

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOPATOGENEZİNDE
FETUİN-A VE OSTEOPONTİN**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH YAMAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. HÜLYA AYBEK**

DENİZLİ - 2011

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOPATOGENEZİNDE
FETUİN-A VE OSTEOPONTİN**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH YAMAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. HÜLYA AYBEK**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07/07/2010 tarih ve 2010TPF014 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2011

Doç. Dr. Hülya AYBEK danışmanlığında Dr. FATİH YAMAN tarafından yapılan "Üriner Sistem Taş Hastalığı Etyopatogenezinde Fetuin-A ve Osteopontin" başlıklı tez çalışması 30/11/2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. S. Simin ROTA

ÜYE: Doç. Dr. Hülya AYBEK

ÜYE: Doç. Dr. Yaşar ENLİ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

29/02/2012

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım s¼recinde bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım tez danıŐmanım Doç. Dr. H¼lya AYBEK'e, uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Simin ROTA'ya, hocalarım Prof. Dr. Diler ASLAN'a, Prof. Dr. B¼nyamin KAPTANOĞLU'na, Prof. Dr. S¼leyman DEMİR'e, Doç. Dr. Yaşar ENLİ'ye; tez çalıŐmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı, Dr. Didem TUNCER'e, Dr. Koray KORKMAZCAN'a, Dr. Emine KAVALCI'ya, Dr. Cafer GÖNEN'e, Dr. Mahmut ŐENYURT'a, Dr. Dilek İREN'e, Dr. Esin AVCI ÇİÇEK'e, Dr. Nergiz ZORBOZAN'a, Dr. Cuma DEMİRAL'a ve Dr. Mesut ORAL'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez d¼nemimde her t¼rl¼ fedakarlık ve desteğini benden esirgemeyen canım annem ve babama, anlayıŐla her zaman olduğu gibi Őimdi de yanımda olan sevgili eŐim Melda'ya sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI	4
Tarihçe.....	4
Epidemiyoloji	4
Risk Faktörleri	4
Patogenez.....	6
Sınıflama.....	9
FETUİN-A.....	22
Tarihçe.....	22
Yapısı.....	22
Biyolojik işlevleri.....	24
Hastalıklarla ilişkisi	26
OSTEOPONTİN.....	28
Tarihçe.....	28
Yapısı.....	28

Biyolojik işlevleri.....	29
Hastalıklarla ilişkisi	32
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	53
TARTIŞMA.....	62
SONUÇLAR.....	80
KAYNAKLAR.....	83
EKLER.....	97

KISALTMALAR

AGT	: Alanin-glioksalat aminotransferaz
AHSG	: α_2 -Heremans Schmid glikoprotein
AMP	: Adenozin monofosfat
CaOx	: Kalsiyum oksalat
CaP	: Kalsiyum fosfat
CRP	: C-reaktif protein
DMB	: Dimetil metilen blue
FETUB	: Fetuin-B
g	: gravite
GAG	: Glikozaminoglikan
GO	: Glikolat oksidaz
GRHPR	: Glikolat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü " <i>hepatocyte growth factor</i> "
HRG	: Histidinden zengin glikoprotein
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü " <i>insulin-like growth factor</i> "
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KNG	: Kininojen
KO	: Ksantin Oksidaz

MGP	: Matriks GLA protein
MMP	: Matriks metalloproteinaz
OPN	: Osteopontin
PTH:	: Paratiroid hormon
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü β “ <i>transforming growth factor β</i> ”
THP	: Tamm-Horsfall proteini
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
SIBLING	: Small integrin-binding ligand, N-linked glycoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Oksalatın metabolik öncülleri	15
Şekil 2: Primer hiperoksalürideki metabolik bozukluklar.	17
Şekil 3: Pürinlerin yıkımı	20
Şekil 4: 2,8-dihidroksiadeninin oluşumu	21
Şekil 5: Fetuin-A'nın yapısı	23
Şekil 6: Tip 3 sistatinlerin şematik yapısı	24
Şekil 7: Osteopontinin yapısı	29
Şekil 8: Osteopontinin biyolojik işlevleri	31
Şekil 9: Osteopontinin CaOx kristalizasyonu üzerindeki etkileri	33
Şekil 10: Osteopontin standartlarının hazırlanması.....	44
Şekil 11: Osteopontin kalibrasyon eğrisi.	45
Şekil 12: Fetuin-A kalibrasyon eğrisi	48
Şekil 13: Çalışma grubu idrar oksalat düzeyleri	55
Şekil 14: Çalışma grubu idrar sitrat düzeyleri.....	56
Şekil 15: Çalışma grubu GAG/kreatinin oranları.....	56
Şekil 16: Çalışma grubu fetuin-A değerleri	58
Şekil 17: Çalışma grubu osteopontin değerleri.	59
Şekil 18: İdrar fetuin-A ve osteopontin düzeyleri arasındaki korelasyon.	61
Şekil 19: İdrar osteopontin ve magnezyum düzeyleri arasındaki korelasyon.....	61

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Üriner sistem taş hastalığının sınıflandırılması.....	11
Tablo 2: Üriner sistem taşlarının bileşimi, sıklığı ve nedenleri.....	10
Tablo 3: Hiperkalsiüri tiplerinin özellikleri.....	13
Tablo 4: Oksalattan zengin gıdalar	16
Tablo 5: Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar... 38	
Tablo 6: Fetuin-A standartlarının hazırlanması	46
Tablo 7: Kontrol grubu ile hasta gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 8: Çalışma grubunun serum parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 9: Çalışma grubunun idrar parametrelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 10: Kontrol grubu ile hasta gruplarının idrar fetuin-A ve osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması	60
Tablo 12: Çeşitli çalışmalardaki idrar OPN/kreatinin oranları.....	69
Tablo 13: Çeşitli çalışmalardaki oksalat, sitrat, idrar hacmi ve idrar pH' ı değerleri	76
Tablo 14: Çeşitli çalışmalardaki idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor ve ürik asit değerleri.....	77

ÖZET

Üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezinde fetuin-A ve osteopontin

Dr. Fatih YAMAN

Toplumun yaklaşık %10'unu etkileyen üriner sistem taş hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etiyolojisinde metabolik, genetik ve çevresel faktörler rol oynar. İdrardaki birçok madde kristalizasyonu engelleyerek veya kristalizasyona neden olarak taş oluşum sürecini etkiler. İnhibitörlerin eksikliği taş oluşumuna neden olabilir. Tedavi edilmeyen taş hastalığı ciddi morbiditeye neden olabilir. Tekrarlayan taş hastalığı olan bireylerin metabolik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir.

Fetuin-A, 60 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve dolaşımında yüksek düzeyde bulunur. α_2 -Heremans Schmid glikoprotein olarak da bilinir. Sistemik bir kalsifikasyon inhibitörüdür.

Osteopontin çok sayıda işlevi olan fosforillenmiş bir glikoproteindir. Birçok doku tarafından üretilir. Patolojik ve fizyolojik kalsifikasyon süreçlerinde önemli rol oynar. CaOx kristallerinin oluşumunu, büyümesini ve kümeleşmesini engellediği gösterilmiştir.

Literatürde fetuin-A ile taş hastalığının ilişkisini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Fetuin-A ve osteopontinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamız, fetuin-A ve osteopontinin patolojik kalsifikasyonla ilişkili bir hastalık olan üriner sistem taş hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği hipotezine dayanılarak planlanmıştır.

Çalışmamıza taş hastalığı tanısı almış 111 hasta ile 66 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar tekrarlayan taş hastalığı olan ve ilk kez taş hastalığı olan grup olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm bireylerin serum ve idrar kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit ve kreatinin düzeyleri belirlendi. Tüm bireylerin idrar oksalat, sitrat, fetuin-A, osteopontin ve GAG düzeyleri de ölçüldü. Taş elde edilebilen hastaların taş analizleri yapıldı.

Kontrol grubu ile hasta grubu arasında idrar fetuin-A düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubundaki idrar osteopontin düzeyleri hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İki hasta grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda, hasta grupları ile karşılaştırıldığında idrar oksalat düzeyleri düşük, idrar sitrat düzeyleri yüksekti. Hasta grupları arasında fark yoktu. Osteopontin ve fetuin-A arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Tekrarlayan taş hastalığı olan gruptaki idrar kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. İlk kez taş hastalığı görülen grup ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadı. Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü. İlk kez taş hastalığı görülen grupta bu oran kontrol grubuna daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grupları arasında ise fark yoktu. Gruplar arasında serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit ve kreatinin, idrar kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit düzeyleri, idrar hacmi ve idrar pH'ında gruplar arası farklılık gözlenmedi.

Sonuçlarımız idrar oksalat, sitrat ve kalsiyum düzeylerinin taş hastalığındaki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Fetuin-A ve osteopontinin taş hastalığı patogenezindeki rolünü netleştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşları, fetuin-A, osteopontin

ABSTRACT

Fetuin-A and osteopontin in the etiopathogenesis of nephrolithiasis

Dr. Fatih YAMAN

Nephrolithiasis, which affects about 10% of the population, is an important public health issue. Metabolic, genetic and environmental factors play role in the etiology. Many substances in urine effect stone formation process by inhibiting or promoting crystallization. Deficiency in inhibitors may cause stone formation. Untreated nephrolithiasis may lead to serious morbidity. It is suggested that patients with recurrent stone disease must undergo metabolic evaluation.

Fetuin-A is a glycoprotein with a molecular weight of 60 kDa. It is synthesized in the liver and found at high concentrations in circulation. It is also known as α_2 -Heremans Schmid glycoprotein which is a systemic calcification inhibitor.

Osteopontin is a multifunctional phosphorylated glycoprotein. It is synthesized by many tissues. It plays important roles in pathological and physiological calcification processes. It has also been shown to be an inhibitor of formation, growth and agglomeration of calcium oxalate crystals.

There is only one publication that studies the relationship between fetuin-A and nephrolithiasis in the literature. There was no publication that studies both fetuin-A and osteopontin. Our study has been planned on the hypothesis that fetuin-A and osteopontin may play a role in the pathogenesis of nephrolithiasis.

Our study group included 111 patients diagnosed with nephrolithiasis and 66 healthy volunteers. Patient group has been divided into two groups; recurrent stone

formers and first-time stone formers. Serum and urine calcium, phosphorus, magnesium, uric acid and creatinine levels are determined in all individuals. Urine oxalate, citrate, fetuin-A, osteopontin and GAG levels are also studied. Stone analysis has been performed, if available.

There was no difference between control and patient group in terms of urine fetuin-A levels. Urine osteopontin levels in the control group has been found to be significantly higher compared with patient group. On the other hand there was no significant difference between two patient groups. While urine oxalate levels were lower and urine citrate levels were higher in the control group compared with patient groups, there was no difference between patient groups. No significant correlation was found between osteopontin and fetuin-A. Urine calcium levels in the recurrent stone disease group were higher than control group. There was no difference between first-time stone formers and control group. Urine GAG/creatinine ratio was lower in the recurrent stone formers compared with control group. First-time stone formers had lower GAG/creatinine ratio but this difference was not significant. There was no difference between patient groups. No difference were observed between groups in the serum calcium, phosphorus, magnesium, uric acid and creatinine, urine calcium, phosphorus, magnesium, uric acid levels, urine pH and urine volume.

Our results demonstrated the importance of urine oxalate, citrate and calcium levels in nephrolithiasis once again. We conclude that further research is needed to clarify the role of fetuin-A and osteopontin in pathogenesis of nephrolithiasis.

Keywords: Kidney Stones, fetuin-A, osteopontin

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı vücut sıvıları ve idrarın bileşimini etkileyen metabolik bozuklukların yol açtığı multifaktöriyel bir rahatsızlıktır. Antik çağlardan beri bilinen ve toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır (1, 2). İnsidans ve prevalansı coğrafi bölgeye, yaşa, ırka ve cinsiyete göre değişkenlik göstermekte ve genel toplumun %1-20'sini etkilemektedir (2, 3).

Taş hastalığının etiolojisinde genetik, çevresel ve anatomik faktörler rol oynamaktadır (3). Genetik faktörler arasında sistinüri ve primer hiperoksalüri göze çarparken çevresel faktörler arasında diyet ön plana çıkmaktadır. Pozitif aile hikayesi de taş hastalığına yatkınlığı arttıran önemli bir unsurdur (4).

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %75 kadarını kalsiyum oksalat taşları (CaOx), geri kalan %25'lik kısmı ise magnezyum amonyum fosfat (MAP), ürik asit, hidroksiapatit ve sistin taşları oluşturmaktadır (5). Kalsiyum içeren üriner sistem taşlarının oluşumunda, idrardaki elementlerin kristalizasyonu engelleyen ve kolaylaştıran mekanizmalar arasındaki etkileşimin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kalsiyum ile kompleks oluşturan sitrat, fosfat, pirofosfat ve glikozaminoglikanlar (GAG) gibi maddelerin ya da oksalatı bağlayan magnezyum ve sodyum gibi elementlerin idrardaki atılımının azalması CaOx kristalizasyonu kolaylaştırabilir (1, 6).

Sitrat, 6.5'den büyük pH değerlerinde tamamen iyonize halde bulunan bir trikarboksilik asittir. İdrarda en fazla bulunan organik anyondur. Sitrat, kalsiyumla çözünebilir kompleksler oluşturarak kalsiyumun oksalat ve fosfat ile bağlanmasını önleyerek ve oluşmuş olan kristallerin büyümesini engelleyerek kalsiyum taşlarının oluşumu inhibe ettiği düşünülmektedir (7).

Oksalat, karaciğerde sentezlenen ve böbrekler tarafından atılan bir metabolik son üründür. Aynı zamanda diyetle de alınır. Hiperoksalüri, CaOx tuzlarının düşük çözünürlüğü sebebi ile böbrek taşlarının sık rastlanılan bir sebebini oluşturmaktadır (8).

İdrardaki GAG'lar proteoglikanların enzimatik ürünleridir. İdrar ile atılırlar ve taşların organik matriksinde yer alırlar. GAG'ların CaOx kristallerinin büyümesini ve kümeleşmesini inhibe ettikleri gösterilmiştir (9).

Fetuin-A, karaciğerde sentezlenen ve dolaşımında yüksek düzeyde bulunan bir glikoproteindir (10, 11). İn vitro çalışmalar, Fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfor ile kompleks oluşturup bu minerallerin çözünebilirliğini arttırdığını göstermiştir (12). Genel kanı, Fetuin-A'nın kalsifikasyonun sistemik bir inhibitörü olduğu yönündedir.

Osteopontin (OPN) dokularda yaygın olarak bulunan ve kalsiyum bağlayıcı özellikleri olan fosforillenmiş bir proteindir. CaOx taşlarının organik matriksinde de saptanmış ve insan idrarından izole edilmiştir (13). Deneysel taş hastalığı modellerinde böbrekteki ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (6). OPN'in CaOx kristallerinin büyümesini, kümeleşmesini ve böbrek epitel hücrelerine bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

Tedavi edilmeyen taş hastalığında tekrarlayan taş oluşumu oldukça sık görülür. İlk taş oluşumunu takip eden 10 yılda % 50-60 oranında tekrarlama riski vardır (1, 4). Taşın spontan olarak düşürülmesi ya da cerrahi olarak alınması tekrarlama riskini azaltmamaktadır.

Altta yatan metabolik anormalliklerin belirlenmesi taş hastalığının tedavisine yön vermesi açısından önemli ve gereklidir. Özellikle tekrarlayan taşı olan hastaların

metabolik açıdan detaylı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Üriner sistem taşlarının büyük çoğunluğunu kalsiyum içeren taşların oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda idrardaki kalsifikasyon inhibitörlerinin değerlendirilmesi, taş hastalığının tekrarlama riskinin öngörülmesi ve tedavi gereksinimi açısından yeni bir bakış açısı sağlayabilir.

Literatürde taş hastalığında Fetuin-A'nın idrardaki düzeylerini araştıran bir adet çalışma vardır (11). OPN ve Fetuin A'nın birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamız, üriner sistem taşı olan hastalarda metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bu risk faktörleri ile idrar OPN ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amacı ile planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Tarihçe

Taş hastalığı nerede ise insanlık tarihi kadar eski bir rahatsızlıktır. Kayıtlara geçen en eski böbrek taşı 1901 yılında Mısır'da bir mumyanın mezarında tanımlanmıştır. 15 mm çapındaki taş M.Ö. 4800 yılına ait mumyanın 1. lumbar vertebraasının yanında bulunmuştur (15).

Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgeye, cinsiyete, ırka ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. ABD'deki yıllık insidansı 10.000 kişide 7-12; yaşam boyu prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %5'tir (16). U.S. National Health Interview Survey verilerine göre yılda 1.000.000 kişi taş hastalığından etkilenmektedir (2). Sıcak iklimlerde görülme sıklığı daha fazladır. Taş oluşumu olasılığı Asya'da (%1-5) Avrupa (%5-9) ve ABD'ye (%13) göre daha düşüktür. En yüksek risk ise Suudi Arabistan'dadır (%20.1)(3, 16). Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir. Beyaz ırktaki prevalansı siyah ırka göre daha yüksektir (17). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada üriner sistem taş hastalığı prevalansı %14.8 olarak bulunmuştur (18).

Risk Faktörleri

Taş hastalığının risk faktörleri arasında iklim ve coğrafi yerleşim, diyet, aile hikayesi ve hipertansiyon gibi genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra dehidratasyon, hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, hipositratüri, hipomagnezüri ve düşük idrar pH'sı gibi metabolik faktörler de bulunmaktadır (19).

Taş oluşumu erkeklerde 20 yaşından sonra artmaya başlamakta, 40 ile 60 yaş arasında pik yapmakta ve daha sonra azalmaktadır. Kadınlarda ise iki uçlu bir dağılım göstermekte ve insidansında menopoza başlangıcına denk gelen yaşlarda ikinci bir pik gözlenmektedir (20, 21).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, taş hastalığının prevalansında coğrafi bir değişkenlik olduğunu göstermiştir. Sıcak iklimlerde yaşayan bireylerde, hastalığın yaşam boyu prevalansının, dehidratasyona ikincil olarak arttığına inanılmaktadır. Güneş ışığına daha fazla maruz kalan bölgelerde yaşayan bireylerde, artmış D vitamini sentezine bağlı olarak absorbtif hiperkalsiüri riski daha fazladır (3, 22).

Diyetin taş hastalığı insidansı üzerindeki etkisi uzun zamandan beri araştırılmaktadır. Taş hastalığında rolü olduğu gösterilen diyetel faktörler arasında hayvansal proteinler, kalsiyum alımı ve oksalat bulunmaktadır (3, 22). Fazla hayvansal protein alımının idrarda kalsiyum ve ürik asit atılımını arttırdığı, sitrat atılımını ise azalttığı gösterilmiştir (22). Ek olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma hayvansal proteinden zengin diyetin, tekrarlayan kalsiyum taşı olan hastalarda idrar oksalat atılımını arttırdığını göstermiştir (23). Diyetel kalsiyum alımı ile taş hastalığı insidansı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, diyetel kalsiyumun diyetel oksalata bağlanıp oksalatın bağırsaktan emilimini azalttığını ve böylece CaOx taş oluşumu riskini azalttığını öne sürmektedir (24).

Aile hikayesi pozitifliği artmış taş hastalığı riski ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, taş hastalığı insidansının çevresel ve diyetel faktörlerden bağımsız bir ailesel bileşeni olduğunu göstermiştir. Aile hikayesi pozitif olan erkeklerin, aile hikayesi negatif olanlara göre 2.57 kat daha fazla risk altında olduğu bulunmuştur. Aile hikayesi pozitif olan hastalarda taşın tekrarlama riski de daha fazladır (25).

Birçok epidemiyolojik çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda taş hastalığı insidansının artmış olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, taş hastalığı olan bireylerde hipertansiyon sıklığı normal topluma göre daha fazladır. Hipertansif bireyler, normotansif olanlara göre 5.5 kat daha fazla taş oluşturma eğilimindedir (26). Hipertansiyonla taş hastalığı arasındaki bu bağlantıdan sorumlu olan patofizyolojik mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır.

İdrar hacmi taş riskinin önemli bir belirleyicisidir. İdrar çıkışı günde bir litreden daha az olduğunda taş oluşumu riski belirgin ölçüde artar (21). Düşük idrar hacmi taşı oluşturan anyonik ve katyonik tuzların konsantrasyonunu arttırarak taş oluşumuna neden olur (27). Fazla sıvı alımının taş oluşumunun engellenmesindeki yararlı etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Sıvı alımının arttırılması taşı oluşturan bileşenlerin idrardaki konsantrasyonunu azaltarak taş oluşumunu engelleyebilir. Yapılan çalışmalar artmış sıvı alımının kalsiyum tuzlarının kristalizasyonuna karşı koruyucu bir etki gösterebileceğini göstermektedir (28).

Dallanmamış asidik polisakkaridler olan glikozaminoglikanlar proteoglikanların yıkım ürünleridir (29, 30). İdrarda heparan sülfat, kondroitin sülfat A ve C, dermatan sülfat, hyalüronik asit ve keratan sülfat olmak üzere altı tip GAG bulunur (30). İdrarda en fazla bulunan GAG kondroitin sülfat iken keratan sülfat ve dermatan sülfat eser miktarda bulunur (30, 31). GAG'ların CaOx kristallerinin büyümesini ve kümeleşmesini inhibe ettikleri gösterilmiştir (9).

Patogenez

Taş oluşumu süpersatürasyon ile başlar. Satürasyon, bir çözeltideki kristaller (serbest iyonlar) ile kristal tuzlarının dengede olduğu noktadır (16). Süpersatürasyon çözücünün normal koşullarda çözebileceğinden daha fazla çözünmüş madde içeren

çözeltiler için kullanılan bir terimdir (32). Taş oluşumu; kristal çekirdekleşmesi, büyüme, kümeleşme ve böbrek epiteline tutunma aşamalarından oluşan bir süreçtir.

Satürasyon

Üriner sistemde bir taş oluşabilmesi için idrarda taş oluşturabilecek bir kristal maddesinin fazla miktarda bulunması gerekir. Başka bir deyişle idrar, taş oluşturan kristaller ile süpersatüre bir durumda olmalıdır. İdrar da dahil olmak üzere tüm çözeltilerde, çözeltide stabil olarak tutulabilecek çözülmüş tuz miktarının bir üst sınırı vardır (32, 33). İdrarın çözülmüş tuzlar ile satüre hale geldiği ve kristalizasyonun başladığı sınır, termodinamik çözünebilirlik ürünü [thermodynamic solubility product (K_{sp})] olarak bilinir (20, 32, 33). Bir çözeltideki tuzun düzeyi, çözünebilirlik ürününden daha düşük olduğunda spontan kristalizasyon oluşmaz ve taş oluşumu gözlenmez. Tuzun düzeyi çözünebilirlik ürününün üzerine çıktığında çözelti o tuz için kararsız hale gelir ve spontan kristalizasyon başlar. Bu noktaya oluşum ürünü (formation product) adı verilir. Çözünebilirlik ürünü ile oluşum ürünü arasındaki bölge metastabil bölge olarak adlandırılır (20, 32). Metastabil bölgede kendiliğinden kristal oluşumu sık olarak görülmesine de var olan kristaller büyüyebilir (33).

