

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ NEDENLERİ

THE ETIOLOGY OF UROLITHIASIS

Sevsen KULAKSIZOĞLU¹Özgül GÖZLÜKAYA¹

GİRİŞ

Uygarlığın en eski çağlarından beri idrar yolları taşlarının insanlar için önemli bir sağlık sorununu teşkil ettiği bilinmektedir. Yirmi yıl öncesine kadar üriner sistem taş hastalığının patofizyolojisini aydınlatma ve tedavisi konusundaki gelişmeler çok yavaştı. Oysa günümüzde üriner sistem taş hastalığının patofizyolojisi ve tedavisine yönelik önemli gelişmeler sağlanmıştır. Üriner sistem taş hastalığının nedeni %90 olguda ortaya konabilmekte; çeşitli tedavi programlarının uygulanmasıyla hastaların büyük kısmında taşın tekrar oluşması azaltılabilmekte veya önlenabilmektedir.

Üriner sistem taş hastalığı tek bir nedenle değil, birden fazla, kompleks ve birbiri ile ilişkili birçok faktörün beraberce meydana getirdiği olaylar dizisidir (1). Üriner sistem taş hastalığı en çok 30 ile 60 yaşları arasında ve üç erkeğe karşılık bir kadında görülmektedir. Taş hastalığında böbreklerde nadiren kalıcı hasar görülür. Üriner sistem taşları idrar yollarında tıkanma ve enfeksiyon oluşturarak böbrek fonksiyonlarını azaltırlar. Üriner sistem taşları idrar yollarında tıkanma, dayanılmaz ağrıya ve kanamaya neden olursa cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir. İdrar yollarında tıkanma görülen hastaların %22'si cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Ancak cerrahiden sonra üriner sistem taş hastalığının tekrarlama oranı yüksek olduğu için profilaktik olarak ilaç tedavisine de ihtiyaç duyulmaktadır (2). Üriner sistem taş hastalığının oluşumu hastaların %90 ile %95'inde uygun metabolik çalışma ve ilaç tedavisi ile engellenebilmektedir.

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI

Üriner sistem taşları kimyasal içerikleri ve patofizyolojik nedenlerinden dolayı heterojen bir grup oluşturmaktadırlar. Üriner sistem taşları kalsiyum içeren ve içermeyen olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar (3).

Kalsiyum içeren taşlar: kalsiyum okzalate, hidroksiapatit ve brushite.

Kalsiyum içermeyen taşlar: ürik asit, struvit (Mg-amonyum fosfat), sistin, triamteren, silika ve 2, 8 dihidroksiadenin (Tablo 1).

Tablo 1. Üriner sistem taş kimyası

	Oran (%)	Etyoloji
Kalsiyum içeren taşlar		
Kalsiyum okzalate	60	Hiperkalsüri, hipositatüri hiperürükozüri, düşük idrar pH'sı, hiperürükozüri, hiperokzalüri
Hidroksiapatit	20	Hiperkalsüri, hipositatüri hiperürükozüri
Brushite	2	Hiperkalsüri, hipositatüri hiperürükozüri
Kalsiyum içermeyen taşlar		
Ürik asit	7	Düşük idrar pH'sı, hiperürükozüri
Struvite	7	Üreyi parçalayan organizmaların oluşturdukları idrar yolu enfeksiyonları
Sistin	3	Sistinüri
Triamteren	<1	Triamteren tedavisi
Silika	<1	Trisilikat tedavisi
2, 8 dihidroksiadenin	<1	2, 8 dihidroksiadenin

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. B. D. Ankara
Geliş tarihi: 12.04.2002 Kabul edilmiş tarihi: 12.06.2003

Yazışma adresi: Sevsen KULAKSIZOĞLU, Gazi Üni., Tıp Fak., Biyokimya A.d., Beşevler, Ankara

Tabloda görüldüğü gibi kalsiyum içermeyen taşların kimyasal içerikleri taş oluşumunun patofizyolojisinin altta yatan nedenini ortaya çıkarılmaktadır. Taşlarda ürik asitin bulunması idrarın asidik, gut veya kronik diyare sendromu gibi bir rahatsızlığın olduğunu göstermektedir. Struvite taşların olması üreyi parçalayan organizmaların oluşturduğu idrar yolu enfeksiyonunu işaret etmektedir. Sistin taşlarının varolması ise sistinüriyi işaret etmektedir.

