

## 1 - GİRİŞ

Çocuklarda taş hastalığı, tanı ve tedavi yöntemleri açısından erişkin yaş grubundan ayrılmaktadır. Erişkin yaş grubunda belirgin bir erkek baskınlığı mevcutken çocuklarda iki cinste de eşit oranda görülmekte ve taşlar sıklıkla üst üriner sistemde lokalize olmaktadır. Dünyanın az gelişmiş bölgelerinde mesane taşları halen sıklıkla görülmekle beraber bu taşların büyük çoğunluğu enfeksiyon taşlarıdır. Bunun tersine endüstriyel gelişimle birlikte taş lokalizasyonu alt üriner sistemden üst üriner sisteme doğru kaymıştır.

Çocuklarda taş hastalığı insidans ve karakteristikleri yönünden coğrafik varyasyon göstermektedir. Almanya'da tüm taş hastalarının %1-5'ini çocuklar oluştururken Kuzey Amerika'da 1000 ila 7600 çocukta bir taş hastalığı görülmektedir (1). Caldamone, Kuzey Amerika'da büyük referans merkezlerinde yılda 5-10 çocuk taş hastası görüldüğünü belirtmesine rağmen son yıllarda sıklığının arttığı görülmektedir. Siyah ırkın çocuklarında taş hastalığı nadir görülmektedir. Çocuklarda taş hastalığı Türkiye, Pakistan, bazı Güney Asya ülkeleri, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde endemik olarak görülmektedir. Türkiye'de taş hastalarının %17'sinin çocuklar olduğu bildirilmiş ve sıklığı %0,8 olarak rapor edilmiştir (2).

Çocuklarda taş hastalığı yaşam boyu etkileri olan, sıklıkla küçümsenen bir hastalıktır. Çeşitli etiyolojik faktörlerin karmaşık etkileşimleri ve tekrarlama ihtimali, hastalığın çok yönlü tedavisini hekimler için zor hale getirmektedir. Ürolityazis, erişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuk yaş grubunda daha az sıklıkta görülmesine rağmen, hala önemli bir morbidite nedenidir (3).

Heterojen ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Böbrek taşı olan çocukların % 40-60' ında, idyopatik hiperkalsüri (IH) en sık olmak üzere, metabolik değişiklikler bulunmaktadır. Genetik nedenler, taş hastalarında kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve idyopatik

hiperkalsürinin, en az üç kromozom lokusundaki bilgilerle kodlandığı ileri sürülmektedir (4). Bununla ilgili birkaç genetik çalışma yorum olarak; bunun poligenik bir defekt olduğunu ileri sürmektedir (5). Son zamanlarda, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) hastalığa neden olan karmaşık genleri haritalayacak bir araç olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, ÜSTH'na karşı hassas, anlamlı bir ilişkisi olan genetik bir belirteç bulunamaması önemli bir sorun olarak durmaktadır (5).

ÜSTH günümüzde oldukça sık görülür. ÜSTH prevalansı ABD'de %2-3'tür. Endüstriyel toplumlarda taş hastalığı insidansı %12 olarak gösterilmiştir (6). ÜSTH ülkemizde oldukça sık görülmektedir ve ülkemiz hastalık için endemik bölgededir. ÜSTH ülkemizde oldukça sık görülmesine rağmen bu konuda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır (15).

ÜSTH'nın en önemli özelliklerinden birisi de tekrarlama olasılığının fazla olmasıdır. Uribarri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kalsiyum oksalat taş hastalığının; tedavi edilmezse, 1. yılda %10, 5. yılda %35, 10. yılda %50 oranında tekrarladığını göstermiştir (16).

ÜSTH 1980'li yıllara kadar önemli bir sağlık problemi olmuştur. Daha önceleri uygulanan invaziv cerrahi işlemler nedeniyle böbrek yetmezliklerine kadar ilerleyen komplikasyonlar görülmüştür. Menon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tekrarlayan taş hastalığı olan, obstruksiyon ve enfeksiyon nedeni ile cerrahi yapılan hastaların %20'sinde böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (17). Ekstrakorporeal tekniklerin uygulanabilmesi ve endoskopik cerrahideki gelişmeler açık taş cerrahisi sayısını ve morbiditeyi oldukça azaltmıştır (6). Bu hastalığın önemli sorunlarından biri de toplum için oluşturduğu mali yüküdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1996 yılında yapılmış bir çalışmada, bu hastalar için uygulanan tedavi giderleri 4.45 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (18). Bu maliyet nedeni ile taşın tedavisinden çok bu hastalığın tekrarlamasından korunmak için yapılması gerekenler ön plana çıkmıştır.

ÜSTH'nın tedavisindeki bu teknolojik gelişmeler hastalıkla ilgili morbiditeyi azaltmasına rağmen ameliyat sonrası tekrarlama olasılığını etkilememektedir. Yapılan bir çok çalışmada taş oluşumunda rol alan metabolik ve çevresel faktörlerin araştırılıp hastalara uygulanacak olan uygun tedaviler neticesinde ÜSTH'nın tekrarlama oranının azaltılacağı sonucuna varılmıştır (19). Hastalığın yinelenmesini önlemek için yapılacak olan bu işlemlerin maliyetinin tedavi maliyetinden az olduğu bir gerçektir.

Taş oluşumu çeşitli kompleks fiziksel olayların sonucudur. Anatomik faktörler ve enfeksiyon varlığı da taş oluşumu mekanizmasında rol alabilir.

Üriner sistemde taş oluşumunu tetikleyen faktörlerle inhibitörler arasındaki denge bozulduğu zaman taş oluşumu gerçekleşebilir. Taş oluşumundaki ilk basamak satürasyon (doyma) safhasıdır. Çözücü (idrara) içerisine tuz eklendiği zaman belli bir konsantrasyondan sonra (satürasyon noktası) daha fazla çözünme olmaz ve bu noktadan sonra kristalizasyon başlar. Kristalizasyonun başlangıç basamağına nükleasyon denir. Oluşan bu nükleat (çekirdek) üstünde kristalizasyon devam ettikçe kristal büyümeye devam eder ve bu kristal agregatları taş oluşumuna sebep olur (12-13). Görüleceği gibi taşı oluşturan yapılar idrarda aşırı doymuş (süpersatürasyon) hale geçince taş oluşum süreci başlamış olmaktadır. Organik veya inorganik inhibitörlerin varlığı idrarın fiziksel özelliğini değiştirebilir ve süpersatürasyon daha yüksek konsantrasyonlarda gerçekleşebilir. Anormal üriner sistem morfolojisine bağlı olarak idrar akımının bozulması ise stazı kolaylaştırır ve taş oluşumuna sebep olan maddelerin konsantrasyonunun artmasına sebep olabilir.

Serbest iyon konsantrasyonlarının çarpımı aktivite çarpımı olarak adlandırılmaktadır. İyonların konsantrasyonları arttıkça aktivite çarpımında artacaktır. Bütün iyonların çözünür halde olduğu durumda aktivite çarpımına çözünürlük çarpımı denilmektedir. Kristal oluşum eğiliminin arttığı aşırı doygunluk seviyesine metastable alan denilmektedir. Bu alanda inhibitörlerin varlığı nedeniyle kristal oluşumu nadir görülür. Ancak, bu alanda daha önce oluşmuş taş partiküllerinin büyümeye devam etmesi

yine de mümkündür ve bu büyümeye heterojen nükleasyon denilmektedir. Bu noktada aktivite çarpımı yüksektir ve bu noktaya oluşum çarpımı denilmektedir (12-13).

Kalsiyum, okzalit, ürik asit ve sistin molekülleri İdrarda aşırı doygun hale geldiklerinde taş oluşumuna sebep olabilirler.

İdrarda kristalizasyon inhibitörlerinin konsantrasyonunun (sitrata, magnezyum, pirofosfat, makromoleküller ve glikozaminoglikanlar) azalması bazen taş oluşumunda rol oynayan tek faktör olabilir. Bunun yanında idrar pH'sının da taş oluşumu üzerinde etkisi vardır (14).

