

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE KLOTHO GEN
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Abdullah GÜREL

**Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2014**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE KLOTHO GEN
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Abdullah GÜREL

**Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali Barbaros BAŞESKİOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Abdullah GÜREL'e ait "Üriner sistem taş hastalığı ve klotho gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:17/02/2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Ali Barbaros BAŞESKİOĞLU
Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Turgut DÖNMEZ'e tez danışmanım olan Yrd.Doç.Dr. Ali Barbaros BAŞESKİOĞLU'na ve hocalarım Prof. Dr. Metin KALE, Prof.Dr. Cavit CAN, Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ ve Yrd. Doç. Dr. İyimser ÜRE'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Gürel, A. Üriner sistem taş hastalığı ve klotho gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2014. Üriner sistemde taş oluşumu; çevresel, anatomik ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimine dayanan multifaktöryel bir olaydır. Epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen veriler taş hastalığı prevalansının %3.5-18.5 arasında değiştiğini göstermiştir. Üriner sistem taş hastalığının (ÜSTH) en önemli özelliklerinden biri tekrarlama olasılığının fazla olmasıdır. Girişimsel tedavilerin maliyetinin yüksek olması, profilaktik tedaviye olan ilgiyi arttırmıştır. Taş hastalığının multifaktöryel doğası nedeniyle genetiğin katkısını tespit etmek zorluk arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşlanma karşıtı hormon (antiaging hormone) olarak bilinen Klotho geninin kalsiyum ve fosfor homeostazisinde son derece önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Klotho, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkisini B glukrodinaz aktivitesi ile göstermektedir. Yakın zamanda yapılan iki çalışma da klotho genindeki polimorfizmler ile üriner sistem taş hastalığı arasındaki ilişki bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada üriner sistem taş hastalığı bulunan 103 hasta ve üriner sistemde taşı olmayan ve daha önceden taş öyküsü olmayan 102 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alanların daha çok sedanter işlerde çalıştığı, beslenme şekli olarak daha çok hayvansal gıda ağırlıklı beslendikleri, vücut kitle indekslerinin daha yüksek değerlerde olduğu ve ailelerinde taş öyküsünün daha fazla görüldüğü sonucuna varıldı. Hasta grupta 24 saatlik idrar kalsiyum değeri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubunda, klotho genindeki G395A, F352V ve C18118T polimorfizmleri karşılaştırıldığında hasta grupta G395A polimorfizmi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptandı. B glukrodinaz düzeyi karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, klotho gen polimorfizmi, β glukrodinaz.

ABSTRACT

Gürel, A. Investigation of the association between urinary system stone disease and klotho gene polymorphism. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Urology Thesis in Medicine, Eskişehir 2014. Stone formation in urinary system is a multifactorial event which based on interaction among environmental, anatomical and genetic factors. Data from epidemiological studies showed that prevalence of stone disease varies between % 3.5 and 18.5. The most important feature of urinary system stone disease (USSD) is high recurrence possibility. Because of higher cost of interventional treatments, prophylactic treatment has been get considerable attention. It is difficult to identify the genetic contribution due to the multifactorial nature of stone disease. It was shown that Klotho gen which known as antiaging hormone has a critical role for calcium and phosphorus homeostasis. Klotho initiates own effect on calcium and phosphorus metabolism by the β -glucurodinase activity. In recent two studies, an association between klotho gene polymorphism and urinary system stone disease has been demonstrated. In this study, 103 patients with USSD and 102 controls without stone in urinary system or previous stone history were included. No difference was found between the patient and control groups for age and gender. When the patient and control groups were compared, it was concluded that cases from patient group work more sedentary occupations, feed with more foods of animal origin, have higher body mass index and more family history of stone. 24-hour urinary calcium level was higher in the patient group compared to control group. When G395A, F352V and C18118T polymorphisms in klotho gene were compared between groups, the ratio of G395A polymorphism was statistically higher in the patient group than control group. There was no statistical difference for β -glucurodinase between groups.

Key Words: Urinary system stone disease, klotho gene polymorphism, β -glucurodinase.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji	3
2.2.1. Diyet	3
2.2.2. Sıvı alımı	4
2.2.3. Yaş ve Cinsiyet	5
2.2.4. Coğrafya	5
2.2.5. İklim ve Mevsimsel Etmenler	5
2.2.6. Genetik ve Aile Öyküsü	6
2.2.7. Meslek	9
2.2.8. İlaçlar	9
2.3. Taş Oluşum Teorileri	9
2.4. Taş Tipleri	11
2.4.1. Kalsiyum Taşları	11
2.4.2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar	13
2.5. Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanı	15
2.5.1. Semptom ve Bulgular	15
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	16
2.6. Üriner Sistem Taşlarının Tedavisi	17
2.6.1. Medikal Tedavi	17

	Sayfa
2.6.2. Profilaktik Tedavi	18
2.6.3.ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy	22
2.6.4 Böbrek Taşlarında Cerrahi Tedavi	22
2.6.5. Üreter Taşlarında Cerrahi Tedavi	24
2.6.6. Mesane Taşlarında Cerrahi Tedavi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.Biyokimyasal Analiz	26
3.2.Genetik Analiz	27
3.3.İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark	Arkadaşları
BT	Bilgisayarlı tomografi
CLDN	Claudin
DÜSG	Direkt üriner sistem grafisi
ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
FGF23	Fibroblast Growth Faktör-23
IVU	İntravenöz Ürografi
KO	Kalsiyum oksalat
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	Mesanger Ribonucleic Acid
PNL	Perkütan Nefrolitotomi
PTH	Paratiroid hormon
SNP	Single nucleotide polymorphism
TRPV	Transient Receptor Potential Vaniloid Gene
URS	Üreterorenoskopi
ÜSTH	Üriner sistem taş hastalığı
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Hasta grupta taş öyküsü dağılımı	33

TABLolar

	Sayfa
4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	31
4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	32
4.3. Hasta ve kontrol gruplarına göre meslek dağılımı	32
4.4. Hasta ve kontrol grubunun ailesinde taş öyküsü karşılaştırılması	34
4.5. Hasta ve kontrol grubunun beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması	35
4.6. Hasta ve kontrol grubu vücut kitle indeksi (VKİ) oranları dağılımı	35
4.7. Hasta ve kontrol grubu serum kalsiyum ve fosfor değeri karşılaştırması	36
4.8. Hasta ve kontrol grubunda 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosfor düzeylerinin karşılaştırılması	37
4.9. Hasta ve kontrol grubunda idrar pH'sının karşılaştırılması	37
4.10. Hasta ve kontrol grubunun G395A, F352V ve C1816T polimorfizmlerindeki genotip dağılımı	39
4.11. Hasta ve kontrol grubunda β glukrodinaz aktivitesi karşılaştırılması	40
4.12. GG genotipine sahip kişiler ve GG genotipine sahip olmayan kişiler arasındaki β glukrodinaz aktivite düzeyi arasındaki ilişki	40
4.13. GG genotipine sahip hastalar ve sahip olmayan hastaların serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor düzeyi arasındaki ilişki	42

1. GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) M.Ö. 4800 yıllarından beri bilinen bir hastalıktır ve yaklaşık 7000 yıldır insanoğlunu etkilemektedir. MÖ 4800'lü yıllardan kalan Mısır mumyalarında böbrek ve mesane taşları tespit edilmiştir. O dönemlerden beri de bu hastalığın nedenlerini ve tedavisini bulma adına önemli ölçüde çabalar harcanmıştır. Son yüzyıla kadar bu çabalar sayesinde önemli adımlar atılmış olmakla birlikte, asıl gelişmeler son 20-30 yıl içerisinde meydana gelmiştir (1).

ÜSTH sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Sağlık bakım programları çevresinde taş hastalığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen veriler taş hastalığı prevalansının %3.5-18.5 arasında değiştiğini göstermiştir. (2-7). Türkiye'de Akıncı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalığın prevalansının genel olarak %14.8 olduğu bildirilmektedir (3).

Üriner sistemde taş oluşumu; çevresel, anatomik ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimine dayanan multifaktöryel bir olaydır. Günümüzde genel kabul gören risk etkenleri hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürikozüri ve hipositratri üri olup, azalmış idrar miktarı da bu duruma neden olabilen çok önemli bir etkidir. İdrarda taş oluşumunu azaltan inhibitörlerin yetersizliği ve taş oluşumuna katkı sağlayan promotörlerin fazlalığı da taş oluşumunda özel risk faktörleridir. Beslenme, yaş, cinsiyet, sıvı alımı, kalıtım, coğrafya, hava ve iklimsel faktörler ve meslek gibi diğer birçok faktörler de taş hastalığında önem arz etmektedir (8).

ÜSTH'nın en önemli özelliklerinden biri tekrarlama olasılığının fazla olmasıdır. Kalsiyum oksalat taşlarında nüks riskinin birinci yılda %10, beşinci yılda %35, onuncu yılda ise %50 olduğu bildirilmiştir (9).

ÜSTH'nın girişimsel tedavisindeki gelişmeler hastalıkla ilgili morbiditeyi azaltmasına rağmen, daha sonraki tekrarlama olasılığını azaltmamaktadır. Girişimsel tedavilerin yüksek maliyeti, son 15-20 yıldır morbiditesi daha az, basit ve ucuz olması gibi önemli avantajlara sahip profilaktik tedaviye olan ilgiyi artırmıştır (10).

Taş hastalığının multifaktöryel doğası nedeniyle genetiğin katkısını tespit etmek zorluk arz etmektedir. Ancak böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile hikâyesi vardır (11).

Üriner sistem taşlarının yaklaşık olarak %80'ini kalsiyum oksalat (KO) ve kalsiyum fosfat taşları, %10'unu strüvit taşları, %9'unu ürik asit taşları ve geriye kalan %1'ini ise sistin ve diğer nadir taşlar oluşturmaktadır (8).

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasına bakıldığında, D vitamini ve parathormon önemli rol oynar. Yaşlanma karşıtı hormon (antiaging hormone) olarak bilinen Klotho geninin kalsiyum ve fosfor homeostazisinde son derece önemli rol oynadığı gösterilmiştir (12,13). Klotho kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkisini B glukrodinaz aktivitesi ile göstermektedir (14,15). B glukrodinaz kalsiyum üzerindeki etkisini TRPV5 kalsiyum kanalı, fosfor üzerindeki etkisini ise FGF23 (fibroblast growth factor member 23) üzerinden gerçekleştirmektedir (15). Klotho geni ve böbrek taşı ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (15-17,66).

Bu prospektif çalışmada, klotho gen polimorfizmi, B glukrodinaz aktivitesi ve üriner sistem taş hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

ÜSTH sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. ÜSTH prevalansının %3.5-%18.5 arasında değiştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2-7). Akıncı ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan çalışmada, taş hastalığı genel prevalansı %14.8 ve insidansı %2.2 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada erkek kadın oranı 1.5/1 olarak tespit edilmiş ve taş prevalansının en yüksek olduğu bölgelerin güney ve güney-doğu bölgeleri olduğu vurgulanmıştır (3). Yoshido ve Okada Japonya'da yaptıkları çalışmada 1975-1985 yılları arasında %4 olan taş hastalığı prevalansının 1990 yılında %5.8'e yükseldiğini tespit etmişler ve bu yükselmeyi endüstrileşme ve batı tipi yaşam tarzına bağlamışlardır (2). İtalya, Almanya ve Amerika'da yapılan çalışmalarda da taş hastalığı prevalansının arttığı gösterilmiştir (5,7,18).

Epidemiyolojik çalışmalarda ÜSTH insidansının, genetik ve çevresel faktörlerden (günlük sıvı alımı, besinsel faktörler, ortam ısısı, güneş, vb..) etkilendiği gösterilmiştir (19).

ÜSTH daha çok erişkin ve orta yaş populasyonu (20-50 yaş aralığı) etkilemektedir (20). ÜSTH sık tekrarlama eğilimindedir. Bir kez böbrek taşı oluşturan bireyde tekrarlama riski 10 yılda %50, 25 yılda ise yaklaşık %90 civarındadır (21).

2.2.Etyoloji

2.2.1.Diyet

ÜSTH multifaktöryel bir hastalıktır. Burada en önemli iki faktör ise idrarın bileşimi ve böbreğin anatomik yapısıdır. Etiyolojik faktörlerin önemli bir kısmı diyet yoluyla değiştirilebilir. Çünkü idrar bileşimi doğrudan diyetle ilişkilidir (22). Diyetteki hayvansal protein miktarındaki artışın ÜSTH riskini artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (23-26). Diyetteki protein arttıkça idrardaki kalsiyum, ürik asit ve oksalat miktarı artmakta, sitrat ise azalmaktadır (27,28). Diyetle kalsiyum kısıtlaması ise bağırsaktan oksalat emilimini artırmakta ve KO taşı oluşumunu tetiklemektedir (29). Bundan dolayı diyetle yüksek kalsiyum alınması semptomatik

taş oluşum riskini azaltmaktadır (26,29). Aşırı tuz tüketimi ekstrasellüler sıvı miktarının artışına, idrardaki kalsiyum artışına, potasyum kaybına ve hipositratüriye yol açarak taş oluşum riskini artırmaktadır (8). Diyetteki potasyum kısıtlaması idrar kalsiyumunun ve taş oluşumu riskinin artmasına neden olur (30). Yüksek doz C vitamini idrar oksalat miktarını artırdığı (31) ve KO taş hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (29).

Artan vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezite her iki cinste idrarda promotörleri arttırmak suretiyle taş oluşum riskini yükseltmektedir (22,32).

2.2.2.Sıvı Alımı

Yüksek miktarda sıvı alımı, dilüsyonel etkisi ve saturasyon oranlarını düşürmesi bakımından üriner sistem taş hastalarının tedavisinde önemli bir role sahiptir. Günde 2-2.5 litre idrar çıkışını sağlayacak miktarda sıvı alınması konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır (33). Fiziksel aktivite derecesine ve çevre sıcaklığına bağlı olarak, bütün güne eşit olarak bölünmek kaydıyla, günlük sıvı gereksinimi 2.5-3 litreye çıkabilir. Taş hastalarında VKİ arttıkça idrarın yeteri kadar dilüsyonu için sürekli olarak sıvı alınması önerilmelidir (32). Dilüe idrar atılımı kristalize olabilecek idrar komponentlerini dilüe eder ve bunun yanında idrardaki serbest kristal partiküllerin yerleşmesi için gerekli ortalama zamanı azaltır (1). Kalsiyum taşlı hastalarda yapılan prospektif ve randomize bir çalışmada ve 5 yıllık takip sonrasında, yüksek miktarda su alımının idrar miktarını önemli ölçüde arttırdığı, taş tekrarını %50 oranında azalttığı ve tekrarlama aralığını da uzattığı rapor edilmiştir (34).

Sıvı alımı tarif edilirken sadece su olarak değil, diğer alternatif sıvı içeceklerde önerilmelidir. Limonata ve portakal suyunun idrarda sitrat miktarını artırdığı için taş oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (35,36).

Genel olarak toplumda suyun sert olmasının taş oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Suyun sertliği kalsiyum ve magnezyum içeriği ile ilgili olmakla beraber taş hastalığı üzerine etkisi oldukça tartışmalıdır. Bu konuda kabul edilen görüş, suyun sertliği ve taş oluşumu arasında bir ilişki olmadığıdır (37).

Başka sağlık problemi olmayan taş hastalarına en uygun öneri, diyetlerinde esaslı bir değişikliğe gitmeleri yerine fazla miktarda su almaları şeklinde olabilir (38).

2.2.3.Yaş ve Cinsiyet

Üriner sistem taşları en sık 20-50 yaşlarında görülür ve genellikle taş hastalığı gençlik döneminde başlar (1,20). Taş hastalığı erkeklerde kadınlardan fazla görülmektedir. Erkek/kadın oranı ise 1.4-2.1 arasında bildirilmiştir (2,3,5,18).