Kalsiyum içeren taşların patofizyolojik nedenleri ise çok çeşitlidir. Örneğin; kalsiyum okzalat taşları hiperkalsüri, hipositratüri, hiperürikozüri, hiperokzalüri veya asidik idrar pH'sından dolayı oluşabilir. Kalsiyum fosfat taşları ise distal renal tübüler asidozis ve primer hiperparatiroidizmde görülebilir.

Amerika'nın güneydoğu bölgesi "taş kuşağı" olarak adlandırılmıştır. Bu bölgede yaşayan ve böbrek taşına sahip olan hastaların ortak çevresel ve metabolik risk faktörlerine sahip olduğu görülmüştür (4). Taş oluşumuna neden olan çeşitli metabolik, çevresel ve fizikokimyasal faktörler bulunmaktadır.

ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNDAKİ FİZİKOKİMYASAL NEDENLER

- 1) Süpersatürasyon
- 2) Üreaz içeren mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar

ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNDAKİ METABOLİK NEDENLER

- 1) Hiperkalsüri
- 2) Hipositratüri
- 3) Yüksek veya düşük idrar pH'sı
- 4) Hiperürikozüri
- 5) Hiperokzalüri
- 6) Hipomagnezemi
- 7) Sistinüri

ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNDAKİ ÇEVRESEL NEDENLER

- 1) Diyet
- 2) İdrar hacmi

SÜPERSATÜRASYON

Üriner sistem taşları satüre idrarda oluşur. Eğer glomerüler filtrat ve intranefron sıvılar taş oluşturan kristaller bakımından süpersatüre olmaz iseler taş oluşmaz. Süpersatürasyon taş oluşumuna neden olan tuzun konsantrasyonunun çözünürlüğünden fazla olmasıdır (5). Süpersatürasyon ne kadar fazla ise çökme olasılığı, taş oluşumu o kadar fazladır. Süpersatürasyon sonucu iyonlar birbirleri ile birleşerek heterojen bir çekirdek oluştururlar (6,7). Kalsiyum ve okzalat iyonları başka bir kristal üzerinde (ürik asit gibi) çökerek kalsiyum okzalat taşı oluştururlar. Sonuçta hiperürikozüri saf ürik asit veya karışık kalsiyum okzalat ve ürik asit taşı oluşturabilir. Süpersatürasyon aşağıdaki faktörler sonucunda oluşur:

- 1) Kristal oluşumuna neden olan tuzların idrarla aşırı atılımı
- 2) Dehidratasyon (Hipovolemi)
- 3) İdrarda bulunan iyonların normal etki-leşimi

Süpersatürasyon bir şahısta taş oluşum riskini hesaplamak için kullanılmaktadır. Bunun için Relatif Süpersatürasyon Oranı (RSR) olarak bilinen bir kavram geliştirilmiştir (8,9). RSR idrarda taş oluşumuna neden olan tuzların konsantrasyonlarının birbirlerine olan oranlarından hesaplanır (10). RSR idrarın taş oluşumuna neden olan tuzlar açısından satüre olup olmadığını göstermektedir. İdrar, taşın yapısını oluşturan tuzlar açısından satüre (RSR=1), undersatüre (RSR<1), süpersatüre (RSR>1) olarak sınıflandırılmaktadır. RSR risk faktörlerinin ortaya konmasında, uygun tedavi programının seçiminde ve hastaların takibinde önemlidir.

