

Urolithiasis Etiyolojisinde İmmunogenetik Faktörlerin Etkisi

Gökay BOZKURT¹, Bülent ALAGÖL², Hasan Ç.Ekerbiçer³, Şükrü Palandüz⁴, Çetin Algüneş⁵

ÖZET

Bu makalede; ürolithiasis hastalığının immun respons genleriyle olan ilişkisini, bir başka deyişle ürolithiasisde immunogenetik bir kökenin de, söz konusu olup olamayacağını araştırmayı amaçladık. Ürolithiasis ve oluşumu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir. Konuyla ilgili olarak, ürolithiasisin oluşum nedenleri için fiziksel, kimyasal, bakteriyolojik, endokrinolojik faktörlerin incelendiği ve daima bu faktörlerden birkaçının birlikte rol oynadığı bildirilmektedir (1, 2). Bu bilgilerin ışığı altında, Ürolithiasisin immunogenetik kökeniyle ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; ilgili faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini daha iyi açıklayabilmek için, konuyu immunogenetik yönden araştıran çalışmaların arttırılmasında fayda olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ürolithiasis, İnsan lökosit antijenleri, Majör doku uygunluğu antijenleri, İmmunogenetik, İmmünoloji

SUMMARY

THE ROLE OF THE IMMUNOGENIC FACTORS AT UROLITHIASIS ETIOLOGY

The aim of this study is to evaluate a probable correlation between Ürolithiasis and immune response genes, in other words, to investigate the immunogenetic origin of Ürolithiasis. The information about the causes of urolithiasis was revised. It is reported that physical, chemical, bacteriological and endocrinologic factors might all effect the formation of urinary calculi (1, 2). In this context, results of the studies that concern about the immunogenetic origin of Ürolithiasis were assessed. As a conclusion; it is a must to plan new studies which search the immunogenetic origin of Ürolithiasis to explain all of these factors and their interactions with each other better

Keywords: Ürolithiasis, Human leukocyte antigen, Major histocompatibility complex antigen, Immunogenetic, Immunology

GİRİŞ.

Ürolithiasisin, rekürren bir rahatsızlık olduğu bilinmektedir. Radikal tedavi, ürolithiasisin oluşumu tam olarak çözüldüğünde; nedene yönelik bir tedaviyle ancak mümkün gözükmektedir. Ürolithiasisin oluşum nedenleri için fiziksel, kimyasal, bakteriyolojik, endokrinolojik faktörlerin incelendiği ve daima bu faktörlerden birkaçının birlikte rol oynadığı bildirilmektedir (1, 2). İlgili faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini daha

iyi açıklayabilmek için, konunun immunogenetik yönden araştırılmasıyla ilgili çalışmaların arttırılmasının zorunluluğu doğmaktadır. Bu düşünceler paralelinde; ürolithiasisin etyopatogenezinin, immunogenetik açıdan incelenmesi ve daha geniş bir perspektiften değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ürolithiasis ve oluşumu ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesinin bu çalışmanın bütün içerisindeki yerinin daha iyi algılanmasını sağlayacağı düşünülmüştür.

¹ Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

² Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D

³ Araş.Gör.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

⁴ Uzm.Dr. İstanbul Üniversitesi İst.Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik B.D.

⁵ Prof.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

Üriner sistem içerisinde taş oluşumu spesifik bir hastalık değildir, fakat çok sayıda komplikasyonlara sahip bir rahatsızlıktır. Ürolithiasisin, üriner sistem içerisindeki en yaygın üçüncü patoloji olduğunu gösteren çalışmalara rastlanılmaktadır. (3). Üriner sistem taşları kimyasal ve fiziksel yapılarına göre tanımlanabilirler. Üriner sistem taşlarının kimyasal yapılarına göre yaklaşık görülme sıklıkları Tablo I'de görülmektedir.

