

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞTURAN VE OLUŞTURMAYAN
PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASINDAKİ MİKROORGANİZMALARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Münasib MAMMADOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023

**TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞTURAN VE OLUŞTURMAYAN
PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASINDAKİ MİKROORGANİZMALARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Münasib MAMMADOV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet GÜDELOĞLU**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda çok şey öğrendiğim, uzmanlık tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, değerli ağabeyim ve hocam Doç. Dr. Ahmet GÜDELOĞLU'na;

Başta Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serdar Tekgül olmak üzere, tüm saygıdeğer hocalarıma;

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen ve hastane personel ekibine;

Her zaman yanımda olan ve her türlü desteklerini esirgemeyen, sevgili aileme
Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Münasib MAMMADOV

ÖZET

Münasib M., Üriner Sistem Taşı Oluşturan ve Oluşturmayan Primer Hiperparatiroidili Hastaların Bağırsak Mikrobiyotasındaki Mikroorganizmaların Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2023. Hiperkalsiüri taş oluşumdaki en önemli predispozan risk faktörlerinden birisidir. Primer Hiperparatiroidizm, hiperkalsiüri ve artmış parathormon düzeyi ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur. Bu hastalarının %10-20'sinde semptomatik üriner sistem taş hastalığı görülür. Hiperkalsemi ve 24 saatlik idrar analizinde hiperkalsiüri saptanmasına rağmen, neden sadece bir grup Primer Hiperparatiroidi hastasında üriner sistem taşı oluştuğunun mekanizması halen tam olarak anlaşılammıştır. Son zamanlarda pek çok çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların üriner sistem taş hastalığında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada üriner sistem taşı olan ve olmayan Primer Hiperparatiroidi hastalarının bağırsak mikrobiyotalarını karşılaştırmak, iki grup arasındaki mikrobiyota çeşitliliğini belirlemek ve bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilikle böbrek taşı oluşumu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Ekim 2021 ve Ekim 2022 tarihleri arasında Primer Hiperparatiroidi tanısı alan hastalardan üriner sistem taşı olan 15 hasta ve üriner sistem taşı olmayan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Son 3 ayda düzenli antibiyotik kullananlar, bariatrik cerrahi geçirenler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, GİS kanserleri, kistik fibrozis, çölyak hastalığı ve konjenital GÜS anomalisi olan hastalar, aynı zamanda Sekonder veya Terisyer Hiperparatiroidili hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 40 hastanın bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar metagenom çalışması ile belirlendi. İki grupta toplam 9 şube, 14 sınıf, 23 takım ve 37 aile seviyesinde mikroorganizma tanımlandı. İki grubun bağırsak mikrobiyotası karşılaştırıldığında, şube seviyesinde istatistiksel anlamlı bir fark görülmesine de, sınıf seviyesinde **Clostridia** ($p=0.024$), takım seviyesinde **Lachnospirales** ($p=0.015$), ve **“Others”** ($p=0.015$) grubu, aile seviyesinde ise **Lachnospiraceae** ($p=0.015$), **Bacteroidaceae** ($p=0.030$) ve **“Others”** ($p=0.011$) grubundan olan mikroorganizmalar taşlı grupta istatistiksel olarak daha fazla bulundu.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, Mikrobiyota, Primer Hiperparatiroidi

ABSTRACT

Münasib M. Comparison of Microorganisms in the Intestinal Microbiota of Patients with Primary Hyperparathyroidism with and without Urinary System Stones. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology. Thesis in Urology. Ankara 2023.

Hypercalciuria is one of the most important predisposing risk factors in stone formation. Primary Hyperparathyroidism is a common endocrine disorder characterized by hypercalciuria and increased parathormone level. Symptomatic urinary system stone disease is seen in 10-20% of these patients. Although hypercalcemia and hypercalciuria were detected in 24-hour urine analysis, the mechanism of why urinary system stones occur only in a group of primary hyperparathyroidism patients is still not fully understood. Recently, many studies have shown that differences in intestinal microbiota may play a role in urinary tract stone disease. In this study, it was aimed to compare the intestinal microbiota of Primary Hyperparathyroidism patients with and without urinary system stones, to determine the microbiota diversity between the two groups and to reveal the relationship between the diversity in the intestinal microbiota and the formation of kidney stones. Among the patients diagnosed with Primary Hyperparathyroidism between October 2021 and October 2022, 15 patients with urinary system stones and 25 patients without urinary system stones were included in the study. Patients who used antibiotics regularly in the last 3 months, had bariatric surgery, patients with inflammatory bowel disease, GIS cancers, cystic fibrosis, celiac disease and congenital GUS anomalies, as well as patients with Secondary or Tertiary Hyperparathyroidism were excluded from the study. Microorganisms in the gut microbiota of 40 patients were determined by metagenome study. Microorganisms were identified at the level of 9 filum, 14 classes, 23 orders and 37 families in two groups. When the gut microbiota of the two groups were compared, although there was no statistically significant difference at the filum level, **Clostridia** (p=0.024) at the class level, **Lachnospirales** (p=0.015) and the “**Others**” (p=0.015) group at the order level, **Lachnospiraceae** (p=0.015), **Bacteroidaceae** (p=0.030) and “**Others**” (p=0.011) at the family level were found statistically significant more in the stone group.

Key words: Urinary System Stone Disease, Microbiota, Primary Hyperparathyroidism

KISALTMALAR

- AH** : Absorbif Hiperkalsiüri
Ca : Kalsiyum
EAU : European Association of Urology
ESWL : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
FAD : Flavin Adenin Dinükleotit
GIS : Gastrointestinal sistem
GÜS : Genitoüriner sistem
İS : İndoksil Sülfat
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
MEN : Multipl Endokrin Neoplazi
MSB : Medüller Sünger Böbrek
NASH : Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
P : Fosfor
PCR : Polymerase Chain reaction
PCs : P-Kresil Sülfat
PHPT : Primer Hiperparatiroidizm
PTH : Paratiroid Hormonu
RTA : Renal Tübüler Asidoz
SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLC : Single Level Cell
TMAO : Trimetilamin-N-Oksit
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

İÇİNDEKİLER TABLOSU

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| KISALTMALAR | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1.Amaç | 1 |
| 1.2. Hipotez | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Böbrek Taşı Hastalığının Epidemiyolojisi | 2 |
| 2.1.1. Cinsiyet | 2 |
| 2.1.2. Genetik Faktörler | 3 |
| 2.1.3. Sistemik Hastalıklar, Obezite, Diyabet ve Metabolik Sendrom | 3 |
| 2.1.4. Irk | 4 |
| 2.1.5. Yaş | 4 |
| 2.1.6. Coğrafi Bölge ve İklim | 4 |
| 2.1.7. Meslek | 4 |
| 2.1.8. Sıvı Alımı | 5 |
| 2.2. Taş Oluşum Mekanizmaları | 5 |
| 2.2.1. Kristal Oluşumunda İnhibitörler ve Promoterler | 6 |
| 2.2.2. Mineral Metabolizması | 7 |
| 2.3. Patogenez | 8 |

| | |
|--|----|
| 2.3.1. Anatomik Yatkınlıklar..... | 8 |
| 2.3.2. Sınıflandırma..... | 10 |
| 2.4. METABOLİK DEĞERLENDİRME | 15 |
| 2.5. KONZERVATİF MEDİKAL TEDAVİ..... | 18 |
| 2.5.1. Spesifik Medikal Tedavi | 19 |
| 2.5.2. Kemolizis..... | 25 |
| 2.6. Hiperparatriodizm | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 27 |
| 3.1. Yöntem | 27 |
| 3.2. Metagenom Çalışma Yöntemi..... | 28 |
| 3.2.1. Deney Adımları | 28 |
| 3.3. İstatistik..... | 34 |
| 4. BULGULAR | 35 |
| 4.1. Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri..... | 35 |
| 4.2. Preoperatif ve Postoperatif Verilerin Karşılaştırılması | 35 |
| 4.3. Taşlı ve Taşsız Grup Verilerinin Karşılaştırılması..... | 38 |
| 4.4. Taşlı ve Taşsız Grup Hastaların Bağırsak Mikrobiyotalarının Karşılaştırılması | 41 |
| 4.4.1. Şube Seviyesi..... | 41 |
| 4.4.2. Sınıf Seviyesi | 43 |
| 4.4.3. Takım Seviyesi..... | 45 |
| 4.4.4. Aile Seviyesi | 48 |
| 5. TARTIŞMA | 51 |
| 5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları | 58 |

| | |
|---------------------------|----|
| 6. SONUÇ | 59 |
| 7. KAYNAKLAR | 60 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Taş oluşum mekanizması..... | 6 |
| Şekil 2. Renal tübüler asidoz tanı algoritması | 13 |
| Şekil 3. Analiz Adımları | 33 |
| Şekil 4. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum PTH düzeyleri | 36 |
| Şekil 5. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum Ca düzeyleri..... | 37 |
| Şekil 6. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum P düzeyleri..... | 37 |
| Şekil 7. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum 25- OH Vitamin D düzeyleri..... | 38 |
| Şekil 8. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Şube seviyesi)..... | 42 |
| Şekil 9. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Sınıf seviyesi)..... | 44 |
| Şekil 10. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Takım seviyesi)..... | 47 |
| Şekil 11. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Aile) | 50 |
| Şekil 12. Böbrek taşı hastalığında bağırsak-böbrek aksı | 52 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Spesifik metabolik inceleme gerektiren yüksek riskli taş hastalarına ait faktörler | 17 |
| Tablo 2. Genel nüks önleyici tedbirler | 18 |
| Tablo 3. Kalsiyum oksalat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri...19 | |
| Tablo 4. Kalsiyum fosfat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri.....20 | |
| Tablo 5. Ürik asit taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri.....21 | |
| Tablo 6. Üreaz üreten bakteriler | 22 |
| Tablo 7. Enfeksiyon taşlarında sebebe yönelik tedaviler | 22 |
| Tablo 8. Sistin taşlarında spesifik tedavi.....23 | |
| Tablo 9. Hastaların temel demografik özellikleri.....35 | |
| Tablo 10. Preoperatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 11. Taşlı ve taşsız grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması...39 | |
| Tablo 12. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Şube seviyesi).....41 | |
| Tablo 13. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Sınıf seviyesi).....43 | |
| Tablo 14. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Takım seviyesi).....46 | |
| Tablo 15. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Aile seviyesi).....48 | |

1. GİRİŞ

1.1.Amaç

Bu çalışmada üriner sistem taşı olan ve olmayan Primer Hiperparatiroidili hastaların bağırsak mikrobiyalarını karşılaştırmak, iki grup arasındaki mikrobiyota çeşitliliğini belirlemek ve bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilikle böbrek taşı oluşumu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

1.2. Hipotez

Üriner sistem taşı oluşturan Primer Hiperparatiroidili hastaların bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluğun böbrek taşı oluşumu üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Taşı Hastalığının Epidemiyolojisi

Taş hastalığı, modern toplumun en yaygın rahatsızlıklarından biri olmasına rağmen, antik çağlardan beri tanımlanmıştır. Hayat boyunca taş hastalığı görülme prevalansı %1-20 arasında değişmektedir (1). Amerika'da yapılmış olan bir çalışmada yaş, ırk ve cinsiyete göre değişmekle birlikte bu oran erkeklerde %12, kadınlarda ise %6 olarak ortaya konmuştur (2). Yirminci yüzyılın ikinci yarısında ise ılımlı bir prevalans artışı gözlenmiştir. Böbrek taşı prevalansındaki artış küresel bir olgudur. Beş Avrupa ülkesi, Japonya ve Amerika birleşik Devletleri'nden elde edilen veriler, taş hastalığının insidansı ve prevalansının tüm dünyada zaman içinde arttığını göstermiştir (3). Bu artışın gerçek bir artış olabileceği gibi, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, asemptomatik taşların saptanmasındaki artışın da bu sonucu doğurmuş olabileceği öne sürülmüştür (4). Son birkaç on yılda taş hastalığının minimal invaziv ve noninvaziv tedavisindeki devrim niteliğindeki ilerlemeler, taşın çıkarılmasını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte cerrahi tedaviler, rahatsız edici taşı çıkarsalar da, hastalığın seyrini çok az değiştirirler. Yapılan çalışmalar nefrolitiazis teşhisine karşılık gelen sigorta talepleri olan bireyler için toplam tahmini yıllık harcama bedelinin 2012'de 10 milyar doları aştığını ve 2000'den bu yana ise bu bedelin neredeyse 5 kat arttığını gösterdi (5).

Ülkemiz de taş hastalığı için endemik bir bölgedir. Ülkemizde üriner sistem taş hastalığı, özellikle coğrafi varyasyon göstermesi ve patogenetik faktörlerin aydınlatılması için daha detaylı epidemiyolojik çalışmalar gerektiren ciddi bir sorundur. Özellikle, Güney ve Güneydoğu Bölgesi'nde, aynı zamanda sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyi düşük bölgelerde taş hastalığı görülme olasılığı daha fazladır.

2.1.1. Cinsiyet

Erkekler taş hastalığı açısından kadınlardan 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir (6). Bununla birlikte, son kanıtlar erkekler ve kadınlar arasındaki insidans farkının daralmakta olduğunu göstermektedir. Hastane taburcularını temsil eden, Ulusal Yatan Hasta Örneği Veri Setini kullanarak yapılan bir çalışmaya göre, böbrek veya üreter taşı teşhisi için genel popülasyona göre ayarlanmış taburculukların 1997'den 2002'ye kadar sadece %1,6

artmasına rağmen, kadınlar için taburculukların %17 arttığını, erkekler için ise %8,1 azaldığı görülmüştür. Bu eğilim, 1997'de 1,7 olan erkek-kadın oranının, 2002'de 1,3'e değişimini yansıtmaktadır (7).

2.1.2. Genetik Faktörler

Ailesinde taş hastalığı görülen bireyler normal bireylere göre 2,5 kat daha fazla risk altındadır. Polijenik kalıtımın ailesel taş hastalığında önemli olması ile birlikte, çevresel faktörlerin de bu risk artışında etkili olabileceği söylenmektedir (8).