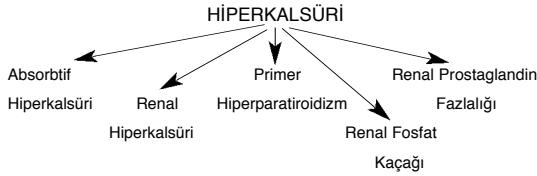
ÜREAZ İÇEREN MİKROORGANİZMALARIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYON TAŞLARI

Üreyi parçalayan mikroorganizmaların (*Proteus*, *Pseudomonas* gibi) neden olduğu kronik idrar yolu enfeksiyonunununa sahip hastalar enfeksiyon taşı oluşturmaya yatkındırlar. Enfeksiyon taşı ise struvittir. Ürenin bakteriye ait üreaz tarafından parçalanması amonyak oluşturur.

Amonyak amonyum ve hidroksil iyonlarına hidrolize olur (11). İdrarın pH'sının artması fosfatın disosiyeye olmasına ve trivalent fosfat iyonunun artmasına neden olur. Amonyum ve trivalent fosfat iyonları magnezyumla birleşerek struvit taşlarını oluştururlar.

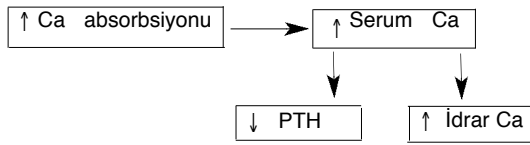
HİPERKALSÜRİ

Hiperkalsüri üriner sistem taş hastalarının %60'ında görülmektedir. Hiperkalsüri kalsiyum içeren taşların oluşumunda çok önemlidir; idrardaki kalsiyum konsantrasyonunu artırmaktadır. Hiperkalsüri idrarın kalsiyum okzalat ve fosfat bakımından satüre olmasını sağlamaktadır (11). Hiperkalsürinin çeşitli nedenleri vardır (Şekil 1).



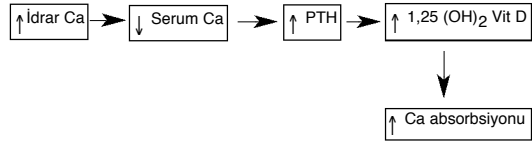
Şekil 1. Hiperkalsüri nedenleri

Absorbtif Hiperkalsüri: Hiperkalsürinin en sık görülen nedenidir. Kalsiyumun barsaktan emiliminin artması böbreklerden süzülen kalsiyum yükünü artırmaktadır (12,13). Aynı zamanda artan kalsiyum absorpsiyonu paratiroid bezinin fonksiyonunu baskılamaktadır. Böylece böbreklerden kalsiyumun tübüler absorpsiyonu da azalmaktadır (Şekil 2).



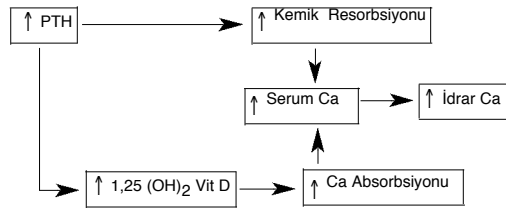
Şekil 2. Absorbtif hiperkalsüri

Renal Hiperkalsüri: Renal Hiperkalsüri böbreklerdeki kalsiyumun tübüler emiliminin bozulması nedeni ile oluşmaktadır. Renal Hiperkalsüri nedeni ile oluşan sekonder hiperparatiroidizm böbreklerdeki 1, 25 (OH)₂ Vit D sentezini artırarak barsaklardan kalsiyum emilimini stimüle eder (14). Renal Hiperkalsüride proksimal tübüllerin fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu hastaların taş oluşumundan önce idrar yolu enfeksiyonu geçirdikleri, bu enfeksiyonun da renal parankimal hasara neden olduğu, bunun da böbreklerden kalsiyum emilimini bozduğu ileri sürülmüştür (Şekil 3).