Taş oluşumunda serum kalsiyum seviyesi ve idrarla atılan kalsiyum miktarı önemli rol oynamaktadır. Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilgili etkileri belirgindir. Aktif formu böbrekte oluşur ve en önemli etkisi barsaktan kalsiyum emilimini arttırmasıdır. Vitamin D miktarı, parathormon (PTH) ve hipofosfatemi tarafından uyarılır. Bunun dışında böbrek ve kemik üzerinde de indirekt etkileri mevcuttur ve kalsiyum miktarını arttırma lehinedir. Hiperkalsemiye neden olarak böbrek taşı oluşma riskini arttırmaktadır (6).

Bu çalışmadaki amaç 17 veya daha alt yaş grubunda olan spontan taş düşürme veya herhangi bir yöntemle taş hastalığı tedavisi uygulanan hastalarda ve kontrol grubunda VDR 3'-UTR T/C taq-1 gen polimorfizmini araştırmak ve taşlı hastalarda bu gen polimorfizmi ile taş tekrarı arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır.

## 2 - GENEL BİLGİLER

### 2.1 – EPİDEMİYOLOJİ

ÜSTH oluşumunda ekstrensek ve intrensek faktörler rol almaktadır. İntrensek faktörler kalıtım, yaş ve cinsiyet olup, ekstrensek faktörler ise coğrafi konum, iklim, beslenme, meslek ve sosyoekonomik durumu içermektedir (11).

#### 2.1.1 – Kalıtım

ÜSTH görülme sıklığının değişik ırklara göre farklılıklar gösterdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Taş hastalığının Kuzey Amerika yerlileri, zenciler ve İsrail Yahudilerinde göreceli olarak daha nadir olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte soğuk iklimi olan bazı ülkelerde, özellikle asya kökenlilerde, beyaz ırkta daha sık olduğu tespit edilmiştir (11). Bununla birlikte yapılmış bir çalışmada, siyah ve beyaz ırktan tekrarlayan taş hastalığı olanların 24 saatlik idrarlarının incelenmesinde taş oluşumu için risk faktörleri siyahi taş hastalarında belirgin olarak daha fazla olarak tespit edilmiştir (19). Mesane taşı insidansının beslenme alışkanlığı ve malnütrisyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde beslenmenin düzeltilmesi ile yıllar içinde mesane taş hastalığının azaldığı saptanmış, buna karşın böbrek taşı hastalığının arttığı tespit edilmiştir (11). Genetik yatkınlık, kısmi geçiş gösterdiği için ÜSTH'nın nesilden nesile geçişi farklılık gösterebilmektedir. Mc Geown ve Resnick'in yaptığı genetik çalışmalarda ÜSTH'nın poligenik bozuklukların parsiyel geçişiyle oluşabileceği bildirilmiştir (20,21).

Böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile öyküsü mevcuttur. Curhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek taşı tespit edilen hastaların böbrek taşı olmayan grupla karşılaştırıldığında, ailede taş hastalığı hikayesinin 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (22). Serio ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ÜSTH olan hastaların anne ve babasında %22,5 oranında, kardeşlerinde ise %14,1 oranında taş olduğu tespit edilmiştir (23). Ailesinde taş hastalığı olan kişinin kalsiyum

alımı ve diyeti düzenlenip, risk faktörleri ayarlansa dahi göreceli olarak taş oluşum riski daha yüksek kalmaktadır (6).

Bazı kalıtsal geçişli hastalıklar, ÜSTH'nın oluşumuna neden olmaktadır. Sistinüri, ksantinüri, dihidroksiadeninüri nadir genetik hastalıklar grubu olmasına rağmen ÜSTH'na sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada da ailesel renal tübüler asidoz (RTA) tanısı alan hastaların %70'inde böbrek taşı hastalığı ve nefrokalsinozis tespit edilmiştir (6).

### **2.1.2 – Yaş ve Cinsiyet**

ÜSTH üçüncü ve beşinci dekatta daha sıktır. Yirmi ile 40 yaşlar arasında sık olmasına rağmen hastaların çoğu daha erken yaşlarda tanı almaktadırlar. Hastalığın başlangıç yaşı sıklıkla ikinci dekatta görülmekte ve giderek başlangıç yaşı düşmektedir. Erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülmektedir. Buna karşın yapılmış bir çalışmada sistinüri, hiperparatiroidizm ve kronik üriner sistem enfeksiyonunun sebep olduğu böbrek taşı hastalığının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (11).

Çocuklarda ürolityazis gelişiminde metabolik ve genetik hastalıklar, coğrafi ve sosyoekonomik şartlar ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Tüm nefrolityazislerin sadece % 2-3'ü çocuklarda ve adölesanlarda görülür. Gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha fazla iken, gelişmemiş ülkelerde beslenme özelliğinden dolayı mesanede oluşan amonyum asit urat taşları baskındır. Çocukların böbrek taşı görülme yaşı ortalama 8-10 arasındadır (11).

Çocukluk yaş grubunda erkek kadın oranı eşittir. Erişkin yaş grubunda bu oran erkekler aleyhine bozulmaktadır (11). Buna neden olarak akla artmış testosteron miktarı gelmektedir. Bir çalışmada testosteronun karaciğerde endojen oksalata dönüşerek oksalat yapımını arttırdığı gösterilmiştir (24). Bu nedenle çocuk ve kadınlarda oksalat içeren taşların daha az sıklıkta görüldüğü rapor edilmiş olup düşük serum testosteron seviyesinin kadınlarda ve çocuklarda oksalat taş hastalığına karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (25). Miyake ve

arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, çocuk ve erişkinlerin 24 saatlik idrarlarının metabolik analizlerinin karşılaştırılmasında; çocuklarda taş oluşumu için inhibitör olan magnezyum ve sitrat miktarının fazla, kalsiyum miktarının az olduğu rapor edilmiş ve çocuklarda kalsiyum oksalat kristal agregasyonunun daha fazla inhibe edildiği belirtilmiştir (26). Kadınlarda idrar sitrat miktarı belirgin olarak yüksek oranda saptanmıştır. Bu kadınlarda taş hastalığının az görülme nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (27). Ayrıca kadınlarda erkeklere göre üriner kalsiyum atılımı düşük, üriner inhibitör aktivitesi yüksek bulunmuştur (28).

ÜSTH'nın ülkemiz için epidemiyolojik verilerine bakacak olursak bununla ilgili yapılmış bir çalışmada; taş hastalığı prevalansı %14.8, erkek kadın oranı 1.5 ve en sık görüldüğü yaş grubu ise 55 yaş üstü olarak tespit edilmiştir (29).

### **2.1.3 – Coğrafi Konum**

ÜSTH prevalansı dağlık bölgelerde, çöllerde ve tropik bölgelerde daha yüksektir. Yapılan araştırmalarda hastalığın; ABD, İngiltere, İskandinavya, Akdeniz Ülkeleri, Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa ve Çin'de daha yüksek, buna karşılık Orta ve Güney Amerika, Afrika'nın bir çok bölgesi ve Avustralya yerlilerinin yoğun yaşadığı bölgelerde daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (25). Ülkemiz, ÜSTH'nın yüksek olduğu bir coğrafi konumda yer almaktadır.

Coğrafi konuma göre taşın bileşimi de farklılık gösterebilmektedir. İngiltere, İskoçya ve Sudan'da kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kombinasyonu taşlara daha fazla rastlanırken (30), İsrail'de ürik asit taşları daha fazla gözlenir (31). Sık görülen taş tipleri, aynı ülkenin farklı yerlerinde dahi değişik olabilmektedir. ABD'nin güneydoğusunda kalsiyum oksalat taşları, doğu sahillerinde ise ürik asit taşlarının daha sık gözlendiği bildirilmiştir (32).