Çocukluk çağında her iki cinsiyette taş hastalığı sıklığı benzer iken erişkin çağda erkeklerde daha sık olması, artmış testosteron düzeyinin karaciğerden endojen oksalat sentezini artırmasına bağlanmıştır (39). Sistinüri, hiperparatiroidizm ve üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili böbrek taşları kadınlarda erkeklerden daha sıktır (1).

2.2.4.Coğrafya

Dağlık, çöl ya da tropikal alanlarda yaşayanlarda üriner sistem taş prevalansı yüksektir. Ülkemizde, ÜSTH güney ve güneydoğu bölgelerimizde diğer bölgelere göre daha sık görülür (3). İskandinavya, Akdeniz ülkeleri, Kuzey Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa ve Orta Amerika böbrek taşı hastalığı açısından yüksek insidanslı ülkeler olarak sınıflandırılmaktadır (40). Suudi Arabistan gibi bazı Asya ülkelerindeki risk en yüksek (%20.1) olarak rapor edilmiştir. Hastalığın insidansı coğrafi bölgeye, irksal özelliklere ve sosyo-ekonomik statüye göre değişmektedir (41).

2.2.5. İklim ve Mevsimsel Etmenler

Sıcak iklim kuşağında yaşayan bireylerde artan sıvı kaybı, daha konsantre olmuş idrar atılımı gibi nedenlerle daha yüksek oranda taş hastalığına rastlanır (9). Sıcak iklim bölgelerinde ortaya çıkan artmış taş hastalığının en önemli sebebi, terleme ile kaybedilen sıvı miktarı artışına bağlı olarak idrar miktarının azalmasıdır (41). Buna ek olarak, daha uzun süre güneş ışığına maruz kalma ile 1,25 dihidroksivitamin D3 üretiminin arttığı ve bundan dolayı artan idrar kalsiyum miktarının taş oluşumunu yaz aylarında hızlandırdığı ileri sürülmüştür (42). Yıl boyunca sıcaklık farklılıklarının gözlemlendiği ülkelerde ise taş hastalığının sıklığı yıl içerisinde farklılıklar göstermekte olup, en yoğun dönem yaz ayları (Haziran-Eylül) olarak saptanmıştır (40).

2.2.6. Genetik ve Aile Öyküsü

Taş hastalığı multifaktöryel doğası nedeniyle burada genetiğin katkısını tespit etmek zorluk arz eder (11). Ancak böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile öyküsünün pozitif olması ve taş oluşumuna yol açan ailesel renal tübüler asidoz, sistinüri, primer hiperokzalüri, Lesch-Nyhan sendromu, ksantinüri ve Dent hastalığı gibi bir çok hastalığın herediter olması taş hastalığında genetik bozuklukların önemini göstermektedir (1,11).

Son yıllarda taş hastalığının genetik özelliğinin incelendiği bir çok çalışma yapılmıştır. Genetik bozukluklar, üriner sistem taş hastalığının hemen her evresinde etkili olabilmekte ve her tip taş oluşumuna neden olabilmektedir (43-46).

İnsan genomunda pek çok genin polimorfik olduğu bilinmektedir. Bir genin kodlanan veya kodlanmayan kısımlarında tek baz çiftini kapsayan değişimler (SNP ‘single nucleotide polymorphism’), ya da tekrar eden baz çiftini kapsayan değişimler söz konusu olabilir. Bu genetik değişimler gen transkripsiyonu, mRNA'nın kararlılığını, oluşan proteinin kalitesini ve işlevini değiştirebilir. Dolayısıyla genlerdeki polimorfizmler pek çok hastalığa yatkınlığı veya hastalığın ciddiyetini belirleyebilir. Son yıllarda çok sayıda gen polimorfizmi ile taş hastalığı, özellikle idiyopatik KO taş hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmış, ancak bu araştırmalar çelişkili bulgularla sonuçlanmıştır (43).

Vitamin D Reseptör Geni

Vitamin-D, steroid reseptör ailesinin bir üyesi olup, farklı hücre genlerinin miktarını sentezleyip düzenleyerek, aktif ara madde 1,25(OH)₂ VitD₃'ü biçimlendirir. Vitamin D'nin hedef hücrelerdeki etkisi, aktif ara maddesi kalsitrol ve hücrel reseptörü VDR arasındaki etkileşim ile olur. VDR geninde çeşitli polimorfizmler belirlenmiş, işlevsel önemi ile hastalığa karşı duyarlılığı araştırılmıştır (43,47).

İnterlökin-1 gen Kümesi

İnterlökin-1 geni enflamasyon ve doku yıkımında merkezi bir rolü vardır. Üstelik kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu teşvik eder. Yapılan çalışmalarda postmenopozal osteoporoz ve hiperkalsiüri ile interlökin-1 geni ilişkisi gösterilmiştir (43).

E-Kaderin Geni

E- Kaderin, hücre epiteli bağlanma proteinlerinden biridir ve epitelyal gelişimde, hücresel bütünlüğün sağlanmasında önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda E-Kaderin geni polimorfizmi ile KO taş hastalığı arasında anlamlı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (43).

CLDN14 Geni

Claudin 14 (CLDN14) geni, membran proteinlerinden claudin ailesinin bir üyesidir. CLDN16 ve CLDN19 genlerindeki bazı mutasyonlar böbrek taşı oluşumuna neden olan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilirler (48).

TRPV5 ve TRPV6 Genleri

İntestinal ve renal epitelyal kalsiyum mekanizması üç basamakta gerçekleşir; (i) apikal Ca^{+2} 'un TRPV "Transient Receptor Potential Vanilloid Gene" kalsiyum kanallarından girişi, (ii) Ca^{+2} 'un kalbindin D^3 'e bağlanması, (iii) bazolateral⁴ kalsiyumun dışarı çıkışı ve Ca^{+2} 'u Na^+/Ca^{+2} mekanizmasına pompalamasıdır. Birinci ve ikinci 1,25 dihidroksivitamin aktif formu vitamin D tarafından yapılır. Apikal kalsiyumun girişi için kilit rol TRPV5 ve TRPV6'ya aittir.

TRPV5 geni, böbrekteki aktif kalsiyum metabolizmasında yer alan renal epitelyal kalsiyum kanallarından biridir. Bu gende yer alan polimorfizmlerin, bu genin Ca^{+2} aktivitesini engellediği ve böbrek taşı oluşumunun majör problemlerinden hiperkalsiüriye neden olduğu düşünülmektedir (16). Ancak yapılan bazı çalışmalarda da gen polimorfizmlerinin hiperkalsiüri etyolojisinde rol almadığı sonucuna varılmıştır (49).

TRPV6 geninde yer alan polimorfizmlerin böbrek taşı hastalarında belirgin şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (50).

Ürokinaz Geni

Bu gende oluşan polimorfizmlerin kolorektal, prostat ve mesane kanserlerinde ve böbrek taşı oluşumunda rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (51).

Kalsitonin Reseptör Geni

Kalsitonin hormonu, hedef hücrelere kalsitonin reseptörleri aracılığı ile etki eder. Kalsitonin reseptör genindeki polimorfizmlerin taş hastalığı ile ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (52).

Klotho Geni

İntestinal ve renal kalsiyum absorpsiyonu regülasyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile yakından ilişkilidir. Transselüler kalsiyum absorpsiyonundan TRPV-kalsiyum kanalları, kalsiyum bağlayıcı protein kalbindin, PMCA1b ve NCX1 gibi transkripsiyonel kontrol proteinleri sorumludur (55-57). Kalsiyuma benzer şekilde fosfor metabolizması da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından kontrol edildir. Bu vitamin ile NaPi tip2 kotransporter düzeyi artırılır ve proksimal tübüler hücrelerden ve ince bağırsakların apikal membranından fosfat alımı düzenlenir (57,58). FGF23'ün fosfat ve vitamin D metabolizması yoluyla renal fosfat homeostasisini regüle ettiği yakın zamanda tanımlanmıştır. FGF23 üriner fosfat atılımına yalnızca NaPi tip2 kotransporter downregülasyonu yoluyla katkıda bulunmaz, aynı zamanda serum fosfor seviyesini $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün biyoyararlanımını azaltarak düşürür (14).

Renal kalsiyum ve fosfat homeostazisinden glukrodinaz aktivitesi de olan bir tip1 transmembran proteini sorumludur (14). Klotho, kalsiyum homeostazisinden sorumlu olan böbrek, paratiroid glandlar ve beyindeki koroid pleksus epiteli gibi dokulardan eksprese edilmesine rağmen, kan ve serebrovasküler sıvılarda da bulunur (59,60). Klotho β -glukrodinaz aktivitesi ile plazma membranlarındaki kalsiyum kanal reseptörlerini artırır ve bu sayede böbreklerden kalsiyum emilimi artırılır (61). Klotho, böbrekte FGF23 aktivitesini belirgin şekilde artırarak fosfat homeostazisinde önemli bir rol oynar (62,63). Farelerde klotho eksikliğinde erken yaşlanma, kemik kaybı ve anormal kalsiyum metabolizması görülmüştür (64). Popülasyon tabanlı çalışmalar da insan klotho geninde 10'dan fazla mutasyon ya da tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) bildirilmiştir (65).

Yakın zamanda yapılan iki çalışmada klotho gen polimorfizmi ile ÜSTH arasındaki ilişki araştırılmıştır (15,66).

2.2.7.Meslek

Fiziksel aktivitenin fazla olduğu meslek gruplarında ÜSTH'nın insidansı sedanter olanlara göre daha düşük orandadır. Sıvı alımını azaltan veya sınırlayan işler ya da sıvı kaybının yüksek olduğu meslekleri yapanlarda, idrar volümünün azalması ile taş gelişimi için yüksek risk oluşturabilir (53). Bununla birlikte Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde ofis işi yapanlarda, fiziksel aktivitesi yüksek olan işçiler arasında taş hastalığı açısından belirgin fark saptanmamıştır (3).

2.2.8.İlaçlar

ÜSTH'nın insidansı bazı ilaçların kullanılmasına bağlı artmaktadır. Antiasitler ve antihipertansif olan triamteren uzun süreli kullanımı taş insidansını arttırmaktadır. Yine aynı şekilde sodyum ve kalsiyum preparatlarının da uzun süreli kullanımı taş hastalığı oluşumunu arttırır. AIDS tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü olan indinavir kullanan hastalarda aynı şekilde aynı içerikte taş %6 oranında görülmektedir (54).

2.3. Taş Oluşum Teorileri

Taş oluşumu, sıcaklık, diyet alışkanlıkları gibi faktörlerle genetik faktörlerin etkileşimiyle oluşan kompleks bir mekanizmadır. Normalde idrarada belirli bir pH ve sıcaklıkta belirli bir maddenin çözünürlüğü sabittir. Eğer idrardaki bu maddenin miktarında artış devam ederse, madde idrarda kristalize olmaya başlar. Bu oluşum süpersaturasyon teorisi ile açıklanır. Kristalizasyondan sonraki aşama nükleizasyon dönemidir. Nükleizasyon eğer primer olarak benzer kristaller üzerine olursa buna homojen nükleizasyon denir. Kristalizasyon, ortamda var olan hücre debris, epitelyum hücreleri veya ürik asit kristalleri gibi başka bir yüzey üzerinde devam ederse buna heterojen nükleizasyon denir. KO taşlarında genellikle heterojen nükleizasyon görülmektedir. Nükleizasyondan sonra bu yapıların büyümesine agregasyon denir (67). Bu aşamaları etkileyen ısı, pH, inhibitör maddeler ve promotör maddeler gibi çeşitli faktörler vardır. İdrarda magnezyum, bifosfonat, glikozaminoglikan, bikunin, uropontin, sitrat, nefrokalsin gibi inhibitör maddeler taş oluşumunun gelişim aşamalarında etkili olarak taş oluşumunu engelleyebilirler. Ancak hangi maddenin hangi aşamada ve ne şekilde etkili olduğuna dair günümüzde yeterli bilgi ne yazık ki elimizde bulunmamaktadır (68).

Taş oluşumu ile ilgili önemli çalışmalardan biri 1937 yılında Randall tarafından yapılmıştır. Çalışmasında papillaların ucunda kalsiyum fosfat kristallerinin biriktiğini gösteren araştırmacı Randall plakları olarak adlandırılan bu kristallerin interstisyel alanda biriktiğini ve bunların zamanla toplayıcı sisteme atılarak, KO için heterojen nükleizasyon oluşturduğunu bulmuştur (69).

Taş oluşumunda, kafalarda soru işareti bırakan diğer bir konu ise idrar gibi devamlı akımın olduğu bir ortamda taşların büyümesine nasıl imkan bulduklarıdır. Bu iki teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Serbest partikül teorisi; hipersatüre olan idrarda kristallerin hızlı büyüdüğünü ve bir araya geldiğini, böylece idrarın tübüllerden geçiş zamanından daha kısa bir sürede tübül lümenini tıkayacak büyüklüğe ulaştığını kabul eder (68,70). Finlayson ve ark. tarafından ortaya atılan sabit partikül teorisine göre, tubulusları tıkayacak kristal agregasyonunun ve nükleizasyonunun idrar geçiş süresince oluşmasının matematiksel olarak mümkün olmadığı ve ancak kristallerin lümeni tıkayabilmeleri için epitelyum hücrelerine yapışarak heterojen nükleizasyona yol açması gerektiği ifade edilmektedir (70).

2003 yılında Evan ve ark tarafından yapılan çalışmada, idiopatik KO taşı tanısı almış hastalardan perkütan nefrolitotripsi (PCNL) sırasında Randall plakları ve çevresinden biyopsi alınarak elektron mikroskopu ve immunohistokimyasal yöntemlerle inceleme yapılmıştır. İdiopatik KO taş hastalarında, kristallerin henle kulpunun ince kolu bazal membranında biriktiğini ve depositlerin, konsantrasyon arttıkça ürotelyum altından renal papillaya doğru ilerleyerek renal pelvise döküldüğü sonucuna varılmıştır (71).

Taş oluşumunda hücreyel olayların rolünü inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda normalde hücre dışında oluşan kristallerin hücre içine alınarak lizozomlar tarafından eritildiği veya inflamatuvar hücreler tarafından yok edilmeleri için dışarı verilmesine rağmen, hiperoksalürik idrar ve kalsiyum oksalat kristalleri hücrelerde apoptotik veya nekrotik ölüme yol açarak heterojen kristalizasyon ve taş oluşumu için uygun ortam hazırladıkları bulunmuştur (72,73).

2.4.Taş Tipleri

2.4.1 Kalsiyum Taşları

Kalsiyum taşları tüm böbrek taşlarının %80'ini oluştururken, saf kalsiyum taşları yaklaşık %67-70'ini oluşturmaktadır. Kalsiyum taşları genellikle kalsiyum, oksalat, ürik asit artışı ve sıklıkla idrarda sitrat eksikliği ile ilişkilidir. KO taşları monohidrat (Whewellite) veya dihidrat (Weddellite) ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde bulunur. Kalsiyum taşları erkeklerde 3 kat daha fazla görülür (74).

Hiperkalsiürik Kalsiyum Taşları

Hiperkalsiüri 24 saatlik idaradaki Ca miktarının 4 mg/kg/gün'den fazla olması olarak tanımlanır. Ca taşlarının oluşmasında en sık saptanan metabolik anomalilerden biridir. Ca tuzlarının taşa dönüşmesinde idrardaki sitrat ve glikozaminoglikan gibi inhibitör etkili madde miktarının az olması katkıda bulunur (75). Hiperkalsiüri oluşum mekanizmasına göre 3 başlıkta incelenmektedir. 1.Absorbtif hiperkalsiüri 2.Renal hiperkalsiüri 3. Resorbtif hiperkalsiüri.

