Endoüroloji Bülteni 2013;6:135-142
DOI: 10.5350/ENDO2013060301

DERLEME

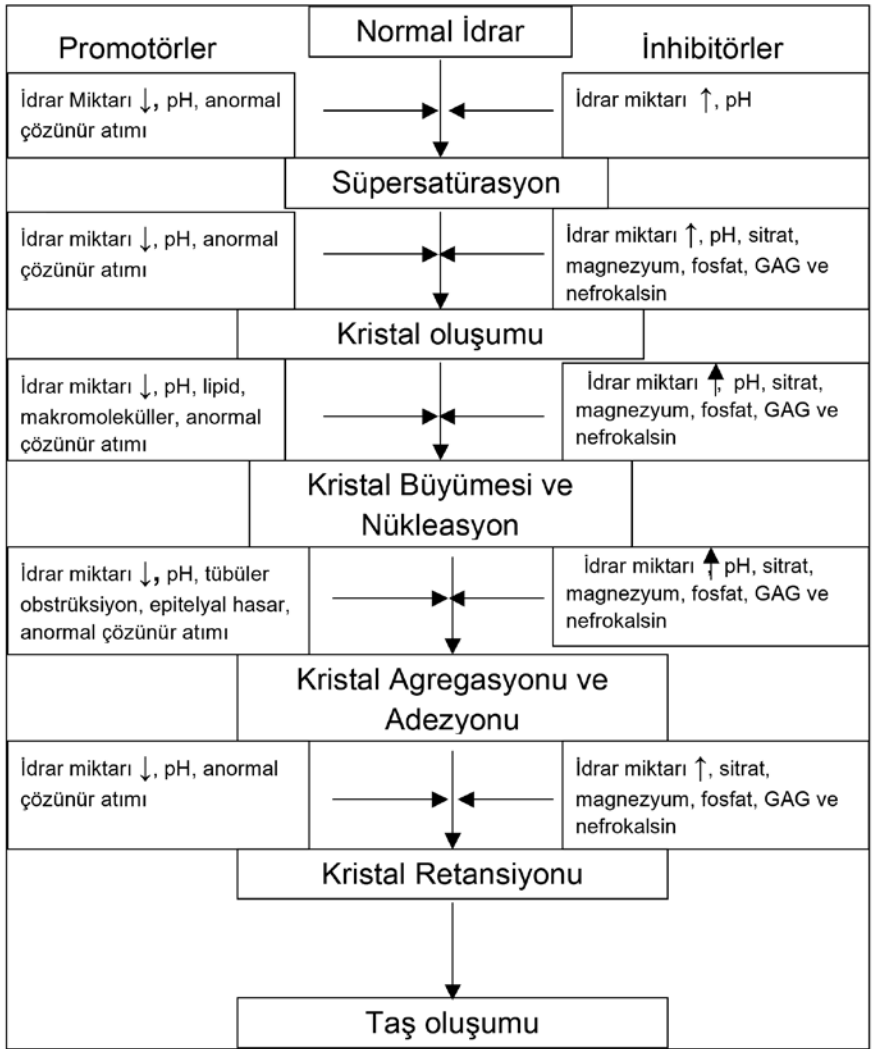
Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması

Fehmi Narter, Kemal Sarıca

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Giriş

Üriner sistem taş hastalığı prevalansı giderek artmakta olup, taş hastalığı riskinin yaşam boyu %10-15 olduğu öngörülmektedir (1-3). Hastalığın altında yatan çok sayıda moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm taş tipleri için genel patojenik yolaktan daha çok, taşın yapısı, hastanın ko-morbiditesi, genetik faktörler ve çevre şartlarına göre değişen ardışık olayların tümü taşın oluşumunda yer alır. Taş oluşumu kristalizasyon ile başlayan, kristal büyümesi, agregasyon ve adezyon ile kristal formasyonuna giden kompleks bir süreçtir (Şekil 1). Bu süreçler uyarıcı veya baskılayıcı etkileri olan bir takım kimyasal ve çevresel faktörlerin ilavesi ile sürer. İdrarın pH'sı ve iyonik güçler bunlara örnektir (alkali pH; kalsiyum içeren taşlar, asidik idrar; ürik asit ve sistin taşları). İdrar sıklıkla kalsiyum



Şekil 1: Taş oluşumunda rol oynayan ardışık mekanizmalar.

oksalat, kalsiyum fosfat veya sodyum ürat ile süpersatüre durumdadır. Baskılayıcı faktörlere sitrat, magnezyum, pirofosfatlar, gilkozaminoglikanlar ve nefrokalsin örnek olarak verilebilir. Birçok çalışma sistemik hastalıklar ile üriner sistem taş hastalığı arasındaki olası ortak sistemik patofizyolojiyi araştırmıştır (Tablo 1). Fakat halen patofizyolojiden sorumlu olası interaktif mekanizmaları net değildir ve bu konuda çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Taş Oluşumunun Mekanizmaları

Süpersatürasyon

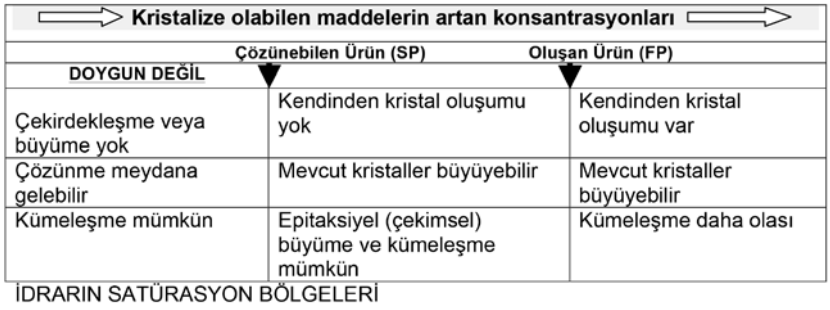
Birinci mekanizma idrarın (çözücü), çözünen bir madde ile aşırı doygunluğudur (süpersatürasyon) (Şekil 2). Süpersatürasyonun temel mekanizması tüm taşlar için ortak olmasına rağmen, taş oluşumu için gerekli olan çözünenin türü ve düzeyi taşın bileşimine göre değişir ve kişiden kişiye belirgin farklılıklar gösterir. Spontan kristal oluşumu için gerekli olan çözünen miktarının tekrarlayan taş hastalığı olan kişilerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (4,5).

