



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

(T. Urol. Derg.)

Cilt : III , 1 , S: 41-48, 1977

OSTROJENLER ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUNDA BİR FAKTÖRMÜDÜR?

ARE THE ESTROGENS AN ETIOLOGIC FACTOR IN UROLITHIASIS?

Dr. Gözen GÜREL (*)

Üriner sistem taşları **Hipokrat** zamanındanberi bilinmektedir. (1) Bu hastalık üriner sistemin en sık rastlanan hastalıkları arasında olup, kadınlarda erkeklere nazaran biraz daha az görülmektedir (2,3). Üriner sistem taşlarının meydana geliş nedenleri uzun süredir araştırıldığı halde tam bir kesinlikle ortaya çıkarılamamıştır. Çok çeşitli sebebler öne sürülmesine rağmen, taş teşekkülünde sadece bir faktörü suçlamak bugün için hemen imkânsızdır. (4-7) Taş teşekkülü birbirini tamamlayan çeşitli sebebler neticesinde vuku bulmaktadır. (8, 9, 10) Üriner sistem taşlarının, %90 nının terkinde kalsiyum bulunmaktadır. (11-14) Östrojenik hormonlar sitrik asit itrahını çoğaltırlar. Sitrik asit ise kalsiyumun solubilitesini arttırarak, kalsiyumun itrahını kolaylaştırır. Bu sebeple **Ephrim Shorr** 1945 yıllarında östrojenlerin, kalsiyum fosfat, magnezyum amonyum fosfat ve miks taşların profilaksisinde kullanılabileceğini bildirmiştir. (2, 12, 15-18 Bu görüşe göre; «eğer Östrojenler taş teşekkülünde bir faktör olarak rol oynuyorlarsa, benzer çevre şartları içinde yaşayan aynı yaşlardaki taşlı, taşsız şahıslarda, idraria itrah edilen östrojen ve kalsiyum miktarları arasında fark olmalıdır.» Bu düşüncenin gerçek olup olmadığını incelemek gayesi ile bu çalışmayı yapmak istedik. Üriner sistem taşına çok rastladığımız doğu anadolu bölgesinde, hemen her yaşta, kadın ve erkek taşlı hasta bulmakta güçlük çekmeyeceğimizi göz önüne alarak, her iki cinsten çeşitli yaşlardaki şahısların idrarlarında itrah edilen östrojen ve kalsiyum miktarlarını tayin ederek, bu bulgularla taş teşekkülü arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırdık.

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsü Doçenti

Materyel ve Metod :

Kliniğimize yatırılan ve gerekli tedavileri yapılan 154 erkek, 62 kadın olmak üzere toplam 216 hastada bu çalışma yapılmıştır. Ayrıca, Erzurum ve civarında aynı ortam ve benzer şartlarda yaşayan 55 kadın, 90 erkek, toplam 145 sıhhatli şahısta, kontrol grubu olarak seçilmiş ve benzer çalışmalar bunlardada yapılmıştır. (Tablo no: 1)

Tablo No: 1 Taşlı vakalar ve kontrol grubunun sayıları

Cinsiyet	Taşlı vaka sayısı	Kontrol grubu
Kadın	62	55
Erkek	154	90
Toplam	216	145

Hastalarımızın 118 inde böbrek, 56 ında ureter, 42 inde mesane taşı vardı. Herbir hastada aşağıdaki tetkikler yapıldı :

1 — **Anamnez** : Özellikle hereditör ve diyetle bağlı bir predispozan faktör olup olmadığını ortaya koyacak şekilde sorular soruldu.

2 — **Fizik muayene**

3 — **İdrar tahlili** ve gerektiğinde kültürü yapıldı.

4 — **Radyolojik** olarak, direk üriner sistem grafisi, iniravenöz pyelografi, gerekenlerde retrograt pyelografi yapıldı, böylece hastalarda konjenital bir anomali veya akkiz bir değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Aynı zamanda taşın lokalizasyonu ve yaptığı tahribat derecesi hakkında fikir edinildi.

5 — **Serum kalsiyumu Clarck-Collip** metodu (19) ile tayin edildi. Ayrıca idrar kalsiyumu araştırıldı.

6 — **İdrar östrojen** miktarı **Pontius'tan** modifie **Zimmerman Sulak** metodu ile tesbit edildi (20, 21) Hastalardan toplanan yirmi dört saatlik idrarda tayinler yapıldı. Menstrüasyon gören kadın hastalarda periyoda göre bu tetkik üç defa tekrarlandı.