2.1.3. Sistemik Hastalıklar, Obezite, Diyabet ve Metabolik Sendrom

Renal tübüler asidoz, Primer Hiperparatiroidizm ve Crohn hastalığı kalsiyum taş hastalığına yol açtığı bilinen metabolik hastalıklardır. **Taş hastalarının %5'inde Primer Hiperparatiroidizm görülür.** Diabetes mellitus hastalarında diyet ve vücut kitlesinden bağımsız olarak üriner sistem taş hastalığı sık görülür (9). Hiperürisemiyle seyreden Gut hastalığında yaklaşık %50 oranında ürik asit taşlarına rastlanır (10).

Kadın ve erkekleri kapsayan iki büyük prospektif kohort çalışmasında, her iki cinsiyette de üriner sistem taş hastalığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur, ancak ilişkinin büyüklüğü kadınlarda erkeklerden daha fazladır (11). Yine yakın dönemde yapılan çalışmada taş hastalığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki bu doğrusal ilişkinin VKİ=30 kg/m²'ye kadar devam ettiğini ve bu noktada riskin dengelendiğini gösterdi (12).

Metabolik sendrom olarak bilinen hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve/veya hipertansiyon ile birlikte visseral obezite de böbrek taşı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (13).

Obezite, diyabet, metabolik sendrom ve taş oluşumu arasındaki ilişkiden sorumlu olan patofizyolojik mekanizma tam olarak tanımlanmasa da, ana tema metabolik bir insülin direnci durumudur. Yakın dönemde bu ilişkinin sebebi olarak insülin rezistansına bağlı azalmış idrar pH'si, ve ürik asit taşlarının olabileceği öne sürülmüştür (14). Vücut kitle indeksinin değerlendirilmesi ile yapılan başka bir çalışmada yüksek indeksli grupta idrarda oksalat, ürik asit, sodyum ve fosfor miktarlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir başka teoride aşırı kiloya sahip hastalarda kalsiyum-oksalat taş oluşumunun idrarda

promoter artışıyla ilişkisini ortaya koyarken, ürik asit taşlarının oluşumu için idrar pH'sindeki değişikliklerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır (11).

2.1.4. Irk

Taş hastalığının insidansında ırksal ve etnik farklılıklar gözlenmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada üriner sistem taş hastalığının beyaz ırkta Hispanikler, Asyalılar ve Afroamerikalılara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Taş hastalığının cinsiyet dağılımı da ırka göre değişmektedir. Beyazlarda 2,3 olan erkek kadın oranı Afroamerikalılarda 0,65'e düşmektedir (6).

2.1.5. Yaş

Yetişkinlerde böbrek taşı insidansı, yaşamın dördüncü ve altıncı dekatlarında zirve yapar. Kadınlarda ise bimodal bir dağılım gözlenmiş ve ikinci pik dönemi olarak altıncı dekat bulunmuştur. Kadınlarda taş hastalığının daha az olması ve postmenopozal dönemde pik gözlenmesinin östrojenin koruyucu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada idrar kalsiyum-oksalat oranının premenopozal kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğu ve bu oranın menopoz sonrası eşitlendiği görüldü (15).

2.1.6. Coğrafi Bölge ve İklim

Taş hastalığının coğrafi dağılımı kabaca çevresel risk faktörlerini takip etme eğilimindedir. Dağlık bölgeler, çöller ve tropik bölgelerde sıcak ve kuru iklim koşulları nedeniyle, taş hastalığı prevalansı daha yüksek görülmüştür. Bu prevalans farkından mevsimsel farklılıklar, sıcak havaya bağlı vücuttan farklı yollarla sıvı kaybı ve güneş ışıklarının indüklediği vitamin D üretim artışı sorumlu tutulmuştur. Literatürde öne sürülen ana teori ise, aslında, iklim ve coğrafi bölgenin taş hastalığını dolaylı olarak etkilediği, esas etkinin ise artmış D vitamini üretimi olduğu yönündedir (16).

2.1.7. Meslek

Sıcağa maruz kalma ve dehidrasyon taş hastalığı için mesleki risk faktörlerini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sıcak ortamda çalışanlarda normal ısıda çalışanlara göre idrar miktarında azalma, üriner ürik asit seviyelerinde yükselme ve hipositatüri gözlenmiş ve bu da taş hastalığının daha fazla görülmesine sebep olmuştur.

Aynı zamanda, üst düzey yöneticilerde, özellikle hareket eksikliğine bağlı riskin arttığı öngörülmektedir (17).

2.1.8. Sıvı Alımı

Yüksek sıvı alımının taş önleme üzerindeki yararlı etkisi uzun zamandır bilinmektedir. İki büyük gözlemsel çalışmada sıvı alımının taş oluşumu riski ile ters orantılı olduğu bulundu (18),(19).

Sıvı alımının miktarı kadar içilen suyun içeriği de çalışmalara konu olmuştur. Suyun mineral içerikleri ve elektrolit miktarları bölgesel farklılıklar gösterir. Suyun sertlik derecesi içeriğindeki kalsiyum karbonat oranına göre değişir. Yapılan çalışmalarda suyun sertlik derecesi ve içeriği ile taş hastalığı arasında korelasyon bulunamamıştır (20).

2.2. Taş Oluşum Mekanizmaları

Az çözünür bir tuzun iyonlarını veya moleküllerini içeren bir çözelti, tuzun saf kimyasal bileşenlerinin (iyonlar veya moleküller) konsantrasyonlarının çarpımının matematiksel bir ifadesi olan **konsantre ürün (concentration product)** olarak tanımlanır. Doygunluk (sature) terimi, yeni tuz molekülleri eklendiğinde o solüsyonda çözünmenin bittiği ve kristalleşmenin başlayacağı nokta için kullanılır (**çözünürlük ürünü- solubity product**). Doyma noktasındaki konsantrasyon ürününe **termodinamik çözünmüş ürün** denir. Bu çözünmüş ve kristal halinde olan bileşenlerin dengede olduğu noktadır. Bu noktada doymuş çözeltiliye başka kristallerin eklenmesi, çözeltinin pH veya sıcaklık gibi koşulları değiştirilmedikçe kristallerin presipitasyonu ile sonuçlanır. İdrarda kalsiyum kristalleri bu termodinamik safhayı geçse bile, idrar pH değişiklikleri ve inhibitör maddelerin etkisi presipitasyonu engelleyebilir. Bu doyma durumunda idrarın tuza göre yarı kararlı olduğu kabul edilir. Bu duruma **metastatik safha** denir ve idrar molekülleri süpersature edebilme özelliğindedir. Bundan sonraki aşamada tuzun konsantrasyonu daha da arttıkça, kristalizasyon başlar ve inhibitörlerin etkisi minimize olur. Bu noktadaki konsantrasyon ürününe **oluşum ürünü (formation product)** denir. Bu safhaya geçişte taş oluşumuna yol açan predispozan faktörler etkili olur (drar pH değişiklikleri, üriner enfeksiyonlar, üriner sistemde staza yol açan sebepler, yabancı cisimler, tümörler, renal kalsifikasyonlar). Formation product safhasına ulaşıldıktan sonra spontan nükleasyonlar gelişmeye başlar, agregasyon oranında ve nüveleşmede artış

gözlenir ve bu aşamada inhibitörler genelde etkisizdir (Şekil 1). Kristaller iyonik etki ve enerji ile birbirlerine yaklaşıp kümeleşme oluştururlar. Bu kümeleşmenin tek molekül tarafından oluşturulmasına **homojen nükleasyon** denir.

| |
|--|
| Nükleasyon oluşacaktır İnhibitörler genelde etkisiz |
| Formation product |
| Kristal büyüme oluşur Kristal agregasyonu meydana gelir İnhibitörler kristalizasyona engel olur veya önler Denovo nükleasyon çok yavaştır Heterojen nükleasyon oluşabilir Matrix olaya dahil olabilir |
| Solubility product |
| Kümeleşme var Kristaller oluşmaz Nükleasyon-büyüme yok Çözünme var |

Şekil 1. Taş oluşum mekanizması (konsantrasyon artışı aşağıdan yukarıya)

Kristalize olmuş moleküllerin üzerine bir başka molekülün yapışmasına **epitaksi** denir. Epitaksi sonucu, birden fazla molekülden oluşan **heterojen nükleasyon** denilen yapılar oluşur.

Normal koşullarda kristaller oluşuktan sonra 3-5 dakikada pelvise, 5-10 dakika içinde ise mesaneye geçer. Mesanede kaldıkları 3-6 saatte herhangi bir büyüme göstermeden idrarla atılırlar. Aşırı hızlı bir nüveleşme, staz veya papillalara yapışma taş oluşumu için öne sürülen hipotezlerdendir (21).

2.2.1. Kristal Oluşumunda İnhibitörler ve Promoterler

Bilinen inhibitörlerden en önemlisi **sitrattır**. Sitrata çeşitli eylemlerle kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşı oluşumunun bir inhibitörü olarak işlev görür. İlk olarak,

kalsiyum ile kompleksler oluşturarak, kalsiyumun oksalat ya da fosfat ile bir kompleks oluşturmasını engeller. Aynı zamanda kalsiyum oksalatın spontan presipitasyonunu ve kalsiyum oksalatın monosodyum ürat ile oluşturduğu heterojen nükleasyonu engeller.

Magnezyumun inhibitör aktivitesi, oksalat ile kompleksler oluşturarak iyonik oksalat konsantrasyonunu ve kalsiyum oksalat saturasyonunda düşüşe yol açmasından kaynaklanır. Magnezyumun *in vitro* olarak kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini inhibe ettiği de gösterilmiştir. **Glukozaminoglikanlar** ve **mukopolisakkaridlerin** kristallerin nüveleşmesini önlediği gösterilmiştir.

İdrarda bulunan iki önemli glikoprotein, **nefrokalsin** ve **Tamm-Horsfall proteinleri**, kalsiyum oksalat monhidrat kristallerinin agregasyonunu kuvvetli olarak inhibe ederler. Nefrokalsinin kaynağı proksimal renal tübül, Tamm-Horsfall proteinin kaynağı ise distal tübül kökenli epitelyal hücrelerdir. Fosfolipaz ve proteazlara bağlı olarak idrarda açığa çıkarlar.

Osteopontin (uropontin), kemik matriksinden ve henle lupu distal tübüldeki böbrek epitelyal hücrelerden sentezlenen asidik fosforillenmiş bir glikoproteindir. Kalsiyum oksalat kristallerinin agregasyonunu, nüveleşmesini ve nüvelerin büyümesini ve kristallerin böbrek epitelyal hücrelerine yapışmasını *in vitro* olarak azalttığı gösterilmiştir (22).

Böbrek taşı kristalli ve kristalsiz bileşenlerden oluşur. Kristal olmayan bileşen, tipik olarak taşın ağırlığının %2,5'ini (enfeksiyon taşlarında %65'e kadarını) oluşturan **matriks** olarak adlandırılır (23). Yapılan çalışmalara göre matriks yapısının %65'ini proteinler, %10'unu su, %9'unu şekerler ve %5'ini glukozaminler oluşturur (24).

2.2.2. Mineral Metabolizması

Diyetle alınan **kalsiyumun** %30 ila %40'ı bağırsaklardan (büyük bölümü ince bağırsaklardan, sadece yaklaşık %10'u ise kolondan) absorbe olur ve bu absorpsiyon miktarı diyetle alınan kalsiyuma bağlıdır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D₃ (Kalsitriol) bağırsak kalsiyum emiliminin en güçlü uyarıcısıdır. Aynı zamanda Kalsitriol salınımı Paratiroid hormonu (PTH) ve hipofosfatemi tarafından stimüle edilir. Kalsitriol bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırmanın yanında, kemiklerden PTH ile birlikte kalsiyum mobilizasyonunu da sağlar. Diğer bir taraftan PTH renal kalsiyum

absorpsiyonunu ve böbrekten fosfat atılımını artırır. Emilen kalsiyumun yalnızca %50'si iyonize formdadır ve glomerüllerden süzülebilir. İdrara geçen kalsiyumun yaklaşık %2'si haricinde kalan kısmı proksimal ve distal tübülden geri emilir. Diyet ile alınan fazla miktardaki sodyum hiperkalsiüriye yol açar. Diyetteki tuz miktarının azaltılmasının üriner sistem taşlarının rekürrensini önlemede önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Diyetle kalsiyum kısıtlanması beklenenin aksine taş oluşumunu artırır ve bu etkiden idrardaki artmış oksalat miktarı sorumlu tutulmuştur.

Diyetteki **Fosfatın** yaklaşık %60'ı bağırsaklardan absorbe olur. Fosfat absorpsiyonu yüksek oranda pH'a bağımlıdır. Fosfatın bağırsaktan emilimi sodyum bağımlı, kalsitriol tarafından regüle edilen transport yöntemi ile sağlanmaktadır. Absorbe edilen fosfatın takriben %65'i böbreklerden, geri kalan kısmı ise bağırsaklardan atılır.

Oksalatın, büyük bir bölümü metabolik ürün olup, diyetle alınan miktarının sadece %6-14'ü ince bağırsak ve kolondan emilir (25). Glisin ve askorbik asit oksalatın öncüleridir. B6 vitamini oksalat metabolizmasının kofaktörüdür ve eksikliğinde idrardan oksalat atılımı artar. Bağırsakta bulunan kalsiyum, magnezyum ve oksalat üreten bakteriler (*Oxalobacter formigenes*) gibi oksalata bağlanabilen katyonların varlığı da oksalat emilimini etkileyebilir. *Oxalobacter formigenes* ile alakalı yapılan bazı çalışmalar bakterinin taş oluşumunda rolü olabileceğini öne sürse de bu bakterinin taş oluşumu üzerine etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, bağırsak cerrahisi geçirmiş kişilerde hiperoksalüri gelişebilir.

Magnezyum emilimi D vitamini tarafından regüle edilir. Struvit taşlarının bileşiminde bulunur. Magnezyum eksikliği kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna yol açar; diyetle takviyesinin ise koruyucu özelliği yoktur (11).