İdrarda litojenik tuzların süpersatürasyon değerleri konsantrasyonlarının çözünürlüklerine oranı ile hesaplanır (6). Bu oran 1 değerinin altında ise solüsyon satürasyon seviyesinin altındadır ve çözünme gerçekleşecektir. Bu oran 1'i aşarsa, spontan kristalizasyon oluşabilir ve idrarın bu durumu "metastable" olarak adlandırılır (7). İdrarda süpersatürasyon oluşumunun mekanizması taş bileşimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kalsiyum, oksalat (%60) ya da fosfat (%20) ile birleşerek tüm böbrek taşlarının %80'nini oluşturur (8).

Taşların yaklaşık %10'u ürik asit yapısındadır (9).

Tablo 1: Üriner sistem taş oluşumunda sistemik hastalıklar ve etyolojik faktörler.

ETYOLOJİ	MEKANİZMALAR
VASKÜLER HASTALIKLAR	
Myokard enfaktüsü-MI	Ateroskleroz, Randall plak oluşumunda vasküler teori
Ateroskleroz	Ateroskleroz, Randall plak oluşumunda vasküler teori
Hipertansiyon	Magnezyum ve oksalatın idrar miktarı, kalsiyum metabolizması bozuklukları, ↑ paratiroid gland aktivitesi, ↑ idrar siklik AMP, ↑ intestinal kalsiyum emilimi. ↑ idrar ürik asit, ↓ idrar sitrat, diyet, ↑ diyette sodyum miktarı
OBEZİTE (BMI >30)	Hipositratüri, hiperürikozüri, idrar kimyasalları, ↑ idrar oksalat/urik asid ekskresyonu, fosfat/sodyum/ sülfat/ sistein, diabetes mellitus
DIABETES MELLİTUS	urik asid taş oluşumu, ↓ interstisyal hücrelerin fonksiyonu/ nöral doku / üreteral peristaltizm, üriner staz, Insülin direnci ↓ renal ammoniagenezis sonucunda asidik idrar, ↑ proksimal tubulusda ürik asit geri emilimi / hiperurisemi. ↑ idrar kalsiyum ve oksalat ekskresyonu.
DİSLİPİDEMİ	Kalsiyum oksalat ve ürik asit taşında total kolesterol seviyesi, atorvastatin anti-inflamatuar uygulaması / antioksidatif etki ile renal tubular hücre hasarının önlenmesi (1- renal tubular hücre hasarında biyoişaretleyicilerin idrar seviyesi (N-asetil glukozamidaz) /oksidatif stres (8-OHdG) ↓, 2- ↓ renal tubular hücrelerde apoptoz), inflamasyon ve renal tubular hücrelerde hücresel hasar.
METABOLİK SENDROM (bozulmuş açlık glikoz seviyesi, ↑ kan basıncı, santral obezite, dislipidemi (↑ serum trigliserid veya ↓ HDL kolesterol seviyesi) (bu özelliklerinden en az üçü)	Hipertansiyon, idrar kimyasının toplam etkisi, vasküler teori, inflamasyon ve doku hasarının sistemik işlevsel bozukluğu
INTESTINAL KALSİYUM ABSORBSİYONU	Hiperkalsüri, intestinal hiperkalsiüride fraksiyonel kalsiyum emilimi, diyetle ve destek kalsiyumu, ↓ oksalata bağlanan intestinal kalsiyum (kanda oksalat ↑), ↑ üriner taş hastalığında osteoporotik kırıklar. Metabolik asidoz, genetik faktörler, hiperkalsürik taşlarda anormal kemik yeniden şekillenmesi, ↑ vitamin D seviyesi anormal lokal sitokin ve büyüme faktörü sinyalleri
AĞIR METALLER	Stronsyum, kalsiyuma benzer, benzer olarak divalan katyon biyomineralizasyon, stronsyum hidroksiapatit -çekirdeği, karbapatitde artmış çinko seviyesi.
KALSİFİYE NANOPARTİKÜLLER (CNPs)	Nanobakteri (canlı kendini çoğaltabilen yapılar / mineralo-protein komplekslerin oluşumunda cansız fizikokimyasal fenomen, CNP'ler aterosklerotik plaklarda yaygın
GENETİK İLİŞKİLER	primer hiperoksalüri- AGXT geni, sistinüri- SLC3A1/ SLC7A9 genleri, ksantinüri- XDH geni. Kalsiyum duyarlı reseptörleri kodlayan genler (CASR geni- ↑ interstisyal kalsiyuma yanıt olarak assendan kısımda ↓ kalsiyum emilimi. primer hiperparatiroidizm), osteopontin (OPN geni- idrar kristalizasyon inhibitörü) vitamin D reseptörü (VDR geni- ↓ sitrat geri emilimi), ve claudin ailesinin genleri (CLDN14 geni- kalsiyum ekskresyonu)
ÇEVRESEL FAKTÖRLER	Diyet, etilen glikol, taş oluşumunda promotörler veya inhibitörler, antilitojenik ajanlar-potasyum sitrat, hiperoksalüri



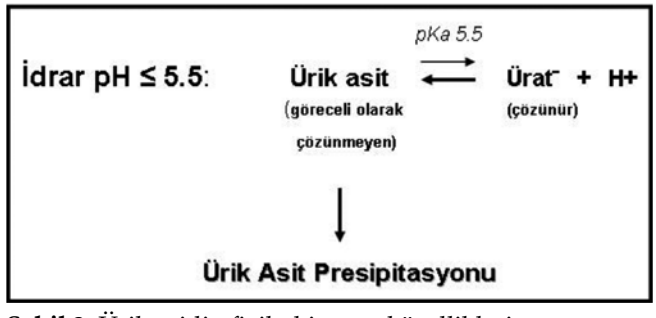
Şekil 2: İdrar çözünenlerinin artan konsantrasyonlarına bağlı olarak spontan kristalizasyona yol açan idrar satürasyon süreci.