Ülkemizde taş hastalığına güney ve güneydoğu bölgemizde diğer bölgelere kıyasla daha fazla rastlanmaktadır (29). Aynı zamanda yapılmış

çalışmalarda ülkemizde daha çok kalsiyum oksalat taşının görüldüğü bildirilmiştir (33).

#### **2.1.4 – İklim**

ÜSTH'nın hava sıcaklığı ile ilişkisi eskiden beri bilinen ve kabul edilen bir gerçektir. Yaz aylarında taş hastalığı görülme sıklığı artmaktadır (34). Bateson Doğu Avustralya'da taş hastalığı görülme sıklığının Aralık ve Mart ayları arasında en fazla olduğunu, ayrıca bu bölgenin özelliği olarak hava sıcaklığının bu aylar arasında en üst düzeyde olduğunu belirtmiştir (35). Sürekli sığa maruz kalan makinistlerde taş hastalığı görülme prevalansı normal popülasyona göre 3-4 kat fazladır. Bu kişilerin 24 saatlik idrarının metabolik değerlendirilmesinde ürik asit miktarlarının kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (36). ABD'de yapılan bir çalışmada; spinal kord hasarlı ve yatağa bağımlı hastalarda, hava sıcaklığının yüksek olduğu bölgelerde ve zamanda taş hastalığı görülme insidansının belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur (37).

Hava sıcaklığı ve ÜSTH sıklığı arasındaki doğru orantı, terleme sonucu sıvı kaybına bağlı daha konsantre idrarda kristalizasyon oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise, daha yoğun ve uzun süre güneş ışığına maruz kalma ile 1,25 dihidroksivitamin D3 üretiminin arttığı ve bundan dolayı artan idrar kalsiyum miktarının taş oluşumunu yaz aylarında hızlandırdığı ileri sürülmüştür (38).

#### **2.1.5 – Sıvı Alımı**

Taş hastalığı ve yeterli sıvı alımı ürolojide çok araştırılmış ve herkes tarafından fazla sıvı alımı önerisi kabul görmüştür. Yeterli veya fazla sıvı alımının, diürezisi arttırması nedeniyle taş hastalığı insidansı azalır. Artmış su alımı ile idrarın seyrelmesi, idrardaki iyon aktivitesini ve dolayısı ile kristalizasyon formasyonunu arttırırsa da, artmış diürez serbest kristal partiküllerinin toplayıcı sistemde kalış süresini kısaltarak taş oluşumunu azaltmaktadır (6). Günde 2 litre ve üzerindeki miktarlarda sıvı alımının ÜSTH oluşumunu önlediği, idrar miktarı ve idrar akım hızını arttırarak idrarda düşük solid konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir (39). Eğer idrar



volümü günde 1 litreden az olursa kalsiyum oksalat taşı oluşumu riski belirgin şekilde artmaktadır (40). Aynı zamanda yapılmış başka bir çalışmaya göre üriner sistem taş hastalarının %19' unda yetersiz sıvı alımı tespit edilmiştir (41). Bununla ilgili diğer bir çalışmada günlük idrar volümü 800 ml' den 1200 ml' ye çıkarılınca, ÜSTH oluşumunun %86 oranında azaldığı gösterilmiştir (42). Üriner sistem taş hastalarının, günlük sıvı alımı fazla olan grupta taş hastalığı tekrarlama olasılığı %12,1 iken günlük sıvı alımı düşük olan grupta taş hastalığı tekrarlama oranının %27'ye çıktığı gösterilmiştir (43).

Alınan sıvının türü, ÜSTH oluşumunu etkileyebilir. Portakal suyu ve limonatanın idrar sitrat miktarını arttırarak taş oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Portakal suyu, kalsiyum fosfat taşı için oluşum çarpımını arttırır, idrarda çözünmemiş ürik asiti azaltır (44). Çay kahve gibi içeceklerin de kalsiyum oksalat taşı için risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (45). Alkol alışkanlığının ÜSTH için risk olduğu düşünülmektedir. Alkol kullanımı ile kanda ürik asitin ve idrarda ise kalsiyum fosfat düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (46).

### **2.1.6 – Beslenme**

Taş oluşumuna katkısı olan pürin, oksalat, kalsiyum, fosfat ve diğer elementlerin diyetle fazla miktarda alınması, bu maddelerin idrarda atılımlarının artması ile ÜSTH insidansı belirgin olarak etkilenmektedir. Gıdaların bir kısmı idrarda litojenik madde atılımını arttırır. ÜSTH tüm dünyada artış göstermiştir. Bunun nedeninin protein ve karbonhidrattan zengin, lifli gıdalardan fakir beslenme olduğu düşünülmektedir. Ekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde taş hastalığı daha fazla görülmektedir. Bunun nedeninin hayvansal proteinden zengin gıdalarla beslenme olduğu gösterilmiştir (6). Bu tip beslenmenin; idrarda kalsiyum, cAMP, hidroksprolin atılımını arttırdığı, böylece artan asit metabolitlerinin kemikte rezorbsiyona neden olduğu, böbrekte ise kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Ayrıca bu tip beslenme alışkanlığı idrarda kalsiyum ve ürik asiti arttırırken, sitrat ve bikarbonatı azaltmaktadır (47). Hayvansal protein alımı fazla olan kişilerde idrarda

kalsiyum atılımının artış nedeni; protein alımının artışına bağlı olarak glomeruler filtrasyon artışı ve kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunun azalmasıdır (48). Hayvansal protein alımının fazla olmasına bağlı olarak idrar sitrat miktarı azalır. Bunun nedeni ise, proksimal tubül içindeki asit yükünün artışına bağlı olarak sitratın glukoneogenezde kullanılması amacı ile reabsorbsiyonunun artmasıdır (49).

Beslenme ile alınan kalsiyumun ÜSTH üzerine olan etkisi üzerinde yapılmış birçok çalışma vardır. Diyet ile alınan kalsiyumun %6'sı idrar ile atılmaktadır (48). Hiperkalsürik taş hastalığı olanlarda, vitamin D3'ün yükseldiği, buna bağlı olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (50). Günde 400 mg'dan az kalsiyum alınması kalsiyum dengesinin bozulmasına yol açmaktadır (51). Kalsiyum kısıtlaması yapılıncaya idrar ile atılan kalsiyum miktarı azalmakta ancak gastrointestinal sistemden kalsiyum kaybı devam ettiği için bunu kompanse etmek için kemikten kalsiyum rezorpsiyonu artmaktadır. Sonuçta yaşlı hastalarda kemik kırıkları ya da osteoporoz gelişmektedir. Diyet ile alınan kalsiyum kısıtlanıncaya oksalat ile kompleks yapacak olan kalsiyum miktarı azaldığı için idrar ile atılan oksalat miktarı artmaktadır (48). Yapılan bir çalışmada; kalsiyumdan zengin diyet alanlarda taş hastalığı prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur (52). Bu nedenlerden dolayı günümüzde ÜSTH'nın engellenmesi için diyet ile kalsiyum kısıtlaması önerilmemektedir (48-49).

Bir çok gıda maddesinde oksalat mevcuttur ve beslenme ile alınan oksalatla ÜSTH arasında belirgin ilişki vardır. Tekrarlayan kalsiyum oksalat taş hastalığı öyküsü olan hastalarda üriner oksalat atılımının arttığı görülmüştür (53).

### **2.1.7 – Meslek**

ÜSTH için değişik meslek gruplarında farklı görülme sıklıkları rapor edilmiştir. Farklı çalışmalarda sedanter meslek gruplarında taş hastalığına daha sık rastlandığı bildirilmiştir.

Bununla birlikte Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde ofis işi yapanlarla, beden işçileri arasında taş hastalığı görülme sıklığı açısından belirgin fark saptanmadığı rapor edilmiştir (29). Dolayısıyla meslek grupları ile taş hastalığı ilişkisini, bireylerin çalışma ortamlarındaki beslenme alışkanlıkları, sıcağa maruz kalma ve su alımı ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaati ağır basmaktadır.