2.3. Patogenez

2.3.1. Anatomik Yatkınlıklar

Üriner obstrüksiyon ve/veya stazla birlikte görülen anatomik anomaliye sahip hastalarda üriner sistem taş hastalığı riski artmıştır. Bu hastalarda artmış risk nedeninin üriner staz ve nefrondan geçiş süresinin uzaması ile retansiyon ve kristal formasyonu mu, yoksa metabolik anormallikler mi olduğu tartışmalıdır.

a) Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Üreteropelvik bileşke (U-P) obstrüksiyonu olan hastalarda böbrek taşı insidansı yaklaşık %20'dir (26). Bu hastalar, normal popülasyondaki diğer taş hastaları ile benzer metabolik risklere sahiptir (27). Bir başka çalışmada U-P darlık tedavisi sonrasında hastaların %62'sinde taş rekürrensi gözlenirken, bunların %43'ünde nüks karşı böbrekte meydana gelmiştir. Bu bulgular, obstrüksiyon düzeltilse bile metabolik yatkınlığın devam ettiğini göstermektedir (28). Bu hastaların çoğunda sadece U-P darlığın tedavisi tek başına taş rekürrensini önlemez, metabolik anormalliğin tespiti ve tedavisiyle rekürrens oranları azaltılabilmektedir.

b) Atnalı Böbrek

Atnalı böbreklerin görülme sıklığı %0,25'ken, bu hastalarda taş görülme oranı %20'dir (29). Bu hastalarda üreterin renal pelvise yüksek insersiyonu nedeniyle renal drenajda bir bozulma olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar, atnalı böbreği olan hastalarda üriner stazın taş oluşumuna bir eğilim oluşturması ile birlikte, taş formasyonu için metabolik anormalliklerin de gerekli olduğunu göstermiştir (30).

c) Kaliks Divertikülü

Hastaların yaklaşık %40'ında kaliks divertikülü ile birlikte taş da bulunmaktadır (31). Lokal anatomik obstrüksiyon ve metabolik anormallikler birlikte taş oluşumunu artırır. Bu hastaların yarısında hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hiperürükozüri gibi metabolik anormallikler gözlenir (32). Kaliks divertikülünde taşı olan hastaların yaklaşık %60'ında senkronize veya metakronize divertikül dışında da taş raporlanmıştır (33). Kaliks divertikülü taşlarının çoğunluğu kalsiyum oksalat monohidrat taşı olsa da, enfeksiyon komponentinden dolayı struvit/karbonat apatit taşları da görülebilir. Hastaların %40'ında eş zamanlı olarak idrar yolu enfeksiyonu görülür (34).

d) Medüller Sünger Böbrek

Medüller sünger böbrek (MSB), renal kollektor kanalların genişlemesi ile karakterize bir bozukluktur. Nefrokalsinozis ve böbrek taşı MSB'ye ait sık görülen komplikasyonlar olarak bilinse de (35), taş formasyonunun risk faktörleri tam olarak anlaşılammıştır. Üriner staz ve reküren enfeksiyon dışında, hiperkalsiüri, idrar konsantrasyon yetersizliği ve defektif asidifikasyon gibi renal tübüler defekte neden olan

faktörlerin taş oluşumuna yol açabileceği düşünülüyor (36). Bu hastalarda en sık görülen metabolik anormallikler hipositratüri ve hiperkalsiüridir (37). Vezikoüreteral reflü, üreteral striktür ve üreterosel taş oluşumuna yol açabilecek diğer anatomik yatkınlıklardır.

2.3.2. Sınıflandırma

a) Kalsiyum Taşları

Hiperkalsiüri

Kalsiyum taşı olanlarda görülen en sık anomali hiperkalsiüridir ve bütün taş hastalarının %35-65'inde görülür (38). Yüksek üriner kalsiyum konsantrasyonları kalsiyum tuzlarının üriner saturasyonunu artırır ve sitrat, kondroitin sülfat gibi inhibitörlerle birleşme yolu ile bunların etkisini azaltır. En doğru hiperkalsiüri tanımlaması; 400 mg kalsiyum, 100 mg sodyumla bir haftalık diyetten sonra günlük üriner kalsiyumun 200 mg'den daha yüksek olmasıdır. Hiperkalsiüriyi patofizyolojisine göre kabaca 3 alt gruba ayırabiliriz; kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun arttığı **absorbtif hiperkalsiüri**, primer renal kaçağın olduğu **renal hiperkalsiüri** ve kemik demineralizasyonunun arttığı **resorbtif hiperkalsiüri**.

Absorbtif hiperkalsiüri (AH) oral kalsiyum yüklemesinden sonra, kalsiyumun bağırsaktan normalden fazla emilimine sekonder olarak, idrarda kalsiyum atılımının artması (>0,2 mg/mg kreatinin) olarak tanımlanır. AH normal serum kalsiyumu (renal kompanzasyon mekanizması ile Ca atılımı arttığı için), normal ya da düşük serum PTH, artmış üriner kalsiyum ve normal açlık üriner kalsiyum ile karakterizedir. AH'nin şiddetli formlarında nadiren açlık hiperkalsiürisi de gelişebilir. AH'nin iki tipi vardır; diyetle Ca kısıtlaması ile idrar kalsiyumu düzeliyorsa tip II, düzelme olmuyorsa tip I olarak sınıflandırılır.

Renal hiperkalsiüri (renal kaçak) renal distal tübüllerden Ca kaçağı vardır. Bu kaçak sekonder hiperparatiroidizme yol açarak, idrar kalsiyumunun artmasıyla sonuçlanır (38). Serum kalsiyumu normaldir, açlık idrar kalsiyumu ve serum PTH seviyesi artmıştır. **Rezorbtif hiperkalsiüri (primer hiperparatiroidizm)**; nadir görülür ve artmış PTH salınımı sonucunda kemik rezorpsiyonuyla karakterizedir. Taş hastalarının %5'ini oluşturur (39). PTH vitamin D3'ü artırır bu da bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Açlık ve yükleme testinde hiperkalsiüri saptanır ve genellikle serum kalsiyumu yüksektir.

Granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, silikozis vb.), tirotoksikoz, vitamin D toksisitesi, malignite gibi hastalıklar da serum kalsiyumunu artırarak hiperkalsiüriye sebep olabilir.

Hiperoksalüri

Üriner oksalatın >40 mg/gün olması şeklinde ifade edilir.

Primer hiperoksalüri glioksalat metabolizmasında sorun nedeniyle oluşan nadir bir genetik geçişli, otozomal resesif hastalıktır. Oksalat üretimi ve atılımı artmıştır. Sonuçta renal tübül lümeninde kalsiyum oksalat kompleksleri ve kristal oluşumu artar (40). Tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir (41). Tedavi karaciğer-böbrek transplantasyonudur (42).

Enterik (Sekonder) hiperoksalüri, kazanılmış hiperoksalürinin en sık görülen şeklidir. İnce bağırsak malabsorbiyonlarında (intestinal rezeksiyon, bariyatik cerrahi, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği) bağırsak içinde yağ ve safra asiti artınca kalsiyumla birleşirler (43) ve normalde kalsiyumla birleşip atılan oksalat serbest kalmış olup, bağırsaklardan emilimi artar (44). Sonuçta bu da hiperoksalüriye sebep olur. Diğer hiperoksalüri tipleri; diyete bağlı ve **idiyopatik hiperoksalüridir**.

Hiperürikozüri

İdrarda ürik asit miktarının 600 mg/gün'den fazla olmasıdır. Kalsiyum taşı olanlarının %10'undan tek metabolik anormali olarak karşımıza çıkar (45). İdrar pH'si 5,5'in altında olduğunda idrardaki monosodyum urat, ürik asit ve/veya kalsiyum oksalat taş oluşumuna yol açar. İdrar pH'si >5,5 ise; sodyum urat oluşumu heterolog nükleasyon ile kalsiyum oksalat taşı oluşumunu hızlandırır (46). Hiperürikozüri diyetle aşırı pürin alımı, miyeloproliferatif hastalıklar, tümör lizis sendromu ve gut gibi hastalıklara sekonder gelişebilir (47).

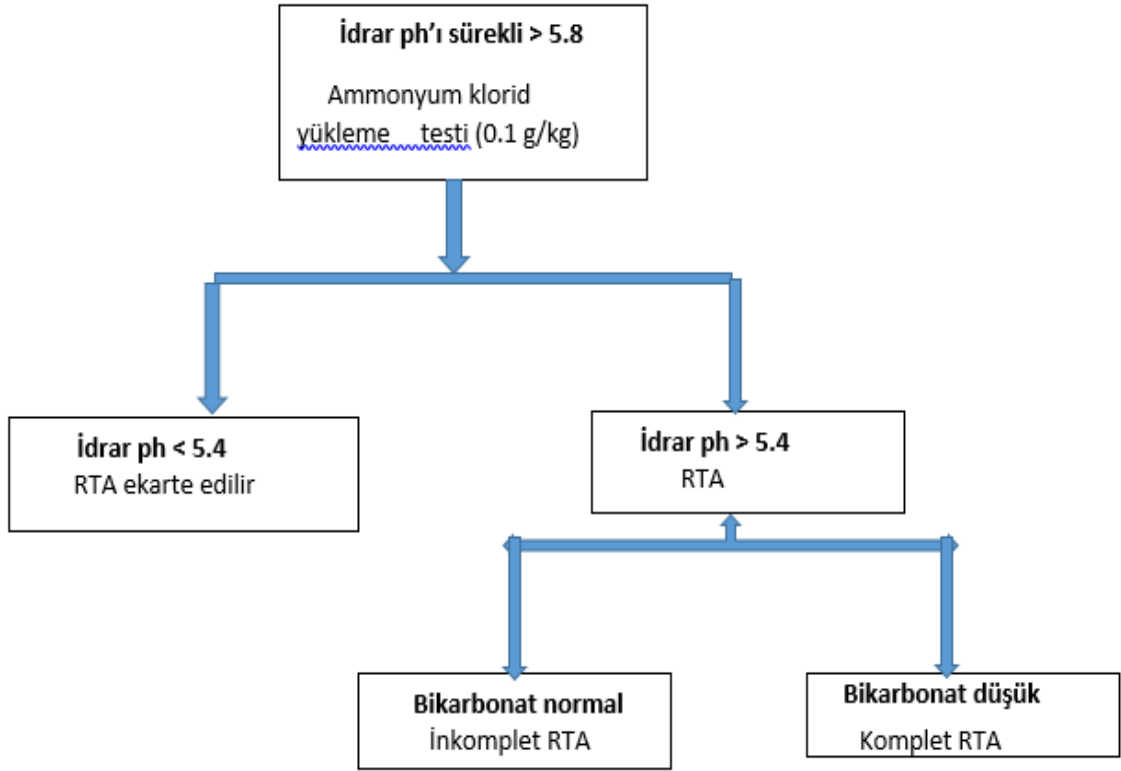
Hipositratüri

Kalsiyum taşı olanların %10'unda izole, %20-60'ında diğer metabolik anormalliklerle birlikte görülür (48), (49). Sitrat kalsiyumla çözünebilir tuzlar oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumunu engelleyen inhibitör maddedir. Kalsiyum taşı oluşumunu artıran diğer metabolik anormallikler: Düşük idrar pH'si, renal renal tübüler asidoz ve hipomagnezüridir.

Renal Tubuler Asidoz (RTA)

RTA, renal tübüler hidrojen atılımı veya bikarbonat reabsorpsiyonundaki bozukluğa bağlı olarak gelişen ve metabolik asidoz ile karakterize bir klinik sendromdur. Herediter, idiyopatik veya edinsel olabilen heterojen bir bozukluktur (50). Kazanılmış RTA, rekürren pyelonefrit, obstrüktif üropati, akut tubuler nekroz, renal transplantasyon, Primer Hiperparatiroidizm, idiyopatik hiperkalsiüri, analjezi nefropatisi, sarkoidoz ve ilaca bağlı gelişebilir. Yüksek idrar pH (>6,0), hiperkloremi ve düşük serum potasyum ve bikarbonat seviyeleri ile karakterizedir. Metabolik asidoz hipositatürü, hiperkalsiüri ve kemik rezorpsiyonuna yol açmaktadır (51). Dört klinik tipi bulunmaktadır:

RTA Tip 1 (Distal Renal Tubuler Asidoz): En sık görülen tip olmakla birlikte, çoğunlukla taş oluşumuna yol açması nedeniyle de önemlidir ve etkilenen kişilerin %70'inde taş oluşmaktadır (52). Sistemik asidoz varlığında idrarın asidifiye olmaması ile karakterize kollektör kanal anomalisidir. İdrar pH'si, 6,5'ten yüksektir. Hipokalemi ve hiperkloremi bulunur. Nefronun bikarbonat ayarlama özelliği ortadan kalkmıştır. Komplet ve inkomplet olmak üzere iki tiptedir ve taş oluşumu genellikle komplet tip RTA'da görülür. Kadınlarda %80 oranında daha sık rastlanır(53). Tanı oral amonyum klorid replasmanına rağmen idrarın asidifiye edilememesi ile konulur (Şekil 2).



Şekil 2. Renal tübüler asidoz tanı algoritması

RTA Tip 2 (Proksimal): Yüksek idrar pH'sı ile birlikte bikarbonat reabsorbsiyonundaki bozuklukla karakterizedir. Enterik hiperoksalüri hastaları ile aynı laboratuvar bulgularına sahiptir. İdrarda oksalat değerleri; bağırsak rezeksiyonu veya enflamasyonu olan hastalardaki kadar yüksek değildir (54). Bu hastalarda idrar volümü azalmıştır, idrarda sitrat düzeyi hafif düşmüştür.

RTA Tip 3 (Tiyazide Bağlı): Uzun süre tiyazid tedavisi alan hastalarda görülebilir (55). Bu hasta grubu hipositratüri açısından araştırılmalıdır.