TABLO I. Üriner Sistem Taşlarının Yaklaşık Görülme Sıklıkları (8).

| Üriner Sistem Taşı | Görülme Sıklığı(%) |
|-----------------------|--------------------|
| Kalsiyum oksalat | 65,5 |
| Sitruvit | 15,1 |
| Kalsiyum fosfat | 5,2 |
| Kalsiyum ve urik asit | 4,1 |
| Ürik asit | 4,1 |
| Sistin | 1,8 |
| Bilinmeyen | 4,2 |
| Toplam | 100 |

Ürolojik taş oluşumunu açıklayacak birçok teori ileri sürülmüştür ancak hiçbirisi taş oluşumuyla ilgili sorulara tam olarak cevap verememektedir. Tüm olasılıklar göz önüne alındığında taş oluşumunun henüz bilinmeyen birden fazla faktörün etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Üriner taşın meydana gelmesi tek bir nedene bağlanabilecek kadar basit bir olay değildir. Fiziksel, kimyasal, diyetetik, bakteriyolojik, endokrinolojik, vb. faktörlerle ilgilidir. Bu faktörlerden daima birkaçı birlikte rol oynar(1, 2, 5, 6, 7).

Üriner taş oluşumunda ilk basamak; bir kritik çekirdeğin meydana gelmesidir. Bunun üzerinde birikme ve büyüme ikinci aşamadır. Birinci aşama için iki farklı görüş vardır. Bunlardan ilkinde üriner taş oluşumu; "İntranefronik ve Bağlı Nükleus Oluşumu" teorisine göre böbrekteki lokalize bir lezyona bağlanır. İkinci görüşte ise üriner taş oluşumu "Ekstranefronik ve Serbest Partikül Oluşumu" teorisine göre doğrudan doğruya idrar içinde başlar. Bu olaydan, idrardaki çözünebilir tuzların nükleasyonunun ve kristalizasyonun sorumlu olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Böbrekteki inisiyal bir lezyonun varlığı taş oluşumunu kolaylaştırır. Normal idrar yolları mukozasının idrara karşı yüzey gerilimi yoktur.

Diğer bir ifade ile, idrar üriner mukozayı ıslatmaz. Mukozanın yüzey gerilimi artarsa, idrardaki kristalloidler çöker. Nitekim, mukozada iltihap veya travmaya bağlı epitel deskuamasyonu ile meydana gelen anormal yüzeyler, kristalloidlerin çökmesini kolaylaştırır (9). Eksperimental olarak mesaneye konan parafin veya politen enkrüste olmaz. Çünkü bu maddelerin yüzeyleri ıslanmaz. Gerçekten bazı vakalarda, böbrek papillalarında önce bir epitel harabiyetinin meydana geldiği, daha sonra bu lezyonlara kalsiyum tuzlarının çöktüğü, sonra subepitelial kalsiyum plaklarının oluştuğu ve nihayet üriner taş haline geldiğinden bahsedilmektedir. İlk papiller lezyon epitel harabiyetinden ibarettir. Papiller lezyon bir fokal enfeksiyon kaynağından çıkan toksinlerin veya hiperkalsiürinin neticesi olabilir. Bir çalışmada özellikle kaliseal fornikslerde pek çok ufak kristal çöküntüsünün varlığı gösterilmiştir. İltihabi değişikliklerle veya çok sayıda kristalin dolmasıyla lenfatik kanallar tıkanmakta ve bunlarla taşınan mikroliteler takılıp kalmakta ve büyümektedirler. Bunlar zamanla lenfatiklerin iç yüzeylerini aşındırmakta ve kalis boşluğuna düşmektedirler. Bu şekilde taş oluşumu için gerekli çekirdek ortaya çıkmaktadır.(7) Taş oluşumunun doğrudan doğruya idrar içinde başladığı görüşü ise aşağıda özetlenmiş çeşitli teorilerle açıklanmaktadır :

