

# TAŞ HASTALARINDA HİPERKALSIÜRİ: AYIRICI TANI GEREKLİ Mİ?

## HYPERCALCIURIA IN URINARY STONE PATIENTS: IS THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS NEEDED?

ESEN, T., AKINCI, M., ÖZCAN, F., ÖZSOY, C., TELLALOĞLU, S.

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

### ÖZET

1988-1991 yılları arasında üriner sistem taş hastalığı nedeniyle metabolik değerlendirmeye tabi tutulan 160 'ı erişkin 55 'i çocuk toplam 215 hastanın 45 'inde (% 20.9) hiperkalsiüri (HCU) saptanmıştır. Random diet altında HCU gösterenlere kısıtlı Ca ve Na diyeti uygulandıktan sonra 24 saatlik, 2 saatlik açlık ve 4 saatlik yüklem idrar örnekleri alınarak Pak'ın ayırıcı tanı testine tabi tutulmuştur. 4 erişkin hastada absorbtif Tip I, 2 erişkin hastada Absorbtif Tip III, 13 erişkin 1 çocuk hastada Absorbtif Tip II, 3 erişkin 3 çocuk hastada renal, 7 erişkin hastada rezorbtif, 9 erişkin 3 çocuk hastada ise sınıflanamayan HCU saptanmıştır. Absorbtif Tip I ve renal HCU da tiazid diüretigi, yine Absorbtif Tip I ve Absorbtif Tip III HCU da ortofosfat, sınıflanamayan HCU da al-kalisitrat, rezorbtif HCU da ise ileri tetkikler sonucu belgelenen pHPT için eksplorasyon uygulanmış, Absorbtif Tip II HCU da ise Ca kısıtlı diet ile yetinilmiştir. Ortalama 2 yıllık takip sonunda 1'i sınıflanamayan 1'i renal HCU 'lu 2 erişkin hastada nüks görülmüştür (% 4.5). Grup için beklenen yeni taş 26 iken, gözlenen yeni taş 2 olmuştur. Bu sonuçlar random diet altında HCU saptananlarda kısıtlı diet altında Pak testi uygulamasının nüksün önlenmesi için rasyonel bir yaklaşım olduğunu düşündürmüştür.

### SUMMARY

Hypercalciuria (HCU) was found in 45 of 215 urinary stone patients (% 20.9). 38 of the patients were adults, 7 were children. Patients with HCU under random diet underwent Pak's test following one week of Ca and salt restricted diet. 4 adult patients had absorbtive (Abs) Type I, 13 adults and 1 child had Abs. Type II, 2 adults showed Abs. Type III HCU. 3 adults and 3 children

had renal, 7 adults had resorbtive HCU. In 9 adult and 3 pediatric patients HCU could not be classified. Hydrochlorothiazide was used for Absorbtive Type I and renal HCU, orthophosphates were given for Abs. Type I and III HCU. Alkalicitrate was used for nonclassified HCU. Patients with Abs. Type II HCU received only Ca-restricted diet. Those with resorbtive HCU underwent neck exploration for pHPT following other diagnostic measures. After 2 years of follow-up 2 patients (1 renal, 1 nonclassified HCU) developed recurrences (% 4.5). Expected stones were 26. Observed stones only 2. Conclusively we think all patients with HCU under random diet should undergo Pak's test after Ca-restricted diet to establish the differential diagnosis and thus to fashion specific metaphylaxis.

### GİRİŞ

Üriner sistem taşlarının yaklaşık % 70'i kalsiyum içeriklidir. Bu nedenle eskiden beri taş hastasının değerlendirmesinde kan ve idrarda kalsiyum metabolizması bozukluğuna ait işaretler aranmış<sup>(4)</sup> ve taş hastalarında artmış idrar kalsiyum atılımı ilk kez 50 yıl önce gösterilmiştir. Değişik serilerde taş hastaları arasında hiperkalsiüri insidensi % 8-65 arasında değişmektedir<sup>(1, 2, 3, 9)</sup>. Bu oranlar hiperkalsiüriyi taş hastalığında en ciddi risk faktörü haline getirmiştir. Hiperkalsiüride farklı tiplerin varlığı ilk kez Pak tarafından ortaya konmuş ve ayırıcı tanı için bir algoritim bildirilmiştir<sup>(7, 8)</sup>. Ayırıcı tanı hiperkalsiürinin spesifik metaflaksisine imkan sağlamakla birlikte ESWL çağında ikinci plana itilen metabolik değerlendirme nedeniyle yaygın olarak yapılmamaktadır. Son 3 yıl içerisinde taş polikliniğimizde izlenen hiperkalsiürili olgular ışığında Pak testinin yeri incelenmiştir.