Tablo 2: Kalsiyum taşının oluşumunda yetersiz sıvı alımına ek olarak, rolü olduğu düşünülen çevresel, metabolik ve genetik etmenlerin sınıflandırılması.

Hastalık	Metabolik / Çevresel etki	Prevalans
Hiperkalsiüri		
Abzorbtif Hiperkalsiüri	Artmış gastrointestinal kalsiyum absorbsiyonu	20%-40%
Renal Hiperkalsiüri	Renal kalsiyum geri emiliminde azalma	5%-8%
Rezorbtif Hiperkalsiüri	Primer hiperparatiroidizm	3%-5%
Hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiyazis	Diyette fazla pürin alınması, aşırı ürik asit yapımı ya da atılımı	10%-40%
Hipositratürik kalsiyum nefrolitiyazis		
Kronik diyare sendromu	Gastrointestinal alkali kaybı	-
Distal renal tübüler asidoz	Renal tubuler asit atılımında azalma	-
Tiazid kullanımı	Hipokalemi ve hücre içi asidoz	10%-50%
Hiperokzalürik kalsiyum nefrolitiyazis		
Primer hiperoksalüri	Genetik olarak aşırı oksalat yapımı	-
Diyet bağımlı hiperoksalüri	Diyetle aşırı alınması	2%-15%
Enterik hiperoksalüri	Artmış gastrointestinal oksalat emilimi	-
Gut diyatezi	Düşük idrar pH'sı	10%-30%

Diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom ve gut hastalığı artmış ürik asit taşı riski ile ilişkilidir (10-13). İdrar pH'sı <5.5 ise idrar, zayıf çözünürlüğe sahip ürik asit ile süpersatüre hale gelir ve ürik asit çöker (Şekil 3). Bu durum ürik asit taşlarının önlenmesi ve tedavisinde idrar alkalinizasyon (potasyum sitrat) tedavisinin temelini oluşturur.

Sistin taşları, epitelyal hücre taşıyıcılarındaki bozukluk sonucu sistinin idrarda yüksek miktarlarda atılmasından kaynaklanır. Sistinüri otozomal çekinik (OR) geçen kalıtımsal bir hastalıktır. Sistinin çözünürlüğü alkalinizasyon ile arttığı için profilaksi potasyum sitrat alımı ve hidrasyon artışı ile sağlanır.



Şekil 3: Ürik asidin fizikokimyasal özellikleri.

Nükleasyon (Çekirdek Oluşumu)

Taş oluşumu öncesinde doymuş idrarda kristaller oluşur ve çöker. Bu sürecin ilk basamağı nükleasyon'dur. Nükleasyon, stabil solid faza sahip olan daha büyük kristallere kendiliğinden büyüme yeteneği gösteren çökeltinin ilk partiküllerinin oluşumudur. Kristal çekirdekler, sistemde bulunan solid partiküller tarafından (heterojen nükleasyon) veya süpersatüre solüsyonda spontan olarak (homojen nükleasyon) oluşturulabilir. Heterojen nükleasyon, hücresel atıklar, eritrositler ve silendirler gibi yabancı yüzeylerin varlığından daha düşük süpersatürasyon seviyelerinde oluşur (14). Homojen nükleasyon mekanizması kalsiyum oksalat kristal oluşumu mekanizmasını gerçekleşmesine yetecek düzeyde süpersatüre olmaması nedeniyle tam açıklayamamaktadır (15). Nükleasyonu sağlamak için gerekli olan süpersatürasyon miktarı "oluşum ürünü" (formation product; FP) olarak adlandırılır (Şekil 2). Süpersatürayon düzeyi bu seviyenin altına düşer ancak metastabil bölgede kalırsa, önceden var olan kristallerin boyutu artabilir, fakat spontan nükleasyon artık oluşamaz.

Kristalizasyon

Nükleasyon oluştuğunda, idrar çökelen tuzlar bakımından süpersatüre kaldığı sürece, kristal gelişimi devam eder. Taş analizinde taşların yapısında birden fazla kristalin bulunduğu gösterilmiştir ve yaklaşık 2/3'sinde karma bir yapı söz konusu olup, en sık kalsiyum oksalat ve apatit bileşimi görülmektedir (16). Farklı moleküler yapılardaki kristallerin hangi mekanizmalar ile etkileşime girdiği ve birbirine bağlandığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Belli kristallerin bir arada bulunma eğilimine bağlı olarak epitaksi kavramı öne sürülmüştür (17).

Eğer bir kristalin yapısı bir diğerine benziyorsa, ikinci kristal ilkinin üzerinde çekirdek oluşumu sağlayıp, büyüyebilir. Bu durum kristallerin birbiri üzerinde yönlendirilmiş biçimde aşırı büyümesine yol açar. Bu süreç hem yapısal, hem de kimyasal uyuma bağlıdır (18). Epitaksinin rolü taş oluşumunda yoğun olarak araştırılmaktadır (19-24). Özellikle, epitaksinin katkısını değerlendiren deneysel modellerin çoğu, saf inorganik kristaller arasındaki etkileşim üzerine kurulmuştur. Bu çalışmaların eksikliği, kristallerin organik matriksle ilişkili olarak şekillendiği idrar ortamını tam olarak yansıtamamalarıdır (16).