Taş-Matriks Teorisi veya Nükleasyon Teorisi : Bir sıvı içinde kristalizasyon, yani kristalloidlerin çökmesi için iki ana faktör gereklidir: Süpersatürasyon ve çekirdek oluşumu (10). Üriner taş oluşumunu kolaylaştıran faktörlerin en önemlisi idrar yollarında bir çekirdeğin meydana gelmesidir. İltihabi müküs, deskuame epitel hücreleri, bakteri kümeleri, kan veya fibrin koagulları, yahut yabancı cisimler taşın çekirdeğini teşkil edebilirler (7). Bir kaynakta, üriner taş matriksindeki proteinlerin oranı %1-5 olarak bildirilmiştir. Bu proteinlerle ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada ise, analizi yapılan üriner taşlarda; albumin, transferrin ve tamm-horsfall mukoproteinlerinin, taş-matriks proteinlerinin %40'ından fazlasını oluşturduğu bulunmuştur (11). Bu proteinlerin presipite olabilme özellikleri ve üriner sistem taşlarının matriksinde yüksek konsantrasyonda bulunmaları, ürolithiasis oluşumunda ve büyümesinde rol oynayabilecekleri görüşünü desteklemektedir (6, 11). Çekirdek, içinde bulunduğu stabil sol'un instable hale dönmesine neden olur. Ayrıca idrara karşı anormal bir temas

yüzeyi meydana getirir. Her iki halde de kristalloidler kolay çökerler. Albumin, alfa₁-globulin ve alfa₂-globulin, bazen gama-globulinler, mukoptoteinler ve matriks substans A gibi bazı idrar ve serum proteinleri organik bir matriks olarak, kristallerin birikimi için bir iskelet, çatı görevi yapabilirler (7). Bazı araştırmacılara göre de; Substans A maddesinin immunolojik bir etkiyle taşta özgü antijen rolü oynayabileceğinden bahsedilmektedir (2).

Hipersekresyon-Kristalizasyon

Teorisi: Üriner taş oluşumunu açıklamada, temel faktörün, idrardaki hipersekresyona bağlı süpersaturasyon olduğu görüşüne göre; elektrolitlerin idrardaki eriyebilirlikleri, konsantrasyonlarıyla ilgilidir (6). Fazla miktarda kristalloid itrahına sebep olan metabolizma bozuklukları, ürolithiasis için zemin hazırlar. Gout ve sistinüri bunlardandır (7). Kalsiyum oksalatın süpersaturasyon seviyesini arttıran durumlar, kalsiyum oksalat taşlarının oluşma riskini artırır. Örneğin bir çok hastalık sonucu oluşabilen hiperkalsiüri ve hiperoksalüri iki temel klinik örnektir (10). İdrar iyonları arasındaki anormal etkileşimlerde, supersaturasyonu arttırabilir. Renal distal asidoz, kolon hastalıklarına, belkide diet ve kalıtsal nedenlere bağlı oluşan, düşük idrar sitrat seviyelerinin, kalsiyum oksalatın idrardaki supersaturasyonunu arttırabileceği ve ürolithiasis oluşumunu stimule edebileceği bildirilmektedir (6).

Kristalizasyon - İnhibisyon teorisi:

Mağnezyum, çinko, florid, pirofosfat, sitrat, fosfositrat, difosfonat, mukoproteinler ve çeşitli peptidler gibi bazı üriner substanslar, idrarda kristal oluşumunu inhibe ederler (12, 13, 14, 15). Ettinger ve çalışma grubu tarafından klortalidon adlı maddenin idyopatik kalsiyum oksalatlı, nefrolithiasizli hastalarda, yeni üriner sistem taş oluşumunun inhibisyonunda çok etkili olduğunu bildirdiler (16). Ürolithiasizli hastaların idrarında bu maddeler azalır (3, 17). Tam-Horsefall proteini ise ürolithiasis oluşumu için öncül madde olarak etkimektedir (3, 10). Tam-Horsefall proteininin genetik lokalizasyonu belirlenmiştir ve bunun nefrolithiasizin otozomal formlarının belirlenmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (18). Kristal formasyonunu önlemek için inhibitörlerin son derece düşük konsantrasyonlarda da etkideği bildirilmektedir (10). Kristalizasyon inhibitörlerinin, idrarda düşük yoğunlukta bulunması veya yokluğunun, kristalizasyona müsaade ettiği düşünülmektedir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15(1):1998

