



Pediatric calcium stones in potassium citrate and potassium citrate/magnesium treatments: comparison

Comparison of potassium citrate and magnesium treatments in pediatric patients with urolithiasis

Ahmet Midhat Elmacı,¹ Muhammet İrfan Dönmez²

¹Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağı taş hastalığında en sık görülen taş tipi kalsiyum taşlarıdır ve genellikle alta yatan metabolik bir anormalliğe bağlı görülür. Kalsiyum taşlarının tedavisinde potasyum sitrat sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada kalsiyum taşı tanısı ile takip edilen ve hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüriye ek olarak hipomagnezürisi olan çocuklarda potasyum sitrat tedavisi ile potasyum sitrat ve magnezyum kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığı tanısı ile takip edilen hasta dosyaları geriye dönük incelendi. Metabolik taramada hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri (biri veya birden fazlası) anormalliklerine ek olarak hipomagnezürisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hiperürükozüri, primer hiperokzalüri, sistinüri ile başlangıç taş boyutu ≤ 3 mm ve 2 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavide sadece potasyum sitrat kullanan grup ile potasyum sitrata ek olarak magnezyum tedavisi ilave edilen grup arasında tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları, taş düşürme oranları ve tedavi süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya potasyum sitrat kullanan 14 hasta (grup I) ile potasyum sitrat ve magnezyum kullanan 15 hasta (grup II) olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Grup I'de 9 kız ve 5 erkek (yaş ortalaması 9.3 ± 4.3 yıl), grup II'de ise 7 kız ve 8 erkek (yaş ortalaması 7.0 ± 3.9 yıl) mevcuttu. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi süreleri açısından iki grup arasında fark bulunmadı (grup I, 3.2 ± 1.2 ay vs. grup II, 3.1 ± 1.4 ay, $p = 0.872$). Tedavi öncesi taş boyutları grup I'de ortalama 5.2 ± 1.6 mm, grup II'de 5.1 ± 0.9 mm iken, tedavi sonrası grup I'de 3.4 ± 1.3 mm, grup II'de 4.6 ± 1.6 mm idi. Tedavi sonrası taş düşürme grup I'de 2 hastada (%14.3), grup II'de ise 5 hastada (%33.3) gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları ile taş düşürme oranları açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Kalsiyum taşlarında risk faktörlerine (hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri) eşlik eden hipomagnezürinin tedavi edilmesi kısa dönemde çocukluk çağı taş hastalığında etkili bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Böbrek taşı; çocuk; hipomagnezürisi; potasyum sitrat; ürolitiazis.

Abstract

Introduction: Calcium stones are the most common stones observed in pediatric population and they are generally a consequence of an underlying metabolic problem. Potassium citrate is the standard treatment for pediatric calcium stone formers. In this study, we aimed to evaluate the effects of oral magnesium added to potassium citrate treatment for pediatric urolithiasis patients who have hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia.

Methods: Retrospective chart review was conducted for pediatric patients with urolithiasis. Patients identified with hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia (one or more) were included. Patients with hyperuricosuria, primary hyperoxaluria, cystinuria and those with stones ≤ 3 mm as well as under 2 years of age were excluded. Outcomes related to urinary stone disease such as stone size, spontaneous passage and duration of treatment were compared between patients receiving potassium citrate only versus potassium citrate and magnesium.

Results: There were 14 patients in potassium citrate arm (group I) while there were 15 patients who received potassium citrate and magnesium (group II). There were 9 girls and 5 boys with mean age of 9.3 ± 4.3 years and there were 7 girls and 8 boys with a mean age of 7.0 ± 3.9 in group II. No difference was observed in terms of gender and age ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between groups with regard to duration of treatment (group I, 3.2 ± 1.2 months vs. group II, 3.1 ± 1.4 months, $p = 0.872$). Mean stone size before treatment was 5.2 ± 1.6 mm in group I and 5.1 ± 0.9 mm in group II. Mean stone size after treatment was 3.4 ± 1.3 mm in group I while it was 4.6 ± 1.6 mm in group II showing no difference between pre and post treatment. Spontaneous stone passage was observed in 2 patients (14.3%) in group I whereas urinary stones were spontaneously passed in 5 patients (33.3%) in group II. However, it did not reach to statistically significant level between groups.