RTA Tip 4 (İdiyopatik Hipositratüri): Tanısı tam olarak saptanamayan grup olmakla birlikte, genellikle interstisyel renal hastalık ve diyabetik nefropatili hastalarda görülen kronik renal hasarla birlikte.

b) Sistin Taşları

Sistinüri dibazik aminoasitlerin intestinal ve renal tübüler transport defektiyle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (56), (57) ve kromozom 2 ve 19'da bulunan iki ayrı gende defekt mevcuttur. Tüm taşların %1-2'sini, çocuklardaki taşların %10'unu oluşturur (58). Proksimal tübüllerden sistin reabsorbsiyonu bozulunca idrardaki sistin miktarı artar (59). Sistin çözünürlüğü yüksek oranda pH bağımlı olup, drar pH'si 5, 7 ve 9 iken, sırasıyla 300 mg/L, 400 mg/L ve 1,000 mgL'dir (60). Sistin normal idrar pH'sinde düşük çözünürlüğü olmasından dolayı hegzagonal kristaller halinde çöker. Heterozigotlarda homozigotlardan daha az olmak üzere sistin seviyesi normal popülasyondan daha yüksektir (61).

c) Ürik Asit Taşları

Ürik asit insanda endojen ve eksojen pürin metabolizmasının son ürünüdür (62). Hiperürükozüri üriner ürik asit seviyesinin >600 mg/gün olması şeklinde tanımlanır. Üriner pH 5,5'in altında ürik asitin çoğu çözülmemiş yapıda bulunur. Eğer pH 5,5'in üzerine çıkarsa kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taş oluşumuna katkıda bulunan daha çözülebilir mono sodyum urat kristalleri oluşur. Taşlar genellikle yuvarlak, düzgün, sarı-turuncu ve nonopakdır. Ürik asit taş oluşumunu artıran üç faktör vardır; düşük pH, düşük idrar volümü ve hiperürükozüri. Bunlardan en önemlisi düşük pH'dir, çünkü ürik asit taşı oluşan hastaların çoğunda normal ürik asit atılımı fakat düşük idrar pH'si saptanmıştır. Ürik asit taşları konjenital, kazanılmış ve idiyopatik nedenle olabilir.

d) Enfeksiyon Taşları (Struvite Taşları)

Enfeksiyon taşları esas olarak magnezyum amonyum fosfat hegzahidratdan ($MgNH_4 PO_4 \cdot 6H_2O$) oluşsa da, içinde kalsiyum fosfatta bulunan karbonat apatit ($Ca_{10} [PO_4]_6 CO_3$) şeklinde de görülebilir (63). Enfeksiyon taşlarının yaklaşık yarısı başka taş yapısında nidus içerir. Bu taşlar bütün toplayıcı sistemi dolduracak kadar büyüyebilirler. Ana mekanizma ürenin alkali ortamda üreazla parçalanmasıdır. Aynı zamanda enfeksiyon taşı oluşumu için ortamda yeterli miktarda karbonat ve amonyum bulunmalıdır. Üre üreazla hidrolizlenerek amonyak (NH_3) ve karbondioksite ayrılır. Amonyakta hidrolizlenerek amonyuma dönüşür. Üreaz steril insan idrarında bulunmaz, taş oluşumu için üreaz üreten bakterilerin bulunması gerekir. En yaygın üreaz üreten patojenler

Proteus, Klebsiella, Pseudomonas ve Staphylococcus türleridir (63). **Proteus miribalis enfeksiyon taşlarıyla ilişkili olan en yaygın organizmadır** (64). Enfeksiyon taşları bütün taşların %5-15'ini oluşturur (65). İdrar yolu enfeksiyonları kadınlarda daha sık olduğu için kadınlarda 2 kat daha sık görülür (66). Yaşlılar, prematüre yenidoğanlar, yenidoğanlar, konjenital idrar yolu malformasyonu olanlar, diyabetliler ve idrar stazına sebep olan üriner diversiyonu veya nörolojik hastalığı olanlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu için enfeksiyon taşları için de yüksek risk taşırlar.

e) Diğer Taşlar

Ksantin Taşları

Konjenital ksantin oksidaz enzim eksikliğine bağlı oluşur. Bu enzim ksantini ürik asite katalizler. İdrardaki ksantin miktarı artar ve akümülyasyonla ksantin taşı oluşur. Hiperürikozüride kullanılan allopürinol bu enzimi inhibe ederek iatrojenik ksantinüriye sebep olabilir. Ksantin taşları nonopaktır (67).

Dihidroksiadenin Taşları

Fosforiboziltransferaz enzim defekti bulunan çocuklarda oluşur. Bu hastalarda idrarda dihidroksiadenin birikir ve taş oluşumuna yol açar (68).

Amonyum Asit Ürat Taşları

Amonyum asit ürat kristalizasyonuna neden olan durumlar; laksatif kötüye kullanımı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve enflamatuvar mesane hastalıklarıdır (69).

Matriks Taşları

Matriks taşları osteopontin ve kalprotektin gibi idrar proteinlerinden oluşur (70).

İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan Taşlar

İndinavir, triamteren, guafenasin ve efedrin kullanımı nadiren taş formasyonuna sebep olabilir.

2.4. METABOLİK DEĞERLENDİRME

Hangi hastaya ileri metabolik değerlendirme yapılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. İlk kez taş hastalığı tanısı alan hastaların takip eden 10 yıl içerisinde taş oluşturma riski %50 olarak tahmin edilmektedir (71). Taş saptanan hastaların normal popülasyona göre metabolik anomaliliğe sahip olma olasılığı daha yüksek iken, nüks taşları olanların ise bir kez taş oluşmuş olan hastalara göre daha fazla metabolik

problemlere sahip olma olasılıkları mevcuttur. Bu nedenle taşsızlık sağlanan hastalarda rekürrensi önlemek için ayrıntılı değerlendirme yapmak gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle risk sınıflaması yapılarak, hastalar taş oluşumu açısından düşük veya yüksek risk grubuna ayrılmalıdır. Avrupa Üroloji Kılavuzları'na (EAU) göre metabolik evaluasyona başlamadan önce doğru risk sınıfını tanımlayabilmek için, ilk kez taş oluşturan tüm hastalarda infrared spektroskopi ya da X-ray difraksiyon yöntemleri kullanılarak taş analizi yapılması güçlü derecede önerilmektedir. Tekrar taş analizi yapılması gereken durumlar ise: farmakolojik tedavi altında nüks geliştiren hastalar, girişimsel tedavi yöntemi ile tam taş temizliği yapılan hastalarda erken nüks ve uzun bir taşsızlık döneminden sonra geç nüks gelişen hastaları kapsamaktadır (72), (73).

Temel Taş Tipleri

1. Kalsiyum İçeren Taşlar

a. Kalsiyum Oksalat

- Kalsiyum Oksalat Monohidrat (whewellite)
- Kalsiyum Oksalat Dihidrat (wheddelite)

b. Kalsiyum Fosfat

- Hidroksiapatit
- Brushite

2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar

a. Ürik asit

b. Strüvit (magnezyum amonyum fosfat veya enfeksiyon taşı)

c. Sistin

d. Diğer (amonyum ürat, ksantin, 2,8-dihydroxiadenine, matriks, ilaç taşları)

Spesifik Metabolik İnceleme hangi hastalara yapılmalı?

Taş analizi sonucu, medikal öykü ve temel incelemeler sonrasında hastanın düşük veya yüksek risk gruplarından hangisine girdiği belirlenmelidir. Yalnızca yüksek risk grubuna giren hastalara (Tablo1) spesifik metabolik inceleme yapılmalıdır (74). Düşük risk grubunda olan hastalara ise temel inceleme yapılır ve yeterli sıvı alımı, dengeli diyet, diğer genel risk faktörlerini gidermek gibi genel taş önleyici tedaviler önerilir (75).

Tablo 1. Spesifik metabolik inceleme gerektiren yüksek riskli taş hastalarına ait faktörler

| |
|---|
| Genel faktörler |
| Erken başlangıçlı ürolitiazis (özellikle çocuklar ve gençler) |
| Ailesel taş hastalığı |
| Brushite içeren taşlar ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) |
| Ürik asit ve urat içeren taşlar |
| Enfeksiyon taşları |
| Soliter böbrek (soliter böbrek taş oluşturma riskini artırmaz, ancak akut böbrek yetmezliğini önlemek için taş rekürrensini önlenmesi çok önemlidir) |
| Taş oluşumuyla ilişkili hastalıklar |
| Hiperparatiroidizm |
| Metabolik sendrom |
| Nefrokalsinozis |
| Polikistik böbrek hastalığı |
| Gastrointestinal hastalıklar (jejuno-ileal bypass, intestinal rezeksiyon, Crohn hastalığı, malabsorpsiyoneden olan durumlar, üreter diversiyon sonrası enterik hiperoksalüri) ve bariyatrik cerrahi |
| Sarkoidoz |
| Spinal kord yaralanması, nörojenik mesane |
| Genetik nedenli taş oluşumu |
| Sistinüri (tip A, B ve AB) |
| Primer hiperoksalüri (PH) |
| Renal tübüler asidoz (RTA) tip I |
| 2,8-dihidroksiadeninüri |
| Ksantinüri |
| Lesch-Nyhan sendromu |
| Kistik fibroz |
| İlaç kaynaklı taş oluşumu |
| Taş oluşumuyla ilişkili anatomik bozukluklar |
| Medüller sünger böbrek (tübüler ektazi) |
| Üreteropelvik bileşke (UPJ) obstrüksiyonu |
| Kalisyel divertikül, kalisyel kist |
| Üreter darlığı |
| Veziko-üretero-renal reflü |
| Atnalı böbrek |
| Üreterosel |
| Çevresel faktörler |
| Yüksek ortam sıcaklıkları |
| Kronik kurşun ve kadmiyum maruziyeti |

Spesifik metabolik değerlendirme ardışık iki kez 24 saatlik idrar toplanmasını gerektirir. Metabolik değerlendirmeye başlanmadan önce hastanın taşsız (stone-free) olması gerekmektedir ve cerrahi geçirmiş ise evaluasyona başlamak için minimum 20 gün beklenmelidir (76). Konservatif medikal tedavi alan hastalarda ise değerlendirme ve takip açısından yapılacak olan ilk 24 saatlik idrar analizi tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra yapılmalıdır ve yılda bir tekrarlanmalıdır (77). Biriktirilen idrar kabında kristalizasyon oluşmaması için %5'lik timol ve izopraponol kullanılmalı ve 8 °C altında muhafaza edilmelidir. İdrar toplama işlemi sırasında taze idrar pH'sinin günde 4 kez duyarlı pH metreler ile ölçülmesi önerilmektedir (78). Toplanan 24 saatlik idrarda bakılması gereken parametreler; idrar volümü, dansitesi, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sistin, sodyum ve magnezyum düzeyleri olmalıdır.

2.5. KONZERVATİF MEDİKAL TEDAVİ

Bireysel risklerinden bağımsız olarak tüm taş hastalarına genel nüks önleyici tedbirler uygulanmalıdır. Tedavide ana odak beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzı risklerinin normalleştirilmesidir (Tablo 2).

Tablo 2. Genel nüks önleyici tedbirler

| |
|--|
| Sıvı alımı ile ilgili öneriler |
| Günlük sıvı alımı 2,5-3 litreden az olmamalıdır. Sıvı alımının 24 saate yayılmalıdır. Nötral pH içecekler tüketilmelidir. 2-2,5 litre idrar atılımı sağlanmalıdır. İdrar dansitesi 1010'un altında olmalıdır. |
| Diyet ile ilgili öneriler |
| Dengeli beslenilmelidir. Sebze ve posalı gıdalar açısından zengin olmalıdır. Kalsiyum içeriği normal olmalıdır (1 gr/gün). Az tuzlu diyet olmalıdır (3-5 gr/gün). Hayvansal protein alımı azaltılmalıdır (0,8-1 gr/kg/gün). |
| Yaşam tarzı ile ilgili öneriler |
| Erişkinlerde vücut kitle indeksi 18-25 kg/m ² arasında olmalıdır. Stresten uzak yaşam önerilmelidir. Yeterli fiziksel aktivite yapılmalıdır. Aşırı sıvı kaybı durumlarında bu eksik kapatılmalıdır. Arteriyel tansiyon normal sınırlarda olmalıdır. |

2.5.1. Spesifik Medikal Tedavi

Rekürrens açısından yüksek riski olan taş hastalarında (Tablo 1) genel önerilerle beraber spesifik medikal tedavi de gereklidir. Bu hastalarda taş analizi ile birlikte metabolik değerlendirme sonuçlarına göre tedavi programı oluşturulmalıdır.

Kalsiyum Oksalat Taşları

Tüm hastalarda rekürrens önlemeye yönelik genel tedbirler uygulanmalıdır (Tablo 2). Rekürrens riski yüksek olan hastalarda (Tablo 1) temel değerlendirmenin yanında spesifik değerlendirme de yapılmalıdır. Kan biyokimyasında kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum + albümin), ürik asit ve parathormon (hiperkalsemi varsa) düzeyleri ölçülmelidir. İdrar incelemesinde pH profili, özgül ağırlık, 24 saatlik idrarda hacim, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, ve magnezyum değerlerine bakılmalıdır. Bulunan metabolik anormalliğe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Kalsiyum oksalat taşı hastalarında görülebilen metabolik anormallikler ve bunlara yönelik tedaviler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Kalsiyum oksalat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri

| Metabolik risk faktörü | Tedavi |
|---------------------------------|---|
| Hiperkalsiüri (>5 mmol/gün) | Normal kalsiyum içerikli diyet (hiperkalsiüri ile diyet arasında ilişki kurulabiliyorsa hafif kalsiyum kısıtlaması) |
| • Kalsiyum atılımı 5-8 mmol/gün | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün |
| • Kalsiyum atılımı >8 mmol/gün | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün |
| • Hiperkalsemik hiperkalsiüri | Paratiroidektomi |
| Hipositratüri (<2,5 mmol/gün) | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün |
| Hiperoksalüri (>0,5 mmol/gün) | - |
| • Enterik | Oksalat ve yağdan kısıtlı diyet Kalsiyum ilavesi (her öğünde 500 mg) Magnezyum 200-400 mg/gün Diyare tedavisi |
| • İdiyopatik | Diyetsel kaynak varsa kaldırılmalı oksalattan kısıtlı diyet Pridoksin (vitamin B 6) |
| • Primer (>1 mmol/gün) | Pridoksin 800 mg/gün Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Magnezyum 200-400 mg/gün |
| Hiperürürikozüri (>4 mmol/gün) | Pürinden kısıtlı diyet Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Allopurinol 100-300 mg/gün |
| Hipomagnezüri (<3 mmol/gün) | Magnezyum 200-400 mg/gün |
| Devamlı düşük idrar pH (<5,8) | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün |

Kalsiyum Fosfat Taşları

Kalsiyum fosfat taşı olan hastalar rekürrens açısından yüksek risklidir ve bu hastalarda taşlar sıklıkla **karbonat apatit**, ya da **bruşit** (kalsiyum monohidrojen fosfat) taşları şeklinde bulunur. Karbonat apatit kristalizasyonu enfeksiyon ile ilgilidir ve kristalizasyonu pH >6,8 iken olur. Bruşit oluşumu idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili değildir, kristalizasyonu idrar pH'ı 6,5-6,8 arasındayken olur. Bruşit taşları ESWL'ye dirençli ve genellikle büyük hacimdedirler. Kalsiyum Fosfat taşı hastalarına genel önlemlerle birlikte, bulunan metabolik probleme yönelik tedavi uygulanmalıdır. Kalsiyum fosfat taşları genelde kalsiyum oksalat taşları ile birlikte görülür ve genellikle bunlar çok aktif taş hastalarıdır. Saf kalsiyum fosfat taşları çok nadir görülür ve büyük oranda renal tübüler asidoz (RTA) ile birlikte. Kalsiyum fosfat taşlarının diğer iki olası sebebi hiperparatiroidizm ve idrar yolları enfeksiyonudur.