(3). Ayrıca, idrardaki sitrik asit miktarda kristalizasyonda önemli rol oynar. Sitrat; kalsiyum fosfat presipitasyonunun ve kalsiyum oksalat kristal büyümesinin direkt inhibitörü olarak bildirilmiştir (19, 20). İdrardaki sitrik asit, kalsiyum iyonlarını idrarda eriyebilen bir kompleks halinde bağlar (Kalsiyum sitrat iyonu). Sitrik asit itrahi azalırsa; kalsiyum iyonlarının çöktüğü ve kalsiyum taşlarının teşekkül ettiği bildirilmiştir (20). Kalsiyum taşı vakalarında, sitrik asit itrahının azaldığı da bir gerçektir. Bu muhtemelen sitratın böbrekte okside olmasına bağlıdır. Bir çalışmaya göre ise; bu koruyucu mekanizmanın etkisi, muhtemelen idrar sitratındaki artışa bağlı olarak, azalmış kalsiyum itrahına neden olmasına (10, 21) ve sitratın inhibitör aktivitesine (21) bağlı olduğu düşüncesidir.

Kadınlarda, östrojen hormonuna bağlı olarak sitrat aktivasyonu fazladır. Belki de bu; niçin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla ürolithiasis oluştuğunun da nedenidir (21).

E.coli, str.fecalis, proteus, pyocynea, vs.'nin birçok şuşları, sitratı metabolize eder. Bu sebeple, bu bakterilere bağlı üriner enfeksiyonlarda, itrah olunan sitrat miktarının azaldığı ve idrar yollarında üriner taş oluşumu için, artmış bir riskin söz konusu olduğu bildirilmiştir (22).

Ürolithiasisin en yaygın sebepleri şunlardır (23).

Üriner sistemin yapısal anomalileri

Pyekaliseal divertikül

Üreteropelvik kavşak obstrüksiyonu.

Megakaliseal/hidrokaliseal

At nalı böbrek

Renal ektopi

Polikistik böbrek hastalığı

Medüller sünger böbrek hastalığı

Mega ureter

Üreterosel

Mesane divertikülü

Üretral divertikül

Mesane çıkış obstrüksiyonu

Hiperkalsiüri

Hiperparatiroidizm

Renal tübüler asidoz

İmmobilizasyon

Süt-Alkali sendromu

Vitamin D intoksikasyonu

Sarkoidoz

İdiopatik hiperkalsiüri

Absorptif hiperkalsiüri

Renal hiperkalsiüri

Resorbtif hiperkalsiüri
Cushing sendromu
Hipertiroidizm
Hipotiroidizm
Kemik metastazları
Multipl myeloma
Paget hastalığı
Asetolazamid terapisi
Wilson hastalığı
Hiperoksalüri
Primer hiperoksalüri
Sekonder hiperoksalüri
Oksalat veya öncül maddesinin aşırı alınımı
Pyridoksine eksikliği
Etilen glikol zehirlenmesi
Metoksyfluran toksisitesi
Hipersistinüri
Ksanthinüri
Hiperürikosüri
Gut
Miyeproliferatif bozukluklar, özellikle tedavi ediliyorsa
Ürikozürük ajanlar
İntestinal hastalıklar
Lesch -Nyan sendromu
İdiopatik
Üriner sistem enfeksiyonu
Diğer nedenler
Silica, sulfonamid, fenasetin, triamteren kullanımı
Ochronosiz
Uzun kemik fraktürleri
(Ürostealithiasiz)
Yabancı cisimler
Bağırsak segmentlerine ureteral diversion
Taş oluşumu için potensiyel stress faktörleri de mevcuttur (4).
A- Familier predispozisyon
B- İklim
C- Jeografik lokalizasyon
D- Diet
E- Fokal enfeksiyonlar
F- İmmobilizasyon
G- Meslek
H- Sosyo-ekonomik seviye
Kalsiyum oksalat taşlarının; tek başına veya majör komponent olarak, tüm ürolojik taşların yaklaşık %80'nini teşkil etmesi nedeniyle, birlikte görülme sıklığı olan, metabolik bozuklarında gözden geçirilmesinin, ürolithiasisin etyopatogenezinin daha kolay anlaşılmasını sağlayacağı düşünülmüştür.

