş oluşturan hastalarda veya kemik hastalıkları olanlarda idrar kalsiyum atılımını azaltır. Diyetteki asit yükünün kemiklerdeki kalsiyum metabolizmasını bozduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda iskelet sistemi ve üriner sistem olumsuz yönde etkilenmekte, kemiklerin Ca içeriği azalarak osteoporoz ve idrarla atılan Ca artarak üriner sistem taşı oluşumu gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Alkali sitratın ise diyetteki asit yükünü nötralize ettiği düşünülmektedir. Metabolik asidoz, proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonunu azalttıkça, kronik asit yükünü diyetten geri alan bir dizi mekanizma yoluyla filtre edilen kalsiyumun korunmasına ve kalsiyum atılımının azalmasına yardımcı olacak sodyum reabsorpsiyonunu artıracaktır (127). Moseley ve ark. yaptığı randomize, çift körlü, plasebo kontrollü çalışmada, 52 hastaya (ortalama yaş $65,2\pm6,2$ yıl) kemik turn over belirteçlerinin ölçümleriyle günlük 60 mmol/d veya 90 mmol/d potasyum sitrat veya plasebo olmak üzere randomize olarak medikasyon yapılmıştır. 6. ayda, net asit atılımı her iki tedavi grubunda plaseboya kıyasla önemli ölçüde düşük izlenmiştir. Yani hastaların diyet asidi tamamen nötralize edilmiştir (60 mmol/d'de $-11,3$ mmol/d; 90 mmol/d'de $-29,5$ mmol/d, plaseboya kıyasla $p<0.001$). 6. ayda 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı plaseboyla karşılaştırıldığında 60 mmol/d ($-46\pm15,9$ mg / d) ve 90 mmol / d ($-59\pm31,6$ mg/d) potasyum sitrat alan kişilerde önemli ölçüde azaldığı görülmüştür ($p <0.01$). 60 mmol/d ve 90 mmol/d potasyum sitrat alan gruplar arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.18$) (127).

Potasyum sitratın idrarla atılan kalsiyumu azaltmasında iki mekanizma daha bulunmaktadır. Birincisi gastrointestinal sistemde kalsiyumun sitrat ile bağlanması (128), ikincisi ise alkali sitratın distal tübüldeki ana kalsiyum taşıma kanalı olan

TRPV5'in aktivitesi üzerinde doğrudan bir etkisi olabilir. TRPV5 kanalları pH'ya duyarlıdır, alkali koşullar kanal aktivitesinin artmasını ve distal tübüler lümende kalsiyum emiliminin artmasını sağlar (129). Song ve ark. yaptığı bir retrospektif bir çalışmada CaOx taşı olan ve en az 3 ay potasyum sitrat tedavisi alan 22 hastanın, 24 saatlik idrar analizi, potasyum sitrat tedavisine başlamadan önce ve 3 aylık tedaviden sonra değerlendirilmiştir. Hastalara günlük ağızdan 30-60 mEq potasyum sitrat verilmiştir. Tedavi öncesi 24 saatlik idrar değerlerinin ortalaması; sitrat 280,0 mg/gün, kalsiyum 216,0 mg/gün, pH 5.87 şeklinde not edilmiştir. Potasyum sitrat tedavisi bu parametrelerin her birinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermiştir. 3 ay sonraki kontrol 24 saatlik idrar değerlerinin ortalaması; sitrat 548,4 mg/gün'e ($p<0.0001$) yükselmiş, kalsiyum 156,5 mg/gün'e ($p=0.04$) gerilemiş, pH 6.47'ye yükselmiştir ($p=0.001$). Üriner kalsiyum atılımı, potasyum sitrat tedavisi sonrası ortalama 60 mg/gün azalmıştır ve üriner kalsiyum atılımında %28 oranında bir düşüş görülmüştür. Bu veriler, alkali tedavisinin idrar kalsiyum atılımını azalttığı hipotezini desteklemektedir (130).