Absorbtif Hiperkalsiüri

KO taş oluşumunun %55'inden bu mekanizma sorumludur. Kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde artış vardır. Pozitif Ca balansı böbrek tubuluslarından filtre edilen Ca miktarının artmasına neden olur. Ayrıca paratiroid hormonun baskılanması renal tubular rezorbsiyonu azaltarak hiperkalsiüriye neden olur.

Absorbtif hiperkalsiüri diyetteki kalsiyum kısıtlamasına cevap vermesine göre tip I ve tip II olmak üzere ikiye ayrılır. Tip I diyetteki kalsiyum kısıtlamasına cevap vermezken, tip II' de kalsiyum kısıtlamasıyla hiperkalsiüri normale döner (76).

Renal Hiperkalsiüri

KO taş oluşumunun yaklaşık %9 'unda bu mekanizma sorumludur. Renal tubular kalsiyum reabsorbsiyonunda bozukluk vardır. Böbrekteki Ca kaybının fazla olması paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini düzeylerinin artışına neden olur. PTH ve D vitamini artışı bağırsaklardan Ca emiliminin ve kemiklerden Ca mobilizasyonunun artışına neden olur. Bu artışta böbreklerden Ca atılımına neden olur. Bu kısır döngü kalsiyum kaybını daha da artırır (75).

Rezorbif Hiperkalsiüri

Resorbif hiperkalsiüri, KO taşı oluşumunun nadir nedenidir. Genellikle paratiroid adenomuna bağlı gelişen primer hiperparatiroidi ile birlikte dir. PTH, bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır, ayrıca D vitamini üzerine etki ederek kemiklerden Ca resorbsiyonuna neden olur (77).

Hiperürikozürik Kalsiyum Taşları

Hiperürikozüri 24 saatlik idrarda 600 mg'dan fazla ürik asidin bulunmasıdır. Hiperürikozürinin en sık nedeni, diyet ile aşırı miktarda pürin alınmasıdır. Bunun dışında gut, myelo ve lenfoproliferatif bozukluklar, multiple myelom gibi bazı edinsel ve kalıtsal hastalıklarda hiperürikozüriye neden olabilir (68).

Ürik asit, KO kristalizasyonunu kolaylaştıracak heterojen nükleizasyonu oluştururlar. Ayrıca monosodyum urat idrarda inhibitör maddeleri bağlayarak, indirekt yoldan KO taşlarının oluşumuna katkıda bulunabilir. Genelde KO taşlarında ürik asit seviyesi normaldir. Tedavide birinci basamakta diyetdeki pürin alımının azaltılması yer almaktadır. Diyetdeki modifikasyon yeterli olmaz ise hastalara allopürinol başlanır. Allopürinol, ksantin oksidaz inhibitörüdür ve ürik asit oluşumunu azaltır (78).

Hiperoksalatürik Kalsiyum Taşları

24 saatlik idrarda 40 mg'dan daha fazla oksalat bulunmasıdır. Hiperoksalatüri, oksalat sentezinde bozukluğa, diyet ile aşırı alınmaya ve malabsorbsiyona bağlı olarak gelişebilir. Oksalat sentez bozukluğuna bağlı hiperoksalatüri, primer hiperoksalatüri olarak adlandırılır ve tedavisinde pridoksin kullanılabilir (79).

Hiperoksalatürinin önemli nedenlerinden biri de malabsorbsiyona neden olan intestinal hastalıklar veya intestinal rezeksiyonlardır (80).

Hiperoksalatüriye neden olan diğer bir durum ise oksalat miktarı fazla olan fındık, çikolata, çay, ıspanak gibi gıdaların aşırı miktarda alımına bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca aşırı miktarda C vitamini alımında, hücre içinde askorbat oksalata çevrildiği için oksalat miktarını artırabilir. Ayrıca diyetdeki Ca miktarının kısıtlanması bağırsaklarda oksalatın Ca'a bağlanmasını azaltır ve bağırsaklarda oksalat emiliminin artmasına neden olur (31).

Hipositratürük Kalsiyum Taşları

Sitrat idrardaki en önemli inhibitör maddelerden biridir. Hipositratüri, taş hastalarının %15-63'ünde görülür. idrarda sitrat kadınlarda erkeklerden daha yüksek miktarda bulunur. Günlük idrarda 320 mg altında olması hipositratüri olarak adlandırılır (67). pH ile sitrat miktarı yakından ilişkilidir. Hipositratüri, distal renal tübüler asidozda, kronik diare sendromlarında ve aşırı tiazid kullanımına bağlı gelişebilir. En sık hipositratüri nedeni idiopatiktir. İdrardaki sitrat kalsiyumla birleşerek çözünürlüğü daha yüksek olan bir kompleks oluşturur. Bu durum Ca miktarı azalmasına neden olduğu için KO taşı oluşumunu azaltır. Ayrıca sitrat Tamm-Harsfall proteininin inhibitör etkisini artırır. Hipositratüri, diyetle aşırı hayvansal protein alımı, aşırı egzersiz, yüksek sodyum alımı, aktif üriner enfeksiyon ve malabsorbsiyonda görülebilir (68).

Hipomagnezürük Kalsiyum Taşları

Magnezyum oksalatla birleşerek idrarda çözünürlüğü KO'dan daha yüksek olan bir madde oluşturmaktadır. Böylece idrarda KO saturasyonu düşmektedir. Ayrıca magnezyum oral yolla alındığında oksalatın bağırsaktan emilimini azaltır. Hipomagnezüri, inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı malabsorbsiyon sendromlarında ve tiyazid grubu diüretiklerin aşırı kullanımına bağlı gelişebilir (81).

2.4.2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar

Sitrüvit Taşları

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan enfeksiyon taşları sıklıkla persistan veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda görülmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığına bağlı olarak kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir (82).

Üriner sistem obstrüksiyonları (özellikle üreteropelvik bileşke darlığı), üriner sistemde yabancı cisim varlığı (kateter vb.), üriner diversiyonlar, nörojenik mesane disfonksiyonu, distal renal tubuler asidoz (Tip I RTA), medüller sünger böbrek, diyabet ve yaşlanma gibi idrar yolu enfeksiyonuna predispozisyon oluşturan nedenler, enfeksiyon taşı gelişimi için risk faktörleridir (83).

Böbrek kalikslerinin şeklini alarak geyik boynuzu (staghorn) gibi görünürler. Strüvit taşları proteus, pseudomonas, providensia, klebsiella, stafilokok ve

mikoplazma gibi bakterilerin üreyi parçalaması sonucu oluşurlar. Ürenin parçalanması sonucu oluşan amonyum idrar pH'sını alkalileştirir. Sıklıkla idrar pH'sı 7'nin üzerindedir. İdrar pH'sı düşük olduğunda magnezyum amonyum fosfat kristalleri erimektedir. Tedavide enfeksiyonun eliminasyonu ve idrarın asitleştirilmesi önemlidir (54).

Ürik Asit Taşları

Ülkelere ve coğrafik yerleşimlere göre değişmekle birlikte, saf ürik asit taşları tüm taşların yaklaşık olarak %5-8'inin oluşturmaktadır (84). Gut, myeloproliferatif hastalıklar ve malignite tanısıyla sitotoksik ajan kullanılan hastalarda ürik asit taşı görülme olasılığı yüksektir. Obezite ve hızlı kilo alma ürik asit taşı oluşumunu tetikleyen en önemli etkenlerden biridir (22). Serum ürik asit seviyesinin yüksek olması fazla pürin alımına ve/veya dehidratasyona bağlı olabilir. İdrar pH'sı asidik olma eğilimindedir ve genellikle tekrarlayan ölçümlerde 5.5'in altında seyredir. Tedavide idrarın alkalileştirilmesi, diyetdeki pürinlerin azaltılması ve allopürinol verilmesi ürik asit ekskresyonunu azaltmaktadır. Sodyum bikarbonat, potasyum sitrat idrarın alkalileştirilmesini sağlayabilir.

Sistin Taşları

Sistinüri, sindirim sisteminde bozulmuş aminoasit emilimi ve böbrek proksimal tübüllerinde dibazik aminoasitler olan sistin, ornitin, lizin ve arginin membran transportundaki bozukluğu nedeniyle böbrekten aşırı atılımı sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sistinürinin tek fenotipik manifestasyonu sistin taşıdır ve bireyi hayat boyu etkiler. Sistin taşları tüm üriner sistem taşlarının %1-2'sini oluşturur. Günlük idrarda sistin atılımı heterozigotik hastalarda 100-150 mg iken, homozigotik hastalarda 250 mg üzerindedir. Alkali idrarda 400 mg/L sistin eriyik halde bulunabilir. Dolayısıyla, düşük pH sistin taşı için risk oluşturur. Geellikle kalsiyum taşlarıyla ilişkilidir. Tek, çoğul, geyik boynuzu şeklinde olabilirler. Sistin taşı tedavisinde idrar pH'sının 7 üzerinde tutulması önemlidir. Tedavi amaçlı sistinin çözünürlüğünü artıran penisilamin ve merkaptopropiyonilglisin(thiola) kullanılabilir.

Ksantin Taşları

Ksantin oksidaz enziminin konjenital eksikliğine bağlı olarak oluşur. Bu enzim hipoksantini ksantine, ksantinin ürik asite oksidasyonunu sağlar. Hiperürikozürik kalsiyum ve ürik asit taşı tedavilerinde kullanılan allopürinol de ksantin taşı oluşumuna neden olabilir. Ksantin taşları radyopak değildirler. Tedavide idrar pH'sının yükseltilmesi ve pürinden fakir diyet önemlidir.

İndinavir Taşları

Önemli bir proteaz inhibitörüdür ve edinsel immün yetmezlikli hastaların tedavisinde kullanılır. İndinavir taşları radyopak değildirler ve genellikle çabuk parçalanırlar.

Diğer Taşlar

Magnezyum silikat ve magnezyum alüminosilikat gibi antiasitlerin kullanımı silikat taşlarına; triamteren gibi antihipertansif kullanılması triamteren taşlarına neden olabilirler (54).

2.5. Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanı

2.5.1. Semptom ve Bulgular

Üriner taşların büyük bir kısmı akut obstrüksiyon ve üst idrar yollarının distansiyonuna bağlı ani ağrıyla kendini gösterir. Ağrının şiddet ve yerleşimi, hastadan hastaya, taş büyüklüğüne, lokalizasyonuna, obstrüksiyonun derecesine, obstrüksiyonun akut olup olmadığına ve bireysel anatomik değişkenliklere (örneğin intrarenal ve ekstrarenal pelvis) göre değişir. Taşın büyüklüğü semptomların şiddeti ile korelasyon göstermez. Küçük üreter taşları sıklıkla şiddetli ağrı, buna karşılık büyük geyik boynuzu taşlar künt ağrı veya flank ağrısı şeklinde kendisini belli edebilir (85). Akut batın hastalarının tersine renal koliği olan hastaların rahat edebilecekleri bir pozisyon yoktur. Taş hastalarında takipne, terleme ve taşikardi olabilir. Ateş genellikle görülmez. Üriner sistemde obstrüksiyon ve enfeksiyon varsa ateş yükselebilir. Abdomen ve flank bölgesi muayene edilmeli ve kostovertebral açı hassasiyetine bakılmalıdır. Kronik hidronefrozlarda kostovertebral açı hassasiyeti alınamayabilir. Fizik muayenede glob vezikale açısından da kontrol yapılmalıdır. İdrar retansiyonu da renal kolik benzeri ağrı yapabilir (86). Ayrıntılı bir abdominal

muayene ile diğer ağrı nedenleri ekarte edilmelidir. Abdominal aort anevrizmaları, abdominal tümörler, kadın pelvis patolojileri, lomber disk hernisi, inkarsere inguinal herniler, intestinal ileus ve gebelik ÜSTH'ni taklit edebilir (85).

ÜSTH düşünülen hastalarda radyolojik tetkiklerin yanında laboratuvar tetkikleri de yapılmalıdır. Tam idrar tetkiki istenmelidir. İdrar tetkikinde mikroskopik hematüri, eğer enfeksiyon eşlik ediyorsa lökositlerde artma gözlenebilir. İdrar tetkikinde piyüri görülen hastalarda mikrobiyolojik analiz (kültür antibiyogram) endikedir. Proteus ve Klebsiella gibi üreyi parçalayan bakterilerin saptanması halinde olası taş cinsi enfeksiyon taşı olan magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ya da kalsiyum fosfat yapısındadır (87).

2.5.2.Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem taşlarının tanısında kullanılan en önemli yöntemlerden biri radyolojik tetkiklerdir. Burada direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), ultrasonografi, intravenöz ürografi (IVU), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), retrograd piyelografi, antegrad piyelografi ve sintigrafi kullanılır.

IVU taşların yeri, büyüklüğü, sayısı, varsa anatomik bir bozukluk, taşın üriner sisteme zarar verip vermediği, taşın oluşumuna zemin hazırlayacak bir sebebin olup olmadığı ve diğer böbreğin durumu gibi sorulara çoğunlukla bir cevap bulunabilir. Radyopak taşlar DÜSG fazında görülebilirken, radyolusent taşlar toplayıcı sistem, ureter ve mesanede dolma defekti olarak bulgu verir. Sadece saf ürik asit, ksantin, dihidroksiadenin, indinavir, triamteren ya da matriks taşları gerçek radyolusent olarak düşünülmektedir.

Renal kolikle başvuran hastalarda ultrasonografi daha kolay ve çabuk kullanılabilen pratik bir tekniktir. Üreteral taş obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hidronefroz varlığını göstermesine rağmen, yapan kişiye bağımlı bir işlem olması dolayısıyla birçok ureter taşının lokalizasyonu ve boyutu ultrasonografi ile doğru bir şekilde ölçülemeyebilir.

Renal kolikle gelen hastayı ilk incelemek için seçilecek geleneksel yöntem IVU'dir. Bu inceleme sıklıkla tanısız olmasına rağmen akut bir olay olduğu için tetkik öncesinde düzgün bağırsak temizliğinin yapılamaması, kontrast ajanlara bağlı alerji riski, nefrotoksisite riski olması, kontrast enjeksiyonu öncesinde böbrek

fonksiyonlarının incelenmesinin gerekliliği, bazı taşların konvansiyonel radyografi ile görüntülenememesi (örneğin ürik asit taşları) ve araştırmada zaman kaybına sebep olması bu tetkiki kısıtlamaktadır. Spiral BT'nin kullanıma girmesi ile yapılan çalışmalar, akut lomber ağrısı ile acil servise gelen hastaların incelenmesinde, spiral BT'nin daha çok tercih edilmesini sağlamıştır. BT ile taramalar hızla uygulanır, kontrast ajan kullanılmaz. İntravenöz kontrast ajanların maliyetinin yüksek olması ve BT ile taramanın hızlı yapılabilmesi sebebiyle maliyet ve etkinliği kıyaslandığında IVU'den daha iyidir.

BT'nin teşhiste sensitivitesinin %97 ve spesifitesinin %96 ve negatif prediktif değerinin de %96-97 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88).

2.6. Üriner Sistem Taşlarının Tedavisi

Böbrek taşı tedavisinin planlanmasında dikkat edilmesi gereken faktörler arasında, taşın lokalizasyonu, boyutları, tek veya birden fazla olması, üriner sistem özellikleri, hastanın ek patolojileri, yaşı ve aktivitesi sayılabilir. Tedavi planlamasında izlenecek sıra ise ilk olarak sancının kesilmesi, daha sonra taşların olabildiğince temizlenmesi ve son olarak, taş oluşumunun ya da mevcut taş veya taşların büyümesinin engellenmesi olarak sayılabilir. Hastalar için kullanılacak tedavi yöntemleri ise medikal tedavi, açık cerrahi, endoürolojik yöntemler, ESWL ve profilaktik tedavi olarak sayılabilir. Uygun olan tedavi tek ya da kombine olarak uygulanır.