7 — **Bulgular istatistiki analize tabi tutuldu.**

Bulgular :

Çalışmamız 216 taşlı ve 145 taşsız olmak üzere 361 şahısta yapılmıştır. Hastaların ve kontrol grubunda bulunanların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılışı tablo no: 2 de gösterilmiştir.

Her iki gruptaki kadın ve erkek sayılarının, her yaş grubunda kıyaslamaya yeterli olduğu, 56 yaşından büyük kadın hasta olmadığı için kontrol gurubunda da bu yaşlarda kadın alınmadığı tablo no. 2 nin incelenmesinden anlaşılabacaktır.

Tablo no: 2, Üriner sistem taşı olan hastalarla, kontrol grubundakilerin, yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları (yıl)	cins	sayı	Taşlı hastalar		kontrol grubu	
			%		sayı	%
5-14	E	30	19,5		15	16,7
	K	10	16,1		10	18,2
15-24	E	25	16,2		15	16,7
	K	9	14,5		8	14,5
25-34	E	29	18,8		15	16,6
	K	17	27,4		15	27,3
35-44	E	27	17,5		15	16,7
	K	10	16,1		10	18,2
45-54	E	15	9,8		10	11,1
	K	10	16,1		7	12,7
55-64	E	16	10,4		10	11,1
	K	6	9,8		5	9,1
65	E	12	7,8		10	11,1
	K	—	—		—	—
Toplam	E	154	100,0		90	100,0
	K	62	100,0		55	100,0

Taşın bulunduğu yere göre vakaların dağılımı tablo no: 3 te gösterilmiştir.

Çalışmamızda 15 yaşından küçükler çocuk olarak kabul edilmiş ve bunlarda östrojen ve kalsiyum değerleri tesbit edildikten sonra her cins için ortalama değerler hesaplanmıştır. Ortalama değerler ve standart sapmaları ise tablo no: 4 te gösterilmiştir.

Kızlarda, taşlı, taşsız vakaların, ortalama östrojen değerleri arasında önemli bir fark bulunamamıştır. ($t=1$, 1), ($0, 50 > p > 0, 20$). Kan kalsiyumu ortalama değerleri arasındaki farkta önemsizdir. ($t=0,6$), ($p > 0,05$).

Erkek çocuklarda, taşlı ve taşsız vakaların ortalama östrojen değerleri arasındaki fark da önemsizdir. ($t=0,7$), ($p > 0,50$). Aynı şekilde kan kalsiyumu ortalamaları arasındaki farkta önemsizdir. ($t=0,4$).

Taşlı kız ve erkek çocuklarda, östrojen ortalamaları arası fark önemli ($t=7,3$), ($p < 0,001$) ve kontrol grubundaki kız, erkek östrojen ortalaması arası fark da önemli ($t=12$), ($p < 0,001$) bulunmuştur. Kan kalsiyumu yönünden tetkikte ise, taşlı ve taşsız, kız ve erkek çocuklar arasında ortalamalar arası fark önemli değildir. ($t=0,5$), ($p > 0,10$).

Kız çocuklarda mesane ve ureter taşına rastlanmamıştır. Erkek çocukların ise 11 inde (%36,7) böbrek taşı, 11inde (%36,7) mesane taşı, 8 inde (%26,6) ureter taşı tesbit edilmiştir. Erkek ve kız çocuklarda taşın teşekkül yeri yönünden önemli bir fark olup olmadığı X^2 testi ile incelenmiş ve arasındaki fark önemli bulunmuştur. ($X^2=8,5$) ve ($p < 0,002$).

Yetişkinlerde, taşlı vakalarda hastanın cinsiyetine ve taşın bulunduğu yere göre, östrojen ve kalsiyum değerleri ortalamaları ve standart sapmaları tablo no: 5 te gösterilmiştir. Kadın hastalarda menstruasyonun başlangıcından itibaren 7,14, ve 21 inci günlerde östrojen tayinleri yapıldığından herbirinin ortalaması ve standart sapmaları ayrı ayrı belirtilmiştir.

Kontrol grubundaki yetişkinlerin cinsiyete göre östrojen ve kalsiyum değerleri tablo no: 6 da gösterilmiştir.