### **2.1.8 – Aile Öyküsü**

ÜSTH'na ait aile öyküsü olanlarda taş hastalığı görülme ihtimali, böyle bir öyküsü olmayanlara göre daha yüksektir.

Böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile öyküsü mevcuttur. Curhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek taşı tespit edilen hastaların böbrek taşı hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında ailede taş hastalığı öyküsünün 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (22). Serio ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ÜSTH olan hastaların anne ve babasında %22,5 oranında, kardeşlerinde ise %14,1 oranında taş olduğu tespit edilmiştir (23). Ailesinde taş hastalığı olan kişinin kalsiyum alımı ayarlanıp, diyeti düzenlense'de ve risk faktörleri ayarlansa dahi göreceli olarak taş oluşum riski daha yüksektir.

Ülkemizde pediatrik yaş grubundaki çalışmalarda olguların birinci derece akrabalarında taş hastalığı bulunma ihtimali %3,1 ile %45,7 arasında değişmektedir (54-58).

### **2.1.9 – Stres**

Böbrek taşı strese sebep olmaktadır fakat stresli bir yaşam biçiminin böbrek taşına sebep olduğu net olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada bu hipotez incelenmiş ve maddi geliri düşük, ipotek problemleri olan veya duygusal yaşamı sorunlu olanlarda anlamlı olarak taş hastalığının eşlik ettiği görülmüştür (59).

### **2.1.10 – İlaçlar**

İlaç kullanımı ile ÜSTH arasında ilişki saptanmıştır. Bazı ilaçların taş hastalığı insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Silikat içeren antiasitlerin uzun süre kullanımı ve bir antihipertansif olan triamteren kullanımı taş hastalığı insidansını artırır. Ama sodyum ve kalsiyum ihtiva eden ilaçların taş hastalığı ile ilişkisi bulunamamıştır. AIDS'te kullanılan indinavir'in hastaların % 6'sında tamamen radyolusen üriner sistem taşına sebep olduğu bildirilmiştir (60).

### **2.2 –VİTAMİN D RESEPTÖRÜ (VDR)**

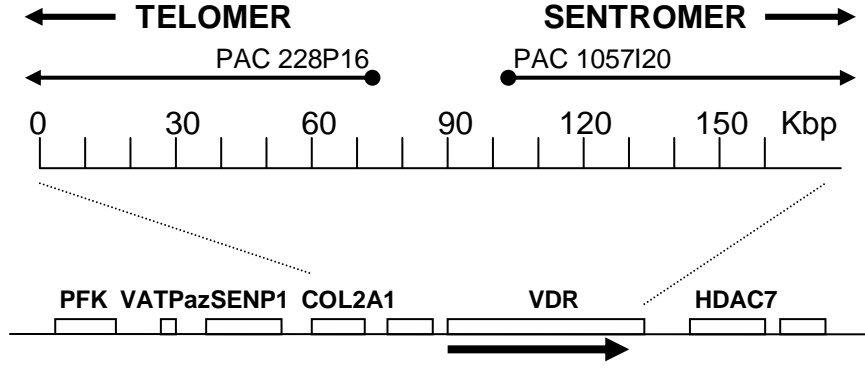
İdrarda kalsiyum seviyesinin yüksek olması genellikle üriner taş oluşumu için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Kalsiyum gastrointestinal yoldan, özellikle duodenum ve üst jejunumdan, kalsiyum homeostazisine bağlı bir süreçle absorbe edilir. D vitaminin aktif formu olan 1,25-D3, D vitamini reseptörüne(VDR) bağlanarak, kemik matriksi  $\gamma$ -karboksiglutamik asit proteini veya osteokalsin, paratroid hormon(PTH) ve kalsitonin sentezini ayarlayan santral bir kalsiyum homeostazis regülatörüdür (61-63).

VDR, steroid-tiroid-retinoid asit reseptör üst ailesine ait 50-60 kDa lık bir selüler polipeptittir ve retinoid X reseptörü ile heterodimerik bir kompleks oluşturur. VDR hedef hücrelerdeki nükleer DNA ile ilişkilidir ve, bir dizi biyolojik cevaba veya selektif gen transkripsiyonunu baskılamaya aracılık eden spesifik RNA kodlayıcı proteinlerin sentezini başlatır. VDR geni 12q12 ile 14 arasındaki kromozomlarda bulunmaktadır ve 9 eksonu kapsamaktadır (62-64).

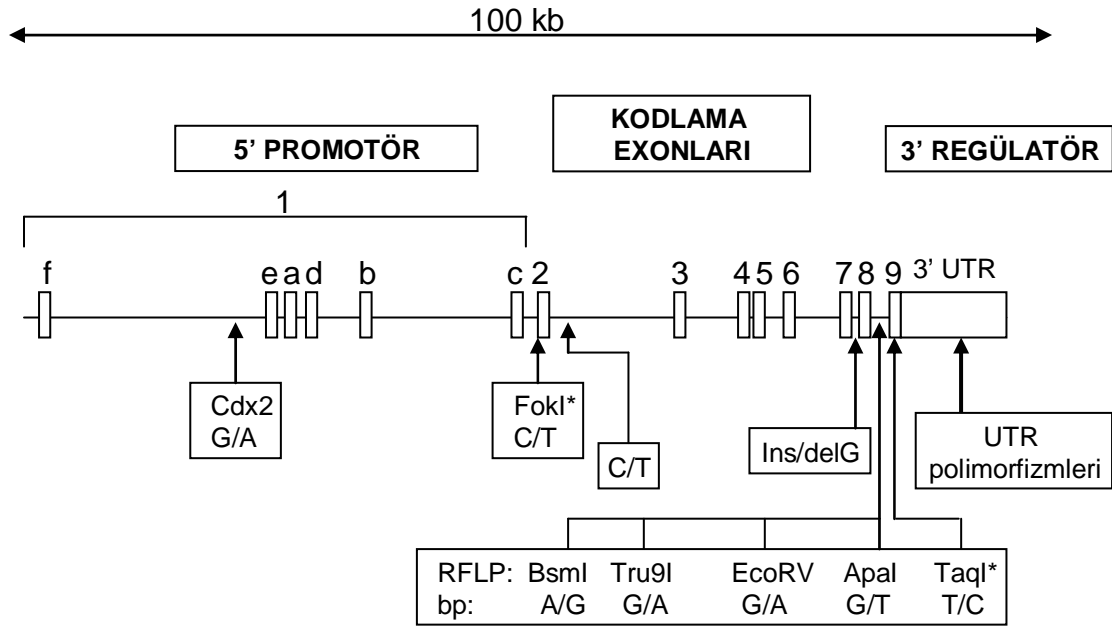
VDR lokusunun genom organizasyonu ile yapılan analizde, VDR geninin kendisinin oldukça büyük olup ( 100 kb den fazla ), birçok dokuya spesifik transkripsiyon yapma yeteneği olan geniş promotör bölgesinin olduğu ve tip 2 kollajen alfa 1 (COL2A1) geninin hemen aşağısında bulunduğu gösterilmiştir ( şekil: 1) (65-66).

VDR polimorfizmlerinin varlığı ile ilgili bilgiler, southern blot hibridizasyon deneylerinde polimorfik band paternini belirlemek amacıyla farklı restriksiyon enzimleri ile tarama gibi oldukça insensitif teknikler kullanılarak, gendeki yalnızca belirli bölgelerin analizinden elde edilmiştir. Bunun örnekleri arasında VDR geninin 3' ucunda belirlenen, Apal, EcoRV, BsmI, TaqI ve Tru91 kesim parçacığı uzunluk polimorfizmleri vardır ( Şekil: 2 )(67-68).