Çalışmamızda potasyum sitrat kullanan grubun profilaksi öncesi 24 saatlik idrar analizinde ortalama Ca değeri 390 mg bulunmuştur. Üç ay potasyum sitrat kullanımı sonrası bakılan kontrol 24 saatlik idrardaki Ca değerinin ise ortalama 205 mg olduğu görülmüştür. Üç aylık günde iki kez 20 mEq potasyum sitrat kullanımı sonrası, 24 saatte atılan Ca'da 185 mg düşüş görülmüştür. 24 saatlik idrarda ortalama sitrat değeri profilaksi öncesi 259 mg iken, 3 aylık tedavi sonrası 310 mg'ye yükselmiştir. Profilaksi öncesi idrar pH'sı ise 5,39'dan, 3 aylık tedavi sonrası 6,35'e yükselmiştir. Her üç değerdeki değişiklikler de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$).

6. SONUÇ

Üriner sistem taş hastalığı, dünyada ve ülkemizde, her yaş grubunu, her iki cinsiyeti ilgilendiren ve sık görülen bir sağlık problemidir. Asemptomatik olabildiği gibi son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Günümüzdeki teknik gelişmeler doğrultusunda büyük kısmının tedavisi minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar ile yapılabilmektedir. Ancak başarılı bir cerrahi tedavi sonrası da yüksek tekrarlama oranları bilinmektedir. Bu yüzden ÜSTH tedavi başarısı, cerrahi tedavi sonrası alınması gereken önlemler ve profilaktik medikal tedaviyle total olarak değerlendirilmelidir.

CaOx taşı olan ve yapılan metabolik analiz sonucu hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda tiazid diüretik etkinliği, plasebo ya da diğer taş oluşumunu önleyici medikal tedavilerle karşılaştırılarak gösterilmiştir. Aynı zamanda idrarla atılan Ca değerini azalttığı da ispatlanmıştır. Potasyum sitratın ise kalsiyum ve ürik asit taşlarının, idrar alkalinizasyonu temelinde rekürrensini azalttığı da bilinmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda idrarla atılan Ca'yı azalttığı da söylenmektedir. Ancak tiazid diüretik ve potasyum sitratı bu iki yönden karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hidroklorotiazid ve potasyum sitrat, CaOx taşı olan ve metabolik analiz sonrası hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda üriner sistem taş hastalığı rekürrensi ve idrarla atılan Ca değeri açısından karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır.

Mevcut bilgiler ışığında incelenen hasta grubunda profilaksi olarak tiazid diüretik gibi potasyum sitratın da ilk tercih medikal ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Üriner Sistem Taş Hastalığında, Hiperkalsiürinin Engellenmesinde, Potasyum Sitrat ve Tiazid Diüretik Etkilerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Amaç: Başarılı bir cerrahi sonrası üriner sistem kalsiyum oksalat taşlarının tekrarlamasını engellemek ve ikincil cerrahi girişimden kaçınmak amacıyla, cerrahi sonrası hiperkalsiüri tespit edilen hastaların üriner sistem taş hastalığı profilaksisi açısından tiazid diüretiklerin ve potasyum sitratın hiperkalsiüriyi ve taş rekürrensini engellemesi açısından etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğine Kasım 2016 ve Ekim 2019 tarihleri arasında ÜSTH nedeniyle başvuran ve URS ya da PNL yöntemleri ile tedavi edilen 80 tane erişkin hastanın verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Hastalar sonrasında tiazid diüretik ve potasyum sitrat profilaksisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplar profilaksi sonrası 3.-6. ve 12. ayda hiperkalsiürinin düzelmesi ve üriner taş rekürrensi açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmadaki 80 hastanın 40 tanesi hiperkalsiüri ve taş rekürrensini engellemek için potasyum sitrat, 40 tanesi de hidroklorotiazid kullanmıştır. Potasyum sitrat kullanan grubun 24 saatlik idrar analizinde ortalama Ca değeri 390 mg'den, 205 mg'ye düşmüş ($p<0,001$), sitrat değeri 259 mg'den 310 mg'ye yükselmiş ($p<0,001$), pH'sı ise 5,39'dan 6,35'e yükselmiştir ($p<0,001$). Tiazid verilen grubun 24 saatlik idrar analizindeki ortalama Ca değeri 405,6 mg'den 220 mg'ye düşmüş ($p<0,001$), sitrat değeri 320 mg'den 356 mg'ye yükselmiş ($p=0,037$), pH ise 5,60'tan 5,81'e yükselmiştir ($p=0,124$). Potasyum sitrat ve tiazid diüretik arasında üriner sistem taşı rekürrensi açısından 6. ve 12. aylarda radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılan kontrollerde fark bulunmamıştır ($p=0,692$, $p=0,5$)