Tablo no : 3, Üriner sistem başı bulunan hastaların taşın bulunduğu yere, cinsiyete ve yaşa göre dağılımı

Yaş grupları (yıl)	cins	taşın bulunduğu yer			toplam vaka sayısı
		böbrek	üreter	mesane	
5-14	E	11	8	11	30
	K	10	—	—	10
15-24	E	15	8	2	25
	K	7	2	—	9
25-34	E	15	11	3	29
	K	11	6	—	17
35-44	E	16	10	1	27
	K	8	2	—	10
45-54	E	9	2	4	15
	K	8	2	—	10
55-64	E	2	4	10	16
	K	5	1	—	6
65	E	1	—	11	12
	K	—	—	—	—
Toplam	E	69	43	42	154
	K	49	13	—	62

Tablo no : 4, Çocuklarda, taşlı vakalarda ve kontrol grubunda idrarda östrojen ve kanda kalsiyum değerleri

Gruplar	Taşlı hastalar		Kontrol	Grubu
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Sayı	30	10	15	10
Ortalama idrar östrojeni (mikrogram/gün)	(5,5 + 2,1)	(12,4 + 2,5)	(5,0 + 1,3)	(13,2 + 1,8)
Ort. serum kalsiyumu (% mg)	(9,8 + 3,1)	(9,60,1)	(9,6 + 0,6)	(9,8 + 1)

Yetişkin kadınlarda, taşlı ve taşsız gruplarda östrojenin 7,14, ve 21 inci günlere ait değerleri, kendi aralarında mukayese edilmiş ve sonunda önemli bir fark bulunamamıştır :

Tablo 5: Yetişkinlerde Taşlı Vakalarda Cinsiyete ve Yaşın Bulunduğu Yere Göre Östrojen ve Kalsiyum Ortalama Değerlerinin Dağılımı

YAŞIN BULUNDUĞU YER	ORTALAMA İDRAR ÖSTROJEN DEĞERİ (Mcgr/24 saatte)					ORTALAMA KAN KALSİYUM DEĞERİ (mg)				
	KADIN			ERKEK		KADIN		ERKEK		
	VAKA ADEDİ	7. GÜN	14. GÜN	21. GÜN	VAKA ADEDİ	Öst. östrojen Miktarı	VAKA ADEDİ	Öst. Kalsiyum Değeri	VAKA ADEDİ	Öst. Kalsiyum Değeri
BÖBREK	49	22,655,5	63,875,7	98,476,8	69	7,543,1	49	10,040,9	69	9,640,9
UNEFEN	13	16,455	61,256,5	97,647	43	7,144,8	13	9,540,1	43	9,540,6
İKESARE	-	-	-	-	42	10,444	-	-	42	10,340,8
TOPLAM	62	19,545,5	62,546,2	98,047,3	154	9,344,4	62	9,740,6	154	9,840,5

7 inci gün için, ($t=0,4$ ve $p>0,05$), 14. gün için ($t=0,3$ ve $p>0,05$), 21 inci gün için ise, ($t=0,4$ ve $p>0,05$) değerleri tesbit edilmiştir.

Taşlı, taşsız yetişkin kadınların kalsiyum ortalamaları arasındaki farkta önemsizdir. ($t=0,7$ ve $p>0,05$).

Yetişkin erkeklerde, taşlı ve taşsız grupların östrojen ortalamaları arasında önemli bir fark yoktur. ($t=1,4$ ve $0,20>p>0,10$), Kalsiyum içinde aynıdır. ($t=1,0$ ve $p>0,05$).

62 kadında östrojen ile kalsiyum arasında korrelasyon tesbit edilememiştir. (Korrelasyon katsayısı $\%0,2=0$ ve $t=0$, $p>0,05$).

Kadın kontrol grubunda, östrojen ile kalsiyum arasında herhangi bir ilişki yoktur. (Korrelasyon katsayısı $\%1,4=0,2$ ve $t=0,30$, $p>0,05$).

154 taşlı erkekte de, östrojen ve kalsiyum arası ilgi bulunamamıştır. (Kor katsayısı $\%1=0$ ve $t=1$, $p>0,05$).

Erkek kontrol grubunda ise, östrojen ile kalsiyum arasında korrelasyon katsayısı $\%10=1$ ve kritik oranı ise $t=0,10$ olarak bulunduğundan önemli bir ilişki olmadığı kanısına varılmıştır. ($p>0,05$).