Çekirdekleşme

Bir çözeltide katı kristal fazının oluşmasına çekirdekleşme adı verilir. Kristal oluşumundaki ilk basamaktır (32, 33). Homojen ve heterojen olmak üzere iki tip çekirdekleşme vardır. Saf çözeltilerde ilk kristallerin oluştuğu süreç homojen çekirdekleşme olarak adlandırılır. İnsan idrarında ise homojen çekirdekleşme genellikle görülmez. Kristal çekirdeklerinin hücre sel maddeler, kristaller gibi yapıların üzerinde oluştuğu bu sürece heterojen çekirdekleşme denir (32–34). Çoğu üriner sistem taşının birden çok kristal yapısı içermesi, taş oluşumundan heterojen çekirdekleşmenin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (33).

Kümeleşme

Bu süreçte kristaller birbirlerine yapışarak daha büyük partiküller oluştururlar. İdrarda kimyasal ve elektriksel güçler kristal kümeleşmesini kolaylaştırabilir. Kristaller bir kez kümeleştiğinde kuvvetli molekül içi güçler tarafından bir arada tutulur ve birbirlerinden kolaylıkla ayrılamaz. Tek bir kristal hiçbir zaman toplayıcı sistemde tutulacak kadar büyüyemez. Bu nedenle kristal kümeleşmesi taş oluşumunda önemli bir mekanizmadır (32–34).

Epitaksi

Epitaksi, bir kristalin başka bir kristal katmanı üzerinde kafes gibi büyümesine verilen addır (35). Çoğu taş birden fazla kristal yapısı içerir ancak bu çok bileşenli taşların nasıl oluştuğu tam olarak anlaşılamamıştır. Heterojen çekirdekleşme sürecin başlangıcında rol oynayabilir ancak epitaksi de bu sürece katkıda bulunuyor olabilir. Başta iyonik bağlar olmak üzere çeşitli molekül içi güçler katmanların birbirlerine tutunmasında rol oynarlar (33).

Tutulum

Bir taşın oluşabilmesi için kristallerin üriner sistemde tutulması gereklidir. Çekirdekleşmiş ve kümeleşmiş kristaller toplayıcı sistemi normal idrar akışı ile geçseydi klinik olarak belirgin bir taş oluşumu hiçbir zaman oluşmazdı. Bu nedenle taş oluşumu, kristallerin böbrekte taş oluşturacak büyüklüğe erişecek kadar tutulmasına bağlıdır. Kristal tutulumu için serbest partikül hipotezi ve sabit partikül hipotezi olmak üzere iki mekanizma ortaya atılmıştır. Serbest partikül hipotezinde çekirdekleşme sürecinin tamamen tübüler lümende gerçekleştiği düşünülür. Kristaller böbrek tübüleri boyunca ilerlerken önce çekirdekleşme daha sonra ise hızlı bir kümeleşme sonucu papiller toplayıcı kanallar düzeyinde tutulan büyük bir kristal yapısı oluşur. Sabit partikül hipotezi, kristallerin böbrek toplayıcı sisteminde böbrek epitel hücreleri gibi yüzeylere yapışmasına dayanır. Normal böbrek epiteli kristallerin yapışmasına karşı

dirençli olsa da hasarlanmış epitel hücreleri kristallerin yapışmasını kolaylaştırır (20, 33, 36, 37).

Sınıflama

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %75 kadarını kalsiyum taşları, geri kalan %25'lik kısmı ise strüvit (MAP), ürik asit, hidroksiapatit ve sistin taşları oluşturmaktadır (5) Kalsiyum taşları CaOx, kalsiyum fosfat (CaP) veya bu iki bileşenin kombinasyonunu içerir (16). Ürik asit ve strüvit (MAP) taşları yaklaşık %10 oranında görülürken sistin taşları nadirdir (%1). Triamteren, adenozin, indanavir ve efedrin gibi ilaçlar ile ilişkili taşların görülme sıklığı oldukça düşüktür (20)(Tablo 1).

Taş hastalığının sınıflaması çoğunlukla altta yatan metabolik veya çevresel anormalliklere göre yapılır (Tablo 2). Aralarında hiperkalsiüri, hipositratüri, hiperoksalüri ve hiperürikozürinin de bulunduğu çeşitli patofizyolojik bozukluklar kalsiyum taşlarının oluşumuna tek başına veya kombine halde katkıda bulunur. Ürik asit, sistin ve strüvit taşlarının oluşması için bazı özel durumlar gereklidir. Ürik asit taşları sadece asit idrarda oluşurken sistin taşları sistinin renal absorpsiyonunun bozulması sonucu meydana gelir. Strüvit taşları ise üreyi parçalayan Proteus, Klebsiella gibi mikroorganizmaların yol açtığı idrar yolları enfeksiyonları ile ilişkilidir ve alkali idrarda oluşurlar (4).

Tablo 1: Üriner sistem taşlarının bileşimi, sıklığı ve nedenleri (16).

Bileşim	Sıklık (%)	Nedenler ve mekanizmalar
Kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat	70-80	Hiperkalsiüri Diyetle fazla sodyum ve protein alımı Hiperkalsemi İdiyopatik Kronik metabolik asidoz Düşük idrar hacmi Hiperürükozüri Diyetle fazla pürin ve protein alımı Hiperoksalüri Diyetle az kalsiyum fazla oksalat alımı Genetik hiperoksalüri Hipositratüri Kronik metabolik asidoz İnfalatuvar bağırsak hastalığı İdiyopatik
Ürik asit	10-15	Düşük idrar pH'ı Kronik metabolik asidoz Hiperürükozüri
Magnezyum amonyum fosfat	10-15	İdrar yolu enfeksiyonu
Sistin	<1	Sistinüri
Diğer	<1	
İndinavir		Antiretroviral tedavi
Triamteren		Potasyum tutucu diüretik

Tablo 2: Üriner sistem taş hastalığının sınıflandırılması (38).

Durum	Metabolik/çevresel bozukluk
Hiperkalsiürik kalsiyum taşları	
Absorbtif hiperkalsiüri	Artmış gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonu
Renal Hiperkalsiüri	Bozulmuş renal kalsiyum reabsorpsiyonu
Resorbtif hiperkalsiüri	Primer hiperparatiroidizm
Hipositratürik kalsiyum taşları	
Kronik diyare sendromu	Gastrointestinal alkali kaybı
Distal renal tübüler asidoz	Bozulmuş renal tübüler asit atılımı
Tiyazid ilişkili	Hipokalemi ve intrasellüler asidoz
Hiperoksalürik kalsiyum taşları	
Primer hiperoksalüri	Artmış oksalat üretimi
Diyetsel hiperoksalüri	Diyetle fazla alım
Enterik hiperoksalüri	Artmış gastrointestinal absorpsiyon
Ürik asit taşları	Düşük idrar pH'ı
Sistin taşları	Bozulmuş renal sistin absorpsiyonu
Enfeksiyon taşları	Üreaz pozitif bakterilerin neden olduğu idrar enfeksiyonları
Ksantin ve 2-8 dihidroksiadenin taşları	Ksantin Oksidaz ve Adenin fosforibozil transferaz eksikliği
İlaçlarla ilişkili taşlar	

Kalsiyum taşları

Kalsiyum taşları fazla kalsiyum, oksalat veya ürik asit atılımına bağlı olarak süpersatüre hale gelmiş idrarda oluşabileceği gibi belirgin bir neden olmadan da oluşabilir. Kalsiyum taşlarının nedenleri şöyle sıralanabilir: (Tablo 1)(20, 34)

- İdiopatik hiperkalsiüri
- Hiperkalsiürik durumlar
- Hipositratüri
- Hiperoksalüri
- Hiperürikozüri

Hiperkalsiürik kalsiyum taşları

İdrarla günde 4 mg/kg'dan fazla kalsiyum atılımı hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Hiperkalsiüri kalsiyum taşı oluşturan bireylerde en sık gözlenen anormalliktir. Yüksek idrar kalsiyumu, kalsiyum tuzlarının idrardaki saturasyonunu arttırır. Kalsiyum, sitrat gibi negatif yüklü inhibitörler ile kompleks yaparak idrarın inhibitör aktivitesini azaltır (20).

Normal serum kalsiyumu varlığında görülen hiperkalsiüri idiyopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılır. Kalsiyum taşı olan hastaların %30-60'ında serum kalsiyumu yüksek olmamasına rağmen idrar kalsiyum atılımı artmıştır (34). Hiperkalsiüri kalsiyum taşı olan bireylerde en sık gözlenen anormalliktir (20). Hiperkalsiüri absorbtif, renal ve rezorbtif hiperkalsiüri olmak üzere 3 alt başlıkta incelenebilir (Tablo 3).

Absorbtif hiperkalsiüri bağırsaktan fazla miktarda kalsiyum emilmesine bağlı olarak oluşur. Oral kalsiyum yüklemesini takiben idrar kalsiyum atılımının artması olarak tanımlanır (38). En sık görülen hiperkalsiüri tipidir. Diyetdeki kalsiyumun kısıtlanmasına yanıt vermiyorsa tip I, kalsiyum kısıtlaması ile idrar kalsiyumu normale dönüyorsa tip II olarak sınıflandırılır (38). Absorbtif hiperkalsiüri tip III ise hipofosfatemiye bağlı olarak D vitamini sentezinin artışı sonucu meydana gelir (39).

Renal hiperkalsiüride kalsiyumun renal tübüler absorpsiyonunun bozulması sonucu idrar kalsiyum düzeyleri artar. Serum kalsiyumundaki azalma paratiroidi

uyararak paratiroid hormon (PTH) salınımını artırır. Aşırı salınan PTH kemikten kalsiyum mobilizasyonuna, intestinal kalsiyum absorpsiyonunun artmasına ve 1,25 (OH)₂ vitamin D sentezinin artmasına yol açar (40).

Rezorbif hiperkalsiüri primer hiperparatiroidizme bağlı olarak gelişir. PTH düzeylerinin artışı kemik rezorpsiyonuna ve böbrekteki 1,25 (OH)₂ vitamin D sentezinin artmasına neden olur. Sonuç olarak kemik yıkımı ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu artar ve hiperkalsemi oluşur. Resorbif hiperkalsiürisi olan hastalarda genellikle aşırı PTH sentezleyen paratiroid adenomları bulunur ve bu hastalar paratiroidektomi ile tedavi edilebilir (38).

Tablo 3: Hiperkalsiüri tiplerinin özellikleri (41).

	Hiperkalsiüri		
	Absorbif	Renal	Rezorbif
Serum kalsiyum düzeyi	Normal	Normal & Azalmış	Normal & Artmış
Serum fosfor düzeyi	Normal	Normal & Azalmış	Azalmış
Alkalen fosfataz	Normal	Normal & Artmış	Artmış
PTH	Normal & Azalmış	Artmış	Artmış
Kalsiüri (24 saatlik)	Artmış	Artmış	Artmış
Kalsiyum kısıtlı diyet sonrası kalsiüri	Normal	Artmış	Artmış

Hipositratürik kalsiyum taşları

Sitrat, 6.5'den büyük pH değerlerinde tamamen iyonize halde bulunan bir trikarboksilik asittir. İnsan idrarında en fazla bulunan organik anyondur (38). Dolaşımdaki sitratın çoğunluğu endojen oksidatif metabolizma kaynaklıdır. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Filtre edilen sitratın %75'i proksimal tübüllerden geri emilir. Sitratın renal tübüler absorpsiyonunu belirleyen en önemli etken asit-baz dengesidir. Sistemik asidoz renal tübüllerden sitrat emilimine arttırarak hipositratüriye neden olur (7, 32, 41).

İdrar sitrat atılımının 320 mg/gün'den daha az olması hipositratüri olarak tanımlanır. Hipositratüri taş hastalarının %20-60'ında görülen yaygın bir bozukluktur (38). Hipositratürinin etiyolojik faktörleri arasında asetazolamid ve tiazidler gibi ilaçlar, renal tübüler asidoz, idrar yolu enfeksiyonları, hipokalemi, hipomagnezemi, kronik diyareye bağlı metabolik asidoz, hayvansal proteinden zengin diyet ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları bulunmaktadır. Tiazid grubu diüretikler hipokalemiye bağlı intrasellüler asidoz oluşturarak hipositratüriye neden olabilir (2, 27, 32, 42).

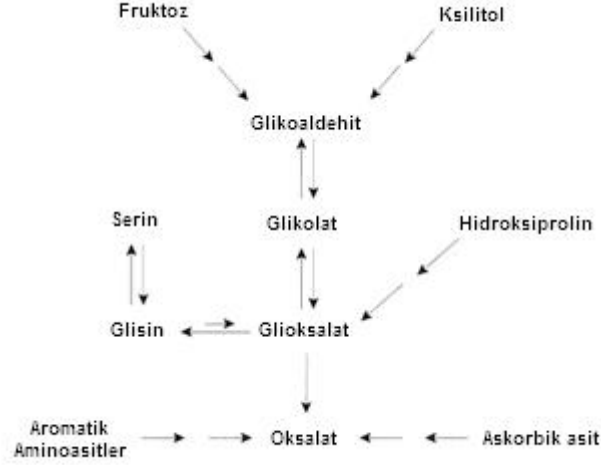
Sitrat kalsiyum ile şelat oluşturma yeteneği sayesinde kalsiyumun oksalat veya fosfat ile bağlamasını önleyerek taş oluşumunu engelleyebilir. Daha önce oluşmuş CaOx veya CaP kristallerinin yüzeyinde büyüme inhibitörü olarak etki gösterebilir (2, 4). Sitrat aynı zamanda Tamm-Horsfall proteini (THP) gibi diğer makromoleküllerin inhibitör etkisini artırıp taşların protein matriksinin önemli bir bileşeni olan OPN'in ekspresyonunu azaltabilir. Ek olarak, idrardaki sitrat atılımı kalsiyum-sitrat-fosfat kompleksi oluşumunda bir faktör olan idrar pH'ını arttırabilir (20, 32).

Hiperoksalürik kalsiyum taşları

Oksalat karaciğerde üretilen ve böbrekler tarafından atılan metabolik bir son üründür. Oksalat diyetle de alındığı için idrardaki oksalat atılımı hem endojen hem de eksojen oksalat yükünü yansıtır. Oksalatın klinik önemi kalsiyum tuzunun düşük çözünebilirliği ile ilişkilidir. İdrarla oksalat atılımındaki artış idrar CaOx süpersatürasyonunu ve dolayısıyla taş oluşumu riskini arttırır (43).

Gliksalat karaciğerdeki oksalat üretiminde asıl prekürsördür. Gliksalat, glikolatın glikolat oksidaz ile oksidasyonu veya glisin d-aminoasit oksidaz ile oksidatif deaminasyonu ile oluşur. Gliksalat asıl olarak glisine transamine olarak metabolize edilir. Asorbik asitin metabolik yıkımı sonucu oksalat ve L-treoz meydana gelir. Askorbik asit endojen oksalat üretiminin %40'ından sorumludur. Endojen oksalat

üretimine katkıda bulunan diğer moleküller arasında fruktoz, ksiloz ve çeşitli aminoasitler de bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Oksalatın metabolik öncülleri (8).

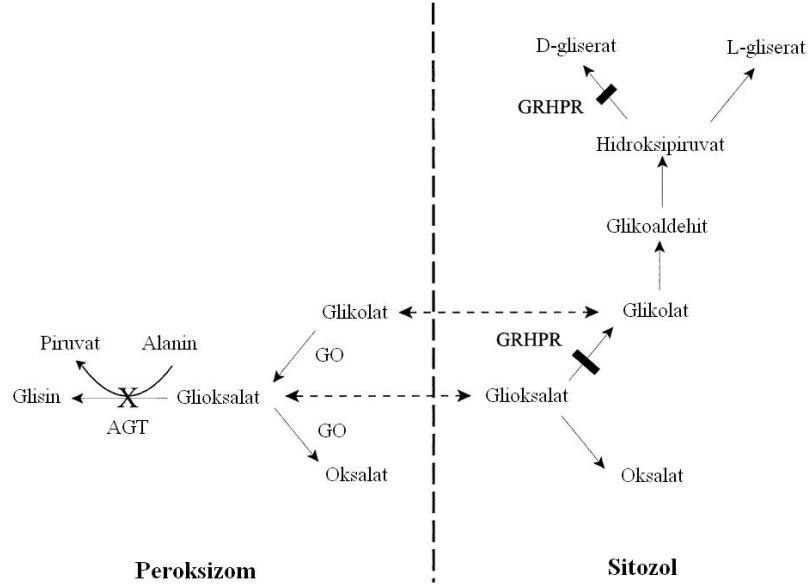
Diyetle günde 50-200 mg kadar oksalat alınır. Diyetin oksalattan zengin gıdalar içermesi durumunda bu miktar 1000 mg'a kadar çıkabilir (Tablo 4). Diyetle alınan oksalatın %5-15'i ince bağırsaklardan emilir. Bağırsaktaki oksalat emilimi lümeninde bulunan serbest oksalat miktarına bağlıdır. Kalsiyum ve magnezyum oksalat ile kompleks yaparak serbest oksalat miktarını ve dolayısıyla oksalat emilimini azaltır (8). Hiperoksalüri oksalattan zengin gıdaların tüketilmesine bağlı olarak oluşabilir. Ispanak, çikolata, soya fasülyesi gibi gıdalar yüksek miktarda oksalat içerir (Tablo 4). Diyetteki kalsiyumun kısıtlanması da oksalat absorpsiyonunu artırır (43).

İdrar oksalat atılımının 40 mg/gün'den fazla olması hiperoksalüri olarak tanımlanır (38). Taş hastalarının %8-50'sinde görülür. Hiperoksalüri oksalat metabolizmasındaki bozukluklara, bağırsak hastalıklarına bağlı olarak diyetteki oksalatın aşırı emilimine veya oksalattan zengin gıdaların tüketilmesine bağlı olarak oluşabilir (8).

Tablo 4: Oksalattan zengin gıdalar

Yiyecek	mg oksalat/100 g yiyecek
Işgın (Ravent - Rhubarb)	600-1235
Ispanak	600-970
Pancar	500
Badem	383
Ceviz	202
Fıstık	187
Bamya	146
Çikolata	117
Kara Lahana	74
Patates	56

Primer hiperoksalüri glioksalat metabolizmasındaki nadir görülen otozomal resesif bir bozukluk sonucu meydana gelir. Glikolatın oksalata dönüşümü artmıştır. İdrar oksalat atılımı 100 mg/gün'den fazladır. Bu hastalarda tekrarlayan CaOx taşları görülür ve tedavi edilmediğinde böbrek yetmezliği kaçınılmazdır. Tip I ve Tip II olmak üzere iki tipi vardır. Tip I'de glikolatı glisine dönüştüren alanin-glioksalat aminotransferaz (AGT) enziminde eksiklik varken tip II'de glioksalat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz (GRHPR) eksikliği bulunmaktadır (Şekil 2)(44).



Şekil 2: Primer hiperoksalürideki metabolik bozukluklar (8).

Primer hiperoksalüri 1'deki bozukluklar X ile, primer hiperoksalüri 2'deki bozukluklar ■ ile işaretlenmiştir. Kesikli oklar peroksisom içine ve dışına iki yönlü taşınmayı temsil etmektedir. AGT: alanin-glioksalat aminotransferaz, GO: glikolat oksidaz, GRHPR: glikolat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz

Enterik hiperoksalüri, ince bağırsak hastalıkları ve rezeksiyonları sonucunda gelişen yağ ve safra asidi malabsorbsiyonuna bağlı olarak meydana gelişir. Crohn hastalığında ve obezite için jejuno-ileal bypass cerrahisi geçiren hastalarda sıklıkla gözlenir (8, 39, 45–47). Bağırsak hastalıklarındaki hiperoksalüri artmış endojen üretime değil bağırsaktaki artmış oksalat absorbsiyonuna bağlıdır. Malabsorbsiyon durumlarında, ince bağırsak lümeninde artmış olan serbest yağ asitleri diyetle alınan kalsiyuma bağlanır. Oksalatı bağlayan kalsiyumun azalması sonucunda bağırsaktaki serbest oksalat miktarı ve oksalat absorbsiyonu artar (8, 46, 48). Safra asitleri ve yağ asitleri kolondaki oksalat geçirgenliğini arttırarak hiperoksalüriye yol açar (48).

Diğer hiperoksalüri nedenleri arasında etilen glikol ve metoksifluran intoksikasyonu ile diyetle yüksek miktarda (günde 2-4 gr'dan fazla) askorbik asit alımı bulunmaktadır (49, 50).

Hiperürikoürük kalsiyum taşları

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. pKa değeri 5.5 olan zayıf bir asittir (51). Pürinlerin ksantin oksidaz ile okside edilmesi ile meydana gelir ve idrarla atılır. İdrar ürik asit ile süpersatüre olduğunda ürik asit kristalleri presipite olur. Ürik asit taşlarının oluşumundaki üç ana etken düşük idrar hacmi, düşük idrar pH'ı ve hiperürikoürüdür (20, 38). En önemli patojenik faktör ise idrar pH'ıdır (20, 38, 52). pH 5.5'de idrardaki ürik asitin sadece yarısı çözünebilir durumdadır (41).

İdrar ürik asit atılımının erkeklerde 800 mg/gün'den, kadınlarda 750 mg/gün'den fazla olması hiperürikoürü olarak tanımlanır (50). Kalsiyum taşı olan bireylerin %10-15'inde hiperürikoürü bulunur (38, 53, 54). Hiperürikoürü etiyojisinde proteinden zengin diyet %70'lik bir oran ile ön plana çıkmaktadır. Diğer hiperürikoürü nedenleri arasında endojen aşırı üretim (enzim defektleri), myeloproliferatif hastalıklar, tümör lizis sendromu, gut ve katabolik durumlar bulunmaktadır (38, 53, 55).

İdrardaki ürik asit atılımının artışı CaOx kristallerinin oluşumu, büyümesi ve kümeleşmesi için bir risk faktörüdür (48). İdrar pH'ı 5,5'in üzerinde olduğunda sodyum urat oluşumu, CaOx kristallerinin oluşumunu heterojen çekirdekleşme ile kolaylaştırır (38, 46). Kalsiyum taşlarının %4-8'inde ürik asit çekirdeği bulunur. Ürik asit kristalleri aynı zamanda böbrek tübüllerini mekanik olarak bloke edebilir (53).

Hiperürikoürük kalsiyum taşları ile ürik asit taşları arasındaki ayırım idrar pH'ı ile yapılır. Hiperürikoürük kalsiyum taşlarında idrar pH'ı genellikle 5.5'in üzerindeyken ürik asit taşlarında 5.5'in altındadır. Saf ürik asit taşlarında hiperürikoürü görülmeyebilir (51).

Sistin taşları

Sistin dibazik bir aminoasittir. Diyet yoluyla alındığı gibi metioninden de elde edilebilir. Normal bireylerde böbreklerden filtre edilen sistinin neredeyse tamamı proksimal tübüllerden geri emilir (20, 41). İdrardaki sistin atılımı 30 mg/gün'ün altındadır (56).

Otozomal resesif bir bozukluk olan sistinüride dibazik aminoasitlerin (sistin, lizin, ornitin ve arginin) transportundaki bir defekt idrardaki sistin atılımının artmasına neden olur. Sistin taşlarının oluşumundaki temel sorun sistinin idrardaki düşük çözünübilirliğidir (41, 55, 56). Sistinin normal idrardaki çözünübilirliği pH ile birlikte artar (4, 20). pH 5, 7 ve 9'daki sistin çözünübilirliği sırasıyla 300, 400 ve 1000 mg/L'dir. (4, 20, 34, 46).

