



Üriner Sistem Taş Hastalığında Medikal Tedavi

Temuçin Şenkul, Ferhat Ateş

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi, İstanbul

Bu yazıda "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed" adresli internet sitesine ait arama motorunda "urinary stone disease" ve "medical therapy" anahtar sözcükleri kullanılarak ve zaman aralığı 01.01.2013 - 31.12.2013 seçilerek yapılan tarama sonrası sıralanan makalelerden tam metnine erişilebilen, öncelikle üriner sistem taş hastalığının medikal tedavisine ilişkin klinik çalışmalar ve değerli bulunan derleme/gözden geçirme tarzındakiler irdelenmiştir. Seçilen çalışmalar üriner sistem taş hastalığının medikal tedavisindeki güncel pratiği irdeleyenler yanında, gelecekte bu tedaviye yeni yaklaşımlar sağlayabilecek olanları da içermektedir. Makale değerlendirilmeleri esnasında okuyucuların daha sağlıklı bilgilendirilebilmeleri açısından gerekli görülenlere yazarların yorumu da eklenmiştir.

1-Tasian GE, Ziembra J, Casale P. Unilateral Hypercalciuria: A Stealth Culprit in Recurrent Ipsilateral Urolithiasis in Children. J Urol 2013 188(6):2330-5

Üriner sistem taş hastalığının oluşumu açısından en önemli risk faktörlerinden birisi hiperkalsiüridir. Ancak 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin oranının normal olmasına rağmen taş hastalığının sürekli tek taraflı olarak tekrarladığı olgular; hiperkalsiürinin sadece bir böbreği mi ilgilendirdiğini irdeleyen çalışmada Tasian ve ark.'ları 18 yaş altında ve üreteroskopik taş ekstraksiyonu uygulanan 329 olguyu incelemişlerdir. Tek ve iki taraflı tek taş epizodu yaşayan olgular, tek ve iki taraflı tekrarlayan taş hastalığı olan olgular olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Her olguda 24 saatlik idrar toplanmış ve kalsiyum/kreatinin oranı bakılmış; normal olmayanlar çalışmaya alınmamıştır. Hem mesaneden hem de üreteroskopik işlem sırasında üreterden tek taraflı idrar toplanmıştır. Aynı ayrı spot kalsiyum/kreatinin oranı hesaplanmış. Tek taraflı tekrarlayan taş hastalığı olan 74 olgudan 9'unda (%12) etkilenen tarafta spot Ca/Cr oranı yüksek bulunmuş, diğer gruplarda ise bu değer normal bulunmuştur. Dolayısıyla tek taraflı tekrarlayan taş hastalığı olan olgularda etkilenen tarafta Ca/Cr oranının yüksek olduğu yani tek taraflı hiperkalsiürinin mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu olgularda tek taraflı renal tübüler asidoz ve kalsiyum fosfat taşı olabileceği, potasyum sitrat tedavisi verilir ise pH'nın daha da yükselerek kalsiyum fosfat taşı oluşumunun daha da artabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Aynı zamanda veziko üreteral reflü ve tek taraflı üretero pelvik bileşke obstrüksiyonunda da tek taraflı hiperkalsiüri olabileceği ama normal karşı böbrek tarafından bunun maskeleyebileceği ifade edilmiştir. Çalışmada tam bir metabolik değerlendirme yapılmamış olması nedeniyle tek taraflı

hiperkalsiürinin mekanizmasının açıklanabilmesi için daha geniş çaplı değerlendirmelerin yapılması gerektiği ifade edilmiştir.

Yorum: 24 saatlik idrarda Ca/Cr oranı normal bile olsa, tek taraflı olarak tekrarlayan taş hastalığı olan çocukların daha ayrıntılı değerlendirilmesi vezikoüreteral reflü, üretero pelvik bileşke obstrüksiyonu ve renal tübüler asidoz açısından değerlendirilmesi ve idiyopatik kalsiyum taşı olarak değerlendirilip ayrıntılı inceleme olmadan alkali tedavi (potasyum sitrat) başlanmaması uygun bir yaklaşım olacaktır.

2- Monga M. Re: Demographics of Stone Disease - Are They Changing? J Urol 2013;189(1):16

Journal of Urology dergisinin 2013 yılı ilk sayısında yayınlanan Masterson ve ark.'larının makalesine dayanarak Dr.Monga, iklim koşullarının üriner sistem taş hastalığı konusunda belirleyici olduğunu, çöl ortamında idrar pH'sının azaldığını, ürik asit ve sodyum ürat süper-satürasyonunun arttığını, taş riskinin de orantılı olarak arttığını; bu nedenle de çöl ortamı gibi stresör durumlarda sıvı-elektrolit dengesinin iyi korunması gerektiğini, çöl ortamı veya denizde çalışan insanlar için potasyum sitrat ve yeterli sıvı alımının hem hayati önem taşıdığını hem de taş hastalığından korunma için önemli olduğunu yorumlamıştır. Aynı sayıda Krambeck ve ark.'larının üriner sistem taş hastalığı semptomlarının algılanması konusunda yaşın önemli bir faktör olduğunu, yaşlılarda gençlerdeki kalsiyum fosfat taşının aksine daha çok ürik asit taşı olması ve ateş, mide bulantısı, karın ağrısı gibi kolik açısından tipik olmayan semptomlar nedeniyle üriner enfeksiyon bulgularının ön plana çıkmasının, görüntüleme yapma isteğini azalttığı ve eksik tedaviye yol açabileceğini bildirmiştir. Bu bulgulara dayanarak, yaşlıların taş düşürme konusunda daha başarısız olmaları ve daha çok müdahaleye ihtiyaç duymaları nedeniyle metabolik değerlendirme ve medikal ekspulsif tedavi yaparken hastanın yaşının mutlaka dikkate alınması gerektiğini bildirmiştir.

3- Blaschko SD, Chi T, Miller J, Fleschner L, Fakra S, Kapahi P, Kahn A, Stoller ML. Strontium Substitution for Calcium in Lithogenesis. J Urol 2013;189(2):735-9

Blaschko ve ark.'ları, kalsiyum içeren üriner sistem taşlarının önemli bir kısmında stronsiyum elementinin de yer aldığını, bunun ürolithiasis tanı ve tedavisinde yeni bir bulgu olduğunu ve gelecekteki tedavilerde yer alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Stronsiyumun kimyasal olarak kalsiyuma benzediğini, biyomineralizasyon sürecinde kalsiyum ile yer değiştirebildiğini, kemik ve diş dokularında stronsiyumla

ilgili çalışmalar yapıldığını ancak üriner sistem taş hastalığı konusunda çalışma olmadığının altını çizmişlerdir. Bu nedenle kendi ekipleri tarafından kalsiyum içeren üriner sistem taşı olan hastaların ameliyatla çıkarılan taşlarının x-ray floresan ve x-ray absorpsiyon yöntemleriyle içerik açısından incelendiğini bildirmişlerdir. Bu yöntemlerle taşların stronsiyum içeriği araştırılmış ve sonuçlar incelendiğinde, klasik tanıda yer alan kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, ürik asit ve sistin taşlarından saf sistin taşları hariç olmak üzere hepsinde stronsiyum içeriğine rastlanmıştır. Bu taşlarda kalsiyum ve stronsiyumun eş lokalizasyonlarda bulunabildiğini ve kalsiyum fosfat taşlı hastaların örneklerinde stronsiyumun %80 oranında stronsiyum apatit, %20 oranında da stronsiyum karbonat kristali şeklinde bulunduğunu göstermişlerdir. Apatitin kalsiyum taşı için çekirdek olduğu dikkate alınırsa bu bulgunun önemli olduğunu vurgulamışlardır. Klasik yöntemde incelenmesi standart olmayan stronsiyumun taş hastalığının erken döneminde önemli bir yer alabileceği ileri sürülmüştür.

Yorum: Stronsiyum, diyetle bulunan eser elementlerden biridir. Stronsiyum barsaklarda ve böbrekte kalsiyuma benzer şekilde işlem görür. Stronsiyum hidroksiapatit ve kalsiyum hidroksiapatite benzer bir şekilde kalsiyum içerikli taş oluşumunda nidus oluşturabilir. Bu hastalarda radyoaktif stronsiyum verilerek erken dönemde risk açısından belirteç olarak kullanılabilir. Osteoporoz tedavisi için stronsiyum ranelat kullanılan hastalar böbrek taşı için aday hastalardır. Kalsiyum içerikli taş hastaları için stronsiyumla ilgili bilginin artması, yeni tedavilerin gelişimi için ilham kaynağı olabilir.

4- Lotan Y, Buendia Jimenz I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, Nuijten MJ. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrent Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. J Urol 2013;189(3):935-9

Su içmenin böbrek taşı oluşumunu veya tekrarlamasını azalttığı, iyi bilinen klasik bir bilgi olmasına rağmen bu konuda çok sayıda kaliteli çalışma bulunmamaktadır. Lotan ve ark.'ları, yaptıkları çok uluslu ve çok merkezli çalışmada artmış su alımının tekrarlayan üriner sistem taş hastalığından korunmak için etkinliğini, hastaların buna uyumunu ve yöntemin maliyet/etkinlik analizini yapmışlardır. Taş hastalığı prevalansı Avrupa'da %5-9 ve Kuzey Amerika'da %7-13'tür. Standart olarak 5 yılda nöks ihtimali %50 kadardır. Tekrarlayan taş hastalığı olan hastalarda temel olarak 2 litre ve üzerinde sıvı alımı olanlar ve olmayanlar kıyaslanmıştır. Fransa'da insanların %80'inin günlük sıvı alımının 2 litreden az olduğu hesaplanmış, yine Fransa'da yıllık 120.000 taş atağı görüldüğü rapor edilmiştir. Yıllık %14,4 taş tekrarlama riski bulunduğu ve sıvı alımının artırılması ile riskin %55 azaltılabileceği gösterilmiştir. Tedavi ve komplikasyonların yönetimi için gerekli maliyetin taş epizodu başına 4267 Euro olduğu, 21.000 tekrarlayan taş atağı için toplamda 88 milyon Euro masraf yapıldığı hesaplanmıştır. Günde 2 litre sıvı alımına uyumun %100 olması halinde 11.572 yeni taş atağından korunabileceği ve 49 milyon Euro tasarruf yapılabileceği vurgulanmıştır. Sıvı alımına uyumun %25'te kalması durumunda ise 2893 daha az taş atağı olacağı ve tasarrufun 10 milyon Euro'da kalacağı hesaplanmıştır. Ancak bu çalışmada sıvı alımının kendisinin ve buna özendirmek için yapılacak çalışmaların maliyeti hesaplanmamış, sağlıklı suya erişimin ücretsiz olduğu durum dikkate alınmıştır. Ayrıca

primer taş hastalığının tedavisi yapıldıktan sonraki nöksler dikkate alınmış, tedavisiz hastalar için yapılacak masraflar da dikkate alınmamıştır.

Yorum: Önceki çalışmalarda maliyet analizi taş hastalığının medikal tedavisi ile ilgili olarak yapılmış ancak diyet ve sıvı alımı ile ilgili konservatif yaklaşımın maliyet analizi yapılmamıştır. Tekrarlayan taş hastalığından korunmak için yeterli sıvı alımı çok önemlidir. Ödeme kurumları için ise sıvı alımının artırılmasının taş atağını ve buna bağlı maliyetleri çok önemli oranda azaltacağı açıktır. Ancak sıvı alımına uyumun taş nöksüne ve maliyete çok önemli etki ettiği de unutulmamalıdır ve hastalara sıvı alımının önemi sürekli olarak hatırlatılmalıdır.

5- Khan SR. Reactive Oxygen Species as the Molecular Modulators of Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: Evidence From Clinical and Experimental Investigations. J Urol 2013;189(3): 803-11

İdiyopatik kalsiyum oksalat böbrek taşlarının oluşumunda subepitelyal depositler olan Randall plaklarının önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Ancak plak oluşumu ve büyümesinin patogenezi tam olarak açıklanmış değildir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin plak oluşumunda etkin olabileceği düşünülmektedir. Khan yaptığı derlemede son 8 yılda kalsiyum oksalat taşlı hastalarda etkili olabilecek reaktif oksijen türlerini araştırmıştır. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi veya azalan antioksidan seviyesi oksidatif stresi, inflamasyonu ve hasarlanmayı tetikler. Taş hastalarının idrarında kronik inflamasyon belirteçlerinin hepsi ölçülebilir. Bu hastalarda inter-alfa-inhibitör ve trombin protein ailesinin atılımı artmıştır. NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışması 17.695 olgunun sonuçlarını içermektedir ve taş hastalığı öyküsü olanlarda antioksidanlar, karoten ve kriptoksantin seviyelerinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Hayvan modelleri ve doku kültürü çalışmaları da, yüksek oksalat, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin böbrek hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkardığı inflamatuvar yanıtı provoke ettiğini göstermiştir. Kalsiyum oksalat kristalleri renin up-regülasyonu ve anjiyotensin II üretimini uyandır. Nonfagositik NADPH oksidaz, protein kinaz tarafından yönetilen reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar. P-38 MAPK/JNK transdüksiyon yoluyla açılır. Transkripsiyonel büyüme faktörleri ve ikincil mediatörler etkilenir. Kemoatraktan ve osteopontin üretimi artar ve makrofajlar, kristal etrafındaki renal interstisyumu infiltre eder. Fagositik NADPH oksidaz aktive olabilir, ilave reaktif oksijen türleri üretilir. Lokalize inflamasyon, ekstrasellüler matriks ve fibrozis gelişir. Kristalizasyon modülatörleri inflamasyonda ve doku tamirinde önemli rol oynar. Sonuç olarak, mevcut verilere dayanarak Randall plaklarının birçok vücut bölgesinde olduğu gibi ekstrasellüler matriks mineralizasyonu ile benzer olduğu görülmektedir. Renal interstisyel kollajen mineralize olmaya başlar, mineralizasyon papiller yüzey epiteline ulaşmaya kadar interstisyuma doğru plağın büyümesine yardımcı olur. Plağın böbrek pelvisinde ortaya çıkması, reaktif oksijen türlerinin epitelin yırtılıp açılmasını hedeflemesi sonucu ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

Yorum: Taş oluşumunda önemli bir basamak olarak kabul edilen Randall plaklarının oluşumunda reaktif oksijen türlerinin ve inflamasyonun önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır. Randal plağı oluşumunu önlemesi muhtemel tedavilerin geliştirilmesi, gelecekte

taş nüksünü önleme konusunda başarıyı arttırabilecek bir tedavi alternatifi olabilir.

6- Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Monga M. Recurrent Nephrolithiasis in Adults: Comparative Effectiveness of Preventive Medical Strategies J Urol 2013;189(4):1358-61

Tekrarlayan taş hastalığından korunmak için uygulanan farmakolojik tedaviler ve diyetin etkinliği, ayrıca taşın içeriğinin, tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal analiz sonuçlarının tedavi etkinliğini belirlemede rolü olup olmadığını inceleyen çalışmada Fink ve ark.'ları, randomize kontrollü çalışmaların metaanalizini ve ileriye dönük gözlem çalışmalarının incelemesini yapmışlardır. Hedefler, semptomatik taş nüksü, kompozit nüks (semptomatik veya radyografik) ve radyografik nüks olarak belirlenmiştir. İncelenen 28 randomize kontrollü çalışmanın 8'i diyeti, 20'si ise farmakolojik tedaviyi incelemektedir. Geçmişte tek bir kalsiyum taşı atağı olan hastalarda sıvı alımının arttırılması ile kompozit taş nüksünün azaltıldığı (RR=0,45) ancak düşük hayvansal protein ve yüksek lifli diyet ayrı ayrı incelendiğinde taş nüksünün azaltılmayacağı sonucuna varılmıştır. Yüksek miktarda yumuşak içecek alımı olan hastalarda azaltılan yumuşak içecek alımının semptomatik taş nüksünü azaltacağı vurgulanmıştır (RR=0,83). Çok içerikli diyet müdahalelerinin sonuçları ise tartışmalıdır.

7- Asplin DM, Asplin JR. The Interaction of Thiol Drugs and Urine pH in the Treatment of Cystinuria. J Urol 2013;189(6):2147-51

Sistinüri tedavisinde idrar pH'sını arttırmak için alkali sitrat, çözünebilen ilaç-sistein kompleksi oluşturmak için de thiol kullanılmaktadır. Thiol grubu ilaçların idrarın alkalinize edilmesine yararı konusunda yeterince çalışma bulunmadığından, Asplin DM ve Asplin JR., 5 sağlıklı bireyden idrar örnekleri toplayıp bunları pH 6-8 arasında olacak şekilde düzenlemişlerdir. İdrar örnekleri 37 derecede 5,15, 30, 60 dakika ve 48 saat süreyle sistin kristali ile inkübe edilmiştir. İdrar örneklerinde sistinin çözünürlüğünü 2mM thiol konsantrasyonunda çeşitli pH derecelerinde ve farklı sürelerde kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çözünürlük çalışmalarında standart olan 48 saattir. Bu süre sonunda sistin çözünürlüğü pH derecesine bakılmaksızın kontrollere göre thiol solüsyonu ile iki kat artmıştır, ancak thiol ile 5 dakika gibi idrarın renal pelviste kaldığı süre kadar inkübe edildiğinde sistinin çözünürlüğü tamamen pH derecesine göre değişmekte ve düşük pH derecesinde azalmaktadır. Sonuç olarak sistinüri ve sistin taşlarının profilaksisinde thiol ilaçlarından en uygun fayda sağlayabilmek için, alkali idrar oluşturmak ve sistinin çözünürlüğünü arttırmak zorunludur. İdrar pH derecesinin 7,5 ve üzerinde tutulması, en uygun çözünürlüğü sağlayacaktır. Ancak bu çalışma invitro ortamda yapılmıştır ve invivo klinik çalışmalar ile teyit edilmesine ihtiyaç vardır.

8- Marchini GS, Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M. Patient-centered Medical Therapy for Nephrolithiasis. Urology 2013;81(3): 511-6

Taş hastalarının %90'ında 24 saatlik idrar analizinde metabolik anormallik saptanacağı öngörülmektedir. Hafif-orta

dereceli anormalliklerin diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile giderilmesi mümkün olabilir. Önceki randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde kombine yaklaşım ile %22,6 risk azalması sağlanacağı belirlenmiştir, ancak bunların hiçbirinde başlangıçtaki 24 saatlik idrar analizinin kılavuzluğunda tedavi yönlendirilmemiş ve sonuçlar buna göre yorumlanmamıştır. Bu çalışmada taş hastalığının tedavisinde 24 saatlik idrardaki taş riskinin kılavuzluğunda hasta merkezli olarak beslenme ve yaşam değişikliklerine ilaç tedavilerinin eklenmesinin katkısı incelenmiştir. Bu amaçla 2007-2009 yılları arasında 24 saatlik idrar analizinde ciddi metabolik sorun saptanan veya diyetel ve yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyen anormalliği olan hastalar üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada medikal tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar örnekleri incelenmiştir. Hiperkalsiüri tedavisi hidroklorotiyazid/indapamid ile (50 mg thiazid veya 2,5 mg indapamid/gün); hipositratri tedavisi potasyum/kalsiyum sitrat ile; hiperürükozüri tedavisi de allopürinol ile yapılmıştır. 137 hastanın ortalama 14 aylık izlem sonuçları incelenmiştir. Olguların %51'inde hipositratri, %37'sinde hiperkalsiüri, %13'ünde hiperürükozüri saptanmış ve tedavi verilmiştir. Hipositratriyelerin %67'si, hiperkalsiüriyelerin %82'si ve hiperürükozüriyelerin de %72'si tedaviden anlamlı yarar görmüştür.

Yorum: Kompleks ve tekrarlayan taş hastalığının profilaksisi, üroloji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Hidrasyon ve tuz kısıtlaması gibi diyetel değişiklikler ve ilaçlar ile profilaksi uzun süredir kullanılmaktadır. Bu çalışma geriye dönük ve tek merkezli olması ve de hasta sayısının azlığı nedeniyle sınırlamalar gösterse de; profilaksiye 24 saatlik idrar analizi yapılarak başlanması ve bireysel ihtiyaçlara göre hareket edilmesinin başarıyı arttıracığı gerçeğini desteklemektedir.

9- Pinheiro VB, Baxmann AC, Tiselius HG, Heilberg IP. The Effect of Sodium Bicarbonate Upon Urinary Citrate Excretion in Calcium Stone Formers. Urology 2013; 82(1): 33-7

Kalsiyum içerikli taş hastalarında oral bikarbonat tedavisinin üriner sitrat ekskresyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, hipositratriyesi olan 60 erişkin kalsiyum taşı hastası 3 gün boyunca 60 mEq/gün dozunda sodyum bikarbonat ve potasyum sitrat ile tedavi edilmiş, tedaviden önce ve sonra kan ve 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. Sonuçta her iki ilacın da idrardaki sitrat düzeyine ve pH derecesine benzer oranda etki ettiği bulunmuştur. Ancak sodyum bikarbonatın kalsiyum atılımını arttırmadan sodyumun idrarla atılımını arttırdığını, potasyum sitrat tedavisinin ise idrar potasyum atılımını artırırken üriner kalsiyumda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Bazal değerlere göre her iki tedavinin de kalsiyum oksalat süpersatürasyonunu belirgin olarak azalttığı, bu konuda potasyum sitratın sodyum bikarbonattan daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Her iki tedavi de idrar fosfat atılımını azaltırken kalsiyum fosfat süpersatürasyonunu bazale göre arttırmıştır. Sonuçta her iki ilacın kullanımını sonrası da sodyum ürat süpersatürasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu kısa süreli çalışma sodyum bikarbonatın hipositratrik kalsiyum oksalat taşlı hastaların tedavisi için potasyum sitratı tolere edemeyen veya maliyetini karşılayamayan hastalar için alternatif bir tedavi şekli olabileceğini rapor etmektedir. Artmış sodyum ürat süpersatürasyonu göz önüne alındığında, saf ürik asit taşları ve yüksek ürat ekskresyonu olan hastalar sodyum bikarbonat tedavisi için daha az uygun olan hastalardır.

10- Schwen ZR, Riley JM, Shilo Y, Averch TD. Dietary Management of Idiopathic Hyperoxaluria and the Influence of Patient Characteristics and Compliance. Urology 2013;82(6):1220-5

İdiyopatik hiperoksalüri taş hastalarının %30'dan fazlasında bilinen bir risk faktörüdür ve kalsiyum oksalat kristalizasyonu yoluyla üriner sistem taş hastalığına yol açar. Çalışmada yazarlar idiyopatik hiperoksalüri taş hastalarında diyetel değişikliklerin etkinliğini, aynı zamanda hastaya ait bireysel özellikler ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu amaçla oksalattan zengin besinlerin kısıtlanması, yeterli kalsiyum alımı ve hidrasyon şeklinde diyet tedavisi alan idiyopatik hiperoksalüri 149 taş hastası geriye dönük olarak incelenmiştir. 24 saatlik idrar örneklerinde kısa (30-240 gün) ve uzun(>240 gün) dönemdeki değişiklikler araştırılmıştır. 2006-2011 arasında, 18 yaş üzeri tekrarlayan veya primer taş hastalığı olan daha önce primer hiperoksalüri, enterik oksalüri ve sistinüri tanısı almamış 267 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İdiyopatik hiperoksalüri 40mg/gün ve üzerinde, ancak 80 mg/günün altında oksalat atılımı olanlar şeklinde tanımlanmıştır. Bu hastalardan, en az 30 gün ara ile 2 kez 24 saatlik idrar örneği toplanabilmiş 149 (95 erkek 54 kadın) hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hiperoksalüri hastalarda oksalat alımı 40-50 mg/gün ile sınırlandırılmış ve 1000-1200 mg/gün kalsiyum alımı, 2-3 L/gün sıvı alımı, aşırı C vitamininden (>2000 mg/gün) kaçınma diyeti uygulanmıştır. Porsiyonunda >10 mg oksalat içeren yüksek oksalatlı gıdalardan kaçınmaları salık verilmiş, porsiyonunda 2-10 mg oksalat içeren orta oksalatlı gıdalar 2-3 porsiyon ile sınırlandırılmış ve <2mg oksalat içeren oksalattan fakir gıdalar sınırlandırılmamıştır. İdrar oksalat atılımındaki değişiklikler, hastanın uyumu ve hastalara ait özellikler incelenmiştir. Bu değişiklikler ile hem idrar oksalatı hem de kalsiyum oksalat süpersatürasyonu anlamlı olarak azalmıştır. Olguların %48,3'ünde idrar oksalatı hem kısa hem de uzun dönemde normal seviyeye inmiştir. Kadınlarda oksalat seviyesindeki normalleşme erkeklerin 2 katı kadar fazla olmuş, bu düzeltme vücut kitle indeksi ile de ters orantılı olarak artmıştır. Düzenli takibe gelme konusundaki hasta uyumu oksalat düzeyini etkilemezken, sıvı alımının artması ile oksalatın azalması arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Yorum: Bu çalışma, hiperoksalüri tedavisinde diyetel değişiklikler ile idrar oksalatı ve kalsiyum oksalat süpersatürasyonunun anlamlı olarak azaltılabileceği gösterilmiştir. Diğer benzer çalışmalardan farklı olarak bireysel özelliklerin etkisi de incelenmiş, oksalatı azaltmanın diyetin süresi ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Ayrıca, kadınlar ve zayıf hastaların sadece diyet ile idrar oksalatını azaltma konusunda daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Hasta uyumunu değerlendirmek için idrar hacminin kullanılabileceği gösterilmiştir ve yeterli idrar çıkaranlarda oksalatı azaltma başarısı daha fazla bulunmuştur.

11- Mufarrij PW, Lange JN, Knight J, Assimosis DG, Holmes RP. The Effect of Oxazyme on Oxalate Degradation: Results and Implications of in vitro Experiments

Kalsiyum oksalat içerikli üriner sistem taşlarının oluşumunda idrar oksalat atılım miktarının büyük önemi vardır. İdrarda atılan oksalat, diyetle alınan veya endojen olarak sentezlenen oksalat kaynaklı olabilir. Oksalat dekarboksilaz enzimi oksalatı metabolize eder ve gıdalarla alınan oksalat mide-barsak sisteminde metabolize edilir. Oxazyme pH 3-4

arasında optimal etki gösterir ve Bacillus subtilis'ten elde edilmiş rekombinan ve mutant oksalat dekarboksilazın oral formülasyonudur. Bu çalışma ticari olarak üretilmiş oksalat dekarboksilazın (Oxazyme®) mide-barsak sistemini simüle eden bir in vitro ortamda oksalatı metabolize edip edemediğini araştırmıştır. Mideyi (pH 3.6) ve barsak sistemini (pH 6.5) taklit eden iki ayrı ortamda potasyum oksalat (oksalatın çözünür formu) ile bütün ve homojenize ıspanak(yüksek oksalat içeren gıda) Oxazyme olan ve olmayan iki farklı ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası oksalat içeriği iyon kromatografisi yöntemi ile ölçülmüştür. Barsağı taklit eden ortamda oxazyme enzimi potasyum oksalattan kaynaklanan oksalatı tamamen metabolize etmiş, bununla birlikte potasyum oksalattan kaynaklanan oksalat mideyi taklit eden ortamda da derinden sindirilmiştir. Oxazyme eklenmesi, bütün ve homojenize ıspanaklı her iki ortamda da oksalat miktarını anlamlı derecede düşürmüştür.

Yorum: Bu invitro çalışma Oxazyme'in mide ve barsak sistemini simüle eden ortamlarda oksalatı metabolize ettiğini göstermiştir. Kalsiyum oksalat taşı olan ve özellikle hiperoksalüri olan hastalarda, bu preparatın mide-barsak sisteminde oksalatı metabolize ederek idrarla atılacak oksalat miktarını azaltması ve taş nüksünü azaltması beklenebilir.

12- Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic Treatment of Kidney Stone Disease. Urol Clin North Am 2013;40(1): 21-30

Eisner ve ark.larının böbrek taşı hastalığının farmakolojik tedavisi hakkındaki son durumu değerlendirdikleri derlemelerinde:

Thiazid diüretiklerin, alkali sitratın ve allopürinölün, sırasıyla hiperkalsiüri, hipositratri veya hiperürikosüri hastalarda tekrarlayan taş hastalığını azalttığı randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Thiazidler ve alkali sitratın seçilmemiş, sıradan taş hastalarında taş tekrarını önlediği de randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Üreaz inhibitörlerinin strüvit taşlı hastalarda taş oluşumunu azalttığı, fakat yan etkilerinin yüksek oranda görülmesi nedeniyle bu tedavinin yaygın olarak kullanılmadığının randomize kontrollü çalışmalarla gösterildiği bildirilmiştir. Bu hastalar için, mümkün ise ürolojik cerrahi yapılmasının kritik öneme sahip olduğu rapor edilmiştir. Ürik asit taşları için randomize kontrollü çalışmaların olmadığı, ancak idrarın alkali sitrat ile alkalize edilmesinin çok etkili olduğunun bilindiği vurgulanmıştır. Yine randomize kontrollü çalışmalarda taşın spontan atılmasını arttırmak için medikal ekspulsif tedavinin etkili olduğu ve acil cerrahi müdahale gerekmeyen, boyutu <10 mm olan tüm üreter taşlarında önerilmesi gerektiği bildirilmiştir.

13- Erturhan S, Bayrak O, Sarica K, Seckiner I, Baturu M, Sen H. Efficacy of Medical Expulsive Treatment with Doxazosin in Pediatric Patients. Urology. 2013 Mar;81(3):640-3

Erturhan ve arkadaşları çalışmalarına ortalama yaşı 6,6 olan ve tek üreter alt bölüm taşı olan 45 hasta almışlardır. Hastalar 2 gruba ayrılmış ve bir gruba yalnızca 20 mg/kg/gün dozunda ibuprofen verilirken; diğer gruba ek olarak 0.03 mg/kg/gün dozunda doksazosin verilmiştir. Yalnızca ibuprofen verilen grupta taş düşürme oranı %28,5 olarak bulunurken; diğer grupta bu oran %70,8 olmuştur. Ağrı ataklarında azalma da doksazosin grubunda anlamlı olarak daha belir-

gindir. Yazarlar 5 mm'den küçük taşların 5-10 mm'lik taşlardan daha kolay düşürüldüğünü; ayrıca 6 yaşından küçük çocukların, 7 yaş ve üzerindeki çocuklardan daha kolay taş düşürdüğünü göstermişlerdir. Yazarlar çocuk üreter taşı olgularında alfa bloker kullanımının taşsızlığı daha kısa sürede sağladığını, kolik ataklarını ve analjezik kullanımı gereksinimini de azalttığını vurgulamışlardır.

Yorum: Son yıllarda üreter alt bölüm taşlarının medikal ekspulsif tedavisinde artık bir kılavuz bilgisi haline gelen alfa bloker

kullanımı pediatrik hastalarda da aynı etkinlik ve güvenilirlik ile kullanılmaya aday görünmektedir.

Yazışma Adresi:

Temuçin Şenkul,

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

34668 Üsküdar, İstanbul

Tel: +90 544 664 31 89

e-mail: temucinsenkul@gmail.com