Taşlı ve taşsız kadınlarda, çeşitli yaş gruplarında, östrojen ortalamalarıyla yaş arasında, herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür. ($x_2=1,055$ ve $p>0,05$). Erkeklerde de aynı durum tesbit edilmiştir. ($X_2=0$ ve $p>0,05$).

Aynı yaş gruplarındaki taşlı ve taşsız erkeklerin ort. östrojen ve kalsiyum miktarları arasında önemli bir fark bulunamamıştır. (Östrojen için $X^2=0,6884$ ve $p<0,05$), (Kalsiyum için: $X^2=1,386$ ve $p<0,05$). Kadınlarda da aynı durum bulunmuş olup (Östrojen için: $X^2=1,055$ ve $p<0,05$) tir.

Tablo 6 : Kontrol grubunun, erişkin yaşlarındakinde, cinsiyete göre östrojen ve kalsiyum ortalama değerlerinin dağılımı.

ort. serum kalsiyumu		Vaka	Ort. idrar östrojeni (Mcgr/24st)		
(% mg)	Cinsiyet	sayısı	7. gün	14. gün	21. gün
9,7+0,3	Kadın	55	19,9=4,5	63,6+3,6	97,64,4,3
9,6+0,4	Erkek	90	8,7 + 4,1		

Tartışma :

Günümüzde klinik ve saha araştırma metodları ile, laboratuvar imkânlarının çok gelişmiş olmasına rağmen, üriner sistem taşlarının etyolojisi ve epidemiyolojisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bu sebepten hastalığın tedavisinde etyolojiye yönelmiş tıbbi bir usul bulunamamıştır.

Üriner sistem taşları, erkeklerde, kadınlardan üçmisli daha fazla görülmektedir. (2,3,6) Hastalarımızdaki oranda buna uymaktadır. (Tablo no:1)

Üriner sistem taşı olan hastaların çoğunlukla, 20-50 yaşlar arasında olduğu bildirilmektedir (22-23). Vakalarımızın % 54,2 si 15-44 yaşında olup, kadınların %58 i, ve erkeklerin %52,6 sı bu yaş grubunda idi.

Üriner sistem taşı hastalığının ilâçla tedavisi fikri, yaklaşık olarak 50 sene önce başlamıştır. **Albright**, **Suby** ve **Sulkowitch** kalsiyum taşlarının sitrik asitte eridiğini görmüşlerdir. (1,24,25) Müteakip senelerde **Shorr** önce idrarda fosfat muhtevasını düşürmek için aliminyum hidroksit jel kullanmış, daha sonra barsaktan absorbe edilemeyen aliminyum fosfat husule getirmiş ve bununla kalsiyum tuzlarının idrardaki miktarını düşürmek için çalışmalar yapmıştır. (26-29) Sitrik asidin kalsiyumun solubilitasını arttıracığı tesbit edilmiştir (29). Östrojenik hormonlar ise sitrik asit itrahını artırırlar (15). **Shorr**'a göre kalsiyumla miks taşların profilaksi ve tedavisinde östrojenlerin kullanılmasında fayda vardır.

Başka bir grup ise aynı yıllarda östrojen tatbikatından sonra kan kalsiyumunun düştüğünü ve buna bağlı olarak renal itrahın azaldığını bildirdiler. (30) Östrojenle serum kalsiyumu ve üriner sistem taşları arasındaki ilişki hususunda çeşitli ve hatta birbirine zıt görüşler, bu arada bazı yazarların kalsiyumlu miks taşların profilaksisinde östrojen tavsiye etmelerine karşı, diğer yazarların tersi olduğundan bahsetmeleri (23) bu konu ile ilgilenmemize yol açtı. Kadınlarda taş teşekkülünün, erkeklerle göre üç defa az görülmesi, östrojenlerin taş oluşunda bir faktör olabileceğini akla getirmektedir. Bu sebeple aynı çevre şartlarında yaşayan, yaşları ve cinsiyetleri ile idrardaki östrojen miktarının farklı olup olmadığını inceleyen yayınlar araştırıldı. Çeşitli çabalarımıza, rağmen konuyu bu şekilde ele alan herhangi bir çalışmaya raslanmadı. Bunun üzerine bu çalışma yapıldı. Neticelerin istatistiki analizi sonucu aşağıdaki sonuçlara varıldı :

1 — İdrarda östrojen değerleri :

a) 5-14 yaşındaki erkek çocukların sıhhatte olanlarının idrarlarındaki östrojen miktarı $5 \text{ mcgr} \pm 1,3$ olup, taşlılarda ise $5,5 \text{ mcgr} \pm 2,1$ 'dir. Aralarındaki farkın önemsiz oluşu (p) erkek çocuklarda östrojen ile üriner sistem taşı arasında bir ilgi olmadığını gösterir.

b) 5-14 yaşındaki sıhhatli kızlarda bir günlük idrarda itrah edilen östrojen miktarı $13,2 \pm 1,8 \text{ mcgr}$, taşlı kızlarda ise $12,4 \pm 2,5 \text{ mcgr}$ dir. Farkın istatistiki yönden önemsiz oluşu (p0,20) taşla östrojen arası ilgi kurulamayacağını göstermektedir.

c) 15 yaşından büyük erkeklerde, sağaımlarda $9,2 \pm 3,1 \text{ mcgr}$, taşlılarda ise $9,7 \pm 3,4 \text{ mcgr}$ günlük östrojen itrahi tesbit edilmiş olup, aralarında

ki fark önemli değildir. (p0,30) Bu bulguya göre de yetişkin erkeklerde taş ile östrojen arasında ilgi yoktur denilebilir.

d) 15 yaşından büyük kız ve kadınlarda günlük östrojen itrahları menstruasyondan sonra 7., 14., 21.ci günlerde tayin edilmiştir. Bu günlerde taşlılarda elde edilen neticeler sırasıyla $22,4 \pm 4,2$ mcgr $62,5 \pm 6,2$ ve $98,0 \pm 7,2$ mcgr, sıhhatli olanlarda ise yine sırasıyla $23,9 \pm 4,2$ mcgr, $63,5 \pm 3,6$ mcgr, ve $97,6 \pm 4,3$ mcgr tesbit edilmiştir. Taşlı ve sağlamlarda menstruasyonun aynı günlerindeki östrojen değerleri arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,20$) Yani taş teşekkülü ile östrojen arasında bu grupta da ilgi kurulamaz.

2 — Serumdaki kalsiyum değerleri :

Serum kalsiyum değerleri yaşla bir değişme göstermediğinden tartışmayı yaparken çocuk ve yetişkin diye ayrılmasına lüzum görülmedi.

a) Erkeklerde, taşlıların $\%9,8 \pm 0,5$ mg, sağlamların $\%9,6 \pm 0,4$ mg olan kalsiyum değerleri arasında bir fark yoktur ($p>0,50$) Yani üriner sistem taşı ile serum kalsiyumu arasında bir ilişki yoktur.

b) Taşlı kadınlarda $\%9,7 \pm 0,6$ mg, taşsızlarda $\%9,6 \pm 0,3$ mg olan serum kalsiyum değerleri ile aynı sonuca varılmaktadır. ($p>0,70$)

Erkeklerde taşın daha fazla oluşu, herhalde diğer faktörlerle ilgilidir. Bunun yanı sıra kadınlarda daha az görülmesine, bu cinsten yüksek olan östrojenlerin bir tesiri olabileceğini düşünebilmek kabilsede, bulgularımız östrojenin taş teşekkülünde önemli bir faktör olarak düşünülmemesi gerektiğini, bu nedenle çeşitli yan tesirleri olan östrojenin bilhassa erkeklerde profilaktik olarak kullanılmasından sakınılmasının yerinde olacağı kanısını vermiştir.

Ö Z E T

Üriner sistem taşlı çocuk ve yetişkinlerle, benzer yaştaki sağlam şahıslarda idrar östrojeni tayin edildi. Bulgularımızın ışığında östrojenlerin iki cinsten de üriner sistem taşı teşekkülünde önemli bir faktör olarak düşünülmemesi gerektiği, dolayısıyla çeşitli yan tesirleri olan östrojen hormonunun, taş profilaksisinde kullanılmaması uygun olacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

Are the estrogen, an etiologic factor in urolithiasis

In this research, urinary excretion of estrogen was determined in children and adults who had urinary calculi, and in healthy persons.

As a result, we can say that estrogens are not a factor in urolithiasis.

KAYNAKLAR

- 1 — ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, F: Hyperparathyroidism and renal disease with note as to the formation of calcium casts in this disease. J. Urol., 34:1-7 1945.
- 2 — CAMPBELL, M.,F.: Urology, ed. 2, Philadelphia, Lond., Saunders Corp., 1:1963, p. 681-765.
- 3 — SMITH, M., J.: Uricemia and Urolithiasis, J., Urol., 101:637-642, 1969.
- 4 — GÜNALP, İ., GERÇEL, R., KAFKAS, M., YAMAN, L.S.: Uroloji ders kitabı, A. Ü. Tıp F. yayını, No:258, A. Ü. Basımevi, 1971, s.131.
- 5 — KING, J., S.: Etiologic factors involved in urolithiasis: a review recent rese-

- arch, J., Urol., 97:583-591, 1967.
- 6 — **BASS, H.N., EMANUEL, B.:** Nephrolithiasis in childhood, J. Urol., 95:749-753, 1966.
- 7 — **FOX, M., FYRAH, L. N., RAPER, F.B.:** Management of ureteric stone: A review of 292 cases, Brit., Jour. Urol., 37:660-670, 1965.
- 8 — **HARRINGTON, H.L.:** Clinical study of 430 cases of urinary lithiasis, J. Urol., 44:519-567, 1950.
- 9 — **LAURENCE, F.G.:** Present concepts concerning etiology and therapy of urinary lithiasis, J. South Carolina M.A., 8:230, 1951.
- 10 — **WENZL, J.E.:** Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children, Pediatrics, 41:57-61, 1968.
- 11 — **BEELE, M. F.:** Analysis of urinary calculus, Am. J. Clin. Path., 41:553-560, 1964.
- 12 — **DAVID, A.:** Problem of nefrolithiasis, South Af. J. Clin., 2:18-37, 1950.
- 13 — **GAINS, N.:** Calcium concentration in the kidney nephron, 5:352-361, 1968.
- 14 — **PYRAH, L., HODGKINSON, A.:** Nephrocalcinosis, Brit. Urol., 32:361-373, 1950.
- 15 — **GÜNALP, İ.:** İdrar taşı hastalığı, tıbbi tedavi, cerrahi endikasyon, ışık matbaacılık Şirketi, Ankara, 1958.
- 16 — **SHORR, E.:** The possible usefulness of estrogens and aluminum hydroxide gels in the management of renal stone, J. Urol., 53:507, 1945.
- 17 — **VERMEULEN, C.W., ELLIS, J.E., HSU, TE-C.:** Experimental observations on the pathogenesis of urinary calculi, J. Urol., 95:681-690, 1966.
- 18 — **VERMOOTEN, V.:** Some aspects of medical management of renal calculi, J. A. M. A., 157:783-786.
- 19 — **ARAS, K.:** Klinik biokimya, 4. Baskı A. U. T. F. yayını, 4ed, 1970,s.876.
- 20 — **YEĞİN, M.:** Bazı vücut sıvılarında steroid hormonların analizleri Atatürk Ü., Tıp Bülteni, 1:310-328, 1969.
- 21 — **ZIMMERMANN, W.:** Chemisch Bestimmungsmethoden von steroid hormonen ed. 1 Berlin-Göttingen, 1955,p.149.
- 22 — **HAMBURGER, R.:** Nephrology, ed.11, Philadelp. II,1968,p.1103.
- 23 — **KORKUD, G.:** Uroloji, I. Baskı, İstanbul, İsmail Akgün matbaası, 1965, s.204, 207, 211, 212.
- 24 — **CHUTE, R.:** Urinary stone, its nature and treatment, M. Clin., North America, 42:1427, 1958.
- 25 — **YEND, E. R.:** Drugs used in the management of renal calculi, Canad. M.J., 93:315-318, 1965.
- 26 — **BARRAT, G. S.:** Influence of alumina gels on prevention of urinary calculi, J. Urol., 68:315, 1950.
- 27 — **EPSTEIN, F.H.:** Calcium and kidney, Amer. J. Med., 35:700-714, 1968.
- 28 — **MICHAELS, C. V., THEWATESWZ, T.J.R.:** Calcium concentration in the kidney, Nephron, 5:352-361, 1968.
- 29 — **ROHR, H., BERTNAM, E.:** Electronmicroscope and morphometric studies on the cells of the proximal tubuli of rat kidneys after administration the cells of the proximal tubuli of rat kidneys after administration of oestrogen value of morfometry for experimental pathology, Pathol. Inst. Univ. Frerbrue 2 mikros. Knot. Forsch. 78:484-510, 1968.
- 30 — **UHLIR, K.:** Use of estrogen in treatment of urolithiasis, J. Urol., 84:177, 1960.