Heterezigot hastalarda 250 mg/gün'e varan miktarlarda sistin atılımı görülebilse de bu hastalarda taş oluşumu nadiren gözlenir (4). Homozigot sistinüride idrardaki sistin atılımı 600 mg/gün'den fazladır. Normal asidik idrarda düşük oranda çözünen sistin çökerek sistin taşlarını oluşturur. Sistin taşlarının yarısından fazlası mikst taşlardır (2, 16). Hastalarda hipositatüri (%44), hiperürikozi (22%), hiperkalsüri (%18) gibi ek patolojiler gözlenir (2, 20, 56, 57).

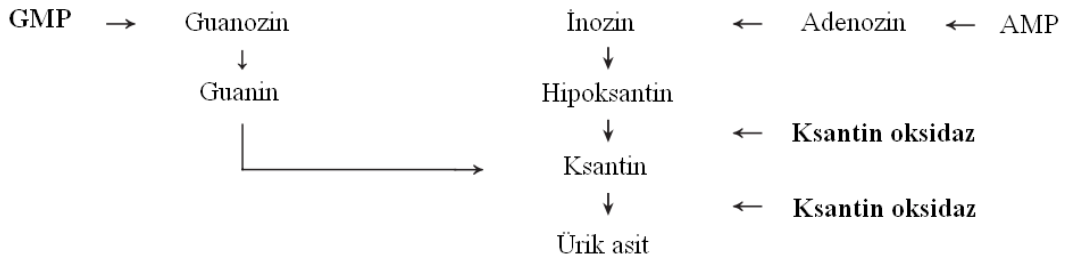
Enfeksiyon taşları

MAP ve karbonat içeren strüvit taşları, Proteus, Providencia, Klebsiella ve Pseudomonas gibi üreaz pozitif bakterilerce oluşturulan idrar yolu enfeksiyonları varlığında görülür. Enfeksiyon zemininde oluşan bir taş tipi olduğu için kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla gözlenir. Üreaz idrardaki üreyi amonyak ve karbondioksite parçalayarak idrar pH'ını yükseltir ve karbonat oluşumuna neden olur. İdrar pH'ı genellikle 7'nin üzerindedir. Toplayıcı sistemde kalsiyum karbonat, MAP ile çökerek bakterilerin tutunduğu büyük dallı taşlar oluşturur. Genellikle kalikslerin şeklini alarak geyik boynuzu şeklinde olurlar (2, 4, 17, 20, 49).

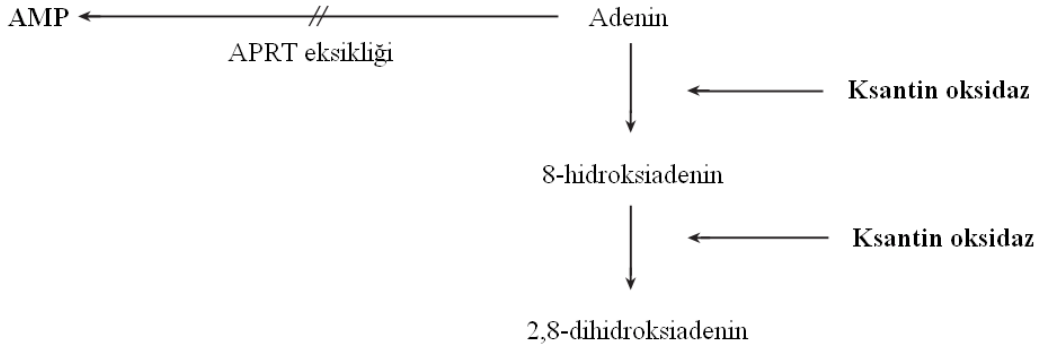
Ksantin ve 2,8-dihidroksiadenin taşları

Ksantin ve 2,8-dihidroksiadenin taşları nadir görülen taş tipleridir. Ksantin taşları, ksantinün ürik aside dönüşümünü katalizleyen ksantin oksidaz (KO) enzimidaki katılımsal bir bozukluk sonucu oluşur (Şekil 3). Ksantinün idrardaki çözünübilirliği düşük olduğu için, yüksek ksantin düzeyleri taş oluşumuna yol açar. Hiperürisemi ve hiperürikozüri tedavisinde kullanılan bir KO inhibitörü olan allopurinol, yüksek dozlarda ksantin taşlarının oluşumunu kolaylaştırabilir. Lesch-Nyhan sendromunda pürin kurtarma enzimi olan hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz eksikliği vardır. Bu hastalarda kullanılan yüksek doz allopurinol, ksantin taşı oluşumuna neden olabilir (4, 20, 34, 49).

2,8-dihidroksiadenin vücutta normal şartlarda oluşmaz. Adenin fosforibozil transferaz (APRT) enzimidaki otozomal resesif kalıtılan bir bozukluk sonucu adenin adenozin monofosfata (AMP) dönüştürülemez. Adenin KO'm katalizlediği bir reaksiyon ile 2,8-dihidroksiadenine indirgenir (Şekil 4). İdrarda yüksek miktarda adenin, hidroksiadenin, 2,8- dihidroksiadenin, hipoksantin atılımı vardır ancak sadece 2,8-dihidroksiadeninin idrardaki çözünübilirliği düşüktür (34, 49).



Şekil 3: Pürinlerin yıkımı (49).



Şekil 4: 2,8-dihidroksiadeninin oluşumu (49).

APRT: Adenin fosforibozil transferaz, AMP: Adenozin monofosfat

İlaçlarla ilişkili taşlar

Kortikosteroidlerin hiperkalsiürik etkisi vardır. Kalsiyum ve D vitamini katkıları hiperkalsiüriye neden olur. Karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid idrarı alkalileştirerek ve hipositatüriye neden olarak CaP taşı riskini artırır. Silikat içeren antiasitler silikat taşlarına neden olabilir. Aralarında indinavir, triamteren, sülfodiazin ve efedrinin de bulunduğu çeşitli farmakolojik bileşikler idrardaki düşük çözünübilirlikleri nedeniyle taş oluşumuna neden olabilirler (2, 4, 34, 39, 58, 59). İndinavir AIDS tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. İndinavir yüksek oranda idrarla atılır. İlacın idrardaki çözünübilirliğinin düşük olması taş oluşumuna neden olur. İndinavir tedavisi altındaki hastaların %4-13'ünde indinavir taşı görülmektedir (60, 61). Triamteren hipertansiyon tedavisinde kullanılan potasyum tutucu bir diüretiktir. İdrarda düşük oranda çözünmesi taş oluşumu için risk oluşturur. Tedavi alan hastaların yaklaşık yarısında idrarda triamteren kristalleri görülmesine rağmen hastaların çok azında taş oluşumu meydana gelir (1:2000)(20, 58).

FETUİN-A

Tarihçe

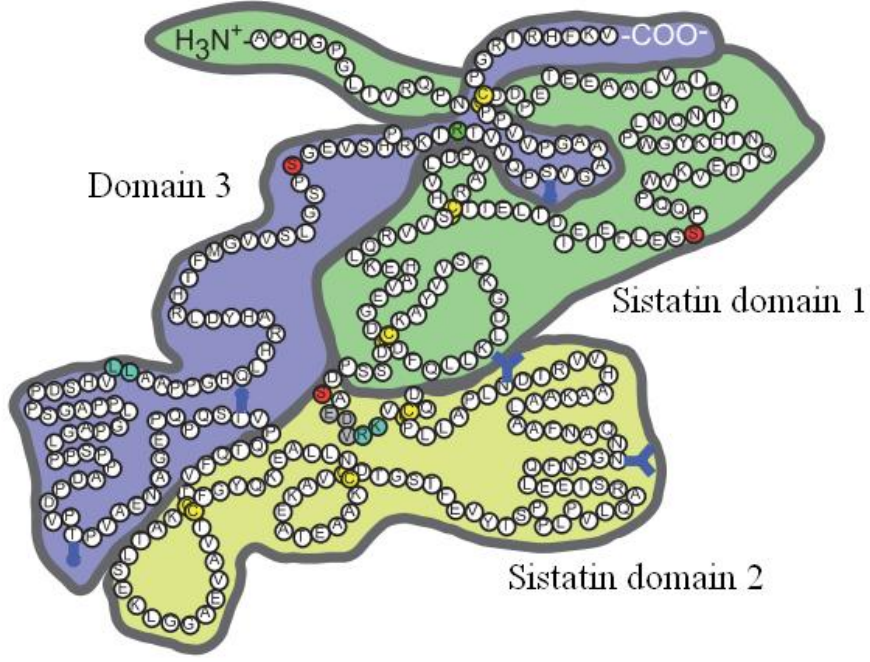
Fetuin-A ilk kez 1944 yılında Pedersen tarafından fetal sığır serumundan saflaştırılmıştır (62). Bu proteinin insanlardaki homoloğu 1961 yılında Heremans, Schmid ve Bürgi tarafından keşfedilmiştir (63). Fetuin-A, 1962 yılında Schultze tarafından, kaşiflerinin onuruna, α_2 -Heremans Schmid glikoprotein olarak isimlendirilmiştir (64). 1987 yılında Dziegielewska ve ark. sığır fetuini ile insan plazma proteini olan α_2 -Heremans Schmid glikoproteinini ilişkisini tartışmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda α_2 -Heremans Schmid glikoproteinini insan fetuini olduğu kesinlik kazanmıştır (65). 2000 yılında yapısal olarak ilişkili bir protein olan fetuin-B'nin keşfedilmesiyle fetuin-A ismini almıştır (66). Günümüzde her iki isim de eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Yapısı

α_2 -Heremans Schmid glikoprotein (AHSG) olarak da bilinen fetuin-A bir glikoproteindir (67–69). Molekül ağırlığı yaklaşık 60 kDa'dur (70). Birbirlerine kısa bir bağlantı peptidi ile bağlanan uzun bir A zinciri ve kısa bir B zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 282 aminoasit, B zinciri 27 aminoasit uzunluğundadır. Bağlantı peptidi ise 40 aminoasitten oluşmaktadır (71). A zinciri 9 α heliks, 9 β tabaka içerir. İki adet N-glikozilasyon (Asn-138, Asn-158), iki adet O-glikozilasyon (Thr-238, Thr-252) bölgesi tanımlanmıştır (72). B zinciri β tabaka içermeyip yalnızca kısa bir α heliks bölgesine sahiptir. Altıncı serin kalıntısına O-glikozidik olarak bağlanmış sialik asit, galaktoz ve N-asetilgalaktozaminde oluşan bir trisakkarid içerir (73).

Tek zincirli olarak sentezlenen fetuin-A dolaşımdaki iki zincirli olgun şeklini almadan önce proteoliz, glikozilasyon ve fosforilasyon gibi posttranslasyonel modifikasyon süreçlerinden geçer. Şekil 5'de fetuin-A'da tanımlanan ikincil modifikasyon bölgeleri görülmektedir. Septisemide daha ileri proteolize uğrar.

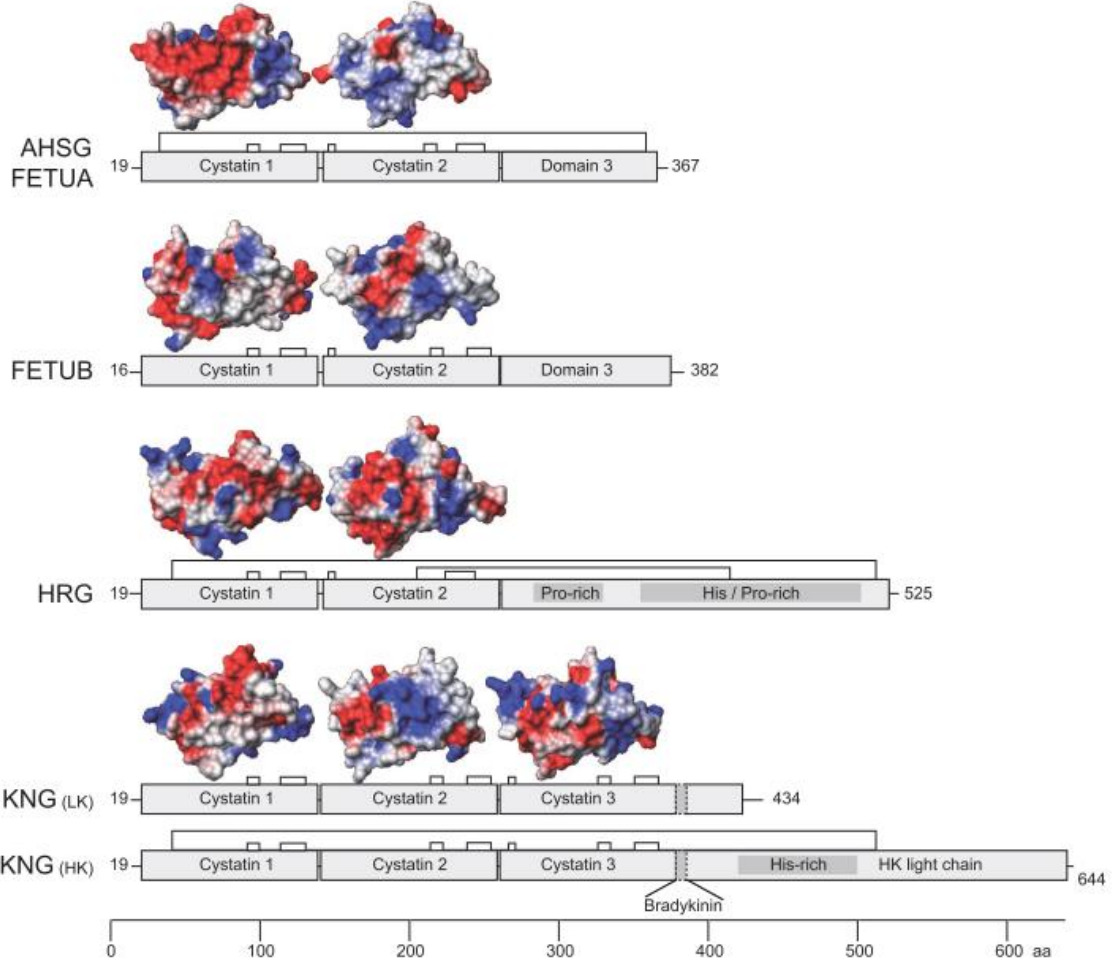
Fosforilasyon, insülin reseptörü ile etkileşimi için kaçınılmaz olmasına rağmen (66) mineral etkileşimleri için gerekli değildir (64).



Şekil 5: Fetuin-A'nın yapısı (64).

Disülfid köprüleri sarı, fosforilasyon bölgeleri kırmızı, proteoliz bölgeleri yeşil, N- ve O-glikozilasyon bölgeleri mavi renk ile gösterilmektedir.

Fetuin-A, sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinin bir üyesidir (74). Sistatinler papain, kalpain, katepsin ve kaspas ailelerine ait sistein peptidazları inhibe ederler ve hastalıklarda olduğu kadar fizyolojik süreçlerde de anahtar rol oynarlar. Sistatin ailesi içinde tip 1 (intraseküler proteinler), tip 2 (ekstraselüler proteinler) ve tip 3 (plazma proteinleri) sistatinler bulunmaktadır. Şekil 6'da tip 3 ailesinin üyeleri olan fetuin-A, fetuin-B, histidinden zengin glikoprotein ve kininojenin şematik çizimi görülmektedir. Fetuin-A'daki sistatin 1 domaini negatif yüklüdür ve kalsiyumdan zengin minerallere yüksek afinite gösterir (64).



Şekil 6: Tip 3 sistatinlerin şematik yapısı (64).

Negatif yüklü bölgeler kırmızı, pozitif yüklü bölgeler mavi renk ile gösterilmiştir.

AHSG/FETUA: α 2-Heremans Schmid glikoprotein/Fetuin-A, FETUB: Fetuin-B, HRG: Histidinden zengin glikoprotein, KNG: Kininojen

Biyolojik işlevleri

Sistemik bir kalsifikasyon inhibitörüdür (67–69, 74). Serumda yüksek düzeylerde bulunur (0,5-1 g/L)(68, 70). İnsan plazmasındaki kalsifikasyon inhibisyon kapasitesinin %50'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (67, 70). Embriyogenez sırasında çoğu doku tarafından eksprese edilse de erişkinde asıl olarak karaciğerde sentezlenir (67, 68). Negatif bir akut faz reaktanıdır (67, 69). İn vitro çalışmalar fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfor ile kompleks yaparak bu minerallerin çözünürlüğünü arttırdığı göstermiştir (68). Fetuin-A'nın fizyolojik pH'da kalsiyum ve fosfor ile inkübe edilmesi kristalizasyonu 9

günden daha uzun bir süre engellemektedir. Fetuin-A yokluğunda ise mineraller saatler içinde kristalize olmaktadır (68). Benzer etkiler insan serumunda da gösterilmiştir (68). Fosfor ve D vitamininden zengin diyetle beslenen fetuin-A *knockout* farelerde yaygın kalsifikasyonlar gözlenmiştir (68, 69, 75).

Fetuin-A, insülin benzeri büyüme faktörlerinin (insülin-like growth factors, IGF), transforme edici büyüme faktörü β 'nın (transforming growth factor β , TGF- β) ve hepatosit büyüme faktörünün (hepatocyte growth factor, HGF) doğal bir inhibitörüdür (76). Fetuin-A'nın TGF- β tip II reseptörünü taklit ederek TGF- β antagonisti olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (77).

Fetuin-A'nın fetal yaşam sırasında çoğu dokuda bol miktarda üretilmesi gelişim ile ilişkili işlevleri olduğunu düşündürmektedir. Serumdaki düzeyleri doğumdan sonra hızla azalır ve erişkinlerde karaciğerde sentezlenir. Fetuin-A kemiklerde birikerek TGF- β 'nın etkilerini antagonize eder. Kalsiyuma yüksek afinitesi vardır. Kemik oluşumunda ve ektopik kalsifikasyonların önlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (78). Fetuin-A kemikte en fazla bulunan kollajen dışı proteinlerden biridir (79).

Matriks GLA protein (MGP) gibi diğer ektopik kalsifikasyon inhibitörlerinin aksine fetuin-A tüm ekstrasellüler sıvılarda etki gösterir. Hidroksiapatit oluşumunu engeller, kristal oluşumunu azaltır ve kemik metabolizmasını düzenler. Fetuin-A, valvüler kalsifikasyonu kolaylaştırdıkları gösterilmiş olan TGF- β 'nın ve kemik morfogenetik protein-2'nin etkilerini inhibe eder. Fetuin-A aynı zamanda valvüler ve vasküler kalsifikasyonun güçlü bir düzenleyicisi olan tümör nekroze edici faktör alfa'nın (TNF- α) salınımını baskılayabilir (80).

Fetuin-A negatif bir akut faz reaktanıdır. Serum düzeyleri enfeksiyon ve/veya inflamasyona yanıt olarak azalır. Fetuin-A antiinflamatuvar bir mediatör olarak rol oynar ve lipopolisakkarid ilişkili şoka karşı koruyucu etkileri vardır (78).

Fetuin-A'nın, kalsifikasyonu inhibe etmesi yanı sıra, periferik dokularda insülin reseptörü tirozin kinazın hücre dışı bölgesine bağlanıp otofosforilasyonu inhibe ederek insülin direncini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (68, 69).

Fetuin-A eksikliği olan farelerde insülin duyarlılığının artmış olduğu bildirilmiştir. Fetuin-A'nın insanlarda insülin direnci ve karaciğer yağlanması ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (81).

Fetuin-A'nın biyolojik işlevleri ve özellikler şu şekilde özetlenebilir (82):

- CaP presipitasyonunun inhibisyonu
- Hidroksiapatit kristalizasyonunun ve kristal büyümesinin stabilizasyonu
- Damar düz kas hücrelerinde vezikül kalsifikasyonunun inhibisyonu
- Negatif akut faz reaktanı
- TGF- β 'nın inhibisyonu
- İnsülin duyarlılığının baskılanması

Hastalıklarla ilişkisi

Fetuin-A düzeylerinin akut alkolik hepatitte, akut ilaç ilişkili hepatitte, kronik otoimmün hepatitte, yağlı karaciğer hastalığında, alkolik ve primer biliyer sirozda ve hepatosellüler kanser hastalarında düşük olduğu bulunmuştur. Karaciğer kanseri ve siroz hastalarının kısa süreli takiplerinde serum fetuin-A düzeylerinin karaciğer işlevlerinin ve mortalitenin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubunda azalmış fetuin-A düzeyleri ($\leq 300 \mu\text{g/ml}$) yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir (76).

Kardiyovasküler kalsifikasyonun yaygın olarak görüldüğü son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum fetuin-A düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu hastaların serumlarında, kalsifikasyon inhibisyon kapasitesinin azalmış olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Bu hastalarda bilgisayarlı tomografi ile ölçülen koroner arter kalsifikasyon miktarı, fetuin-A düzeyleri ile ters bir ilişki göstermektedir (80).

Fetuin-A'nın uzun dönem diyaliz hastalarında mortalitenin bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (70). Klinik çalışmalar kronik böbrek yetmezliği hastalarında düşük serum fetuin-A düzeylerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10, 83). Hemodiyaliz hastalarında fetuin-A düzeyleri ile C-reaktif protein (CRP) düzeyleri negatif korelasyon göstermektedir (84).

Fetuin-A intima-media kalınlığı ve damar sertliği ile pozitif korelasyon göstermektedir (69, 74). Fetuin-A'nın kronik inflamasyon ile valvüler kalsifikasyonun da dahil olduğu kardiyovasküler hastalıklar arasında bir köprü olduğu düşünülmektedir (10).

Damar düz kas hücrelerinde, intrasellüler fetuin-A apoptozisi ve vezikül aracılı kalsifikasyonu inhibe eder (85).

OSTEOPONTİN

Tarihçe

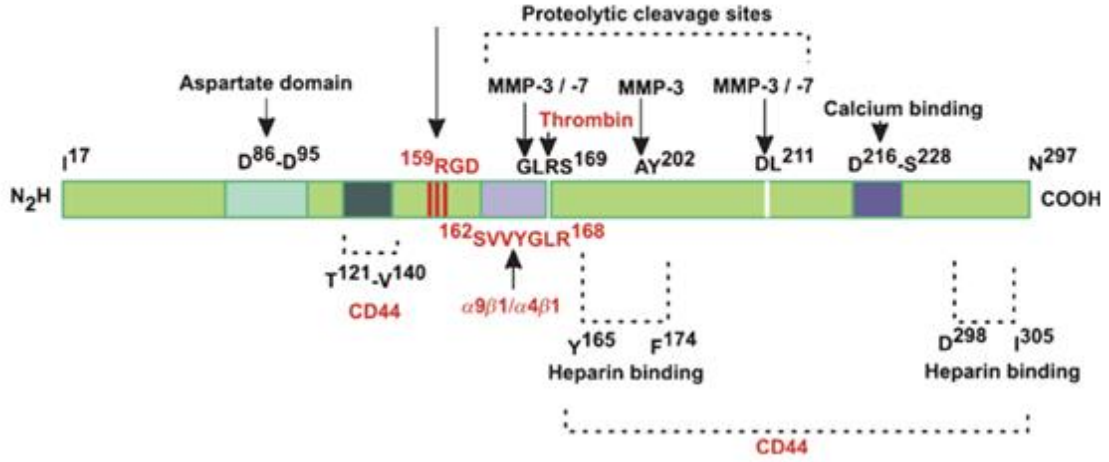
İlk kez 1979 yılında Senger ve ark. tarafından malign transformasyon ile ilişkili sekrete edilen bir protein olarak tanımlanmıştır (86, 87). Kemik fosfoprotein, sialoprotein 1, üropontin, sekrete edilen fosfoprotein 1 ve erken T hücre aktivasyon faktörü olarak da isimlendirilir (87–89). Kemik matriksindeki hücrelerce üretildiği (Yunanca *osteon*) ve matriksteki hücreler ile mineraller arasında bir köprü (Latince *pons*) oluşturabildiği için 1986 yılında Olgberg ve ark. tarafından potansiyel işlevlerini daha iyi yansıması için *osteopontin* (OPN) olarak isimlendirilmiştir (88).

