

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÜRİNER SİSTEM TAŞ ANALİZİNDE YENİ TEKNİK OLAN “LIBS” SİSTEMİNİN “XRD” YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Turgay GÜLECEN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazım Mutlu

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali Gökalp

Etik Kurul Onayı: 17.04.2012, Karar No: 2/7, Proje No: KOU/KA EK 2012/15

2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER.....	2
ÖNSÖZ.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	6
1.AMAÇ VE KAPSAM.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1.Üriner Sistem Taş Hastalığı.....	8
2.2.Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyoloji.....	8
2.3.Etyoloji ve Patogenez.....	9
2.4.Risk Faktörleri ve Predispozan Faktörler.....	10
2.5.Üriner sistem taşları ve diyet.....	12
2.6.Üriner Sistem Taşlarında Sınıflama.....	15
2.7.Kalsiyum Taşlarında Patofizyoloji	16
2.7.1.Hiperkalsiüri.....	17
2.7.2.Hiperoksalüri.....	18
2.7.3.Hipositratüri.....	19
2.7.4.Hiperürikozüri.....	20
2.7.5.Hipomagnezüri.....	21
2.7.6.Nanobakteriler.....	22
2.8.Ürik Asit Taşları.....	22
2.9.Enfeksiyon Taşları.....	23
2.10.Sistin Taşları.....	23
2.11.Üriner Sistem Taş Hastalığında Değerlendirme.....	24
2.12.Taşların Analizi ve Analiz Yöntemleri.....	26

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.LIBS böbrek taşı analizinde belirlenen elementler ve sınıflandırma.....	32
3.2.İstatiksel Analiz.....	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	40
7.ÖZET.....	41
8.ABSTRACT.....	42
9.KAYNAKLAR.....	43

ÖNSÖZ

Cerrahi tıp eğitiminin yanında hayatın tüm dönemlerine hitap edecek olan eğitim ve öğretimi bizlere sunan başta Üroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Gökalp'e, desteğini hiç eksik etmeyen tez danışmanım Prof. Dr. Nazım Mutlu'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. M. Melih Çulha'ya, Prof Dr. Cüneyd Özkürkçügil'e, Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil'e, Prof. Dr. A. Sıtkı Özdamar'a, ve Doç. Dr. Levend Özkan'a, yardımlarını eksik etmeyen mesai arkadaşlarım Dr. Mücahit Kart, Dr. Ufuk Yavuz, Dr. Murat Üstüner, Dr. Seyfettin Çitçi, Dr. B. Serkan Aynur, Dr. Kerem Teke ve Dr. Emrah Şimşek'e, tüm servis, ameliyathane, poliklinik hemşire, teknisyen ve personeline, dualarını eksik etmeyen anne ve babama, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim Eşime ve hayatımı renklendiren biricik kızım Zeynep'e sonsöz teşekkürler...

SİMGELER VE KISALTMALAR

CaOx :Kalsiyum Oksalat

CaP :Kalsiyum Fosfat

FTIR :Fourier Transform Spectroscopy (Fourier İnfared Spektroskopi)

IR :İnfared

MSB :Medüller Sünger Böbrek

LIBS :Laser Induced Breakdown Spectroscopy (lazer kaynaklı dağılım spektroskopisi)

PTH :Parat hormon

RTA :Renal Tübüler Asidoz

UPB :Üreteropelvik Bileşke

XRD :X-ray Diffraction (X-ışını toz kırınım)

XRF :X-ray Fluorescence (X-ışını floresan)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. LIBS sistemi deneysel düzeneğinin şematik diyagramı.....	30
Şekil 2: Taşların spektroskopik dalga boyuna göre istatistiksel dağılımı.....	34

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1:Üriner sistem taş hastalığı için risk faktörleri.....	12
Tablo 2:Böbrek taşı oluşumu ile idrar litojenik faktörleri arasındaki ilişki ve diyet tavsiyeleri.....	14
Tablo 3:Üriner sistem taşları ve özel isimleri.....	15
Tablo 4:Organik ve inorganik üriner sistem taşları.....	16
Tablo 5:Üriner Sistem Taşlarının Kimyasal Formülleri.....	16
Tablo 6:Komplikasyonsuz taş hastalığı bulunanlarda risk faktörlerinin belirlenmesi için gerekli analizler.....	25
Tablo 7:Komplike olmuş taş hastalığı bulunan hastalarda yapılması gereken analizler.....	26
Tablo 8:Hastaların demografik özellikleri.....	29
Tablo 9:Üriner sistem taş örneklerinin XRD ve LIBS ile analiz sonuçları.....	35
Tablo 10:XRD yöntemi ile elde edilen taş çeşitliliği.....	36
Tablo 11:LIBS yöntemi ile elde edilen taş çeşitliliği.....	36
Tablo 12:XRD ve LIBS yöntemleri ile elde edilen sonuçlar için uygunluk tablosu..	37

1.AMAÇ VE KAPSAM

Üriner sistem taş hastalığı çok sık görülen sağlık sorunlarından birisi olup, teşhisi, tedavisi oldukça maliyetli ve hasta açısından yaşam kalitesini düşüren sıkıntılı bir süreçtir. Taş hastalarının metabolik risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, bulunan risk faktörlerine yönelik tedavi ve önerilerin yapılması hastalığın tekrarından korunmada önemli ve etkili bir yöntemdir. Üriner sistem taş hastalığında ciddi sağlık sorunları ve yüksek mali yükler nedeni ile tekrarlamasının önlenmesi önemlidir. Taşın kimyasal yapısı hakkında yeterince bilgiler elde edilmesine ve teknolojiye gelişmelere rağmen, taş oluşum etyolojisi bugün bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Taş hastalığı tek bir nedenle değil, çoklu, karmaşık ve birbirini ile ilişkili birçok faktörün rol aldığı olaylar dizisidir. Taş içeriğinin bilinmesi; patofizyolojinin aydınlatılması, taş hastalığının tedavisi ve tekrar oluşmasının önlenmesi açısından önemlidir. Üriner sistem taş analizi çeşitli yöntemler ile yapılabilir. Genel olarak bunlar biyokimyasal analiz, polarizan mikroskopi, kızıl ötesi spektroskopisi (IR- spectroscopy), X-ışını toz kırınım (X-ray diffraction, XRD), x-ray fluorescence (XRF) gibi çeşitli tekniklerdir. Yeni ve deneysel aşamadaki LIBS (laser induced breakdown spectroscopy- lazer kaynaklı dağılım spektroskopisi) yönteminin üriner sistem taş analizinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için genel kabul gören analiz yöntemi olan X-ray diffraction (XRD) ile karşılaştırmalı analiz çalışması yapıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Üriner Sistem Taş Hastalığı

Böbrek ve üreter taşları birinci basamak merkezlerde bile sık görülen bir problemdir (1). Üriner sistem taş hastalığı M.Ö. 4800 yıllarından beri bilinen bir hastalıktır. MÖ 4800'lü yıllardan kalan Mısır mumyalarında böbrek ve mesane taşlarına rastlanılmıştır (2). Üriner sistem taşları dünyada geniş bir toplumu etkileyen, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan, multifaktöriyel etyopatolojiye sahip olan bir hastalıktır. Metabolik, endokrinolojik ve ürolojik nedenlere bağlı olarak üriner sistemin herhangi bir yerinde oluşan saf veya protein ve lipidlerle karışmış kristalize kitlelerdir (3). Üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en çok etkileyen patolojik durumdur.

2.2.Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığı bölgesel ve etnik farklılıklar gösterir (4). Prevalansı %5-12 arası değişmekte ve endüstrileşmiş toplumları daha çok etkilemektedir (5). Amerika'da kadınların %5'i ve erkeklerin %12'si hayatlarının bir döneminde böbrek taşı problemi yaşamaktadırlar ve bu oranlar her iki cinsiyet için de giderek artmaktadır. Taş hastalığının belli coğrafi bölgelerde daha sık olduğu tespit edilmiş ve dünya taş haritası çıkarılmıştır; İskandinavya, Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Pakistan, Orta Avrupa, Malezya ve Orta Amerika da daha sık izlenmektedir. Ülkemizde ise Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu bölgelerinde daha fazla üriner sistem taş hastalığı izlenmektedir. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir (6,7). Ancak erkek ve kadın arasındaki farkın giderek azaldığını gösteren çalışmalarda vardır (8). Taş hastalığı insidansında ırksal ve etnik farklılıklarda mevcuttur. ABD'li erkeklerde en yüksek taş hastalığı oranının beyazlarda olduğu ve bunu sırasıyla İspanyol, Asya ve Afrika kökenlilerin takip ettiği saptanmıştır (7). Ancak siyahi hastalarda üre parçalayan organizmalarla oluşan

taş hastalığı prevalansı daha fazladır. Gelişmekte olan ülkelerde beslenmenin düzelmesiyle mesane taşlarında azalma olurken böbrek taşlarında artış olduğu görülmüştür (9).

Üriner sistem taş hastalığı 20 yaşından önce nisbeten az görülür. İnsidans 4. ve 6. dekatta zirve yapar (6). Kadınlarda taş hastalığı bimodal bir dağılım gösterir ve menopoz başlangıcına uyan 6. dekatta ikinci zirve görülür. Bu bulgu ve üriner sistem taş hastalığı insidansının kadınlarda daha düşük olması premenopozal dönemde östrojenin koruyucu etkisine bağlanmıştır. Östrojenin koruyucu etkisi, artmış renal kalsiyum absorpsiyonu ve azalmış kemik resorpsiyonuna bağlanmaktadır (10,11). Ayrıca kadın idrarındaki yüksek sitrat miktarı da taş oluşumu açısından koruyucu rol oynamaktadır. Kadınlarda idrarda kalsiyum düzeyinin 50 yaşına kadar daha düşük olduğu saptanmıştır. Postmenopozal östrojen kullananlarda östrojen kullanmayanlara göre idrar kalsiyumu ve idrar kalsiyum oksalat saturasyonu daha düşük saptanmıştır (12). Üriner sistem taş hastalığı yüksek oranda nüks eden bir hastalıktır. Tedavi sonrası ilk 3 yıl içinde %50 oranında rekürrense sahiptir (13).

2.3.Etiyoloji ve Patogenez

Üriner sistem taş hastalığı, fizyolojik olarak bazı maddelerin istenmeyen bir şekilde katı halde birikmeleri sonucu oluşur (14). Taş oluşumu, tetikleyici ve önleyici mekanizmalar arasındaki dengesizlik neticesinde ortaya çıkar. Etyopatogenezinde çeşitli teoriler vardır. Nefrondan geçmekte olan ultrafiltratın taş oluşturan tuzlardan aşırı doymuş olması (kristalizasyon-süpersaturasyon teorisi) veya inhibitör mekanizmaların yetersizliği neticesinde (kristal inhibitörleri teorisi) kristalizasyon olduğu kabul edilir. Üriner sistem taşları idrarda kristal olmadıkça oluşmaz. Bu kristaller idrarla atılabilir ancak üriner sistem içindeki herhangi bir yerde tutularak agregasyonda başlatabilirler (15).

Bir tuzun saf bir suda sıcaklık ve pH değiştirilmeksizin çözünerek doymuş solüsyon oluşturduğu noktaya solubilité ürünü (solubility product) denir. Bu noktada çözülmüş ve kristalleşmiş bileşenler denge halindedir. Taş oluşturan tuzların yoğunluğu artsa bile, inhibitör maddelerin varlığına bağlı olarak bir noktaya kadar çözünme devam edip kristalizasyon oluşmaz (metastabil bölge). Yoğunluğun daha da

artarak inhibitörlere rağmen artık çözünmenin durduğu noktaya ise formasyon ürünü (formation product) denir. Bu iki nokta 3 farklı satürasyon durumu oluşturur. Doymamış, metastabil, unstabil çözeltiler. Metastabil bölgede idrarın aşırı doymuş olmasına rağmen nükleasyon ya da presipitasyon oluşmaz. Taş oluşumunu engellemek için yapılan müdahaleler bu aralığa yöneliktir (15). Kalsiyum taşları birçok patofizyolojik bozukluklar sonucu oluşurken, enfeksiyon taşları üreaz enzimi üreten bakterilerin idrarı alkalileştirmesi ve sistin taşları da böbrekten sistin emilimi bozukluğu neticesinde oluşur.

Böbrekte oluşan serbest kristaller, toplayıcı kanalları tıkayıp üriner sistem içinde tıkaçıcı taş oluşturabilecek potansiyele sahip değildirler. Böbrekte kristal agregasyonu ve birikmesi, taşa dönüşümde ilk aşamalardan biridir. Kristal agregasyonu idrarlarında agregasyon inhibitörleri eksik olanlarda oluşur. Nefrokalsin ve Tamm-Horsfall proteini kristal agregasyonunu inhibe eden idrar glikoproteinlerindedir. Magnezyum ve sitrat ise kristal gelişiminde inhibitör rol oynarlar. İdrarda bu maddelerin eksikliği agregasyonu hızlandırır.