## MATERYAL VE METOD

1988-1991 yılları arasında üniform bir metabolik değerlendirme protokolüne göre izlenen 160'ı erişkin 55'i çocuk 215 hastadan random diet altında idrar kalsiyum atılımı erkeklerde  $> 300$  mg/gün kadınlarda  $> 250$  mg/gün çocuklarda ise Ca/Kreatinin oranının  $> 0.11$  olduğu hastalar hiperkalsiüri olarak kabul edilerek 1 hafta süre ile günde 400 mg Ca 100 meq Na alımı ile kısıtlanmış diet uygulanmış ve 7. gün toplanan 24 saatlik idrardaki Ca atılımı ile 8. gün sabah 2 saatlik açlık ve bunu takiben 1 g oral Ca alımı sonrası 4 saatlik yüklemeye idrarlarındaki Ca/Kreatinin oranlarına göre ayırıcı tanıya gidilmiştir. Pak'ın ayırıcı tanı algoritmi aşağıdadır.

Buna göre Abs. Tip I HCU saptananlara hidroklorotiazid (25-75 mg/gün) ve/veya ortofosfat

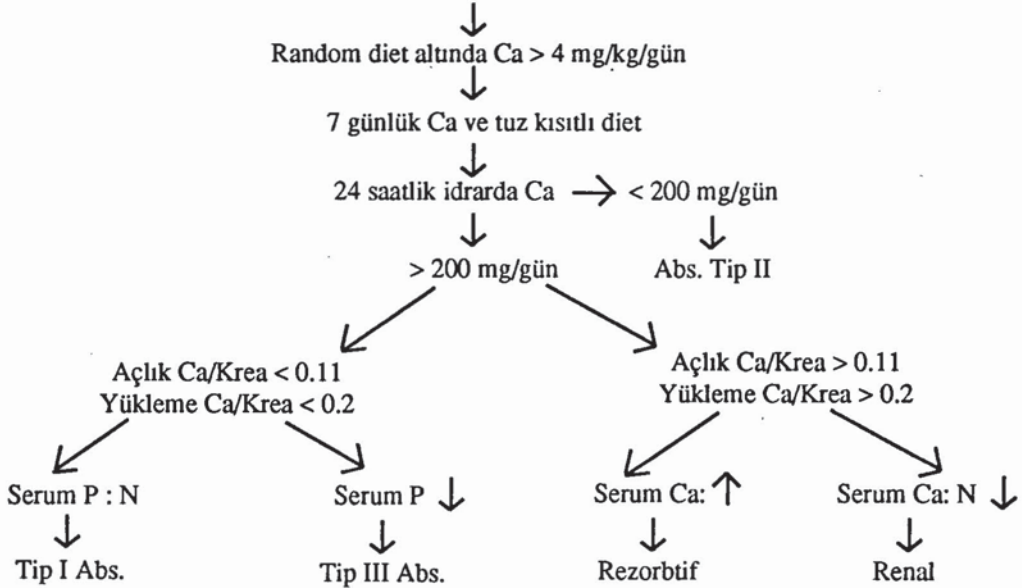
(750 mg/gün), renal HCU'lu hastalara hidroklorotiazid (25-75 mg/gün), sınıflanmayan HCU'lu hastalara alkalisitrat (30-90 meq/gün), Absorbif Tip II HCU'lulara Ca kısıtlı diet ile medikal tedavi uygulanmıştır. Rezorbif HCU saptanan olgulara boyun US + Thallium Technetium sintigrafisi sonuçlarına göre pHPT ön tanısı ile eksplorasyon yapılmıştır. Medikal tedavi sonuçları Ca/sitrat, Ca/Mg ve nüks oranı gibi parametrelerle objektivize edilmiştir.