Sonuç: CaOx taşı olan ve hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda profilaksi olarak tiazid diüretik gibi potasyum sitratın da ilk tercih medikal ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, medikal tedavi, tiazid diüretik, potasyum sitrat, hiperkalsiüri

SUMMARY

Retrospective Comparison of Potassium Citrate and Thiazide Diuretic Effects to Prevent Hypercalciuria in Urinary System Stone Disease

Objective: The aim of this study is to compare potassium citrate and thiazide diuretic prophylaxis in patients who detected hypercalciuria after stone surgery, in order to prevent recurrence of urinary tract calcium oxalate stones due to hypercalciuria and to avoid secondary surgical intervention.

Material and Method: The data of 80 adult patients who applied to Urology outpatient clinic of Ankara University Faculty of Medicine between November 2016 and October 2019, treated with URS or PNL methods were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups as those who received thiazide diuretics and potassium citrate prophylaxis. Patient groups were compared 3 - 6 and 12 months after surgery in terms of improvement in hypercalciuria and recurrence of urinary stone.

Results: Of the 80 patients in the study, 40 patients used potassium citrate and 40 patients used hydrochlorothiazide prophylaxis to prevent hypercalciuria and stone recurrence. In 24-hour urine analysis of potassium citrate using patients, the average Ca value decreased from 390 mg to 205 mg ($p < 0.001$), the citrate value increased from 259 mg to 310 mg ($p < 0.001$), the pH value increased 5.39 to 6.35 ($p < 0.001$). In 24-hour urine analysis of thiazide using patients, the average Ca value decreased from 405.6 mg to 220 mg ($p < 0.001$), the citrate value increased from 320 mg to 356 mg ($p = 0.037$), the pH was increased 5.60 to 5.81 ($p = 0.124$). There was no difference between potassium citrate and thiazide diuretic groups in terms of urinary tract Stone recurrence in the 6. and 12. months controls which performed by radiological imaging methods ($p = 0.692$, $p = 0.5$)

Conclusion: It is thought that potassium citrate also can be used as the first line medical agent for prophylaxis like thiazide diuretics in patients with CaOx stones with hypercalciuria.

Keywords: Urinary system stone disease, medical therapy, thiazide diuretic, potassium citrate, hypercalciuria

KAYNAKLAR

1. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *The Journal of urology*. 2005;173(3):848-57.
2. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(2):101-6.
3. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney international*. 2003;63(5):1817-23.
4. Scales CD, Jr., Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *The Journal of urology*. 2007;177(3):979-82.
5. Turkan S, Irkilata L, Ekmekcioglu O, Canat HL, Dilmen C, Ozkaya M. The case study in the applicability of the improvements in the treatment of urinary system stone diseases in Anatolia: the last ten years with the sample of Western Black Sea region. *Turk J Urol*. 2015;41(3):138-42.
6. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology*. 2003;44(6):709-13.
7. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
8. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, Bergstralh EJ, Knoedler JJ, Krambeck AE, et al. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1356-65.
9. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on urolithiasis. *European urology*. 2019;89.
10. Yendt ER, Cohan M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney international*. 1978;13(5):397-409.

11. Song Y, Hernandez N, Shoag J, Goldfarb DS, Eisner BH. Potassium citrate decreases urine calcium excretion in patients with hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2016;44(2):145-8.
12. Narter F, Sarica K. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması.
13. Fasano JM, Khan SR. Intratubular crystallization of calcium oxalate in the presence of membrane vesicles: an in vitro study. *Kidney international*. 2001;59(1):169-78.
14. Kok DJ. Intratubular crystallization events. *World journal of urology*. 1997;15(4):219-28.
15. Umekawa T, Iguchi M, Kurita T. The effect of osteopontin immobilized collagen granules in the seed crystal method. *Urological research*. 2001;29(4):282-6.
16. Vermeulen CW, Lyon ES. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *The American journal of medicine*. 1968;45(5):684-92.
17. Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Investigative urology*. 1978;15(6):442-8.
18. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney international*. 1994;46(3):847-54.
19. Miller C, Kennington L, Cooney R, Kohjimoto Y, Cao LC, Honeyman T, et al. Oxalate toxicity in renal epithelial cells: characteristics of apoptosis and necrosis. *Toxicology and applied pharmacology*. 2000;162(2):132-41.
20. Thamilselvan S, Khan SR. Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *Journal of nephrology*. 1998;11 Suppl 1:66-9.
21. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 1993;149(2):412-6.
22. Verkoelen CF, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney international*. 2007;72(1):13-8.