2.4.Risk Faktörleri ve Predispozan Faktörler

Potansiyel olarak taş oluşumu riski ile ilişkili birçok faktör vardır. Öncelikle hastanın ailesindeki böbrek taşı öyküsünün olması en önemli risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada pozitif aile öyküsü olan bireylerde olmayanlara göre iki kat artmış risk rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada değerlendirilen 37999 erkeğin profesyonel sağlık takiplerinde böbrek taşı olanlarda aile taş hastalığı öyküsünün 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Kalsiyum alımı ve diyet gibi çeşitli faktörler ayarlansa bile göreceli olarak taş oluşum riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (16). Böbrek taşı oluşumuna neden olan birçok hastalık herediterdir. Ailesel renal tübüler asidozda hastaların %70'inde nefrolitiazis ve nefrokalsinozis saptanmıştır (17). Dehidratasyon, aşırı ve uzun süreli sıcağa maruz kalma, hareketsiz işlerde çalışma üriner sistem taş hastalığı için predispozan faktörler olarak saptanmıştır (15). Primer hiperparatroidizm tekrarlayan taş hastalığına neden olan etiyolojik etkenlerden biridir (18). Vücutta kalsiyum metabolizmasını düzenleyen parat hormon salınımının

artmasına bağlı olarak kanda kalsiyum artarken fosfat azalır, aynı anda idrarda hem kalsiyum hem fosfat artar ve taş oluşumuna neden olurlar. Daha az görülen nedenler, sık üst idrar yolu enfeksiyonları, ilaç kullanımı (indinavir, asiklovir, sulfadiazine ve triamteren ve özellikle çocuklarda uzun süreli kullanım ile taşa neden olan setirizin) tedavisidir (19-22). Medüller sünger böbrek, üreteropelvik bileşke darlıkları, kalisiyel divertiküller gibi idrarın normal akışını bozan anatomik defektler de üriner sistem taş hastalığı için risk faktörleridir. Geçirilmiş barsak cerrahisi ve obezite cerrahisine sekonder artmış oksalat emilimi nedeni ile taş oluşma riski artar (23,24). Crohn's hastalığında meydana gelen emilim bozuklukları sonucunda da böbrek taşı görülebilmektedir (25).

Üriner sistem taş hastalığı, hipertansiyon hastalarında daha yüksek oranda saptanmıştır (26). Ek potansiyel risk faktörleri (diyabet, obezite, gut ve kristalüri) olan bireylerde bu risk daha da artar (27-31). Araştırmalar, yaşam tarzı değişikliği ve obezite kontrolü ile özellikle erkeklerde taş oluşumunun azaldığını göstermiştir (32,33). Obezite, taş oluşumunu erkeklerde daha fazla etkilemektedir (31). Yapılan çalışmalarda erkeklerde artan vücut kitle endeksi (VKİ) idrarda ürik asit, oksalat, kreatinin, fosfor, sodyum, magnezyum, sitrat atılımını artırmakta ve idrar pH'sını düşürdüğü gösterilmiştir (34,35). Stresli yaşam biçiminin böbrek taşına neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan bir çalışmada stresli yaşam biçimi ile üriner sistem taş hastalığı anlamlı derecede birliktelik göstermektedir. (36).

Tablo1: Üriner sistem taş hastalığı için risk faktörleri

Hastalıklar	Anatomik anomaliler	İlaçlar
-Hiperparatiroidizm	-Tübüler ektazi(MSB)	-C (>4g/gün) ve D vitamini
-Renal Tübüler Asidoz	-ÜPB obstrüksiyonu	-Kalsiyum, İndinavir
-Primer Hiperoksalüri	-Kaliksiyal divertikül	-Antiasitler, Sülfonamidler
-Jejunoileal by-pass	-Vezikoüreteral reflü	-Kortikosteroidler
-Sistinüri	-Atnalı böbrek	-Efedrin, Kolşisin
-Crohn Hastalığı	-Üreterosel, Üretra darlığı	-Tiazid grubu diüretikler
-Hipertiroidizm	-Üreterovezikal darlık	-Setirizin, Asetazolamid

2.5.Üriner sistem taşları ve diyet

Klinik çalışmalar göstermiştir ki taş oluşumunda beslenme önemli ve etkin bir rol oynamaktadır (37-39). Özellikle diyet değişiklikleri anlamlı derecede hastalığın seyrini etkiler (40). Yaşam tarzı, diyet alışkanlıkları ve obezite idiopatik taş hastalıklarının ortaya çıkmasında tetikleyicidir (41).

Günlük tüketilen besinler, içerikleri ile idrarla atılan ve böbrek taşı oluşumunda etkili olan maddelerin düzeylerini etkilemektedir. Sıvı miktarı, potasyum, magnezyum ve fitat alımının artırılması ve oksalat, hayvansal protein, sakkaroz, früktoz, sodyum, C ve D vitamini preparatlarının azaltılması yararlı olabilir (42). Diyetle alınan sodyumun azaltılması, idrarda kalsiyum atılmasını azaltır. Taş oluşturan hastalarda sodyum alımı günde 2300-3500 mg ile kısıtlanmalıdır. Diyetle magnezyum eksikliği, artmış idrar yolu taş insidansı ile birlikte. Magnezyum enfeksiyon taşlarının bileşiminde bulunur. Deneysel olarak diyetle magnezyum eksikliği, kalsiyum oksalat taşı oluşumunda artma ve kalsiyum oksalat kristalleşmesiyle ilişkilidir. Magnezyumun etki mekanizması tam bilinmemektedir ve normal kişilerde yapılan magnezyum takviyesi taş oluşumuna karşı korumaz. Yapılan bazı çalışmalarda magnezyumun diyetle alınan oksalatın barsaklardan emilimini inhibe ederek, kalsiyum oksalat kristalizasyonunu engellediği saptanmıştır (43,44). Günlük magnezyum atılımı 60 mEq nin üzerinde olmalıdır. Aşırı hayvansal

protein alımı üriner kalsiyum, oksalat ve ürik asit düzeyini arttırarak taş oluşum riskini yükseltir (45,46). Hayvansal proteinin fazla alınması, kükürt ve sülfür ihtiva eden amino aminoasitlerin metabolizması sonucu daha fazla asidik ortam oluşur. Netice olarak idrar kalsiyum düzeyinde artış ve idrar sitrat düzeyinde azalma ile sonuçlanır (47). Diyetle alınan kalsiyum bağırsaklarda oksalatı bağlayarak oksalat emilimini azaltır. Böylece hiperoksalüri için koruyucudur (48). Diyetle kalsiyumun sınırlandırılması hiperoksalüri için potansiyel risk faktörüdür. Aynı zamanda kemik mineral kaybı ve taş oluşumu içinde risk faktörüdür (49). C vitamininin fazla alınması da üriner sistem taşları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Fitat taş oluşum riskini azaltabilir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte, kalsiyum oksalat kristallerinin oluşumunu invitro olarak inhibe ettiği kabul edilir. Başlıca fitat içeren besinler tahıllar, esmer ekmek ve özellikle fasülyedir (37). Potasyum açısından zengin gıdalar, özellikle meyve ve sebzeler yararlı olabilir. Meyve ve sebzelerin artırılması kalsiyum oksalat taşı oluşum riskini azaltabilir. Bu fayda esas olarak artan sitrat atılımının sonucudur (51).

Taş oluşumunda düşük idrar volümü önemli bir risk faktörüdür. Üriner sistem taş hastalığı olan kişilerin diyet alışkanlıklarına göre idrar volümünün 2 litreden az olması % 57.9 oranında bulunmuştur. Standart diyete günlük 2.5 litre sıvı eklenmesi idrar volümünü artırmıştır (52). Yapılan prospektif bir çalışmada rastgele artmış yüksek sıvı alımının tekrarlayan taş oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Beş yılda yeni taş oluşumu sıklığı kontrol grubuna göre %12'ye karşı %27 olarak anlamlı saptanmıştır (53). Tablo 2'de idrardaki litojenik (taş yapıcı) etkenler ve diyet önerileri yer almaktadır (54).

Tablo 2: Böbrek taşı oluşumu ile idrar litojenik faktörleri arasındaki ilişki ve diyet tavsiyeleri (54).

İdrar Litojenik Faktör	Litojenik Faktör Kimyasal Parametreleri	Taşın Cinsi	Önerilen Diyet
pH	< 5.5	Kalsiyum oksalat Ürik asit	Hayvansal protein ↓ Turunçgiller ↑ Sitrattan zengin içecekler Bol sıvı
pH	> 6.0	Kalsiyum oksalat Hidroksiapatit	Sebze- meyve ↓ Turunçgiller ↓ Sitrik asitten zengin gıdalar ↓
Kalsiyum	>170 mg/L kadın: >250 mg/24 h erkek: >300 mg/24 h	Kalsiyum oksalat Hidroksiapatit	Su tüketimi ↑ Sodyum ↓ Hayvansal protein ↓ Kontrol: *Vit D tüketimi *suplementasyonu
Oksalat	> 40 mg/24 h	Kalsiyum oksalat	Oksalattan zengin gıdalar ↓ Askorbik asitten zengin gıdalar ↓
Sitrat	< 350 mg/24 h	Kalsiyum oksalat Hidroksi apatit	Sitrattan zengin gıdalar ↑
Fitat	< 1 mg/24 h	Kalsiyum oksalat	Fitattan zengin gıdalar ↑
Ürat	> 650 mg/ml female: > 600 mg/24 h male: > 800 mg/24 h	Ürik asit Kalsiyum oksalat	Pürinden zengin gıdalar ↓ Alkollü içecekler ↓

2.6. Üriner Sistem Taşlarında Sınıflama

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %80'ini kalsiyum oksalat (CaOx) ve kalsiyum fosfat (CaP) taşları oluşturmaktadır. %10'u sitrövit ve %9'u ürik asit taşlarıdır. Daha nadir olarak sistin, amonyum asit ürat, ilaç kullanımı sonucu oluşan taşlar saptanmaktadır (55,56). Aynı anda hastada birden fazla tipte taş (örneğin, kalsiyum oksalat ve ürik asit taşı gibi) olabilir (56). Tablo 3'de üriner sistem taşları ve özel isimleri verilmiştir (57). Üriner sistem taşları kimyasal yapılarına göre organik ve inorganik olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 4). Kalsiyum oksalat (whewellite-weddellite), kalsiyum fosfat (hydroxyapatite-brushite) ve kalsiyum oksalat-kalsiyum fosfat karışımı taşlar inorganik kimyasal bileşime sahipken, ürik asit, magnezyum amonyum fosfat (struvit) ve sistin taşları ise organik kimyasal bileşime sahiptirler. Bununla birlikte, kalsiyum oksalat ve ürik asit karışım oluşturarak hem organik hem de inorganik bir kimyasal bileşim oluşturabilirler.

Tablo 3: Üriner sistem taşları ve özel isimleri (57).

<u>Özel isim</u>	<u>Kimyasal bileşim</u>
Whewellite	Kalsiyum oksalat monohidrat
Weddelite	Kalsiyum oksalat dihidrat
Hidroksiapatite	Pentakalsiyum oksalat trifosfat
Whitlockite	Trikalsiyum fosfat
Brushite	Kalsiyum hidrojen fosfat trihidrat
Newberyite	Magnezyum hidrojen fosfat trihidrat
Struvite	Magnezyum amonyum fosfat heksahidrat
Aragonit / kalsit	Kalsiyum karbonat
Alçı	Kalsiyum karbonat
Ürisite	Ürik asit
Sistin	L-sistin
Ksantine	Ksantin

Tablo 4:Organik ve inorganik üriner sistem taşları.

Organik Taşlar	İnorganik Taşlar
-Ürik asit	-Kalsiyum oksalat
-Sistin	-Kalsiyum fosfat
-Ksantin	-Apatite
-Struvite	-Sülfonamide

Üriner sistem taşları X-ışını geçirgenliğine göre direkt grafilerde opak, semiopak ve nonopak olarak görülebilirler (Tablo 5).

Tablo 5:Üriner Sistem Taşlarının Kimyasal Formülleri

OPAK

Kalsiyum Fosfat Taşı

-Brushite $\text{CaHPO}_4 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$

-whitlockit $\text{Ca}_9(\text{Mg}, \text{Fe}^{++})(\text{PO}_4)_6(\text{PO}_3\text{OH})$

-Hidroksiapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

Kalsiyum Oksalat Taşları

-Whewellit $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \cdot (\text{H}_2\text{O})$

-Wheddelit $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})$

Magnezyum Fosfat

-Struvite $(\text{NH}_4)\text{MgPO}_4 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})$

-Newberyit $\text{Mg}(\text{PO}_3\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$

Karbonat Apatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})$

NONOPAK

-Ürisit $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$

SEMIOPAK

-Ksantin $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$

-Sistin $(\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H})_2$

2.7.Kalsiyum Taşlarında Patofizyoloji

Batı ülkelerinde diyetle alınan kalsiyum miktarı ortalama 600-1200 mg'dır (58). Bunun da %30 ile %45 kadarı absorbe edilir. Kalsiyum gastrointestinal sistemde pH değeri <6 olan jejunum ve ileumdan emilir. Kalsiyum emilimi için en önemli faktör aktif D vitamini (kalsitriol)'dir. Birçok D vitamini metaboliti arasında kalsitriol en güçlü uyarıcı etki yapan metabolittir (59). Güneş ışıkları ile cildin malpighi tabakasında 7-dihidrokoolesterol previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 karaciğerde 25 hidroksilaz ile 25-hidroksi vitamin D3'e ve bu da böbrek proksimal tübüllerde en aktif metabolit olan 1,25 dihidroksivitamin D3'e dönüştürülür. Proksimal renal tübüllerdeki 1-alfa hidroksilaz parat hormon (PTH) etkisi altındadır.

Kalsitriol barsak mukozası fırçamsı epitelinde lipid konsantrasyonunu değiştirerek kalsiyum geçirgenliğini artırır. Kalsitriol PTH etkisi ile kemik resorbsiyonunu artırır (60). Birçok araştırma, seks hormonlarının taş oluşumunda önemini vurgulamaktadır. Östrojen, progesteron ve testesteron 1-25 dihidroksivitamin D3'n ve kalsiyumun intestinal absorbsiyonunu artırarak ve böbrekte 1-hidroksilazın uyarılması ile aktivasyonu artırarak etki eder (61).

Kalsiyum oksalat taşlarının çoğunlukla erkeklerde görülmesine rağmen seks hormonlarının taş oluşumundaki patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Kalsiyum iyon formunda emilir. Fosfat, sitrat, sülfat, oksalat ve yağ asitleri kalsiyuma bağlanarak emilimini azaltırlar (62). Ürolitiazis etiyolojisinde sıklıkla bir neden saptanamazken, son yıllarda metabolik nedenlerin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Hastaların %40'ında taş oluşumuna yol açan bir predispozan faktör belirlenebilmektedir. Kalsiyum taşlarının oluşumunda hiperkalsiüri en önemli etkendir (63,64).