Bu genin, bazıları çeşitli hastalıklarla ilişkili olan, çeşitli polimorfizmleri belirlenmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, VDR geni polimorfizminin allel varyasyonunun, anormal kemik yıkımı ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkları etkileyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, genetik hiperkalsürisi olan sıçanlarda üriner taş oluşumunda artmış VDR aktivitesi olduğu da yayımlanmıştır . D vitamininin hücre proliferasyonunu, kalsiyum absorpsiyonunu ve hücre farklılaşmasını regüle ettiği bilinmektedir. D vitamininin etkisi, VDR ye bağımlıdır. VDR genindeki herhangi bir defekt kalsiyum metabolizmasını etkileyerek, kalsiyum taşı oluşumu riskini arttırabilir. Ligandın bağlanmasından sonra VDR' nin aktivasyonu, taş matrikslerinin formasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülen, osteokalsin ekspresyonunu regüle edebilir. Bu bulgular VDR geni allel varyasyonlarının, en azından kısmi de olsa, ÜSTH'nın genetik komponentini yansıttığına işaret etmektedir (69-71). Bu ilişkiyi araştırmak için üriner taşı olan hastalarla kontrol grubunu VDR taq1 gen polimorfizmi açısından değerlendirdik



Şekil 1. 12q13.1 kromozomundaki VDR-COL2A1 lokusunun gen yapısı ve 228P16 ve 1057I20 PAC klonlarının pozisyonunun detaylı fiziksel haritası. Ok, VDR geninin transkripsiyon yönünü göstermektedir. PFK:fosfofruktokinaz; VATPaz: Vaküolar ATPaz; SENP1= sentrin/SUMO'ya özgü proteaz; HDAC7=histon deasetilaz 7



Şekil 2. VDR geninin exon-intron yapısı ve bilinen polimorfizmlerin pozisyonu.  
\* Bu polimorfizmlerin kodlama dizisinde olduğunu belirtmektedir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 17 yaş altında spontan taş düşürme veya herhangi bir yöntemle taş hastalığı tedavisi alan 80 hasta katılmıştır. Kontrol grubu olarak özgeçmişinde ve ailesinde taş düşürme öyküsü ve taşa bağlı operasyonu olmayan, direk üriner sistem grafisinde taş saptanmayan, aynı coğrafik bölgede yaşayan 25'i erkek (%62,5), 15'i kadın (%37,5) 40 adet olgu çalışmaya alınmıştır. Taş öyküsü olan 80 hastanın 40'ı tekrarlayan taşı olan 28'i erkek (%70), 12'si kadın (%30), diğer 40'ı ise 1 kez taş öyküsü olan 27'si erkek (%67,5) 13'ü kadın (%32,5) olan hastalardan oluşuyordu. Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılımları konusunda onamları alındı.

Tek taş düşüren 40 olgudan oluşan çalışma grubunun yaşları 3 – 17 (ortalama  $10,5\pm 0,68$  yaş), tekrarlayan taş hastalığı olan 40 olgudan oluşan diğer çalışma grubunun yaşları 3 – 17 (ortalama  $11,2\pm 0,61$  yaş) ve kontrol grubundaki 40 olgunun yaşları 3 – 17 (ortalama  $10,55\pm 0,67$  yaş) olarak saptandı.

Hastalar yaşlarına, cinslerine, tek veya tekrarlayan taş öykülerine göre VDR 3' UTR T/C taq-1 geni polimorfizmi açısından değerlendirildi.

Özgeçmişinde ESWL ve daha önce geçirmiş olduğu taş ameliyatları göz önüne alındı. Tekrarlayan taş hastalığı olması buna göre değerlendirildi.

Soy geçmişi ise birinci derecede yakın akrabalarda taş hastalığı, taş hastalığına bağlı operasyon veya taş düşürme hikayesine göre değerlendirildi.

## Kullanılan Yöntemler

### 1. DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikası (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 9 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneği falkon tüpü içerisinde 25 cc RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk buzda bekletilmiştir. Daha sonra +4 °C de 4000 rpm de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 ml RBC lizis solüsyonu eklenmiş, bu karışımın 800 ml si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 ml lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 mg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10' luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzooamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm de 20dk santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10' u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %96' lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt -üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm de 20dk santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 ml %70'lik alkol eklenmiş ve +4 °C 4000 rpm de 20dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu



eklenip 37 °C' de bir gece bekletilerek DNA' nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C' de saklandı.

## **2. Vitamin D Reseptör geni (VDR) Taq1 polimorfizmi taraması**

Bu çalışmada Vitamin D Reseptör geni Taq1 polimorfizmi analizi için PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/ml olacak şekilde primer çiftleri kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksinükleotittrifosfatlar [dATG, dGTP, dCTP, dTTP (Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl<sub>2</sub>' dür. Toplam hacim 25 ml' ye ddH<sub>2</sub>O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

VDR Taq1 polimorfizmini saptamak için VDR geninin gen değişimini içeren bölgesi 5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA 3'

5 ' CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC 3' primerleri kullanılarak PCR tekniği ile çoğaltılmış ve 490 bp lik PCR ürünleri elde edilmiştir.

PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 1 dk denatürasyon, 60 °C' de 1 dk hibridizasyon , 72 °C' de uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (Biometra, ABD).

PCR sonrası PCR ürünleri %2'lik agaroz jelle 5µl yüklenerek agaroz jel elektroforezinde kontrol edilmiş; doğru gen bölgesinin amplifikasyonu görülmüşse restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi yapılmıştır.

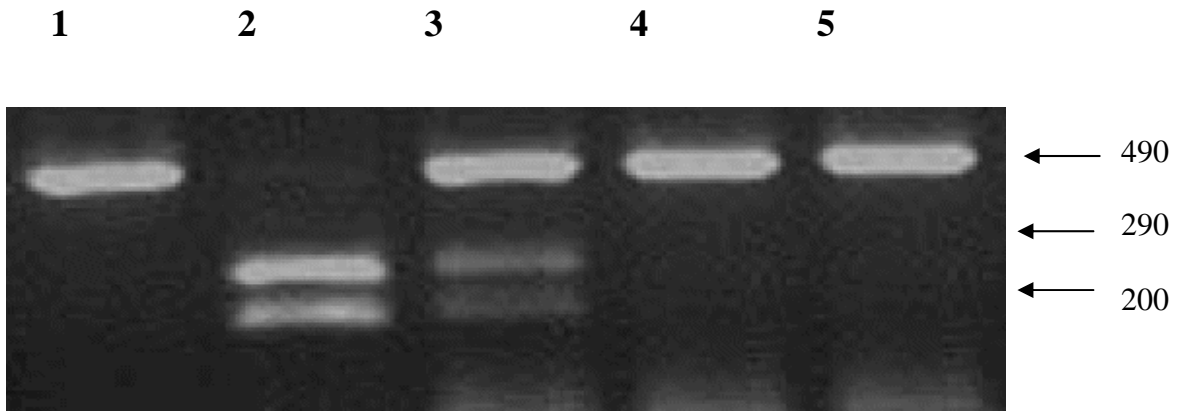
## **3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz İle Kesimi**

VDR Taq1 polimorfizminin taranması için Taq1 (Fermentas, Litvanya) enzimi kullanılmıştır. 12,5 µl hacimdeki PCR ürünleri, 33mM Tris-asetat, 10mM Magnezyum asetat, 66 mM Potasyum asetat ve 0,1 mg/ml BSA (37 C,pH:7,9)içeren RE tamponu ve her birey için 10 ünite/µl MspI olacak şekilde hazırlanan tampon-enzim karışımı ile muamele edilmiştir. PCR ürünü-enzim-tampon karışımı enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 60°C'de 14-16 saat inkübasyona bırakılmıştır.

#### 4. Taq1 Restriksiyon Endonükleazı için Agoroz Jel Elektroforezi

Restriksiyon enzim kesim sonuçları %3' lük agoroz jelde değerlendirilmiştir. Taq 1 enzimi ile kesim yapılmış ürünler Brom-fenol mavisi (Merck,Almanya) ile muamele edilerek jele yüklenir. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütülür (Biogen, ABD). Ultraviyole ışıkta (Spectroline, ABD) incelenir.