2.6.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi renal kolik, küçük taşların düşürülmesi ve eşlik eden enfeksiyon tedavisinde kullanılır (86). Renal kolik tedavisinde parenteral antispazmotik ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla başlanır. Yanıt alınamadığında morfin veya benzeri narkotik analjezikler kullanılır. Lomber bölgeye yapılan sıcak uygulamalar da analjezik tedaviye yardımcı olur. Analjezik tedavinin de başarısız olduğu durumlarda üreteral kateterizasyon veya stent yerleştirilmesi gibi endoürolojik girişimler uygulanır. Boyutları 4-5 mm'ye kadar taşların spontan pasaj şansı daha yüksektir. Çapı 1 cm üzerindeki taşların kendiliğinden düşmesi nadirdir. Taşın düşürülmesinde taşın büyüklüğü kadar şekli, lokalizasyonu, böbreğin anatomik yapısı, hastanın sıvı alımı ve aktivitesi de önemlidir. Düşürülecek taşı olan hastaların

günlük idrar miktarı 3000 ml olacak şekilde sıvı alımı arttırılmalıdır (85). Ürik asit taşlarının tedavisinde ilk olarak hidrasyon ve idrar alkalizasyonu sağlanmalıdır. İdrar pH'sı 6.5-7 arasında tutulmaya çalışılır. Bu amaçla kısa bir süre için parenteral olarak sodyum bikarbonat veya 1/6 molar laktat (40-50 ml/saat) kullanılabilir. Oral tedavide ise 650-1000 mg sodyum bikarbonat günde 3-4 kez verilir. Perkütan yolla da düşük basınçlı bikarbonatlı solüsyonlar veya tromethamine solüsyonu kullanılır. İkinci olarak idrar ürik asit miktarı azaltılmaya çalışılır. Pürin içeren gıdaların tüketimi azaltılır. Ürik asit sentezini azaltmak için günde 300 mg allopürinol verilerek ksantin oksidaz inhibe edilir. Sistin taşlarında D-penisilamin, N-asetilsistein ve alfamerkaptopropiyonilglisin solüsyonları perkütan yolla böbrek toplayıcı sistem içine verilebilir (86).

2.6.2. Profilaktik Tedavi

Profilaktik tedavi, yeni taş oluşumunun önlenmesinde oldukça önemlidir ve hastayı invaziv girişimlere karşı korur. Yapılan metabolik araştırmalarla, distal renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidi, enterik hiperokzalüri, sistinüri, ürik asit, enfeksiyon ve hiperürükozürik kalsiyum oksalat taş hastalıkları gibi tekrarlayan taş hastalığından sorumlu bozuklukların tanısı da koyulabilir. Bu bozuklukların düzeltilmesi sadece taş oluşumunu değil, diğer metabolik ve fizyolojik problemlerin gelişimini de önleyecektir. Bu ayrıntılı inceleme taş tedavisi sonuçlandıktan en az bir ay sonra yapılmalıdır.

Hasta ilk görüldüğünde ayrıntılı anamnez alınır. Aile öyküsü sorgulanır. Fizik muayene yapılır. Önceki radyolojik tetkikler incelenir ve gerekirse yenileri eklenir. İlk muayenede, hemogram, kan biyokimyası, 24 saatlik idrarda ürik asit, kreatinin, oksalat, sitrat, pH ve total volüm ölçümü yapılır. Şüpheli durumlarda sistinüri taraması amacıyla spot idrarda siyonid nitroprussid testi yapılır. Eğer pozitif sonuç verirse kantitatif sistin ölçümü ile sistinüri tanısı kesinleştirilmelidir. İkinci muayenede, 1 hafta önce başlayarak günde 400 mg kalsiyum, 100 meq sodyum ve 50 mg oksalat içeren standart diyet alması istenir. Bu diyet sonrası 24 saatlik idrar örneği, kan biyokimyası ve PTH bakılır. Bu muayenede, hiperkalsiürik hastada alt tip tayini için kalsiyum yükleme testi yapılır. Eğer taş hastalığı aktif evrede değilse yani yeni taş oluşumu yoksa, eski taşları büyümemişse ve son bir yılda taş parçası

düşürmemişse profilaktik tedaviye geçilir. Profilaktik tedavi nonspesifik ve spesifik olarak ikiye ayrılır (86).

Nonspesifik Tedavi

Nonspesifik medikal tedavi mevcut metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm taş hastalarına önerilen ve anlamlı ölçüde etkili olduğu belirlenmiş olan medikal tedavi prensiplerini içermektedir günlük sıvı alımının 3 L/gün (günlük idrar çıkışı ≥ 2500 cc) olacak şekilde tüketilmesi, idrarla atılan oksalat ve kalsiyum miktarının azaltılabilmesini sağlayacak şekilde diyetle alınan oksalat ve sodyum miktarının kısıtlanması ve de hayvansal proteinlerin sınırlı tüketilmesi konservatif medikal yaklaşımın ana prensiplerini oluşturmaktadır. Birçok hastada bu konservatif tedavi prensiplerinin 6 ay kadar uygulanması taş hastalığı için risk faktörlerini azaltmakta ve hastaların tedaviye olan güven ve uyumunu da artırmaktadır (89).

Spesifik Tedavi

Bu tedavinin amacı taş oluşumuna neden olan fizikokimyasal ve fizyolojik sorunları düzeltmek, yeni taş oluşumunu engellemek, üriner sistem dışı komplikasyonları önleyebilmek ve yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır.

Hiperkalsiüri

KO taşlarının oluşumunda (tüm taşların yaklaşık %70-80 kadarını teşkil eden) önemli rol oynayan idrar kalsiyum düzeyindeki yükseklik (>4 mg/kg/gün) değişik sebeplerle ortaya çıkabilmekte ve tedavi yaklaşımları farklılıklar göstermektedir.

Absorbif Hiperkalsiüri Tip I

Tip I absorbif hiperkalsiüri durumunda altta yatan fizyolojik bozukluğu düzelterek kesin bir tedavi alternatifi mevcut değildir. Belirgin hipokalsiüri sağlayıcı etkisinden ve alternatif bir ajan olarak sodyum selüloz tedavisinin daha pahalı olmasından dolayı tiazid grubu diüretikler bu tip hiperkalsiüri olan olgularda uzunca bir süre kullanılmıştır. Kemik hastalığı riski olan çocuklarda, postmenopozal kadınlarda ve kemik kaybı olan olgularda tiazid diüretikler ilk seçenek olarak kullanılabilir. Bu ajanları kullananlarda gelişebilecek hipokalemi riski nedeniyle potasyum tedavisi de eklenmelidir. Standart tedavi olarak triklorometiazid (4

mg/gün) veya klortalidon (25 mg/gün) ile potasyum sitrat (40 meq/gün) kombinasyonu önerilmektedir. Bu yaklaşıma yeterince yanıt alınamazsa sodyum selüloz fosfat ikincil alternatif medikal ajan olarak kullanılabilir.

Absorbif Hiperkalsiüri Tip II

Absorbif hiperkalsiüri tip II'de altta yatan fizyolojik defekt çok ciddi olmadığından spesifik bir medikal tedavi önerilmemektedir. Düşük kalsiyum alımı (400-600 mg/gün), düşük kırmızı et tüketimi ve bol sıvı alımı (günlük idarar çıkımı minimum 2000 ml/gün olacak şekilde) olguların önemli bir bölümünde yeterli bulunmaktadır.

Renal Hiperkalsiüri

Tiazidler renal kalsiyum kaçışını anlamlı ölçüde azaltabilen ajanlar olup, bu etkilerini proksimal ve distal tübülüslerden kalsiyum geri emilimini artırarak göstermektedirler. Ayrıca sekonder hiperparatiroidizm durumunun düzelmesi de serum 1,25 dihidroksivitamin D ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunun normale gelmesine katkıda bulunacaktır. Hidroklorotiazid (50 mg/gün), klortalidone (25 mg/gün) veya indapamide (2.5 mg/gün) ile potasyum sitrat (40 meq 2 kez/gün) kombinasyon tedavisi en sık olarak önerilen tedavi şeklidir.

Rezorbif Hiperkalsiüri

Primer hiperparatiroidizm durumuna bağlı olarak rezorbif hiperkalsiüri ile gelişen taş hastalığının yine spesifik bir medikal tedavisi yoktur. Vakaların çoğunda paratiroidektomi optimum tedaviyi sağlamaktadır. Cerrahinin uygulanamayacağı hastalarda ise her ne kadar etkinlik ve güvenilirlikleri net olarak belirlenmemiş olsa da ortofosfatlar değişik başarı oranları ile kullanılabilirler.

Hiperokzalüri

Primer hiperokzalüri tedavisinde yüksek sıvı alımı, okzalattan kısıtlı diyet ve normal kalsiyum alımı önerilir. Primer hiperokzalüri'de idrardaki okzalat düzeylerini düşürmesi nedeniyle tedavide piridoksin (B6 vitamini) kullanılır.

Enterik hiperoksalürinin tedavisi için diyet ile fazla miktarda kalsiyum (0.25-1 g 4 kez/gün) veya magnezyum alımı önerilmektedir.

Hiperürikozüri

Hiperürikozürik KO taşı olan hastaların tedavisinde ürik asit düzeyini azaltacak allopürinol (300 mg/gün) uygulaması önerilmektedir. Allopürinol tedavisine alternatif olarak potasyum sitrat (40-60 meq/gün) kullanılabilir. Potasyum sitrat tedavisi özellikle hipositratürinin eşlik ettiği hafif veya orta derecede hiperürikozürik (<800 mg/gün) vakalarda önerilmektedir.

Hipositratüri

Distal renal tübüler asidoz, kronik diyare, idiopatik hipositratüri ve tiazid kullanımına bağlı gelişen hipositratüri tedavisinde potasyum sitrat kullanılır.

Hipomagnezüri

Hipomagnezürik kalsiyum taşları düşük magnezyum, hipositratüri ve düşük idrar volümü sonucunda oluşmaktadır. Tedavide magnezyum ve sitrat preparatları önerilmektedir.

Gut Hastalığı

Gut amaç idrar pH'nın 5.5. üzerine, mümkünse de 6.0-6.5 seviyelerine çıkarılmasıdır. Tedavi alternatiflerinden biri idrar alkalizasyon yeteneği ile potasyum sitrattır (30-60 meq/gün). Bu hastalarda eğer üriner ürik asit atılımı artarsa veya hiperürisemi gelişirse allopürinol (300 mg/gün) önerilmektedir.

Sistinüri

Sistinüri tedavisinde amaç üriner sistin konsantrasyonunun çözünebilirlik limiti olan 200-250 mg/lt'nin altına indirmektir. İlk tedavi idrar alkalizasyonunu sağlayacak olan oral potasyum sitrat tedavisi (idrar pH'sı 6.5-7.0 olacak şekilde) olmalıdır. Eğer bu tedavi ile başarı sağlanamazsa d-penisilamin veya alfa-merkaptopropiyonilglisin (1000-2000 mg/gün) tedavisi önerilmektedir.

Sitrüvit (Enfeksiyon) Taşları

Antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon eradikasyonu mümkün olmamaktadır. Bu nedenle antibiyotik tedavisine ilaveten taşın cerrahi olarak tamamen çıkarılması gerekmektedir (89).

2.6.3. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)

Böbrek ve üreter taşlarının %90'ından fazlası ESWL ile tedavi edilebilmektedir. Pelvis renalis içindeki 2 cm'yi geçmeyen taşlar ideal olarak kabul edilir. Çapları 20 mm'yi geçen taşlarda ESWL uygulanacaksa üreter stenti konulması tavsiye edilir. Kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşlarını ESWL ile kırmak oldukça zordur. Ürik asit taşları da non-opak olmaları nedeniyle kontrast madde kullanılarak veya ultrasonik görüntüleme kullanan litotriptörlerle kırılabilir (89).

Alt kaliks taşlarında yapılan çalışmalarda PNL ile ortalama %90 taşsızlık sağlanırken, ESWL ile ortalama %52.9 taşsızlık sağlanmıştır (94).

Taşın distal üreterde bulunmasının, taş boyutunun 10 mm'den büyük olmasının, obstrüksiyon varlığının ve vücut kitle indeksinin > 30 olmasının ESWL başarısızlığı açısından bağımsız değişkenler olduğu ortaya çıkmıştır (95).

2.6.4. Böbrek Taşlarında Cerrahi Tedavi

Böbrek Taşlarında Açık Cerrahi

Üriner sistem taş hastalığı tedavisindeki gelişmeler, açık taş cerrahisini bazı istisnalar dışında geleneksel tedavi haline getirmiştir (90).

Genel olarak taş kitlesi büyüdüğü zaman taşsızlık oranları da azalmaktadır. Açık cerrahide taş boyutu ve toplayıcı sistem anatomisinin, taştan temizlenmeyi en az etkileyen faktörler olduğu ve dolayısıyla eş zamanlı olarak renal toplayıcı sistemi rekonstrükte edebileceği bu gibi durumlarda açık cerrahinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (91). Büyük volümlü staghorn taşlar, anterior kaliksiyel divertikül içinde yer alan büyük taşlar, taş hastalığı ile birlikte olan ve açık cerrahiye uygun olan üreteropelvik bileşke darlıkları, nonfonksiyone böbrek veya pol varlığında açık cerrahi gerekli olabilmektedir (92).

Pyelolitomi

Böbrek taşlarının renal pelvisten açık cerrahi ile vücut dışına alınmasıdır.

Genişletilmiş Pyelolitotomi

Dalları kalikslere uzanan taşları, böbrek parankimini kesmeden çıkarmak amacıyla yapılır.

Anatrofik Nefrolitotomi

Böbreğin anterior ve posterior segmentleri arasında posterior alanda yer alan Brdel'in avasküler hattından parankim insizyonu yapılarak tüm toplayıcı sisteme ulaşarak taşlar temizlenir.

Radial Nefrotomi

Ana renal arter ve dalarlının segmental dağılımı hilustan çevreye radial tarzda olduğundan, damarlara paralel insizyonlarla kalikslere ulaşılır.

Parsiyel Nefrektomi

Fonksiyon düzelmesi beklenmeyen parankim harabiyeti ile birlikte ciddi obstrüksiyonu olanlar ve polar divertiklle beraber kaliks taşları olan hastalar için uygundur.

Nefrektomi

Sintigrafide fonksiyon göstermeyen, kronik obstrüksiyonlu böbrekler nefrektomi için uygundur (86).

Böbrek Taşlarında Laparoskopik Cerrahi

Endorolojik tedavilerin başarısız olduğu hastalarda, at nalı, ektopik ve rotasyone böbreklerdeki büyük taşlarda, kompleks taşlarda ve hastanın da açık ya da diğer yöntemleri istemediği durumlarda laparoskopi uygulanabilir.

Laparoskopik pyelolitotomi, özellikle tek ve büyük böbrek taşı olan, böbrek dışı pelvisi olan ve böbrek anatomi bozukluğu olan hastalarda başarıyla uygulanmaktadır. reteropelvik bileşke darlıklarına eşlik eden pelvis taşı laparoskopinin esas endikasyonlarından biridir (93).

Böbrek Taşlarında Retrograd Tedavi

Son yıllarda özellikle fleksibl reterorenoskopların ve bu aletler ile birlikte kullanılacak lazer taş kırma cihazlarının gelişmesi ile birlikte böbrek taşlarına

retrograd yolla uygulanan tedaviler de vardır. Özellikle şok dalga tedavisinin çok etkili olmayacağı alt kaliks taşlarında retrograd tedavi uygulanabilir.