Kalsiyum taşları; daha ziyade kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat taşları şeklinde, en sık olarak da ikisinin karışımı şeklinde; kalsiyum oksalat monohidrat veya dihidrat olarak görülürler (24).

Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın, kalsiyum taşlarının ensik görülen komponentleri olmasının nedeni muhtemelen; idrardaki normal iyonik şartlar altında bile, her ikisinin de son derece erimeyen tuzlar olmalarından kaynaklanmaktadır. Kalsiyum üriner sistem taşlarınının birlikte görüldüğü metabolik bozukluklar şunlardır :

1- Hiperoksalüri

A-Primer hiperoksalüri

B-İngestion ve inhalasyon hiperoksalürisi

C-Enterik hiperoksalüri

2- Hiperürikozüri

3- Hipersistinüri (Heterozigous sistinüri)

4- Hyopositratüri

5- Ürolithiasisle birlikte görülen diğer metabolik bozukluklar

A- Sarkoidoz

B- Renal tübüler asidoz

6- Hiperkalsiüri

A- Absorptif hiperkalsiüri

B- Renal hiperkalsiüri

C- Resorptif hiperkalsiüri

D- İdyopatik hiperkalsiüri

7- İdiyopatik.

Son zamanlarda bir de; artmış kalsiyum-magnezyum ATP'az enzim aktivitesi ile karakterize, kalımsal kalsiyum transport defektinden bahsedilmektedir (12). Kalsiyum üriner sistem taşlarınının, birlikte görüldüğü metabolik bozuklukların yaklaşık görülme sıklıkları bir çalışmada; Tablo II'de görüldüğü gibi bildirilmiştir.

1978 yılında yayınlanan bir çalışmada hiperkalsiürinin; 6'ncı kromozom üzerindeki, spesifik gen lokuslarıyla ilişkisi, idyopatik hiperkalsiüri olarak ifade edilen, metabolik bozukuğa sahip, reküran taş oluşumlu, 54 hasta üzerinde, HLA testleriyle araştırıldığı bildirilmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında; hastalar arasında HLA A, B ve C antijenlerinin görülme sıklığında bir artışın gözlenmediği ifade edilmektedir (25). Ürolithiasisin oluşumunda major bir rol oynayan, fosfat metabolizması bozukluğu ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, bir başka çalışmada ise; ilişkinin varlığından bahsedilmekte ve şu bulguların elde edildiği

bildirilmektedir (26). Hiperfosfatemili hastalarda; HLA-B35 antijeni görülme sıklığında, pozitif yönde bir yükseklik (Ki-kare: 9.89), hiperfosfatürili hastalarda ise HLA-A28 antijeniyle, negatif yönde bir ilişki (Ki-kare: 9.7) ve ayrıca; HLA-B13 (Ki-kare: 5.98) ve HLA-B35 (Ki-kare: 36.58) antijenleri ilede, pozitif yönde bir korelasyon görüldüğü bildirilmektedir. Relatif risk yönünden ise hiperfosfatemi ile HLA-

B27 (Relatif risk: 3.63) ve HLA-B35 (Relatif.risk:7.13) antijenleri arasında yüksek sıklıkta bir ilişki ve ayrıca HLA-B12 (Relatif risk: 11.25) ve HLA-B35 (Relatif risk: 11.25) antijenlerine sahip bireylerde ise hiperfosfatüri ile anlamlı bir birliktelik bulunduğu bildirilmektedir (26).