23. Randall A. THE ORIGIN AND GROWTH OF RENAL CALCULI. *Annals of surgery*. 1937;105(6):1009-27.
24. Knoll T, Steidler A, Trojan L, Sagi S, Schaaf A, Yard B, et al. The influence of oxalate on renal epithelial and interstitial cells. *Urological research*. 2004;32(4):304-9.
25. Khan SR, Hackett RL. Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. *The Journal of urology*. 1993;150(1):239-45.
26. Grases F, Gil J, Conte A. Glycosaminoglycans: inhibition of calcium oxalate crystalline growth and promotion of crystal aggregation. *Colloids and surfaces*. 1989;36(1):29-38.
27. Bigelow MW, Wiessner JH, Kleinman JG, Mandel NS. Surface exposure of phosphatidylserine increases calcium oxalate crystal attachment to IMCD cells. *The American journal of physiology*. 1997;272(1 Pt 2):F55-62.
28. Springmann KE, Drach GW, Gottung B, Randolph AD. Effects of human urine on aggregation of calcium oxalate crystals. *The Journal of urology*. 1986;135(1):69-71.
29. Sheng X, Ward MD, Wesson JA. Crystal surface adhesion explains the pathological activity of calcium oxalate hydrates in kidney stone formation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2005;16(7):1904-8.
30. Ateş MÖYPD, TAŞÇI KPDAİ. *Güncel Üroloji*. 2018.
31. Kumar V, Pena de la Vega L, Farell G, Lieske JC. Urinary macromolecular inhibition of crystal adhesion to renal epithelial cells is impaired in male stone formers. *Kidney international*. 2005;68(4):1784-92.
32. Pak CY, Nicar M, Northcutt C. The definition of the mechanism of hypercalciuria is necessary for the treatment of recurrent stone formers. *Contributions to nephrology*. 1982;33:136-51.

33. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1987;2(3):215-20.
34. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8489):1056-8.
35. Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Investigative urology*. 1975;13(1):36-9.
36. Pak CY, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Archives of internal medicine*. 1986;146(5):863-7.
37. Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *Journal of endourology*. 2013;27(12):1487-92.
38. Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen LJ, Bijvoet OL. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney international*. 1988;34(3):346-50.
39. Angell AH, Resnick MI. Surface interaction between glycosaminoglycans and calcium oxalate. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1255-8.
40. Yamaguchi S, Yoshioka T, Utsunomiya M, Koide T, Osafune M, Okuyama A, et al. Heparin sulfate in the stone matrix and its inhibitory effect on calcium oxalate crystallization. *Urological research*. 1993;21(3):187-92.
41. Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S, Coe FL. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(6):1782-7.
42. Hess B. Tamm-Horsfall glycoprotein--inhibitor or promoter of calcium oxalate monohydrate crystallization processes? *Urological research*. 1992;20(1):83-6.

43. Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *The Journal of urology*. 1956;76(3):213-27.
44. Boyce WH. Organic matrix of human urinary concretions. *The American journal of medicine*. 1968;45(5):673-83.
45. Zerwekh JE, Hwang TI, Poindexter J, Hill K, Wendell G, Pak CY. Modulation by calcium of the inhibitor activity of naturally occurring urinary inhibitors. *Kidney international*. 1988;33(5):1005-8.
46. Menon M. Calcium oxalate renal lithiasis: endocrinology and metabolism. *Urologic Endocrinology Philadelphia, Pa: WB Saunders*. 1986:386-407.
47. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney international*. 1986;30(1):85-90.
48. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *The Journal of clinical investigation*. 1974;54(2):387-400.
49. Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CY. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(6):1446-52.
50. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003;14(4):1082-95.
51. Broadus AE. Primary hyperparathyroidism. *The Journal of urology*. 1989;141(3 Pt 2):723-30.
52. Eisner BH, Ahn J, Stoller ML. Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge". *Journal of endourology*. 2009;23(2):191-2.
53. Ravichandran V, Selvam R. Increased lipid peroxidation in kidney of vitamin B-6 deficient rats. *Biochemistry international*. 1990;21(4):599-605.
54. Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urological research*. 2002;30(1):35-47.

55. Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(4):979-99.
56. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Geron GG, Fleming GA, et al. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *The New England journal of medicine*. 1980;303(12):657-61.
57. Kao PC, Jiang NS, Klee GG, Purnell DC. Development and validation of a new radioimmunoassay for parathyrin (PTH). *Clinical chemistry*. 1982;28(1):69-74.
58. Preminger GM. Renal calculi: pathogenesis, diagnosis, and medical therapy. *Seminars in nephrology*. 1992;12(2):200-16.
59. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1975;149(4):930-2.
60. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney international*. 2009;75(6):585-95.
61. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney international*. 1990;38(4):728-35.
62. Lemann J, Jr., Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *American journal of physiology Renal physiology*. 2003;285(5):F811-32.
63. Schwartz BF, Schenkman NS, Bruce JE, Leslie SW, Stoller ML. Calcium nephrolithiasis: effect of water hardness on urinary electrolytes. *Urology*. 2002;60(1):23-7.
64. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney international*. 2001;59(6):2290-8.
65. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *European urology*. 2009;56(3):455-71.

66. Bai Y, Yang Y, Wang X, Tang Y, Han P, Wang J. Tadalafil facilitates the distal ureteral stone expulsion: a meta-analysis. *Journal of endourology*. 2017;31(6):557-63.
67. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(4).
68. Türk C, Knoll T, Seitz C, Skolarikos A, Chapple C, McClinton S, et al. Medical expulsive therapy for ureterolithiasis: the EAU recommendations in 2016. *European urology*. 2017;71(4):504-7.
69. Kachrilas S, Papatsoris A, Bach C, Bourdounis A, Zaman F, Masood J, et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis*. 2013;41(4):323-6.
70. El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urological research*. 2012;40(3):219-24.
71. Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, Hammoud KM, El-Gammal MY, Morsi AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology*. 2010;75(1):45-50.
72. Li W-M, Wu W-J, Chou Y-H, Liu C-C, Wang C-J, Huang C-H, et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. *Urologia internationalis*. 2007;79(2):124-8.
73. Pishchalnikov YA, Neucks JS, VonDerHaar RJ, Pishchalnikova IV, Williams JC, McAteer JA. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. *The Journal of urology*. 2006;176(6):2706-10.
74. Logarakis NF, JEWETT MA, Luymes J, HONEY RJDA. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. *The Journal of urology*. 2000;163(3):721-5.

75. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on urological infections. European association of urology. 2015;182.
76. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. The Journal of urology. 2007;178(6):2418-34.
77. Wendt-Nordahl G, Mut T, Krombach P, Michel MS, Knoll T. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? Urological research. 2011;39(3):185-8.
78. Sun X, Xia S, Lu J, Liu H, Han B, Li W. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. Journal of endourology. 2008;22(5):913-8.
79. Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petřík A, Sarica K, et al. Tract sizes in miniaturized percutaneous nephrolithotomy: a systematic review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. European urology. 2017;72(2):220-35.
80. Ganesamoni R, Sabnis RB, Mishra S, Parekh N, Ganpule A, Vyas JB, et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. Journal of endourology. 2013;27(12):1444-9.
81. Zhu W, Li J, Yuan J, Liu Y, Wan SP, Liu G, et al. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. BJU international. 2017;119(4):612-8.
82. Cracco CM, Scoffone CM. ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position: a new life for percutaneous surgery? World journal of urology. 2011;29(6):821-7.
83. Shuster J, Jenkins A, Logan C, Barnett T, Riehle R, Zackson D, et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. Journal of clinical epidemiology. 1992;45(8):911-6.

84. Hess B, Maunon H, Ackermann D, Jaeger P. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *European urology*. 1999;36(2):136-43.
85. Dussol B, Iovanna C, Rotily M, Morange S, Leonetti F, Dupuy P, et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clinical practice*. 2008;110(3):c185-94.
86. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney international*. 2003;63(3):1037-43.
87. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *The Journal of urology*. 1993;149(6):1405-8.
88. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European urology*. 2009;56(1):72-80.
89. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Annals of internal medicine*. 1997;126(7):497-504.
90. von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(6):1567-73.
91. Harris SS, Dawson-Hughes B. Effects of hydration and calcium supplementation on urine calcium concentration in healthy postmenopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(4):340-6.
92. Hesse A. *Urinary stones: Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence*: Karger Medical and Scientific Publishers; 2009.
93. Madore F, Stampfer M, Rimm E, Curhan G. Nephrolithiasis and Risk of Hypertension. *The Journal of urology*. 1999;161(5):1731-.

