

TAŞ HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Kemal SARICA*

I. GENEL RİSK FAKTÖRLERİ

Üriner sistem taş hastalığının tedavisini doğru yönlendirebilmenin temelini her hastayı üriner risk faktörleri açısından detaylı olarak değerlendirmekten geçmektedir. Risk faktörleri açısından da günümüze kadar bir çok faktör detaylı olarak araştırılmıştır. Risk faktörlerinin araştırılmasında da bir takım zorluklar mevcut olup, bu manada risk faktörlerinin büyük bölümü anlamlı oranda değişkenlik gösterebilmektedir.

Genel olarak göz önüne alınması gereken önemli bir risk faktörü toplumların farklı kesimlerinde giderek değişen ve bu yolla da taş hastaları dahil olmak üzere bir çok hastalığın oluşumunu ve seyrini de etkileyen modern anlamdaki yaşam tarzının getirdikleridir. Bu tarz yaşamın kaçınılmaz sonucu olarak günlük hayatta günlük alınan sıvı miktarı anlamlı ölçüde azaldığı gibi, tüketilen diyetin içeriğinde kalori ve tuz tüketimi artmış, posalı, alkali içeriği düşük yemekler ağırlık kazanmıştır. Yine söz konusu yaşam şekli sedanter bir hayat tarzını etkin kılarak, fiziksel egzersizleri belirgin olarak azaltmıştır. Sonuç olarak, bu şekildeki yaşam; idrar yoğunluğunu normalin üzerine çıkarmakta bu sayede taş oluşumunu engelleyen maddelerin yoğunluğunu azaltmakta ve aşırı kilo ve obesiteye doğru bir eğilimi ortaya çıkarmaktadır.

Taş hastalığının oluşumunda rol oynayan ve bugüne kadar detaylı olarak tartışılmış olan klasik risk faktörlerinin yanı sıra son yıllarda üzerinde durulan bazı yeni risk faktörleri tartışılmaya başlanmıştır. Bu faktörler arasında, obesite ile artmış taş oluşum riski arasındaki ilişki değişik çalışmalara konu olmakta ve bu çalışmalarda vücut kitle indeksi ile idrar ile atılan risk faktörleri arasında pozitif bir ilişkiye işaret etmektedir (1). Söz konusu olguların risk faktörü taramalarında idrarda asidik pH 'ya sık olarak rastlanılmakta olup, bu açıdan hastalara yapılacak ilk tavsiye yaşam şeklini yeniden düzenleme yoluyla vücut kitle indeksini normal değerlerine çekmek olacaktır. Bu sayede idrar ile atılan ve bu olgularda düzeyleri yüksek olan bazı risk faktörlerinin de normal düzeylere çekilmesi mümkün olacaktır (2-5).

Bu konu ile ilgili olarak üzerinde çalışılan yeni bir diğer ko-

nu ise kardiyovasküler risk faktörleri ile taş oluşumu arasındaki ilişkidir(6). Yapılan bir çalışmada taş hastalığından muzdarip olgularda kardiyovasküler risk faktörlerinin yoğunluğu detaylı olarak araştırılmış ve

Olguların önemli bir bölümünde obesite (% 89), hiperkolesterolemi (% 43.5), hipertansiyon (% 31.5), yetersiz fiziksel aktivite (% 14) ve diabetes mellitus (% 3.5) eşlik eden patolojiler olarak belirlenmiştir. Bu spesifik bulgular her iki hastalıkta da rol oynayabilecek ve hastalıkların seyrini değiştirebilecek ortak risk faktörlerinin varlığına işaret etmektedir (7,8).

Bu bağlamda taş hastalarında sık gözlenen bir problem olarak hipertansiyon durumuna sıkça rastlanılmakta olup, yapılan bir çalışmada hastaların % 32.8 kadarının ilaç kullanımını gerektiren HT durumuna sahip olduğu gösterilmiştir. Taş hastalığının insidansı hipertansif olgularda normal kontrollere nazaran daha yüksek oranda saptanmıştır. Etiyopatogeneze yönelik çalışmalar ise hem hipertansiyon hem de taş hastalığına sebep olan bir kalsiyum homeostaz bozukluğunun olduğuna işaret etmektedirler (9,10). Aşırı oranda tüketilen NaCl nedeniyle bu olgularda böbreklerden kalsiyum atılımı artmakta olup, bu durumda taş hastalığına anlamlı ölçüde zemin hazırlayabilmektedir. Aşırı tuz tüketiminin neden olduğu olaylar zinciri konusunda öncelikle ekstrasellüler hacim artışı, artan kalsiyum turn-over durumu, potasyum kaybı ve hipositratüri gelişimi sorumlu tutulmaktadır (8,11). Yine, tuz kısıtlaması bazı faydalı etkiler göstermektedir ki, hatta bazen hipertansiyon ve taş hastalığını da tedavi edebilmektedir (11). Taş hastalığında hiperkolesterolemi ve dislipoproteinemi durumlarını risk faktörü olarak inceleyen çalışmalar ve veriler oldukça sınırlıdır(6). Deneysel çalışmalar bu alanda arakidonik asit ve metabolitlerinin bu konuda faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Diğer taraftan yine doymamış çok asit içeren yağların tüketimi taş hastalığında önleyici etkilerini ortaya koymuştur (13-17).