Kalsiyum oksalat taşlarında osteopontin ve albümin gibi idrar proteinlerinin, membran lipidleri ve membran yıkım ürünlerinin, metastabil bir solüsyonda heterojen nükleasyonu uyardıkları düşünülmektedir. Bu organik maddelerin kalsiyum oksalat ve fosfat kristalleri için yüksek ilgilerinin olduğu gösterilmiştir (25-28).

İdrarda oluşan ufak kristaller, kimyasal ve elektriksel güçlerinin bileşimi ile toplanırlar (29). Bu işlem "agregasyon" veya "aglomerasyon" olarak adlandırılır ve kristal büyümesinden sorumlu olabilir (30).

Kristal Retansiyonu

Tüm bireylerde distal renal tübülüs kalsiyum ve oksalat içeriği olarak süpersatüredir. Nükleasyon ve kristalizasyona rağmen kristalüri az sayıda insanda taş oluşturur (29,31-34). Oluşan kristaller kolayca atılacağından ana mekanizma renal tübüllerde kristallerin büyümesi olana kadar yeterince uzun süre kristal retansiyon (birikim) yeteneğidir (31,32).

Kristal retansiyonunda ve taş oluşumunda serbest ve sabit partikül teorilerilerini de kapsayan üç mekanizma ileri sürülmüştür (35,44). Serbest partikül teorisi, süpersatüre tübüler sıvı varlığında nükleasyon ve kristal oluşumunun tübüler lümen içinde gerçekleştiğini öne sürmektedir. Kristaller daha sonra papiller toplayıcı kanallarda sıkışıp kalabilirler. Diğer yandan tübüler akımın fizyolojik çalışmaları normal koşullarda kristal oluşumu ve Bellini kanallarını tıkamaya yetecek kadar büyümesi için yeterli zamanın olmadığını göstermiştir (34).

Sabit partikül teorisinde, kristaller ile renal tübüler epitel hücreleri arasında bir etkileşim olduğu ileri sürülmektedir (36,37). Osteopontin ve hyaluronan gibi bazı bağlayıcı moleküller üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır (38-40). Özellikle kalsiyum oksalat taşlarında hiperoksalürinin renal epitelyal hücrelerde hasara sebep olduğu ve bunun da kristal retansiyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Hiperoksalürinin epiteldeki etkileri oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile ilişkilendirilmiştir (41,42). Epitel hasarı varlığında kalsiyum oksalat kristallerinin yüzeye yapışmasının arttığı gösterilmiştir (43). Bu mekanizma vasküler sistemde görülen endotel hasarı ya da; aterosklerotik plak erozyonu varlığında trombositlerin agregasyonuna benzemektedir. İdiopatik kalsiyum oksalat taşlı hastalardan alınan papiller biyopsi örneklerinde supra fizyolojik düzeylerdeki oksalat varlığını destekleyici kanıtlar elde edilememiştir (36).

İnterstisyel Apatit (Randall) Plakları

Papiller kalsiyum birikimi (Randall plakları) subepitelyal (tip 1) veya intratubüler (tip 2, hidroksiapatit veya karbapatit) olarak sınıflandırılır. Renal papillada interstisyel kalsiyum fosfatın (Randall plağı) kristallerine idrardaki kristaller tutunabilir. Bu teoriye göre interstisyel plaklar ile başlangıçtaki lezyonlar aynı lokalizasyondadır. İnflamasyon nadir olup, birikintiler tubüler bazal membranla birlikte interstisyel kollajen materyaline esas oluşturacak şekilde yerleşir. Bu taşlar papillalara tutunmuştur. Randall plakları en çok idiopatik kalsiyum oksalat taşları ile karakterizedir. Otopsi çalışmalarında kalsiyum birikimi %20 renal papillada bulunmuş ve bu kişilerin 1/3'ünde o yerleşimde primer böbrek taşı saptanmıştır. Histoloji çalışmalarında birikimler sadece nefron lümeninin içinden daha çok nefronun segmentlerine yakın papillanın interstisyel dokularında olduğu gösterilmiştir. Randall teorisine göre bu plaklar taş oluşumu için çekirdek görevi görür. Bu plaklar papillanın iç derinliklerine, vasa rektanın ve toplayıcı kanalların bazal membranına uzanır. Bu teoriye göre hasarlı papiller damarların onarımı aterosklerotik benzeri etkiyle kalsifiye olmakta ve birikim renal papiller intertisyumdan papillanın derinliklerine ulaşmaktadır. Randall plaklarının vasküler teorisi 3 renal fizyolojiye dayanmaktadır. Birincisi bu alanda 'türbülan akım' vardır ve inflamasyon ile aterosklerotik değişikliklere zemin hazırlar. Genelde aterosklerotik plaklar arterlerin bifurkasyon yerlerinde oluşmaktadır. Öte yandan laminar kan akımı renal papillanın tepesinde turbülan akıma değişir, 1800 değişim aterosklerozdaki gibi ardından oluşacak plak oluşumu için ortam sağlar. İkinci olarak renal korteks ve papillanın tepesinde 'osmolalite' 10 kat veya daha fazla artar. Bu Hiper ozmolar (ayrıma dikkat!) mikroçevrede, mevcut inflamatuvar sitokinler ve proteinler vasküler hasara cevap olarak plak agregasyonunu uyarır. Üçüncü olarak renal korteksten papillaların uçlarına doğru kan damarlarının 'oksijen taşıma kapasitesi'ndeki azalma eğilimi ileri sürülmüştür. Diabetes mellitus gibi ciddi vakalarda papiller nekroz, obstrüksiyon ve mikroçevrede inflamasyona sebep olur. Bu üç aterosklerotik inflamasyona benzer cevap ile perivasküler kalsifikasyon, Randall plak oluşumuna sebep olur. Aterosklerotik süreçteki esterleşmiş kolesterolün etkisi, kalsiyum oksalat taşlarının kolesterolle ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Artmış renal kan akımı ile artan türbülans, inflamasyon elemanlarının birikimine ve dolayısıyla taş oluşumuna öncülük eden vasküler olaylara sebep olur. Artmış kan akımı yanı sıra hiperfiltrasyona bağlı artmış çözünür madde yükü ve birikimi taş oluşumuna katkı sağlayabilir. Plak kapsamı idrarın kalsiyum atımı, idrar miktarı ve pH'sı ile ilişkilidir. Apatit kristallerinin çevrelediği organik matriks ve kristaller laminar tarzda tabakalı halde gösterilmiştir. Papiller subepitelyal ve intratubüler kalsiyum fosfat (CaP) birikimleri kalsiyum oksalat (CaOx) taş oluşumunda önemlidir. Tüm taşların %70'i CaP içerir. Heterojen CaP nükleasyonunda majör uyarıcı faktör olarak fosfolipidler gösterilmiştir ve oksidatif stres sonucu proksimal tubüllerin fırçamsı kenarlarından salınır. Bütün makromoleküller taş oluşumu için uyaran faktör olan