2.7.1.Hiperkalsiüri

Kalsiyum taşı olan hastaların %30 ile %60 kadarında serum kalsiyum değerleri artmadan, idrar kalsiyum ekskresyonunda artış saptanmıştır. İdrarla atılan kalsiyum yüksek oranda diyetle alınan kalsiyum kaynaklıdır. Bir hafta boyunca günde 400 mg kalsiyum ve 100 mEq sodyum tüketilmesi sonucunda günlük 200 mg'dan fazla kalsiyum atılması hiperkalsiüri olarak tanımlanır (58). Pediatrik yaş grubunda ise 24 saatlik idrar kalsiyumunun 4 mg/kg'dan fazla olması hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Genel olarak diyet kalsiyumundaki her 100 mg'lık artış normal bireylerde üriner kalsiyumu 8 mg/gün, hiperkalsirili bireylerde 20 mg/gün artırmaktadır. Hiperkalsiürinin absorbtif, renal ve resorbtif olmak üzere 3 alt tipi gösterilmiştir.

Absorbtif hiperkalsiüride artmış intestinal kalsiyum emilimi mevcuttur. Üç alt tipi tarif edilmiştir. Tip 1 (diyet bağımsız) de kalsiyumdan fakir diyet olsun ya da olmasın hiperkalsiüri mevcuttur. Tip 2 (diyet bağımlı) de kalsiyumdan fakir diyet ile idrar kalsiyumu 200 mg/gün'n altına iner. Tip 3 de ise serum fosfat düzeyi düşük olması nedeni ile artmış vitamin D retimi neticesinde hiperkalsiüri oluşur.

Renal hiperkalsiüride renal kalsiyum kaçağı söz konusudur. Düşen serum kalsiyumu nedeni ile artan PTH, kalsitriol üzerinden barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Absorbtif ve renal hiperkalsiürinin her ikisinde de barsaktan emilen kalsiyum miktarı artarken PTH, absorbtif hiperkalsiüride baskılanır, renal hiperkalsiüride ise yüksek düzeydedir. Renal hiperkalsiüride açlık idrar kalsiyum yüksekliği devam etmektedir. Açlıkta yükselmiş idrar kalsiyum düzeyi ve uyarılmış PTH fonksiyonları renal hiperkalsiürinin, absorbtif hiperkalsiüriden ayrımını sağlar.

Rezorptif hiperkalsiüride idrardaki artmış kalsiyumun kaynağı kemiktir. Bu durum hiperparatiroidizm ile açıklanmaktadır. Parathormon ile oluşan kemik resorpsiyonu ile kalsiyum tubuler reabsorpsiyonu çok aşar ve hiperkalsiüri oluşur. Malign hastalıklar, sarkoidoz, tirotoksikoz ve vitamin D toksisitesi diğer nadir nedenleridir (15).

Bir diğer önemli antite de idyopatik hiperkalsiüridir. Sağlıklı insanların %5-10 kadarında ve kalsiyum taşı olan hastaların yaklaşık %50 kadarında idyopatik hiperkalsiüri görülür (14). İdyopatik hiperkalsiürili olgularda çok sayıda gen ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık ilişkiler ile etkileşimde olduğuna dair kanıtlar vardır (65,66). İdyopatik hiperkalsiüri belirli bir neden olmaksızın (primer hiperparatiroidizm, malignite, RTA, granüloamatöz hastalıklar, vitamin D entoksikasyonu, immobilizasyon, hipertiroidizm, furosemid kullanımı, Bartter sendromu, Paget hastalığı gibi), serum kalsiyum seviyesi normal olması koşulu ile idrarla fazla miktarda kalsiyum atılımıdır. Hiperkalsiürinin otozomal dominant geçiş olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (67). İdyopatik hiperkalsiüri böbrek taşı oluşumunda sıklıkla hiperoksalüri, hiperürürikozüri ve hipositratüri ile birlikte. Özellikle hipositratüri ve hiperoksalürinin araştırılması sadece etyolojinin saptanmasında değil, tedavi ve rekürrensün önlenmesinde de yol gösterici olacaktır.

2.7.2.Hiperoksalüri

Hiperoksalüri, normalden % 90 daha fazla oksalat atılımı veya 40 mg/gün'den fazla üriner oksalat atılımı olarak tariflenmiştir. Kalsiyum taşı olanların %30-50'sinde (62) ve üriner sistem taş hastalığı olanların % 37'inde (68) bu durum saptanmıştır. Hiperoksalürininin 3 farklı tipi tariflenmiştir.

Primer hiperoksalüri; Artmış hepatik dolaşım nedeni ile endojen oksalat üretiminin arttığı primer hiperoksalüri 2 tiptir. Tip 1’de karaciğerde glioksalatın glisine dönüşümünü sağlayan enzim olan alanin glioksalat aminotransferaz enzim eksikliği ile oluşur. Sonuçta glioksalat glisine dönüşemez ve oksalata okside olur. Otozomal resesif geçişlidir. Yüksek üriner oksalat düzeyi (>100mg/gün) ortaya çıkar (15). Primer hiperoksalüri tip 2 de ise glioksalat redüktaz enzim defekti vardır ve nadir görülür. İdrarda oksalat ve gliserat atılımı artar (69,70). Primer hiperoksalüri glioksalatın glisine dönüşümünde kofaktör olan pridoksin ile tedavi edilebilir. Pridoksin (200-400 mg/gün) ile oksalat üretimi azaltılabilir.

Enterik hiperoksalüri; Oksalat mide ve kolondan emilir. Malabsorbsiyon, ince barsak rezeksiyonu, ileojejunal baypas, intrensek hastalıklar gibi nedenlerle kolonik epitel fazla miktarda safra tuzuna maruz kalır, Ca safra tuzları ile birleşir ve böylece barsak lümeninde kalsiyum ile birleşemeyen oksalat düzeyi artar. Artan oksalatın barsaktan emilimi artar. Sonuçta hiperoksalüri gelişir (15).

Eksojen hiperoksalüri; Oksalattan zengin gıdaların alınması ile oluşur. Ispanak, pancar, fındık, çikolata, çay, buğday, çilek önde gelen oksalat kaynaklarıdır. Fazla miktardaki hayvansal proteinde idrar kalsiyum ve oksalat düzeyini artırır. Ayrıca kalsiyum kısıtlı dietler neticesinde de barsakta kalsiyum oksalat birleşimi azalır ve serbest kalan oksalat emilimi artar (15). Bir diğer oksalat kaynağı da askorbik asittir. Askorbik asit (C vitamini)’nin idrar oksalat düzeyini artırdığı saptanmıştır (71).

2.7.3.Hipositratüri

Hipositratüri, 320 mg/gün altında bir idrar sitrat düzeyi olarak tanımlanır (72). Rekürren taş hastalarının üçte birinde hiperkalsiüri ve hipositratüri birlikteliği saptanmıştır (73,74). Kalsiyum kristalizasyonunun en önemli doğal inhibitörleri olan sitrat ve pirofosfat içeriğinin azlığı taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Minisola ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada taş hastaları ve kontrol grubunda serum sitrat düzeyinin aynı olduğu ancak taş hastalarında 24 saatlik idrarda sitrat miktarında anlamlı şekilde düşüklük saptanmıştır. Böbrek taşı olan hastalarda azalmış interstisyel emilimden ziyade artmış tubuler reabsorbsiyonun hipositratüriye neden

olabileceği belirtilmiştir (75). Hipositratürünün düzeltilmesi ile taş rekürrensi azalır (76). Ayrıca potasyum sitrat kullanımı ile kemik üzerine koruyucu etkileri gösterilmiştir (77). Sitrat kalsiyum ile kompleksler oluşturur ve idrardaki kalsiyum tuzu saturasyonunu düşürür. Sitrat kalsiyum oksalat nükleasyonunu ve kristallerin birleşerek büyümesini önler (78,79). Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumu kalsiyum ve oksalat konsantrasyonu ile doğru orantılı, sitrat ve magnezyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır (80). Sitrat ve fosfat gibi maddeler kalsiyum ile, magnezyum ve sodyum gibi elementler ise oksalatla kompleksler oluşturarak herbirinin serbest iyon miktarını azaltırlar.

Üriner sitrat ekskresyonunun en önemli belirleyicisi vücudun asit-baz dengesidir. Sitratüri alkalozis ile artar, asidozis ile azalır. Ayrıca artmış renal tübüler geri emilim ve peritübüler azalmış sitrat sentezi RTA, tiazid grubu diüretikler, kronik diyareler, aşırı hayvansal protein alımı idrar sitrat düzeyini düşürür (15). Renal tübüler asidozun 3 alt tipi vardır (Tip 1, 2 ve 4). Taş oluşumu ile %70 ilişkili olan ve idrarla asit atılımının bozuk olduğu tip 1 de metabolik asidoz sonucu ciddi düzeyde hipositratüri izlenir. Tip 2 de bikarbonat emilim bozukluğu ve tip 4 de kronik renal hasar (diabetik nefropati/interstisyel hastalıklar) vardır ve bu tiplerde taş oluşumu nadir olarak izlenir (15). Vitamin D renal mitokondriyal sitrat metabolizmasını düzenleyerek renal sitrat ekskresyonunu artırır (81). Özet olarak sitrat primer olarak kalsiyumu bağlamakla görevlidir. Kalsiyum sitrat, kalsiyum oksalata göre çok daha fazla çözüdür. Sitrat ek olarak kalsiyum oksalatın spontan nükleasyonunu, kalsiyum oksalat ve fosfat kristallerinin büyümesini ve kalsiyum oksalat ya da kalsiyum fosfatın birikmesini inhibe eder (82).

2.7.4.Hiperürikozüri

Kalsiyum taşı olan hastaların %10 kadarında tek metabolik anormalliktir (83). Hiperürikozüri idrarla günlük 600 mg üzerinde ürik asit atılmasıdır. Üriner monosodyum urat düzeylerinin artması ile heterojen nükleasyon sonucu kalsiyum oksalat taşı oluşumuna predispozan faktör olarak rol oynar (15). Hiperürikozüri, yalnızca ürik asit taşlarında değil kalsiyum oksalat taşlarında da saptanabilir. Serum urat konsantrasyonunun, idiyomatik kalsiyum oksalat taşı olanlarda normallere göre

daha yüksek olduğu saptanmıştır (84). İdrarın pH'sı 6'nın altında olduğunda ürik asitin presipitasyonu kolaylaşır (85,86). Hiperürikoürinin en sık nedeni diyetle fazla miktarda pürin alınmasıdır. Ayrıca gut, multiple myelom, myeloproliferatif hastalıklar, polisitemiler, hemoglinopatiler ve bazı pürin metabolizması enzim defektlerinde de hiperürikoürü gelişebilir. Özellikle çocukluk çağında önemli şiddetli hiperürikoürü sebeplerinden birisi akut lösemi gibi myeloproliferatif hastalıklardır. Gut hastalığında normal insanlardan rölatif olarak daha az amonyum ve fazla titre edilen asit salgılanır (87). Gut hastalığında ürik asit taşlarının yaygınlığı %20 kadardır. Tedavi için hastalara allopurinol verilmektedir. Allopurinol, ksantin oksidazı inhibe ederek ürik asit sentezini azaltır. İdrar pH'ı 6.7-7 seviyesine kadar alkalize edilmelidir.

2.7.5.Hipomagnezüri

Birçok araştırma, magnezyum tuzlarının taş oluşumunu engellediğini ortaya koymuştur. ABD'nin güneydoğusundaki yüksek taş insidansının magnezyumsuz toprağa bağlı olabileceği bildirilmiştir (88). King ve ark.'ları taşı olanlarda idrar magnezyum-kalsiyum oranını çok daha düşük olarak tespit etmişlerdir. Ancak yine de bu oranın idrar kalsiyum yüksekliği nedeni ile düştüğünü ve taş hastalarında magnezyum emilimi ve metabolizmasının normal olduğunu belirten yayınlar da vardır. Hipomagnezürinin en sık sebebi malabsorbsiyona neden olan inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Hipomagnezüri olan hastaların birçoğunda hipositratri de vardır (89). Bu hastalardaki kalsiyum oksalat kristalizasyonu, magnezyum ya da sitratin inhibitör ya da kompleks oluşturucu etkilerinin azalmasına bağlıdır. Bazı çalışmalar ile magnezyum tedavisinin üriner sistem taş hastalığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Magnezyum oksit ve piridoksin tedavisi ile bir yılda görülen nüks epizotlarının hasta başına 1.3'ten 0.1'e kadar düştüğü saptanmıştır (90). Magnezyum sitratin, hipomagnezürik kalsiyum nefrolitiazisinde ideal tedavi ajanı olabileceği bildirilmiştir (91).

2.7.6.Nanobakteriler

Nanobakteriler fizyolojik pH'da hücre duvarlarında karbonat apatiti oluşturan gram negatif, sitotoksik, atipik bakterilerdir. Bu bakteriler intravenöz olarak verildiklerinde böbrekte ve idrarda toplanır ve apatit oluştururlar. Finlandiyalı bazı araştırmacılar böbrek taşlarının %97'sinde nanobakteri üretmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar nanobakterilerin böbreğin Helikobakter Piloni'si olduğunu ve üriner sistem taş hastalığının nanobakteriyel bir hastalık olduğunu ileri sürmüşlerdir (92). Günümüzde etkinliği tartışmalıdır.