Son olarak yakın tarihlerde yapılan çalışmalar taş hastalığında rol oynayabilecek ve üzerinde çalışmaların gerektiği bir durum, metabolik sendrom durumudur. Bu sendromda DM tip II, gut, hiperlipidemi, hipertansiyon böbrek taşı olu-

* Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

şumu olarak özetlenmektedir. Bu konu kapsamında özellikle ürik asit taşlarında olmak üzere yaygın olarak gözlenebilen ve üzerinde durulması gereken önemli bir patoloji insülin direncidir. Tekrarlayan ürik asit taşı olan hastalarda insülin rezistansı durumu sağlıklı kontrollere nazaran daha sık gözlenilmiş olması da bu durumun önemine işaret etmektedir. Böbrek insülin rezistansı idrar yoluyla amonyum atılımını azaltarak, ek olarak sitrat atılımını azaltarak idrar pH'sını da azaltmaktadır (18,19).

Özetle, böbrek taşlarının oluşumunu sınırlama da temel yaklaşım idrar için tanımlanmış olan risk faktörlerinin normal düzeylere çekilmesidir.

II. SPESİFİK ÜRİNER RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde idrarla atılıp, artmış düzeyleri ile taş hastalığı oluşum riskini artıran ve genel kabul gören risk faktörleri hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürükozüri, hipositratüri olup, azalmış idrar çıkış hacmi de bu duruma sebep olabilen çok önemli bir faktördür.

Her ne kadar bu risk faktörleri genel kabul görmekte ise de, her bir faktörün hangi oranda etkili olduğunu ortaya koyacak geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara da ihtiyaç olduğu açıktır. Bu çalışmalar sonucunda risk faktörlerinin gerçek etkilerinin belirlenmesi ile, inhibitörlerin eksikliğinin bu duruma olan katısına da ışık tutabilecektir.

Her ne kadar her bir risk faktörünün yoğunluğu dünyanın değişik bölgelerinde farklılık göstermek te ise de, gelişmiş olan ülkelerde hiperkalsiüri en sık gözlenen risk faktörü olup, taş hastalarının % 40 kadarında ve genel popülasyonun % 10 kadarında rastlanmaktadır. Pakistan'da yapılan bir çalışmada bu oran sadece % 10 kadar olup, ancak genel olarak taş hastalarında kalsiyum atılımı genel popülasyon ile karşılaştırıldığı zaman daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

İdiopatik hiperkalsiüri konusuna gelince, her ne kadar etioloji konusunda uzun yıllar içerisinde çok yoğun çalışmalar yapılmış olsa da, elde edilen sonuçların klinik uygulamada kullanılabilirliği çok sınırlı kalmıştır.

Hiperokzalüri kalsiyum içerikli taşların oluşumunda çok önemli rol oynayan bir faktör olup, son yıllarda üzerinde daha çok çalışılan bir risk faktörü durumunu almıştır. Yapılan çalışmalar, idiyopatik taş hastalarında hiperokzalürinin, hiperkalsiüriye nazaran daha silik olarak ortaya çıktığını ancak en az onun kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Dietteki kalsiyum ve/veya okzalatin değiştirilmesi yoluyla idrar seviyelerinin düzenlenmesi tedavi amacıyla yaklaşımın en mantıklı yolu olarak gözükmektedir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışma idrarla atılmakta olan okzalatin önemli bir bölümünü (> % 40) dietteki okzalate olduğunu ortaya

koymuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar dietteki kalsiyumun kişisel diet ayarlamaları ile azaltılmasının taş oluşum riskini anlamlı ölçüde azalttığına işaret etmektedir. Bağırsaklarda okzalate parçalayan bakterilerin belirlenmesi ve bu bakterilerin barsak florası ile okzalate emilim düzeyi üzerine olan etkileri, bu yolla taş hastalığının tedavisinde bağırsaktan emilim düzeyini azaltmak suretiyle başarılı sonuçlar alınabileceğine işaret etmektedir. Ancak yine de bu bakterilerin yokluğunun idrar okzalate düzeylerinde anlamlı artışlara sebep olup olmayacağı ve bakteri kolonizasyonunun yeniden sağlanması ile taş hastalığının nükslerinin azaltılıp azaltılamayacağı araştırma konusudur.