TABLO II. Kalsiyum üriner sistem taşlarının, birlikte görüldüğü metabolik bozuklukların yaklaşık görülme sıklıkları.

| Kalsiyum Üriner Sistem Taşlarının, Birlikte Görüldüğü Metabolik Bozukluklar | Yaklaşık Tek Başına Görülme Yüzdesi (%) | Yaklaşık Kombine Şekilde Görülme Yüzdesi (%) |
|---|---|--|
| Absorptif hiperkalsiüri | 20 | 40 |
| Renal hiperkalsiüri | 5 | 8 |
| Primer hiperparatiroidizm | 3 | 5 |
| İdyopatik hiperkalsiüri | 15 | 25 |
| Hiperürükozurik kalsiyum nefrolithiasizi | 10 | 40 |
| Hiperoksalürük kalsiyum nefrolithiasizi (Primer hiperoksalüri, Enterik hiperoksalüri, İngestion, inhalasyon hiperoksalürisi) | 2 | 15 |
| Hipositratürük kalsiyum nefrolithiasizi (Distal renal tubuler asidosiz, Kronik diare sendromları, Tiazid kullanımına bağlı ve idyopatik.) | 10 | 50 |
| Hipomagnezurük kalsiyum nefrolithiasizi | 5 | 10 |
| Gut hastalığı | 15 | 30 |
| Hipersistinüri | 1'den küçük. | |
| İnfeksiyon taşları | 1 | 5 |
| Düşük idrar volümü | 10 | 50 |
| Metabolik bozukluk olmaksızın veya diğer nedenlere bağlı | 3'den küçük. | |
| Toplam | 100 | |

İnsanlarda HLA sistemi; yani majör histokompatibilite antijenleri adı verilen, bazı hücre yüzeyi proteinlerinin, üretimini kodlayan, 6'nolu kromozomun kısa kolu üzerindeki gen bölgesinin organ nakli ve hastalık yatkınlığı ile olan ilgisi, bu konuyla ilgili yoğun araştırmaların yapılması için kışkırtıcı bir rol oynamıştır. HLA sistemi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan; muhtemel mekanizmalar şunlardır (27, 28).

- 1- Moleküler benzerlik; Viruslar, bakteriler ve çevresel ajanlarla, HLA arasındaki çapraz reaksiyon.
- 2- HLA ile ilişkili immün response genleri.
- 3- HLA ile ilişkili komplement sistemi genleri.

4- HLA ile ilişkili enzim genleri.

5- Patojen reseptörler veya virus gibi fonksiyon gören HLA antijenleri.

6- Çevresel ajanlar, ilaç ve enfeksiyöz ajanların bir sonucu olarak, HLA antijenlerinin modifikasyonu veya tamamen değişmesi.

7- Defektif immunosupresyon.

8- CLASS II antijenlerini normalde taşımayan hücrelerin, uygunsuz Class II antijen ekspresyonu.

1978 yılında yapılan çalışmada; idyopatik hiperkalsiürili hastalarda ürolithiasis ile HLA arasında herhangi bir ilişkinin olmadığından (25), diğer çalışmada ise; ürolithiasise neden olan fosfat metabolizması bozukluğuyla HLA