2.8.Ürik Asit Taşları

İnsanlar ürik asiti pürin metabolizma ürünleriyle, suda çözünen allantoine çeviremezler. Bu nedenle insanlarda diğer memelilerden 10 kat daha fazla ürik asit birikir (93). Ürik asit idrarda serbest halde bulunan sodyumla kompleks yapan urat şeklinde bulunur. Sodyum urat suda ürik asitten 20 kat daha fazla çözünür özelliğe sahiptir ve normal koşullarda kristalize olmaz. Ürik asit kristalizasyonunun başlıca nedeni ürik asit nedeni ile idrarın süpersatüre olmasıdır (94). Normal insanlarda idrar pH'ında varyasyonlar izlenir. Millman ve ark. ürik asit taşı olanların ortalama idrar pH'ını 5.5 ± 0.4 olarak bulurken, kalsiyum oksalat taşı olanların ortalama idrar pH'ı 6 ± 0.4 olarak bulmuşlardır (95). Ürik asit kristalizasyonunun bilinen inhibitörü yoktur. İdrar ürik asitle süpersatüre olunca ürik asit kristalleri çökmeye başlar. Sonuç olarak, ürik asit ile ilişkili üriner sistem taş hastalığında üç önemli faktör rol oynamaktadır. Birincisi hastalar, aşırı miktarda asidik idrar üretmektedirler. İkincisi, bu kişiler gut hastalığı ya da ürik asit taşı olmayan hastalardan daha fazla ürik asit üretebilirler, absorbe edebilir ya da ekstrete edebilirler. Üçüncüsü, bu hastalarda idrar hacmi azalmıştır. Bu faktörlerin kombinasyonu ile ürik asidin idrardaki kristalizasyonu artar.

2.9.Strüvit Taşları

Strüvit taşlarının yapısında magnezyum, amonyum ve fosfat, karbonat ile karışık şekilde bulunur. Triple fosfat ya da enfeksiyon taşı olarak da isimlendirilir. Tüm taşların %2-%20 kadarını oluşturur (96). Strüvit taşlarının kristalizasyonu için iki faktör önemlidir. Bunlar idrar pH'sının 7.2'nin üzerinde olması ve idrarda amonyağın bulunmasıdır (97). Taşın gelişimini sağlayan ise üreaz üreten bakteriler ile idrarın enfekte olmasıdır. Strüvit taşı oluşumuna en sık neden olan bakteri P. Mirabilistir (98). Üreoplazma ürealitikum düşük üriner pH'da üreyi hidrolize edebilen üreaz üretir (99). Strüvit taşları enfekte olduğu bakteriyi içlerinde taşlar (97). Bakteriyel enfeksiyon kristal yapışkanlığını artırarak da taş oluşumuna zemin hazırlar (100). E. Coli üreaz üretmez. Hastaların büyük kısmında kırıklık, zayıflık ve iştah kaybı gelişebilir. Nadiren hastalarda nonfonksiyone böbreğin solid lezyonlar içermesi şeklinde görülen ksantogranüloamatöz pyelonefrit gelişebilir. Kalsiyum oksalat ve strüvit taşlarının birlikte olduğu hastalarda metabolik bozukluğun olduğu, saf strüvit saptanan hastalarda ise metabolik hastalığın olmadığı saptanmıştır. Enfeksiyon hastalıklarında kür sağlamanın yolu komplet olarak taşların çıkarılmasıdır. Taşların rekürrens oranı %30, üriner enfeksiyon rekürrens oranı ise %40 olarak saptanmıştır. Uzun dönemde antibiyotikler idrarı tamamen sterilize etmeseler de genellikle yükü azaltırlar. Bakteri kolonisinin ml'de 10^7 'den 10^5 'e düşmesi üreaz üretimini %99 azaltır (101).

2.10.Sistin Taşları

Sistin taşları sadece sistinürisi olan hastalarda görülür ve ABD'deki üriner sistem taşlarının %1'ini oluşturur. Sistinüri, barsak ve böbrekte sistinin transmembran transportundaki bozukluk neticesinde görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (102). ABD'de 20 bin kişiden biri homozigot sistinüri iken heterozigot sistinüri 20-200'de bir görülür (103). Sadece homozigotlarda sistin taşı görülür. Sistin taşları kalsiyum taşları kadar olmasada radyoopak taşlardır. Genellikle çok sayıda ve staghorn tipte taşlardır. çocuklarda sık rastlansa da 2. ve 3. dekatta pik yapar (104). Sistin fizyolojik idrar pH'ında çok az çözüldüğü için sistin taşları

oluşur. Sabah ilk idrar örneğinde benzen yüzüğü ya da heksagonal sistin kristalleri izlenir. Sistin hayvansal ürünlerde bol bulunan bir aminoasit olan metiyoninden türer. Düşük metiyoninli diyet ile üriner sistin atılımı azalır ancak böyle bir diyetin sürdürülmesi genellikle zordur.

2.11. Üriner Sistem Taş Hastalığında Değerlendirme

Üriner sistem taş hastalığında ciddi sağlık sorunları ve yüksek maliyet nedeni ile rekürrens önlenmesi önemlidir. Üriner sistem taş hastalığı değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı bir anamnez almaktır. Kişiyeye ait veya ailesel risk faktörleri sorgulanmalıdır. Diyet öyküsü ayrıntılı biçimde sorgulanmaya çalışılmalıdır. Düşük sıvı alımı varlığı, aşırı proteinli gıdalar ile beslenme varsa belirlenmelidir. Aşırı hayvansal proteinli gıda ile beslenme hiperürükozüri, hipositratüri ve düşük idrar pH'sı ile ilişkilidir. Aşırı süt alımı, vitamin D ve kalsiyum takviyeleri alınmıyorsa belirlenmelidir. Taş hastalarında diyetdeki kalsiyumun etkisi tartışmalı olmasına rağmen hiperkalsiüri ile ilişkili olabilmektedir (105). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hikâyesi strüvit taşları ile ilişkilidir. Kronik diyare, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm, enflamatuvar barsak hastalığı, renal tubuler asidoz, sarkoidoz, gut hastalığı, malignitelerin varlığı ve genetik sendromlar gibi hastalıklar varsa öğrenilmeye çalışılmalıdır (106). Geçirilmiş cerrahiler sorulmalıdır. Ürolojik cerrahilerin yanı sıra intestinal cerrahiler, tiroid ve paratiroid cerrahileri varsa öğrenilmelidir. Genetik zemini olan hastalılardan özellikle sistinüri, primer hiperoksalüri ve ksantinüri sorgulanmalıdır.

Çeşitli ilaçlar üriner sistem taş hastalığına zemin hazırlayabilmektedir. Kortikosteroidler barsaktan kalsiyum emilimini artırarak ve kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonuna yol açarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur (107). Tiazid grubu diüretikler hipositratüriye neden olabilir. Triamteren, efedrin, guanifenasin gibi ilaçlar direkt olarak kendisi veya metabolitleri idrarda çökerek taş oluşumuna sebep olabilmektedir (108). Loop diüretikleri renal kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltırlar ve böylece hiperkalsiüriye yol açarlar. Kolşisin, probenezid ve kemoterapotik ajanların önemli bir kısmı hiperürükozüriye neden olurlar (109). Yapılacak değerlendirme taş rekürrensinden sorumlu metabolik bozukluğu

tanımlayabilmelidir (110). Üriner sistem taş hastalığı olan bireylerde 10 yıl içinde %50 tekrarlama riski mevcuttur (111). Rekürrens açısından riskli hastalara ayrıntılı metabolik değerlendirme yapılmalıdır (110). EAU taş hastalarının değerlendirilmesinde kategorilerine göre önerilerde bulunmuştur. Komplikasyonsuz taş hastalığı bulunan hastalarda risk faktörlerinin analizi için gerekli kan ve idrar araştırmaları tablo 6'da verilmiştir (112).

Tablo 6: Komplikasyonsuz taş hastalığı bulunanlarda risk faktörlerinin belirlenmesi için gerekli analizler (European Association of Urology (EAU 2006) klavuzundan alınmıştır).

Taş analizi	Kan analizi	İdrar analizi
Her hastada bir taş analiz edilmelidir	Kalsiyum Albümin ¹ Kreatinin Ürat ²	Aç karnına sabah spot idrar örneği, dipstik testinde şunlara bakılır: <ul style="list-style-type: none"> • pH • Lökositler/bakteriler³ • Sistin testi⁴
	¹ <i>Ya albümin bağlanmasına atfedilebilecek kalsiyum konsantrasyonu farklarını düzeltmek için kalsiyum+ albümin analizi ya da iyonlaşmış (serbest) kalsiyumun doğrudan analizi.</i>	
	² <i>İsteğe bağlı analiz, ürik asit/ürat taşı hastalığından şüpheleniliyorsa faydalı.</i>	
	³ <i>Bakteriüri durumunda idrar kültürü.</i>	
	⁴ <i>Eğer sistinüri başka yollarla dışlanamazsa ya da dışlanmamışsa, sistin testi</i>	

Rekürren üriner sistem taş hastalığında ya da rekürrens riski yüksek hastalarda ayrıntılı metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme için serum analizi ve 24 saatlik idrar analizleri yapılır. Mutlu ve arkadaşları, tekrarlayan üriner sistem taşlı hastaların idrarlarında birçok biyokimyasal anormallikler saptamış ve bunların taş oluşumunda etiyolojik rolleri olduğu varsayılarak metabolik risk faktörleri olarak adlandırılmışlardır (113). Bu tetkikler esnasında hastanın metabolik durumunu etkileyecek ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalı ve kesilmelidir. Biri normal diyet ile ve biride 1 haftalık kalsiyum ve oksalattan kısıtlı diyet ile yapılan 2 kez 24 saatlik idrar analizleri kullanılır. EAU komplike taş hastalığı bulunan hastalarda yapılması gereken analizlerle ilgili önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler tablo 7'de verilmiştir (112). Hematüri ve enfeksiyon varlığında idrar örneği alma işlemi yapılmamalı, operasyon sonrası ise 4 hafta kadar beklenerek sonrasında idrar biriktirilmelidir.

Tablo 7: Komplike olmuş taş hastalığı bulunan hastalarda yapılması gereken analizler (EAU 2006 klavuzundan alınmıştır).

Taş analizi	Kan analizi	İdrar analizi
Her hastada bir taş analiz edilmelidir	Kalsiyum Albümin ¹ Kreatinin Ürat ²	Açken sabah spot idrar örneği: Dipstik testinde şunlara bakılır: pH Lökositler/bakteriler ³ Sistin testi ⁴
		Belirlenmiş bir zaman döneminde toplanan idrar örnekleri: Kalsiyum Oksalat Sitrat Ürat ⁶ Magnezyum ^{2,4} Fosfat ^{2,4,5} Üre ^{2,5} Sodyum ^{2,5} Potasyum ^{2,5} Kreatinin Volüm
1	<i>Ya albümin bağlanması atfedilebilecek kalsiyum konsantrasyonu farklarını düzeltmek için kalsiyum+ albümin analizi ya da iyonlaşmış (serbest) kalsiyumun doğrudan analizi.</i>	
2	<i>İsteğe bağlı analiz.</i>	
3	<i>Normal atılımı ile ilgili verilerin mevcut olması koşuluyla, 24 saatlik idrar, 16 saatlik + 8 saatlik idrar ya da herhangi bir örnek toplama dönemi seçilebilir (4-7). Kreatininle ilgili değişkenler konusunda spot idrar örneği kullanılabilir (7).</i>	
4	<i>Magnezyum ve fosfat analizi, AP(CaOx) indeksi ve AP(CaP) indeksi gibi kalsiyum oksalat (CaOx) ve kalsiyum fosfat (CaP) ile süpersatürasyon tahminlerini hesaplamak için gereklidir (8-12).</i>	
5	<i>Üre, fosfat, sodyum ve potasyum ölçümleri, hastanın beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek için kullanılır.</i>	
6	<i>Ürik asitli çözeltilerde çökeldiği için, ürat analizinin asidifiye edilmemiş bir örnekte ya da ürik asidi çözmek için yapılan alkalizasyondan sonra yapılmalıdır. Asitli koruyucu içeren bir şişeye 16 saatlik idrar örneği toplandığı zaman, 24 saatlik dönemin geriye kalan 8 saati, ürat analizi için sodyum azidli idrar örneği toplamak için kullanılabilir.</i>	

2.12. Taşların Analizi ve Analiz Yöntemleri

Taşların bileşenlerinin bilinmesi; patofizyolojinin aydınlatılması, taş hastalığının tedavisi ve rekürrens önlenmesi açısından önemlidir. Taş analizi, taşın yapısı hakkında bize bilgi verir ve yapılacak olan tedavi planlamasını sağlar. Taş analizi, üriner sistem taş hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir parçadır (57,114). Taş hastalığının medikal tedavilerinin çoğu taşın analizi üzerine planlanır (115). Ancak üriner sistem taşı olup ve spontan düşme, ESWL ya da operasyonla taş elde edildiğinde hastaların birçoğunda taş analizi yapılmamaktadır. Özellikle hastaların taşın cinsini bilmemelerinde ki en önemli etken alınan veya düşürülen

taşın analizinin hastanede yapılamamasıdır. Gerek sağlık personeli tarafından iyi bilgilendirilmediği için gerekse de analiz için maliyet ve ulaşım nedenleri ile hastalar taşın analiz edilmesine gerekli önemi göstermemektedir. Taş analizi etyolojiyi öğrenme ve rasyonel tedavinin planlanmasında önemlidir. Taşın cinsine göre metabolik risk faktörleri belirlenerek, taşın tekrarının önlenmesi için gerekli tedavilere başlanmaktadır (116). Biyomedikal bilim alanının son yıllardaki en önemli araştırma başlıklarından birini insan vücudundaki elementler oluşturur (117). Belirli bir organ tarafından bazı elementlerin birikimi bu organların hastalık ve bozukluklarına neden olur. Üriner sistemde taş oluşumu bunlardan birisidir (118,119).

Böbrek taşlarının kimyasal bileşimi ile ilgili tanımlama bilgileri 1950'lerden beri kabul edilmiştir ve bu bilgiler son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Taşın çeşidini tanımlama için kimyasal analiz, polarizan mikroskopisi, kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını toz kırınım (X-ray diffraction, XRD), x-ray fluorescence (XRF) yöntemi gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır. (120-122).