Bir diğer risk faktörü olarak Hipositratüri değişik bir takım mekanizmalar aracılığı ile, kalsiyum taş hastalığı insidansını artırmaktadır. Hipositratüriye neden olan faktörler başlıca hayvansal proteinden zengin diyet, yüksek oranda sodyum alımı ve potasyum kaybıdır. Bu gibi patolojilerin yokluğunda gelişen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir şekilde tespit edilen hipositratüri durumunun ise genetik olarak geçiş gösteren bir patoloji olması söz konusudur. Potasyum sitrat gibi alkali ajanların uygulanması etkili bir tedavi seçeneği olarak gözükmekte olup, günümüzde taş nükslerinin azaltılması amacıyla başarılı olarak uygulanan ve tolere edilebilen bir ajan durumunu almıştır. Ancak yine bu ilacın kullanımı ile ilgili olarak, hangi hastalarda (hipositratürisi olan veya olmayan kalsiyum taş hastalığı) ve hangi dozda (günde tek doz veya 2-3 sefer alımı) uygulanması gerektiği konusundaki araştırmalar devam etmektedir. Çok pahalı olmayan ve optimal dozlarda uygulanabilecek formlar ile taş hastalığının tekrarlamasının engellenmesinde çok büyük pay sahibi olabilecek bir ilaç olarak gözükmektedir.

İnhibitör ve promotör maddeler; İdrarın kristallerin nükleasyonunu, birbirine tutunmalarını ve büyümelerini, engelleyebilen, bir takım kompleks inhibitörük etki gösteren maddelere sahiptir. Bu maddeler ile ürotelyum arasındaki ilişki sonucunda taş kristallerinin adhezyonu ve büyümeleri negatif ve pozitif yönde etkilenebilmektedir. Giderek isimleri ve ağırlıkları artan bu maddeler içerisinde üzerinde en çok çalışılanlar Tamm Horsfall proteini, Üropontin, Calgranülün, bikunin ve Protrombin F1'dir. Yapılan bir çalışmada otörler, taş yapan bünyeye sahip hastaların idrarlarındaki inhibitörük maddelerin kontrol olgular ile karşılaştırıldığı zaman, taş hastalarında taş oluşumu ve büyümenin engellenmesinin sınırlı kaldığını müşahede etmişlerdir. Ancak, idiyopatik taş olgularında yine de kristal epitel etkileşiminde ve kristal aggregasyonunda anormallik olabileceğini elimine etmemektedir. Bu konu ile ilgili olarak tüm idrar içeriğini kullanan ileri çalışmalar ile, bu maddelerin etki mekanizmalarını ortaya koymak mümkün olabilecektir. Diğer taraftan hızla ağırlık kazanan genetik çalışmalar sayesinde bu inhibitör maddeler ile ilgili genlerin etkinliğini ve bu maddelerdeki moleküler defektlerin taş oluşumunu nasıl etkilediğini ortaya koyacaktır. Bu konu ile ilgili olarak idrarda normal olarak bulu-

nan Albümin'in kristallerin büyümesi üzerine olan etkileri konusunda değişik hipotezler ileri sürülmektedir.

Elbette ki devam etmekte olan insan genlerinin tüm detayları ile aydınlatılması ve ileride ortaya çıkabilecek genetik tedavi alternatiflerinin, taş hastalığının, özellikle de sık nöks gösteren ailevi taş hastalarının tedavisi üzerinde belirgin etki göstereceği açıktır. Bu sayede sadece tek bir gen bozukluğu ile gelişen hastalıklar dışında kompleks bozukluklar ile gelişebilen hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisinde dramatik ilerlemeler sağlanabilecektir. Bu yolla yapılabilecek basit bir test ile taş hastalığı açısından risk taşıyan olguların tespiti, uygun engelleyici tedavi planlarının yapılabilmesi ve hatta ilk taş atağının engellenmesi bile mümkün olabilecek gibi gözükmemektedir (20-25).

Taşların oluşumu ile ilgili olarak yine son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konulardan bir tanesi de nanobakterilerin bu patogenezdaki muhtemel etkinliğidir. Taşların önemli bir bölümünde bakterilerin kendisini elektron mikroskopik incelemede veya yine bu bakteriye karşı antijenlerin anlamlı oranda bulunması, kültür ortamında bu ajanların hızla biomineralizasyon göstermesi ve hayvanlara IV yoldan verilen bakterilerin böbreklere geçip bu yolla hızla atılmaları, bu ajanların taş oluşumunda nidus teşkil edebileceği kanısını uyandırmıştır. Ancak bu bulguların aksi verileri ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur. Ancak önümüzdeki yıllarda yapılacak ileri çalışmalar bu konuya dahafazla ışık tutmuş olacaktır (26-27).