Yapısı

Tek bir gen kopyası tarafından yaklaşık 34 kDa ağırlığında olgunlaşmamış bir protein olarak eksprese edilir. 7 ekson içeren 8 kilobaz uzunluğundaki OPN geni 4. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (4q13) (86, 87, 90). 8 α -heliks ve 6 β tabaka içerir (90). Posttranslasyonel olarak glikozilasyon, fosforilasyona, sialasyona ve sülfasyona uğrar (91). Posttranslasyonel modifikasyonundaki farklılıklar proteinin biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerini etkiler (87, 91). Salgılanan proteinin ağırlığı posttranslasyonel modifikasyondaki farklılıklara bağlı olarak 44-75 kDa arasında değişir (86, 90). Sütteki OPN'in molekül ağırlığı yaklaşık 75 kDa iken idrardan izole edilen molekülün ağırlığı yaklaşık 50 kDa'dur (92). 314 aminoasitten oluşan protein aspartat, glutamat ve serinden zengindir. Hidroksiapatit ve kalsiyum iyonlarını bağladığı bir poliaspartik asit motifi, iki adet heparin bağlanma bölgesi, çok sayıda fosforilasyon bölgesi, N- ve O-glikozilasyon bölgeleri ve trombin klevaj bölgesi içerir (87, 90, 93)(Şekil 7).

Trombin ve matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından proteolitik yıkıma uğrar. Trombin OPN'i yaklaşık olarak eşit uzunluktaki iki fragmana ayırır. MMP-3 ve

MMP-7 OPN'i integrin bağlayıcı bölgelerinden parçalar. OPN'in işlevsel domainlerinin çoğunluğu N-terminal fragmanındadır (90, 94).



Şekil 7: Osteopontinin yapısı (95).

SIBLING (small integrin-binding ligand, N-linked glycoprotein) ailesinin üyesi olan bir proteindir. Kemik sialoprotein, dentin sialofosfoprotein ve matriks ekstrasellüler fosfoglukoprotein de aralarında bulunduğu aile üyeleri arginin-glisin-aspartat (RGD) bölgesi ve serin-valin-valin-tirozin-glutamat-lösin-arginin (SVVYGLR) bölgesi içerirler. RGD ve SVVYGLR içeren domainler hücre yüzey integrinleri ile etkileşime girer (89, 96, 97) (Şekil 7).

Biyolojik işlevleri

OPN birçok hücre tipi tarafından sentezlenen ve hücre adezyonu, anjiogenez, apoptozis, inflamatuvar yanıtlar, ektopik kalsifikasyon ve tümör metastazı gibi çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan bir proteindir (98, 99).

Aynı zamanda ekstrasellüler yapısal bir proteindir. Kemik matriksinin organik bir bileşenidir (89). Kemik matriksinin kollajen dışı protein içeriğinin %2'si OPN tarafından oluşturulmaktadır (98). Kemikteki OPN integrin, CD44 ve hyalüronik asit reseptörleri ile etkileşime girerek osteoklastların kemik matriksine tutunmasını kolaylaştırır (94, 100). OPN^{-/-} farelerde yapılan çalışmalar OPN'in biyomineralizasyonun düzenlenmesinde çok önemli roller oynadığını göstermiştir. Kristal yüzeylerine doğrudan bağlanarak apatit kristallerinin boyutlarını ve büyümesini düzenler. Osteoklast farklılaşmasında ve kemik rezorpsiyonunda düzenleyici etkileri vardır (99).

OPN kemik, beyin, karaciğer, akciğer, eklemler, iç kulak, böbrek ve düz kas gibi çeşitli doku ve hücrelerce eksprese edilir. Süt, serum, idrar ve seminal sıvı çeşitli biyolojik sıvılarda da bulunur (89). Normal dokularda preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositler, endotel hücreleri tarafından eksprese edilir (88, 89). Damar düz kas hücrelerinde inflamatuvar sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak ekspresyonu artar (101).

OPN normalde kemik ve dişler gibi mineralize dokularda bulunur. CaP kristallerinin büyümesini inhibe ederek ve osteoklast işlevlerini indükleyerek mineralizasyonu düzenler. Normal arterlerde bulunmasa da aterosklerotik plaklarda ve kalsifiye aort kapaklarında çok miktarda bulunduğu gösterilmiştir (102).



Şekil 8: Osteopontinin biyolojik işlevleri (103).

Fosforilasyon, damar düz kas hücrelerindeki kalsifikasyonu inhibe edebilmesi için gereklidir (87). OPN'in fosforilasyonundaki bir azalma veya Arg-Gly-Asp motifinin inaktivasyonu inhibisyonda önemli bir kayıp ile sonuçlanmaktadır. Bu durum anti-kalsifik etki için yeterli düzeyde fosforilasyona (molekül başına 10-14 fosfat grubu) ve işlevsel bir RGD motife ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (102).

OPN'in fosforilasyon derecesi değişkenlik gösterir. Kemikte ve sütte yüksek oranda fosforile halde bulunurken en düşük fosforilasyon düzeyi tümör hücrelerinde görülür (104).

İmmün sistemde OPN makrofajların ve dendritik hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesini sağlayarak kemotaksiste rol oynar. T lenfosit aktivasyonu OPN

transkripsiyonunun artışına neden olur. OPN'in B lenfositlerde proliferasyonu ve immünglobulin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (100).

OPN proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (105). Makrofajlarda, T ve B hücrelerinde, nötrofillerde, dendritik hücrelerde, natural killer hücrelerinde ve fibroblastlarda eksprese edilir ve tüm organlarda inflamasyona yanıt olarak upregüle edilir (87, 91). OPN sitokin üretimini (interlökin 10), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonunu ve makrofajlardaki nitrik oksit üretimini inhibe eder (87, 90, 105).

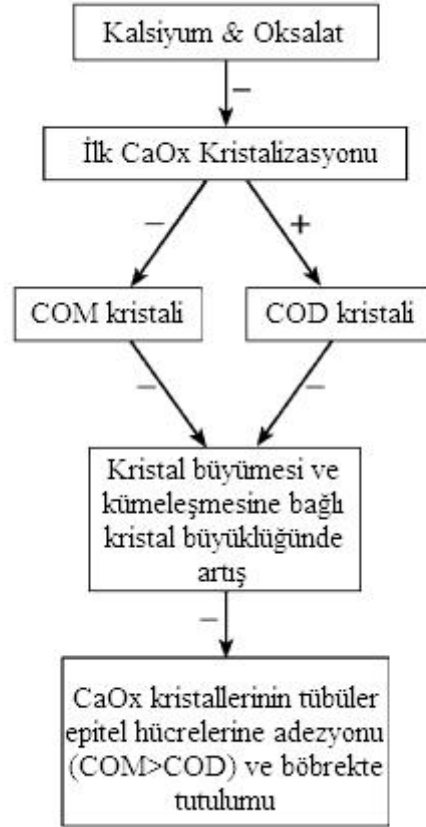
OPN önemli bir anti-apoptotik faktördür. Düz kas, endotel, epitel ve pro-B hücrelerinde apoptozisi inhibe eder (90). Programlanmış hücre ölümünü engelleyerek ve tümör hücrelerinin kontrolsüz olarak çoğalmasına neden olarak kanser metastazını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (91).

Hastalıklarla ilişkisi

Aşırı veya bozulmuş OPN ekspresyonu çeşitli otoimmün (multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ateroskleroz) ve inflamatuvar (kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı, inflamatauvar bağırsak hastalıkları, karaciğer hastalıkları, astım) hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (91, 94).

Tümör hücrelerinde OPN ekspresyonu upregüle olmaktadır. Tümörlerin büyümesi, progresyonu ve metastazında belirleyici rolleri bulunmaktadır. Metastatik meme kanseri olan hastalarda plazma OPN düzeyleri ile tümör yükü ve prognoz arasında ilişki bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda meme, akciğer, prostat ve kolon kanserlerinin ciddiyeti ve progresyonu ile OPN arasında korelasyon saptanmıştır (106).

Metastatik kanserlerde ve metastaz potansiyeli yüksek olan tümörlerde plazma OPN düzeyleri yükselmektedir (107).



Şekil 9: Osteopontinin CaOx kristalizasyonu üzerindeki etkileri (103).

CaOx: Kalsiyum oksalat, COM: kalsiyum oksalat monohidrat, COD: kalsiyum oksalat dihidrat

Böbrekte sentezlenen OPN Henle kulpu, distal kıvrımlı tübül ve papiller endotelden idrara sekrete edilir (108). In vitro çalışmalarda OPN'in CaOx kristallerinin çekirdeklenmesini, büyümesini ve böbrek epitel hücrelerine tutunmasını güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (109). OPN aynı zamanda CaOx kristallerini kalsiyum oksalat dehidrat (COD) fazına yönlendirir (Şekil 9). COD kristalleri böbrek epitel hücrelerine kalsiyum oksalat monohidrat (COM) kristallerine göre belirgin olarak daha az tutunurlar (110). OPN CaOx taşlarının matriksinden de izole edilmiştir (109).

Böbrek taşı olan hastaların distal tübüler hücrelerinde güçlü bir OPN mRNA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hiperoksalüri oluşturmak için etilen glikol verilen farelerin distal nefronlarında OPN ekspresyonunun belirgin olarak arttığı bulunmuştur (111). CaOx kristallerine maruz kalan böbrek epitel hücrelerinde OPN gen ekspresyonu ve sentezi artmaktadır (112). Artmış protein sentezinin daha ileri taş oluşumunu engellediği düşünülmektedir (108).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Hasta Grubu

Mart 2011 – Eylül 2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından Üriner Sistem Taş Hastalığı tanısı konulan 20-66 yaş arası 83 erkek, 28 kadın toplam 111 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar ilk kez taş hastalığı görülenler ve tekrarlayan taş hastalığı olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Kontrol grubu

Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, taş hastalığını destekleyen klinik şikayet ve bulgusu olmayan, sağlıklı 66 bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan tüm bireylere anket yapıldı. Anket sırasında katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı, bilinen sistemik hastalık öyküsü, geçirilmiş ameliyatlar, taş hastalığı öyküsü, diyet alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar gibi konularda bilgi toplandı (Ek. 1). Anket formu ve laboratuvar sonuçlarından elde edilen bilgiler sonucunda idrar yolu enfeksiyonu bulguları olan, gastrointestinal sistem bozukluğu (jejunoileal bypass, ince bağırsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı), kalsiyum metabolizmasını etkileyen sistemik hastalığı olan (primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, sarkoidoz, malignite), immobilize olan, kalsiyum metabolizmasını ve idrardaki kalsiyum, oksalat, sitrat, pH düzeylerini etkilediği bilinen ilaçları kullanan (kortikosteroidler, tiazid grubu diüretikler, asetazolamid, D vitamini) ve kalsiyum tedavisi alan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Etik kurul onayı

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 23.06.2009 tarih ve 2009/07.1 sayılı onayı alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Hasta Örneklerinin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sabah ilk idrar örnekleri alındı. Spot idrar örneğinden tam idrar analizi ve pH ölçümü yapıldı. Tüm bireylerden diyet alışkanlıklarını değiştirmeden 24 saatlik idrar örneği toplamaları istendi. 24 saatlik idrar örneğinin hacmi ölçüldükten sonra 20 mL örnek alındı. Bu örnekten aynı gün kalsiyum, ürik asit, magnezyum, fosfor ve kreatinin düzeyleri çalışıldıktan sonra oksalat, sitrat, fetuin-A, OPN ve GAG düzeylerinin ölçümü için analize kadar -20 derecede saklandı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası vakumlu jelli düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Kanlar 20 dakika oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, 2000 gravite (g)'de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinden aynı gün kalsiyum, ürik asit, magnezyum, fosfor ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Serum kalsiyum düzeyleri referans aralığının üzerinde olan bireylerden PTH düzeyleri çalışıldı. PTH düzeyleri referans aralığının üzerinde olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

KULLANILAN CİHAZLAR

- Masa üstü santrifüj (NF 1215, Nüve, Türkiye)
- -20 °C Derin dondurucu (Beko, Türkiye)
- +4 °C Buzdolabı (Vestel, Türkiye)

- Ayarlanabilir otomatik pipet seti (1-10 μ L, 10-100 μ L, 100-1000 μ L) (CLP, ABD)
- Çok kanallı otomatik pipet (30-300 μ L) (CLP, ABD)
- ELISA okuyucu (RT-2100C, Rayto, Çin)
- ELISA mikroplate yıkayıcı (RT-3100, Rayto, Çin)
- Otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)
- UV/Vis Spektrofotometre (T80+, PG Instruments, Tayvan)
- İdrar otoanalizörü (IQ200, Iris Diagnostics, ABD)

KULLANILAN SARF MALZEMELER

- 10-100 μ L, 20-200 μ L, 100-1000 μ L'lik pipet uçları (CLP, ABD)
- 1.5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (ISOLAB, Almanya)
- Jelli vakumlu düz tüpler (VACUTEST, İtalya)
- Plastik konik idrar tüpü

KULLANILAN KİTLER

- Fetuin-A Human ELISA Kit (Biovendor, Çek Cumhuriyeti)
- Osteopontin Human ELISA Kit (RayBioTech, ABD)
- Oksalat ölçüm kiti (Trinity Biotech, ABD)
- Sitrat ölçüm kiti (Ben S.r.l., İtalya)

KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

- 1,9-Dimethyl-Methylene Blue (Sigma-Aldrich, ABD)
- Heparan sulphate sodium (Sigma-Aldrich, ABD)
- Formik asit (Sigma-Aldrich, ABD)

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Ölçülen analitler

Çalışmaya alınan bireylerin serum ve idrarlarından kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve kreatinin ölçümü yapıldı. İdrar örneklerinden oksalat, sitrat, fetuin-A, OPN ve GAG ölçümü yapıldı (Tablo 5).

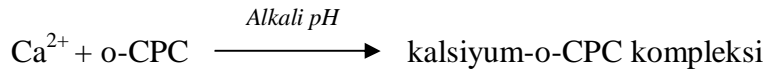
Tablo 5: Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar.

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
Kalsiyum	Serum, idrar	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000 otoanalizör
Fosfor	Serum, idrar	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000 otoanalizör
Magnezyum	Serum, idrar	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000 otoanalizör
Ürik asit	Serum, idrar	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000 otoanalizör
Kreatinin	Serum, idrar	Kinetik Enzimatik	Roche Cobas 6000 otoanalizör
Oksalat	İdrar	Kolorimetrik	PG Instruments T80+ spektrofotometre
Sitrat	İdrar	Enzimatik	PG Instruments T80+ spektrofotometre
GAG	İdrar	Kolorimetrik	PG Instruments T80+ spektrofotometre
Osteopontin	İdrar	ELISA	Rayto RT-2100C ELISA okuyucu
Fetuin-A	İdrar	ELISA	Rayto RT-2100C ELISA okuyucu

Ölçüm Yöntemleri

Kalsiyum

Örnekteki kalsiyum iyonları alkali ortamda o-cresolphthalein komplekson (o-CPC) ile reaksiyona girerek mor renkli bir kompleks oluşturur.



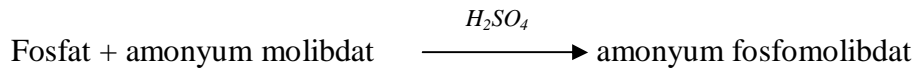
Oluşan kompleksin 600 nm dalga boyunda ölçülen renk yoğunluğu örnekteki kalsiyum miktarı ile doğru orantılıdır.

Referans aralık: Serum: 8.6-10.2 mg/dL

24 saatlik idrar: 100-321 mg/gün

Fosfor

Örnekteki inorganik fosfor sülfirik asit varlığında amonyum molibdat ile kompleks yaparak amonyum fosfomolibdat oluşturur.



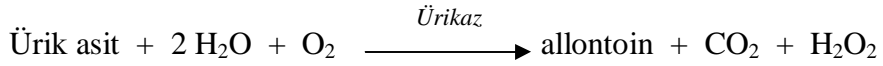
Oluşan kompleksin 340 nm dalga boyundaki absorbansı örnekteki fosfor miktarı ile doğru orantılıdır.

Referans aralık: Serum: 2.7-4.5 mg/dL

24 saatlik idrar: 400-1300 mg/gün

Ürik asit

Örnekteki ürik asit, ürikaz tarafından allantoin ve hidrojen perokside parçalanır.



Peroksidaz varlığında 4-aminofenazon kuinon-diimine yükseltgenir. kuinon-diiminin 546 nm dalga boyundaki absorpsiyonunun artma derecesi örnekteki ürik asit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



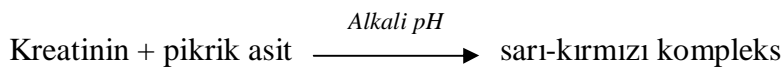
Referans aralık: Serum: Erkek: 3.4-7.0 mg/dL

Kadın: 2.4-5.7 mg/dL

24 saatlik idrar: 200-1000 mg/gün

Kreatinin

Örnekteki kreatinin alkali pH'da pikrat ile reaksiyona girerek sarı-kırmızı renkli bir kompleks oluşturur.



Bu kompleksin 505 nm dalga boyundaki absorbansının artma derecesi örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Referans aralık: Serum: Erkek: 0.7-1.2 mg/dL

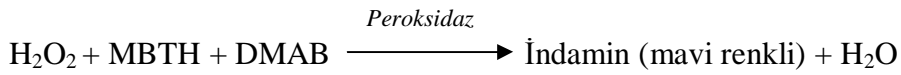
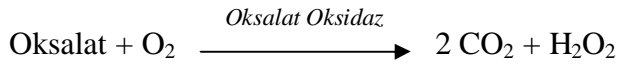
Kadın: 0.5-0.9 mg/dL

24 saatlik idrar: Erkek: 1040-2350 mg/gün

Kadın: 740-1570 mg/gün

Oksalat

İdrar oksalat düzeyleri oksalat ölçüm kiti ile manuel olarak çalışıldı. Kullanılan yöntem enzimatik kolorimetrik yöntemdir. Bu yöntemde örnekteki oksalat, oksalat oksidaz ile CO₂ ve H₂O₂'ye okside edilir. H₂O₂, peroksidaz varlığında 3-metil-2-benzotiyoozolinonhidrazon (MBTH) ve 3-(dimetilamino) benzoik asit (DMAB) ile reaksiyona girerek mavi renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan kompleksin 590 nm dalga boyundaki absorbansı örnekteki oksalat miktarı ile doğru orantılıdır.



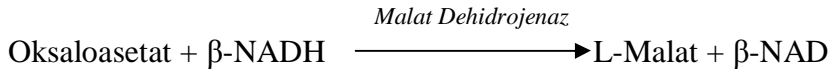
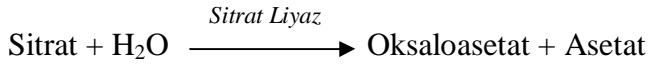
Referans aralık: 24 saatlik idrar: Erkek: 7-44 mg/gün

Kadın: 4-31 mg/gün

Çocuk: 13-38 mg/gün

Sitrat

İdrar sitrat düzeyleri sitrat ölçüm kiti ile manuel olarak çalışıldı. Kullanılan yöntem enzimatik yöntemdir. Bu yöntemde örnekteki sitrat, sitrat liyaz ile oksaloasetat ve asetata parçalanır. Oksaloasetat, β -NADH varlığında malat dehidrojenaz ile Malat ve β -NAD'a dönüştürülür. β -NADH'ın 340 nm dalga boyundaki absorbansındaki azalma örnekteki sitrat miktarı ile orantılıdır.



Referans aralık: 24 saatlik idrar: Erkek: 115-922 mg/gün

Kadın: 250-1153 mg/gün

Osteopontin

Osteopontin düzeyleri "RayBioTech Human Osteopontin ELISA" kiti kullanılarak idrardan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

Reaktifler

1. Anti-human OPN kaplı mikrotitrasyon stripleri (her biri 8 kuyucuklu 12 adet strip)
2. 20x yıkama tamponu.
3. Standartlar: 2 şişe rekombinant human OPN
4. Dilüent A. Standart ve örneklerin (serum/plazma) dilüsyonu için.

5. Dilüent B (15 mL 5x tampon). Standart ve örneklerin (hücre kültürü/idrar) dilüsyonu için
6. Yakalayıcı antikor: 2 şişe biotinlenmiş anti-human OPN
7. HRP-streptavidin çözeltisi (8 µl 25,000x HRP ile konjuge edilmiş streptavidin)
8. Substrat çözeltisi [tetrametilbenzidin (TMB)]
9. Durdurma çözeltisi (2 M sülfürik asit)

Osteopontin Reaktiflerinin Hazırlanması

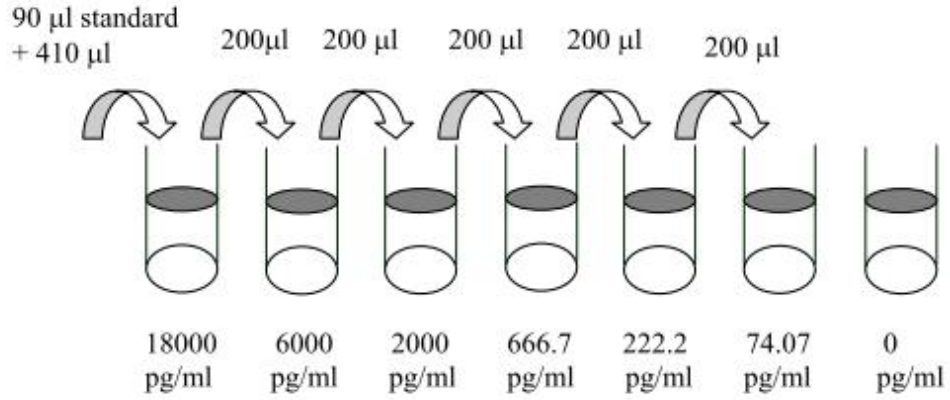
Kit analiz öncesi 2-8 °C'de saklandığı için, tüm reaktifler ölçüm öncesi 18-28 °C'ye getirildi.

Dilüent B distile su ile 5 kat dilüe edildi.

Bir şişe standart içine 400 uL dilüent B eklenerek 100 ng/mL'lik standart çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 90 uL alınarak bir ependorf tüpüne eklendi. Üzerine 410 uL dilüent B eklenerek 18,000 pg/mL'lik stok standart çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden seri dilüsyon ile 6000, 2000, 666.7, 222.2 ve 74.07 pg/mL'lik standartlar hazırlandı. Dilüent B sıfır standart (0 pg/mL) olarak kullanıldı (Şekil 10).

20 mL 20x yıkama tamponu 400 mL 1x yıkama tamponu elde edilecek şekilde distile su ile dilüe edildi.