Perkutan Nefrolitotomi

Açık ameliyatların büyük çoğunluğunun yerini alacak kadar geniş endikasyon alanı olmasına rağmen, ESWL imkanı olan merkezlerde kullanımı kısıtlanmaktadır. Aşağıdaki durumlarda PNL'ye öncelik tanınır:

1. Obstrüksiyon varlığında (kırılan taş parçaları düşürülemez).
2. Büyük böbrek taşlarında (genellikle 2.5 cm den büyük taşlarda tek başına veya ESWL ile kombine edilerek).
3. Taşın tamamen temizlendiğinden emin olmak için.
4. Sistin taşlarında.
5. Vücut postürünün ESWL için uygun olmadığı durumlarda.
6. Diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda.

PNL için tek kontrendikasyon kontrol altına alınamayan kanamadır. Üriner sistem enfeksiyonu varlığında uygulanması doğru olmaz (86).

2.6.5. Üreter Taşlarında Cerrahi Tedavi

Açık Üreterolitotomi

Üreter taşlarında çok sınırlı endikasyonlarda açık cerrahi yapılır. Taş çok büyükse, multiple üreter taşı varsa ve taşla birlikte pyeloplasti gibi ilave cerrahi prosedür gerekiyorsa açık cerrahi yapılabilir (86).

Laparoskopik Üreterolitotomi

Laparoskopik cerrahinin taş hastalığında ilk uygulaması üreterolitotomidir. Laparoskopik üreter taşlarında esasen endoskopik ve az invaziv yöntemlerin başarısız olduğu, sert, büyük, impakte ve özellikle üst üreter taşlarında tercih edilir (93).

Üreterorenoskopi

Üreter taşlarında 5mm altındaki taşlarda gözlem ve medikal tedavi ile spontan taş düşürme %68 iken, 5-10 mm arasındaki taşlarda gözlem ve medikal tedavi ile

spontan taş düşürme oranı %47'dir. 10 mm üzeri taşlarda ise spontan taş düşürme oranı çok düşüktür.

Proksimal üreter taşlarında URS ve ESWL'nin etkinlikleri benzerdir. Orta üreter taşlarında taş arkasında kemik pelvis olması nedeni ESWL uygulamasında zorluk yaratmaktadır. Distal üreter taşlarında ise URS ESWL'ye üstünlük göstermektedir (86).

2.6.6.Mesane Taşlarında Cerrahi Tedavi

Mesane taşına büyük çoğunlukla alt üriner sistem semptomları yaşı olan 50 yaş üstündeki erkeklerde rastlanır ve genellikle mesane boynu obstrüksiyonu ile birlikte dir. Kadınlarda genellikle pelvik ya da jinekolojik cerrahi sonrası sütür materyalinin mesaneden geçmesine sekonder oluşmaktadır. Benign prostat hiperplazisi cerrahisi uygulananlarda %1-2 sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir. Mesane taşları en sık sitruvit yapısındadır. Tedavi çoğunlukla endoskopik olarak yapılır ancak taş tüm mesaneyi dolduracak büyüklükte ise veya beraberinde açık prostatektomi uygulanacaksa taş konvansiyonel yöntemlerle çıkarılır. Aynı şekilde perkütan sistolitotomi de uygulanabilir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 26.09.2012 tarihli ve 265 sayılı etik kurul onayı sonrası, ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu desteği ile ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Servisine yatırılan üriner sistem taş hastalığı bulunan hasta grubu ve taş hastalığı bulunmayıp farklı nedenlerle servise yatırılan hastalardan oluşturulan kontrol grubu arasında yapıldı. ÜSTH bulunan 103 kişi hasta grubu olarak, ÜSTH bulunmayan 102 kişi ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için yazılı onayları alındı.

Çalışmaya 18 yaşın üstünde, taş hastalığı bulunan ve daha önceden taş hastalığı olmayan ÜSTH açısından sağlıklı bireyler alındı.

Hasta ve kontrol grubuna alınan kişilerin cinsiyet, yaş, boy, kilo, meslek, ailede taş öyküsü, günlük ortalama sıvı tüketimi ve beslenme şekli sorgulanarak formlara kaydedildi. Daha önceden taş öyküsü bulunan hastaların taş açısından almış olduğu tedaviler (ESWL, Cerrahi tedavi) sorgulandı. Hastalardan serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin belirlenmesi için, klotho genotiplemesi için ve β glukrodinaz aktivite düzeyi bakılması için kan örnekleri alındı.

3.1.Biyokimyasal Analiz

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri biyokimyasal olarak belirlendi. Beta glukrodinaz aktivitesinin belirlenmesi için, kan örnekleri alındıktan hemen sonra 12 dakika 2000g'de santrifüj edilerek serumlar elde edildi ve çalışma gerçekleştirilinceye kadar örnekler -80 °C'de muhafaza edildi. Serum beta glukrodinaz aktivitesi ölçümü için her bir kuyucuğa 50 μ l serum ilave edildi. Substrat olarak 85mM asetat tamponu (pH 4.5) ile hazırlanmış 4.68 mM p-nitrophenyl-b-D-glucuronide ilave edilerek örnekler 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 30 dakika sonunda herbir kuyucuğa 150 μ l sodyum hidroksitten (0,5M) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Ölçümler 405 nm'de Thermoscientific Multiskan go mikropilaka okuyucu ile gerçekleştirildi. Enzim aktivitesi U/L olarak ifade edildi (96,97).

Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik idrarlar örnekleri toplandı. İdrar miktarları kaydedildi ve 24 saatlik idrardan kalsiyum ve fosfor değerleri hesaplandı.

3.2.Genetik Analiz

Qiagen® Ekstraksiyon Kiti ile Periferik Kan Örneklerinden DNA Elde Edilmesi

Periferik kan örneklerinden DNA elde edilmesinde Qiagen® Ekstraksiyon Kiti kullanıldı. DNA izolasyonu için üretici firmanın önerdiği protokol aynen uygulandı:

- Su banyosunun sıcaklığı 56 °C'ye getirildi.
- Kan örnekleri ve diğer malzemeler oda sıcaklığına getirildi.
- 1,5 ml ependorf tüp strafora konulup üzerine protokol numarası yazıldı.
- 20 µl proteinaz K ependorf tüpünün dibine konuldu.
- 100 µl hasta kan örneği ependorf tüpüne eklendi.
- PBS tamponu çalkalanıp karıştırıldıktan sonra ependorf tüpüne 120 µl eklendi.
- Bu karışım 15 sn. vortekslendi.
- 56 °C'de 10 dk. inkübe edildi.
- Çok kısa süreli santrifüj edildi.
- %96-100'lük etanolden 200 µl örneğe eklenip 15 sn. vortekslendi.
- Filtreli tüpün kapağına protokol numarası yazıldı.
- Ependorf tüpündeki karışım dikkatlice filtreli tüpe aktarıldı.
- 8000 devir/dk'da 1 dk santrifüjlendi.
- Filtreli tüp yeni toplama tüpüne konulup, filtratlı tüp atıldı (Filtreli tüp tamamen boşalamadığı zaman tam devirde tekrar santrifüjlendi) .
- 500 µl Buffer AW1 dikkatlice filtreli tüpe konuldu. 8000 devir/dk'da 1 dk süreyle santrifüjlendi.

- Filtreli tüp ikinci yeni toplama tüpüne konulup filtratlı tüp atıldı.
- Filtreli tüpe 500 µl Buffer AW2 konuldu.
- 14.000 devir/dk'da 3 dk santrifüj edilip filtratlı tüp atıldı.
- Filtreli tüp yeni ependorf tüplerine aktarılıp tam devirde 1 dk santrifüjlenmiş, ependorf tüpü atıldı.
- Filtreli tüp yeni ependorf tüpüne aktarılıp üzerine 200 µl Buffer AE eklendi.
- Oda sıcaklığında 5 dk bekletilip 8000 devir/dk'da 1 dk santrifüjlendi.
- Filtreli tüp atılıp DNA içeren sıvı ependorf tüpü içinde -20 °C'ye kaldırıldı.

G395A, C1818T ve F352V polimorfizmlerini içeren genomik bölgelerin PCR ile amplifikasyonu:

G395A baz bölgesinin amplifikasyonu için kullanılan primer dizileri:

- Primer F1: 5'-GTTTCGTGGACGCTCAGGTTTCATTCTC-3'
- Primer R1: 5'-GATCCCGCCCCCAAGTCGGGA-3'
- Primer F2: 5'-GAGAAAAGGCGCCGACCAACTTTC-3'
- Primer R2: 5'-GTCCCTCTAGGATTTTCGGCCAG-3'

F352V baz bölgesinin amplifikasyonu için kullanılan primer dizileri:

- Primer F1: 5'-GCCAAAGTCTGGCATCTCTA-3'
- Primer R1: 5'-TTCCATGATGAACTTTTTGAGG-3'

C1818T baz bölgesinin amplifikasyonu için kullanılan primer dizileri:

- Primer F1: 5'-CTCAGTTTACCGACCTGAATGTTTACCTG-3'
- Primer R1: 5'-GTCCAGGGAGAAGCGAAAATGTGTAACA-3'
- Primer F2: 5'-CAGATCGCTTTACTCCAGGAAATGCAC-3'
- Primer R2: 5'-GAGCTCTTGAAAGCACAGTCGGGC-3'

PCR miksi:

ddH ₂ O	25.4 µl
10xPCR buffer	5 µl
dNTP miks (10mM)	0.4 µl
primer F (1 µM)	4 µl
primer R (1 µM)	4 µl
Taq pol (5 u/ µl)	0,2 µl
MgCl (50mM)	4 µl
DNA	7 µl
	+ -----
	50 µl

PCR şartları:

94°C de 5 dakika \longrightarrow Başlangıç denatürasyonu

94°C de 45 saniye denatürasyon	}	35 döngü
57°C de 45 saniye bağlanma		
72°C de 30 saniye uzama		

Amlifikasyon ürünlerinin restriksiyon endonükleazla kesimi**F352V gen bölgesinin MAEIII restriksiyon enzimi ile kesimi**

15 µl'lik PCR ürününe 0.5 µl enzim, 2.5 µl R⁺ buffer ve 7 µl ddH₂O eklenerek , 37 °C de 16 saat inkübe edilerek kesim yapıldı.

R ⁺ Buffer	\rightarrow 2.5 µl	}	37 °C de 16 saat inkübasyon
MAEIII enzim	\rightarrow 0.5 µl		
ddH ₂ O	\rightarrow 7 µl		
PCR ürünü	\rightarrow 15 µl		

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri IBM SPSS Statics 21 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler medyan, 25. ve 75. kartil olarak verildi. Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Bağımsız gruplardan oluşan ve normal dağılım gösteren değişkenlere t testi, normal dağılım gösteremeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik yapıdaki veri setlerine Chi-square (Pearson, Yates, Fisher) testi yapıldı. $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 18 ila 83 yaşları arasında 103'ü (50.2) erkek ve 102'si (%49.8) kadın toplam 205 hasta alındı. Üriner sistem taş hastalığı bulunan 103 kişinin, 52'si (%50.5) erkek, 51'i (%49.5) kadın, üriner sistem taş hastalığı bulunmayan 102 kişinin, 51'i (%50) erkek, 51'i (%50) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.945$). Hasta grupta ortalama yaş 48 (41-58), kontrol grubunda ortalama yaş 52 (46-59) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.124$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı tablo 4.1. ve tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Tüm hastalar	P	
	Erkek	Kadın			
	n	(%)	n	(%)	
Hasta	52	(50.50)	51	(49.50)	103 (100.00)
Kontrol	51	(50.00)	51	(50.00)	102 (100.00)

Pearson Chi-Square test

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	Tüm Hastalar N	Yaş (%25-%75)	P
Hasta	103	52 (46-59)	p=0.124
Kontrol	102	48 (41-58)	

Mann-Whitney U Test

Hasta grubunda meslek dağılımına bakıldığında 38 hasta (%36.9) fiziksel aktif grupta yer alırken, 65 hasta (%63.1) sedanter grupta yer almıştır. Kontrol grubunda ise 63 kişi (%61.8) fiziksel aktif grupta yer alırken, 39 kişi (%38.2) sedanter grupta yer almıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında meslek dağılımı açısından ileri düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grubunun meslek dağılımı tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

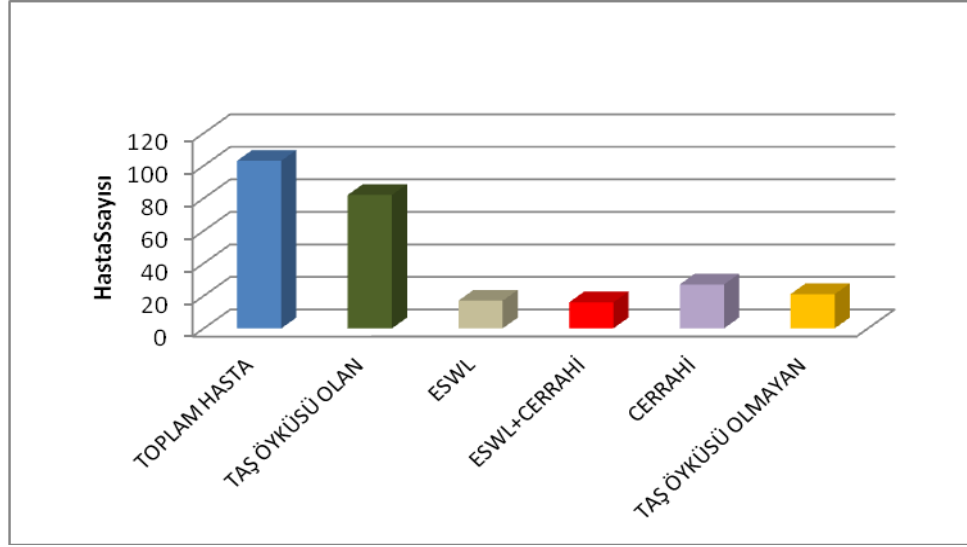
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına göre meslek dağılımı

	Tüm Hastalar N	Fiziksel Aktif		Sedanter		P
		n	(%)	n	(%)	
Hasta	103	38	(36.9)	65	(63.1)	p<0.001
Kontrol	102	63	(61.8)	39	(38.2)	

Pearson Chi-Square test

Hasta grubunda yer alan 82 hastada (%79.6) daha önceden taş öyküsü mevcuttu. 33 hasta (%40.2) taş nedenli ESWL tedavisi almış, 43 hastaya (%52.4) ise

taş nedenli cerrahi işlem uygulanmıştı. Hasta grubunda yer alan 21 hasta (%20.4) ise yeni tanı almış hastalar olarak belirlendi. Hasta grupta taş öyküsü dağılımı şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta grupta taş öyküsü dağılımı

Hasta grubunda 43 hastanın (%41.7) ailesinde taş öyküsü olduğu, 60 hastanın ise (%58.3) ailesinde taş öyküsü olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise 7 kişinin (%6.9) ailesinde taş öyküsü olduğu belirlenirken, 95 kişinin (%93.1) ise ailesinde taş öyküsü olmadığı belirlendi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ailesinde taş öyküsü olması açısından iki grup arasında ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunun ailesinde taş öyküsü tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun ailesinde taş öyküsü karşılaştırılması

	Tüm Hastalar	Ailesinde Taş Öyküsü Olanlar		Ailesinde Taş Öyküsü Olmayanlar		P
	N	N	(%)	N	(%)	
Hasta	103	43	(41.7)	60	(58.3)	p<0.001
Kontrol	102	7	(6.9)	95	(93.1)	

Yates Chi-Square test

Hasta grubunda 3 hasta (%2.9) beslenme şeklinin bitkisel gıda ağırlıklı olduğunu, 44 hasta (%42.7) bitkisel ve hayvansal gıda ile beslendiğini, 56 hasta (%54.4) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Kontrol grubunda ise 24 (%23.5) kişi bitkisel gıda ağırlıklı, 70 kişi (%68.6) bitkisel ve hayvansal gıda, 8 kişi (%7.8) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında beslenme şekli açısından ileri derecede farklılık saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol gruplarının beslenme alışkanlıkları tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		P
	N	(%)	N	(%)	
Bitkisel	3	(2.9)	24	(23.5)	p<0.001
Hayvansal	56	(54.4)	8	(7.8)	
Bitkisel ve Hayvansal	44	(42.7)	70	(68.6)	
Toplam	103	(100)	102	(100)	

Pearson Chi-Square test

Hasta grubun VKİ'si ortanca değeri 28.40 (25.25-31.19) olarak hesaplanırken, kontrol grubunun ise VKİ'si ortanca değeri 25.47 (24.16-27.68) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede farklılık saptandı ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grubu VKİ oranları dağılımı tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu VKİ oranları dağılımı

	Tüm Hastalar		P
	N	Ortanca (%25-%75)	
Hasta	103	28.4 (25.25-31.19)	p<0.001
Kontrol	102	25.47 (24.16-27.68)	

Mann-Whitney U Test

Hasta grubunda serum kalsiyum ortanca değeri 9.70 mg/dl (9.40-10.00) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 9.60 mg/dl (9.30-9.80) olarak hesaplandı. Hasta grubunda serum fosfor düzeyi ortalaması 3.14 mg/dl (± 0.5) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 3.12 mg/dl (± 0.55) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında serum kalsiyum ve fosfor seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu serum kalsiyum ve fosfor değerleri karşılaştırılması tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo4.7.Hasta ve kontrol grubu serum kalsiyum ve fosfor değerleri karşılaştırılması

	N	Serum Kalsiyum Ortanca Değeri (%25-%75)	Serum Fosfor Ortalaması (\pm Std. Sapma)
Hasta	103	9.70 (9.40-10.00)	3.14 (0.5)
Kontrol	102	9.60 (9.30-9.80)	3.12 (0.55)
p		*p=0.109	**p=0.843

* Mann-Whitney U Test **t-test

24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi, hasta grupta ortanca değer 171.38 mg (99.23-262.10) hesaplanırken, kontrol grubunda ise 102.00 mg (36.40-181.50) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi açısından ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.001$).