Üreaz üreten bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonları kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu için potansiyel risk faktörüdür. Bu durumda, enfeksiyon taşlarında olduğu gibi bakteri eradikasyonundan sonra profilaktif antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Hiperkalsiüri varsa tedavisi kalsiyum oksalat taşlarında olduğu gibidir. Kalsiyum fosfat taşı hastalarındaki olası metabolik risk faktörleri ve bunlara yönelik tedaviler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Kalsiyum fosfat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri

| Metabolik risk faktörü | Tedavi |
|--|--|
| Distal renal tübüler asidoz (tip 1) | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün |
| Hiperparatiroidizm | Paratiroidektomi |
| Üriner enfeksiyon | Antibiyotik |
| Hiperkalsiüri (>5 mmol/gün) • Kalsiyum atılımı 5-8 mmol/gün • Kalsiyum atılımı >8 mmol/gün | Normal kalsiyum içerikli diyet (hiperkalsiüri ile diyet arasındailişki kurulabiliyorsa hafif kalsiyum kısıtlaması) |
| | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün |
| | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün |
| Yetersiz idrar pH'si (devamlı >6,2) | L-metionin 3x200-500 mg/gün |

Ürik Asit Taşları

Hiperürükozüri ve düşük idrar pH değerleri ile ilişkili olan ürik asit taşları tüm üriner sistem taşlarının %10'unu oluşturmaktadır (79). Bütün ürik asit taşı hastaları yüksek rekürrens riski altındadır. Bu hastalarda genel önlemler yanında spesifik tedavi de yapılmalıdır. Özellikle, yüksek sıvı alımı ürik asit taşlarında daha fazla önem arz etmektedir. Diyetle ise pürinden zengin gıdalardan kaçınılmalıdır.

Ürik asit taşlarının oluşumunda en önemli faktör düşük idrar pH'sidir (sürekli <6,0). Çünkü birçok ürik asit taşı hastasında hiperürükozüri tespit edilememektedir. İdrar pH'sinin yükseltilmesi tedavinin en önemli yönüdür. Bunun için günde 30-60 mEq potasyum sitrat verilmesi uygundur (79).

Ürik asit taşlarında diğer bir metabolik problem hiperürükozüri(>4 mmol/gün) olup, hiperürükozürinin en olası sebepleri pürinden zengin diyet, endojen aşırı üretim (enzim defekti), miyeloproliferatif hastalıklar, tümör lizis sendromu, ilaçlar, gut ve artmış katabolizmadır. Hiperürükozüride pürinden fakir diyet ile beraber allopürinol 100-300 mg/gün verilmesi de gereklidir (80). Alternatif olarak allopürinol yerine febüksostat 40-80 mg/gün de kullanılabilir (81). Ürik asit taşlarındaki olası metabolik problemler ve uygulanacak tedaviler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Ürik asit taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri

| Metabolik problem | Tedavi |
|----------------------------------|---|
| Düşük idrar pH'si (sürekli <6,0) | Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün ya da Sodyum bikarbonat 3x1-1,5 gr/gün (Doz hedeflene pH değerine göre ayarlanır) Asetazolamid 250-500 mg/gün (gece diürezisi ve idrar pH'si uygun değilse) |
| Hiperürükozüri (>4 mmol/gün) | Pürinden fakir diyet Allopürinol 100-300 mg/gün |

Enfeksiyon Taşları

Tüm taşlar arasında %2-15 sıklıkla görülmekle olup, **struvit** (magnezyum amonyum fosfat) ve/veya **karbonat apatit** ve/veya **amonyum urat** içermektedir. Kadınlarda daha fazla görülür ve tekrarlama oranları yüksektir. Struvit taşlarının oluşumu için gerekli olan kalsiyum, fosfat, magnezyum ve üre idrarda yeterli miktarda

bulunmaktadır. Ancak taş oluşumu için gerekli olan diğer faktörler: üreyi amonyum, bikarbonat ve karbonata ayırabilen üreaz üreten bakterilerin (Tablo 6) varlığı ve idrar pH'sinin $>7,2$ olmasıdır.

Tablo 6. Üreaz üreten bakteriler

| |
|------------------------------------|
| <i>Proteus</i> suşları |
| <i>Providensia rettgeri</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Korinabakterium ürealitikum</i> |
| Üreaplazma ürealitikum |
| <i>Enterobakter gergoviae</i> |
| <i>Klebsiella</i> suşları |
| <i>Providensia stuartii</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| <i>Stafilokokkus</i> suşları |

Enfeksiyon taşı hastalarında tedavinin en önemli kısmı mevcut taşların tamamının temizlenmesidir (82). Çünkü rezidüel taşların varlığı enfeksiyonun eradikasyonunu önler. Bu da rekürren taş oluşumuna sebebiyet vererek bir kısır döngü yaratır. Enfeksiyon taşlarında uygulanan spesifik tedaviler Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Enfeksiyon taşlarında sebebe yönelik tedaviler

| |
|--|
| Enfeksiyon tedavisi |
| Kısa dönem antibiyotik tedavisi (kültür- antibiyograma göre 10-15 günlük tedavi edici dozda) |
| Uzun dönem antibiyotik tedavisi (3 ay süreyle tedavi edici dozun yarısı) |
| Aylık idrar kültürü kontrolleri |
| İdrar asidifikasyonu |
| Amonyum klorür 2-3x1 gr/gün |
| L-metionin 3x200-500 mg/gün |
| Üreaz inhibisyonu |
| Asetohidraksamik asit 500-750 mg/gün |

Sistin Taşları

Yüksek nüks riskine sahip sistin taşları, tüm taşlar arasında erişkinde %1-2, çocuklarda %6-8 oranında görülür (83), (84). Sistin taşlarının sebebi sistinürüdür (>3-3,5 mmol/gün). Sistinüri 4 bazik amino asitin (sistin, lizin, ornitin, arginin) idrardan aşırı atılmasıyla seyreden bir durumdur. Bu 4 amino asitten sadece sistin idrarın normal pH değerlerinde çözünür değildir. Bu sebeple sistin kristalizasyonu ve taş oluşumu gerçekleşir. Sistinürinin sebebi renal tübülüslerde reabsorpsiyonun bozulmasıdır. Sistin taşlarında sebebe yönelik spesifik tedaviler Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Sistin taşlarında spesifik tedavi

| |
|---|
| Diyet |
| Et, yumurta, buğday ve fıstık gibi metionin içeren gıdaların aşırı tüketilmemesi |
| Tuz kısıtlaması |
| Sıvı alımı |
| Günlük sıvı alımı 4 litre kadar olması |
| Günlük idrar çıkışının 3 litre kadar olması |
| Gece diürezini de sağlayacak şekilde sıvı tüketiminin 24 saate yayılması |
| İdrar alkalizasyonu |
| Potasyum sitrat veya |
| Sodyum bikarbonat |
| Doz pH 7,5 olacak şekilde ayarlanmalıdır |
| Sistin bağlayıcı ajanlar (hidrasyon ve alkalizasyon ile başarılı sağlanamazsa) |
| D-penisillamin 10-30 mg/kg/gün veya |
| Tiopronin 250-2,000 mg/gün veya |
| Kaptopril 50-75 mg/gün |

Sistin Bağlayıcı Ajanlar

Etki mekanizmaları yapılarında bulunan tiol grubu ile sistindeki disülfit bağlarına bağlanıp, sistini çözünür hale getirmeleri şeklindedir. Hidrasyon ve alkali tedaviye rağmen idrardaki sistin atılımı 3 mmol/gün’ün altına düşmüyorsa başlanmalıdır.

D-pesisillamin bu amaçla kullanılan ilk oral ilaçtır. Sistein-penisillamin kompleksi oluşturarak sistini 50 kat daha çözünür hale getirir. Sistemik yan etkilerinden dolayı kullanımını kısıtlıdır. En sık görülen yan etkileri nefrotik sendromla beraber proteinüri, ateş, döküntü, trombositopeni, artralji ve gastrointestinal bozukluklardır. Yan

etkileri ilacın kesilmesi ile beraber ortadan kalkabilmektedir. Tedavi edici doz 10-30 mg/kg/gün'dür.

Tiopronin (merkaptopropionilglisin) de etki mekanizması D-penisillamin'e benzer olup, D-penisillaminden daha az toksik olduğu düşünülmektedir. Hamilelerde ve 9 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Yan etkileri D-penisillamine benzerdir. Şu an için en iyi seçenek gibi durmaktadır. Erken taşiflaksi riski vardır. Günlük doz 250-2,000 mg arasındır (85).

Üçüncü bir seçenek bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan **kaptoprildir**. Tioproninden yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilir. Yan etkileri diğerlerine göre daha azdır.

Amonyum Ürat Taşları

Amonyum ürat taşları nadirdir, ancak yüksek rekürrens riski vardır. Alkali idrar taş oluşumuna zemin hazırla yabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, malabsorpsiyon ve malnutrisyon ile ilişkili olabilmektedir. Böyle durumlarda bunlara yönelik tedaviler verilmelidir. İdrar pH sürekli >6,5 ise amonyum klorür veya L-metionin ile idrar asidifikasyonu yapılabilir.

2,8 Dihidroksi Adenin Taşları

Adenin fosforibozil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak çözünürlüğü oldukça düşük olan 2,8 dihidroksiadeninin idrardan artmış atılımına bağlıdır. Yüksek doz allopurinol tedavisi verilebilir. Ancak düzenli kontroller şarttır.

Ksantin Taşları

Ksantin oksidaz enziminin eksikliğine bağlıdır. Hipoksantinden ksantine oksidasyon ve sonrasında ürik asite dönüşüm bloke olmuştur. Serum ürik asit seviyesi düşüktür. İdrarda ksantin ve hipoksantin atılımı artmıştır. Ksantin daha az çözünür olduğu için ksantin taşları oluşur. Ürik asit taşı nedeniyle ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanan hastalarda ksantin taşı gelişebilme ihtimali vardır.

Tedavisinde kullanılacak bir ilaç yoktur. Tek tedavi yüksek miktarda sıvı alımıdır. Pürinden fakir diyetin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.5.2. Kemolizis

Üriner sistem taşlarının oral yolla veya perkütan irrigasyon ile parçalanmasıdır. Bu tedavi haftalar sürebildiğinden, genelde endoürolojik yöntemler sonrası kalan rezidüel taşların eliminasyonu için kullanılırlar.

Perkütan Kemolizis

Pratik nedenlerden dolayı günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Bu tedavi tekniği enfeksiyon taşları ve teorik olarak ürik asit taşları için de bir seçenek olabilir. Strüvit taşlarının eritilmesi için Suby's G (Hemiasidrin , Solüsyon G) solüsyonu kullanılabilir.

Oral Kemolizis

Sadece ürik asit taşları için etkilidir. Potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat ile idrarın pH 7,0- 7,2 olacak şekilde alkalinizasyonu ile sağlanabilir. Alkalinizasyon ile beraber yüksek diürez de (2,5-3 L/gün) sağlanmalıdır. İlaç dozu pH değerlerine göre ayarlanır. Allopurinolün eklenmesi kemolizisin etkinliğini artırabilir. Hastaların günde iki üç kez pH bakarak doz ayarlaması yapması gerektiğinden hasta uyumu ve motivasyonu önemlidir (86).

2.6. Hiperparatriodizm

İnsanda genellikle 4 paratiroid bezi vardır ve bunlar tiroid bezinin üst ve alt kutuplarının hemen arkasında, tiroide bitişik veya tiroid lobları içine yerleşmiş olarak bulunabilirler. Ancak, paratiroid bezlerinin sayısı ve yerleşimi kişiden kişiye önemli değişiklikler gösterir. Bu bezler tarafından, düşük serum kalsiyum aktivitesine cevap olarak salgılanan Paratiroid hormonu (PTH), kemik, bağırsak ve böbrekler üzerinden etki ederek, hücre dışı sıvıda sabit bir iyonize Ca konsantrasyonu sağlar.

Hiperparatiroidizm paratiroid fonksiyonunun en sık rastalanan bozukluğu olup, primer, sekonder ve tersiyer olabilir.

Primer Hiperparatiroidizm. PTH'un tek veya birden fazla paratiroid bezi tarafından aşırı, otonom salınımı sonucu gelişir. Primer hiperparatiroidi prevalansı %0.1-0.4 arasında olup, kadınlarda 2-4 misli daha sıktır (87). En sık 30-50 yaşlarında görülür. Bilinen risk faktörleri MEN1, PRAD1 gibi genetik değişiklikler ve çocuklukta boyun bölgesine uygulanan radyasyondur (88), (89).