Saptama antikorunu kullanılmadan önce hafifçe alt üst edildi. Antikor şişesine 100 uL 1x dilüent B eklenerek stok antikor çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan stok çözelti kullanılmadan hemen önce 1x dilüent B ile 80 kat dilüe edildi.



Şekil 10: Osteopontin standartlarının hazırlanması.

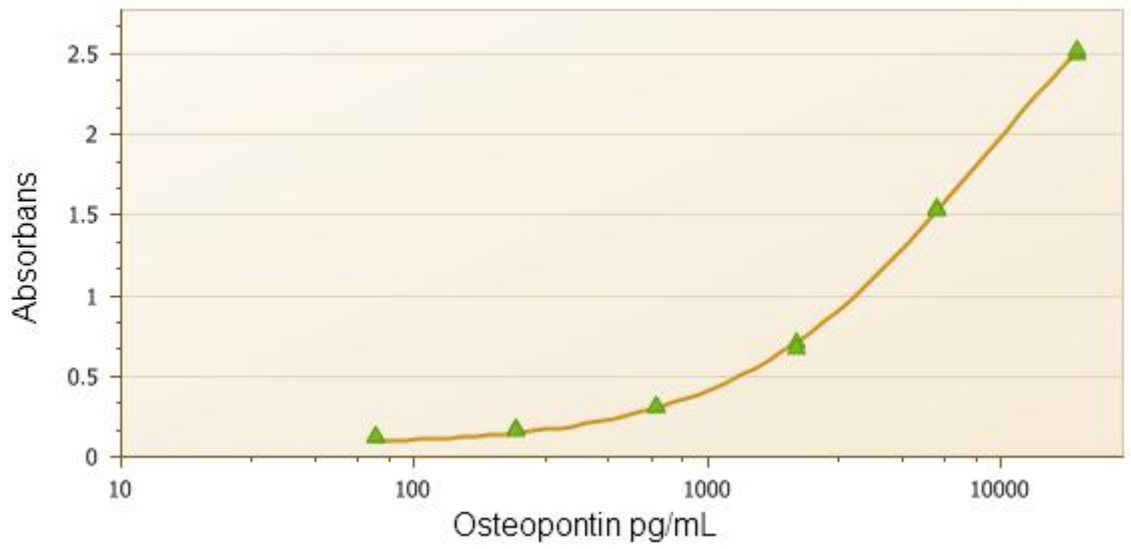
HRP-Streptavidin çözeltisi kullanılmadan önce hafifçe alt üst edildi. 1x dilüent B ile 25,000 kat dilüe edildi.

Osteopontin Çalışma Basamakları

1. Dondurularak saklanmış hasta idrarları oda ısısına getirildi.
2. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edilip 500 kat dilüe edildi.
3. Plakadaki kuyucuklara 100 µL standart ve idrar örneği pipetlendi.
4. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2,5 saat inkübe edildi.
5. Kuyucuklar boşaltılıp 200 µL 1x yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.
6. Her kuyucuğa 100 µL biyotinlenmiş antikor eklendi.
7. Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
8. Kuyucuklar boşaltılıp 200 µL 1x yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.
9. Her kuyucuğa 100 µL streptavidin çözeltisi eklendi.
10. Oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi.
11. Kuyucuklar boşaltılıp 200 µL 1x yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
12. Her kuyucuğa 100 µL substrat çözeltisi eklendi.
13. Oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübe edildi.
14. Her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi.

15. 5 dakika içinde ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri okundu.

Çalışılan osteopontin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



Şekil 11: Osteopontin kalibrasyon eğrisi.

Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak hasta idrarlarındaki osteopontin düzeyleri belirlendi.

Fetuin-A

Fetuin-A düzeyleri “BioVendor Human Fetuin-A ELISA” kiti kullanılarak idrardan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

Reaktifler

1. Antikor kaplı mikrotitrasyon stripleri (her biri 8 kuyucuklu 12 adet strip).

2. Konjugat çözeltisi (Horseradish peroksidaz bağlanmış anti-fetuin-A antikoru).
3. Standart (human fetuin-A).
4. Düşük/Yüksek kontroller.
5. 10x Dilüsyon tamponu.
6. 10x Yıkama çözeltisi.
7. Substrat çözeltisi (tetrametilbenzidin).
8. Durdurma çözeltisi (%1.96'lık sülfürik asit).

Fetuin-A Reaktiflerinin Hazırlanması

Kit analiz öncesi 2-8 °C'de saklandığı için, tüm reaktifler ölçüm öncesi 18-28 °C'ye getirildi.

20 mL dilüsyon tamponu 180 mL distile su ile 10 kat dilüe edildi.

Liyofilize şekilde bulunan fetuin-A standardı kullanımdan 15 dk önce 1 mL dilüsyon tamponu ile çözülerek 100 ng/mL'lik stok standart çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden seri dilüsyon ile 40, 20, 10, 5 ve 2 ng/mL'lik standartlar hazırlandı (Tablo 6).

Tablo 6. Fetuin-A standartlarının hazırlanması

Standart Hacmi	Dilüsyon Tamponu	Düzy
Stok	-	100 ng/mL
Stoktan 200 µL	300 µL	40 ng/mL
40 ng/mL'den 250 µL	250 µL	20 ng/mL
20 ng/mL'den 250 µL	250 µL	10 ng/mL
10 ng/mL'den 250 µL	250 µL	5 ng/mL
5 ng/mL'den 200 µL	300 µL	2 ng/mL

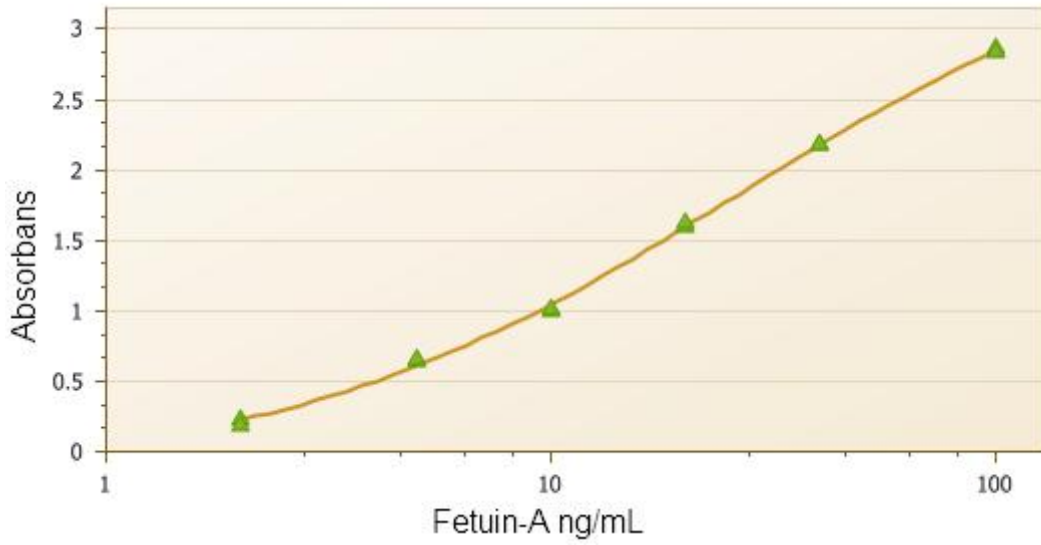
Liyofilize şekilde bulunan Fetuin-A düşük düzey kontrol ve yüksek düzey kontrol 0.8 mL dilüsyon tamponu ile çözülerek hazırlandı.

100 mL 10x yıkama tamponu 900 mL distile su ile 10 kat dilüe edildi.

Fetuin-A Çalışma Basamakları

1. Dondurularak saklanmış hasta idrarları oda ısısına getirildi.
2. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edilip 100 kat dilüe edildi.
3. Plakadaki kuyucuklara 100 µL standart, kontrol, dilüsyon tamponu (kör) ve idrar örnekleri pipetlendi.
4. Kuyucukların oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
5. Kuyucuklar boşaltılıp 350 µL yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
6. Her kuyucuğa 100 µL konjugat çözeltisi eklendi.
7. Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
8. Kuyucuklar boşaltılıp 350 µL yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
9. Her kuyucuğa 100 µL substrat çözeltisi eklendi.
10. Oda sıcaklığında karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
11. Her kuyucuğa 100 µL durdurma çözeltisi eklendi.
12. 5 dakika içinde ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri okundu.

Çalışılan fetuin-A standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



Şekil 12: Fetuin-A kalibrasyon eğrisi

Kalibrasyon eğrisi kullanılarak kontrol serumları ve hasta idrarlarındaki fetuin-A düzeyleri belirlendi. Kontrol düzeylerinin kit prospektüsünde verilen aralık içerisinde olduğu görüldü.

GAG

İdrar GAG düzeyleri Jong ve ark. tarafından tanımlanan kolorimetrik yöntem ile çalışıldı (113). Bu yöntem sülfatlanmış GAG'ların dimetil metilen blue (DMB) ile renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanır.

Heparan sülfat sodyum tuzu kullanılarak 70 mg/L'lik stok standart çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden seri dilüsyon ile 35, 17.5 ve 8.75 mg/L'lik standart çözeltileri hazırlandı.

250 µL standart veya idrar örneği 250 µL distile su üzerine pipetlendi. Bu karışım üzerine 2.5 mL DMB çözeltisi [55 mM formik asit içinde 31 µM (10.7 mg) DMB] eklendi. Oluşan kompleksin absorbansı hemen 520 nm dalga boyunda okundu.

Çalışılan heparan sülfat standartları kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak hasta idrarlarındaki GAG düzeyleri belirlendi.

Taş analizi

Üriner sistem taşlarının analizi laboratuvarımızda rutin olarak kullanılan kimyasal yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde taş bir havanda ezip toz haline getirilir. Toz haline gelmiş taşı 4 parçaya ayırılır. Her parça ayrı bir cam tüpe konulur.

1. Tüp

Karbonat Testi

Karbonat içeren toza asit eklenmesi karbonatın serbestleşmesini sağlar. Tüpe 3 ml %5 HCl eklenir. Gaz çıkışı karbonat varlığını gösterir. Tüp hafifçe ısıtılıp toz halindeki taş çözüldükten sonra üç eşit parçaya bölünür.

Amonyak testi

Amonyak, Nessler ayracı ile mavi renkli bir kompleks oluşturur. Karbonat testinde ayrılan parçalardan birisi %10'luk NaOH ile nötralize edilir. Sonra 0.5 mL Nessler ayracı eklenir. Amonyum varlığında turuncu-kahverengi bir presipitat oluşur.

Kalsiyum Oksalat testi

Çözülmüş taşın pH'ı, kalsiyum oksalatın beyaz presipitat oluşturduğu değer olan 5'e ayarlanır. Karbonat testinde ayrılan parçalardan birisi 2500g'de 5 dk santrifüj edilir.

Süpernatant temiz bir tüpe aktarılır. 0.2 ml doymuş sodyum asetat eklenir. %10'luk asetik asit çözeltisi ile pH 5'e ayarlanır. Beyaz presipitat oluşumu kalsiyum oksalat varlığını gösterir.

Non-oksalat kalsiyum testi

Kalsiyum oksalat testindeki pH'ı 5 olan çözelti santrifüj edilir ve süpernatant alınır. Bu çözeltiye potasyum oksalat eklenir. Kalsiyum oksalat daha önce presipite olduğu için bu adımda oluşan kalsiyum oksalat presipitasyonu non-oksalat kalsiyum varlığını gösterir. Örnekte non-oksalat kalsiyum varsa 10 dk içinde beyaz renkli kalsiyum oksalat presipitasyonu oluşur.

Magnezyum ve fosfat testi

Örnekte magnezyum ve fosfatın ikisinin de bulunması durumunda çözeltinin pH'ının 8'e ayarlanması NH_4MgPO_2 presipitasyonu ile sonuçlanır. Non-oksalat kalsiyum testindeki çözelti santrifüj edilir ve süpernatant alınır. Amonyum hidroksit ile pH 8'e ayarlanır. Örnekte magnezyum ve fosfat varsa beyaz bir presipitat oluşur. Bu adımda çözeltide presipitasyon olmazsa çözelti 2 parçaya ayrılır.

Fosfat testi

Alkali ortamda çözeltiye magnezyum iyonu eklenmesi NH_4MgPO_2 presipitasyonu ile sonuçlanıyorsa çözeltide fosfat bulunmalıdır. Magnezyum ve fosfat testinde ayrılan parçalardan birine 0.2 mL %5'lik magnezyum sülfat eklenir. Beyaz presipitat oluşması fosfat varlığını gösterir.

Magnezyum testi

Alkali ortamda çözeltiye fosfat iyonu eklenmesi NH_4MgPO_2 presipitasyonu ile sonuçlanıyorsa çözeltide magnezyum bulunmalıdır. Magnezyum ve fosfat testinde

ayrılan parçalardan birine 0.2 ml %5'lik Na_2HPO_4 eklenir. Beyaz presipitat oluşması magnezyum varlığını gösterir.

2. Tüp

Oksalat testi

Oksalatın karbonata ısıl dönüşümü sonucu efervesans gözlenir. 1. tüpteki karbonat testi negatif ise toz halindeki taşın bir kısmı küçük bir ocakta ısıtılır (Fazla ısıtmaktan kaçınılmalıdır). Daha sonra 3 ml %5 HCl eklenir. Efervesans oluşumu gözlenirse oksalat pozitifdir.

3. Tüp

Sistin Testi

Sistin NaCN kullanılarak sisteine dönüştürülür. Sistein sodyum nitroprussid ile reaksiyona girerek burgonya şarabı moru (kırmızıya çalan mor) rengini oluşturur. Cam tüpteki toz haline getirilmiş taşın üzerine 2 ml su ve 2 ml %5 NaCN eklenir. 5 dk sonra birkaç kristal sodyum nitroprussid eklenir. Burgonya şarabı moru (kırmızıya çalan mor) rengi oluşumu sistin varlığını gösterir.

4. Tüp

Ürik asit ve ksantin testi

Ürik asit, ısı ve nitrik asit etkisiyle alloksana dönüşür. Amonyum hidroksit eklenmesiyle renkli bir bileşik olan amonyum purpurat meydana gelir. Tüpe 1-2 damla konsantre nitrik asit eklenir. Hafifçe ısıtılarak buharlaştırılır. Soğuduktan sonra 2 damla sodyum hidroksit eklenir. Mor renk oluşumu ürik asit varlığını gösterir. Isıtmakla kırmızıya dönen turuncu renk ksantin varlığını gösterir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Düzeyler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) ve ortanca olarak ifade edildi.

Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin varyansların homojen olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin gruplar arasındaki farkı tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenlerin gruplar arasındaki farkı Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Belirlenen farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için parametrik koşulları sağlayan verilere post-hoc testlerden (çoklu karşılaştırma testleri) Tukey testi, karşılamayan verilere de Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Ölçümsel olmayan değişkenler için Kikare testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacı ile korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde Rho (Spearman's Rho) değeri 0.000-0.49 aralığı zayıf ilişki, 0.50-0.69 aralığı orta ilişki, ≥ 0.70 olanlar güçlü ilişki olarak kabul edildi. Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testinde anlamlılık sınırı $p < 0.05/3$ 0.016 kabul edildi. Diğer tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 28 kadın, 83 erkek toplam 111 taş hastası alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 42.20±10.74 yıl idi. Kontrol grubu ise, yaş ortalaması 41.98±10.68 yıl olan 19 kadın, 47 erkek, toplam 66 bireyden oluşturuldu. Gruplar arasında yaş (p=0,862) ve cinsiyet (p=0,939) olarak fark yoktu. Gruplar VKİ açısından da benzerlik göstermekteydi (p=0.210). İki hasta grubu arasında ailede taş hastalığı görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0.807)(Tablo 7).

Tablo 7: Kontrol grubu ile hasta gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması*

	Kontrol Grubu n=66 ($\bar{X}\pm SD$)	Tekrarlayan Taş Hastalığı Olan Grup n=78 ($\bar{X}\pm SD$)	İlk Kez Taş Hastalığı Olan Grup n=33 ($\bar{X}\pm SD$)	p
Yaş (yıl)	41.98±10.68	41.85±10.25	43.03±11.94	0.862
Erkek/Kadın oranı (%)	71.2	75.6	72.7	0.939
VKİ (kg/m ²)	28.06±5.24	26.21±3.56	27.22±5.50	0.210
Ailede taş hastalığı [n (%)]	-	32 (36,3)	9 (39.1)	0.807

*: Gruplar arası yaş ve VKİ değerleri bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ile, gruplar arası erkek/kadın oranı ve iki hasta grubu arasındaki ailede taş hastalığı görülme oranı ki kare testi ile değerlendirilmiştir.

$\bar{X}\pm SD$: Ortalama \pm standart sapma

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0.321, p=0.068, p=0.208, p=0.163 ve p=0.355)(Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma grubunun serum parametrelerinin karşılaştırılması*

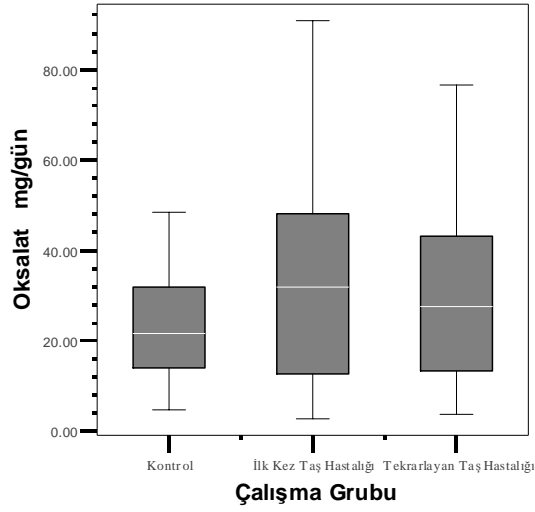
	Kontrol Grubu n=66 ($\bar{X}\pm SD$)	Tekrarlayan Taş Hastalığı Olan Grup n=78 ($\bar{X}\pm SD$)	İlk Kez Taş Hastalığı Olan Grup n=33 ($\bar{X}\pm SD$)	p
Kalsiyum	9.02±0.50	8.96±0.59	8.83±0.63	0.321
Magnezyum	1.90±0.13	1.92±0.19	1.84±0.15	0.068
Fosfor	3.64±0.50	3.51±0.47	3.64±0.49	0.208
Ürik asit	4.37±0.99	4.66±0.90	4.47±0.92	0.163
Kreatinin	0.72±0.13	0.75±0.13	0.72±0.11	0.355

*: Tüm parametreler bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

$\bar{X}\pm SD$: Ortalama $\pm s$ standart sapma

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında idrar hacmi ($p=0.686$) ve idrar pH'ı ($p=0.323$) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik magnezyum, fosfor ve ürik asit atımları benzerlik göstermekteydi (sırasıyla $p=0.905$, $p=0.701$ ve $p=0.599$)(Tablo 9). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.004$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.068$)(Tablo 9).

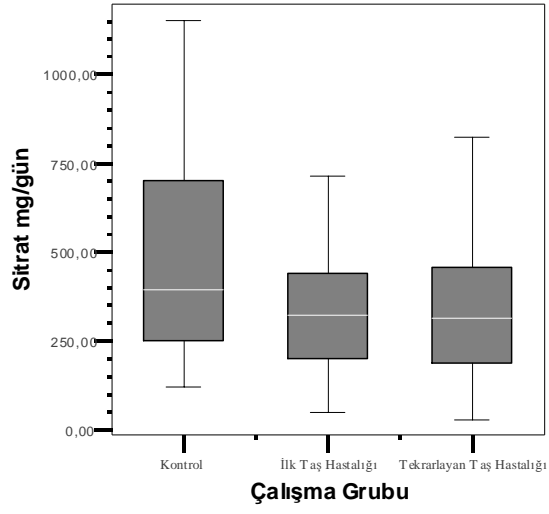
Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ve ilk kez taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar oksalat atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.041$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.713$)(Tablo 9)(Şekil 13).



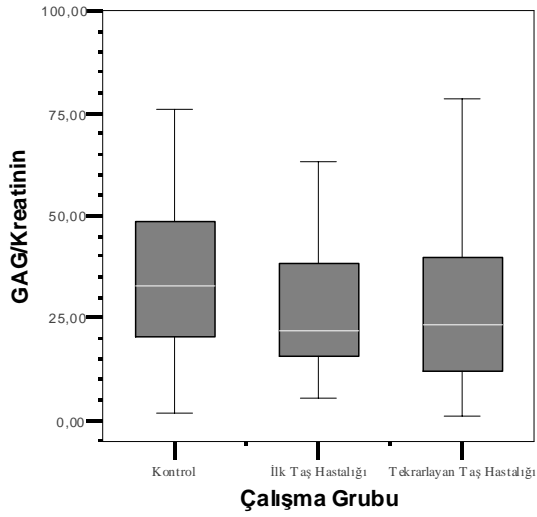
Şekil 13: Çalışma grubu idrar oksalat düzeyleri

Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ve ilk kez taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar sitrat atılımı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.013$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.969$)(Tablo 9)(Şekil 14).

Gruplar arasında idrar GAG/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.012$)(Tablo 9). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.005$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna daha düşük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.034$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.794$)(Şekil 15).



Şekil 14: Çalışma grubu idrar sitrat düzeyleri



Şekil 15: Çalışma grubu GAG/kreatinin oranları.