24 saatlik idrar fosfor düzeyi, hasta grupta ortanca değer 589.52 mg (405.64-930.20) hesaplanırken, kontrol grubunda ise 491.04 mg (272.16-867.90) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, 24 saatlik idrar fosfor düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.074$). Hasta ve kontrol grupta 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosfor düzeyleri karşılaştırılması tablo 4.8’de gösterilmiştir

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubunda 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosfor düzeylerinin karşılaştırılması

	N	24 Saatlik idrar kalsiyum Ortanca Değeri (%25-%75)	24 Saatlik İdrar Fosfor Ortanca Değeri (%25-75)
Hasta	103	171.38 (99.23-262.10)	589.52 (405.64-930.19)
Kontrol	102	102.00 (36.40-181.50)	491.04 (272.16-867.90)
p		p<0.001	p=0.074

Mann-Whitney U Test

İdrar pH'sı hasta grupta ortanca değer 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplanırken, kontrol grupta ise ortanca değer 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında idrar pH'sı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.591). Hasta ve kontrol grubunda idrar pH'sının karşılaştırılması tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunda idrar pH'sının karşılaştırılması

	N	Ortanca Değer (%25%75)	p
Hasta	103	5.5 (5.0-6.0)	p=0.591
Kontrol	102	5.5 (5.0-6.0)	

Mann-Whitney U Test

G395A polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 86 kişide (%42.00) GG genotipi saptandı. GG genotipi saptanan kişilerin 54'ü (%62.80) hasta grubunda yer alırken, 32'si (%37,20) kontrol grubunda yer aldı. GA genotipi ise

toplam 113 kişide (%55.10) saptandı ve bu kişilerin 45'i (%39.80) hasta grubunda yer alırken, 68'i ise (%60.20) kontrol grubunda yer aldı. AA genotipi ise toplam 6 kişide (%2.90) saptandı ve bu kişilerin 4'ü (%66.70) hasta grubunda yer alırken, 2'si (%33.30) kontrol grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında GG genotipinin hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.02$). GA genotipinin ise kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.001$). AA genotipinin ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.683$).

F352V polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 120 kişide (%58.50) FF genotipi saptandı. FF genotipi saptanan kişilerin 60'ı (%50) hasta grubunda yer alırken, 60'ı (%50) kontrol grubunda yer aldı. FV genotipi ise toplam 82 kişide (%40) saptandı ve bu kişilerin 40'i (%48.80) hasta grubunda yer alırken, 42'si ise (%51.20) kontrol grubunda yer aldı. VV genotipi ise toplam 3 kişide (%1.50) saptandı ve bu kişilerin tamamı hasta grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında F352V polimorfizmi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

C1818T polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 78 kişide (%38) CC genotipi saptandı. CC genotipi saptanan kişilerin 45'i (%57.7) hasta grubunda yer alırken, 33'ü (%42,30) kontrol grubunda yer aldı. CT genotipi ise toplam 93 kişide (%45.4) saptandı ve bu kişilerin 41'i (%44.1) hasta grubunda yer alırken, 52'si ise (%55,9) kontrol grubunda yer aldı. TT genotipi ise toplam 34 kişide (%16.6) saptandı ve bu kişilerin 17'si (%50) hasta grubunda yer alırken, 17'si (%50) kontrol grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında C1818T polimorfizmi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun G395A, F352V ve C1816T polimorfizmlerindeki genotip dağılımı tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun G395A, F352V ve C1816T polimorfizmlerindeki genotip dağılımı

	Genotip	Hasta		Kontrol		Toplam		P
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
G395A	GG	54	(62.8)	32	(37.2)	86	(100)	*p=0.002
	GA	45	(39.8)	68	(60.2)	113	(100)	*p=0.001
	AA	4	(66.7)	2	(33.3)	6	(100)	**p=0.683
F352V	FF	60	(50)	60	(50)	120	(100)	*p=0.934
	FV	40	(48.8)	42	(51.2)	82	(100)	*p=0.732
	VV	3	(100)	0	(0)	3	(100)	**p=0.246
C1818T	CC	45	(57.7)	33	(42.3)	78	(100)	*p=0.095
	CT	41	(44.1)	52	(55.9)	93	(100)	*p=0.108
	TT	17	(50)	17	(50)	34	(100)	*p=0.975

* Pearson Chi-Square test **Fisher's Exact Test

Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri 0.39 U/L (0.32-0.65) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise ortanca değer 0.43 U/L (0.32-0.59) olarak hesaplandı. Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, iki grup arasında β glukrodinaz aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.932). Hasta ve kontrol grubunda β glukrodinaz aktivitesi karşılaştırılması tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda β glukrodinaz aktivitesi karşılaştırılması

	N	Ortanca Değer	(%25-%75)	p
Hasta	103	0.39	(0.32-0.65)	p=0.932
Kontrol	102	0.43	(0.32-0.59)	

Mann-Whitney U Test

GG genotipine sahip çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki 86 (%41.95) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi 0.57 U/L(\pm 0.45) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan 119 (%58.05) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi ise 0.49 (\pm 0.26) olarak hesaplandı. İki grup karşılaştırıldığında, GG genotipine sahip olanlar ve olmayanlarda β glukrodinaz aktivite düzeyi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (P=0.279). GG genotipine sahip kişiler ve GG genotipine sahip olmayan kişiler arasındaki β glukrodinaz aktivite düzeyi arasındaki ilişki tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. GG genotipine sahip kişiler ve GG genotipine sahip olmayan kişiler arasındaki β glukrodinaz aktivite düzeyi arasındaki ilişki

	GG Genotipi	N (%)	Ortalama	Standart Sapma	P
B Glukrodinaz Aktivite düzeyi	Var	86 (41.95)	0.57	0.45	p=0.279
	Yok	119 (58.05)	0.49	0.26	

Mann-Whitney U Test

GG genotipine sahip hastaların serum kalsiyum düzeyi ortancası 9.60 mg/dl (9.40-10.00) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların serum kalsiyum düzeyi ortancası 9.70 mg/dl (9.30-10.00) olarak hesaplandı. İki grup

arasında serum kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.971$).

GG genotipine sahip hastaların serum fosfor düzeyi ortancası 3.12 mg/dl (2.87-3.31) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların serum fosfor düzeyi ortancası 3.16 mg/dl (2.81-3.47) olarak hesaplandı. İki grup arasında serum fosfor düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.577$).

GG genotipine sahip hastaların 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi ortancası 172.80 mg (108.40-274.25) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi ortancası 165.00 mg (69.75-249.90) olarak hesaplandı. İki grup arasında 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.457$).

GG genotipine sahip hastaların 24 saatlik idrar fosfor düzeyi ortancası 668.78 mg (440.24-904.56) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların 24 saatlik idrar fosfor düzeyi ortancası 526.01 mg (375.21-1020.21) olarak hesaplandı. İki grup arasında 24 saatlik idrar fosfor düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.412$). GG genotipine sahip hastalar ve sahip olmayan hastaların serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor düzeyi arasındaki ilişki tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. GG genotipine sahip hastalar ve sahip olmayan hastaların serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor düzeyi arasındaki ilişki

	GG Genotipi	N (%)	Ortanca Değer	(%25-%75)	P
Serum Kalsiyum	Var	54 (52.43)	9.60	(9.40-10.00)	p=0.971
	Yok	49 (47.57)	9.70	(9.30-10.00)	
Serum Fosfor	Var	54 (52.43)	3.12	(2.87-3.31)	p=0.577
	Yok	49 (47.57)	3.16	(2.81-3.47)	
24 Saatlik İdrar Kalsiyum	Var	54 (52.43)	172.80	(108.40-274.25)	p=0.457
	Yok	49 (47.57)	165.00	(69.75-249.90)	
24 Saatlik İdrar Fosfor	Var	54 (52.43)	668.78	(440.24-904.56)	p=0.412
	Yok	49 (47.57)	526.01	(375.21-1020.21)	

Mann-Whitney U Test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, prostat patolojileri ve idrar yolu enfeksiyonlarından sonra ürolojik yakınmaların üçüncü en sık nedeni olan ÜSTH etyolojisinde rol oynayan cinsiyet, diyet, meslek, VKİ, ailede taş öyküsü gibi etmenlerin yanında, klotho gen polimorfizmi ve β glukrodinaz enzim aktivite düzeyi gibi spesifik bir genetik polimorfizm ve biyokimyasal bir enzim aktivitesinin taş hastaları ve kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

Chen ve ark'nın (66) 426 taş hastası ve 282 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada hasta grupta yaş ortalaması 47.7 (\pm 12.0), kontrol grubunda ise 48.4 (\pm 13.0) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada da hasta grupta ortanca yaş 48 (41-58), kontrol grubunda ortanca yaş 52 (46-59) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.124$).

Bu çalışmada genetik bir polimorfizm ve biyokimyasal bir enzim aktivitesi bakılacağı için çalışmada yer alacak hasta ve kontrol grubuna eşit miktarda kadın ve erkek alınmıştır. Üriner sistem taş hastalığı bulunan 103 hastanın, 52'si (%50.5) erkek, 51'i (%49.5) kadın, üriner sistem taş hastalığı bulunmayan 102 hastanın, 51'i (%50) erkek, 51'i (%50) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.945$).

ÜSTH sık tekrarlama eğilimindedir. Ferrari ve ark'nın yaptığı çalışmada bir kez böbrek taşı oluşturan bireyde tekrarlama riski 10 yılda %50, 25 yılda ise yaklaşık %90 civarında olduğu belirtilmiştir (21).

Bu çalışmada da hasta grubunda yer alan 103 hastadan 82'sinde (%79.6) daha önceden taş öyküsü mevcuttu. 33 hasta (%40.2) taş nedenli ESWL tedavisi almış, 43 hastaya (%52.4) ise taş nedenli cerrahi işlem uygulanmış olarak bulundu. Çalışmamız ÜSTH'nın sık tekrarlayan bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile öyküsünün pozitif olduğu gösterilmiştir (1,11). Bu çalışmada da hasta grubunda yer alan 43 hastanın (%41.7) ailesinde taş öyküsü olduğu, 60 hastanın ise (%58.3) ailesinde taş öyküsü olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise 7 kişinin (%6.9) ailesinde taş öyküsü olduğu belirlenirken, 95 kişinin (%93.1) ise ailesinde taş öyküsü olmadığı

belirlendi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ailesinde taş öyküsü olması açısından iki grup arasında ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

Colella ve ark.'nın yaptıkları çalışmada fiziksel aktivitenin fazla olduğu meslek gruplarında ÜSTH'nin insidansı sedanter olanlara göre daha düşük oranda bulunmuştur (53). Bununla birlikte Akıncı ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ülkemizde ofis işi yapanlarla, fiziksel aktivitesi yüksek olan işçiler arasında taş hastalığı açısından belirgin fark saptanmamıştır (3).

Bu çalışmada hasta grubunda meslek dağılımına bakıldığında 38 hasta (%36.9) fiziksel aktif grupta yer alırken, 65 hasta (%63.1) sedanter grupta yer almıştır. Kontrol grubunda ise 63 kişi (%61.8) fiziksel aktif grupta yer alırken, 39 kişi (%38.2) sedanter grupta yer almıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre hasta grupta sedanter meslek oranı ileri düzeyde fazla saptandı ($p<0.001$).

ÜSTH oluşumundaki etiyolojik faktörlerin önemli bir kısmı diyet yoluyla değiştirilebilir. Çünkü idrar bileşimi doğrudan diyetle ilişkilidir (22). Diyetteki hayvansal protein miktarındaki artışın ÜSTH riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (23-26). Bu çalışmada hasta grubunda 3 hasta (%2.9) beslenme şeklinin bitkisel gıda ağırlıklı olduğunu, 44 hasta (%42.7) bitkisel ve hayvansal gıda ile beslendiğini, 56 hasta (%54.4) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Kontrol grubunda ise 24 (%23.5) kişi bitkisel gıda ağırlıklı, 70 kişi (%68.6) bitkisel ve hayvansal gıda, 8 kişi (%7.8) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grupta hayvansal gıda ağırlıklı beslenmenin ileri derecede fazla olduğu sonucuna varıldı ($p<0.001$).

Taylor ve ark. ve Siener ve ark. yaptıkları çalışmalarda artan vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezitenin her iki cinste taş oluşum riskini yükselttiği sonucuna varmışlardır (22,32).

Bu çalışmada hasta grubun VKİ'si ortanca değeri 28.40 (25.25-31.19) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise VKİ'si ortanca değeri 25.47 (24.16-27.68) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede farklılık saptandı ($p<0.001$).

Telci ark.'nın 108 taş hastası ve 51 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grupta serum kalsiyum değeri 9.5 (± 0.5) mg/dl olarak, kontrol

grubunda ise 9.1 (± 0.5) mg/dl olarak bulunmuş ve serum kalsiyum düzeyi açısından iki grup arasında ileri düzeyde farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$) (15). Chen ve ark.'nın 426 taş hastası ve 282 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada hasta grupta serum kalsiyum değerini 9.3 (± 0.6) mg/dl, kontrol grubunda ise 9.2 (± 0.5) mg/dl olarak belirtmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptamışlardır ($p = 0.039$) (66).

Bu çalışmada hasta grubunda kan kalsiyum ortanca değeri 9.70 mg/dl (9.40-10.00) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 9.60 mg/dl (9.30-9.80) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu kan kalsiyum düzeyi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.109$). Çalışmamızda hasta grubunda ortanca kalsiyum değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ancak çalışmaya alınan hasta sayısı artırılması şartıyla istatistiksel farklılık olabileceği istatistiksel olarak öngörüldü.