Klinik belirtiler. Hastaların hiperkalsemiye bağlı, değişik sistemlerle ilgili anlama bozukluğu, son olayları hatırlayamama, emosyonel labilite, depresyon, ayaklarda ağrı ve vibrasyon hissinin azalması, kemik ağrıları, patoloji kırıklar, reflekslerde hiperaktivite, eldiven-çorap tarzı hissiyat kaybı, proksimal kas sayıflığı, kaşıntı, halsizlik, dispepsi, peptik ülser, konstipasyon , EKG' de QT kısalması gibi semptomları ve bulguları olabilir.

PTH aşırı salgılanmasına bağlı serum Ca düzeyleri çok yükselir ve fosfatürik etki kemikten resorbe edilen fosfatı yeteri kadar atamadığından, hücredişı sıvıda fosfat konsantrasyonu da artar. Bu durumda çeşitli dokularda (akciğer, böbrek, mide, arter duvarları) kalsiyum fosfat kristalleri çökmeye başlar. Böbreklerde kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesi taş oluşumuna yol açar. Aynı zamanda kalsiyum oksalat taşları da oluşabilir ve nefrolitiazis bu hastaların %20-30'unda görülür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için gerekli olan etik kurul izni için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, GO 22/346 proje no ve 16969557- 1381 sayı numarası ile 05/07/2022 tarihinde çalışma onayı alınmıştır.

3.1. Yöntem

Ekim 2021 ve Ekim 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında muayene edilen primer hiperparatiroidi hastalarından üriner sistemde taş oluşturan 15 hasta ve üriner sistem taşı oluşturmayan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formunu imzalamışlardır. Taşlı gruba BT veya USG görüntülerinde taşı olan veya son 3 sene içinde spontan taş düşüren veya taş cerrahisi geçiren hastalar alındı. Son 3 ayda düzenli antibiyotik kullananlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, bariatrik cerrahi geçirmiş olanlar, GİS kanserleri olanlar, kistik fibrozis, çölyak hastalığı olanlar ve konjenital GÜS anomalisi olan hastalar, aynı zamanda sekonder veya terisyer hiperparatiroidili hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda yukarıdaki tarihler arasında ilgili bölümlerde muayene edilen ve primer hiperparatiroidi tanısı alan hastaların yaşları, cinsiyeti, taş aile öyküsü, antibiyotik kullanımı, ek hastalık gibi verileri, aynı zamanda hastaların preop ve postop serum Ca, P, PTH, D vit ve preop idrar Ph, 24 saatlik idrar volümü ile 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri kayıt eildi. Bunun yanı sıra hastalara steril örnek çubuğu ve örnek kabı verilerek gayta örneği vermeleri istendi. Örnekler verildikten sonra tarafımızca hemen alınıp, en kısa süre içerisinde (ortalama 30 dakikada) Merkez Biyokimya Laboratuvarında -80 derecede saklandı. Buradan yeterli sayıya ulaşıldıktan sonra örnekler özel "BM Laboratuvar Sistemleri" ne transfer edilerek mikrobiyotanın belirlenmesi için metagenom çalışması gerçekleştirildi.

Her iki grubun bağırsak mikrobiyotası ile yanaşı, preoperatif ve postoperatif serum Ca, P, PTH, D vit ve preoperatif idrar Ph, 24 saatlik idrar volümü ile 24 saatlik idrar Ca değerleri karşılaştırılmıştır.

3.2. Metagenom Çalışma Yöntemi

3.2.1. Deney Adımları (Şekil 3)

1. Örneklerin Hazırlanması

Kütüphane oluşturmak için örneklerden DNA izolasyonu ve kalite kontrolü yapılır.

2. Kütüphane Oluşturma

Kütüphane oluşturmak için, 16S rRNA geni spesifik primerler ile çoğaltılır sonra saflaştırma yapılır. Index PCR aşamasında, illumina ikili indeksler ve adaptörler Nextera XT index kiti kullanılarak eklenir ve sonra saflaştırma yapılır. Real time PCR ile oluşturulan kütüphanelerin konsantrasyonu ölçülerek 4nM'a seyreltilerek normalizasyonu yapılır. Normalizasyonu yapılmış olan örnekler havuzlama (pooling) yöntemi ile birleştirilir.

3. Sekanslama

Kütüphane hazırlandıktan sonra sequencing by synthesis yöntemi ile her yeni d NTP eklendiğinde, eklenen bazın floresan ışması optik olarak gözlemlenip kaydedilir.

4. Ham Data İşlenmesi

Sekanslama sonrasında üretilmiş olan data, analiz için ham dataya (FASTA formatına) dönüştürülür.

DNA İzolasyonu ve Kütüphane Analizi

Örneklerin DNA izolasyonu, EurX GeneMATRIX Tissue & Bacterial DNA Pürifikasyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

Metagenomik çalışmalar genellikle 1500 baz uzunluğundaki prokaryotik 16S ribozomal RNA geninin analiziyle yapılmaktadır. 16S ribozomal RNA gen bölgesinde 9 adet değişken bölge bulunmaktadır ve V3-V4 bölgesi çalışılmaktadır. 1500 bazlık ribozomal RNA geni üzerinde dağınık halde bulunan bu değişken bölgeler, filogenetik sınıflandırmalarda tür tespiti için kullanılan özel bölgelerdir. Bu sayede geniş mikrobiyal popülasyon aralığında, her bir türün ayrı ayrı tespitini yapmak mümkün olmaktadır.

Metagenom çalışmaları için örneklerin DNA miktarı ve kalitesi belli standartlara uymalıdır. DNA miktar tespiti, Qubit 3 florometre cihazında yapıldı. Picogreen boyası sadece çift zincirli DNA'ya bağlanır. Genomik DNA dışında, normal spektroskopik

metodlarda konsantrasyonun normalden fazla görünmesine yol açan RNA kalıntıları veya diğer kontaminantlar Picogreen ile etkileşmez ve daha doğru sonuçlar elde edilir. Dokudan elde edilen DNA örnekleri için beklenen konsantrasyon 50 ng/uL'dir. Eğer DNA konsantrasyonu 50 ng/uL'den az ise, DNA izolasyonu tekrar edilmelidir.

DNA izolasyonundan sonraki aşamalar aşağıdaki gibidir:

a) PCR

Tür tespitinde en sık kullanılan değişken bölge, 16S ribozomal RNA geninin V3 ve V4 bölgeleridir. V3 ve V4 bölgelerinin çoğaltılması için kullanılacak ileri ve geri yönlü primer dizileri aşağıdaki gibidir. Bu primer çifti yaklaşık 460 bazlık bir bölgeyi çoğaltır. Yeni nesil dizileme okumasından önce, amplicon kütüphanesi hazırlığı sırasında PCR ile örnekteki 16S V3 ve V4 bölgeleri çoğaltılır.

16S Amplicon PCR Forward Primer

TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCW
GCAG

16S Amplicon PCR Reverse Primer

GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTA
TCTAATCC

PCR koşulları ve kullanılan malzemeler aşağıdaki gibidir.

| | Hacim |
|-------------------------------|-----------------|
| Microbial DNA (5 ng/ μ l) | 2.5 μ l |
| Forward Primer 1 μ M | 5 μ l |
| Reverse Primer 1 μ M | 5 μ l |
| 2X KAPA HotStart PCR Mix | 12.5 μ l |
| TOPLAM | 25 μ l |

PCR koşulları:

- 1) 95 ° C’de 3 dakika
- 2) Takip eden 25 döngü için
95 ° C’de 30 saniye
55 ° C’de 30 saniye
-72 ° C’de 30 saniye
- 3) 72 ° C’de 5 dakika
- 4) 4 ° C’de örnekler saklanır

b) PCR Ürünü Temizliği

AMPure XP (Beckman Coulter) manyetik boncuklar kullanılarak, primer dimerler ve serbest primerler uzaklaştırıldı. Bu aşama iki adımda gerçekleştirildi:

a) İlk adımda, her örneğe 20 mikrolitre AMPure XP manyetik boncuk eklenerek, pipetlendi. Manyetik stand kullanılarak istenilen PCR ürünlerinin manyetik boncuklara tutunması sağlandı.

b) Kontaminasyonu önlemek için, 200 mikrolitre %80’lik etanol ile manyetik boncuk ekli örnekler 2 kere yıkandı. Yıkandıktan sonra saf PCR ürünü, 50 mikrolitre 10 Mm pH 8.5 Tris solüsyonunda saklandı.

c) İndeks PCR

PCR ürünlerine, yeni nesil dizileme okuması sırasında farklı örneklerin ayırt edilebilmesi ve birden fazla örneğin tek okumada sonuç verebilmesi için “indeks barkod” görevi gören özel baz dizileri ve PCR ürünlerinin yeni nesil dizileme cihazındaki özel oligo bağlanma bölgelerine tutunabilmesini sağlayan “adaptör” dizileri eklendi.

Nextera XT indeks kiti kullanılarak yapılan bu işlemde her örneğe 2 indeks barkod bölgesi, aşağıdaki kısa PCR koşullarında bağlanır.

| | Hacim |
|--------------------------------------|------------|
| DNA | 5 μ l |
| Nextera XT İndeks Primer 1(N7xx) | 5 μ l |
| Nextera XT İndeks Primer 2 (S5xx) | 5 μ l |
| 2X KAPA HotStart PCR Mix | 25 μ l |
| Su | 10 μ l |
| TOPLAM | 50 μ l |

- 1) 95 ° C’de 3 dakika
- 2) Takip eden 8 döngü için
 - 95 ° C’de 30 saniye
 - 55 ° C’de 30 saniye
 - 72 ° C’de 30 saniye
- 3) 72 ° C’de 5 dakika
- 4) 4 ° C’de örnekler saklandı

d) PCR Ürünü Temizliği 2

AMPure XP (Beckman Coulter) manyetik boncuklar kullanılarak, primer dimerler ve serbest primerlerin uzaklaştırılması sağlandı. Bu aşama iki adımda gerçekleştirildi:

- a) İlk adımda, her örneğe 56 mikrolitre AMPure XP manyetik boncuk eklenerek, pipetlendi. Manyetik stand kullanılarak istenilen PCR ürünlerinin manyetik boncuklara tutunması sağlandı.
- b) Kontaminasyonu önlemek için, 200 mikrolitre %80’lik etanol ile manyetik boncuk ekli örnekler 2 kere yıkandı ve yıkandıktan sonra saf PCR ürünü, 25 mikrolitre 10 Mm pH 8.5 Tris solüsyonunda saklandı.

e) Kütüphane Miktar Tayini, Normalizasyon ve Birleştirilmesi

DNA dizilemesi, Illumina NovaSeq 6000 cihazında gerçekleştirildi. Illumina NovaSeq 6000 cihazından yüksek kalitede veri elde etmek için, cihazdaki her akışkan hücre üzerinde optimum kümelenmeyi sağlamak gerekir. Bu yüzden kütüphane miktar tayininin daha hassas tespiti için, spektroskopi yerine Real Time PCR tekniğiyle oluşturulan kütüphanelerin kantifikasyonu yapıldı.

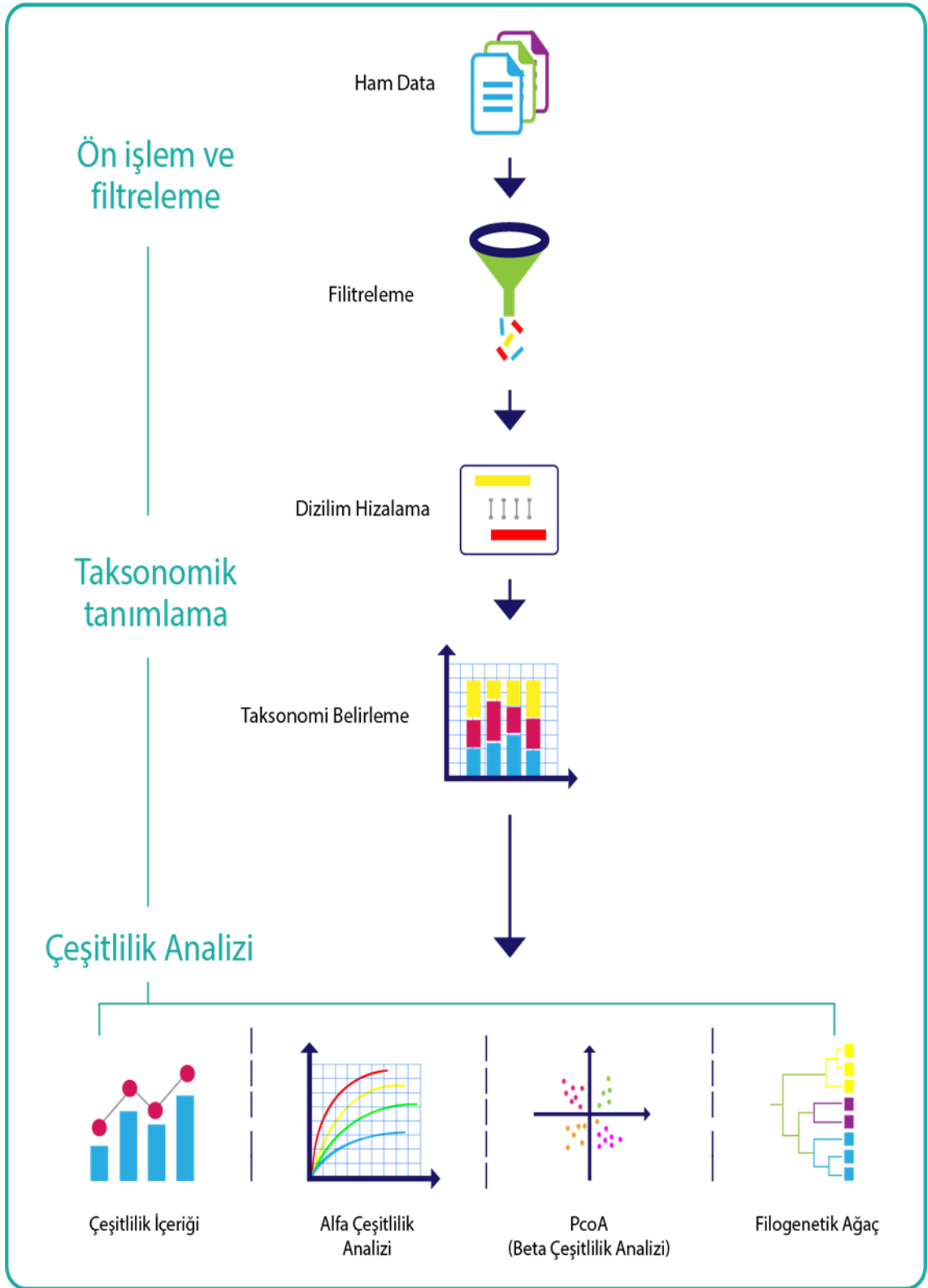
Kütüphanelerin birleştirilmeden önce eşit oranda temsili için normalizasyon aşaması, manyetik boncuklar kullanılarak gerçekleştirildi. Manyetik boncukların kütüphaneye tutunma kapasitesi benzer olduğundan, her örnek, kütüphaneler birleştirilince eşit oranda temsil edilmektedir.

f) Illumina NovaSeq 6000 Okuması

Illumina NovaSeq 6000 NGS platformu kullanılarak birleştirilmiş kütüphane akış hücrelerine (flow cell) eklendi. Akış hücreleri içinde, yüzeye yapışık halde bulunan oligolar, kütüphanedeki adaptör dizilerine tamamlayıcı dizilerdir. Köprü amplifikasyonu her fragment, ayrı ve klonlanmış kümeler halinde çoğalır (“clustering”). Kümelenme bittikten sonra, kalıp DNA dizilenmeye hazırdır.