GAG: Glikozaminoglikan

Tablo 9: Çalışma grubunun idrar parametrelerinin karşılaştırılması*

	Kontrol Grubu n=66 ($\bar{X}\pm SD$)	Tekrarlayan Taş Hastalığı Olan Grup n=78 ($\bar{X}\pm SD$)	İlk Kez Taş Hastalığı Olan Grup n=33 ($\bar{X}\pm SD$)	p
İdrar Hacmi (mL)	2167.6±1001.3	2078.6±1128.5	2119.4±1072.4	0.686
pH	5.37±0.42	5.55±0.59	5.50±0.63	0.323
Oksalat (mg/gün)	23.32±12.92	30.66±19.3 ¹	33.58±22.60 ²	0.011
Sitrat (mg/gün)	476.2±271.8	347.7±237.5 ¹	351.8±240.1 ²	0.014
Kalsiyum (mg/gün)	187.8±96.6	219.1±110.2 ¹	206.7±106.1	0.011
Magnezyum (mg/gün)	104.5±47.5	104.4±44.0	108.5±47.7	0.905
Fosfor (mg/gün)	702.2±344.7	746.8±299.4	732.1±303.4	0.701
Ürik Asit (mg/gün)	484.5±200.4	512.9±175.9	514.0±179.5	0.599
GAG/Kreatinin (mg/g)	38.83±26.62	28.58±23.77 ¹	26.81±16.29	0.012

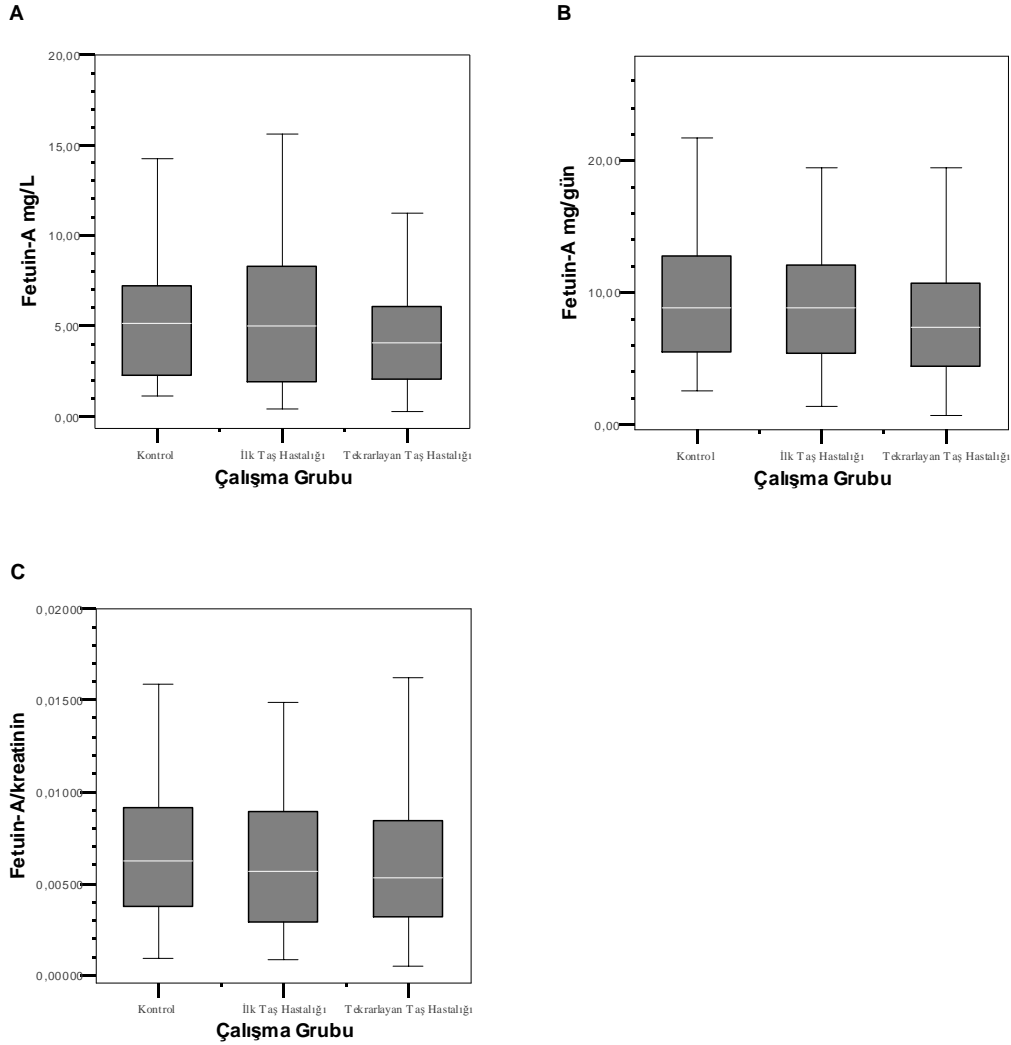
*: Kalsiyum, magnezyum, ürik asit, fosfor ve oksalat değerleri bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi, idrar hacmi, pH, sitrat ve glikozaminoglikan değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

¹: Kontrol grubu ile tekrarlayan taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

²: Kontrol grubu ile ilk kez taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

$\bar{X}\pm SD$: Ortalama \pm standart sapma, GAG: Glikozaminoglikan

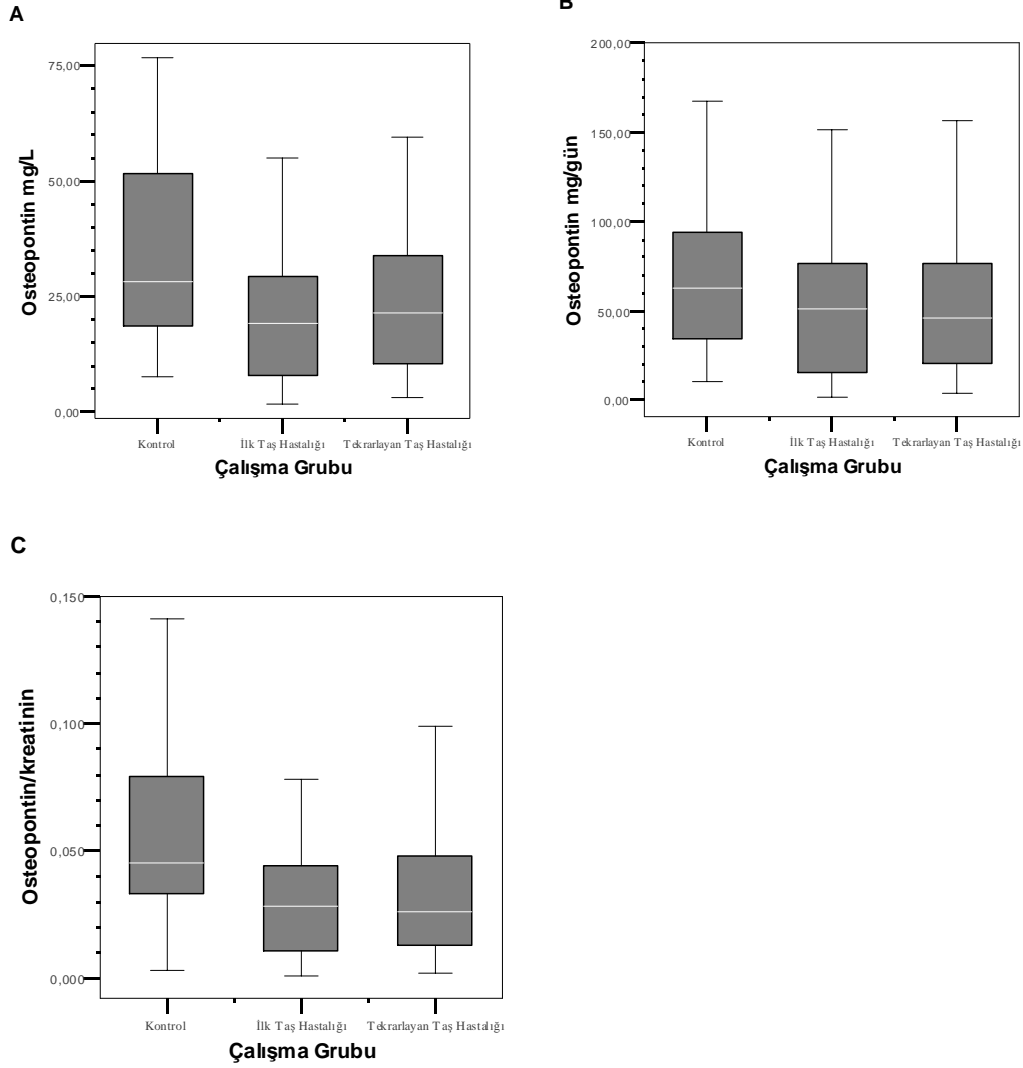
Hasta grupları ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrar fetuin-A atılımı (p=0.155), idrar fetuin-A düzeyi (p=0.300) ve idrar fetuin-A/kreatinin oranı açısından (p=0.304) anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 10)(Şekil 16).



Şekil 16: Çalışma grubu fetuin-A değerleri A: 24 saatlik idrar fetuin-A atılımı (mg/gün), B: İdrar fetuin-A düzeyi (mg/L), C: İdrar fetuin-A/kreatinin oranı (mg/mg)

Gruplar arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.0001$ ve $p=0.0001$)(Tablo 10). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.010$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Hasta grupları arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin

oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.816$, $p=0.324$ ve $p=0.592$)(Şekil 17).



Şekil 17: Çalışma grubu osteopontin değerleri A: 24 saatlik idrar osteopontin atılımı (mg/gün), B: İdrar osteopontin düzeyi (mg/L), C: Osteopontin/kreatinin oranı (mg/mg).

Tablo 10: Kontrol grubu ile hasta gruplarının idrar fetuin-A ve osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması*

	K (n=66)		Ortanca	Veri Aralığı	p
	TTH (n=78)	$\bar{X}\pm SD$			
Fetuin-A (mg/gün)	K	9.79±4.99	8.85	2.54-24.00	0.155
	TTH	8.28±5.64	8.82	1.38-25.02	
	İTH	9.25±6.30	7.36	0.67-26.85	
Fetuin-A (mg/L)	K	5.52±3.72	5.12	1.11-18.23	0.300
	TTH	4.91±4.12	4.98	0.40-22.75	
	İTH	5.71±4.96	4.09	0.24-19.43	
Fetuin-A/kreatinin (mg/mg)	K	0.007±0.005	0.0062	0.0009-0.023	0.304
	TTH	0.006±0.005	0.0056	0.0008-0.021	
	İTH	0.006±0.005	0.0052	0.0005-0.022	
Osteopontin (mg/gün)	K	77.07±57.51	62.51	10.49-275.12	0.001
	TTH ¹	57.59±49.46	51.23	1.34-196.44	
	İTH ²	54.95±47.36	46.26	3.99-252.29	
Osteopontin (mg/L)	K	36.05±20.48	28.30	7.74-76.85	0.0001
	TTH ¹	23.43±14.90	19.24	1.54-55.13	
	İTH ²	20.38±13.69	21.43	3.01-59.57	
Osteopontin/kreatinin (mg/mg)	K	0.059±0.046	0.045	0.003-0.220	0.0001
	TTH ¹	0.035±0.032	0.028	0.001-0.105	
	İTH ²	0.030±0.024	0.026	0.002-0.177	

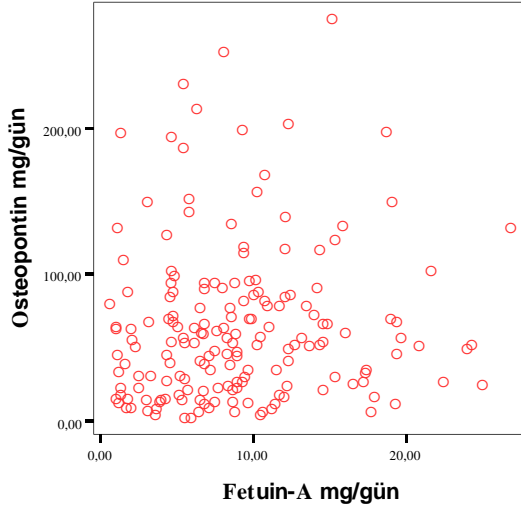
*: Tüm parametreler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

¹: Kontrol grubu ile tekrarlayan taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

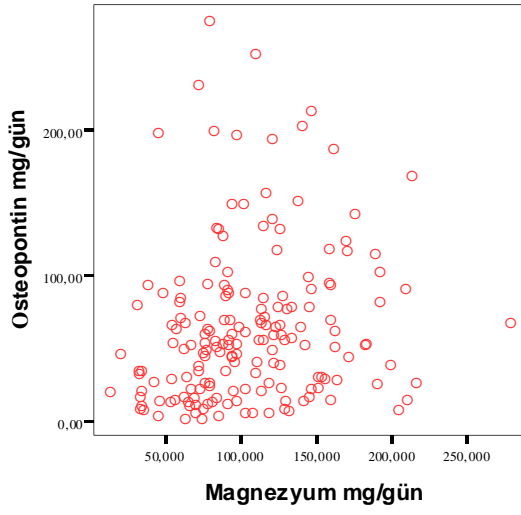
²: Kontrol grubu ile ilk kez taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

K: Kontrol, TTH: Tekrarlayan taş hastalığı olan grup, İTH: İlk kez taş hastalığı olan grup, $\bar{X}\pm SD$: Ortalama \pm standart sapma

Fetuin-A ile OPN arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Spearman's Rho=0.115, p=0.126)(Şekil 18). Fetuin-A ile idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, fosfor, oksalat ve sitrat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. OPN ile idrar kalsiyum, fosfor, ürik asit, fosfor, oksalat ve sitrat düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. OPN ile idrar magnezyum düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir korelasyon saptandı (Spearman's Rho=0.237, p=0.001)(Şekil 19).



Şekil 18: İdrar fetuin-A ve osteopontin düzeyleri arasındaki korelasyon.



Şekil 19: İdrar osteopontin ve magnezyum düzeyleri arasındaki korelasyon.

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. İnsidans ve prevalansı geçmiş yıllara göre artmaktadır (114). Taş hastalığının görülme sıklığındaki artış kadar önemli bir nokta da hastalığın tekrarlama riskidir. Yapılan çalışmalar tedavi edilmeyen taş hastalığının 10 yılda %50 tekrarlama riski olduğunu göstermektedir (45). Günümüzde taş hastalığı tedavisinde kullanılabilecek ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy) gibi invazif olmayan teknikler bulunsa da üriner sistem taşlarının bir kısmı cerrahi müdahale gerektirmektedir. Küçük taşlar spontan olarak düşürülebilmesine rağmen hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, özellikle de tekrarlayan taş hastalığı olan hastalarda, taş hastalığına neden olabilecek metabolik bozuklukların tanımlanması hastalığın tekrarlama riskinin azaltılması için önemli bir basamaktır.

Üriner sistem taş hastalığının patogeneğinde genetik, çevresel ve metabolik faktörler rol oynamaktadır. Metabolik risk faktörleri arasında hiperkalsüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, hipositratüri, hipomagnezemi, düşük idrar hacmi ve idrar pH'ı bulunmaktadır. İdrarda kristalizasyonu engelleyen (inhibitörler) ve kolaylaştıran (aktivatörler) maddeler arasındaki dengenin bu süreçte önemli bir oynadığı düşünülmektedir. İdrar, içeriğindeki tuzları saturasyon sınırının oldukça üzerinde tutabilen benzersiz bir bileşime sahiptir. Bu yeteneğini içerdiği kristalizasyon inhibitörlerine borçludur. Bu inhibitörler THP, OPN, GAG gibi makromoleküller olabildiği gibi sitrat, magnezyum gibi daha küçük moleküller de olabilir. Çalışmamız, üriner sistem taş hastalığı patogeneğinde osteopontin ve fetuin-A'nın rolünü incelemek ve bu moleküllerin metabolik risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Fetuin-A'nın, patolojik kalsifikasyonla ilişkili hastalıklar olan son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü bir süredir araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Buna rağmen bu glikoprotein, patolojik kalsifikasyonun en göz önünde olduğu hastalık olan, üriner sistem taş hastalığındaki rolü yeterince araştırılmamıştır. Literatürde bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Stejskal ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada üriner sistem taşı olan 39 hasta ile 22 normal bireyin serum ve idrar fetuin-A düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum fetuin-A düzeylerinde herhangi bir farklılık bulunmamış olmasına rağmen üriner sistem taşı olan hastalardaki idrar fetuin-A düzeyleri kontrollere göre daha düşük olarak bulunmuştur (sırasıyla 1.1 ± 0.6 mg/gün ve 7.4 ± 3.1 mg/gün, $p < 0.01$)(11).

Nishio ve ark.'nın 15 üriner sistem taş hastalığı olan birey ve 17 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, idrar fetuin-A ve osteopontin düzeyleri anyon değişim kromatografisi ile ölçülmüş ve iki grup arasında fetuin-A düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (115).

Polat ve ark.'nın yaptığı çalışmaya aktif taşı olan 54 hasta, taş hastalığı hikayesi olup aktif taşı olmayan 15 hasta ve 44 sağlıklı gönüllü dahil edilmiş; gruplar arasında idrar fetuin-A düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla 8.71 ± 6.57 mg/gün, 5.7 ± 3.45 mg/gün, 10.81 ± 11.24 mg/gün, $p = 0.572$)(116).

Aksoy ve ark. üriner sistem taş hastalığı ile fetuin-A gen polimorfizmlerinin ilişkisini araştırmışlardır. 112 hasta ve 73 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada fetuin-A c.766C>G ve c.742C>T polimorfizmleri çalışılmıştır. Fetuin-A c.742C>T polimorfizminin genotip dağılımında anlamlı farklılık bulunmamış olmalarına rağmen ($p = 0.77$) c.766C>G polimorfizminin hasta grubunda daha sık görüldüğünü saptamışlardır ($p = 0.003$). Aynı zamanda hasta grubundaki serum fetuin-A düzeylerinin

kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla $710.38 \pm 156.42 \mu\text{g/mL}$ ve $810.89 \pm 173.43 \mu\text{g/mL}$, $p=0.0001$)(117).

Stejskal ve ark. sağlıklı bireylerdeki idrar fetuin-A düzeylerini $7.4 \pm 3.1 \text{ mg/gün}$, Polat ve ark. ise $10,81 \pm 11,24 \text{ mg/gün}$ olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz $9.79 \pm 4.99 \text{ mg/gün}$ değeri ile uyum göstermektedir. Buna rağmen hasta sonuçlarında aynı uyum gözlenmemiştir. Stejskal ve ark. kanıtlanmış böbrek taşı olan hastalardaki idrar fetuin-A düzeylerini $1.1 \pm 0.6 \text{ mg/gün}$ olarak bulmuş olmalarına rağmen bizim çalışmamızda bu değer $8.56 \pm 5.84 \text{ mg/gün}$ olarak saptanmıştır. Bizim sonucumuz Polat ve ark.'nın halen aktif taşı bulunan hasta grubunda elde ettiği $8,71 \pm 6,57 \text{ mg/gün}$ değeri ile benzerlik göstermektedir.

Çok işlevli bir glikoprotein olan fetuin-A'nın üriner sistem taş hastalığı patogeneziindeki rolü hakkındaki bilgilerimiz şu an için oldukça sınırlıdır. Fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyondaki rolü daha iyi çalışılmıştır. Fetuin-A'nın serumda ve damar düz kas hücrelerinde kalsiyum ve fosfat presipitasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (85). Polat ve ark.'nın çalışmasında serum fetuin-A düzeyleri ile kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (116). İdrarda da aynı işlevi gösterdiği varsayıldığında idrar fetuin-A düzeylerinin idrar kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile negatif bir korelasyon göstermesi beklenirdi. Buna rağmen, Polat ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi, bizim çalışmamızda da böyle bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu bulgular fetuin-A'nın idrardaki işlevlerinin daha farklı olabileceğini veya kalsifikasyon inhibitörü etkisinin seruma göre daha az olabileceğini düşündürmektedir.

Bunun yanı sıra saf CaP taşları oldukça nadir görülmekte; CaP üriner sistem taşlarının yapısında genellikle CaOx ile kombine halde bulunmaktadır. Laboratuvarımızda 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2011 tarihleri arasında yapılan 155 adet böbrek taşı analizi sonuçlarına göre analiz edilen taşların yalnızca %1.3'ü saf CaP taşıdır. CaOx ile kombine halde bulunan CaP taşı oranı ise %9.7'dir. Bizim

çalışmamızda da 42 adet böbrek taşı analizi gerçekleştirilmiştir. Bu taşların %2.4'ünün saf CaP, %4.8'inin CaOx+CaP taşı olduğu saptanmıştır. Fetuin-A'nın CaOx kristalizasyonu üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Fetuin-A'nın idrarda da CaP presipitasyonunu inhibe ettiği varsayılsa bile CaP içeren taşlar üriner sistem taşlarının küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Bu veriler fetuin-A'nın üriner sistem taşlarının oluşumunda etkin bir rol oynamayabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bunların yanı sıra üriner sistem taş hastalığı insidans ve prevalansının ırksal ve çevresel faktörlerce etkilendiği bilinmektedir. Bu faktörler idrardaki diğer aktivatör ve inhibitörler ile birlikte idrar fetuin-A düzeylerini de etkiliyor olabilir. Fetuin-A gen polimorfizmleri fetuin-A'nın serum düzeylerinin yanı sıra idrardaki düzeylerinde de farklılık oluşturuyor olabilir. Tüm bu varsayımları doğrulamak ve böbrek taşı olan hastalarda idrar fetuin-A düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklüğün klinik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

OPN, vücutta çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde görev alan fosforillenmiş bir glikoproteindir. Aspartik asitten zengin yapısı, kalsiyum bağlayıcı özellikler kazanmasını sağlamaktadır. Biyomineralizasyonun düzenlenmesi gibi fizyolojik kalsifikasyon süreçlerinde görev aldığı gibi kardiyovasküler kalsifikasyon gibi patolojik süreçlerde de rol oynar. Patolojik kalsifikasyonla ilişkili bir rahatsızlık olan üriner sistem taş hastalığındaki rolü ise tartışmalıdır. OPN'in böbrekteki ekspresyonu ve idrardaki işlevlerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların önemli bir kısmı in vitro şartlarda veya fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda idrar OPN düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (6, 108, 109, 115).

Yasui ve ark. üriner sistem taş hastalığı olan 47 erkek hasta ve 13 sağlıklı erkek birey ile yaptıkları çalışmada hasta grubundaki idrar OPN/kreatinin oranını sağlıklı gruptan belirgin derecede düşük bulmuşlardır (sırasıyla 0.039 ± 0.029 ve 0.062 ± 0.030 ,

$p<0.05$)(6). İdrar OPN düzeylerinde benzer bir farklılığın olduğunu saptamışlardır (sırasıyla $35.77 \pm 27.92 \mu\text{g/ml}$ ve $88.79 \pm 35.28 \mu\text{g/ml}$, $p<0.05$). Hasta grubunu ilk kez taş hastalığı görülenler ve tekrarlayan taş hastalığı olanlar üzere iki gruba ayırdıklarında ilk kez taş görülen gruptaki idrar OPN/kreatinin oranının tekrarlayan taşı olan hastalara göre belirgin derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (sırasıyla 0.050 ± 0.020 ve 0.031 ± 0.021 , $p<0.05$). İdrar OPN düzeylerinin de ilk kez taş hastalığı olan hastalarda benzer şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($46.61 \pm 28.88 \mu\text{g/ml}$ ve $22.40 \pm 20.30 \mu\text{g/ml}$, $p<0.05$)(6).

Tsuji ve ark. üriner sistem taş hastalığı olan 130 hastadan (82 erkek, 38 kadın) ve taş hastalığı öyküsü olmayan 40 sağlıklı bireyden (23 erkek, 17 kadın) oluşturulan bir çalışma grubunda idrar OPN düzeylerini araştırmışlardır. Bu çalışmada katılımcılar sağlıklı bireyler, üriner sistem taş hastalığı hikayesi olup böbrek taşı olmayan bireyler, üriner sistem taş hastalığı ve böbrek taşı olan bireyler ve üriner sistem taş hastalığı olan ve böbrek taşında büyüme eğilimi görülen bireyler olmak üzere dört gruba ayrılmışlardır. Hasta grubundaki idrar OPN/kreatinin oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla 0.038 ± 0.026 ve 0.041 ± 0.032). Alt gruplar idrar OPN/kreatinin oranı açısından incelendiğinde; sağlıklı bireylerde 0.041 ± 0.03 ($n=40$), üriner sistem taş hastalığı hikayesi olup böbrek taşı olmayan bireylerde 0.039 ± 0.04 ($n=37$), üriner sistem taş hastalığı ve böbrek taşı olan bireylerde 0.034 ± 0.03 ($n=63$) ve üriner sistem taş hastalığı olan ve böbrek taşında büyüme eğilimi görülen bireylerde 0.030 ± 0.03 ($n=20$) değerleri elde edilmiştir. Böbrek taşı bulunmayan bireyler olarak; sağlıklı bireyler ile üriner sistem taş hastalığı hikayesi olup böbrek taşı olmayan bireyler birlikte değerlendirildiğinde ($n=77$) bu gruptaki OPN/kreatinin oranının üriner sistem taş hastalığı olan ve böbrek taşında büyüme eğilimi görülen bireylere göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$)(109).