%3'lük agoroz jelde yürütülen örnekler UV ışık altında değerlendirildiğinde; her iki allelde bu polimorfizmi taşımayan (TT) bireyler enzim tarafından kesilmemekte ve 490 baz çiftlik band görülmektedir. Polimorfizmi tek allelde taşıyan (Tt) bireylerde 490, 290, 200 baz çiftlik bantlar; iki allelde de bu mutasyonu taşıyan (tt) bireylerde ise 290, 200 baz çiftlik bantlar olduğu görülmüştür.



Şekil 1. VDR Taq1 polimorfizmi RFLP genotiplenmesi 1, 4, 5 normal, 3 heterozigot, 2 homozigot

## BULGULAR

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) veritabanına göre, VDR TT, Tt ve tt genotipleri sırasıyla TT, TC ve CC olarak kabul edildi. VDR'nin taq1 polimorfizmleri PCR/RFLP kullanılarak araştırıldı. Taq1 polimorfizmlerini analiz etmek için kullanılan primer çifti ; taq1 sindirimi ile 200bp ve 290bp fragmanlarına bölünen 490bp'lik bir fragman oluşturmaktadır. Taq1 ile sindirilmesinden sonra, üç farklı bant paternine göre üç muhtemel genotip belirlendi : TT(490 bp), TC(490, 290 ve 200 bp) ve CC(200 ve 290 bp).

Tek taş düşüren 40 hasta grup 1, tekrarlayan taşı olan 40 hasta grup 2, diğer 40 kontrol hastası grup 3 olarak belirlendi. Grup 1 deki 40 olgunun 2'sinde (%5) tt genotipi, 20'sinde (%50) Tt genotipi, 18'inde (%45) ise TT genotipi saptandı. Grup 2 deki 40 olgunun 16'sında (%40) tt genotipi, 15'inde (%37,5) Tt genotipi, 9'unda (%22,5) ise TT genotipi saptandı. Grup 3 kontrol grubunun ise 2'sinde (%5) tt genotipi, 25'inde (%62,5) Tt genotipi, 13'ünde ise TT genotipi saptandı (Tablo 1). tt genotip sıklığı açısından grup 1 ve 2 ile grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Tt ve TT genotip sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Tt + tt genotip sıklığı grup 1'de 22 olguda (%55) , grup 2'de 31 olguda (%77,5) , kontrol grubunda ise 27 olguda (%67,5) saptandı. TT genotip sıklığı ise grup 1'de 18 olguda (%45), grup 2'de 9 olguda (%22,5), kontrol grubunda ise 13 olguda (%32,5) saptandı. Tt + tt genotip sıklığı ile TT genotip sıklığı arasında üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Grup 1 de 11 olguda (%27,5) pozitif aile hikayesi izlenirken, grup 2 de 8 olguda (%20) pozitif aile hikayesi saptandı. Kontrol grubunda hiçbir olguda pozitif aile hikayesi saptanmadı. Grup 1 ve 2 kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında aile hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

GENOTİP	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	TOPLAM
tt	2 (%5)	16 (%40)	2 (%5)	20 (%16,7)
Tt	20 (%50)	15 (%37,5)	25 (%62,5)	60 (%50)
TT	18 (%45)	9 (%22,5)	13 (32,5)	40 (%33,3)

Tablo 1. Gruplar arasındaki genotip dağılımı ve yüzde oranları

GENOTİP	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	TOPLAM
tt + Tt	22 (%55)	31 (%77,5)	27 (%67,5)	80 (%66,7)
TT	18 ( %45)	9 (%22,5)	13 (%32,5)	40 (%33,3)

Tablo 2. Gruplar arasında tt + Tt ile TT dağılımı ve yüzde oranları

GRUP	AİLE HİKAYESİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
1	29 (%57,9)	11 (%28,7)	40
2	32 (%80)	8 (%20)	40
3	40 (%100)	0	40

Tablo 3. Gruplar arasında aile hikayesi dağılımı ve yüzde oranları

## TARTIŞMA VE SONUÇ

D vitamininin; kalsiyum absorpsiyonu ve kemik kaybı dahil, iskelet kası metabolizmasında önemli bir rolü vardır. İmmün cevapla ve kanserle ilgili yollar dahil olmak üzere, diğer metabolik yollarda da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (72).

VDR geninin, mineral metabolizmasında ve kemik mineral yoğunluğunda önemli etkileri olabilir. VDR geninin 3' translyasyona uğramayan bölgesi (3'-UTR), birbiri ile ilişkili bir dizi polimorfizmi içermektedir; BsmI, ApaI ve TaqI bölgeleri. VDR geni TaqI, BsmI ve ApaI polimorfizmleri, proteinde herhangi bir aminoasit değişikliğine neden olmamaktadır (65).

Ürolityazis, multifaktöriyel nedenleri içeren kompleks bir hastalıktır. Farklı genler hastalık oluşumunun farklı yönlerini etkileyebilir. VDR, kemik rezorpsiyonunu etkileyerek ve kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak kalsiyum homeostazisinin sağlanmasında rol oynamaktadır. VDR aracılığıyla taş oluşum mekanizması hala çözülmemiştir. 3'-UTR bölgesindeki alel farklılıkları; messenger RNA stabilitesinin ve/veya translyasyonunun regülasyonunu değiştirerek D vitaminin aktivitesini etkileyebilirler ve, bunun sonucunda da, taş oluşumuna yatkınlık oluşturabilirler (73). VDR geninin polimorfizm varyasyonlarının, tüm çalışmalarda olmamakla birlikte, bir çok çalışmada taş hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ApaI, BsmI, TaqI polimorfizmlerinin yanı sıra, FokI gibi VDR geninin diğer alel varyasyonlarının kalsiyum oksalat taş hastalığı ile ilişkisi olabilir. Relan ve ark, nefrolityazisi olan deneklerde, F aleli ile kalsiyum ekskresyonunun fazla olması arasında ilişki olabileceğini belirtmişlerdir (74). Mossetti ve ark. tekrarlayan kalsiyum oksalat taşı olan hastalarda, BsmI ve TaqI polimorfizmleri ile idiyopatik hipositratüri arasında genetik bir ilişki olduğunu yayımlamışlardır. Bu bulgular,

ürolityazis ile VDR polimorfizmleri arasındaki genetik ilişkiyi yansıtabilir (75).

D vitaminin hedef hücrelerdeki etkisine, aktif metaboliti olan kalsitrol ile hücrelerdeki reseptörü olan VDR arasındaki etkileşim aracılık etmektedir. VDR polimorfizmi ile ürolityazis arasındaki korelasyonla ilgili az sayıda çalışma vardır. Farklı popülasyonlarda genetik etki farklı olabileceği için; bu çalışmanın amacı, "pediatrik ürolityazis ile VDR geni TaqI polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırma" olarak belirlendi. Bu yüzden ilk olarak, ürolityazis ile TaqI arasındaki ilişkiyi analiz ettik .

Çalışmamızda taş hastalarının tümünde ve kontrol hastalarında TaqI polimorfizminde anlamlı farklılıklar vardı. Özellikle TaqI tt genotipi oranı, tekrarlayan taş grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ve t allelinin varlığı tekrarlayan taş hastalığı riskinin artmasına neden olabilir.

VDR gen polimorfizmlerinin taş oluşumunda nasıl bir mekanizma ile etkisi olduğu net değildir çünkü TaqI ve Apal polimorfizmleri VDR proteininin aminoasit dizisini değiştirmemektedir. TaqI ve Apal polimorfizmleri sırasıyla exon 9 ve intron 8 de, 3'-translasyona uğramayan bölgenin(3'-untranslated region, 3'-UTR) yakınında lokalizedir ve 3'UTR deki poli-A mikrosatelliti ile güçlü birliktelik göstermektedir. 3'-UTR mRNA stabilitesinin regülasyonunda rol oynayabileceği için, bu polimorfizmler VDR proteinin seviyesini veya stabilitesini değiştirerek D vitamini aktivitesini ve idrar kalsiyum düzeyini etkileyebilir(76).