Illumina'nın “Sequencing by Synthesis” teknolojisiyle, her baz, dizileme sırasında DNA kalıbı üzerinde eklenirken tespit edilir. Dizilemede kullanılan dNTP'ler özel tersinir, terminatör bağlı dNTP'lerdir. Bu dNTP'ler her dizileme döngüsünde, özel kimyasal yapılarından dolayı hata payını ve yanlış baz eklenme olasılığını düşürmektedir. Böylece elde edilen sonuç, her bazda yüksek doğruluğa sahiptir.

Aynı zamanda, kalıp DNA üzerindeki tekrar eden bölgeler ya da homopolimer DNA dizileri, diğer dizileme tekniklerinde yanlış okumalara, ya da okumanın bu noktalarda bitmesine yol açmaktadır. Sequencing by Synthesis teknolojisi ve bu özel dNTP'ler sayesinde homopolimer DNA dizileri ya da tekrar bölgeleri sıkıntısız okunmaktadır.



Şekil 3. Analiz Adımları

3.3. İstatistik

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırmasında yerine göre Student-*t* testi veya Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında ise bağımlı örneklem Student-*t* testi sonuçları esas alındı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri

25 (%62,5) hastanın taşlı, 15 (%37,5) hastanın ise taşsız grupta olduğu görülmüştür. Hastaların 32'si (%80) kadın, 8'i (%20) erkekti. 34 hastada paratiroidektomi ameliyatı yapıldı. Hastaların ortalama yaşı $53,4 \pm 14$ idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların temel demografik özellikleri

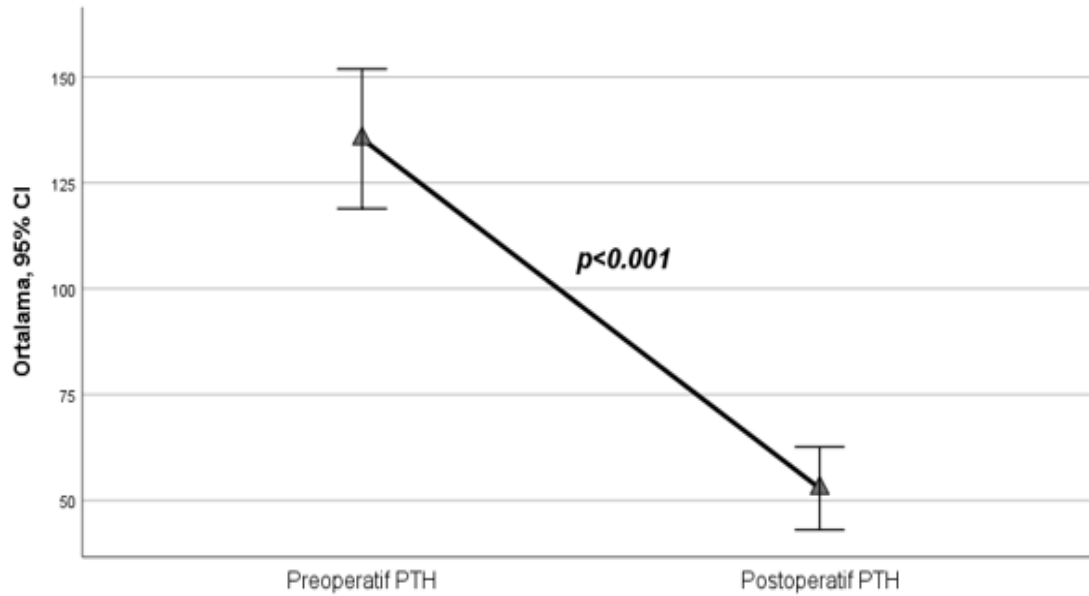
| Parametreler | Sıklık (%), n=40 |
|-----------------------------|-------------------|
| Cinsiyet | |
| Erkek | 8 (20) |
| Kadın | 32 (80) |
| Yaş, ortalama \pm SS, yıl | $53,45 \pm 14,03$ |

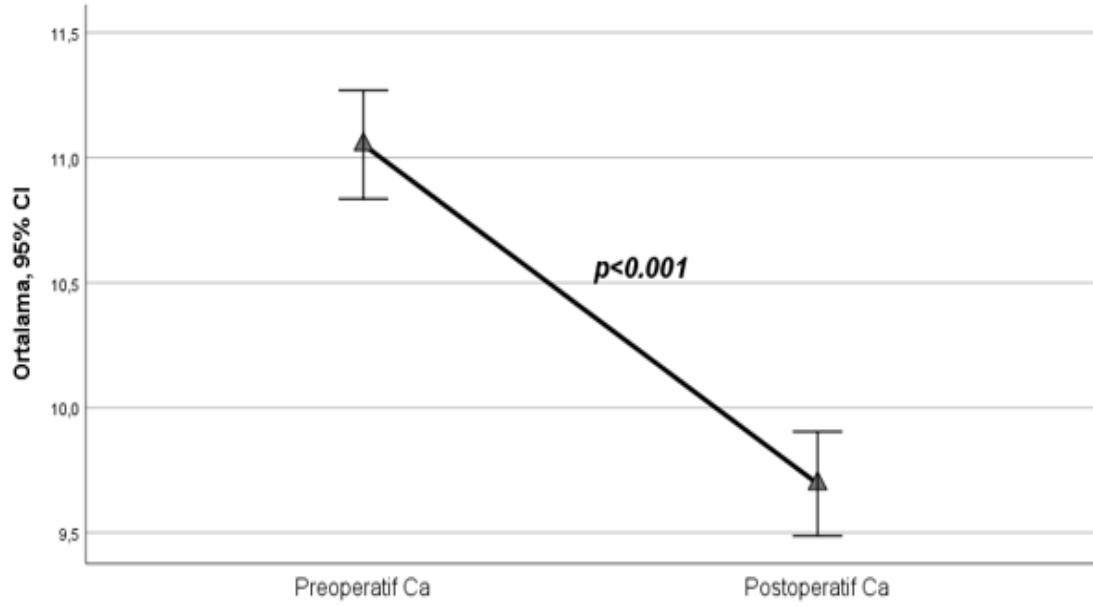
4.2. Preoperatif ve Postoperatif Verilerin Karşılaştırılması

Paratiroidektomi yapılan toplam 34 hastanın preoperatif ve postoperatif ortalama serum PTH, Ca, P ve 25- OH Vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 10). Serum PTH preop. $135,4 \pm 46,3$ pg/mL, postop. $52,9 \pm 27,1$ pg/mL ($p < 0,001$), serum Ca preop. $10,9 \pm 0,6$ mg/dL, postop. $9,6 \pm 0,6$ mg/dL ($p < 0,001$), serum P preop. $2,8 \pm 0,6$ mg/dL, postop. $3,4 \pm 0,7$ mg/dL ($p < 0,001$), 25- OH Vitamin D preop. $17,5 \pm 9,8$ μ g/L, postop. $25,7 \pm 12,6$ μ g/L ($p < 0,01$) idi. Dolayısıyla tüm hastalarda serum PTH, Ca, P ve 25- OH Vitamin D düzeylerinin paratiroidektomi sonrası normale döndüğü görüldü (Tablo 10 ve Şekil 4-7).

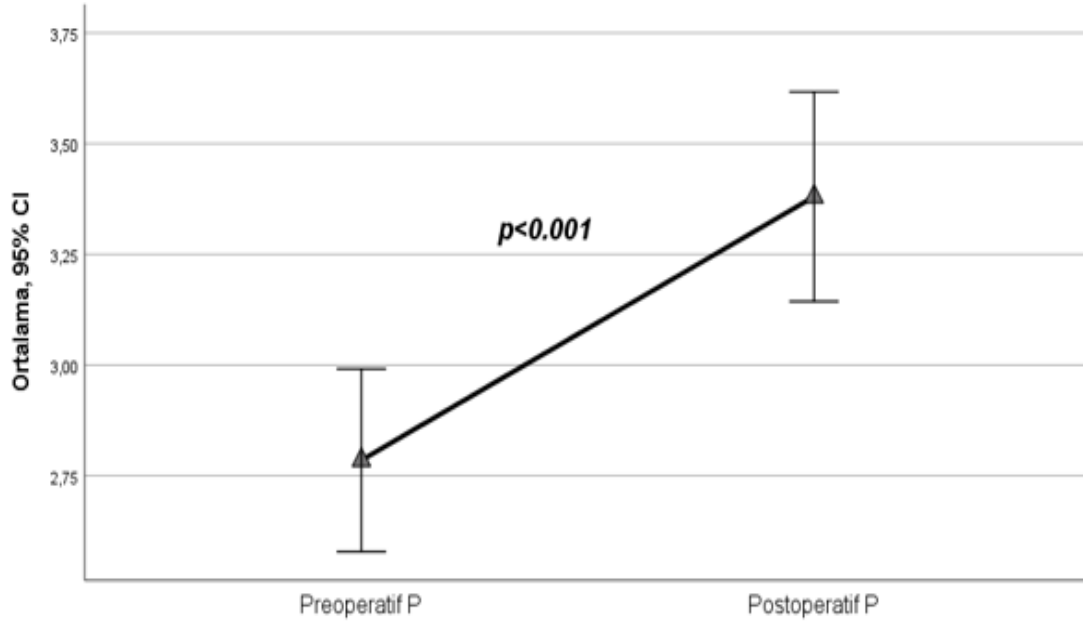
Tablo 10. Preoperatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

| Parametreler, n (%) | Preoperatif, n=34 | Postoperatif, n=34 | p değeri |
|---|----------------------|-----------------------|----------|
| Serum PTH, pg/mL, ortalama \pm SS | 135.4 \pm 46,3 | 52.9 \pm 27.1 | <0.001 |
| Serum Ca, mg/dL, ortalama \pm SS | 10,9 \pm 0,6 | 9,6 \pm 0,6 | <0.001 |
| Serum P, mg/dL, ortalama \pm SS | 2,8 \pm 0,6 | 3,4 \pm 0,7 | <0.001 |
| Serum 25- OH Vitamin D, μ g/L, ortalama \pm SS | 17,5 \pm 9,8 | 25,7 \pm 12,6 | <0.01 |

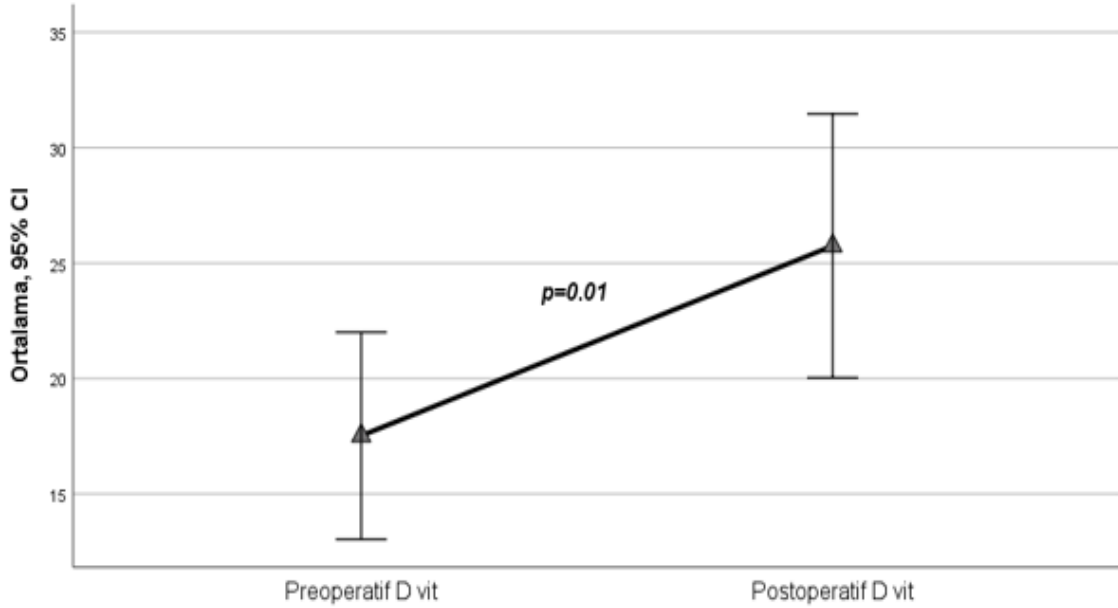
**Şekil 4.** Preoperatif ve postoperatif ortalama serum PTH düzeyleri