Liu ve ark. üriner sistem taş hastalığı riski üzerine OPN promoter polimorfizmlerinin etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya kalsiyum içeren böbrek taşı

bulunan 249 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 247 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında -156delG/G polimorfizminin genotip dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmuş olmasına rağmen (sırasıyla G/G=33, delG/G=110, delG/delG=106 ve G/G=47, delG/G=126, delG/delG=74, $p=0.01$) -66 T/G ve -443T/C polimorfizmlerinin dağılımında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grubu farklı -156delG/G genotiplerine (G/G genotipi ile delG/G ve delG/delG genotipleri) göre gruplanmış ve genotipler arasında idrar OPN/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hasta grubunda idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 0.029 ± 0.024 ve 0.050 ± 0.031 , $p<0.001$)(108).

Nishio ve arkadaşlarının 15 üriner sistem taş hastalığı olan birey ve 17 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, OPN düzeyleri anyon değişim kromatografisi ile ölçülmüş ve hasta grubundaki idrar OPN düzeyleri hem kadınlarda ($p<0.01$) hem de erkeklerde ($p<0.05$) kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada 18 sağlıklı gönüllü ve 31 hastadan (ilk kez taş hastalığı görülen 10 hasta ve tekrarlayan taş hastalığı olan 21 hasta) oluşan bir çalışma grubunda idrar OPN düzeyleri ELISA yöntemi ile de ölçülmüş ve hasta grubundaki idrar OPN düzeylerinin ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla 7.6 ve 23.9 $\mu\text{g/mL}$, $p<0.001$). İlk kez taş hastalığı görülen hastalar ve tekrarlayan taş hastalığı hastalar arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (115).

Çalışmamızda hasta grubundaki 24 saatlik idrar OPN atılımı gruplar arası anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.001$). Kontrol grubu ile hasta alt grupları karşılaştırıldığında 24 saatlik idrar OPN atılımı ilk kez taş hastalığı görülen grupta ($p=0.010$) ve tekrarlayan taş hastalığı olan grupta ($p=0.012$) kontrol grubuna göre düşük bulundu.

İdrar OPN düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.0001$). Kontrol grubu ile hasta alt grupları karşılaştırıldığında idrar OPN düzeyleri ilk kez taş hastalığı görülen grupta ($p=0.001$) ve tekrarlayan taş hastalığı olan grupta ($p=0.001$) kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Üriner sistem taş hastalığında idrar OPN düzeylerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda OPN düzeyleri spot idrardan çalışıldığı ve idrar hacmini kompanse etmek için OPN/kreatinin oranı olarak verildiği için biz de çalışmamızda OPN/kreatinin oranını değerlendirdik. OPN düzeylerinde olduğu gibi OPN/kreatinin oranlarında da hem hasta grubu ile kontrol grubu arasında hem de hasta alt grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulduk. Hasta alt grupları arasında ise anlamlı farklılık bulmadık. Çalışmaya alınan tüm hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde OPN/kreatinin oranı 0.034 ± 0.030 olarak bulundu. Kontrol grubunda 0.059 ± 0.046 olarak elde edilen bu oran hasta grubundan belirgin derecede daha yüksekti ($p=0.001$). İlk kez taş hastalığı görülen grupta 0.030 ± 0.024 , tekrarlayan taş hastalığı olan grupta 0.035 ± 0.032 olan OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.001$). Bu iki grup arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p=0.592$)(Tablo 11).

Yasui ve ark. (6) OPN/kreatinin oranını üriner sistem taş hastalığı olan bireylerde 0.039 ± 0.029 , sağlıklı bireylerde 0.062 ± 0.030 olarak bulmuşlardır (Tablo 11). Bizim çalışmamızda bu değerler 0.034 ± 0.030 ve 0.059 ± 0.046 olarak bulundu. Her iki çalışmada da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olmasına rağmen bizim hasta grubumuzdaki sonuçların daha düşük oluşu Yasui ve ark.'nın idrar OPN düzeylerinin bizim elde ettiğimiz değerlere göre daha yüksek oluşuna bağlı olabilir. Bu durumun nedeninin, Yasui ve ark.'nın idrar OPN düzeylerini kendi geliştirdikleri bir ELISA protokolü ile saptamış olmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı çalışmada hasta grubu ilk kez taş hastalığı görülen hastalar ve tekrarlayan taş hastalığı hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta alt grupları arasında

anlamli farklilik saptanmamıştır. Bu farklilikin kaynağı yine çalışmalarda farklı ELISA protokollerinin kullanılması olabileceği gibi hasta sayılarındaki farkliliklar da olabilir.

Tsuji ve ark. (109) yaptıkları çalışmada taş hastalığı olan bireylerdeki idrar OPN/kreatinin oranını 0.038 ± 0.026 , sağlıklı bireylerdeki idrar OPN/kreatinin oranını ise 0.041 ± 0.032 olarak bulmuşlardır ve iki grup arasında anlamli farklilik saptamamışlardır (Tablo 11). Hasta grubundaki değerler bizim çalışmamızla uyumlu olmakla birlikte kontrol grubundaki değerler uyum göstermemektedir. Yazarlar, kontrol grubu ile üriner sistem taş hastalığı hikayesi olup böbrek taşı olmayan hasta grubunu tek bir grup altında birleştirdiklerinde, bu gruptaki idrar OPN/kreatinin oranının böbrek taşında büyüme eğilimi olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Biz, istatistiksel açıdan anlamli olsa da herhangi bir hasta grubu ile kontrol grubunun birlikte değerlendirilmesinin klinik anlamlilik açısından doğru olmadığını düşünmekteyiz.

OPN promoter polimorfizmlerinin üriner sistem taş hastalığı riski üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (108) idrar OPN/kreatinin oranları da belirlenmiş ve hasta grubunda 0.029 ± 0.024 , kontrol grubunda 0.050 ± 0.031 olarak bulunmuştur (Tablo 11). Kontrol grubu ve hasta grubunda elde edilen değerler bizim çalışmamızdan elde ettiğiniz değere göre daha düşüktür.

Tablo 11: Çeşitli çalışmalardaki idrar OPN/kreatinin oranları

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu
	Tüm Hastalar	1. Alt Grup	2. Alt Grup	3. Alt Grup	
Yasui ve ark. (6) ¹	0.039 ± 0.029	0.050 ± 0.020	0.031 ± 0.021	-	0.062 ± 0.030
Tsuji ve ark. (109) ²	0.038 ± 0.026	0.041 ± 0.030	0.039 ± 0.04	0.030 ± 0.03	0.041 ± 0.032
Liu ve ark. (108)	0.029 ± 0.024	-	-	-	0.050 ± 0.031
Bizim çalışmamız ¹	0.034 ± 0.030	0.030 ± 0.024	0.035 ± 0.032	-	0.059 ± 0.046

¹ 1. alt grup ilk kez taş hastalığı görülenler, 2. alt grup tekrarlayan taş hastalığı olanlar

² 1. alt grup üriner sistem taş hastalığı olup böbrek taşı olmayanlar, 2. alt grup üriner sistem taş hastalığı ve böbrek taşı olanlar, 3. alt grup böbrek taşında büyüme eğilimi olanlar

İn vitro çalışmalarda OPN'in CaOx kristalizasyonunu, oluşan kristallerin büyümesi ve kümeleşmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (109). Buna rağmen üriner sistem taş hastalığının oluşmasındaki en önemli basamak olan kristal-hücre etkileşimindeki rolü net değildir. Bazı çalışmalarda OPN'in kristallerin hücre yüzeylerine tutunmasını inhibe ettiği gösterilirken diğer çalışmalarda ise hücre yüzeylerinde kristal birikimini arttırdığı bildirilmiştir (13). OPN'in, bir çözeltide serbest formda bulunduğu kristal büyümesini ve kümeleşmesini inhibe ettiği ancak bir yüzey üzerinde immobilize olarak bulunduğu kristallerin OPN'e tutunup kümeleştiği bildirilmiştir (118). OPN'in böbrek taşlarının organik matriksinde saptanması (109) bu bulguyu desteklemektedir. OPN'in diğer bir inhibitör etkisi de CaOx kristalizasyonunda görülmektedir. OPN, CaOx kristalizasyonunu termodinamik açıdan daha elverişli olan monohidrat formundan dihidrat formuna yönlendirmektedir. COD kristallerinin böbrek epitel hücrelerine afinitesi COM kristallerine göre daha azdır (13, 110). Bu bulgular üriner sistem taş hastalığında idrar OPN düzeylerinin önemini göz önüne sermektedir.

İdrar OPN düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Çalışmalar, idrar OPN/kreatinin oranı açısından birbirlerine benzerlik gösteriyor gibi görünse de çalışma tasarımları açısından farklılık göstermektedir. Çalışmalar arasında, çalışmaya alınan birey sayıları ve hasta alt grupları bakımından önemli farklar bulunmaktadır. Diğer çalışmalarda idrar OPN düzeyleri spot idrardan çalışılmış ve idrar OPN düzeyleri OPN/kreatinin oranı olarak ifade edilmiştir. Biz çalışmamızda, idrarda çalışılan hemen her analit için olduğu gibi, 24 saatlik idrar örneklerini kullandık. Üriner sistem taş hastalığı gibi, etiyopatogenezinde idrardaki bileşenlerin süpersatürasyonunun çok önemli bir rol oynadığı bir hastalığın değerlendirilmesinde 24 saatlik idrar örneğinin daha değerli bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar bu koşullar altında değerlendirildiğinde bizim çalışmamızın da dahil olduğu üç çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında idrar OPN/kreatinin oranı

açısından anlamlı farklılık saptanırken, bir çalışmada böyle bir farklılık saptanmamıştır. Bu, önemli bir sonuç gibi görünse de taş hastalığının tanısında laboratuvar yöntemlerinin neredeyse hiç rolü olmadığı gözden kaçırılmamalıdır. İdrardaki biyokimyasal belirteçlerin kullanım amacının, tanıdan çok taş hastalığının tekrarlama riskine yönelik olması gerektiğini düşünmekteyiz. Sonuçları bu bakış açısından yorumladığımızda Yasui ve ark.'nın tekrarlayan taş hastalığı olan bireyler ile ilk kez taş hastalığı görülen bireyler arasında idrar OPN/kreatinin oranlarında anlamlı bir farklılık bulunduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda bu iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamış olsa da bu bulgunun oldukça önemli olduğunu ve daha ileri çalışmalar ile netleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Üriner sistem taş hastalığı multifaktöriyel bir rahatsızlıktır. Patogenezinde genetik, çevresel ve metabolik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Önleyici tedavinin etkinliği açısından, özellikle de tekrarlayan taş hastalığı olan bireylerin metabolik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir. Literatürde bu konuda çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bunlardan bazıları Tablo 12 ve Tablo 13'de gösterilmektedir.

Hiperkalsiüri, üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezindeki en önemli risk faktörlerindedir. İdrardaki kalsiyum, oksalat ve fosfat ile çözünebilirliği düşük kompleksler oluşturarak üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezinde önemli bir rol oynar. Taş hastalarında sık görülen metabolik bozukluklardan biridir. Üriner sistem taşlarının %70-80'inin kalsiyum içerdiği göz önüne alındığında bu mineralin taş hastalığındaki önemi daha rahat anlaşılabilir.

Stejskal (11), Parvin (19), Aksoy (117), Pourmand (119) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar kalsiyum düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Polat (116), Tsujihata (120) ve ark. ise anlamlı farklılık bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda, tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde, idrar kalsiyum düzeyleri hasta grubunda daha

yüksekti. Hasta alt grupları değerlendirildiğinde tekrarlayan taş hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık varken ilk kez taş hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Tekrarlayan taş hastalığı olan gruptaki idrar kalsiyum düzeyleri ilk kez taş hastalığı olan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmalar dışında Şener (121), Negri (122) ve ark.'nın üriner sistem taş hastalığı olan bireylerde saptadığı idrar kalsiyum düzeyleri de bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (Tablo 13). Üriner sistem taş hastalığı olan bireyler ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsun veya olmasın, hasta gruplarında idrar kalsiyum düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu durum, idrar kalsiyum düzeylerinin taş hastalığı etiopatogenezindeki rolünü desteklemektedir.

Üriner sistem taş hastalığı etiolojisinde magnezyumun rolü net değildir. Magnezyum, bağırsakta oksalat ile kompleks oluşturarak oksalatın emilimini azaltabileceği gibi idrarda da oksalat ile kompleks yaparak CaOx süpersatürasyonunu azaltabilir. Bunun yanında magnezyum, kalsiyum taşlarına oranla az görülse ve üreaz pozitif bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları ile ilişkili olsalar da, MAP taşlarının yapısına katılır. Aksoy ve ark.'nın (117) çalışması dışındaki çalışmalarda (11, 19, 116, 119, 120) hasta ve kontrol grubu arasında idrar magnezyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 13). Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmesi, idrar magnezyum düzeylerinin üriner sistem taş hastalığı patogenezinde etkin bir rol oynamıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, üriner sistem taşlarının yapısında saf olarak veya CaOx ile kombine halde bulunabilir. Ürik asit taşlarının oluşumu için en önemli risk faktörleri düşük idrar hacmi ve düşük idrar pH'ıdır (38). pH 6.5'da idrarda çözünebilecek maksimum ürik asit miktarı 1100 mg/L iken pH 4.5'de bu miktar 110 mg/L'dir (123). Kalsiyum taşlarının %4-8'inde ürik asit çekirdeği saptanmış olsa da (53) çeşitli çalışmalarda (11, 116, 117, 119, 120) taş hastalığı olan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark saptanmamış olması, idrar ürik asit düzeylerinin kalsiyum

taşlarının oluşumunda önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir (Tablo 13). Bu veriler, Negri ve ark.'nın saf ürik asit taşı ve saf CaOx taşı olan hastalar üzerinde yaptığı çalışma ile desteklenmektedir (122). Bu çalışmada ürik asit taşı olan hastalarla CaOx taşı olan hastalar arasında idrar ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış, idrar ürik asit/kreatinin oranı ve idrar pH'ı ürik asit taşı olan hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur. Serum ürik asit düzeyi ise ürik asit taşı olan hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır.

İdrar pH'ı üriner sistem taşlarının oluşumunda önemli bir role sahiptir. CaP ve MAP taşları alkali idrarda oluşurken sistin, CaOx ve ürik asit taşları asidik idrarda oluşurlar. Üriner sistem taş hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda (11, 19, 116, 117, 120) idrar pH'ı sağlıklı bireyler ile anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 13). Bu nedenle idrar pH'nın diğer risk faktörleri ile birlikte bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Yalnızca Pourmand ve ark. hasta grubundaki idrar pH'mı kontrol grubuna göre düşük olarak bulmuşlardır (119). Pourmand ve ark. idrar pH ölçümü için 24 saatlik idrar örneğini kullanmalarına rağmen biz sabah ilk idrar örneğini kullandık. Bu, çalışmalar arasındaki farklılığı açıklayabilir. Bunun dışında idrar pH'nın başta diyet ve ilaçlar olmak üzere çok sayıda faktör tarafından etkilendiği bilinmektedir. İdrar pH'nın asıl olarak ürik asit taşları için bir risk faktörü olduğu ve bu taş tipi kalsiyum içeren taşlara göre çok daha az görüldüğü de göz önüne alındığında idrar pH'ındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar klinik olarak anlamlı olmayabilir.

Sıvı alımı ve buna bağlı olarak da idrar hacmi idrardaki bileşenlerin süpersatürasyonunu etkileyen en önemli faktörlerdendir. İdrar hacmindeki artış süpersatürasyonu azaltarak taş prevalansını ve taş hastalığının tekrarlama riskini azaltır (124). Pourmand ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada hasta grubundaki idrar hacmi ortalaması kontrol grubuna göre yüksek iken Parvin ve ark.'nın (19) çalışmasında kontrol grubundaki idrar hacmi daha yüksekti. Diğer çalışmalarda ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (11, 116, 120)(Tablo 12). Bizim çalışmamızda da

kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sıvı alımı birey içi olduğu kadar bireyler arasında da değişkenlik gösterebilmektedir. Birey içi mevsimsel değişkenlikler gözlenebilir. Sıcak iklimlerde yaşayan bireylerde görülebildiği gibi yeterli sıvı alımına rağmen hissedilmeyen sıvı kaybına bağlı olarak idrar hacmi düşük saptanabilir. Üriner sistem taşlarının oluşumundaki ilk basamağın süpersatürasyon olduğu düşünüldüğünde taş hastalığı olan bireylerdeki idrar hacminin sağlıklı bireylere göre daha düşük olması beklenebilir. Yine de, üriner sistem taş hastalığının tedavisindeki en kolay ve ilk önerilen basamağın sıvı alımının artırılması olduğu gözden kaçırılmamalıdır. İdrar hacminin taş hastalığı ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda bu faktörlerin olabildiğince standardize edilmesi daha sağlıklı veriler elde edilmesine katkı sağlayabilir.

Sitrat, idrardaki en önemli inhibitörlerden biridir. Kalsiyum ile çözünebilir kompleksler oluşturarak CaOx süpersatürasyonunu azaltır, CaOx ve CaP kristallerinin presipitasyonunu inhibe eder ve bu kristallerin büyümesini ve kümeleşmesini engeller (42). Hipositratüri taş hastalığı için önemli ve düzeltililebilir bir risk faktörüdür. Stejskal (11), Aksoy (117), Pourmand (119), Tsujihata (120) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar sitrat düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu yayınlar ile uyumludur. Polat (116), Parvin (19) ve ark. ise anlamlı farklılık bulmamışlardır (Tablo 12). İdrar sitrat düzeylerinin asıl belirleyicisi asit-baz dengesidir. Metabolik asidoz, renal tübüler reabsorpsiyonu artırıp peritübüler hücrelerde sitrat sentezini azaltarak idrar sitrat düzeylerini azaltır. Aşırı egzersiz laktik asidoza neden olarak, aşırı hayvansal protein alımı asit yükü oluşturarak idrar sitrat düzeylerini azaltabilir (20). Çalışmalar arasındaki farklılıklar bu faktörlerdeki değişkenliklere bağlı ortaya çıkmış olabilir. Yine de, hipositratürünün asit-baz durumundan bağımsız, izole bir bozukluk olarak karşımıza çıkabileceği de unutulmamalıdır.

Üriner sistem taşlarının büyük çoğunluğu oluşturan CaOx taşlarının etiyopatogenezinde tartışmasız olarak oksalat da kalsiyum kadar önemli rol oynar.

Hiperoksalüri, CaOx süpersatürasyonunu arttırarak taş oluşumuna neden olur Stejskal (11), Parvin (19), Aksoy (117), Pourmand (119), Polat (116), Tsujihata (120) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar oksalat düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Tablo 12). Bizim çalışmamızda da hasta gruplarındaki idrar oksalat düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İdrardaki molar kalsiyum konsantrasyonu oksalattan yaklaşık 10 kat daha fazladır (8). İdrar oksalat düzeylerindeki hafif bir artış, özellikle de hiperkalsiüri olan bireylerde, idrar süpersatürasyonu belirgin olarak etkileyebilir. Ortalama idrar oksalat düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermese bile oksalat, taş oluşumu için önemli ve bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir. Risk, hiperoksalüri için eşik değer olan 45 mg/gün düzeyinin çok daha altında artmaya başlamaktadır (21).

Hiperfosfatüri, idrar CaP süpersatürasyonunu arttırır. Buna rağmen CaP taşlarının oluşumu için hiperkalsiüri ve alkali idrar gibi faktörlerin de hiperfosfatüri ile birlikte bulunması gerekir (21). Stejskal (11), Parvin (19), Pourmand (119), Polat (116), Tsujihata (120) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar fosfor düzeyi ile kontrol grubuna arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (Tablo 13). Bizim çalışmamızda da hasta gruplarındaki idrar fosfat düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Fosfat, CaP taşlarının yanı sıra MAP taşlarının yapısında da yer alır. İdrar yolu enfeksiyonları ile ilişkili olan MAP taşları kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Her iki durum da yüksek idrar pH'ı ile ilişkilidir. Bu nedenle hiperfosfatürinin değerlendirilmesinde idrar pH'ı ve cinsiyet gibi faktörlerin de göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tablo 12: Çeşitli çalışmalardaki oksalat, sitrat, idrar hacmi ve idrar pH' ı değerleri.

	Oksalat (mg/gün)		Sitrat (mg/gün)		Hacim (mL)		pH	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Aksoy ve ark.	35.69 (14-99) *	32.60 (15-47.11)	250 (103-813) *	320 (100-816.49)	-	-	-	-
Negri ve ark.	30.0 ± 6.0	-	531.7±197.2	-	1,946 ± 927	-	5.93 ± 0.42	-
Pourmand ve ark.	18.90 ± 22.48*	10.41 ± 8.5	131.95 ± 103.20*	395.01± 258.47	1495.85±671.93*	1252.31 ± 559.41	5.31± 0.67*	5.85 ± 0.82
Tsujihata ve ark.	60.03±31.97*	46.51±16.83	363.53±105.23*	509.76±250.55	1709.23±598.70	1465.03±460.22	6.38±0.61	6.33±0.49
Parvin ve ark.	41.30±16.76*	30.32±11.57	487.55±23.646	461.20±23.298	1842.1±771.09*	1338.2±448.67	5.95±0.48	5.98±0.47
Stejskal ve ark.	55.8±17.1*	39.6±18.0	403.41±230.52*	941.29±422.62	2100±560	1578±930	5.7±0.3	5.7±0.4
Polat ve ark.	-	-	543,08±345,3	564±298,23	1809,74±883,03	1848,61±1444,38	5,55±0,65	5,66±0,68
Şener ve ark.	22.58±16.45	-	387.85±256.66	-	1585.48±721.58	-	5.94±0.67	-
Bizim çalışmamız	31.53±20.28*	23.32±12.92	350.64±238.26*	476.21±271.29	2090.7±1107.4	2167.6±1001.3	5.53±0.60	5.37±0.42

*: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo 13: Çeşitli çalışmalardaki idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor ve ürik asit değerleri.