Kimyasal analizde taşlar bir havanda dövülerek toz haline getirilir. Kapsadığı organik ve inorganik bileşenlerin tespiti için yakılır. Örnek kömürleşirse organik maddelerden, değişmeyen kül şeklinde artık bırakırsa inorganik maddelerden oluştuğuna karar verilir. Ayrıca taş yine farklı asidik ve bazik maddeler ile etkileştirilerek açığa çıkan gazlara göre taşın cinsi tespit edilirdi. Islak kimyasal analizler büyük miktarlarda numune gerektirir ve numune hazırlama aşamaları karmaşıktır. Kimyasal analiz bırakılmış bir işlemdir. Kalitatif ve semikantitatif kimyasal analiz metodları doğru olmadığı için anlamlı yanlışlıklar izlenmektedir (123).

Polarizan mikroskopisi yönteminin çok fazla özel deneyim gerektirmesi ve bazı ürik asit ve kalsiyum fosfat taşlarında analizin zor olması gibi dezavantajları mevcuttur. Bir diğer yöntem olan infrared spektroskopik analiz (FTIR) ile de amorf mineraller tespit edilebilir (124). Ancak, materyalin fazla olması ve test öncesi materyal hazırlığı gerektirmektedir. Bu dezavantajları nedeni ile infrared spektroskopisi daha çok klinik kimya alanında uygulanmış ve karmaşık bir yazılım ile kombine edilmiştir (125).

Başka bir yöntem de X-ışınları difraksiyon (XRD) tekniğidir. XRD kristal yapıya sahip maddeleri analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemin kristal yapıya sahip olan üriner sistem taşlarının analizine uygulanışı ilk kez Prien ve Frondel tarafından 1963'te gerçekleştirilmiştir (126). Diğer analiz yöntemlerine göre bazı üstünlüklere sahiptir. Bunların en önemlisi bir cisim ayrı ayrı oluşturan kimyasal elementler cinsinden değil numune içinde bulunduğu şekilde açıklamasıdır. Saf fazlı bir materyal için mümkün olan en iyi şartlar altında deneysel olarak ölçülen şiddet (I) ve (2θ) difraksiyon açısından belirlenen mesafe (d) verilerinden oluşur. Bu veri tıpkı bir insandaki parmak izi gibidir. Çünkü mesafe (d) kristalin geometrisi tarafından sabitlenir. Şiddet de elementlerin kristal yapıdaki düzenlenmelerine bağlıdır. Bu özelliği kullanarak araştırmacılar yaptıkları analiz sonuçlarının d ve I bilgilerini içeren Toz Difraksiyon Dosyasını (PDF) oluşturdular ve verilerin kullanımını kolaylaştırmak için datalar oluşturdular. Böylece bilinmeyen materyalden elde edilen d-I verisi ile datalar karşılaştırılarak maddenin ne olduğuna karar verilmektedir (127). X-Ray difraksiyon amorf maddeleri (atomların kararlı bir kristal yapıya sahip olmadığı katı) tespit edemez. Bazı araştırmacılar X-ray difraksiyon tekniğinin karışık üriner sistem taşlarının bazı küçük komponentlerini, taşların %20-%30'unda tespit edemediklerine dikkat çekmişlerdir (128,129).

Bir diğer teknik olan XRF çok fazla miktarda numune gerektirir ve C, H, N gibi atom ağırlığı 8'den küçük olan atomları tanımlayamaz (120-122).

Son zamanlarda gelişmekte olan Lazer Induced Dağılım Spektroskopisi (LIBS) madde analizinde önemli avantajlar sunmaktadır. Daha çok uzay araştırmalarında madde analizinde kullanılan LIBS tekniği klinik analizler için kullanılabilir olmuştur (130-133). Basit ve her yere entegre edilebilen taşınabilir tasarım (atmosferik ortamda çalışılması), malzeme hazırlığı gerektirmemesi, radyasyon içermemesi, hızlı sonuç vermesi, atmosferik koşullarda yapılması ve H, C, N, O gibi hafif elementleri daha iyi göstermesi, numunenin bozulmayıp tekrar kullanılabilmesi öne çıkan avantajları arasında sıralanabilir (134,135). Böbrek taşı uygulamalarında lazerle oluşturulan plazma (bozunum; breakdown) (LIB) kullanımı, 1987 yılından itibaren LIB sonucu oluşan şok dalgalarını kullanarak taşları küçük parçalara ayırmada ve böylece böbrek taşlarının kırılarak tedavisi işleminde başlamıştır (136). LIBS ayrıca sertlik durumu gibi mekanik özellik hakkında da bilgi verebilir (137).

Cowpe ve ark. göstermiştir ki lazer tarafından oluşturulan plazma şok dalga hızı, plazma sıcaklığında bir artışa neden olur ve bu sıcaklık artışının ölçülmesi ile materyalin sertliği hakkında tahminler elde edilebilir (138). Taşın sertlik derecesi daha sonrası için planlanacak olan ESWL veya endoskopik operasyonlar için yol gösterici olabilir. LIBS nicel bilgi elde etmek için uygun bir yöntem sunmaktadır (139,140). Bu avantajların yanı sıra, H, C, N ve O gibi hafif elementleri içeren ürik asit gibi organik tip böbrek taşları da LIBS kullanılarak analiz edilebilir (141).

LIBS son zamanlarda biyomedikal araştırmalarda tırnak, cilt gibi dokularda virüslerin analizinde de kullanılmaya başlanmıştır (140,142). Myers et ark. fiber spektrometre ve taşınabilir LIBS sistemini kullanarak deri dokusundaki maligniteyi ve diğer olağandışı yüzeyleri yerinde belirlediler. Analiz tekniğinin biomedikal uygulama alanlarındaki gelişmesiyle tekniğin yerinde ve hızlı analiz avantajları düşünüldüğünde ümit vaat edici olduğu görülmektedir (143,144). Samuels ve ark. bakteri, spor, küf ve polenleri LIBS ile incelemiş ve sonuçları biyomedikal malzemeleri ayırt etmek için kullanmışlardır (131). Kolesterol ve safra taşlarının analizi ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir (140).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine 2011-2012 tarihleri arasında başvuran, bilinen bir metabolik hastalığı olmayan, yaşları 24 ile 48 arasında olan 7 kadın hasta ve yaşları 8 ile 54 arasında olan 18 erkek hastanın dahil edildiği bu çalışmada hastaların demografik özellikleri tablo 8’de görüldüğü gibidir.

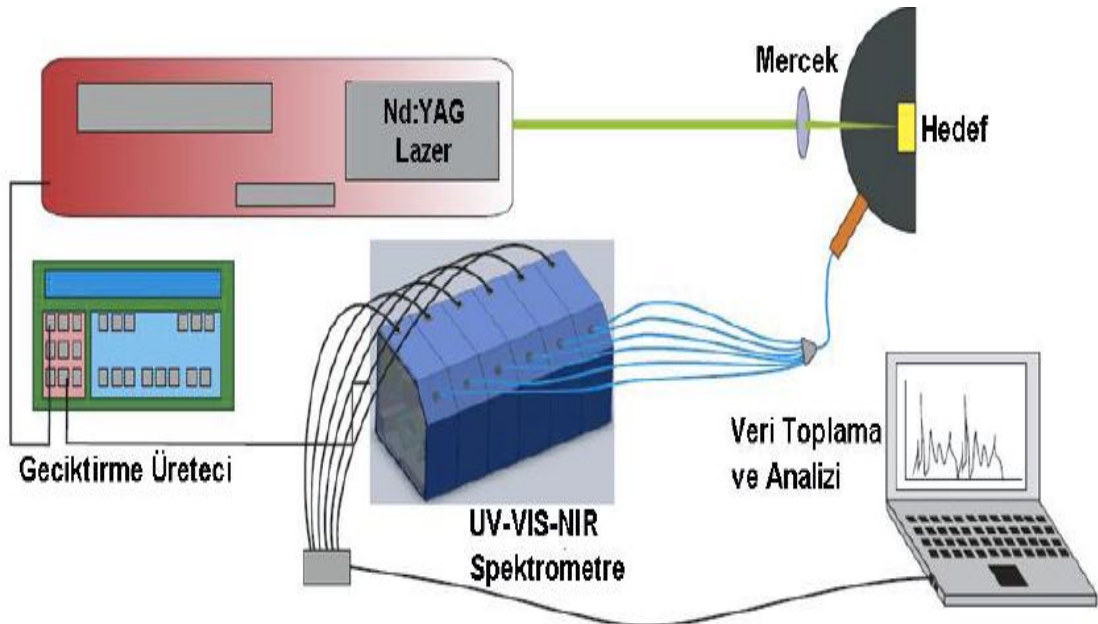
Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri.

Yaş	8-54
Cinsiyet	7 Kadın, 18 Erkek
Sigara (Evet/Hayır)	12/13
Alkol (Evet/Hayır)	2/23

25 hastadan ESWL (Extracorporeal shock wave lithotripsy) ya da endoskopik ve açık operasyonlar ile elde edilen taşlar, üzerinde doku sıvısı ve kan

gibi örneklerden temizlenmesi için deiyonize su ile yıkanarak kurutuldu. Taşlar kuru bir şekilde muhafaza edilerek çalışmaya alındı. Ardından her bir örnekten 2 numune olacak şekilde ikiye bölündü. Tek ve yeterli büyüklükteki taşlar iki eşit parça olacak şekilde kırıldı. Her bir örnekten ilk numuneler TÜBİTAK-MAM (Marmara Araştırma Merkezi)'a gönderildi. Burada X-ray difraksiyon yöntemi ile taşların analizi yapıldı (Shimadzu Lab XRD-6000 cihazı). Elde edilen grafikler, yazılımda mevcut böbrek taşı çeşitleri ile karşılaştırılarak taş çeşitleri sınıflandırması yapıldı. Aynı böbrek taşlarının diğer numuneleri LIBS analizlerinin çapraz kontrolü için Kocaeli Üniversitesi Lazer Teknolojileri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde geliştirilen BAKİ-LIBS deneysel düzeneği kullanılarak analiz edildi. Her iki tetkik sonuçları karşılaştırıldı.

LIBS tekniğinde numune yüzeyine lazer ışığı odaklanır. Bu odaklanma ile yüksek yoğunluklu bir plazma oluşturulur. Buradan yayılan ışınlar spektrometre ile toplanır ve bilgisayarda veriler oluşturulur. Temel bileşen parçaları arasında nanosaniye (ns) veya daha kısa atımlı bir lazer, odaklama-toplama optikleri, dalgaboyu ayırıcı ve detektör bulunan LIBS sistemini kullanarak, analitik bilgi üretmenin (analit tarafından üretilen yayınının spektral çizgiler elde etmek) en kolay yolu katı bir numune üstüne tek bir lazer atımı göndermektir. BAKİ-LIBS sistemine ait deney fotoğrafı Şekil 1'de görülmektedir (145).



Şekil 1. LIBS sistemi deneysel düzeneğinin şematik diyagramı (145).

BAKİ-LIBS sisteminde kullanılan Q-anahtarlamalı Nd:YAG lazerin atım süresi 4.4 ns olan (EKSPLA NL301HT) 1064 nm dalgaboyu kullanıldı. Temel dalgaboyundaki maksimum enerjisi 450 mJ ve tekrarlama oranı maksimum 20 Hz’de çalışıldı. Lazer ışını 45 derece düz aynalar ile taşındı ve BK7 malzemedan yapılmış 150 mm odak uzunluğuna sahip mercekle numune üstüne odaklandı. BAKİ-LIBS sistemindeki lazer ve spektrometreler Stanford Research DG535 geciktirme jeneratörü kullanılarak sistem senkronizasyonu sağlandı. Geciktirme süresi S/N oranının optimizasyonu için 1 µs seçildi. Nd:YAG lazer ışınının numune üstüne odaklanması sonucu malzeme üstünde oluşan plazmadan yayılan ışınlar, tümleşik 600 µm çapında fiber kablo (fiber bundle) ile toplanmakta ve 7 ayrı fiber kanallarına ayrılan ışık, çok kanallı spektrometrenin ayrı kanallarına iletilmektedir.

BAKİ-LIBS sistemindeki 7 kanallı CCD spektrometrelerin kapsadığı 200-900 nm dalgaboyu aralığındaki spektral bölgede her bir kanal ise yaklaşık 100 nm spektral pencereye sahiptir. Çok kanallı spektrometrenin her bir kanalı 0.06 nm çözünürlükte çapraz simetrik Czerny-Turner dizilime sahiptir. Spektrometre kanallarında kullanıldığı bölgeye uyumlu blaze açısına sahip 1200 çizgi/mm ızgara, 100 mm odak uzunluğuna sahip ayna, 50 µm genişlik, 8 mm boya sahip slit ve 8x200 µm piksel boyutuna sahip 1304 Toshiba marka doğrusal CCD kullanıldı. Sistemin çalışması, verilerin kaydedilmesi ve spektral analize yönelik yazılım C++ programlama dili kullanılarak hazırlandı. BAKİ-LIBS yazılımı analiz için NIST veri bankasını ve LIBS yayılım çizgilerinin belirlenmesini içermektedir.

Bu LIBS sistemi ile 200-900 nm dalgaboyu aralığı incelenmiş ve bu bölgede Ca, Na, Mg, K, Si, C, H, N, O, Ti ve Zn elementlerine ait spektral çizgiler belirlenmiştir. Numunelere ait LIBS spektrumları tablolarda verilmiştir. Lazerle oluşturulan plazmadan yayınlanan ışınların analizi için spektrometreden alınan sinyalleri kaydetme işlemi hazırlanan yazılım aracılığı ile yapıldı, hazırlanan yazılım aynı zamanda farklı kanallardan elde edilen farklı spektral bölgelere ait spektrumları tek bir spektrum olarak birleştirme özelliğine de sahiptir. Böbrek taşı oluşumu yaşam koşullarına, diyet alışkanlıklarına ve iklim koşullarına göre farklılık göstermektedir. Bu sonuç, farklı ülkelerde gerçekleştirilen böbrek taşı LIBS analizlerinde belirlenen element farklılıklarını açıklamaktadır. Gerçekleştirilen böbrek taşı LIBS analizlerinin tümü incelendiğinde Ca ve Mg elementlerinin baskın (majör) element olduğu, Na, K

ve Sr elementlerinin ppm düzeyinde olduğu ve diğer elementlerin eser element olduğu sonucuna varılmaktadır.