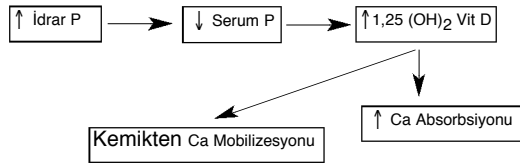
Şekil 3. Renal hiperkalsüri

Primer Hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizm böbrek taşı olan hastaların %2'sinde görülmektedir. Burada görülen hiperkalsüri kemiklerden kalsiyum salınımına (resorbtif) ve barsaklardan kalsiyum emilimine (absorbtif) bağlıdır. PTH artar. Böylece kemik resorpsiyonu, serum kalsiyumu ve böbreklerden filtre edilen kalsiyum miktarı artar. PTH aynı zamanda 1, 25 (OH)₂ Vit D sentezini artırarak barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu da artırır (Şekil 4).



Şekil 4. Primer hiperparatiroidizm

Renal Fosfat Kaçağı: Bu durumda oluşan hiperfosfatüri böbrekteki tübüllerden fosfat emiliminin bozuk olmasına bağlanmaktadır. Böylece 1, 25 (OH)₂ Vit D sentezi artmaktadır. Artan kalsitriol barsaklardan kalsiyum emilimini ve kemik rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsüriye neden olmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Renal fosfat kaçağı

Renal Prostaglandin Fazlalığı: Bazı hastalarda diyete bağlı hiperkalsürinin normal PTH ile görülmesi Prostaglandin E2 fazlalığını düşündürmektedir. Prostaglandin E2'nin kemik rezorbsiyonunu, 1, 25 (OH)₂ Vit D sentezini, böbrek kan akımını arttırdığı, kalsiyumun böbrek tübüllerinden absorpsiyonunu engellediği gösterilmiştir. Üriner sistem taşı olan ve hiperkalsürisi olan hastalar Prostaglandin sentez inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde hiperkalsürinin düzeldiği gözlenmiştir.

HİPOSTRATÜRİ

Hipositratüri üriner sistem taş hastalarının yaklaşık %30'unda görülmektedir. Sitrat önemli bir inhibitördür. Sitrat kalsiyum tuzları ile kompleks oluşturarak idrarın satüre olmasını ve kalsiyum tuzlarının çökmesini önlemektedir (15,16). Kadınlarda sitrat atılımı erkeklerden daha fazladır. Bu yüzden erkeklerde taş oluşumu daha sıktır.

Hipositratürinin en sık sebebi ise asidozdur. Asit, sitratın renal tübüler emilimini artırarak ve sentezini engelleyerek idrardaki konsantrasyonunu azaltmaktadır. Hipositratüri distal renal tübüler asidozda, intestinal alkali kaybının olduğu kronik diyare sendromunda, tiazid kullanımının neden olduğu hipokalemi sonucu gelişen intraselüler asidozda ve ağır egzersizde oluşan

laktik asidozda sık görülür (17,18). Hastaların bir kısmında ise hipositratüri diyete bağlıdır. Hayvansal kaynaklı proteinlerin tüketimi (sülfür içeren aminoasitlerin metabolizması sonucu) asit yükünü arttırmakta ve sitrat atılımını azaltmaktadır.

YÜKSEK VEYA DÜŞÜK İDRAR pH'SI

Normal idrar pH'sı 5.5 - 6.5 arasındadır. Böbrek taşı olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde idrar asidiktir (pH < 5.5). İdrar pH'sı (5.35) ürik asidin disosiyasyon katsayısından düşük olduğu için ürik asit idrarda çözünmez böylece taş oluşumuna neden olur. Ürik asit taşı oluşunca epitaksis yolu ile kalsiyum okzalat taşlarının oluşmasına neden olur (19). Sonuç olarak asidik idrar pH 'sı ürik asit ve kalsiyum taşlarını oluşmasına neden olur.