Discussion and Conclusion: Treatment of hypomagnesuria with oral magnesium in pediatric patients with hypomagnesuria in addition to hypercalciuria/hyperoxaluria/hypocitraturia does not change the outcomes in pediatric urolithiasis in the short term.

Keywords: Kidney stone; pediatric; hypomagnesuria; potassium citrate; urolithiasis.



Ürolitiazis nüfusun yaklaşık %3–5’ni etkilemekle birlikte hem çocuk hem de erişkinlerde dünya genelinde artan bir insidansa sahiptir.^[1,2] Türkiye gibi endemik ülkelerde önemli bir morbidite sebebidir. Ürolitiazis prevalansı coğrafi, genetik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte çocukluk çağında genellikle metabolik anormallikle ilişkilidir.^[3] Yaş azaldıkça artan bu metabolik anormallikler, tespit edilen hastalarda taş rekürrensi açısından risk oluşturmaktadır.^[1,2,4] Benzer şekilde ürolitiazis sebebiyle takip edilen çocuk ve adolesanların %75’inden fazlasında taş oluşumu için metabolik anormallikler tanımlanmıştır.^[5] Ek olarak, çocuklarda tespit edilen böbrek taşlarının %72 ila %88’ini kalsiyum taşları oluşturmaktadır.^[1]

İdrarda bulunan sitrat ve magnezyum, taş oluşumunu önleyici faktörler olarak bilinmektedir. Hipositratüri pediatrik taş hastalarında sıklıkla rastlanır ve oral potasyum sitrat tedavisiyle taş oluşumu riski azaltılabilmektedir.^[1] Ayrıca, idiopatik hiperkalsiüriye bağlı taşlarda potasyum sitrat tedavisi, idrar kalsiyumunu azaltır ve idrar sitratını artırarak çift yönlü avantaj sağlar.^[6] Hipomagnezürü de taş oluşumu için bir risk faktörüdür ancak tanı ve tedavisinde hipositratüri kadar geniş çaplı araştırma mevcut değildir.^[1] Fakat taş hastalığı etyopatogenezinde hipomagnezürünün çocuklarda erişkinlerden daha önemli olduğu bildirilmiştir.^[7] Erişkin kalsiyum okzalat taşının tedavisinde tek başına magnezyum tedavisinin taşı önlemede yetersiz kaldığı, potasyum sitrat tedavisi ile kombine kullanılıncaya daha etkili olduğu tespit edilmiştir.^[8]

Çocukluk çağı kalsiyum taşlarında hipomagnezürünün etkisi ve tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Bu çalışmada, kalsiyum taşı için metabolik risk faktörü olan çocuklarda eşlik eden hipomagnezürünün tedavi edilmesinin etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz çocuk nefroloji kliniğinde 2012–2018 yılları arasında takip edilen ürolitiazis tanısı almış hasta dosyaları geriye dönük incelendi. Hasta bilgileri, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar sonuçları eksiksiz olan hasta çalışmaya dahil edildi. Konjenital obstrüktif üropatiler (posterior uretral valv), veziko-üreteral reflü ve nörojenik mesanesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyasından yaş, cinsiyet, aile öyküsü, başvuru şikayeti, idrar analizleri, idrar biyokimya parametreleri ve görüntüleme yöntemleri kaydedildi.