## SONUÇLAR

160 erişkin hastanın 38'i (% 23.75), 55 çocuk hastanın ise 7'sinde (% 12.7) olmak üzere toplam 45 hastada (% 20.9) HCU saptanmıştır. Bu 45 hastadan 28'i erkek 17'si ise kadındır. Pak testi sonuçları tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I

### PAK AYIRICI TANI TESTİ



Sınıflanmayan

12

26.4

93

45

38

7

Rezorbif HCU saptanan tüm olgularda pHPT ön tanısı konmuş ve eksplore edilen 7 olguda tanı histopatolojik olarak 6 kez adenom 1 kez ise hiperplazi olmak üzere kesinleşmiştir. Diğer HCU gruplarında ortalama 25 aylık takip sonunda değişik idrar parametrelerindeki metaflaksi öncesi ve sonrası değişim tablo III'de gösterilmiştir.

Tüm grupta 2 nüks görülmüş, hastalar medikal tedaviyi genelde çok iyi tolere etmişler ve sadece renal HCU'lu bir hastada gelişen ortostatik hipotansiyon atakları nedeniyle doz azaltılmak zorunda kalmıştır. Nüks gösteren 2 hastanın 1'i renal diğeri ise sınıflanamayan HCU'ludur. Böylece % 95.5 remisyon oranına ulaşılmış, grup için beklenen taş sayısı 26 iken gözlenen taş sayısı 2 olarak gerçekleşmiştir.

Tablo III

## HCU'LU HASTALARDA METAFLAKSİ ÖNCESİ VE SONRASI PARAMETRELER

HCU Tipi	Met. öncesi				Met. sonrası			Nüks	Remisyon
	<u>Ca/S</u>	<u>Ca/Mg</u>	<u>Vol</u>	<u>No</u>	<u>Ca/S</u>	<u>Ca/Mg</u>	<u>Vol</u>		
Abs. Tip I	3.6	4.1	1 615	0.35	0.8	2.2	2 050	-	% 100
Abs. Tip II	1.4	3.8	1 690	0.45	0.9*	2.2*	1 850	-	% 100
Abs. Tip III	2.3	4.1	1 550	0.25	0.9	2.1	1 900	-	% 100
Renal	2.5	4.1	1 475	0.6	1.2	3.2	1 875	1	% 83
Nonklas.	2.1	4.2	1 600	0.39	0.8*	1.7*	2 100*	1	% 92

No: Nüks oranı, \* Met. öncesi sonrası arası fark anlamlı (p < 0.05)

## TARTIŞMA

Absorbtif HCU'da intestinal Ca emilimi artmıştır. Hastaların 1/3 'ünde kalsitriol de artmış bulunur. Bir kısmında normal olması bazı hastalarda barsaktan Ca emiliminin d-vitamininden bağımsız bir mekanizmayla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Absorbtif HCU'lu hastalarda bizim serimizde de olduğu gibi serum Ca ve parathormon düzeyleri normaldir<sup>(5)</sup>. Tip III absorbtif HCU'daki hipofosfateminin mekanizması tam açıklanmış değildir. Proksimal tubulustaki fosfat akışında bir değişiklik ya da büyüme hormonuna bağlı renal cevabın değişmesi sorumlu tutulan faktörlerdir<sup>(3)</sup>. Hipofosfateminin D vitamini seviyesini yükseltici etkisi bu olgulardaki HCU'yu açıklamaktadır.

Renal HCU'da tubuler ektazi, enfeksiyon ya da tubuler bir kusura bağlı olarak böbrekten kalsiyum kaçışı sözkonusudur<sup>(6)</sup>. Bunun yarattığı hafif hipokalsemi parathormonu stimüle eder. Artan 1,25(OH)2D3 barsaktan emilimi artırır. Bizim olgularımızdan sadece birinde parathormon da artış görülmüş, hastaların hepsinde serum Ca ve P seviyeleri normal bulunmuştur. Rezorbtif HCU'da idrardaki artmış kalsiyumun kaynağı kemiktir. Paget hastalığı, kemik kırıkları, immobilizasyon ve pHPT etyolojide rol oynar. 7 olgumuzda sadece pHPT belirlenmiştir. Bu olguların yalnızca 3'ünde parathormonun yüksek bulunmuş olması pHPT tanısında bu marker'in çok güvenli olmadığını göstermektedir. Serum Ca ve P seviyelerindeki değişiklikler ve rezorbtif hiperkalsiüri böyle olgularda parathormon normal olsada US ve sintigrafi ile ileri tetkik yapılmasına yetmelidir. Olgularımız bu şekilde değerlendirilmiş ve tümünde US ile sintigrafi bulgusu arasında uyum sağlanarak eksplozasyon kolaylaştırılmıştır. 7 olguda da oral replasman ile kalsiyum metabolizması korunmakta olup, taş hastalığı tümüyle inaktif hale geçmiştir.