Taş hastalığının profilaksisinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde gereken uzun soluklu koşu, eğitim, yoksulluğun ortadan kaldırılması ve sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması olacaktır.

Gelişmekte olan ülkelerdeki metabolik risk faktörleri gelişmiş olan ülkelere göre farklılıklar gösterebilmekte olup, hipositratüri bu açıdan en yaygın gözlenen faktör olup, idiyopatik taş hastalarında sık olabildiği gibi, normal toplum üyelerinde de oldukça yaygındır. Bu konuda ileri sürülen sebepler arasında düşük alkali absorpsiyonu ve diyet faktörleri yanı sıra daha fazla oranda genetik geçiş ile şekillenen renal tübüler geri amilim bozukluğudur. Alkali sitratın düşük idrar sitrat düzeylerini artırıp artırmadığını ve bu durumun etkili bir taş profilaksisi oluşturup oluşturmadığını araştırmak gereklidir. Bu durumda etkili ama ucuz bir tedavi alternatifini peşine koşarak, bu alanda geniş serili çalışmaları gerçekleştirmeliyiz (29).

KAYNAKLAR

1. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12(1):106–113.
2. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004; 172(1):159–163.
3. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65(4):1422–1425.
4. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1645–1652.
5. Hesse A, Tiselius HG, Jähnen A. *Urinary stones*. 2nd ed. Basel: Karger; 2003.
6. Ramey SL, Franke WD, Shelley MC. Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity: focus on a law enforcement cohort. *AAOHN J* 2004; 52(3):116–121.
7. Strazzullo P, Cappuccio FP. Hypertension and kidney stones: hypotheses and implications. *Semin Nephrol* 1995; 15(6):519–525.
8. Strazzullo P, Barba G, Vuotto P, Farinara E, Siani A, Nunziata V, et al. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11):2232–2235.
9. Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5):802–807.
10. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(1 Pt 1):46–53.
11. Strazzullo P, Mancini M. Hypertension, calcium metabolism, and nephrolithiasis. *Am J Med Sci* 1994; 307 (Suppl 1):S102–S106.
12. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22(3):292–296.
13. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA, Vezzoli G, Manzato E, Luisetto G, et al. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58(3):1278–1284.
14. Schmiel A, Schwille PO, Bonucci E, Erben RG, Grayczyk A, Sharma V. Nephrocalcinosis and hyperlipidemia in rats fed a cholesterol- and fat-rich diet: association with hyperoxaluria, altered kidney and bone minerals, and renal tissue phospholipid-calcium interaction. *Urol Res* 2000; 28(6):404–415.
15. Baggio B, Priante G, Brunati AM, Clari G, Bordin L. Specific modulatory effect of arachidonic acid on human red blood cell oxalate transport: clinical implications in calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(Suppl 14):S381–S384.
16. Baggio B, Gambaro G. Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids – the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in

- idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(3):553–555.
17. Baggio B, Budakovic A, Priante G, Gambaro G, Manzano E, Khan S. Dietary fatty acid supplementation modulates the urinary excretion of calcium and oxalate in the rat. Insight into calcium lithogenesis. *Nephron* 2002; 91(3):486–491.
 18. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65(2):386–392.
 19. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(4):895–914.
 20. Monk RD, Bushinsky DA. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Chapter 22, in *Kidney Stones: Medical and Surgical management*. Edited by FI Coe, MJ Favus, CYC Pak, JH, Parks, GM, Preminger.; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. pp:759-772.
 21. Robertson WG, Hughes H. Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis. New evidence from studies in the Arabian peninsula. *Scanning Microscopy*. 7:391-402, 1993.
 22. Curhan CG, Willet RC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study on dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New Engl. J. Med.* 328: 833-838, 1993.
 23. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CYC. Randomized double blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J. Urol.*: 150: 1761-1764, 1993.
 24. Asplin JR, Parks JH, Chen MS, Lieske JC, Toback G, Pillay SN, Nakagawa Y, Coe FL. Reduced crystallization inhibition by urine from men with nephrolithiasis. *Kidney Int.*, 56: 1505-1526, 1999.
 25. Cerini C, Geider S, Dussol B, Hennequin C. et al. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: Involvement in the prevention of stone formation. *Kidney Int.*, 55: 1776-1786, 1999.
 26. Kajander EO, Çiftçioğlu N. Nanobacteria: An alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95: 8274-8279, 1998.
 27. Çiftçioğlu N, Bjorklund M, Kuorikoski K, Bergstrom K, Kajander EO. Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int.*, 56: 1893-1899, 1999.
 28. Abbot A. Battle lines drawn between 'nanobacteria' researchers. *Nature*, 401: 105-109, 1999.
 29. Talati J, Sutton RAI, Moazzam F, Ahmed M. The management of lithiasis: The rational Deployment of technology. Published by Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1997.