Metabolik değerlendirme tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda spot idrarda, daha büyük çocuklarda ise 24 saatlik idrarda okzalat, sitrat, sistin, kalsiyum, ürik asit, kreatinin düzeyleri ölçülerek yapıldı. Metabolik anormallik tespiti, yaşa göre idrar solüt atılımının normal düzeyleri değerlendirilerek yapıldı.^[9]

Metabolik taramada hiperkalsiüri/hiperokzalüri/hipositratüri (biri veya birden fazlası) anormalliklerine ek olarak hipomagnezürü saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hiperürükozüri, primer hiperokzalüri, sistinüri olan hastalar ile başlangıç taş boyutu ≤ 3 mm olan veya 2 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavide sadece potasyum sitrat kullanan grup ile potasyum sitrata ek olarak magnezyum tedavisi ilave

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Potasyum sitrat	Potasyum sitrat/ Magnezyum	p
Ortalama yaş (yıl)	9.3±4.3	7.0±3.9	0.143
Cinsiyet			0.340
Kız	9	7	
Erkek	5	8	
Tedavi süresi (ay)	3.2±1.2	3.1±1.4	0.872
Taş boyutu (mm)			
Tedavi öncesi	5.2±1.6	5.1±0.9	0.882
Tedavi sonrası	3.4±1.3	4.6±1.6	0.053
Taş düşürme (%)	2 (14.3)	5 (33.3)	0.231

Tablo 2. Hastaların metabolik risk faktörleri

	n	%
Hipositratüri	14	48.3
Hiperokzalüri	5	17.2
Hiperkalsiüri	4	13.9
Hipositratüri+Hiperokzalüri	5	17.2
Hipositratüri+Hiperkalsiüri	1	3.4
Toplam	29	100

*Tüm hastalarda belirtilen metabolik anormalliklere ek olarak hipomagnezürü mevcuttur.

edilen grup arasında tedavi öncesi ve sonrası taş boyutları, taş düşürme oranları ve tedavi süreleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar oral magnezyum hidrokset tedavisini 30 mg/kg/gün olarak iki eşit doza bölünmüş şekilde alırken, potasyum sitrat tedavisini 1 mEq/kg/gün olarak iki eşit dozda aldı.

Veriler IBM SPSS 24.0 programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 36 hasta içinden tüm verileri bulunan 29 hasta dahil edildi. Potasyum sitrat kullanan 14 hasta (grup I) ile potasyum sitrat ve magnezyum kullanan 15 hasta (grup II) olmak üzere iki grup değerlendirildi. Grup I’de 9 kız (%64) ve 5 erkek (%36), grup II’de ise 7 kız (%47) ve 8 erkek (%53) vardı. Yaş ortalaması grup I’de 9.3±4.3 yıl, grup II’de 7.0±3.9 yıl olarak bulundu. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Tedavi süreleri açısından iki grup arasında fark bulunmadı (grup I, 3.2±1.2 ay vs. grup II, 3.1±1.4 ay, p=0.872). Hastalarda en sık tespit edilen metabolik risk faktörleri sırasıyla hipositratüri (%48.3), hiperokzalüri (%17.2) ve hiperkalsiüri (%13.8) olarak bulundu (Tablo 2). Tedavi öncesi taş boyutları grup I’de ortalama 5.2±1.6 mm, grup II’de 5.1±0.9 mm idi (p=0.122). Tedavi sonrası grup I’de 2 (%14.3) hasta taş düşürürken, grup II’de 5 (%33.3) hastada taş düşürme gözlemlendi (p=0.398). Te-

davi sonrası taş boyutları grup I'de 3.4 ± 1.3 mm, grup II'de ise 4.6 ± 1.6 mm idi ($p=0.053$). Tedavi süreleri grup I de ortalama 3.2 ± 1.2 ay, grup II de 3.1 ± 1.4 ay olup istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.540$).

Tartışma

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı genellikle alta yatan metabolik anormallikler ile ilişkilidir ve bu durum taş rekürrensi açısından ciddi bir risk faktörüdür. En sık saptanan metabolik anormallik hiperkalsiüridir ve bunu sırasıyla hipositratüri ve hiperoksalüri takip eder.^[2,4] Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipositratürinin daha sık görüldüğü ve bununda diyet içeriğinin değişmesine bağlı olduğunu bildirmektedir.^[10] Ayrıca hipositratüri çocuklarda idrar sitrat miktarındaki düşüklük ile idrar magnezyum miktarındaki düşüklük arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.^[10] Çalışmamızda hipomagnezürinin eşlik ettiği kalsiyum taşı için risk faktörü olan hastalar incelenmiş ve bu hasta grubunda en sık saptanan metabolik risk faktörü olarak hipositratüri tespit edilmiştir.