3.1.LIBS böbrek taşı analizinde belirlenen elementler ve sınıflandırma

Farklı taş çeşitlerini belirleme metodunun temelini pik şiddetlerinin birbirine göre oranları oluşturmaktadır. Pik şiddeti veya pik alanlarını kullanarak pik belirlenmesi, fitting ve korelasyon analizini içeren LIBS spektral analizi için geleneksel bir yaklaşımdır (146,147). Biyolojik numune olan böbrek taşı oldukça heterojen bir yapıya sahiptir ve çoğu zaman düzgün yüzeylere sahip değildir. Bu nedenle tüm numune içeriğini yansıtması için böbrek taşı numuneleri 3 farklı noktadan (merkez-yüzey-kabuk) 10 lazer atımı ile toplanarak ve bu dağılımların ortalaması alınarak LIBS spektrumları kaydedilmiştir. Çalışmada, Anzano ve grubunun yayınladığı makalenin bir bölümünde böbrek taşı sınıflandırmasında kullandığı element oranından yararlanarak böbrek taşı sınıflandırma yöntemi uygulandı (148). Böbrek taşlarının LIBS spektrumlarından seçilen C, P, Mg, Ca, ve H elementleri kullanılarak element oranı hesaplamak için sırası ile 247.9 nm, 253.6 nm, 279.7 nm, 317.9 nm ve 656.6 nm çizgilerinin pik şiddetleri ölçüldü. Element oranı hesaplamak için seçilen spektral çizgilere Origin 8.5 paket programı kullanılarak pürüzsüzleştirme (smoothing), Lorentzian fonksiyona göre eğri fit (curve fitting) ve taban çıkarma işlemleri uygulandı. Çalışmada analiz edilen böbrek taşı numunelerinin element oranları, taşları birbirinden ayırmak ve kendi sistemimiz için basit veribankası oluşturmak amacı ile hesaplandı. Böbrek taşı numunelerimizin sınıflandırması ölçülen pik şiddetleri kullanılarak H:C, Ca:C, Mg:C, Ca:H, Mg:H ve P/(P+C) oranları dikkate alınarak böbrek taşı sınıflandırma korelasyonu gerçekleştirildi. Elementlerin uyarılma ve iyonlaşma enerjileri elementten elemente değiştiği için, LIBS analizlerinde çizgi şiddetleri lazer enerjisinin fonksiyonu olarak değişmektedir. Singh ve grubu yayınladığı çalışmada böbrek taşında bulunan Sr elementi çizgi şiddetinin açıkça lazer enerjisine bağlı olarak arttığını gösterdi (140). Çizgi şiddeti oranı böbrek taşı sınıflandırmasında kullanıldığında sıcaklık, elektron sayı yoğunluğu ve bu nedenle plazmanın uyarılma koşulları hedef yüzeyine ulaşan

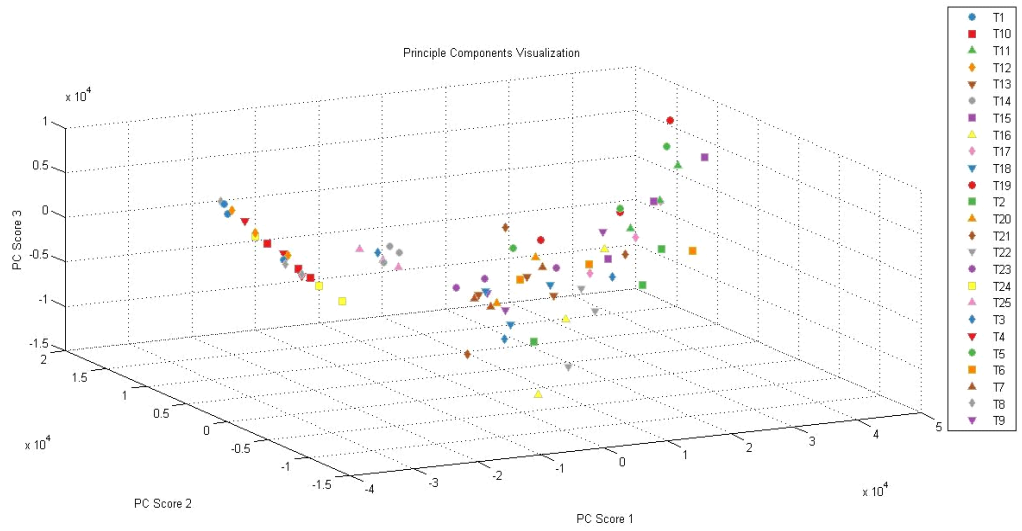
toplam lazer enerjisine güçlü derecede bağılı olduğundan lazer enerjileri hesaba katılmalıdır. Böbrek taşlarındaki ppm düzeyindeki elementsel bileşim farklılıkları LIBS tekniği ile belirlenebilir. Üstelik, böbrek taşlarında bulunan az miktarda metal de belirlenebilmektedir.

Böbrek taşlarına ait spektrumlar 200-900 nm dalgaboyu bölgesinde kaydedildi, genel olarak spektrumlarda 247.9 nm C, 251.6 nm Si, 253.6 ve 255.3 nm P, 279.7, 280.3 ve 285.2 nm Mg, 315.9, 317.9, 671.8 ve 714.8 nm Ca, 330.9 ve 331.5 nm Ti, 330.3 ve 334.5 nm Zn, 656.6 nm H, 766.5 ve 769.9 nm K çizgileri belirlendi. Her bir hastaya ait spektrum, ayrı ayrı ekteki dosyada verilmiştir. Her bir spektrum 150 mJ lazer enerjisi ve 10 atım ortalaması alınarak, böbrek taşının 3 farklı bölgesinden spektrumlar alınarak kaydedildi. Böbrek taşı çeşidini belirlemek için spektrumlarda belirlenen çizgiler 247.9 nm C elementi, 251.6 nm Si elementi, 253.6 ve 255.3 nm P elementi, 279.7, 280.3 ve 285.2 nm Mg elementi, 315.9 ve 317.9 Ca elementidir.

Böbrek taşı numunelerinin LIBS spektrumlarından seçilen elementlerin pik oranları analiz edilerek, ilk olarak analiz edilen numunenin organik veya inorganik bileşene sahip olduğu belirlenir. Hidrojenin karbona oranı (H:C) organik bileşikleri belirleme ve kendi aralarında farklılaştırma olanağı sağladığı için özellikle inorganik bileşenlerin içerdiği organik ürik asit gibi bileşimleri belirlemek için önemli bir orandır. Element oranları incelendiğinde, içeriğinde ürik asit gibi organik bileşenler bulunan numunelerin H:C oranının diğer numunelere oranla oldukça düşük olduğu görülmektedir. Ca:C oranı bileşiklerin Ca salınımlarını temsil eder, CaP tipi bileşikleri içeren böbrek taşları CaO tipi böbrek taşları ile karşılaştırıldığında daha yüksek Ca:C oranına sahip olduğu görülmektedir. LIBS spektrumundaki yüksek fosfor elementi CaP (brushite) ve struvite bileşiminin habercisidir, Mg/C oranı çok yüksek olan numuneler ise struvit tipi böbrek taşı olduğunu gösterir.

3.2.İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik analiz programı ile değerlendirildi. XRD ve LIBS yöntemleri ile elde edilen taş analizleri arasındaki uyum Kappa analizi ile değerlendirildi. Yine testler arasında tanı açısından korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyonu ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Taşların spektroskopik dalga boyuna göre istatistiksel dağılımı şekil 2’de görülmektedir. Sol tarafta bulunanlar ürik asit gibi organik yapıları gösterirken, sağ tarafta bulunanlar kalsiyum taşlarına ait dalga boylarındaki yığılmayı göstermektedir.



Şekil 2: Taşların spektroskopik dalga boyuna göre istatistiksel dağılımı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 7 kadın ve 18 erkek hastadan elde edilen taş analiz sonuçları tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Üriner sistem taş örneklerinin XRD ve LIBS ile analiz sonuçları

Taş Örneği	XRD	LIBS
T1	Kalsiyum oksalat, Xantine	Kalsiyum oksalat, Xantine
T2	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T3	Apatite, Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat, Apatite, Struvite
T4	Uricite, Kalsiyum oksalat	Uricite, Kalsiyum oksalat
T5	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T6	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T7	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T8	Uricite	Uricite
T9	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T10	Uricite	Uricite
T11	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T12	Uricite	Uricite
T13	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat, Apatite
T14	Uricite, Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat, Uricite
T15	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T16	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T17	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T18	Kalsiyum oksalat, Uricite	Kalsiyum oksalat, Uricite
T19	Uricite, Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat, Uricite
T20	Brushite, Kalsiyum oksalat	Brushite, Uricite
T21	Kalsiyum oksalat, Xantine	Kalsiyum oksalat, Struvite, Apatite
T22	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat, Struvite, Apatite
T23	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat
T24	Uricite, Kalsiyum oksalat	Uricite, Kalsiyum oksalat
T25	Struvite	Struvite

Her 2 yöntem ile elde edilen taş çeşitliliği incelendiğinde birbirine benzer sonuçların olduğu gözlenmektedir (tablo 10,11).

Tablo 10: XRD yöntemi ile elde edilen taş çeşitliliği

	Sıklık	Yüzde
Kalsiyum oksalat	12	48
Ürisit	3	12
Struvit	1	4
Kalsiyum oksalat + ürisit	5	20
Kalsiyum oksalat + apatit	1	4
Kalsiyum oksalat + xantin	2	8
Kalsiyum oksalat + brushit	1	4

Tablo 11: LIBS yöntemi ile elde edilen taş çeşitliliği

	Sıklık	Yüzde
Kalsiyum oksalat	10	40
Urisit	3	12
Struvit	1	4
Kalsiyum oksalat + ürisit	5	20
Kalsiyum oksalat + apatit	1	4
Kalsiyum oksalat + xantin	1	4
Kalsiyum oksalat + apatit + struvit	3	12
Ürisit + brushit	1	4

Taş analizlerinden elde edilen sonuçların uyumluluğu 2 ayrı analiz yöntemi ile test edildi. Kappa analizi ile elde edilen sonuçlar incelendiğinde XRD ve LIBS yöntemleri arasında taş analizi için anlamlı olarak benzer sonuçlar olduğu ve her 2 yöntem sonuçları arasında çok iyi uyum olduğu gözlemlendi (Kappa Analizi; katsayısı 0.732, $p < 0.001$). Kappa analizi ile elde edilen taş çeşitliliği arasındaki uyumluluk tablo 12’de gösterilmiştir. Ayrıca her 2 yöntem arasında taş çeşitliliğinin korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde her 2 yöntemin sonuçları arasında anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi (Spearman Korelasyon analizi; $r = 0.784$, $p < 0.001$).

Tablo 12: XRD ve LIBS yöntemleri ile elde edilen sonuçlar için uygunluk tablosu

XRD + LIBS Karşılaştırma Tablosu

			LIBS							Toplam	
			kalsiyum oksalat	uricite	struvite	kalsiyum oksalat + uricite	kalsiyum oksalat + apatite	kalsiyum oksalat + xantine	kalsiyum oksalat + apatite + struvite		uricite + brushite
XRD	kalsiyum oksalat	Sayı	10	0	0	0	1	0	1	0	12
		% XRD içindeki	83,3%	,0%	,0%	,0%	8,3%	,0%	8,3%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	33,3%	,0%	48,0%
	uricite	Sayı	0	3	0	0	0	0	0	0	3
		% XRD içindeki	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	12,0%
	struvite	Sayı	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		% XRD içindeki	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,0%
	kalsiyum oksalat + uricite	Sayı	0	0	0	5	0	0	0	0	5
		% XRD içindeki	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	20,0%
	kalsiyum oksalat + apatite	Sayı	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		% XRD içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	33,3%	,0%	4,0%
	kalsiyum oksalat + xantine	Sayı	0	0	0	0	0	1	1	0	2
		% XRD içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	33,3%	,0%	8,0%
	kalsiyum oksalat + brushite	Sayı	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		% XRD içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	4,0%
Toplam	Sayı		10	3	1	5	1	1	3	1	25
		% XRD içindeki	40,0%	12,0%	4,0%	20,0%	4,0%	4,0%	12,0%	4,0%	100,0%
		% LIBS içindeki	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

5.TARTIŞMA

Günümüzde taş analizinde en sık kullanılan XRD'nin maliyetinin yüksek olması, ileri teknoloji gerektirmesi, ulaşılabilirliğinin zor olması, fazla numune gereksinimi, taş hazırlığı gerektirmesi ve radyasyon içeren bir teknik olması dezavantajlarıdır (128-129). Bu nedenle taş analizinde çeşitli yeni yöntemler denenmekte ve çalışmalar yapılmaktadır.