Asidik idrar ise aşırı dehidratasyon, ağır fiziksel aktivite, aşırı protein tüketimi, kronik diyare sendromu veya gut gibi durumlarda görülebilir. Kronik diyare sendromunda görülen asidik idrar yanında oluşan hipositratüri de taş oluşumuna katkıda bulunur. Oluşan hipositratüri barsaklardan kaybedilen sıvı ile orantılıdır. pH 7'nin üzerinde ise kalsiyum fosfat kristalleri kendiliğinden çöker. Yüksek pH distal renal tübüler asidozda görülebilir. Distal renal tübüler asidozda tübüllerden amonyak sekresyonu ve renal sitrat sentezi azalmış; aşırı miktardaki hidrojen iyonunu nötralize etmek için de kemiklerden kalsiyum salınımı artmıştır. Ayrıca amonyak üreyi parçalayan mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlarda yükselir. pH 7'nin üzerine çıkar. Bu struvite taşları için bir risk faktörüdür.

HİPERÜRİKOZÜRİ

Vücuttaki ürik asit başlıca 3 kaynaktan elde edilir.

- 1) De novo sentez
- 2) Diyet
- 3) Doku katabolizması

De novo sentez ve doku katabolizması sonucu günde 400 mg ürik asit oluşurken diyetle günde 400 mg ürik asit alınır. Ürik asitin 1/4'ü intestinal sıvılarla kaybedilir. Ürik asitin geri kalan kısmı 3/4 ise idrarla atılır. Ürik asit glomerüllerden

filtre edilir. Proksimal tübüllerden hem sekrete edilir hem de geri emilir. Daha sonra distal tübüllerden sekresyondan sonra geri emilir. Ürik asit zayıf bir organik asittir. Ayrışma katsayısı 5,5' tir. 5,5'ten küçük pH değerlerinde çözünmez ve kristalleşmeye neden olur. Ürik asit taşı oluşumunda hiperürikozüri, idrar asiditesi ve idrar hacmi çok önemlidir (20).

Hiperürikozüri böbrek taşı hastalarının %20'sinde görülmektedir. Hiperürikozüri idrarda kadınlar için 750 mg/gün'ün üzerinde, erkekler için ise 800 mg/gün'ün üzerinde ürik asitin atılmasıdır (21). Hiperürikozüri idrar pH'sını düşürerek ürik asit taşlarının oluşmasına, ürik asit taşları da kalsiyum okzalatin kristalleşmesine neden olur. Hiperürikozüri ve ürik asit taşları gut, Lesch Nychan Sendromu, Glukoz-6-Fosfataz eksikliği, myeloproliferatif hastalıklar, lösemi, hemolitik anemi kemoterapi alanlarda görülebilir. Bazı ilaçlar (Probenecid, Salisilat, X ışını kontrast maddeleri gibi) ürik asitin tübüler geri emilimini engelleyerek ürikozüriye neden olur (22).

HİPEROKZALÜRİ

Hiperokzalüri idrarın kalsiyum okzalat ile doymasını sağlayarak taş oluşumuna neden olmaktadır. Okzalat sentezinden kaynaklanan primer hiperokzalüri çok nadir görülmektedir (23). Fakat enterik hiperokzalüri ise daha sık görülmektedir. Enterik hiperokzalüri okzalatin

barsaklardan aşırı emilimi sonucu oluşmaktadır. Emilmeyen safra asitleri ve yağ asitlerinin direkt etkisi nedeniyle barsak mukozasının okzalata geçirgenliği artmaktadır. Absorbe olmayan safra asitleri ve yağ asitleri divalan katyonlarla birleşerek serbest kalsiyum ve magnezyumu azaltmaktadır. Böylece okzalat ile bağlanacak divalan katyon sayısı azalmakta ve absorbe olabilecek serbest okzalat miktarı artmaktadır. Çay, yeşillik, çikolata, 500 mg / gün üzerinde Vit C alınması hiperokzalüriye neden olabilir (24). Askorbik asitin 1. ve 2. karbonu okzalata çevrilir. 2,3 diketogulonik asit ara ürün olarak oluşur (25).