kalsiyum bağlayan bölge içerir. CaOx kristalleri CaP kristallerinin yüzeyinde gelişir. Heterojen nükleasyonun (spontan kristalizasyon) süpersatürasyon seviyesi homojen nükleasyonun seviyesine göre daha azdır.

Taş oluşumundaki üç mekanizmanın birincisinde, idiopatik kalsiyum oksalat taşlarında Randall plaklarının rolü ortaya konulmaktadır (44). Plakların sayısı ve papillaların plak ile kaplı yüzeyinin yeri doğrudan kalsiyum oksalat taşlarının sayısı ve yeri ile ilişkilidir (45). Plak ile kaplı yüzey, idrarda kalsiyum atılımı ile doğru, buna karşın idrar volümü ve pH değeri ile ters bir ilişki içindedir (46). Tipik olarak yüksek sıvı alımı, tiazid grubu diüretikler hiperkalsiüriyi azaltmak için tedavide kullanılmaktadır.

Mikroskopik düzeyde plaklar Henle kulbunun ince kolundaki bazal membranda oluşurlar (47). Birikintiler ürotelyumun bazal yüzeyine yakın bölgeye göç eder. Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumundaki plaklar daima kalsiyum fosfat (apatit) yapısındadır (47). Tipik olarak plakların etrafında inflamatuvar reaksiyon yoktur. Araştırmalarda birbirini takip eden kristal ve organik matriksten oluşan katlı bir yapı oluşturmak üzere apatit kristallerini çevreleyen organik matriksin varlığı ortaya konulmuştur (36). Apatit-organik tabaka birleşim yüzeyinde saptanan ve kalsiyum oksalat nükleasyonuna katkıda bulunabilecek osteopontin dışında organik matriksin yapısı henüz net olmayıp, potansiyel bir tedavi hedefini oluşturmaktadır (48).

Endoskopik görüntülemede sıklıkla Randall plaklarını örtecek biçimde araya giren ince bir ürotelyum tabakası gösterilmiştir. Bu karmaşık glikoprotein tabakası farklı glikozaminoglikanları içerir (49). Apatit kristalleri, organik matriks ve glikoprotein tabakanın, kristal tutulumu ve formasyonunu uyaracak şekilde birbirleriyle hangi mekanizma ile etkileşim içinde oldukları henüz net değildir (36).

İkinci mekanizmada renal tubüler kristal depozisyonu (çökmesi) ileri sürülmüştür. Kalsiyum fosfat ile ilişkili olarak ortaya çıkan plakların yapısı ve yeri, kalsiyum oksalat taş hastalığında görülenden farklıdır. Kalsiyum fosfat taşlarının ("brushite" -kalsiyum monohidrojen fosfat) prevalansı gittikçe artmaktadır (50,51). ESWL'nin yaygın olarak kullanılması ile birlikte kalsiyum fosfat taş hastalığının prevalansı artmıştır (7). Mekanizması net olmasa da, ESWL'nin papiller ve medüller hasara yol açabildiği ileri sürülmektedir (51). Hiperkalsüriye ek olarak kalsiyum fosfat taşları genellikle yüksek idrar volümü ve pH değeri ile ilişkilidir (29).

Mikroskopik seviyede brushite taşları iç medüller toplayıcı kanallar ve Bellini kanallarının lümenini dolduran apatit tıkaçları ile karakterizedir, plak duktal dilatasyona sebep olur ve renal toplayıcı sisteme protrüze olur (44) . Bu durumda interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan epitelyal hücresel hasarı vardır. Buna karşın kalsiyum oksalat taşı oluşturanlarda Randall plakları, intratübüler kristallerin olmaması ve apatit plaklar etrafında inflamatuvar yanıtın bulunmaması ile karakterizedir. Endoskopik olarak plaklar subürotelyal alanda yerleşmiş veya toplayıcı sisteme uzanan büyük, sarı birikintiler olarak görülürler.

Primer hiperparatiroidizm ve distal renal tubüler asidoz varlığında iki mekanizmanın kombinasyonu ileri sürülmüştür. Tubüler ve intertisyel apatit plakları ile bunlarda interstisyel fibrozis gösterilmiştir (44).

Artan obezite oranlarının taş hastalığının prevalansındaki artış ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (52-55). Obezitenin idrar parametrelerini, ürik asit, kalsiyum, oksalat ve sodyum atılımının artması ile olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (57,58). Obezitedeki bariatrik cerrahi, yüksek hiperoksalüri oranları ve 5 yıl içinde kalsiyum oksalat taşı gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (59-63). İdiyopatik oksalat taşı oluşturanlardan farklı olarak intestinal diversiyon yapılan hastalarda Randall plakları nadiren görülür (47). Bu gibi hastaların biyopsileri intratubüler apatit kristal çökmesi olduğunu göstermektedir Bu hasta grubunda hiperoksalüriye rağmen plaklar oksalat içermez. Apatit ile duktal obstrüksiyon ve ardından gelişen intertisyel fibrozisin pH regülasyonunu bozduğu öne sürülmektedir (64).