Telci ark.'nın yaptıkları çalışmada hasta grupta serum fosfor değeri 3.2 (± 0.5) mg/dl, kontrol grubunda ise 3.2 (± 0.6) mg/dl olarak belirtmişler ve iki grup arasında serum fosfor düzeyi açısından fark saptamamışlardır ($p = 0.4192$) (15). Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise hasta grupta serum fosfor değerini 3.4 (± 0.6) mg/dl, kontrol grubunda ise 3.7 (± 0.6) mg/dl olarak hesaplamışlar ve serum fosfor düzeyi açısından iki grubu karşılaştırdıklarında kontrol grubunda serum fosfor düzeyinin ileri düzeyde yüksek olduğu sonucuna varmışlardır ($p < 0.0001$) (66).

Bu çalışmada da serum fosfor düzeyi hasta grubunda 3.14 (± 0.5) mg/dl olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 3.12 (± 0.55) mg/dl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında serum fosfor seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.843$).

Telci ark.'nın yaptıkları çalışmada hasta grupta 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyini 240.5 mg (± 107.4), kontrol grubunda ise 180.2 mg (± 106.9) olarak hesaplamışlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklılık saptamışlardır ($p = 0.0004$) (15). Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise hasta grupta 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyini 241.8 mg (± 145.3), kontrol grubunda ise 108.5 mg (± 87.0) olarak hesaplamışlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptamışlardır ($p < 0.0001$) (66).

Bu çalışmada da hasta grupta 24 saatlik idrar kalsiyum ortanca değeri 171.38 mg (99.23-262.10) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 102.00 mg (36.40-181.50) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grup 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grupta 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde fazla olduğu görüldü ($p<0.001$).

Telci ark.'nın yaptıkları çalışmada hasta grupta 24 saatlik idrar fosfor düzeyini 310.2 mg (± 350.4), kontrol grubunda ise 140.5 mg (± 181.4) olarak hesaplamışlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır ($p=0.0822$) (15). Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise hasta grupta 24 saatlik idrar fosfor düzeyini düzeyini 356.0 mg (± 239.8), kontrol grubunda ise 290.6 (± 132.5) mg/dl olarak hesaplamışlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır ($p=0.055$) (66).

Bu çalışmada da hasta grupta 24 saatlik fosfor ortanca değeri 589.52 mg (405.64-930.19) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 491.04 mg (272.16-867.90) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grup 24 saatlik idrar fosfor atılımı karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.074$).

Chen ve ark. yaptıkları çalışmada hasta grupta idrar pH değerlerini 6.1 (± 0.6) olarak, kontrol grubunda ise 6.0 (± 0.6) olarak belirtmişler ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptamamışlardır (66).

Bu çalışmada hasta grupta idrar pH ortanca değeri 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise ortanca değer 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında idrar pH'sı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.591$)

Taş hastalığı multifaktöryel doğası nedeniyle burada genetiğin katkısını tespit etmek zorluk arz eder (11). Son yıllarda taş hastalığının genetik özelliğinin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Genetik bozukluklar üriner sistem taş hastalığının hemen her evresinde etkili olabilmekte ve her tip taş oluşumuna neden olabilmektedir (43-46).

İnsan genomunda pek çok genin polimorfik olduğu bilinmektedir. Bir genin kodlanan veya kodlanmayan kısımlarında tek baz çiftini kapsayan değişimler (SNP 'single nucleotide polymorphism'), ya da tekrar eden baz çiftini kapsayan

değişimler söz konusu olabilir. Bu genetik değişimler gen transkripsiyonu, mRNA'nın kararlılığını, oluşan proteinin kalitesini ve işlevini değiştirebilir. Dolayısıyla genlerdeki polimorfizmler pek çok hastalığa yatkınlığı veya hastalığın ciddiyetini belirleyebilir. Son yıllarda çok sayıda gen polimorfizmi ile taş hastalığı, özellikle idiyopatik KO taş hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmış, ancak bu araştırmalar çelişkili bulgularla sonuçlanmıştır (43).

Renal kalsiyum ve fosfat homeostasisinden glukrodinaz aktivitesi de olan bir tip1 transmembran proteini sorumludur (14,15). Klotho β -glukrodinaz aktivitesi ile plazma membranlarındaki kalsiyum kanal reseptörlerini artırır ve bu sayede böbreklerden kalsiyum emilimi artırılır (61). Klotho, böbrekte FGF23 aktivitesini belirgin şekilde arttırarak fosfat homeostasisinde önemli bir rol oynar (62,63). Farelerde klotho eksikliğinde erken yaşlanma, kemik kaybı ve anormal kalsiyum metabolizması görülmüştür (64).

Yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve sonucunda oluşan serbest oksijen radikallerinin hücre ölümüne neden olduğu ve ölü hücrelerin renal tübüllerde kristal depozitlere neden olduğunu ve böylece oksidatif stresin kalsiyum oksalat taş oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir (98-100). Bu çalışmalardan yola çıkarak Razzaque ve ark ve Kuro-o ve ark. yaptıkları çalışmalarda klotho geninin, kalsiyum ve fosfor homeostasisinde, insulin/IGF-1 sinyalinin ve oksidatif stresi baskılayarak etkili olduğunu göstermişlerdir (14,65).

Popülasyon tabanlı çalışmalar da insan klotho geninde 10'dan fazla mutasyon ya da tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) bildirilmiştir (65). Yakın zamanda yapılan iki çalışmada klotho gen polimorfizmi ile ÜSTH arasındaki ilişki araştırılmıştır (15,66).

Chen Xu ve ark. 426 taş hastası ve 282 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada üriner sistem taş hastalığı ve klotho genindeki Rs3752472, Rs650439, Rs577912 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Rs 3752472 polimorfizmini üriner sistem taş hastalığı ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir ($p=0.043$) (66).

Telci ve ark. 108 taş hastası ve 51 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada üriner sistem taş hastalığı ve klotho genindeki G395A, F352V ve C1818T polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hasta grupta yer alan 108 kişinin (%100) 63'ünün (%58.33) GG genotipine sahip olduğu, kontrol grubunda yer alan 51

(%100) kişinin 19'unun (%37.26) GG genotipine sahip olduğu belirtilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında GG genotipi açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmıştır ($p=0.044$). F352V ve C1818T polimorfizmleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (15).

Bu çalışmada üriner sistem taş hastalığı bulunan 103 hasta ve taş öyküsü bulunmayan 102 hasta klotho genindeki G395A, F 352V ve C1818T polimorfizmleri açısından değerlendirilmeye alındı. G395A polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 86 kişide (%42.00) GG genotipi saptandı. GG genotipi saptanan kişilerin 54'ü (%62.80) hasta grubunda yer alırken, 32'si (%37,20) kontrol grubunda yer aldı. GA genotipi ise toplam 113 kişide (%55.10) saptandı ve bu kişilerin 45'i (%39.80) hasta grubunda yer alırken, 68'i ise (%60.20) kontrol grubunda yer aldı. AA genotipi ise toplam 6 kişide (%2.90) saptandı ve bu kişilerin 4'ü (%66.70) hasta grubunda yer alırken, 2'si (%33.30) kontrol grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında GG genotipinin hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.02$). GA genotipinin ise kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.001$). AA genotipinin ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.683$).

F352V ve C1818T polimorfizimlerindeki genotip dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Telci ve ark. çalışmalarında GG genotipine sahip 63 (%58.33) hastanın, serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor değerlerini, GG genotipine sahip olmayan 45(%41.67) hastanın değerleri ile karşılaştırmışlar, sonuç olarak sadece 24 saatlik idrar fosfor düzeyi açısından GG genotipine sahip hastalarda istatistiksel olarak çok ileri düzeyde yükseklik saptamışlardır ($p=0.01$) (15).

Bu çalışmada da GG genotipine sahip 54 (%52.43) hastanın serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor değerlerini, GG genotipine sahip olmayan 49 (%47.57) hastanın değerleri ile karşılaştırdık. Sonuç olarak GG genotipine sahip hastalar ve GG genotipine sahip olmayan hastalar

arasında serum kalsiyum, serum fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyum ve 24 saatlik idrar fosfor düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Klotho genine ait mutasyonların üriner sistem taş hastalığı ile ilişkisi Telci ve ark.'nın ve Chen Xu ve ark.'nın yapmış olduğu iki çalışmada gösterilmiştir. Chen Xu ve ark. klotho geninin, kalsiyum ve fosfor homeostazisinde insulin/IGF-1 sinyalini ve oksidatif stresi baskılayarak taş oluşumunu engellediğini ve gende oluşan polimorfizmlerin bu mekanizmaları etkileyerek taş oluşumuna neden olduğunu belirtmişlerdir (66). Telci ve ark. ise klotho geninin kalsiyum ve fosfor homeostazisinde, tip 1 transmembran proteini olan β glukrodinaz aktivitesi göstererek etki ettiğini belirtmişlerdir (15). Razzaque ve ark. ve Chang ve ark. yaptıkları çalışmalarda klothonun kalsiyum ve fosfor homeostazisinde tip 1 transmembran protein olan β glukrodinaz aktivitesi göstererek etki ettiğini belirtmişlerdir (14,61).

Bu çalışmada klotho geninde meydana gelen polimorfizmlerin β glukrodinaz aktivitesi üzerinde etkisinin olup olmadığını ve taş hastaları ve kontrol grubu arasında β glukrodinaz aktivitesi açısından farklılık olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık. Literatür gözden geçirildiğinde taş hastalığı ve β glukrodinaz aktivitesi üzerine daha önceden yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri 0.39 U/L (0.32-0.65) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise ortanca değer 0.43 U/L (0.32-0.59) olarak hesaplandı. Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, iki grup arasında β glukrodinaz aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.932$).

GG genotipine sahip çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki 86 (%41.95) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi 0.57 U/L(± 0.45) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan 119 (%58.05) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi ise 0.49 (± 0.26) olarak hesaplandı. İki grup karşılaştırıldığında, GG genotipine sahip olanlar ve olmayanlarda β glukrodinaz aktivite düzeyi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.279$).

Bu çalışmada GG genotipine sahip hasta ve kontrol grubunda yer alan kişilerin β glukrodinaz aktivite düzeyi, GG genotipine sahip olmayanlara göre yüksek saptanırken, çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta

grupta kontrol grubuna göre β glukrodinaz aktivite düzeyi düşük saptanmıştır ancak istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Klotho geninde meydana gelen polimorfizmler ile üriner sistem taş hastalığı arasındaki ilişki yakın dönemde yapılan iki çalışma ile gösterilmiştir (15,66). Bu çalışmada da Telci ve ark.'nın yaptığı çalışmada bulunduğu gibi G395A polimorfizmi ile üriner sistem taş hastalığı arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı. Literatür incelendiğinde klotho geninde meydana gelen bu polimorfizmin nasıl bir etki mekanizması ile taş oluşumuna zemin hazırladığı üzerine daha önceden yapılmış çalışma olmaması nedeni çalışmamızın bir ilk olarak daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Bu çalışmada β glukrodinaz aktivite düzeyi ile taş hastalığı ve G395A polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamakla birlikte, daha fazla hasta sayısı olan ve daha fazla polimorfizm incelenerek yapılacak çalışmalarla klotho genindeki polimorfizmlerin etki mekanizmalarının irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ÜSTH etyolojisinde rol oynayan cinsiyet, diyet, meslek, VKİ, ailede taş öyküsü gibi etmenlerin yanında, klotho gen polimorfizmi ve β glukrodinaz enzim aktivite düzeyi gibi spesifik bir genetik polimorfizm ve biyokimyasal bir enzim aktivitesinin taş hastaları ve kontrol grubuyla karşılaştırılması ve elde edilen sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması ve sonuç olarak ÜSTH etyolojisinde rol oynayan etmenlerin belirlenmesi amaçlanan bu çalışmada şu sonuçları elde ettik:

1. Çalışmaya 18 ila 83 yaşları arasında 103'ü (%50.2) erkek ve 102'si (%49.8) kadın toplam 205 kişi alındı.
2. Üriner sistem taş hastalığı bulunan 103 kişinin, 52'si (%50.5) erkek, 51'i (%49.5) kadın, üriner sistem taş hastalığı bulunmayan 102 kişinin, 51'i (%50) erkek, 51'i (%50) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.945$).
3. Hasta grupta ortalama yaş 48 (41-58), kontrol grubunda ortalama yaş 52 (46-59) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.124$).
4. Hasta grubunda meslek dağılımına bakıldığında 38 kişi (%36.9) fiziksel aktif grupta yer alırken, 65 kişi (%63.1) sedanter grupta yer almıştır. Kontrol grubunda ise 63 kişi (%61.8) fiziksel aktif grupta yer alırken, 39 kişi (%38.2) sedanter grupta yer almıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında meslek dağılımı açısından ileri düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Üriner sistem taş hastalığının sedanter mesleklerde çalışanlarda daha fazla görüldüğü sonucuna varılmıştır.
5. Hasta grubunda yer alan 82 kişide (%79.6) daha önceden taş öyküsü mevcuttu. 33 kişi (%40.2) taş nedeni ESWL tedavisi almış, 43 kişiye (%52.4) ise taş nedeni cerrahi işlem uygulanmıştı. Hasta grubunda yer alan 21 kişi (%20.4) ise yeni tanı almış hastalar olarak belirlendi. Üriner sistem taş hastalığının sık tekrarlayan bir hastalık olduğu gösterilmiştir.
6. Hasta grubunda 43 kişinin (%41.7) ailesinde taş öyküsü olduğu, 60 kişinin ise (%58.3) ailesinde taş öyküsü olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise 7 kişinin (%6.9) ailesinde taş öyküsü olduğu belirlenirken, 95 kişinin (%93.1)

ise ailesinde taş öyküsü olmadığı belirlendi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ailesinde taş öyküsü olması açısından iki grup arasında ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$). Üriner sistem taş hastalığının, ailesinde taş hastalığı bulunan kişilerde daha fazla görüldüğü sonucuna varıldı.