HİPOMAGNEZEMİ

Magnezyum zayıf bir inhibitördür. Okzalat ile kompleks oluşturarak idrarın kalsiyum okzalat ile doymasını engeller (26). Hipomagnezemi kronik diyare sendromu, malabsorbsiyon, alkol alımı veya diyetle yetersiz magnezyum alımından kaynaklanabilir.

SİSTİNÜRİ

Sistinüri böbrek ve barsaklardaki dibazik amino asitlerin taşınmasındaki defekten kaynaklanmaktadır. Sistin taşları olan hastaların idrarlarında sistin konsantrasyonu gram kreatinin başına 400 mg'dan fazladır.

KAYNAKLAR

1. Pak YC. Etiology and treatment of urolithiasis. Amer J Kidney Disease 1991; 18 (6): 624-37.
2. Pak YC. Role of medical prevention. J Urol 1989; 141: 798-801.
3. Asplin J, Parks J, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Lacey S, Goldfarb D, Grasso M, Coe F. Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. J Urol 1998; 159: 1821-5.
4. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. Kidney Int 1978; 13: 344-9.
5. Kok DJ, Papapoulos SE. Physicochemical considerations in the development and prevention of calcium oxalate urolithiasis. Bone Miner 1993; 20: 1-6.
6. Pak YC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger MG, Britton F. Long - term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol 1985; 134: 11-9.
7. Parks HJ, Coe LF. The financial effects of kidney stone prevention. Kidney Int 1996; 50: 1706-12.

8. Nicar MJ, Hsu MC, Johnson T, Pak YC. The preservation of urine samples for determination of renal stone risk factor. 1987; 18 (6): 382–4.
9. Pak YC, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. J Urol 1989; 134: 867–870.
10. Laube N, Schneider A, Hesse A. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. Urol Res 2000; 28: 274–80.
11. Robertson WG. Pathophysiology of stone formation. Urol Int 1986; 41: 329–33.
12. Robertson WG, Peacock M. Pathogenesis of urolithiasis in Scheneider. Handbook of Urology 1985; 17 (1): 185–334.
13. Bongartz D, Scheneider A, Hesse A. Direct measurement of calcium oxalate nucleation with laser probe. Urol Res 1999; 27: 135–40.
14. Brondus AE, Isogno KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1 – 25 dihydroxyvit-amine D production in absorptive hypercalciuria. N Engl J Med 1984; 11: 73–9.
15. Hess B, Meinhardt U, Zipperle L, Giovanoli R. Simultaneous measurements of calcium oxalate crystal nucleation and aggregation: impact of various modifiers. Urol Res 1995; 23: 231–8.
16. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K, Pak YC. Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology 1983; 21: 8–12.
17. Nicar MJ, Hill K, Pak YC. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. J Bone Min Res 1987; 2: 215–8.
18. Pak YC. Citrate and Renal Calculi. Miner Electrolyte Metab 1994; 20: 371–7.
19. Tisellius HG. The effect of the pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. Eur Urol 1986; 12: 59–61.
20. Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. J Urol 1992; 148: 765–71.
21. Gutman BA, Tsai – Fan Y. Uric acid nephrolithiasis. J Amer Med 1968; 45: 756–75.
22. De Vries A. Purine metabolism in uric acid lithiasis. Scan J Urol Nephrol 1980; 53: 161–70.
23. Hodgkinson A, Zaremski PM. Oxalic acid metabolism in man. Calcified Tissue Res 1968; 2: 115–24.
24. Hagler L, Herman RH. Oxalate metabolism. Amer J Clin Nutr 1973; 26: 758–65.
25. Schmidt KH, Hagmaier V, Hornig DH, Vuilleumier JP, Rutishauser G. Urinary oxalate excretion after intakes of ascorbic acid in man. Amer J Clin Nutr 1981; 34: 305–9.
26. Grases F, Genaster C, Conte A, March P, Bouza C. Inhibitory effect of pyrophosphate, citrate, magnesium and chondroitin sulphate in calcium oxalate urolithiasis. Br Journal Urol 1989; 64: 235–7.