Üçüncü mekanizma olarak serbest solüsyonda kristalizasyon ileri sürülmüştür. Bu mekanizmanın en iyi örneği sistinüri hastalarıdır. Bu otozomal resesif (OR) durum dibazik aminoasitlerin (arginin, lizin, ornitin, sistin) transportundaki aksaklığa bağlı olarak aşırı sistin atılımı ile sonuçlanmaktadır (65). Sistin taşı olanlarda Bellini kanalları ve intramedüller toplayıcı kanallarda sistin ve apatit tıkaçlarının her ikisinin de bulunduğunu göstermiştir (66). Sistin taş hastalığının patogenezinde apatit plaklarının rolü ve sistin kristallerinin yapışmasındaki etkileri henüz netleşmemiştir. Taş oluşumunda serbest partikül teorisine destek olarak idrarda söz konusu yüksek konsantrasyonlarda sistinin Bellini kanallarında kristalize olup, renal pelvise uzanabileceği düşünülmektedir.

Tip 1 ve tip 2 primer hiperoksalüri otozomal resesif (OR) özellikte kalıtımsal hastalıklardır. Oksalatın aşırı üretimi hiperoksalüriye ve sistemik oksalozis ile kalsiyum oksalat taş oluşumuna sebep olur.

Taş Oluşumu ve Büyümesinin Baskılayıcı ve Uyarıcıları

Tablo 3'de böbrek taşı oluşumunu baskıladığı düşünülen çeşitli maddeler listelenmiştir (7,29). Taş oluşumunun, idrar süpersatürasyonu ile idrardaki inhibitör maddeler arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmüştür (67). Kalsiyuma bağlanarak süpersatürasyonunu azaltan ve kalsiyum içeren taşların önlenmesinde potasyum sitrat şeklinde kullanılan sitrat dışında diğer inhibitör maddelerin hiçbirinin bugün için tedavi amacıyla kullanımı yoktur.

Kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonunun önemli bir inhibitörüdür. Tamm-Horsfall proteinin (THP) fonksiyonu idrar pH'sı ve konsantrasyonuna bağlıdır. İdrar pH'sı düşük ve konsantrasyonu yüksek olduğunda THP'nin kristallerin agregasyonunu uyardığı düşünülmek-

Tablo 3: Taş oluşumunu etkileyebilen baskılayıcı üriner maddeler.

- Albumin
- Kalgranulin
- Sitrat
- Glukozaminoglikanlar
- İnter-α-inhibitör
- Magnezyum
- Nefrokalsin
- Osteopontin
- Protrombin F1 fragman
- Pirofosfat
- Renal litostatin
- RNA / DNA parçacıkları
- Tamm-Harsfall protein

tedir. Tersine konsantrasyonu düşük, alkali idrarda ise THP kristal agregasyon ve büyümede inhibitör etkiye sahiptir (68).

İnhibitör moleküllerin çoğu, anyonik bağlarla kalsiyum atomlarına bağlanır ve bu sebeple kristal büyümesini önlerler (7,29). Glikozaminoglikanlar gibi makromoleküller kristal agregasyonu ve büyümesini baskılar, kristal nükleasyonunu ise uyarır. Nefrokalsin genellikle taş oluşumunu baskılayıcı etki göstermesine rağmen, bazı kalsiyum oksalat monohidrat taşlarında bireylerde nefrokalsin moleküllerinde γ-karboksi glutamikasidin bulunmadığı ve bunun da taş oluşumunu baskılayıcı fonksiyonların kaybı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (69,70).

Staz / obstrüksiyon, nörojenik mesane işlev bozukluğu, konjenital anatomik anomaliler ve kalıcı kateterler gibi yabancı cisimlerin varlığında üriner enfeksiyon gelişebilir, bu ise taş oluşumunda litojenik substrat olarak önemli bir faktördür (71). Magnezyum amonyum fosfat (struvite) taşlarını oluşturan üreaz üreten bakteriyel enfeksiyonların (klebsiella, proteus, pseudomonas, stafilokok) rolü kanıtlanmıştır. Bu enfeksiyonlarda idrardaki üre, amonyak ve karbondioksite yıkılır, ardından amonyum iyonları ve bikarbonata hidrolize olur. Daha sonra katyonlara bağlanmasıyla magnezyum amonyum fosfat ve karbonat apatitin oluşması ile sonuçlanır (72). Sitrat kalsiyum gibi üriner katyonlarla kompleks oluşturabilme yeteneğine bağlı olarak koruyucu rol oynar. Üriner enfeksiyonların varlığında sitratın bakteriler tarafından metabolize edilmesiyle baskılanma daha az olur (73).

Kristalizasyonda, agregasyon için matriks oluşumu bakterinin içinde veya etrafında lokal inflamasyon ve salgılanan mukusla olur (72). Ürenin yıkım ürünleri ise bakteriyal adheransı artırabilen ürotelyal hasarı uyarabilir (74).