Hiperkalsiüri ayırıcı tanısında Pak testi klasik test olmakla birlikte başka yöntemlerde ortaya atılmıştır. Pak rutin olarak her taş hastasını bu test ile değerlendirmektedir. Biz random diet altında HCU saptananlara testin uygulanmasından yanayız. Daha kısa 2. bir yöntemde kısıtlayıcı diet uygulanmaksızın 15 saatlik bir açlığı takiben sabah saat 10-12 arası idrar toplanır. Kalsiyumun

< 20 mg olması absorbtif, > 30 mg olması ise renal HCU'yu gösterir<sup>(6)</sup>. Pak testinin açlık ve yükleme aşamalarında idrar cAMP düzeyi tayin edilerek, parathormondaki ani değişikliklerin saptanabileceği ve ayırıcı tanıda daha fazla netlik sağlanabileceği ileri sürülmüştür<sup>(5)</sup>. Urivetzky, plazma osteokalsin düzey tayininin HCU ayırıcı tanısında cAMP düzeyleri ile çok iyi korele ederek özellikle renal ve rezorbtif HCU ayırımında önemli rol oynayabileceğini göstermiştir<sup>(11)</sup>. Ancak tüm bu modifikasyonlara rağmen % 15-25 civarında hastanın HCU açısından kategorize edilemediği bilinmektedir<sup>(9)</sup>. Kaldı ki rutin yapılacak metabolik araştırmalarda minimum tetkikle maksimum bilgi edinilmesine gerek vardır. Bu nedenle Pak testinin mevcut hali ile rutin değerlendirmelerde efektif olduğunu, daha ileri tetkiklerin çok sınırlı olguda gerekebileceğini düşünmekteyiz.

Tip I HCU'da günde 100 mg hidroklorotiazid ile idrar kalsiyumu azaltılır, kalsiyumoksalat saturasyonu düşürülür. Etki ekstrasellüler volüm deplesyonu yaratılarak kalsiyumun tubuler geri emilimini artırmak şeklindedir. Tedavi sırasında gelişebilecek hipositratürinin oral replasmanla kompanse edilmesi gereklidir<sup>(10)</sup>. Thiazide cevapsız ya da tolere edemeyen olgularda ortofosfatlarla kalsiyum barsak lümeninde bağlanır ve emilim azaltılır. Ortofosfatlar düşük oksalatlı diet ve magnezyum ile birlikte kullanılmalıdır<sup>(9)</sup>. Pak bu grup hastalarda ortalama 2.5 yıllık takipte thiazidlerle % 70.4, ortofosfatlarla ise % 77.8'lik remisyon sağlamıştır<sup>(9)</sup>. Serimizde 2 yıl sonunda toplam 4 olgudaki remisyon % 100'dür. 2 olguda thiazidler, 2 olguda ise ortofosfatlar kullanılmıştır.

Tip II HCU'da Ca alımının kısıtlanması taş nüksünü tek başına azaltır. Kompliansı iyi olmayan hastalarda thiazidler ve selülozfosfat denenebilir. Diet ile literatürde yeni taş oluşumunun % 85-90 hastada engellendiği bildirilmektedir<sup>(6,9)</sup>. Bizim serimizde bu grupta da remisyon % 100'dür.

Absorbtif Tip III HCU'da seçkin tedavi günde 1,5-2 g elementer fosfat alımı sağlayacak ortofosfatlar ile kalsiyumun bağlanmasıdır. Pak 8 hastalık grubunda ortalama 3 yıllık takipte % 75 remisyon bildirmiştir. Bizim 2 hastamızda da nüks görülmemiş, serum fosfor düzeyleri ortalama % 2.8 mg'dan 3.2'ye yükselmiştir.