arasındaki bir ilişkiden bahsedilmektedir (26). Renal hiperkalsiüri hastalarda; renal kollektör tübllerde ve henle kulpundaki renal fosfat sızıntısına bağlı primer fosfat metabolizması bozukluğu gelişmektedir.(16). "İdyopatik hiperkalsiüri" olarak adlandırılan metabolik bozukluk, renal hiperkalsiüriyi ve dolayısıyla fosfat metabolizması bozukluğunda içermektedir Bu farklı sonuçların yapılan iki çalışmanın tarihleri arasındaki HLA nomenklatüründe meydana gelen gelişmelerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İlgili çalışmaların baz alındığı, 1975 ve 1991 HLA nomenklatürleri incelenmiştir. Nomenklatürlerin karşılaştırılmasında; moleküler yapıları tam olarak bilinen veya yeni bulunan HLA antijenlerinin sayısında zaman içerisinde fevkalade bir artışın söz konusu olduğu görülmektedir. İlgili antijenlerden farklı olarak sadece HLA-B35 antijeninin, 1975 HLA nomenklatüründe HLA-BW35 şeklinde ifade edildiği görüldü. HLA-B35 antijeninin moleküler yapısının tam olarak bilinmiyor olması; o antijenin mikrolenfositite toksisite yöntemiyle serolojik olarak tespit edilmesine engel olmadığından farklı sonuçların nedeninin, nomenklatür değişikliğinden kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Nedeni belli olmayan bir hiperkalsiüri söz konusu olduğunda, idyopatik hiperkalsiüriden bahsedilmektedir. Ancak günümüzde idyopatik hiperkalsiürinin patogenezinin büyük bir kısmı anlaşıldığından idyopatik teriminin terkedilebileceği de bildirilmektedir (29). Neticede farklı verilerin, ilk çalışmada ürolithiasise neden olan ve idyopatik hiperkalsiüri sınıfı içerisinde değerlendirilen sekonder veya primer fosfat metabolizması bozukluğuna yol açmayan başka bir etyopatogenetik faktörden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ürolithiasisin etyopatogenezinde; immunolojik bir kökeninde olabileceğinden bahsedilmektedir (30). Bu olasılık nedeniyle ve sadece HLA A,B,C antijenleriyle değil, daha spesifik olarak immun respons genleriyle de yani HLA-DR (27, 28) lokusu antijenleriyle de, ürolithiasis arasındaki ilişkinin araştırılmasının klinik olarak daha anlamlı olacağı düşünülmüştür.Ürolithiasisin etyopatogenezinin

değerlendirilmesinde hem kalitatif ve hemde kantitatif olarak immunogenetik araştırmaların yetersizliği gözlenmektedir. Bu nedenlerle; HLA sistemi antijenlerinin görülme sıklığı ile ürolithiasis hastalığı arasındaki, bir ilişkinin ihtimaliyeti araştırılmaya çalışılmıştır. Ürolithiasisin Türkiye'de ciddi bir sağlık sorunu olduğunu, üriner sistem taşı oluşumunun patojenik faktörlerinin ve jeografik varyasyonlarının aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. İmmunogenetik süreçlerin tam olarak açıklanmasının önemi ve ürolithiasise; tüm otopsielerin %1'inde rastlanması (12) dolayısıyla, günümüzde asgari 60.000.000 insanın, ürolithiasis vakası olduğu, bununda; teşhis, tedavi, profilaktik ve koruyucu hekimlik faaliyetleri nedeniyle, ne kadar büyük iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açtığı dikkate alındığında bu konunun üzerinde çalışılmasının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çevrenin organizma üzerinde moleküler seviyede bir etki yaratabilmesi için öncelikle genetik alt yapı üzerine kurulu immun sistem tarafından tanınması gerekmektedir. İmmun sistemin cevabına görede organizma reaksiyon göstermektedir, yani organizmanın çevreyle moleküler seviyede etkileşiminde major rolü immun sistem oynamaktadır. İmmun sistem izin verdiğinde, organizma çevresel etkiyle etkileşime girebilmekte ve izin vermediği takdirde de etkileşime girememektedir. Tüm hastalıkların; ya genetik kökenli, ya çevresel kökenli yada ikisinin etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülürse (32), İnsanoğlunun tüm hastalıklarının ve hatta ölümsüzlüğünün sırlarını çözmek, immunogenetik araştırmaların artırılmasına bağlıdır. Bu nedenlere bağlı olarak immunogenetik konusunda bir derleme amaçlanmıştır vede özellikle ürolithiasis seçilmiştir. Çünkü ürolithiasisin oluşumunda hem genetik faktörler hem çevresel faktörler hemde bu iki faktörün etkileşimi suçlanmaktadır.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak; ürolithiasisin, etyopatogenezinin immunogenetik açıdan irdelenmesi ve daha geniş bir perspektiften değerlendirilmesinin zorunluğu ortadadır.