Element içeriğini ve sınıfını belirleyebilecek, yerinde hızlı analiz yapabilen, taşınabilir ve kolay kullanım özelliğine sahip, küçük miktarlardaki numuneleri bile analiz edebilen tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Numune hazırlığı gerektirmeyen ve hızlı analiz yapabilen LIBS tekniğinin klinikte kullanılması taş çeşitlerinin belirlenmesine olanak sağladığının görülmesi ile bu alanda yeni çalışmalar

yapılmaktadır. LIBS nicel bilgi elde etmek için uygun bir yöntem sunmaktadır (139,140). Organik ve inorganik bileşime sahip böbrek taşlarında uygulanan tedavi yöntemi ve diyet farklı olduğu için özellikle organik-inorganik karışıma sahip böbrek taşlarının belirlenmesi, yeniden taş oluşumunu engellemek için uygulanan tedaviye yanıt verilmesi açısından önemlidir. Bu sebeple karışık tipte böbrek taşlarının LIBS ile belirlenmesi amaçlanmaktadır. BAKİ-LIBS analizi sonucu elde edilen spektrumlardaki veriler değerlendirilerek, H/C, Ca/H, Ca/C, Mg/H, Mg/ C ve P/P+C oranları sonucu böbrek taşları sınıflandırılmıştır. Randal plakları olarak adlandırılan ve üzerine kalsiyum oksalat kristallerinin çöktüğü fosfat yatakları mevcuttur. Kalsiyum oksalat kristalleri bu plaklara eklenerek taşın büyümesine neden olur (149).

Sınıflandırma sonucunda 10 adet böbrek taşının sadece kalsiyum oksalat tipi (CaO), 3 hastada ürik asit taşı, 1 hastada magnezyum fosfat (struvit) taşı belirlenirken miks olarak en sık 5 hastada ürik asit-kalsiyum oksalat karışımı belirlenmiştir. Sadece kalsiyumlu taşlardaki spektrumlardaki kalsiyum oranının çok yüksek olduğu gözlenirken, ürik asit taşlarında kalsiyum oranı çok çok düşüktür. Kalsiyum fosfat tipi taşlarda ise P/P+C oranının 0.5 değerinden büyük olduğu gözlenmiştir. Ürik asit ve Ksantin tipi taşlarda H:C oranının önemli derecede ayırt edici olduğu gözlenmiştir. Struvit içeren taşlarda ise Mg/C oranının diğer taş çeşitlerine göre çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Sınıflandırma sonuçlarını desteklemesi amacı ile böbrek taşı spektrumlarından MgII/MgI elementlerine ait çizgiler oranlanarak böbrek taşlarının sertlik analizi de gerçekleştirilmiştir.

Karışık tipteki taşlara örnek olarak, T1 nolu böbrek taşı spektrumu diğer spektrumlardan farklı görünmekle beraber, C,H, N elementlerini içeren bir moleküler bileşik (ürik asite: $C_5H_4N_4O_3$ benzer-ksantin: $C_5H_4N_4O_2$) ve kalsiyum oksalat bileşimini içerdiği belirlenmiştir. T18 ve T19 nolu hastalara ait böbrek taşları kalsiyum oksalat tipi böbrek taşı spektrumu ve element oranları da bu yapıyı desteklerken böbrek taşı sertlik analizleri sertlik değerinin ürik asit tipi böbrek taşı değerlerinde olduğunu gösterdi. Bu nedenle hasta taşlarının kalsiyum oksalat ve ürik asit karışımı böbrek taşları olduğu sonucuna varıldı. T20 nolu hastanın böbrek taşı spektrumunda P/P+C ve H/C oranının yüksek olduğu saptanmış, hastanın CaP tipi ve ürik asit tipi böbrek taşı olduğu sonucuna varılmıştır. T21 ve T22 nolu hastaların

analiz sonuçları incelendiğinde T3'e ait taşta benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır, dolayısıyla hastaların taşlarında kalsiyum okzalattı yapının yanı sıra apatit veya struvit tarzı bir bileşiminde karışım olarak bulunduğu belirlenmiştir. Hastaların böbrek taşlarına ait sertlik verileri incelendiğinde yakın sertlikte taşlar olduğu belirlenmiştir. T25 isimli hastaya ait taş incelendiğinde magnezyum ve fosfat oranlarının diğer taşlara oranla oldukça yüksek olduğu saptanmıştır ve struvit taşı olduğu belirlenmiştir.

LIBS katı, sıvı ve gazlar için gerçek zamanlı kalitatif ve kantitatif elementsel analizler sunar (135,150). Halen uzay araştırmalarında madde analizinde kullanılan LIBS tekniği biyomedikal araştırmalarda tırnak ve cilt gibi dokularda virüslerin analizinde de kullanılmaya başlanmıştır (130,142). Myers et ark. fiber spektrometre ve taşınabilir LIBS sistemini kullanarak deri dokusundaki maligniteyi ve diğer olağandışı yüzeyleri yerinde belirlemeleri analiz tekniğinin biomedikal uygulama alanlarındaki gelişmesiyle tekniğin hızlı analiz avantajları düşünöldüğünde ümit vaat edici olduğu görölmektedir (143,144). Samuels ve ark. bakteri, spor, küf ve polenleri LIBS ile incelemiş ve sonuçları biyomedikal malzemeleri ayırt etmek için kullanmışlardır (131).

Singh ve arkadaşlarının yaptığı ve 5 üriner sistem taşının LIBS ile değeriendirildiği çalışma da LIBS tekniğinin başarı ile kullanılabileceği belirtilmiştir (140). Anzano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da LIBS tekniğinin başarılı sonuçlar verdiği görölmüştür (151). Fang ve arkadaşlarının 7 üriner sistem taşı ile yaptıkları çalışmada LIBS yönteminin FTIR (Fourier Transform Infra-red Spectroscopy) ile karşılıklı değeriendirilmesinde üriner sistem taş analizinde LIBS tekniğinin başarıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir (139). Bizim çalışmamızda da Fang ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiş olup LIBS ile XRD arasında taş analizi açısından belirgin korelasyon olduğu saptanmıştır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Standart analiz yöntemlerinin güçlükleri ve maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma göstermiştir ki; daha ucuz, daha hızlı sonuç veren, radyasyon içermeyen, kolay ulaşılabilen, çok az materyal ile de sonuç verebilen, analiz için malzeme hazırlığı gerektirmeyen, hastanelere kolay entegre edilebilen ve taşınabilir basit sistemler ile çalışan LIBS yöntemi üriner sistem taş analizinde güvenilir sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlar bize bu yöntemin günümüzde sık kullanılan XRD yerine kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak standart yöntemin yerini alabilmesi ve yöntemin standardizasyonu için bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7.ÖZET

Üriner sistem taş hastalıkları çok sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Taş hastalarının genel özellikleri ve metabolik risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, bulunan risk faktörlerine yönelik tedavi ve önerilerin yapılması hastalığın tekrarından korunmada önemli ve etkili bir yöntemdir. Taş hastalığı tek bir nedenle değil, çoklu, karmaşık ve birbiri ile ilişkili birçok faktörün rol aldığı olaylar dizisidir. Taş içeriğinin bilinmesi; patofizyolojinin aydınlatılması, taş hastalığının tedavisi ve rekürrensün önlenmesi açısından önemlidir. Üriner sistem taş analizi çeşitli yöntemler ile yapılabilir. Genel olarak bunlar biyokimyasal analiz, polarizan mikroskopisi, kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını toz kırınım (X-ray diffraction, XRD), x-ray fluorescence (XRF) gibi çeşitli tekniklerdir. Yeni ve deneysel aşamadaki LIBS (laser induced breakdown spectroscopy- lazer kaynaklı dağılım spektroskopisi) yönteminin üriner sistem taş analizinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için genel kabul gören analiz yöntemi olan X-ışını toz kırınım (X-ray diffraction, XRD) ile karşılaştırmalı analiz çalışması yapıldı. Yirmibeş hastadan elde edilen taşlar çalışmaya alındı. Her taş iki parçaya bölündü. Her bir örnekten ilk numuneler XRD ile analiz edildi. Aynı böbrek taşlarının diğer numuneleri LIBS deneysel düzeneği kullanılarak analiz edildi. Her iki tetkik sonuçları Kappa analizi ve Sperman korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. XRD ve LIBS yöntemleri arasında taş analizi için anlamlı olarak benzer sonuçlar olduğu ve her 2 yöntem sonuçları arasında çok iyi bir uyum olduğu gözlemlendi. Standart analiz yöntemlerinin güçlükleri ve maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma göstermiştir ki; daha ucuz, daha hızlı sonuç veren, kolay ulaşılabilen, çok az materyal ile de sonuç verebilen, analiz için malzeme hazırlığı gerektirmeyen, hastanelere kolay entegre edilebilen ve taşınabilir basit sistemler ile çalışan LIBS yöntemi üriner sistem taş analizinde güvenilir sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlar bize yöntemin standart yöntemin yerine kullanılabilmesini düşündürmüştür. Ancak standart yöntemin yerini alabilmesi ve yöntemin standardizasyonu için bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler; Üriner sistem taş hastalığı, taş analizi, LIBS.

8.ABSTRACT

Urinary system calculi diseases are one of the most frequently seen health problems. The evaluation patients with urinary calculi in terms of metabolic risk factors and treatment and suggestions for found risk factors are an important and effective method in the prevention of the disease recurrence. Urinary calculi disease is not as a result of a singular cause but is a sequence of events in which multiple, complex and interrelated factors play role. Knowing the content of stone is very important for enlightenment of pathophysiology, treatment of urinary calculi disease and prevention of recurrence. Urinary system calculi analysis can be carried out by using various methods. Generally, these methods are various methods such as biochemical analysis, polarization microscopy, infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), x-ray fluorescence (XRF). In order to determine whether LIBS (laser induced breakdown spectroscopy), which is a new and an experimental method, can be used in urinary system calculi analysis, a comparative analysis study was carried out with X-ray diffraction (XRD) which is a generally accepted analysis method. Calculi taken from 25 patients were used in the study. Each calculi were divided into two parts. First samples from each calculi were analyzed with XRD. The other samples from the same calculis were analyzed by using LIBS experimental system. Both of the method results were compared. Significantly similar results for calculi analysis between XRD and LIBS were obtained and a very close correlation between 2 method results was observed. Considering the difficulties and cost of standard analysis method, this study has shown that LIBS method that is cheaper, faster in conclusion, easily available, conclusive even with a little material and easily integrable in hospitals provides reliable results in calculi analysis. In addition this method can run with portable systems and it doesn't require material preparation. These results have made us to think that this method can be used instead of standart method. However, more studies should be carried out in order to replace standard method and standardization of the LIBS method.

Keywords; Urinary system calculi diseases, stone analysis, LIBS.

9.KAYNAKLAR:

1. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, et al. Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979; **16**:624.
2. Menon M, Resnick MI. Urinary Lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. Editor-in-chief: Patrick C. Walsh. *Campbell Urology*, London, Saunders, 2002;**8**(1), s 517-52.
3. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harman WE, Niavdet P. *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1091-1112.
4. Souccie MJ, Coates RJ, Mccellan W, et al. Relation between geographic vadiability in kidney stones. *Am J Epidemiol* 1998;**143**(5):487-95.
5. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al: The risk of calcium stone formation in relation to affluence and dietary animal protein. Urinary Calculus. Littleton, Massachusetts, PSG:1981:p. 3–12.
6. Hiatt RA, Dales LG, Friedman GD, et al. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 25.
7. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, et al. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994; **46**: 893.
8. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in the reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003; **63**: 1817.
9. Sutor DJ: The nature of urinary stones. In Fnalayson B(ed):Urolithiasis: Physical Aspects. Washington DC, *National Academy of sciences* 1972, p 43.
10. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:3458.
11. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; **10**:259.

12. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, et al. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. *J Urol* 2002; **168**:1923.
13. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL: Nephrolithiasis. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the kidney*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1996:p1893–935.
14. Coe FL and Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol*. 1984;**247**:1-13.
15. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: Etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA (Eds), *Campbell-Walsh Urology*, Philadelphia, Saunders, 2007; p. 1363.
16. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Family history and risk of kidney Stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**:1568.
17. Dretler SP, Coggins CH, McIver MA, et al. The physiologic approach to renal tubuler asidosis. *J Urol* 1969;**102**:665-669.
18. Parks JH, Coe FL, Evan AP, et al. Clinical and laboratuary characteristics of calcium ctone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJUI* 2008; **103**: 670-8.
19. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinovir. *Ann Intern Med* 1997; **127**:119.
20. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. *Radiology*,1992; **185**:739-140.
21. Carr MC, Prien EL Jr, Babayan RK. Triamteren nefrolitiazis: renewed attention is warrented, *J Urol* 1990; **144**:1339.
22. Avci Z, Kokterer A, Uras N, et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective, *Arch Dis Child*, 2004; **89**:1069.
23. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol* 2007; **177**:565.
24. Nelson WK, Houghton SG, Milliner DS, et al. Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis, and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005; **1**:481.
25. Hansan K. Urinary stones and Crohn's disease, *Urol Nurs* 2005;**25**(6):466-68.

26. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990; **300**:1234.
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; **68**:1230.
28. Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**:263.
29. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005; **67**:685.
30. Rodgers AL, Greyling KG, Noakes TD. Crystalluria in marathon runners. III. Stone-forming subjects. *Urol Res* 1991; **19**:189.
31. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; **293**(4): 455-62.
32. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005; **173**:848.
33. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007; **177**:979.
34. Negri AL, Spivacow FR, Valle EE, et al. Role of over weight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res* 2008; **36**:303-7.
35. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and woman . *Urol Res* 2006 ; **34**: 193-9.
36. Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, et al. Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int J Epidemiol*1997; **26**:1017-1023.
37. Curhan C, Willet W, Knight EL, et al. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 885-91.
38. Tefekli A, Tok A, Altunrende F, Barut M, Berberoğlu Y, Müslümanoğlu AY. Üriner sistem taş hastalıklarında yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Ürol Derg* 2005; **31**(1): 113-8.