94. Pak C. Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1979;237(6):F415-F23.
95. Preminger GM, Par CY. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *The Journal of urology*. 1987;137(6):1104-8.
96. Odvina CV, Preminger GM, Lindberg JS, Moe OW, Pak CY. Long-term combined treatment with thiazide and potassium citrate in nephrolithiasis does not lead to hypokalemia or hypochloremic metabolic alkalosis. *Kidney international*. 2003;63(1):240-7.
97. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(10):1776-83.
98. Bauer PJ. Affinity and stoichiometry of calcium binding by arsenazo III. *Analytical biochemistry*. 1981;110(1):61-72.
99. Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Analytica Chimica Acta*. 1971;53(1):194-8.
100. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, Alken P, Michel MS, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *European urology*. 2005;47(6):860-4.
101. Preminger GM, Peterson R, Peters PC, Pak CY. The current role of medical treatment of nephrolithiasis: the impact of improved techniques of stone removal. *The Journal of urology*. 1985;134(1):6-10.
102. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU international*. 2010;105(12):1627-9.
103. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *The Journal of urology*. 1984;132(6):1137-9.

104. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 2002;167(4):1607-12.
105. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10):2598-608.
106. Lamberg B-A, Kuhlback B. Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1959;11(4):351-7.
107. Yendt ER, Gagné R, Cohan M. The effects of thiazides in idiopathic hypercalciuria. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 1966;77:96.
108. Mortensen J, Schultz A, Østergaard A. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *International urology and nephrology*. 1986;18(3):265-9.
109. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(7):535-43.
110. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *The Journal of urology*. 1988;139(4):679-84.
111. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;305(4):F592-F9.
112. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1993;22:S78-86.
113. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney international*. 1983;23(6):838-41.

114. Nicar MJ, Peterson R, Pak CY. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 1984;131(3):430-3.
115. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz MJ, Arrabal-Polo M, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. *Actas urológicas españolas*. 2006;30(3):305-9.
116. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1238-43.
117. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *The Journal of urology*. 1985;134(1):20-3.
118. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *The Journal of urology*. 1985;134(1):11-9.
119. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney international*. 1986;30(3):422-8.
120. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak C. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 1993;150(6):1761-4.
121. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis—a prospective randomized study. *British journal of urology*. 1994;73(4):362-5.
122. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 1997;158(6):2069-73.
123. Soygür T, Akbay A, Küpeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *Journal of endourology*. 2002;16(3):149-52.

124. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE, Springhart WP, Honeycutt EF, Eisenstein EL, et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1785-9.
125. Renata C, Fabio V, Angela B, Sergio S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Frontiers in Bioscience*. 2003;8:s1084-s106.
126. Robinson MR, Leita VA, Haleblan GE, Scales CD, Chandrashekar A, Pierre SA, et al. Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone formation. *The Journal of urology*. 2009;181(3):1145-50.
127. Moseley KF, Weaver CM, Appel L, Sebastian A, Sellmeyer DE. Potassium citrate supplementation results in sustained improvement in calcium balance in older men and women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(3):497-504.
128. Jehle S, Hulter HN, Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1):207-17.
129. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Acid-base status determines the renal expression of Ca^{2+} and Mg^{2+} transport proteins. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(3):617-26.
130. Song Y, Hernandez N, Shoag J, Goldfarb DS, Eisner BH. Potassium citrate decreases urine calcium excretion in patients with hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2016;44(2):145-8.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI



Tarih: 06.12.2019

Sayın
Prof.Dr.M.Önder YAMAN
Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan “Üriner sistem taş hastalığında, hiperkalsiürinin engellenmesinde, potasyum sitrat ve tiazid diüretik etkilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması” başlıklı araştırmanız incelenerek, uygun bulunmuştur.

Karar no:İ5-260-19

Prof.Dr.Nuray YAZIHAN
(Başkan)

Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO
(Başkan Yardımcısı)

Prof.Dr.Yasemin YAVUZ
(Üye)