KAYNAKLAR:

1. Spirnak JP, Resnick I; Urinary stones. Tanagho EA, McAninch JW (Eds) Smith's General Urology. 4 th. Chicago; Lange. 1988:275-301.
2. Singhal GD, Singh DN, Gopal SC, Ambasta SS, Varansi RMG. Urinary Mucoprotein in pediatric

urolithiasis. Journal of pediatric surgery. 1987; 22: 218-222.

3. Lynwood HS. The medical aspects of urolithiasis: An overview. J Urol. 1989; 41: 707-710.

4. Wilson DM. Clinical and laboratory approaches for evaluation of nephrolithiasis. *J Urol.* 1989; 141: 770-777.
5. Korkud G, Karabay K, Üroloji: Böbrek taşları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 1993: 284-310.
6. Llyod DT, Olroyd NO. Analysis of urinary calculi. Roth RA, Finlayson B (Eds). *Stones clinical management of urolithiasis.* 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
7. Edwin JJ, Gerhard F. Nefrolithiasiz. *AFP therapeutics.* 1989; 39(3): 233-245,
8. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oksalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1983;129; 1161-1162.
9. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *J.A.M.A.* 1988: 260:978-981.
10. Fraij BM. Separation and identification of urinary proteins and stone-matriks proteins by mini-slab sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Clin-Chem.* 1989; 35(4): 658-662.
11. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, The Kidney. Çevikbaş U (Eds). *Temel Patoloji.* 5 th edit. Philadelphia. WB Saunders Company. 1989: 1071-1074.
12. Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney International.* 1978; 13: 361-371.
13. Rangnekar GV, Gaur MS. Serum ve urinary zinc levels in urolithiasiz. *British Journal of Urology.* 1993; 71: 527-529.
14. Su CJ; Shevock PN; Khan SR; Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991; 145 (5): 1092-1095.
15. Pak CYC. Role of medical Prevention. *J Urol.* 1989; 141: 798-801.
16. Kaiser E.T, Bock S.C. Protein inhibitors of crystal growth. *J.Urol.* 1989; 141: 750-752.
17. Pook MA; Jeremiah S; Scheinman SJ; Povey S; Thakker RV. Localization of the Tamm-Horsfall glycoprotein (uromodulin) gene to chromosome 16p12.3-16p13.11. *Ann Hum Genet.* 1993; 57: 285-290.
18. Menon M, Mahle CJ. Urinary citrate excretionin patiens with renal calculi. *J Urol* 1983; 129: 1158-1160.
19. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K. Long term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol.* 1985; 134: 11-20
20. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985; 134: 20-23.
21. Griffith DP, Klein AS, Infection-induced urinary stones. Roth RA, Finlayson B (Eds). *Stones clinical management of urolithiasis.* 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
22. Banner MP, Pollack HM, Radiologic evaluation of üriinary calculi. Roth RA, Finlayson B (Eds). *Stones clinical management of urolithiasis.* 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
23. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Yamaguchi K, Orito M, Hisazumi H. Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J Urol.* 1992; 148: 995-997.
24. Favus MJ. Familial forms of hypercalcaemia. *J Urol.* 1989; 141: 719-721.
25. Aleksandrov VP, Skriabin GN. The characteristics of histocompatibility antigen distrubution in urolithiasis patients with a phosphorus metabolic disorder. *Urol Nefrol.* Mosk. 1993; 2: 25-27.
26. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Pober JS (Eds)Basic Immunology. 2 th edit. Chicago; W.B. Saunder Company. 1994; 5: 96-115.
27. Goodman JW. Antigen presentation and the major histocompatibility kompleks. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds) Basic and clinical immunology. 8 th. Edit.Chicago. Appleton and Lange Co. 1994; 5: 58-65.
28. Preminger, GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: A review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol.* 1989; 141: 760-763.
29. Caruana RJ, Buckalew VM. The syndrome of distal (type I) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988 ; 67(2): 84-99.
30. Akinci M; Esen T; Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: An updated epidemiological study. *Europa Urology.* 1991; 20(3): 200-203.