Bizim gözlemlediğimiz TaqI tt genotip dağılımı daha önce Jackman ve ark. tarafından ailesel kalsiyum taş hastalığı olan hastalarla ilgili bildirilen çalışma ile benzerdir. tt genotipli hastaların Tt/TT genotipli hastalara göre tekrarlayan taş hastalığı riski artmış olarak bulundu.

Ayrıca çalışmamızda TaqI polimorfizmi, pozitif aile hikayesi ve tekrarlayan taş hastalığı arasında bir ilişki bulunamadı.

Morrison ve ark. 1,25-D serum seviyesinin homozigot Taql t alleli olanlarda, heterozigot veya homozigot T alleli olanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Ayrıca VDR geninin Ta ve tA haplotiplerinde, tA haplotipinin; Ta haplotipinin mRNA stabilitesinin ve transkripsiyon aktivitesinin % 140 ına sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar, “tA haplotipi olanlarda Ta haplotipi olanlara kıyasla VDR daha fazla aktive olur ve bu D vitamininin etkisini artırarak kalsiyum absorpsiyonunu artırır ve bu sayede taş oluşumuna predispozan olur” şeklindeki görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte, ne kadar fazla bir VDR ekspresyonunun kalsiyum metabolizması ile bağlantılı olduğu net değildir çünkü gen ekspresyonu ile D vitamininin inaktif prekürsöründen aktif formunun oluşumu arasında bir feedback mekanizması olabilir (70).

Kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazisi ile ilişkili çeşitli proteinlerin, VDR aracılığıyla, D vitamini tarafından kontrol edilen transkripsiyonu olduğu gösterilmiştir. VDR tarafından regüle edilen genler şunları içermektedir: osteokalsin, PTH, kalsitonin ve onkoprotein genleri (c-fos ve c-fms). Son zamanlarda, VDR polimorfizmlerinin bu genlerin transkripsiyonunu etkileyebileceği ve bazı hastalıkların insidansının artmasına neden olduğu yayınlanmıştır. Örneğin, kemikte en çok bulunan non-kollajen protein olan osteokalsinin sentezi, VDR aracılığıyla kalsitrol (D vitamininin aktif formu) tarafından ve osteokalsin gen promotördeki spesifik bir D vitamini yanıt elemanı (Vitamin D responsive element) ile indüklenmektedir (70). Ayrıca VDR allel varyasyonlarının dolaşımdaki osteokalsin konsantrasyonu ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ve osteokalsin düzeyinin Apal AA genotipi olanlarda aa genotipi olanlara göre daha yüksek olduğu yayınlanmıştır (70). Osteoporoz riskinde azalmaya zıt olarak TT genotipi, osteoartrit riskinde 3 kattan daha fazla artışa neden olmaktadır. Bu bulgular, sıkı genetik kontrol altında olan, osteoporoz ile osteoartrit arasındaki bilinen ters ilişkiyi açıklamaya yardım edebilir (61,62,70). Carling ve ark. paratiroid tümörü olan hastalarda VDR allellerinin insidansını ve ribonükleaz koruma assay (ribonuclease protection assay) ile kantitatif olarak göreceli VDR ve PTH mRNA düzeylerini araştırmışlardır. aa veya TT genotiplilerde, AA veya tt genotip

olanlarda karşılaştırıldığında, anlamlı şekilde daha düşük VDR ve daha yüksek PTH mRNA seviyesi olduğunu yayınlamışlardır. Ayrıca, VDR genindeki veya VDR geni ile regüle edilen diğer genlerdeki allel varyasyonunun taş oluşumuna predispozisyon oluşturması da mümkündür. VDR geninin t alleli olan taş hastalarında, polimorfizmle (tA haplotipi) ilişkili VDR aktivasyonunun, artmış idrar kalsiyum ekskresyonunun yanı sıra kalsiyum absorpsiyonunda ve serum matriks proteinlerinin seviyesinin artmasına neden olması ve bu yüzden taş oluşumu ve tekrarlama olasılığı ile ilişkili olması mümkündür(77).

D vitamini, VDR nin aracılık ettiği yolla kemik ve kalsiyum homeostazisinin santral regülatörü olduğu için, VDR ekspresyonunda veya fonksiyonunda gen ağları aracılığıyla hormonal sinyalleri amplifiye edebilecek ufak değişiklikler, çeşitli gen ürünlerinde büyük değişikliklere neden olabilir ve bunun sonucu olarak, belirli hastalıklara katkısı olabilir. D vitamini yanıt elemanı aracılığıyla etki gösteren VDR, kalsiyum homeostazisinin regülasyonu ve taş oluşumunda iyi bir adaydır. Şu an için taş hastalığının genetik temelleri yeterince anlaşılammıştır. ÜSTH aktive edici faktörlerle inhibe edici faktörler arasındaki dengesizliğin sonucu olduğu için; VDR geni polimorfizmi taş hastalığına neden olan, genetik faktörler ve diyet arasındaki kompleks ilişkiler mozağında parçalardan biri olabilir. Bu genetik belirteci kullanma, yüksek risk altında olan hastalara erken yaklaşımı ve bu sayede, ürolityazisin önlenmesini sağlayabilir.



## 7 – KAYNAKLAR

- 1- Stapleton FB: Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 1989;11:21-30.
- 2- Remzi D, Cakmak F, Erkan I: A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. *J Urol* 1980;123:608.
- 3- Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD: Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 87 1991:445-450.
- 4- Stapleton FB, Noe HN, Roy S, Jerkins G: Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 1982;136:675-678.
- 5- Goodman HO, Brommage R, Assimos DG, Holmes RP: Genes in idiopathic calcium oxalate Stone disease. *World J Urol* 1997;15:186-194.
- 6- Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management *Campbell's Urology* (eds). Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ. Eighth edition. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company 2005;Vol:4, S:3229-3289.
- 7- Bakkaloğlu M, Evliyaoğlu Y, Gündoğdu N, Yılmaz O, Ataman G, Remzi D: 1157 üriner sistem taşının kristalografik analizi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1985:cilt:18,sayı:1;69-82.
- 8- Uribarri J, Men S, Carol JH: The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111:1006-1009.
- 9- Menon M, Koul H: Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:703-707.
- 10- Parks JH, Coe FL: The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 1996;50:1706-1712.
- 11- Pak CYC: Medical management of nephrolithiasis. *J Urol* 1982;128:1157-1163
- 12- Langman CB, Moore ES, Edelman CM: Pediatric urolithiasis in: *Pediatric Kidney Disease* (eds). Vol 2. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams& Wilkins; 1992:2005-2014.
- 13- Meyer JL: Physicochemistry of stone formation. In Resnick MI, Pak CYC (eds). *Urolithiasis: A Medical and surgical Reference*. Philadelphia,WB Saunders; 1990:p11-34.
- 14- Ryall RL: Glycosaminoglycans, proteins and Stone formation: Adult themes and child's play. *Pediatric Nephrol* 1996;10:656-666

- 15- Du Toit PJ, Van Aswegen CH, Steinman CM, et al: Does urokinase play a role in renal stone formation. *Med. Hypotheses* 1997;49:57-59.
- 16- Van Aswegen CH, and Du Plessis DJ: Pathogenesis of kidney stones. *Med Hypotheses* 1991;36:368-370.
- 17- Tripputi P, Blasi F, Verde P, et al: Human urokinase gene is located on the long arm of chromosome 10. *Proc Natl. Acad. Sci USA* 1985;82:4448-4452.
- 18- Fuu-Jen Tsai, Cheng-Chial Lin, Hsueh-Fu Lu, Huey-Yi Chen and Wen-Chi Chen: Urokinase gene 3'UTR T/C polymorphism is associated with urolithiasis. *Urology* 2002;59:458-461.
- 19- Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, Meyers AM: Lithogenic risk factors in normal black volunteers. Black and white recurrent stone formers. *Br J Urol Int* 1999;84:243-248.
- 20- Mc Geown MG: Heredity in renal stone disease. *Clin Science* 1960;19:465.
- 21- Resnick MI, Pridgen DB, Goodman HO: Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *New Engl J Med* 1968;278:1313.
- 22- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997a;8:1568-1573.
- 23- Serio A, Fraioli A: Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999;81 (suppl 1):26-30.
- 24- Liao LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys* 1972;153:438-448
- 25- Finlayson B: Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am* 1974;1:181-212.
- 26- Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, Yoshioka T, Koide T, Takahara S, Okuyama A: Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis. *Urology* 1999;53(6):1229-1234.
- 27- Welshman SG, Mc Geown MG: The relationship of the urinary cations calcium, magnesium, sodium and potassium in patients with renal calculi. *Br J Urol Int* 1975;47:237-242.