7. Hasta grubunda 3 kişi (%2.9) beslenme şeklinin bitkisel gıda ağırlıklı olduğunu, 44 kişi (%42.7) bitkisel ve hayvansal gıda ile beslendiğini, 56 kişi (%54.4) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Kontrol grubunda ise 24 kişi (%23.5) bitkisel gıda ağırlıklı, 70 kişi (%68.6) bitkisel ve hayvansal gıda, 8 kişi (%7.8) ise hayvansal gıda ağırlıklı beslendiğini belirtti. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında beslenme şekli açısından ileri derecede farklılık saptandı. ($p<0.001$). Hayvansal gıda ağırlıklı beslenmenin üriner sistem taş hastalığına yatkınlığı artırdığı görüldü.
8. Hasta grubun VKİ'sinin ortanca değeri 28.40 (25.25-31.19) olarak hesaplanırken, kontrol grubunun ise VKİ'sinin ortanca değeri 25.47 (24.16-27.68) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede farklılık saptandı ($p<0.001$).
9. Hasta grubunda serum kalsiyum ortanca değeri 9.70 mg/dl (9.40-10.00) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 9.60 mg/dl (9.30-9.80) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında serum kalsiyum seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.109$).
10. Hasta grubunda serum fosfor düzeyi ortalaması 3.14 mg/dl (± 0.5) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise 3.12 mg/dl (± 0.55) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında serum fosfor seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.843$).
11. 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi, hasta grupta ortanca değer 171.38 mg (99.23-262.10) hesaplanırken, kontrol grubunda ise 102.00 mg (36.40-181.50) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi açısından ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

12. 24 saatlik idrar fosfor düzeyi, hasta grupta ortanca değer 589.52 mg (405.64-930.20) hesaplanırken, kontrol grubunda ise 491.04 mg (272.16-867.90) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, 24 saatlik idrar fosfor düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.074$).
13. İdrar pH'sı hasta grupta ortanca değer 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplanırken, kontrol grupta ise ortanca değer 5.5 (5.0-6.0) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında idrar pH'sı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.591$).
14. G395A polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 86 kişide (%42.00) GG genotipi saptandı. GG genotipi saptanan kişilerin 54'ü (%62.80) hasta grubunda yer alırken, 32'si (%37,20) kontrol grubunda yer aldı. GA genotipi ise toplam 113 kişide (%55.10) saptandı ve bu kişilerin 45'i (%39.80) hasta grubunda yer alırken, 68'i ise (%60.20) kontrol grubunda yer aldı. AA genotipi ise toplam 6 kişide (%2.90) saptandı ve bu kişilerin 4'ü (%66.70) hasta grubunda yer alırken, 2'si (%33.30) kontrol grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında GG genotipinin hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.02$). GA genotipinin ise kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fazla görüldüğü saptandı ($p=0.001$). AA genotipinin ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.683$).
15. F352V polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 120 kişide (%58.50) FF genotipi saptandı. FF genotipi saptanan kişilerin 60'ı (%50) hasta grubunda yer alırken, 60'ı (%50) kontrol grubunda yer aldı. FV genotipi ise toplam 82 kişide (%40) saptandı ve bu kişilerin 40'i (%48.80) hasta grubunda yer alırken, 42'si ise (%51.20) kontrol grubunda yer aldı. VV genotipi ise toplam 3 kişide (%1.50) saptandı ve bu kişilerin tamamı hasta grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında F352V polimorfizmi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

16. C1818T polimorfizmindeki genotip dağılımına bakıldığında toplam 78 kişide (%38) CC genotipi saptandı. CC genotipi saptanan kişilerin 45'i (%57.7) hasta grubunda yer alırken, 33'ü (%42,30) kontrol grubunda yer aldı. CT genotipi ise toplam 93 kişide (%45.4) saptandı ve bu kişilerin 41'i (%44.1) hasta grubunda yer alırken, 52'si ise (%55,9) kontrol grubunda yer aldı. TT genotipi ise toplam 34 kişide (%16.6) saptandı ve bu kişilerin 17'si (%50) hasta grubunda yer alırken, 17'si (%50) kontrol grubunda yer aldı. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında C1818T polimorfizmi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).
17. Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri 0.39 U/L (0.32-0.65) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ise ortanca değer 0.43 U/L (0.32-0.59) olarak hesaplandı. Hasta grupta β glukrodinaz aktivitesi ortanca değeri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, iki grup arasında β glukrodinaz aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.932$). Çalışmamızın üriner sistem taş hastalığı ve β glukrodinaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.
18. GG genotipine sahip çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki 86 (%41.95) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi 0.57 U/L(± 0.45) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan 119 (%58.05) kişinin ortalama β glukrodinaz aktivite düzeyi ise 0.49 (± 0.26) olarak hesaplandı. İki grup karşılaştırıldığında, GG genotipine sahip olanlar ve olmayanlarda β glukrodinaz aktivite düzeyi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.279$).
19. GG genotipine sahip hastaların serum kalsiyum düzeyi ortancası 9.60 mg/dl (9.40-10.00) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların serum kalsiyum düzeyi ortancası 9.70 mg/dl (9.30-10.00) olarak hesaplandı. İki grup arasında serum kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.971$).
20. GG genotipine sahip hastaların serum fosfor düzeyi ortancası 3.12 mg/dl (2.87-3.31) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların serum fosfor düzeyi ortancası 3.16 mg/dl (2.81-3.47) olarak hesaplandı. İki

grup arasında serum fosfor düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.577$).

21. GG genotipine sahip hastaların 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi ortancası 172.80 mg (108.40-274.25) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi ortancası 165.00 mg (69.75-249.90) olarak hesaplandı. İki grup arasında 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.457$).
22. GG genotipine sahip hastaların 24 saatlik idrar fosfor düzeyi ortancası 668.78 mg(440.24-904.56) olarak hesaplanırken, GG genotipine sahip olmayan hastaların 24 saatlik idrar fosfor düzeyi ortancası 526.01 mg(375.21-1020.21) olarak hesaplandı. İki grup arasında 24 saatlik idrar fosfor düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.412$).

KAYNAKLAR

1. Menom M, Parulkar BG, Drach GW. Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management Campbell's Urology. (eds) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ. Eighth edition. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company 2005;3229-3289
2. Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. Urol Int 1990;41:104-111.
3. Akinci M, Esen T, Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiologic study. Eur Urol 1991;20:200-203.
4. Curhan GY, Rimm EB, Willet WC, et al. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United states males. J Urol 1994;151:838-841
5. Borghi L, Ferretti PP, Elia GF, et al. Epidemiological study of urinary tract Stones in aNorthern Italian City. Br J Urol 1990;65:231-235.
6. Thun MJ, Schober S. Urolithiasis in Tennessee: an occupational Window into a regional problem. Am J Public Health 1991;181:1587-1591.
7. Stamatelou KK, Francis ME; Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney Stones in the united states:1976-1994. Kidney Int 2003;63:1817-1823.
8. Sarıca K. Üriner sistem taş hastalığında epidemiyoloji. Ed: Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A. Üriner Sistem Taş Hastalığı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul:2007;9-18
9. Esen T, Tefekli A. Üriner sistem taş hastalarında metabolik değerlendirme: Ne zaman nasıl?. Ed: Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A. Üriner Sistem Taş Hastalığı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul:2007;411-415.
10. Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, et al. Lithogenic risk factors in normal black volunteers. Black and white recurrent Stone formers. BJU Int. 1999;84:243-248.

11. Danpure CJ. Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000;27(2):287-299.
12. Nobeshimo Y. Discovery of alpha-klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Clin. Calcium*.2008;18(7):923-934.
13. Civitelli R, Zambanas K. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *J. Endocrinol Invest*. 2011;34(7):3-7
14. Razzaque MS, Lanske B: The emerging role of fibroblast growth factor-23-Klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 2007;194:1-10.
15. Telci D, Dogan AU, Ozbek E, et al. Klotho gene polymorphism of G395A is associated with kidney Stones. *Am J Nephrol*. 2011;33:337-343.
16. Groct T, Bindels RJ, Hoenderop JG. TRPV5: an ingeniously controlled calcium channel. *Kidney Int*. 2008;74(10):1241-1246.
17. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, et al. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Am Med*. 2008;40(2):82-91.
18. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003;44:709-713.
19. Bozkırlı İ, Üre İ. Taş hastalıkları hasta bilgilendirme formu. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. Ankara. 2006.
20. Hess B. Nutritional aspects of Stone disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002;31:1017-1030.
21. Ferrari P, Piozza R, Ginidini N, et al. Lithiasis and risk factors. *Urol Int*. 2007;79:8-15.
22. Taylor EN, Stamfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight gain, and risk of kidney Stones. *JAMA* 2005;293(4):455-462.

23. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, et al. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium Stone formation in the urinary tract. *Clin Sci* 1979;57:285-288.
24. Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, et al. Dietary intake and habits of Japanese renal Stone patients. *J Urol* 1990;143:1903-1905.
25. Namura K, Ito H, Masai M, et al. Reduction of urinary stone recurrence by dietary counseling after SWL. *J Endourol* 1995;9:305-312.
26. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and symptomatic kidney stones. *N Engl Med.* 1993;328:833-838.
27. Breslau NA, Brinkley L, Hill Kd, et al. Relationship of animal protein-rich diet to kidney Stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(1):140-146.
28. Nguyen QV, Kalin A, Drouve U, et al. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int* 2001;59(6):2273-2281.
29. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stone in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225-3232.
30. Leman J Jr, Pleuss JA, Gray RW, et al. Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int.* 1991;39:973-983.
31. Traxer O, Huet B, Poindexter J, et al. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003;170:397-401.
32. Siener R, Glatz S, Nicolay C, et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate Stone formation. *Obesity Resorh.* 2004;12:106-113.
33. Hesse A, Tiselius HG, Jahn A. Urinary stones: diagnosis, treatment and prevention of recurrence. 2002; Second ed. Karger: Basel, Switzerland.

34. Barghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water intake and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996;155:839-843.
35. Selter MA, Low RK, McDonald M, et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996;156(3):907-909.
36. Wabner CL, Pak CYC. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 1993;149(6):1405-1408.
37. Doğan HS, Şahin A. Taş hastalığı ve diyet. *T Klin Üroloji*. 2004;1:92-95.
38. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutritiand Journal*. 2006;5:1-7.
39. Menom M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis. Etiology, Diagnosis and Medical Menagment. *Campbell's Urology*,(eds) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ. Seventh Edition. Philadelphia, Pennyslvania, WB Saunders Company 1998;2661-2733.
40. Tefekli A Tok A, Altunrende F, et al. Üriner sistem taş hastalarında yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Üroloji Dergisi*. 2005;31(1):113-118.
41. Soucle M, Coates R, McClellan W, et al. Relation between geographic variability in kidney Stones prevalence and risk factors for stones. *Am J ep*: 2008;143:5
42. Parry ES, Lister IS. Sunlight and Hypercalcuria. *Lancet*. 1975;1:1063-1065.
43. Mittal RD, Bid HK, Manchanda PK, et al. Predisposition of genetic polymorphism with the risk of urolithiasis. *Indian J Clin Biochem*. 2008;2:106-116.
44. Coe FL, Evan A, Worchester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115(10):2598-2608.
45. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalcuria. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:729-745.

46. Sayer JA. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol.* 2008;110:37-43.
47. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor Polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143-156.
48. Thorleifson G, Halm M, Edvardson V, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney Stones and bone mineral density. *Nat. Genet.* 2009;41(8):926-930.
49. Renkema KY, Lee K, Topala CN, et al. TRPV5 gene polymorphism in renal hypercalcuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1919-1924.
50. Suzuki Y, Pasch A, Bonny O, et al. Gain-of-function haplotype in the epithelial calcium channel TRPV6 is a risk factor for renal calcium Stone formation. *Hum Mol Genet.* 2008;17(11):1613-1618.
51. Ozturk M, Kordan Y, Cangul H, et al. Association of urokinase gene 3'-UTR T/C polymorphism with calcium oxalate urolithiasis in children. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):563-568.
52. Bid HK, Chaudhary H, Mittal RD, et al. Association of vitamin-D and calcitonin receptor gene polymorphism in pediatric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(6):773-776.
53. Colella C, Kochis E, Gali B, et al. Urolithiasis/Nephrolithiasis: What's it all about? *Urol Nurs.* 2005;25(6):427-475.
54. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease. *Smith's General Urology*, (eds). Tanagho EA, Mc Aninch, J.W., Fifteenth Edition, mc Graw-Hill Company 2000:291-320.
55. Fleet JC, Eksir F, Hance KW, et al. Vitamin D-inducible calcium transport and gene expression in three Caco-2 cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:618-625.
56. Song Y, Peng X, Porta A, et al. Calcium transporter-1 and epithelial calcium channel Messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25-

- dihydroxyvitamin D₃ in the intestine and kidney of mice. *Endocrinology* 2003;144:3885-3894.
57. Taylor JG, Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis. *Blood Purif.* 2009;27:387-394.
58. Katai K, Miyamoto K, Kishida S, et al. Regulation of intestinal Na⁺-dependent phosphate cotransporters by a low-phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem J.* 1999;343:705-712.
59. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-lida T, et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242:626-630.
60. Chen CD, Podvin S, Gillespie E, et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19796-19801.
61. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The β-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science.* 2005;310:490-493.
62. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006;281:6120-6123.
63. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J.* 2010;24:3438-3450.
64. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the Mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390:45-51.
65. Kuro-o M. Klotho and ageing. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1049-1058.
66. Chen XU, Ri-jin S, Jie Y, et al. Klotho gene polymorphism of rs 3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene.* 2013;526:494-497.
67. Yayıncıoğlu O, Özkardeş H. Kalsiyum oksalat taş hastalığı ve metabolik risk faktörleri. Üriner sistem taş hastalığı. Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A (eds). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2007:137-150.

68. Tefekli A, Esen T. Kalsiyum oksalat taş hastalığı. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Sayısı. 2004;1:16-24.
69. Randall A. The origin and growth of renal calculi. Ann Surg. 1937;105(6):1009-1027.
70. Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary Stone disease. Invest Urol. 1978;15:442-448.
71. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest 2003;11:607-616.
72. Sarica K, Yagci F, Bakir K, et al. Renal tubular injury induced by hyperoxaluria: evaluation of apoptotic changes. Urol Res. 2001;29:34-37.
73. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate Stones. Nephron Exp Nephrol. 2004;98:55-60.
74. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract Stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol 1989;142:1516-1521.
75. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium Stones. Urol Clin North Am. 2007;34:323-334.
76. Pak CY, Britton F, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. Am J Med. 1980;69:19-30.
77. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:359-372.
78. Pak CY, Holt K, Zerwekh JE. Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. Invest Urol. 1979;17:138-140.
79. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment and outcome of primary hyperoxaluria. Pediatr Nephrol 2003;18:986-991.

80. Dobbins JW, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acid on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology*. 1976;70:1096-1100.
81. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 1993;149:412-416
82. Resnick MI. Evolution and management of infection stones. *Urol Clin North Am*. 1981;8:265-276.
83. Pearle MS, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology and Pathogenesis *Campbell-Walsh Urology*. Vein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (eds). Ninth Edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 2007;1363-1392.
84. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2007;34(3):335-346.
85. Emeil A, Tanagho Jak W, Mc Aninch. Urinary stone disease. *Smith's General Urology*, Seventeenth Edition. 2009;246-277.
86. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. Üçüncü Baskı, Güneş Kitabevi, 2007;1040-1046.
87. Tekgul S, Riedmiller H, Beurton D, et al. EAU Guidelines on Pediatric Urology. 2008;52-56.
88. Arısan S, Ergenekon E. Üriner sistem taş hastalığında klinik belirtiler ve tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Taş Özel Sayısı*. 2009;2(3):9-15.
89. Sarıca K, Koyuncu H. Üriner sistem taş hastalığında medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri Taş Özel Sayısı*. 2009;2(3):54-59.
90. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, et al. Current indications for open Stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol*. 1998;159(2):374-378.
91. Assimos DG, Wrenn JJ, Harrison LH, et al. A comparison of anotrophic nephrolithotomy with and without extracorporeal shock wave lithotripsy for management of patients with staghorn calculi. *J Urol* 1991;145(4)710-714.

92. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indication of open Stone surgery. *Urology* 2002;59:490-494.
93. Binbay M, Müslümanoğlu AY. Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde laparoskopik cerrahi. *Türkiye Klinikleri Taş Özel Sayısı*. 2009;2(3):77-83.
94. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, et al. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol*. 1994;151:663-667.
95. Delakas D, Karyotis I, Daskapoulos G, et al. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral Stones employing a second generation lithotripter. *J Endourol*. 2003;17:201-205.
96. Cobben NA, Drent M, De Vries J, et al. Serum beta-glucuronidase activity in a population of ex-coalminers. *Clin Biochem*. 1999;32(8):659-664.
97. Fischman WH. Methods of enzymatic analysis. In: Han Ulrich Bergmeyer (eds). Academic Press, New York. 1965;930-933.
98. Davolas M, Kanno S, Eshghi M, et al. Oxidative renal cell injury induced by calcium oxalate crystal and renoprotection with antioxidants: a possible role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J Endourol*. 2010;24(3):339-345.
99. Tungsanga K, Sribounlue P, Futrakul P, et al. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal Stone patients and the effect of potassium citrate treatment. *Urol Res*. 2005;33(1):65-69.
100. Huang Hs, Ma MC, Chen CF, et al. Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid and osteopontin in patients with renal calcium oxalate Stones. *Urology*. 2003;62(6):1123-1128.