Renal HCU'da seçkin metaflaktik ajan thiazid+sitrat kombinasyonudur. Pak 10 hastalık grubunda 3.37 yıl sonunda % 70 remisyona bildirmiştir<sup>(10)</sup>. Coe'nun<sup>(2)</sup> 78 hastalık serisinde 100 hasta/yıl başına taş oluşumu 32'den 5'e, Yendt'in<sup>(12)</sup> 67 hastalık serisinde ise 35'den 5.8'e düşürülmüştür. Bizim 6 hastamızdan 1'inde oluşan hipotansiyon atakları nedeniyle önce doz azaltılmış daha sonra tedaviye ara verilmiş ve bu hastada daha sonra nöks gelişmiştir. Metaflaksi öncesi 2.5 olan Ca/sitrat oranı 1.22'ye düşürülmüş, 2 yıl için % 83'lük remisyona ulaşılmıştır.

Sınıflanamayan 11 HCU'lu hastamızdan ortalama 2 yıl içinde sadece 1 hastada nöks görülmüştür. Pak<sup>(10)</sup> selülozfosfat kullanarak bu hastalarda 376 olan 100 hasta/yıl başına taş oranını 27'ye düşürmüştür. Biz bu grupta üniversal olarak düşük oksalat normal kalsiyumlu diet ve oral alkalisitrat ile metaflaksiden yanayız. Cevapsız olgularda selülozfosfat denemekteyiz.

Sonuç olarak HCU taş hastalığında ciddi bir risk faktörüdür. Farklı alt grupların varlığı farklı metaflaktik yaklaşımları gerekli kılmaktadır. Ayrıca rezorbif HCU'nun belirlenmesi sıklıkla pHPT tanısında ilk ve önemli adımlardan birini oluşturmaktadır. Tüm bu faktörler ayırıcı tanının gerekliliğini ortaya koymakta ve Pak testinin etkinliğine işaret etmektedir. Random diet altında HCU saptananlarda Pak testi uygulanarak selektif metaflaksin düzenlenmesi sınıflanamayan olgularda ise oral alkalisitrat ülkemiz şartlarında HCU'ya en gerçekçi yaklaşımı sağlayacak ve ESWL yapılan hastaların en az 1/4'ünde mevcut bu durumun ortadan kaldırılması ile uzun süreli ta-kipte çok daha iyi taşsızlık oranlarına ulaşılabilecektir.

- 1- Broadus, A.E., Dominguez, M., Bartter, F.C.: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: Use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J. Clin. Endocr. Metab.* 47:751-755, 1978.
- 2- Coe, F.L.: Treated and untreated recurrent calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria. *Ann. Intern. Med.* 87:404-408, 1978.
- 3- Erickson, S.B.: Hypercalciuric nephrolithiasis. In: *Stone Disease. Diagnosis and Management.* Rous, S.N. Grune & Stratton, Orlando. 1987, pp. 93-101.
- 4- Flocks, R.H.: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J.A.M.A.* 113: 1466-1471, 1939.
- 5- Lemann, J.Jr., Gray R.W.: İdiopathic hypercalciuria. *J.Urol.*, 141:715-719, 1989.
- 6- Menon, M., Krishnan, C.S.: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. *Urol. Clin. N. Am.* 10: 595-610, 1983.
- 7- Pak, C.Y.C., Kaplan, R., Bone, H., Townsend, J., Waters, O.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *New. Engl. J. Med.* 292:497-501, 1975.
- 8- Pak, C.Y.C., Oata, M., Lawrence, E.C., Snyder, W.: The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J. Clin. Invest.* 54:387-392, 1974
- 9- Pak, C.Y.C., Peters, P., Hurt, G.: Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am. J. Med.* 71: 651-618, 1981.
- 10- Pak, C.Y.C., Delea, C.S., Bantler, I.C.: Successful treatment of recurrent nephrolithiasis with cellulose phosphate. *N. Engl. J. Med.* 292:497-500, 1975.
- 11- Urivetzky, M., Anna, P., Smith, A.D.: Plasma osteocalcin levels in stone disease. A potential aid in the differential diagnosis of calcium nephrolithiasis. *J. Urol.* 139:1139-1141, 1988.
- 12- Yendt, E.R.: Renal calculi. *Can. Med. Assoc. J.* 102:497-489, 1979.