Pediyatrik taş hastalarının takip ve tedavisinde temel amaç, predispozan faktörleri tespit etmek, uygun tedavi ile taşın büyümesini engelleyip spontan düşüşünü sağlamak ve taş rekürrensini önlemektir. Tedavide uygun beslenme ve sıvı alımının düzenlenmesi ile beraber farmakolojik ajanlarda sıklıkla kullanılmaktadır.^[2,6] Hipositratüride tercih edilen ilk ilaç potasyum sitrat tedavisidir. Potasyum sitrat idrarda kalsiyum ile şelasyon oluşturarak kalsiyumun okzalate ve fosfat ile bağlanmasını önler, böylece idrardaki süpersatürasyonu azaltarak taş oluşumunu engeller.^[1] Bu etkisine ilave olarak idiopatik hiperkalsiüriye bağlı taşlarda potasyum sitrat tedavisi, idrar kalsiyumunu azaltır ve idrar sitratını artırır.^[6] Hipomagnezürü, taş oluşumu için risk faktörü olup pediyatrik yaş grubu taş hastalığı çalışmalarında insidansı %3.9 ila %39.4 arasında bildirilmiştir.^[2,7] Tefekli ve ark.'nın yaptığı çalışmada erişkin ve pediyatrik hastalardaki metabolik risk faktörleri araştırılmış, erişkinlerde en sık hipositratüri ve hiperkalsiüri saptanırken pediyatrik yaş grubunda hipositratüri ve hipomagnezürü en sık görülen anormallikler olarak bildirilmiştir.^[7] Kalsiyum taşı ile takip edilen 126 pediyatrik hastada yapılan başka bir çalışmada, kalsiyum/magnezyum oranı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, taş rekürrensi olan grupta olmayan gruba göre yine kalsiyum/magnezyum oranının anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir.^[11] Ancak oral magnezyum tedavisinin etkinliği hakkında pediyatrik çalışma yoktur. Sınırlı sayıda erişkin çalışmalarda tek başına oral magnezyum tedavisinin taş rekürrensini önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir.^[8,12] Çalışmamızda kalsiyum taşı için metabolik risk faktörleri ve beraberinde hipomagnezürü saptanan hastalarda oral potasyum sitrat ve potasyum sitrat+magnezyum tedavisi kullanan grup incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında taş boyutları açısından her iki grupta anlamlı

fark saptanmamıştır. Spontan taş düşürme, potasyum sitrat+magnezyum kullanan grupta daha fazla görülmesine rağmen (%33.3) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlardan en önemlisi retrospektif bir çalışma olması sebebiyle retrospektif çalışmaların sınırlılıkları mevcuttur. Ek olarak hasta sayımızın fazla olmaması bir kısıtlılık olarak bahsedilebilir, ancak çalışmamızdaki hasta grubunun oldukça spesifik bir popülasyon olduğu düşünüldüğünde bu makul görünmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda pediyatrik kalsiyum taşlarının tedavisinde potasyum sitrat tedavisine ek olarak oral magnezyum verilmesinin tedavi üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2062–8.
2. Elmaci AM, Ece A, Akin F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis* 2014;42:421–6.
3. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:49–59.
4. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *The Journal of urology* 2000;164:162–5.
5. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403–13.
6. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2129–35.
7. Tefekli A, Esen T, Ziyhan O, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003;70:273–7.
8. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, et al. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 2004;63:7–11; discussion -2.
9. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011;80:1278–91.
10. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, Sadaps M, Lakshmanan Y. From hypercalciuria to hypocitraturia—a shifting trend in pediatric urolithiasis? *The Journal of urology* 2012;188:1623–7.
11. Sikora P, Zajackowska M, Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1997–2003.
12. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *The Journal of urology* 1988;139:679–84.