39. Fink HA, Akarnor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009; **03**(31): 1-9.
40. Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA, *Campbell-Walsh Urology*, Philadelphia, Saunders, 2007; p. 1393.
41. Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention. *Curr Opin Urol* 2005; **15**(2): 119-26.
42. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int* 2006; **70**:835.
43. Liebman M, Costa G. Effects of calcium and magnesium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *J Urol* 2000; **163** (5): 1565-9.
44. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res* 2005; **18**(2): 123-6.
45. Robertson WG. Diet and calcium stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987; **13**:228.
46. Yendt ER. Commentary: Renal calculi - twenty years later. *J Lithotripsy Stone Dis* 1990; 2:164.
47. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones, *N Engl J Med* 1993; **328**:833.
48. Moyad M. Calciumoxalate kidney stones: another reason to encourage moderate calcium intakes and other dietary changes. *Urol Nurs* 2003; **23**(4): 310-3.
49. Schor N. Renal stone disease; causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; **50**: 823-31.
50. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:3225-32.
51. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; **66**:2402.

52. Siener R, Schade N, Nicolay C, et al. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol* 2005; **173**(5): 601-5.
53. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; **155**:839.
54. Grases F, Costabauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutrl J* 2006; **5**(23): 1-7.
55. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; **327**:1141.
56. Teichman JM. Clinical practice: Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med* 2004; **350**:684.
57. Kher KK. Urinary stone disease, in Kher KK, Makker SP (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, Macgrew Hill Inc. 1992 pp: 699-723.
58. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, et al. The hypercalciurias: Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *Int J Clin*.1974 **54**:387-400.
59. Henry HL, Dutta C, Cunningham N, et al. The cellular and molecular regulation of 1,25(OH)₂D₃ production. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*1992;**41**: 3-8, 401-7.
60. Raisz LG, Trummel CL, Simmons H. Induction of bone resorption in tissue culture: Prolonged response after brief exposure to parathyroid hormone or 25-hydroxycholecalciferol. *Endocrinology*.1972; **90**(3): 744-51, Mar.
61. De Luca HF. The vitamin D hormonal system: Implications for bone disease. *Hosp pract* 1980; **15**:57-63.
62. Menon M, Mahle CJ. Oxalate metabolism and renal calculi. *J. Urol*. 1982; **127**:148-151.
63. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 962-965.
64. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z, et al. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; **16**: 60-63.
65. Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**:729.

66. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, et al. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**:963-86.
67. Holmes RP, Goodman HD, Assimos DG. The distribution of urinary calcium excretion in individuals on controlled diets. *J. Urol.* 1995;**153**:350.
68. Wallace MR, Mason K, Gray J. Urine oxalate and calcium in idiopathic renal stone formers. *NZ Med J.* 1981;**94**: 87-89.
69. Khan SR, JohnsonJM, Peck AB, et al. Expression of osteopontin in rat kidneys: Induction during ethylene glycol induced calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 2002; **168**:1173.
70. Williams HE, Smith LH. Primary hyperoxaluria: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Stanbury JB, Wyngaarden JB and Fredrickson DS (Ed). McGraw-Hill, New York. 1983;204-228.
71. Traxer O, Huet B, Poindexter J, et al. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003; **170**:397.
72. Pak CYC. Renal Stone Disease. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1978.
73. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002;**31**: 885–893.
74. Rudman D, Kutner MH, Red SC II, et al. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; **55**:1052–1057.
75. Minisola S, Rossi W, Pacitti MT, et al: Studies on citrate metabolism normal subjects and kidney stone patient. *Miner electrolyte metab* 1989;**15**:303-308.
76. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1986-1993.
77. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med.* 1994; **330**:1776.
78. Sakhaee K, Nigam S, Snell P, et al. Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal Stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**:974.

79. Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, et al. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc* 1993; **7**:381. Review.
80. Lindberg JS, Sprague SM. Nephrolithiasis In: DeGroot LJ and Jameson JL. *Endocrinology*. Saunders Company, Philadelphia. PA, W.B:2001;1169–80.
81. Simpson DP. Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983;**244**: F223–F234.
82. Tiseleus HG, Larsson L. Calcium phosphate: An important crystal phase in patients with recurrent calcium Stone formation? *Urol Res* 1993; **21**:175-180.
83. Menon M, Koul H: Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:703-707.
84. Coe FL, Evan A, Worcester EM. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; **115** (10): 2598-608.
85. Atuş F, Canoruç N. Tekrarlayan üriner sistem kalsiyum taşlarının metabolik değerlendirilmesi ve medikal yaklaşımlar. *Dicle Tıp Derg* 2006; **33**(1): 48-52.
86. Negri LA, Spivacow R, Vale ED, et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure“ uric acid nephrolithiasis compared with “pure“ calcium oxalate stone formers. *Urol Res* 2007; **35**: 247-51.
87. Gutman AB, Yu TF: A three component system for regulation of renal excretion of uric acid in man. *Trans Assoc Am Phys* 1961; **74**:353-363.
88. Melnik I, Landes RR, Hoffman AA, et al. Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. *J Urol* 1971;**105**:119-122.
89. Preminger GM, Baker S, Peterson R: Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lith Stone Dis* 1989;**1**:22-25.
90. Gershoff SN, Prien EL: Effects of daily Mg and vitamin B6 administration to patients with recurring calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1967;**20**:393-399.
91. Lindberg J, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 1990b; **9**:48-55.

92. Çiftçioğlu N, Bjorklund M, Kuorikoski K, et al. Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 1999; **56**:1893-1898.
93. Yu TF. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 1981; **126**:424-430.
94. Finlayson B, Smith A: Stability of first dissociable proton of uric acid. *J Chem Eng Data* 1974; **19**:94-97.
95. Millman S, Strauss Al, Parks JH, et al. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 1982; **22**:366-370.
96. Sharma RN, Shah I, Gupta S, et al: Thermogravimetric analysis of urinary Stones. *Br J Urol* 1989; **64**:564-566.
97. Nemoy NJ, Stamey TA. Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones." *JAMA* 1971; **215**:1470-1476.
98. Silverman DE, Stamey TA. Management of infection stones: The stanford experience. *Medicine (Baltimore)* 1983; **62**:44-51.
99. Hedelin H, Brorson JE, Grenabo L, et al. Ureaplasma urealyticum and upper urinary tract stones. *Br J Urol* 1984; **56**:244-249.
100. Parson CL, Stauffer C, Mulholland SG, et al. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *I Urol* 1984; **132**:365-366.
101. Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrol Metab* 1987; **13**:278-285.
102. Thier SO, Segal S. Cystinuria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): *The metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1972, pp 1504-1519.
103. Pak CY. Hypocalciuric calcium nephrolithiasis. In Resnick MI, Pak CY (eds): *Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference*. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 79-88.
104. Thier SO. Cystinuria. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, vol. 1. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 611.
105. Parks JH, Worchester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factor in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney int.* 2003; **63**: 255.

106. Harmekin DL, Martin FL, Wark JD. Antacid induced phosphatase depletion syndrome presenting as nephrolithiasis. *Aust N.Z. J. Med.* 1990, Vol; **20**: 83.
107. Assimos DG, Langenstroer P, Leinbach RF. Guanifenezin and ephrine induced stones *J Endourol.***13**: 665,1999.
108. Gentle DL, Stoller ML, Jarret TW. Protease inhibitor induced urolithiasis. *Urology*, 1997; **50**: 508.
109. Jungers P, Joly D, Barbey F. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanism and prevention *Am J. Kidney Dis.* 2004; **44**:799.
110. Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (Eds), *Campbell-Walsh Urology* Philadelphia, Saunders, 2007; p. 1393.
111. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989; **111**:1006.Review.
112. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Guidelines on urolithiasis. In: *EAU guidelines*. Edition presented at the 16th EAU Congress, Geneva, Switzerland 2001.
113. Mutlu N, Özkan L, Duman C, ve ark. Tekrarlayıcı taş hastalığı olanlarda metabolik değerlendirme sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi*, 2004; **30** (2): 230-234.
114. Kourambas J, Aslan P, Teh CL, et al. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. *J Endourol* 2001; **15**:181.
115. Dretler SP: Urethral stone disease. Options for management. *Urol Clin North Am* 1990; **17**:217-230.
116. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. *Urolithiasis guide*. EAU 2006; **6**-67.
117. Gürol A, Ergen E, Karabulut A, Polat R, et al. Determination of P, S, Cl, K, and Ca in human urinary stones by EDXRF. *Instrum Sci Technol* 2004; **32**:69–76.
118. Al-Kofahi MM, Hallak AB. Analysis of kidney stones by PIXE and RBS techniques. *XRay Spectrom* 1996; **25**:225–228.

119. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 1988; **260**:977–981.
120. Hodgkinson A. A combined qualitative and quantitative procedure for the chemical analysis of urinary calculi. *J Clin Pathol* 1971; **24**:147–151.
121. Westbury EJ, Omenogor PO. A quantitative approach to the analysis of renal calculi. *J Med Lab Technol* 1970; **27**:462–474.
122. Takasaki E. An observation on the analysis of urinary calculi by infrared spectroscopy. *Calcif Tissue Res* **1971**; **7**:232–240.
123. Vergauwe DA, Verbeeck RM, Oosterlinck W. Analysis of urinary calculi. *Acta Urol Belg* 1994; **62**:5-13.
124. Hazarika ES, Rao BN. Spectrochemical analysis of urinary tract calculi. *Ind J ed Res* 1974; **62**:776-780.
125. M. Volmer, J.C.M. De Vries, H.M.J. Goldschmidt. Infrared analysis of urinary calculi by a single reflection accessory and a neural network interpretation algorithm. *Clin. Chem.* 2001; **47**:1287–1296.
126. Kendi E. Böbrek taşları ve idrar kristallerin X-ışınları toz difraksiyonu ile incelenmesi, *TMMOB Fizik Mühendisliği Odası Yayın Organı*, 1997; Ekim:15-18.
127. Smith, DK. Jenkins D. The Powder Diffraction File: Past, Present and Future. *Rigaku J* 1989; **6**(2): 3-14.
128. Priene EL. Crytallographic analysis of urinary calculi:23-year survey study. *J Urol* 1963; **89**:917.
129. Sutor DJ, Scheldet S. Identification standarts for human urinary calculus components, using crystallographic methods. *Br J Urol* 1968; **40**:22-28.
130. L. St-Onge, E. Kwong, M. Sabsabi, et al. Rapid analysis of liquid formulations containing sodium chloride using laser-induced breakdown spectroscopy. *Jurnal of pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004.Vol. **36**, no.2 pp.277–284.
131. Samuels AC, DeLucia FC, McNesby KL, et al. Laser-induced breakdown spectroscopy of bacterial spores, molds, pollens, and protein: initial studies of discrimination potential. *Appl. Opt.* 2003;**42**:6205–6209.

132. Dixon PB, Hahn DW. Feasibility of detection and identification of individual bioaerosols using laser-induced breakdown spectroscopy. *Anal. Chem.* 2005; **77**:631–638.
133. Samek O, Telle HH, Beddows DCS. Laser-induced breakdown spectroscopy: A tool for real-time, invitro and in vivo identification of carious teeth. *BMC Oral Health* 2001; **1**:1–9.
134. Cremers DA, Radziemski LJ. *Handbook of Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*, Wiley, 2006.
135. Miziolek AW, Palleschi V, Schchter I. *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy (LIBS): Fundamentals and Applications*, Cambridge, 2006.
136. Singh JP Thakur SN. *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*. Elsevier, Amsterdam, Oxford, 2007.
137. Gottfried JL, De Lucia FC. Laser-Induced Breakdown Spectroscopy: Capabilities and Applications, *ARL-TR-5238*. 2010.
138. Cowpe JS, Moorehead RD, Moser D, et al. Hardness determination of bio-ceramics using laser-induced breakdown spectroscopy, *Spectrochimica Acta Part B* 2011; **66**:290–294.
139. Fang X, Ahmad SR, Mayo M, et al. Elemental analysis of urinary calculi by laser induced plasma spectroscopy. *Lasers Med. Sci.* 2005; **20**:132–137.
140. Singh VK, Rai AK, Rai PK, et al. Cross-sectional study of kidney stones by laser-induced breakdown spectroscopy. *Lasers Med. Sci.* 2009; Volume 24, Number 5. 749-759, Original Article.
141. Li J, Lu J, Lin Z, et al. Effects of experimental parameters on elemental analysis of coal by laser-induced breakdown spectroscopy, *Optics & Laser Technology* 2009; **41**(8):907-913.
142. Baudalet M, Boueri M, Yu J, et al. Laser ablation of organic materials for discrimination of bacteria in an inorganic background. *Proc. of SPIE* 2009; 72140J.
143. Myers MJ, Myers JD, Guo BP, et al. Non-invasive in-situ detection of malignant skin tissue and other abnormalities using portable LIBS system with fiber spectrometer and eye-safe erbium glass laser. *Proc SPIE* 2008;6863

144. Xian-Yun Liu, Wei-Jun Zhang, Recent developments in biomedicine fields for laser induced breakdown spectroscopy, *J. Biomedical Science and Engineering*, 2008; **1**:147-151.
145. B. Genç Öztoprak. Lazer ile Oluşturulan Plazma Spektroskopi Sisteminin Tasarımı, Endüstriyel ve Biyolojik Uygulamaları, Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2012.
146. Anzano JM, Villoria MA, Ruíz-Medina A, et al. Laser-induced breakdown spectroscopy for quantitative spectrochemical analysis of geological materials: Effects of the matrix and simultaneous determination *Analytica Chimica Acta*, 2006; Volume **575**, Issue 2, Pages 230-235.
147. Death DL, Cunnigham AP, Pollard LJ. Multielement analysis of iron ore pellets by Laser-induced Brekdown Spektroskopi and Principal Components Regression. *Spectrochimica Acta Part B* 2008; **63**:763–769.
148. López-Moreno C, Palanco S, Laserna JJ, et al. Test of a stand-off laser induced brekdown spectroscopy sensor for the detection of explosive residues on solid surfaces. *J. Anal. Atom. Spectrom.* 2006; **21**:55–60.
149. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci* 2004; **106**:549–561.
150. Singh JP, Thakur SN. Laser induced breakdown spectroscopy. Elsevier Science, Amsterdam, 2007.
151. Anzano J, Lasheras RJ. Strategies for the identification of urinary calculus by laser induced breakdown spectroscopy. *Talanta* 2009; **79**:352–360.