Bakteriyel enfeksiyonun tedavisi bakteriyal biyofilmler nedeniyle oldukça zordur. Biyofilmlerin içindeki bazı organizmaların planktonik bakterileri eradike etmek için gerekli olan dozlardan 1000 kat daha fazla antibiyotik konsantrasyonlarında yaşayabildikleri gösterilmiştir (75,76). Biyofilm, ekzopolisakkarid (EPS) matriksi, diğer biyolojik bileşenlerle kaplanmış ve sıvı-yüzey ara yüzüne tutunmuş mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanabilir (77). Biyofilmde ki direncin 3 mekanizmayla oluştuğu düşünülmektedir. Birincisinde biyofilmlerin EPS matriksi, şelasyon, yıkım ve doğrudan blokaj destrüksiyon yoluyla antimikrobiyal ilaçların penetrasyonunu önler. İkinci olarak biyofilm içerisinde bazı antibiyotiklerin etkisini bozacak anaerobik, değişmiş pH ve/veya kimyasal yapı içeren mikro çevreler gelişebilir (78). Sonuncu mekanizmada ise antibiyotik tedavisine ileri derecede dirençli hücrelerin gelişimi söz konusudur. Bu gibi hücreler antibiyotik tedavisi varlığında uyku durumuna geçip, antibiyotikler subterapötik seviyelere düştüğünde patojenik fonksiyonlarını tekrar kazanma yeteneğine sahiptirler (78).

At nalı böbrek, UPJ obstrüksiyonu, kaliks divertikülü ve medüller sünger böbrek gibi bir dizi konjenital veya kazanılmış anatomik anomalisi olan böbrek taşları gelişimi bakımından üriner staz etkisiyle risk oluşturur (79,80). Staz üriner enfeksiyona zemin hazırlar ve kristal retansiyonunu uyarır. Bazı araştırıcılar bu hastalarda daha yüksek oranlarda metabolik anomalilerin olduğunu da ileri sürmüşlerdir (81-83). Büyük olasılıkla bu faktörlerin hepsinin kombinasyonu taş oluşumuna katkı yapmaktadır.

Sonuç

Moleküler mekanizmaların anlaşılabilmesi ile taşların önlenmesi ve tedavisinde önemli adımların atılabileceği kesindir. Özellikle taşın etyopatogenezinde yer alabileceği düşünülen serbest oksijen radikalleri ve bunların yaptığı doku hasarı sonucunda taşın oluştuğu teorileri son derece ilgi çekmektedir. Taş hastalığı da ateroskleroz gibi doku hasarına sekonder gelişebilir ve bu çerçevede üriner sistem taş hastalığında metabolik bir hastalık olarak endotelyal / epitelyal disfonksiyon ile ilişkilendirilebilecektir.

Kaynaklar

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones C et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int; 63: 1817-1823, 2003.
2. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM et al. Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int; 16: 624-631, 1979.
3. Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR et al. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. Invest Urol; 15: 438-441, 1978.
4. Asplin JR, Parks JH, Nakagawa Y et al. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. Kidney Int; 61: 1821-1829, 2002..
5. Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. Kidney Int; 52: 1602-1608, 1997.
6. Brown CM, Purich DL. Physical-chemical processes in kidney stone formation. In: Coe FL, Mavus MJ;eds. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Pr;: 613-624, 1992.
7. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest; 115: 2598-2608, 2005.
8. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. Urol Clin N Am; 34: 323-334, 2007.
9. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol; 142: 1516-1521, 1989.
10. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J Urol; 172: 159-163, 2004.
11. Pak CYC, Sakhaee K, Moe OW et al. Biochemical profile of stone forming patients with diabetes mellitus. Urology; 61: 523-527, 2003.
12. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. Nephrol Dial Transplant ; 20: 468-469, 2005.
13. Daudon M, Traxer O, Conort P et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. J Am Soc Nephrol; 17: 2026-2033, 2006.
14. Garside J. Nucleation. In: Nancollas GH, editor. Biological mineralization. New York: Springer-Verlag; 23-25, 1982.
15. Finlayson B. Physico-chemical aspects of urolithiasis. Kidney Int; 13: 344-360, 1978.
16. Khan SR. Calcium phosphate/ calcium oxalate crystal association in urinary stones: implications for heterogeneous nucleation of calcium oxalate. J Urol; 157: 376-383, 1997.

17. Lonsdale K. Human stones. Science; 159: 1199, 1968.
18. Mandel N, Mandel G. Epitaxis in renal stones. In: Wickhan JEA, Buck AC; eds. Renal tract stone, metabolic basis and clinical practice. New York: Churchill Livingstone; 87, 1990.
19. Koutsoukos PG, Lam-Erwin CY, Nancollas GH. Epitaxial considerations in urinary stone formation. I. The urate-oxalate-phosphate system. Invest Urol; 18: 178-184, 1980.
20. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB et al. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. Proc Soc Exp Biol Med; 149: 926-929, 1975.
21. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. Proc Soc Exp Biol Med; 149: 930-932, 1975.
22. Srinivasan S, Kalaiselvi P, Varalakshmi P. Epitaxial deposition of calcium oxalate on uric acid rich stone matrix is induced by a 29 kDa protein. Clin Chim Acta; 364: 267-274, 2006.
23. Burns JR, Finlayson B. The effect of seed crystals on calcium oxalate nucleation. Invest Urol; 18: 133-136, 1980.
24. Meyer JL, Bergert JH, Smith LH. The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline uric acid. Invest Urol; 14: 115-119, 1976.
25. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W et al. Osteopontin-hydroxyapatite interactions in-vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin gel. Bone Miner; 22: 147-159, 1993.
26. Finlayson B. Renal lithiasis in review. Urol Clin N Am; 1: 181-212, 1974.
27. McKee MD, Nanci A, Khan SR. Ultrastructural immunodetection of osteopontin and osteocalcin as major matrix components of renal calculi. J Bone Min Res; 10: 1913-1929, 1995.
28. Atmani F, Opalko FJ, Khan SR. Association of urinary macromolecules with calcium oxalate crystals induced in vitro in normal human and rat urine. Urol Res; 24: 45-50, 1996.
29. Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. Urol Clin N Am; 34: 295-313, 2007.
30. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. Kidney Int; 37: 51-56, 1990.
31. Hess B, Kok DJ. Nucleation, growth and aggregation of stone forming crystals. In: Coe FL; ed. Kidney stones: medical and surgical management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
32. Elliot JS, Rabinowitz IN. Calcium oxalate crystalluria: crystal size in urine. J Urol; 123: 324-327, 1980.
33. Wiessner JH, Hasegawa AT, Hung LY et al. Mechanisms of calcium oxalate crystal attachment to injured renal collecting duct cells. Kidney Int; 59: 637-644, 2001.
34. Finlayson B, Reid S. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. Invest Urol; 15: 442-448, 1978.
35. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. Kidney Int; 46: 847-854, 1994.
36. Evan A, Lingeman J, Coe FL et al. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int; 69: 1313-1318, 2006.
37. Khan SR. Calcium oxalate crystal interaction with renal tubular epithelium, mechanism of crystal adhesion and its impact on stone development. Urol Res; 23: 71-79, 1995.
38. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan? J Am Soc Nephrol; 17: 1673-1687, 2006.
39. Yamate T, Kohri K, Umekawa T et al. Interaction between osteopontin on madin darby canine kidney cell membrane and calcium oxalate crystal. Urol Int; 62: 81-86, 1999.
40. Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Romijn JC. Identification of hysaluronan as a crystal-binding molecule at the surface of migrating and proliferating MDCK cells. Kidney Int; 58: 1045-1054, 2000.
41. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and tissue culture studies. Clin Exp Nephrol; 8: 75-88, 2004.
42. Khan SR. Renal tubular damage/ dysfunction: key to the formation of kidney stones. Urol Res; 34: 86-91, 2006.
43. Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Houtsmuller AB et al. Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. Am J Physiol; 274: 958-965, 1998.
44. Coe FL, Evan AP, Worcester EM et al. Three pathways for human kidney stone formation. Urol Res; 38: 147-160, 2010.
45. Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. J Urol; 173: 117-119, 2005.
46. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. Kidney Int; 64: 2150-2154, 2003.
47. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin lops of Henle. J Clin Invest; 111: 607-616, 2003.
48. Evan AP, Coe FL, Rittling SR et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. Kidney Int; 68: 145-154, 2005.
49. Hurst RE. Structure, function and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. World J Urol; 12: 3-10, 1994.
50. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. J Urol; 169: 2026-2029, 2003.
51. Parks JH, Worcester EM, Coe FL et al. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. Kidney Int; 66: 777-785, 2004.
52. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. J Am Soc Nephrol; 15: 3225-3232, 2004.
53. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int; 68: 1230-1235, 2005.
54. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA; 293: 455-462, 2005.
55. Cappuccino FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: Population based study of an independent clinical association. BMJ; 12: 1234-1236, 1990.
56. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA; 288: 1723-1727, 2002.

57. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. Am J Kidney Dis; 48: 905-915, 2006.
58. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J Urol; 172: 159-163, 2004.
59. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. JAMA; 294: 1909-1917, 2005.
60. Nelson WK, Houghton SG, Milliner DS et al. Enteric hyperoxaluia, nephrolithiasis, and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis; 1: 481-485, 2005.
61. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. J Urol; 177: 565-569, 2007.
62. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis as a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. Kidney Int; 72: 100-107, 2007.
63. Matlaga BR, Shore AD, Magnuson T et al. Effect of Gastric Bypass Surgery on Kidney Stone Disease. J Urol; 181: 2573-2577, 2009.
64. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al. Insights on the pathology of kidney stone formation. Urol Res; 33: 383-389, 2005.
65. Nagakawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS et al. Clinical use of cysteine supersaturation measurements. J Urol; 164: 1481-1485, 2000.
66. Matlaga BR, Wiliams JC Jr, Kim SC et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. J Urol; 175: 1720-1724, 2006.
67. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW et al. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. N Engl J Med; 294: 249-252, 1976.
68. Resnick MI, Boyce WH. Sperical calcium bodies in stone-forming urine. Invest Urol; 15: 449-451,1978.
69. Coe FL, Nakagawa Y, Parks JH. Inhibitors within the nephron. Am J Kidney Dis; 17: 407-413, 1991.
70. Kaiser ET, Bock SC. Protein inhibitors of crystal growth. J Urol; 141: 750-752, 1989.
71. Bichler KH, Eipper E, Naber K et al. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents; 19: 488-498, 2002.
72. Healy KA, Ogan KO. Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. Urol Clin N Am; 34: 363-374, 2007.
73. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. World J Urol; 17: 308-315, 1999.
74. Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease. Curr Pharm Des; 9: 975-981, 2003.
75. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in Klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother; 44: 1818-1824, 2000.
76. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet; 358: 135-138, 2001.
77. Costerton JW. The Biofilm Primer. Hiedelberg: Springer; 2007.
78. Cadieux PA, Wignall GR, Carriveau R, Denstedt JD. Implications of biofilm formation on urological devices. In:Evan AP, LingemanJE, McAteer, Williams JC Jr; eds. Renal Stone Disease 2, 2nd International Urolithiasis Research Symposium. New York: American Institute of Physics;: 147-163, 2008.
79. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D et al. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. Urol Res; 34: 102-107, 2006.
80. Liatsikos EN, Bernardo NO, Dinlenc CZ et al. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? J Urol; 164: 18-20, 2000.
81. Raj GV, Auge BK, Assimos D et al. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. J Endurol; 18: 157-161, 2004.
82. Matin SF, Streem SB. Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. J Urol; 163: 1676-1678, 2000.
83. Hsu TH, Streem SB. Metabolic abnormalities in patients with caliceal diverticular calculi. J Urol; 160: 1640-1642, 1998.

Yazışma Adresi:
Fehmi Narter
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği,
Şemsi Denizer Cad. Cevizli, Kartal - İstanbul
Tel: +90 216 441 39 00 / 1850
e-mail: fehminarter66@gmail.com