	Kalsiyum (mg/gün)		Magnezyum (mg/gün)		Fosfor (mg/gün)		Ürik asit (mg/gün)	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Aksoy ve ark.	217.40 (90-925)*	189(89-422.12)	58.39 (12-698)*	79.8 (18-907)	-	-	365 (121-998)	412 (89-782)
Negri ve ark.	218.5 ± 56.3	-	101.0 ± 37.7	-	715.2 ± 246.5	-	646.4 ± 191.5	-
Pourmand ve ark.	232.59 ± 95.3*	177.80 ± 82.87	101.13 ± 46.19	100.25 ± 39.21	639.79±234.30	572.19±251.13	490.95±234.42	470.88±178.78
Tsujihata ve ark.	241.37±64.39	215.67±81.44	92.11±37.98	91.03±24.22	809.19±204.28	910.34±211.92	646.10±168.44	672.35±154.88
Parvin ve ark.	221.46±109.89*	156.26±73.30	97.88±48.80	91.03±43.59	630±260	590±230	464.43±239.0*	352.1±205.86
Stejskal ve ark.	276.13±52.02 *	208.1±76.03	126.5±51.09	124.09±60.83	842.11±318.89	934.98±352.94	706.12±302.62	538.0±201.75
Polat ve ark.	166,74±119,89	144,5±97,44	83,03±37,19	94,5±39,99	660,66±234,93	713,62±353,78	570,66±195,39	583,71±241,81
Şener ve ark.	212.03±106.20	-	93.68±8.13	-	-	-	495.49±239.24	-
Bizim çalışmamız	215.4±108.6*	187.8±95.6	105.6±44.9	104.5±47.5	742.4±299.2	702.1±344.7	493.2±194.1	512.9±175.9

*: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Çeşitli in vitro çalışmalarda GAG'ların taş oluşumu üzerindeki inhibitör etkileri tanımlanmış olsa da hasta ve kontrol gruplarında GAG düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları tutarsızdır (30, 125). Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda MacDougall ve ark. (126) ile Harangi ve ark. (127) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulmazken Akçay ve ark. (128) hasta grubundaki GAG/kreatinin oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Erişkin popülasyondaki çalışmalarda Srinivasan ve ark. (129) ürik asit, CaOx ve CaP taşı olan hasta gruplarındaki idrar GAG düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlar, Ertürk ve ark. (30) hasta grubundaki GAG/kreatinin oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ombra ve ark. (130) ürik asit taşı olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında hasta grubunu tekrarlayan taş hastalığı olan hastalar ve ilk kez taş hastalığı olan hastalar olmak üzere iki alt gruba ayırmışlar ve hem hasta grupları ile kontrol grubu arasında hem de hasta grupları arasında idrar GAG/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık saptamışlardır. Erkuurt ve ark. (131) ise hasta grubu ve kontrol grubunda benzer idrar GAG/kreatinin oranları elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tekrarlayan taş hastalığı olan grupta idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, ilk kez taş hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Harangi ve ark. (127) GAG'ların taş oluşumdaki rolünün sadece düzeyleri ile değil sülfatlanma dereceleri ile de ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İdrardaki sitrat, pirofosfat, osteopontin gibi inhibitörlerin çoğunlukla negatif yük taşınması bu hipotezi desteklemektedir. İdrar GAG düzeylerinin kantitatif ölçümü için spot testler, spektrofotometrik, kolorimetrik ve türbidimetrik yöntemler gibi görece basit teknikler kullanılabildiği gibi ELISA, elektroforez, tandem kütle spektrometrisi gibi daha komplike yöntemler de kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalar örneklem büyüklüğü, popülasyon ve çalışma tasarımı açısından da farklılık göstermektedir. Üriner sistem taş hastalığı ile idrar GAG düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçların bu faktörler göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Üriner sistem taş hastalığında, her ikisi de patolojik ve fizyolojik kalsifikasyon süreçlerinde görev alan, OPN ve fetuin-A'nın rolünü araştığımız çalışmamızın en önemli sonucu idrar OPN düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olmasıdır. Buna rağmen tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ile ilk kez taş hastalığı görülen hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Fetuin-A düzeylerinde ise gruplar arası bir farklılık saptanamamıştır. Aynı şekilde OPN ile fetuin-A arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Fetuin-A düzeyleri idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, oksalat, sitrat ve GAG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmezken OPN ile idrar magnezyum düzeyi arasında zayıf derecede pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Tedavi edilmeyen taş hastalığın 10 yılda %50 tekrarlama riskine sahiptir (45). Bu nedenle üriner sistem taş hastalığının koruyucu tedavisindeki en önemli amaçlardan birisi taş hastalığının tekrarlama riskinin önlenmesidir. Biyokimyasal belirteçler, hangi hastaların daha fazla tekrarlama riski ile karşı karşıya olduğu açısından yararlı olabilir. Hasta grupları arasında OPN, fetuin-A, GAG ve kalsiyum dışındaki metabolik risk faktörleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiş olması, taş hastalığının tekrarlama riskinin bu moleküllerin idrardaki düzeyleri kadar zaman ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir. OPN'in taş hastalığının tekrarlama riski ile olası bir ilişkisinin ortaya çıkarılabilmesi için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0,862$) ve cinsiyet ($p=0,939$) olarak fark yoktu.
- Hasta grupları ile kontrol grubu VKİ açısından benzerlik göstermekteydi ($p=0.210$).
- İki hasta grubu arasında ailede taş hastalığı görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0.807$).
- Hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit ve kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.321$, $p=0.068$, $p=0.208$, $p=0.163$ ve $p=0.355$). Hasta grupları ile kontrol grubu arasında idrar hacmi ($p=0.686$) ve idrar pH'ı ($p=0.323$) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik magnezyum, fosfor ve ürik asit atılımları benzerlik göstermekteydi (sırasıyla $p=0.905$, $p=0.701$ ve $p=0.599$).
- Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.004$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.068$).

- Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ve ilk kez taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar oksalat atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.041$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.713$).
- Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ve ilk kez taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar sitrat atılımı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.013$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.969$).
- Gruplar arasında idrar GAG/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.012$). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.005$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna daha düşük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.034$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.794$).
- Hasta grupları ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrar fetuin-A atılımı ($p=0.155$), idrar fetuin-A düzeyi ($p=0.300$) ve idrar fetuin-A/kreatinin oranı açısından ($p=0.304$) anlamlı farklılık bulunmadı.
- Gruplar arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.0001$ ve $p=0.0001$). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi

ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.010$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Hasta grupları arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.816$, $p=0.324$ ve $p=0.592$).

- İdrar fetuin-A ile OPN düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Spearman's Rho=0.115, $p=0.126$).
- Fetuin-A ile idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, fosfor, oksalat, sitrat ve GAG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
- OPN ile idrar kalsiyum, fosfor, ürik asit, fosfor, oksalat, sitrat ve GAG düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. OPN ile idrar magnezyum düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir korelasyon saptandı (Spearman's Rho=0.237, $p=0.001$).
- Laboratuvarımızda 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2011 tarihleri arasında 155 adet böbrek taşı analizi gerçekleştirilmiştir. Bu taşların %88.4'ünü CaOx, %9.7'sini CaP, %9'unu MAP, %5.2'sini ürik asit, %1.3'ünü ksantin ve %1.9'unu sistin taşlarının oluşturduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda 42 adet böbrek taşı analizi gerçekleştirilmiştir. Bu taşların %81'inin CaOx, %4.8'inin CaOx+CaP, %2.4'ünün CaP, %2.4'ünün CaOx+MAP, %4.8'inin MAP ve %2.4'ünün CaOx+ürik asit taşı olduğu saptanmıştır. Ksantin ve sistin taşı saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res.* 2002;30(1):35-47.
2. Barbas C, García A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;781(1-2):433-55.
3. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, Rizzo M. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int.* 2007;79(Suppl 1):3-7.
4. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2008;35(2):369-91.
5. Atuğ F, Canoruç N. Tekrarlayan Üriner Sistem Kalsiyum Taşlarının Metabolik Değerlendirmesi ve Medikal Yaklaşımlar. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006;33(1):48-52.
6. Yasui T, Fujita K, Hayashi Y, Ueda K, Kon S, Maeda M et al. Quantification of osteopontin in the urine of healthy and stone-forming men. *Urol Res.* 1999;27(4):225-30.
7. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):885-93.
8. Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):927-49.
9. Dussol B, Berland Y. Urinary kidney stone inhibitors. Where are we? [Editorial]. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(7):1222-4.
10. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F et al. Decreased Levels of Circulating α 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2007;46(20):1685-92.
11. Stejskal D, Karpisek M, Vrtal R, Student V, Solichova P, Fiala R, Stejskal P. Urine fetuin-A values in relation to the presence of urolithiasis. *BJU Int.* 2008;101(9):1151-4.
12. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2144-51.
13. Kleinman JG, Wesson JA, Hughes J. Osteopontin and calcium stone formation. *Nephron Physiol.* 2004;98(2):43-7.

14. Min W, Shiraga H, Chalko C, Goldfarb S, Krishna GG, Hoyer JR. Quantitative studies of human urinary excretion of uropontin. *Kidney Int.* 1998;53(1):189-93.
15. Hesse A, Siener R. Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. *World J Urol.* 1997;15(3):165-71.
16. Brener ZZ, Winchester JF, Salman H, Bergman M. Nephrolithiasis: evaluation and management. *South Med J.* 2011;104(2):133-9.
17. Tiselius H-G. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int.* 2003;91(8):758-67.
18. Uluocak N, Erdemir F. Tokat ilinde üriner sistem taş hastalığı prevalansı The prevalence of urinary system stone disease in Tokat province. *Urology.* 2010;36(1):81-86.
19. Parvin M, Shakhssalim N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B, Mohammadi Torbati P et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J.* 2011;8(2):99-106.
20. Pearle MS, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig A. Peters, eds. *Campbell-Walsh Urology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 1363-91.
21. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. In: Pearle MS, Nakada SY, eds. *Urolithiasis Medical and Surgical Management.* London: Informa Healthcare; 2009: 1-8.
22. Dallera JE, Chandhoke SP. Epidemiology and Incidence of Stone Disease. In: Stroller ML, Meng MV, eds. *Urinary Stone Disease: The Practical Guide to Medical and Surgical Management.* Totowa: Humana Press; 2007: 3-26.
23. Nguyen QV, Kälın A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int.* 2001;59(6):2273-81.
24. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A Prospective Study of Dietary Calcium and Other Nutrients and the Risk of Symptomatic Kidney Stones. *N Engl J Med.* 1993;328(12):833-38.
25. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(10):1568-73.
26. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999;55(6):2397-406.

27. Pak CYC. Medical management of urinary stone disease. *Nephron Clin Pract.* 2004;98(2):c49-53.
28. Siener R, Hesse A. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(Suppl 2):47-51.
29. Watts RWE. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *QJM.* 2005;98(4):241-6.
30. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology.* 2002;59(4):495-9.
31. Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: Adult themes and child's play. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(5):656 - 66.
32. Basavaraj D, Biyani C, Browning a, Cartledge J. The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones. *EAU-EBU Update Series.* 2007;5(3):126-136.
33. Matlaga BR. Pathogenesis of renal calculi. In: Pearle MS, Nakada S, eds. *Urolithiasis: Medical and Surgical Management.* London: Informa Healthcare; 2009: 9-23.
34. Balaji KC, Menon M. Mechanism of stone formation. *Urol Clin North Am.* 1997;24(1):1-11.
35. Bak M, Ural R, Ağın H. Metabolic causes of pediatric urolithiasis. *T Klin J Pediatr* 2004. 2004;13(2):104-13.
36. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):831-41.
37. Ryall RL. Macromolecules and urolithiasis: parallels and paradoxes. *Nephron Physiol.* 2004;98(2):p37-42.
38. Park S. Medical management of urinary stone disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(8):1117-25.
39. Tiselius H-G. Medical evaluation of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):1031-50.
40. Reed BY, Gitomer WL. The Genetics of Stone Disease. In: Stroller M, Meng M, eds. *Urinary Stone Disease: The Practical Guide to Medical and Surgical Management.* Totowa: Humana Press; 2007: 35-54.
41. Vella M, Karydi M, Coraci G, Oriti R, Melloni D. Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis. *Urol Int.* 2007;79(Suppl 1):26-31.

42. Goldberg H, Grass L, C RT, Vogl R, Rapoport A. Urine citrate and renal stone disease. 1989;141(3):217-21.
43. Massey LK. Dietary influences on urinary oxalate and risk of kidney stones. *Microscopy*. 2003;584-594.
44. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-44.
45. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):159-71.
46. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(10):583-91.
47. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res*. 2005;33(5):349-57.
48. Lewandowski S, Rodgers AL. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin Chim Acta*. 2004;345(1-2):17-34.
49. Hesse A, Tiselius H-G, Siener R, Hoppe B, eds. *Urinary Stones Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence*. 3rd ed. Basel: S. Karger AG; 2009:66-85.
50. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):823-31.
51. Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: Pearle M, Nakada S, eds. *Urolithiasis Medical and Surgical Management*. London: Informa Healthcare; 2009: 93-104.
52. Grases F, Ramis M, Villacampa AI, Costa-Bauzá A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol Int*. 1999;62(4):201-4.
53. Sorensen CM, Chandhoke PS. Hyperuricosuric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):915-25.
54. Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, Andrew P. Evan, Norman RW. Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. *Curr Opin Urol*. 1999;13(9):669-78.
55. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World J Urol*. 2005;23(5):309-23.

56. Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux M-F, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):945-50.
57. Asplin JR. Pathophysiology and management of cystine stones. In: Pearle M, Nakada S, eds. *Urolithiasis Medical and Surgical Management.* London: Informa Healthcare; 2009: 105-18.
58. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004;64(3):245-75.
59. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(1):70-5.
60. Wu DS-H, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Current Opinion in Urology.* 2000;10(6):557-61.
61. Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, Ward JF, Geib KS, Wood AF. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology.* 1997;50(4):508-11.
62. Pedersen KO. Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature.* 1944;154(3914):575-575.
63. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Müller-esterl W, Schinke T, Jahnen-dechent W. The serum protein $\alpha 2$ – Heremans-Schmid glycoprotein / fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(3):357-366.
64. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108(12):1494-509.
65. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin superfamily--new members and their evolution. *Protein Sci.* 1997;6(1):5-12.
66. Kübler D, Gosenca D, Wind M, Heid H, Friedberg I, Jahnen-Dechent W, Lehmann WD. Proteolytic processing by matrix metalloproteinases and phosphorylation by protein kinase CK2 of fetuin-A, the major globulin of fetal calf serum. *Biochimie.* 2007;89(3):410-8.
67. Marhaug G, Shah V, Shroff R, Varsani H, Wedderburn LR, Pilkington CA, Brogan PA. Age-dependent inhibition of ectopic calcification: a possible role for fetuin-A and osteopontin in patients with juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):1031-7.
68. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of Fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: Data From the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(19):2533-9.

69. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):246-50.
70. Bláha V, Mistrík E, Dusilová-Sulková S, Kalousová M, Andrýs C, Bláha M, Sobotka L. Circulating fetuin-A predicts early mortality in chronic hemodialysis patients. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):996-1000.
71. Nawratil P, Lenzen S, Kellermann J, Haupt H, Schinke T, Mu W, Jahnen-dechent W. Limited Proteolysis of Human alpha 2 -HS Glycoprotein / Fetuin. *Biochemistry*. 1996;271(49):31735-41.
72. Yoshioka Y, Gejyo F, Marti T, Rickli EE, Bürgi W, Offner GD, Troxler RF et al. The complete amino acid sequence of the A-chain of human plasma alpha 2 HS-glycoprotein. *J Biol Chem*. 1986;261(4):1665-76.
73. Gejyo F, Chang J-lin, Burgig W, Schmidl K, Offner GD, Troxler RF. Characterization of the B-chain of human plasma alpha 2 HS-glycoprotein. The complete amino acid sequence and primary structure of its heteroglycan. *J Biol Chem*. 1983;258(8):4966-71.
74. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Pino L Di, Castelli Z, Mangiafico RA et al. Association of high alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):110-5.
75. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, Turri O, Papagni S, Mongelli N et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2006;26(5):423-9.
76. Kalabay L, Gráf L, Vörös K, Jakab L, Benko Z, Telegdy L et al. Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterol*. 2007;7(1):15.
77. Verma-Gandhu M, Peterson MR, Peterson TC. Effect of fetuin, a TGFbeta antagonist and pentoxifylline, a cytokine antagonist on hepatic stellate cell function and fibrotic parameters in fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2007;572(2-3):220-7.
78. Karamessinis PM, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Makridakis M, Vougas K, Fountoulakis M et al. Marked defects in the expression and glycosylation of alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A in plasma from neonates with intrauterine growth restriction: proteomics screening and potential clinical implications. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(3):591-9.

79. Toroian D, Price PA. The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(2):116-26.
80. Kaden JJ, Reinöhl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggrete M et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int J Mol Med.* 2007;20(2):193-7.
81. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008;57(9):1248-52.
82. Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(4):124-8.
83. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A et al. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):233-40.
84. Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. Serum fetuin-A concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine.* 2008;44(3):323-7.
85. Zheng S, Las Fuentes L de, Bierhals A, Ash-Bernal R, Spence K, Slatopolsky E et al. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):46-9.
86. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(3):279-303.
87. Singh M, Ananthula S, Milhorn DM, Krishnaswamy G, Singh K. Osteopontin: a novel inflammatory mediator of cardiovascular disease. *Front Biosci.* 2007;1214-21.
88. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int.* 2001;60(5):1645-57.
89. Cho H-JH-J, Kim H-S. Osteopontin: A multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(3):206-13.
90. O'Regan A, Berman JS. Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp Pathol.* 2000;81(6):373-90.
91. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(5-6):333-45.

92. Hoyer J, Jr LO, Urge L. Osteopontin in Urinary Stone Formation. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;760:257-65.
93. Giachelli C, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol.* 2000;19(7):615-22.
94. Okamoto H. Osteopontin and cardiovascular system. *Mol Cell Biochem.* 2007;300(1-2):1-7.
95. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol.* 2009;18(9):750-9.
96. Gao B, Yasui T, Itoh Y, Li Z, Okada A, Tozawa K et al. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2007;72(5):592-8.
97. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2302-9.
98. Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol.* 2006;134(5):467-74.
99. Bulfone-Paus S, Paus R. Osteopontin as a new player in mast cell biology. *Eur J Immunol.* 2008;38(2):338-41.
100. Gravallesse EM. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system. *J Clin Invest.* 2003;112(2):147-9.
101. Wang X, Loudon C, Yue T-li, Ellison JA, Barone FC, Solleveld HA, Feuerstein GZ. Delayed Expression of Osteopontin after Focal Stroke in the Rat. *In Situ.* 1998;18(6):2075-83.
102. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res.* 2005;96(7):717-22.
103. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA. Osteopontin — a molecule for all seasons. *Q J Med.* 2002;95(1):3-13.
104. Rittling SR. Osteopontin in macrophage function. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13(April):e15.
105. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1055-61.

106. Yeatman TJ, Chambers AF. Osteopontin and colon cancer progression. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20(1):85-90.
107. Shevde LA, Das S, Clark DW, Samant RS. Osteopontin: an effector and an effect of tumor metastasis. *Curr Mol Med*. 2010;10(1):71-81.
108. Liu C-C, Huang S-P, Tsai L-Y, Wu W-J, Juo S-HH, Chou Y-H et al. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of calcium urolithiasis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(9-10):739-43.
109. Tsuji H, Tohru U, Hirotugu U, Masanori I, Yuji H, Takashi K. Urinary concentration of osteopontin and association with urinary supersaturation and crystal formation. *Int J Urol*. 2007;14(7):630-4.
110. Wesson J, Johnson R, Mazzali M, Beshensky A, Stietz S, Giachelli C et al. Osteopontin Is a Critical Inhibitor of Calcium Oxalate Crystal Formation and Retention in Renal Tubules. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):139-47.
111. Yasui T, Fujita K, Asai K, Kohri K. Osteopontin regulates adhesion of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells. *Int J Urol*. 2002;9(2):100-8.
112. Okada A, Nomura S, Saeki Y, Higashibata Y, Hamamoto S, Hirose M. Morphological Conversion of Calcium Oxalate Crystals Into Stones Is Regulated by Osteopontin in Mouse Kidney. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1629-37.
113. Jong JG de, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem*. 1989;35(7):1472-7.
114. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol Supp*. 2010;9(12):802-806.
115. Nishio S, Hatanaka M, Takeda H, Aoki K, Iseda T, Iwata H, Yokoyama M. Calcium phosphate crystal-associated proteins: alpha-2-HS-glycoprotein, prothrombin fragment 1 and osteopontin. *Int J Urol*. 2001;8(8):S58-62.
116. Polat H. Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyolojisinde Alfa-2 Heremans Schmid Glikoprotein (Fetuin-A) Yeri (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
117. Aksoy H, Aksoy Y, Ozturk N, Aydın HR, Yildirim a K, Akçay F. Fetuin-A gene polymorphism in patients with calcium oxalate stone disease. *Urology*. 2010;75(4):928-32.
118. Konya E, Umekawa T, Iguchi M, Kurita T. The Role of Osteopontin on Calcium Oxalate Crystal Formation. *Eur Urol*. 2003;43(5):564-71.

119. Pourmand G, Nasseh H, Sarrafnejad A, Alamdari DH, Nourijelyani K, Shekarpour L. Urinary Tamm-Horsfall Protein and Citrate: A Case Control Study of Inhibitors and Promoters of Calcium Stone Formation. *Urology Journal*. 2005;2(2):79-85.
120. Tsujihata M, Tsujikawa K, Tei N, Yoshimura K, Okuyama A. Urinary macromolecules and renal tubular cell protection from oxalate injury: comparison of normal subjects and recurrent stone formers. *Int J Urol*. 2006;13(3):197-201.
121. Şener O. Rekürren Üriner Sistem Taş Hastalığında Taş Analizi ve Metabolik Değerlendirme Sonuçları (Tıpta Uzmanlık Tezi). Bursa: Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2011.
122. Negri AL, Spivacow R, Valle E Del, Pinduli I, Marino A, Fradinger E, Zanchetta JR. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. *Urol Res*. 2007;35(5):247-51.
123. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):895-914.
124. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Anderson JK, Monga M. Impact of dietary counseling on urinary stone risk parameters in recurrent stone formers. *J Endourol*. 2011;25(3):535-40.
125. Schlieper G, Westenfeld R, Brandenburg V, Ketteler M. Inhibitors of Calcification in Blood and Urine. *Semin Dial*. 2007;20(2):113-21.
126. MacDougall L, Taheri S, Crofton P. Biochemical risk factors for stone formation in a Scottish paediatric hospital population. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(2):125-30.
127. Harangi F, Györke Z, Melegh B. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy and stone-forming children. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(5):555-8.
128. Akcay T, Konukoglu D, Dincer Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. *Arch Dis Child*. 1999;80(3):271-2.
129. Srinivasan S, Kalaiselvi P, Sakthivel R, Pragasam V, Muthu V, Varalakshmi P. Uric acid: an abettor or protector in calcium oxalate urolithiasis? Biochemical study in stone formers. *Clin Chim Acta*. 2005;353(1-2):45-51.
130. Ombra MN, Casula S, Biino G, Maestrale G, Cardia F, Melis P, Pirastu M. Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate. *Urology*. 2003;62(3):416-20.

131. Erkurt B, Ilker Y, Budak Y, Ozveren B, Türkeri L, Akdas A. Effect of urinary stone disease and extracorporeal shockwave lithotripsy on excretion of glycosaminoglycans. *J Endourol.* 1999;13(8):553-7.

HASTA BİLGİ TOPLAMA FORMU

FORMDAKİ BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE KAN İLE İDRAR ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.

1. Adı Soyadı:
2. Adresi ve telefonu:
3. Yaşı:
4. Cinsiyeti: Erkek Kadın
5. Boy/Kilo:
6. Sistemik bir hastalığınız (diyabet, tansiyon, kalp hastalığı vs) var mı?
7. Varsa nedir?
8. Mide veya bağırsaklarınızla ilgili bir ameliyat geçirdiniz mi?
9. Evet ise nedir?
10. Taş hastalığı dışında böbrek hastalığınız (tek böbrek, at nalı böbrek vs.) var mı?
11. Varsa nedir?
12. Daha önce taş hastalığı geçirdiniz mi? Evet Hayır
13. Evet ise ne zaman?
14. Ailenizde taş hastalığı olan var mı? Evet Hayır
15. Sık idrar yolu enfeksiyonu geçirir misiniz?
16. Günde kaç litre su içersiniz (sıvı alırsınız)? 1 litreden az 1-2 litre 2-3 litre
17. Kalsiyum ve/veya D vitamini tedavisi alıyor musunuz?
18. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?
19. Varsa nedir?