- 28- Ryall RL, Harnett RM, Hibberd CM, Mazzachi RD, Marshall VR: Urinary risk factors in calcium oxalate stone disease comparison of man and woman. *Br J Urol* 1987;60:480-488.
- 29- Akıncı M, Esen T, Tellaoğlu S: Urinary stone disease in Turkey: An Updated Epidemiological Study. *Eur Urol* 1991;20:200-203.
- 30- Lonsdale K: Human stones. *Science* 1968;159:1199-1207.
- 31- Herbstein FH, Kleeberg J, Shalitin Y et al: Chemical and x-ray diffraction analysis of urinary stones in Israel. *Isr J Med Sci* 1974;10:1493-1449.
- 32- Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population: 1. geographical frequency of occurrence. *J Urol* 1989;142:1513-1515.
- 33- Akıncı M, Esen T, Özsoy C, Tellaoğlu S: Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığında görülen demografik ve klinik değişiklikler. *Türk Üroloji Dergisi* 1990; cilt:16, sayı:4; 435-437
- 34- Prince CL, Scardino PL: A statistical analysis of ureteral calculi. *J Urol* 1960;83:561.
- 35- Bateson EM: Renal tract calculi and climate. *Med J Aust* 1973;2:111-113.
- 36- Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F: Hot occupation and nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1757-1760.
- 37- Chen Y, Roseman MJ, Devivo JM, Huang C: Geographic variation and environmental risk factors for the incidence of initial kidney stones in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000;164:21-26.
- 38- Parry ES, Lister IS: Sunlight and hypercalciuria. *Lancet* 1975;1:1063-1065.
- 39- Bellizzi V, Nicola DL, Minutola R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci EV: Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81(suppl 1):66-70.
- 40- Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A: Urine volume, stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999; 81(suppl 1):31-37.

- 41- Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T: Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol* 1990;66:357-362
- 42- Özkeçeli R, Satar N: Üriner sistem taş hastalığı. *Temel Üroloji*. Birinci Baskı. Anafarta K, Göğüş o, Bedük Y, Arıkan N (ed). Güneş Kitapevi, Ankara, 1998; S:559-581.
- 43- Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5 year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-843
- 44- Wabner LC, Pak Cyc: Effect of orange luice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993;149:1405-1408.
- 45- Ljunghall S, Fellstrom B, Johansson G: Prevention of renal stones by a high fluid intake. *Eur Urol* 1988;14:381-385.
- 46- Bozkırlı İ: Üriner sistem taş hastalığı. *Yeni Üroloji*. İkinci baskı. Bozkırlı İ (Ed). Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara, 1999; S:300
- 47- Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B, Wide L: Effects of high intake of dietary animal protein mineral metabolism and urinary supersaturastion of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol* 1984;56:263-269
- 48- Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1988;34:544-555
- 49- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:140-146
- 50- Brodaus A, Insogna KL, Lang R: Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984;311:73-80.
- 51- Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. *Annu Rev Med* 1994;45:235-243
- 52- Curhan GC, Rimm EB, Willent WC, Stampfer MJ: Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalance among united states men. *J Urol* 1994;151:838-841.
- 53- Larsson L, Tirelius HG: Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:242-250

- 54- Ece A, Özdemir E, Gürkan F, Dokucu Aİ, Akdeniz O: Characteristics of pediatric urolithiasis in South-East Anatolia. *Int J Urol* 2000;7:330-334.
- 55- Öner A, Demircin G, İpekçioğlu H, Bülbül M, Ecin N: Etiological and clinical patterns of urolithiasis in turkish children. *Eur Urol* 1997;31:453-458.
- 56- Özokutan BH, Küçükaydın M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C: Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000;16:60-63.
- 57- Remzi D, Bakkaloğlu MA, Erkan I, Özen H: Pediatric urolithiasis. *Turkish J Pediatrics* 1984;26:44-49.
- 58- Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Şahin A, Özen H, Bakkaloğlu M: A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children : hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164:162-165.
- 59- Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ et al: Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1017-1023.
- 60- Stoller ML, Bolton DM: Urinary stone disease. *Smith's General Urology*, (eds) Tanagho EA, Mc Aninch JW. Fifteenth Edition. Mc Graw-Hill Company 2000;291-320.
- 61- Fraser JD, Otawara Y, Price PA: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the synthesis of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarkoma cells. Mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins by clonal osteoblastic cell lines. *J Biol Chem* 1988;263:911
- 62- Naveh-Maney T, Silver T: Regulation of calcitonin gene transcription by vitamin D metabolites in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1988;81:270
- 63- Russel J, Lettieri D, Sherwood LM: Supression by 1,25(OH)2D3 of trancription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986;119:2864
- 64- Rowe DW, Kream BE: Regulation of collagen synthesis in fetal rat calvaria by 1,25- dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem* 1982;257:8009
- 65- Huang MC, Seyer JM, Thompson JP, Spinella DG, Cheah KS, Kang AH: Genomic organization of the human procollagen alpha 1 (II) collagen gene. *Eur. J Biochem* 1991;195:593-600
- 66- Takahashi E, Hori T, Sutherland GR: Mapping of the human type II collagen gene (COL2A1) proximal to fra(12) (q13.1) by nonisotopic in situ hibridization. *Cytogenet. Cell Genet* 1990;54:84-85

- 67- Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA: Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992;89:6665-6669
- 68- Ye WZ, Reis AF, Velho G: Identification of a novel Tru91 polymorphism in the human vitamin D receptor gene. *J Hum. Genet* 2000;45:56-57
- 69- Nagaba Y, Heishi M, Tazawa HY et al: Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:464
- 70- Goodman HO, Holmes RP, Assimos DG: Genetic factors in calcium oxalate Stone disease. *J Urol* 1995;153:301
- 71- Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287
- 72- Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC: The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13:325
- 73- Nishijima S, Sugaya K, Naito A, Hatano T: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with urolithiasis. *J Urol* 2002;167:2188
- 74- Relan V, Khullar M, Singh SK, Sharma SK: Association of vitamin D receptor genotypes with calcium excretion in nephrolithiatic subjects in northern India. *Urol Res* 2004;32(3):236
- 75- Mossetti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG: Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J Intern Med* 2003;253(2):194
- 76- Taylor JA, Hirvonen A, Watson M et al: Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108
- 77- Carling T, Rastad J, Akerstrom G et al: Vitamin D receptor and parathyroid hormone Messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2255

## TEŞEKKÜR

5 yıllık eğitimim süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Bülent Oktay, tez danışmanım Prof.Dr.İsmet Yavaşçaoğlu, Doç.Dr. Hakan Kılıçarslan, Yrd.Doç.Dr. Hakan Vuruőkan, Uz.Dr. Zülküf Çalıőkan, Uz.Dr.Yakup Kordan, Uz.Dr. Serkan Dođan'a, Bursa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniđi hekimlerine, değerli asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz çalışanlarına ve hep yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

27.06.1977 yılında Ağrıda doğdum. İlk öğrenimimi Ağrı Cumhuriyet ilkokulunda ve Ağrı Atatürk ortaokullarında 1991 yılında tamamladım. Lise öğrenimimi ise Bursa Atatürk lisesinde 1994 yılında tamamladıktan sonra aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi'nde eğitimime başladım. 2000 yılında mezun olup, eylül 2001 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ihtisasıma başladım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim.