

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA PARATHORMON'UN YERİ

THE ROLE OF THE PARATHORMON OF THE URINARY TRACT STONE DISEASE

AKALIN, Z., AFŞAR, H.

Ankara Numune Hastanesi I. Üroloji Kliniği

ÖZET

1984-1985 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi I. Üroloji Kliniğine yatırılan üriner sistem taş hastalığı tanılı hastalarda seçilen 20'sinden 3'ünde R.İ.A. ile yüksek parathormon seviyeleri saptadık. Basit biyokimyasal tetkiklerle ve diğer hiperkalsemi yapan nedenlerden ayırarak tanıya giden, çoğu kez de tanılarını paratiroidektomi sonucu doğrulayan çeşitli araştırmacıların bulgularına göre yüksek olan değerimiz çalışma kapsamına aldığımız olguların azlığına, yöresel faktörlere tanı kriterlerimizin farklılığına bağlanabilir.

SUMMARY

During years 1984-1985 at the 1st Urology Clinic of the Ankara Numune Hospital, we have found 3 high parathormon values of the chosen 20 patients by Radio Immuno-Assay Method. The other investigators have used simple biochemical methods and prefer to separate the etiology of hypercalcemias from this and control their diagnosis by parathyroidectomy. Our values of parathormon is high because our patients is not too much ecologic factors and diagnostic criterias are different.

GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı yurdumuzda sık rastlanılan patolojilerdendir. Dünya üzerinde de belirli bir yaygınlığı olan bu hastalıktan korunma ancak etiyolojinin tam aydınlatılmasına bağlıdır. Etiyolojiye yönelik çalışmalar bu yüzden ağırlık kazanmış, sürekli yapılan araştırmalar sonucu meseleye getirilen yeni boyutlar, nükslerin önlenmesi ve korunmada yeni usuller getirilmesine yol açmıştır.⁽¹⁻⁵⁾

Hiperkalsiürinin; kalsiyumlu üriner sistem taşlarının oluşumu için bir risk faktörü olduğu 1937'de Flocks⁽⁶⁾ tarafından belirlenmiş, 1940'da Flocks⁽⁷⁾, 1984'de Albright ve Reifstein⁽¹⁾ hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsiüriyi; idiyopatik kalsiüriden ayırmışlardır. 1937'de Randall⁽⁸⁾ böbrek papillasi epitelinde çeşitli nedenlerle oluşan inisyal lezyonlar üzerine çöken kalsiyum tuzlarının taş oluşumunun başlangıcı olduğunu belirtmiştir. Yapılan biyoşimik tahlillerde taşların 2/3'üne yakın kısmının kalsiyum ihtiva etmesi, kalsiyum metabolizması üzerinde sürekli durulmasına yolaçmıştır.⁽¹⁻⁵⁾

Bu araştırmada; üriner taşı hastalardan oluşan ufak bir grupta R.İ.A. usulüyle parathormon miktarı belirlenmiş, parathormon fonksiyonlarıyla ilgili bazı biyoşimik ve röntgenolojik incelemeler ile konunun çeşitli yönleri açıklanmaya çalışılmış, elde edilen tüm bulgular bu konuda bundan önce yapılan incelemelerin sonuçlarıyla karşılaştırılarak taş oluşumunda parathormonun yeri ortaya konulmuştur.

Parathormon (PTH): Tiroid bezinin arka yüzünde yeralan birbirinden ayrı 4-5 tane mercimek büyüklüğündeki paratiroid guddelerden salgılanan PTH mol ağırlığı 9000 g. olan bir proteindir. Kan kalsiyum seviyesindeki en ufak bir azalma paratiroid bezi şiddetle uyarır, uyarı eğer devamlı olursa paratiroid bezler hiperplaziye uğrar. Paratiroid bezin yapısında PTH salgılayan esas hücreler ve oksifil hücrelerin olduğu görülür.^{9, 10, 11}

Parathormon başlıca iki yere direkt etkisiyle kalsiyum ve fosfat seviyelerini etkiler.

a) Kemikler üzerine etki: PTH hem osteoblastları, hem osteoklastları uyarır. Böylece kemik yenilenmesi hızlanır. Bu hızlanma serum alkalin fosfataz seviyesi ile izlenebilir. Parathormonun normalden fazla olduğu durumlarda kemik yıkımının (osteoklastik aktivite) daha ağır bastığı dik-

kati çeker. Bu nedenle kan kalsiyum ve fosfat seviyesi artar.

b) Böbrekler üzerine etki: PTH renal tubuli hücrelerini etkileyerek glomerüler filtrattan fosforun reabsorbsiyonunu engeller. Hiperfosfatüri serum fosfat seviyesinde düşmeye yolaçar. Bu durum, kitleler kanunu uyarınca kemikten fosfat tuzlarının (dolayısıyla kalsiyumun) salınmasını artırır. PTH kalsiyumunun tubuler reabsorbsiyonunu artırır.

PTH bu direkt etkileri yanında D vitaminin renal ve hepatik hidroksilasyonunu (aktifleşmesini) uyarak kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkili olur.

MATERYAL ve METOD

1984 yılı sonu ve 1985 yılı içinde üriner sistem taş hastalığı tanısı ile Ankara Numune Hastanesi I. Üroloji Kliniği'ne yatırılan hastalardan rastgele seçilen 20 kişi çalışma kapsamına alındı. Tanının kesinleşmesi sonrası ameliyat öncesi dönemde içinde biyoşimik ve röntgenolojik inceleme-

ye alındı. Hastalardan alınan kan numuneleri Düzen Klinik Biyokimya ve Radyobiyojoloji Laboratuvarına uygun şartlarda gönderildi. Her hastanın parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, kreatinin, iyonize kalsiyum ve protein değerleri belirlendi. Adı geçen laboratuvarın deneyleri yaparken başvurduğu usul ve deneylerin normal değerleri tablo (1) de sunulmuştur.

Ayrıca her hastada aşağı belirtilen kemik grafileri hastanemiz röntgen laboratuvarında çekildi;

- a- İki yönlü kafa grafisi.
- b- İki yönlü sağ ve sol el grafisi.
- c- İki yönlü sağ ve sol humerus grafisi.
- d- İki yönlü sağ ve sol femur grafisi.

Hastanemiz röntgen mütehassıslarınca kemik grafileri fraktür, kistik yapı ve tümoral yapı olup olmaması yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 13'ü (% 65) erkek, 7'si (% 35) kadındı. Hastaların klinik tanılarına göre dağılımı tablo (2)'de gösterilmiştir.

Tablo (1). Biyoşimik Tahlillerin Yapılış Teknikleri ve Normal Değerleri

TAHLİL	TEKNİK	NORMAL DEĞERLER
Parathormon	Radio-İmmuno-Assay	2-4 mİÜ/ml \bar{x} 0,4 mİÜ/ml
Kalsiyum	O-Cresol phtalein	§ 8.6 - 10.5 mg.
İyonize Kalsiyum	Atomik absorbsiyon spektrofotometri	1.19 - 1.29 mmol/lit
Fosfor	Fosfomolibdat kompleks oluşturma	2-17 yaş: E §3.5-4.5 mg K §2-5 mg Erişkin : E §1.5-3.5 mg K §1-4 mg
Alkalin Fosfataz	Modifiye Bowers Mc Comb	Çocuk : 48-242 mcÜ/ml Erişkin : 29-96 mcÜ/ml
Kreatinin	Modifiye Jaffé	§0.5 - 1.4 mg
Protein	Modifiye Biüret	§6 - 8 g.

Tablo (2). Hastaların Klinik Tanılarına ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Klinik tanı	Erkek	Kadın	Toplam
Sağ böbrek taşı	6	2	8 %40
Sol böbrek taşı	5	3	8 %40
Bilateral böbrek taşları	2	2	4 %20

Hastalarda R.İ.A. ile tesbit edilen en düşük parathormon seviyesi 1.18 mİÜ/ml, en yüksek parathormon seviyesi ise 5.6 mİÜ/ml bulundu.

Kan kalsiyum seviyeleri en düşük % 8.8 m., en yüksek % 10.9 mg. bulundu.

İyonize kalsiyumda en düşük seviye 1.19 mmol/l, en yüksek seviye de 1.28 mmol/l bulundu.

Fosfor değerlerinde en düşük seviye % 1.9 mg, en yüksek seviye % 4 mg bulundu.

Alkalin fosfataz değerlerinde en düşük seviye 47 mcÜ/ml, en yüksek seviye ise 313 mcÜ/ml bulundu.

Kreatinin değerlerinde en düşük seviye % 0.5 mg, en yüksek seviye de % 5.5 mg. bulundu.

Tablo (3). Üriner Sistem Taş Hastalığı Olan 20 Hastadaki Eiyöşimik ve Röntgenolojik İnceleme Sonuçları:

No.	Adı, Soyadı	Yaşı	Cinsi	PTH mİÜ/ml	Ca % mg	P % mg	İyonize Ca mmol/l	Alkalin Fosf. mcÜ/ml	Kre. % mg	Prot. % g.	Röntgen
1	F.M.	15	E	2.3	9	2.8	1.22	135	0.6	7	Normal
2	E.G.	37	K	3.35	9	2	1.25	89	1.2	7.5	Normal
3	S.K.	35	E	3.15	8.9	1.9	1.25	108	0.8	7	Normal
4	R.Ö.	29	K	4.05	9.2	1.9	1.26	47	0.7	7.83	Normal
5	O.K.	53	E	4.5	8.9	2.6	1.23	55	0.8	7.71	Normal
6	H.A.	48	E	3.9	9.8	2.1	1.27	104	1	7.6	Normal
7	H.L.	25	E	1.85	9.5	2.1	1.27	110	0.6	7	Normal
8	D.T.	36	E	2.6	9	1.8	1.28	93	0.6	7	Normal
9	S.S.	25	K	2.6	8.9	3.1	1.24	67	0.6	7.3	Normal
10	H.A.	49	E	1.28	8.9	3.2	1.19	63	1.1	8	Normal
11	H.Ç.	8	K	2.55	8.9	3	1.21	250	0.5	7.2	Normal
12	M.E.	12	E	1.18	9.5	3.6	1.22	148	0.7	7.7	Normal
13	İ.A.	28	E	1.8	9	2.4	1.26	90	0.5	7.9	Normal
14	N.Y.	24	K	5.6	8.9	3.5	1.20	66	5.5	8	Normal
15	İ.Ü.	49	E	2.8	9	1.95	1.26	91	0.6	7	Normal
16	K.A.	36	E	1.7	8.8	4	1.25	99	0.9	7.2	Normal
17	H.K.	33	E	5	10.9	3.6	1.19	80	0.8	7.9	Normal
18	N.O.	15	E	3.1	10.2	3.7	1.28	313	0.7	7.8	Kistik
19	K.Ö.	20	K	2.6	10	3.3	1.23	47	0.7	7.5	Normal
20	F.A.	21	K	2.9	10	3.3	1.25	49	0.9	7.5	Normal

Serum protein değerlerinde en düşük seviye % 7 g. bulunurken en yüksek seviye % 8 g. olarak belirlendi.

Kemik grafilerinin değerlendirilmesinde yalnız tablo (3) 18 numaralı hastada sağ humerus proksimalinde kistik oluşum tesbit edilmiş, diğer hastalara ait filmler normal olarak rapor edilmiştir.

Her bir hastaya ait biyöşimik değerler aşağıdaki tablo (3)'de gösterilmiştir. Tablodaki tahlil adlarına ait kısaltmaların karşılığı şunlardır;

PTH : Parathormon
Ca : Kalsiyum
P : Fosfor

Alk. Fosf: Alkalin fosfataz
Kre. : Kreatinin
Prot. : Protein

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığının etiolojisinde parathormon (PTH) fonksiyonları özel bir yer kaplar. Taşların büyük çoğunluğunun kalsiyum ihtiva etmesi, kalsiyumun serumda artması, dolayısıyla idrarla atılımının artmasının önemli nedenlerinden olan paratiroid hormon hiperfonksiyonu üzerinde durulması, teorik açıdan haklı nedenlere dayanır. Nitekim yapılan çeşitli araştırmaların bulguları bu teorik yaklaşımlara gerçeklik kazandırmıştır.

Radyoimmünolojik yöntemler, siklik adenozin monofosfat (siklik AMP) tayini, geliştirilmeden hiperparatiroidi tanısı, idrar ve serumda kalsiyum ve fosfor tayini, serum protein tayini, klinik ve radyolojik muayene bulgularıyla konuluyordu R.İ.A ile hormonun kesin dozajının yapılabilmesi konuya daha açıklık getirmiştir. Şimdilik yöntemin tek sakıncası yaygın olarak kullanılmaması ve maliyetinin yüksekliğidir.^(1, 9, 12, 13, 14)

R.İ.A. ile tesbit edilen parathormonun normal üst hududu 4 mIU/ml olmakla birlikte 4 - 4 miU/ml arası standart sapmada üst sınır kabul edilmekte, 4.4 miU/ml üstü patolojik kabul edil-

mektedir. Aşağıda belirttiğimiz hastalar bu kriterler ışığı altında hiperparatiroidi teşhisi koymak mümkündür.

- O.K. 53 yaşında, erkek (Tablo 3, sıra no. 5)
- N.Y. 24 yaşında, kadın (Tablo 3, sıra no. 14)
- H.K. 33 yaşında, erkek (Tablo 3, sıra no. 17)

Hiperparatiroidizm (HPT): Bir veya daha fazla sayıda paratiroid bezi tarafından aşırı miktarda hormon salgılanmasıyla karakterizedir⁽¹²⁾.

Oluşumuna bakılarak primer, sekonder ve tersiyer şekillerinden bahsedilir. Primer hiperparatiroidide ekseriya paratiroid bezlerden birisinde adenom, nadiren de kanser bulunur. Serum kalsiyum düzeyini düşüren her olay parathormon salgılanmasına yol açar. (Negatif Feed-Back) Kronik böbrek yetmezliği, raşitizm, barsak malabsorpsiyonu gibi durumlarda kalseminin devamlı düşük olması sonucu paratiroidlerde hiperplazi meydana gelir. Bu olgularda kalsemi düşük veya normal sınırlardadır. Sekonder hiperparatiroidinin uzunca sürmesi sonucu hiperplazi önemli ölçüde artar. Aşırı PTH salgılanması sonucu otonomi kazanır. Bu durumda da tersiyer hiperparatiroididen bahsedilir.^(12, 13)

Olgularımızdan tablo (3), 14 no'lu hastanın kreatinin seviyesi % 5,5 mg olması, bilateral ve sağdaki nüks taş olgusu olması dolayısıyla sekonder veya tersiyer HPT olması olasılığı vardır. Doğal olarak primer HPT'ye üriner taş ve böbrek lezyonu eklenmesi de mümkündür.

Çünkü bu olgumuz dört yıl önce servisimizde sağ böbrek taşı nedeniyle ameliyat edilmiştir.

Primer hiperparatiroidilerde böbrek lezyonuna rastlama oranı Hellström ve Ivemark'da % 86,2 iken Dent'de bu oran % 67'2'dir.⁽¹⁵⁾

Hiperparatiroidideki kemik lezyonlarının temel karakteristiği kistik dekalsifikasyondur. Bu durum hormon etkisiyle kemiğin demineralize olmasındandır. 3 hiperparatiroidi'li olgunun hepsinde kemik grafilerinde lezyona rastlanmadı. İskelet lezyonu olan olgularda alkalin fosfatazın aşırı derecede yüksek bulunması gerekmektedir.^(9, 10, 11)

Tanı koyduğumuz 3 hiperparatiroidi'li üriner taş olgusunun 1'inde kreatinin değerleri yüksek bulundu. Bu olguda saptanan kreatinemi değeri % 5,5 mg idi. Bu hastanın, nüks taşı vardı.

Rastgele seçtiğimiz 20 üriner taş hastası grubumuz gerek yaş ortalaması, gerekse kadın erkek oranı (7/13) açısından ilgili yayınlardaki değerlere yakındır. Aşağıda Tablo 4'de çeşitli araştırmacıların saptadığı, üriner taş vakalarındaki hiperparatiroidi'li oranını göstermektedir. Bu oran ürolojinin klâsik kitaplarında % 2-15 arasında değişmektedir.^(1, 14, 17)

Hiperparatiroidi tanısı koyduğumuz 3 olguda da serum fosfor seviyesini düşük bulmadık. (Tablo 3) Alken-Sökeland⁽⁵⁾ Üroloji'sinde serum

Taşlı hastalarda primer hiperparatiroidizm tanısı için tek kalsemi değeriyle yetinilmemeli, tekrarlanmalıdır⁽⁵⁾. 3 ay boyunca aralıklı olarak kalseminin tesbiti yapıldığı zaman tedrici yükselmeler görülmektedir⁽¹³⁾. Fakat biz olgularımızda seviyelerine bir defa bakabilmişiz. Keating (1961) ise hiperparatiroidi de hiperkalseminin sabit bir bulgu olduğunu intermittan olmadığını bildirmektedir.⁽¹⁶⁾

Muhtemelen hiperparatiroidide böbrek taşı oluşumunda ince kalsifiye foküslerin renal piramidler içinde uzun süre kalması da etkili olmaktadır.

Taş oluşumu için matris gerekliliğinden başka tek başına hiperkalsiürinin taş nedeni olamı-

Tablo (4). Üriner Taş Hastalığında Hiperparatiroidi Oranı⁽¹⁶⁾

Araştırmacı	Olgu sayısı	HPT yüzdesi
Beard-Goodyear (1954)	150	%8
Milne (1954)	4000	%0.025
McIntosh ve ark.(1958)	50	%1
Melick-Henneman (1958)	207	%9.7
Fetter-McCuskey (1960)	172	%3.2
Mc Geowne (1960)	405	%16.8
Boshamer (1961)	300	Yok
Boyce-Bradshaw (1961)	9	%12
Hellström-Ivemark (1962)	481	%6
Cottet-Vittu-Canarelli (1962)	288	%6
Harrison (1964)	695	%6.4
Williams (1963)	538	%1

fosfor seviyesinin dalgalanma gösterdiğini HPT'nin ayrıca tanısında normal çıkan değerlerin mutlaka tekrarlanması gerektiğini bildirmektedir.

Hiperparatiroidi saptadığımız 3 taşlı hastanın 1'inde orta derecede hiperkalsemi tesbit ettik (% 10,9 mg). Kalsemi değerleri diğerlerinde % 8,9 mg idi. Kalsiyum değerlendirilmesinde serum protein seviyesi, iyonize kalsiyum değerlendirilmesinde ise serum pH derecesi önemlidir. Hastalarımızda serum protein seviyeleri normal sınırlar içinde bulunmuş. pH'ya bakılmamıştır.

yacağı açıktır. Bol atılan kalsiyumun kristalize olabilmesi için başka iyonlara ihtiyacı vardır. (oksalat, fosfat gibi) Fosfor atılımının da arttığı gözönüne alındığında bu mümkündür. Fakat kalsiyum fosfat'ın kristalleşebilmesi için pH'nın alkali vasıfta olması gerekmektedir. Ayrıca magnezyum ve sitrat gibi inhibitör maddeler kristalleşme olayına engel olurlar.⁽¹⁾

Yaptığımız çalışmada ve incelediğimiz yayınlarda tanı kriterlerini tartıştığımız hiperparatiroidizm'in etiolojisinin halen tam bilinmediği üriner sistem taş hastalığında önemli bir etiolojik fak-

tör olduğu anlaşılmaktadır. Sık rastlanan bu hastalıkta hekime düşen görevlerden birinin de nüksleri önleme olduğu düşünülürse etiyolojik faktör hiperparatiroidinin daima düşünülmesi, taşla ilgili şikâyetlerin düzeltilmesinden sonra tanının kesinleştirilip, hiperparatiroidektomiyle nükslerin önlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Harrison, J.H., et. al.: Campbell's Urology Volume 1, W.B. Saunders Company. Fourth edition. P: 779-878, 1978.
- 2- Korkut, G., Karabay, K.: Üroloji 3. baskı. Hilal Matb. İstanbul. s. 244-275: 1985.
- 3- Anafarta, K. ve ark.: Üriner sistem taş hastalığı ve yeni gelişmeler. Ankara Er Ofset. s.: 1-53, 1981.
- 4- Günalp, İ.: Modern Üroloji. Ankara, s.: 321-383. 1975.
- 5- Alken, C.E., Sökeland, J.: Üroloji (Çeviren: Solok, V.) Vize Serbest Matb., s.: 271-282. 1983.
- 6- Flocks, R.H.: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patient with renal or ureteral calculi. J.A.M.A., 113:1466. 1939.
- 7- Flocks, R.H.: Prophylaxis and medical management of calcium urolithiasis. The role of the quantity and the precipitability of the urinary calcium. J. Urol., 44:183. 1940.
- 8- Randall, A.: The origin and growth of renal calculi. Ann. Surg., 105:1009, 1937.
- 9- Urgancıoğlu, I. ve ark.: Endokrinoloji. Dergâh yy. ss.: 150-170. İstanbul, 1982.
- 10- Bilge, M.: Fizyolojide Hormonlar Bilgisi. Güven Kitabevi yy. s.: 129-155, Ankara, 1979.
- 11- Torunoğlu, M.: Integre Fizyoloji ve Fizyopatoloji. Atatürk Üniv. Bas., s: 719-732, Erzurum 1972.
- 12- Berkow, R.: The Merck Manual of diagnosis and therapy. Fourteenth edit., p.: 710-7, 1982.
- 13- Aydoğanlı, L.: Üriner Sistem Nüks Taşları (1965-1975) Uzmanlık Tezi, Ankara Numune Hastanesi. 1975.
- 14- Blandy, J.: Urology-Blackwell Sci. Publ. London. p.: 291-347. 1976.
- 15- Hellström, J., Ivemark, B.I.: Hyperparathyroidism and urolithiasis. Acta. Chir. Scand. Suppl. 294. 1. 1962.
- 16- Pyrah et. al.: Primary hyperparathyroidism. Brit. J. Surg. 53:4. 245-316. 1966.
- 17- Scott, R. et. al.: Urology Illustrated, Churchill Livingstone Company, Second edition, p. 380., 380. 1982.