Şekil 5. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum Ca düzeyleri



Şekil 6. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum P düzeyleri



Şekil 7. Preoperatif ve postoperatif ortalama serum 25- OH Vitamin D düzeyleri

4.3. Taşlı ve Taşsız Grup Verilerinin Karşılaştırılması

Taşlı gruptaki 15 hastanın 4'ü (%26,7) erkek, 11'i (%73,3) kadın, taşsız gruptaki 25 hastanın 4'ü (%16) erkek, 21'i (%84) kadındı. Taşlı gruptaki hastaların ortalama yaşı $49 \pm 14,7$; taşsız grupta ise 56 ± 13 idi. Taşlı ve taşsız grupta hastaların preoperatif ve postoperatif serum Ca, P, PTH, 25- OH Vitamin D düzeyleri ve preoperatif idrar pH, 24 saatlik idrar volümü ile 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da yukarıda sayılan parametrelerde istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Her iki grup hastalarda da preoperatif 24 saatlik idrarda hiperkalsüri, hiperkalsemi, PTH yüksekliği görüldü ve postoperatif tüm hastalarda serum Ca, P, PTH, 25- OH Vitamin D düzeylerinin normale döndüğü görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Taşlı ve taşsız grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

| Parametreler | Üriner taş | | p değeri |
|--------------------------|---------------|----------------|----------|
| | Var, n=15 | Yok, n=25 | |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek, n (%) | 4 (26.7) | 4 (16) | 0.444 |
| Kadın, n (%) | 11 (73.3) | 21 (84) | |
| Yaş, yıl, ortalama ±SS | 49 ± 14,7 | 56 ± 13 | 0,122 |
| PTH, pg/mL, ortalama ±SS | | | |
| Preoperatif | 127,25 ± 54,5 | 139,92 ± 41,59 | 0.420 |
| Postoperatif | 42,15 ± 28,8 | 58,51 ± 25,04 | 0.106 |

Tablo 11. Taşlı ve taşsız grubun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması
(devamı)

| | | | |
|---|-----------------|------------------|-------|
| Serum Ca, mg/dL, ortalama \pm SS | | | |
| Preoperatif | 10,8 \pm 0,8 | 11 \pm 0,6 | 0,422 |
| Postoperatif | 9,7 \pm 0,8 | 9,7 \pm 0,4 | 0,922 |
| Serum P, mg/dL, ortalama \pm SS | | | |
| Preoperatif | 2,8 \pm 0,6 | 2,8 \pm 0,5 | 0,681 |
| Postoperatif | 3,2 \pm 0,6 | 3,5 \pm 0,7 | 0,369 |
| 25- OH Vitamin D, μ g/L, ortalama \pm SS | | | |
| Preoperatif | 15,1 \pm 6,6 | 19,75 \pm 10,2 | 0,153 |
| Postoperatif | 32,8 \pm 17 | 21,6 \pm 8,3 | 0,050 |
| İdrar Ph, medyan (min- max) | 5 (5-7) | 5 (5-8) | |
| İdrar vol.(24 saatlik), mL, ortalama \pm SS | 2.769 \pm 655 | 2.732 \pm 748 | 0,884 |
| İdrar Ca (24 saatlik), mg/gün, ortalama \pm SS | 380,6 \pm 171 | 306,45 \pm 162 | 0,209 |

4.4. Taşlı ve Taşsız Grup Hastaların Bağırsak Mikrobiyotalarının Karşılaştırılması

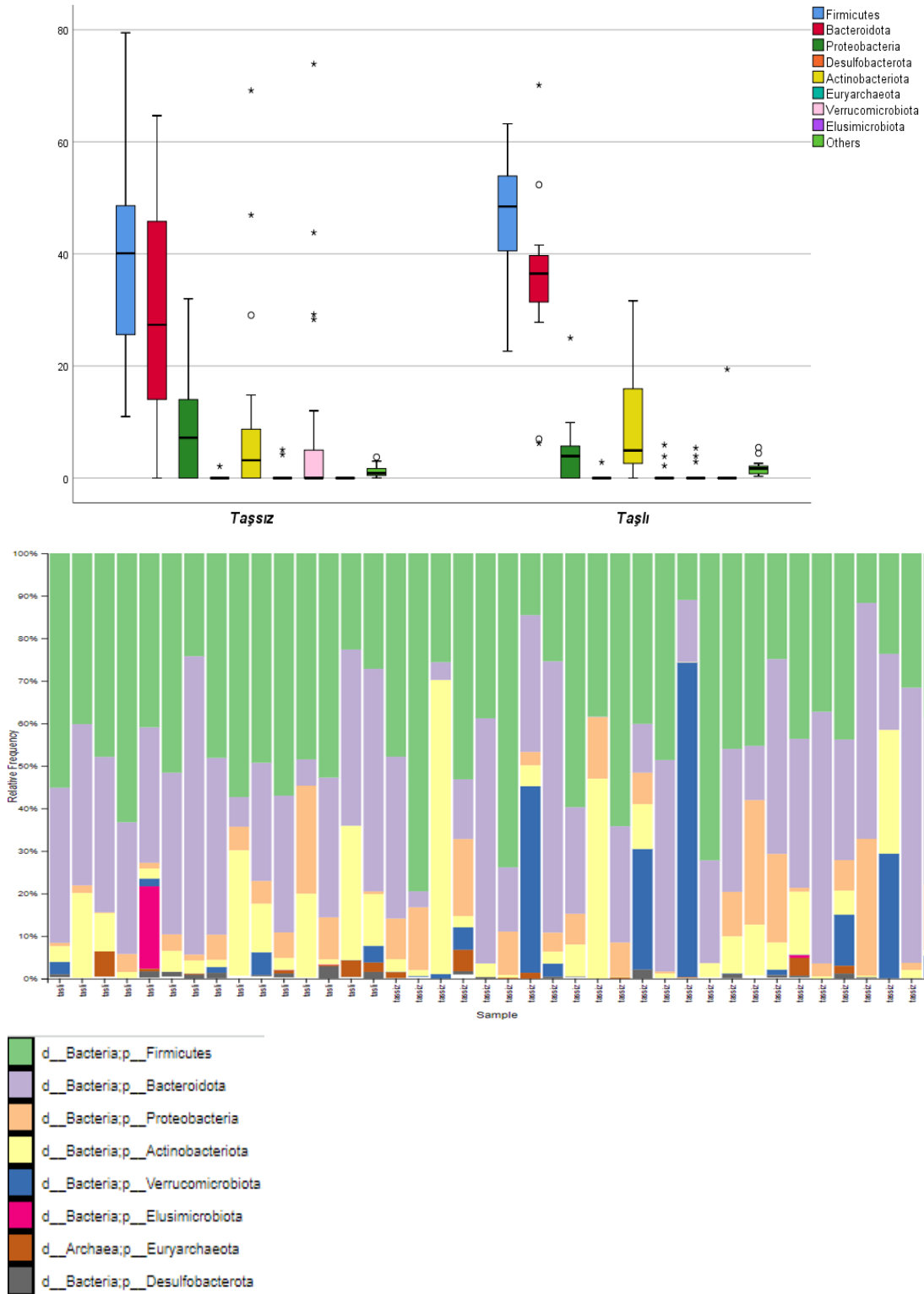
Toplam 40 hastanın bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar metagenom çalışması ile belirlendi. İki grupta toplam 9 şube, 14 sınıf, 23 takım ve 37 aile seviyesinde mikroorganizma tanımlandı.

4.4.1. Şube Seviyesi

Tüm hastalarda toplam 9 mikroorganizma şubesi tanımlandı. İki grup bağırsak mikrobiyotası arasında şube seviyesinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Tablo 12 ve Şekil 8). (*“Others” Bölümü %2.00 değerinin altında kalan değerlerin toplanmasıyla oluşturulmuştur*).

Tablo 12. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Şube seviyesi)

| Bakteriler, ortalama (min-maks), % | Taşlı grup, n=15 | Taşsız grup, n=25 | p değeri |
|------------------------------------|------------------|-------------------|----------|
| <i>Firmicutes</i> | 48.5 (22.6-63.2) | 40.1 (11-79.5) | 0.222 |
| <i>Bacteroidota</i> | 36.5 (6.2-70.1) | 27.3 (0-64.7) | 0.305 |
| <i>Proteobacteria</i> | 3.9 (0-25) | 7.2 (0-32) | 0.119 |
| <i>Desulfobacterota</i> | 0 (0-2.8) | 0 (0-2.1) | 0.890 |
| <i>Actinobacteriota</i> | 4.9 (0-31.6) | 3.2 (0-69.2) | 0.319 |
| <i>Euryarchaeota</i> | 0 (0-5.9) | 0 (0-5) | 0.562 |
| <i>Verrucomicrobiota</i> | 0 (0-5.4) | 0 (0-73.9) | 0.406 |
| <i>Elusimicrobiota</i> | 0 (0-19.4) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Others | 1.69 (0.30-5.44) | 0.86 (0.02-3.73) | 0.083 |



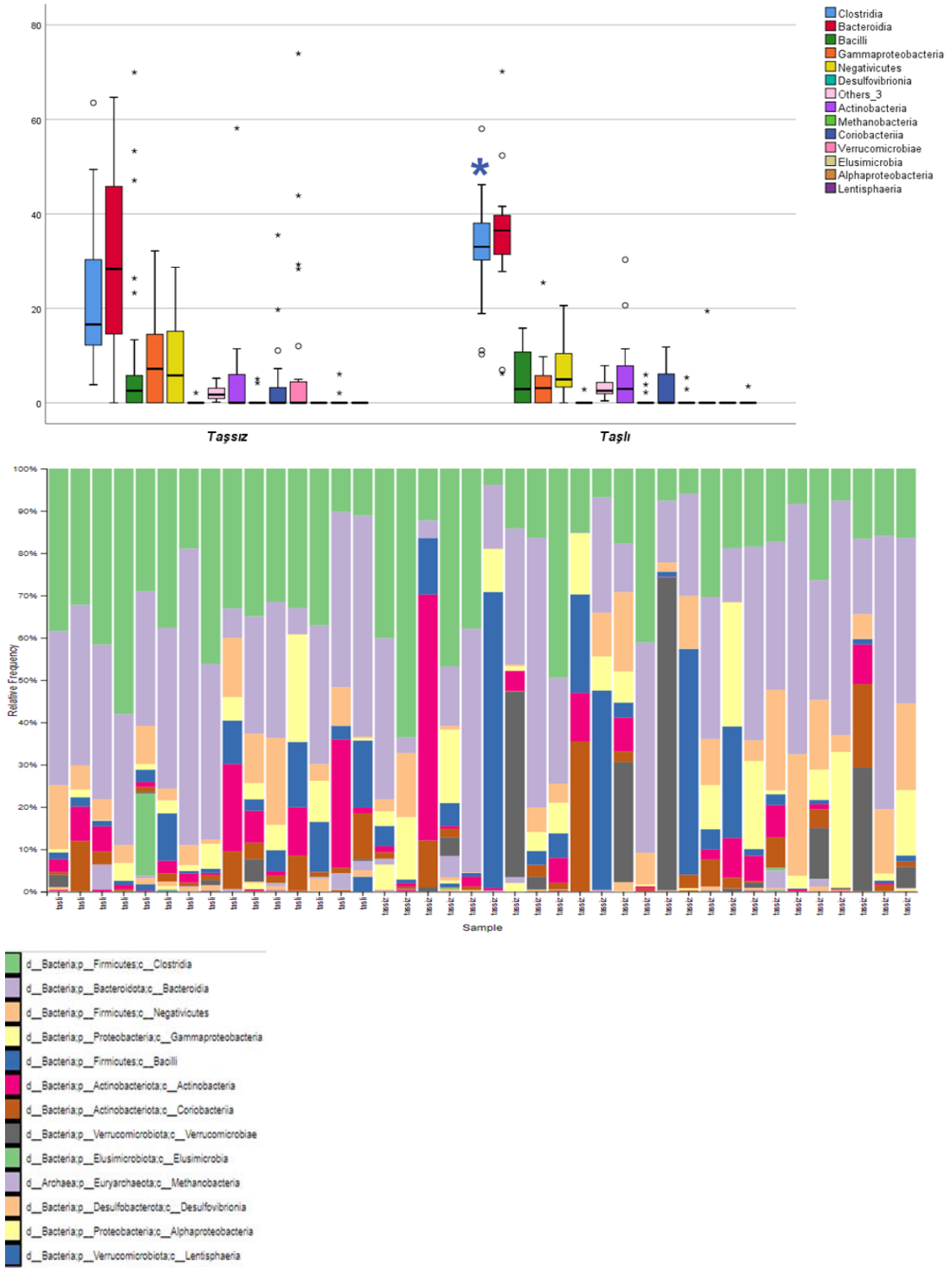
Şekil 8. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Şube seviyesi**)

4.4.2. Sınıf Seviyesi

Tüm hastalarda toplam 14 mikroorganizma sınıfı izole edildi (şekil 5a,b). Bunlardan **Clostridia** sınıfından olan bakteriler taşlı grupta istatistiksel olarak daha fazla idi. Taşlı ve taşsız grupta clostridia sınıfı bakteri yüzdesinin ortanca değerleri, sırasıyla **33.02** (10.25-58.01)/ **16.58** (3.83-63.50) (**p=0.024**) bulundu (Tablo 13 ve Şekil 9). (“*Others*” Bölümü %2.00 değerinin altında kalan değerlerin toplanmasıyla oluşturulmuştur).

Tablo 13. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Sınıf seviyesi**)

| Bakteriler, <i>ortanca (min-maks), %</i> | Taşlı grup, <i>n=15</i> | Taşsız grup, <i>n=25</i> | <i>p</i> değeri |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Clostridia | 33.02 (10.25-58.01) | 16.58 (3.83-63.50) | 0.024 |
| Bacteroidia | 36.48 (6.18-70.13) | 28.34 (0-64.68) | 0.439 |
| Bacilli | 2.91 (0-15.79) | 2.54 (0-69.94) | 0.847 |
| Gammaproteobacteria | 3.12 (0-25.42) | 7.19 (0-32.15) | 0.173 |
| Negativicutes | 4.96 (0-20.58) | 5.79 (0-28.69) | 0.804 |
| Desulfovibrionia | 0 (0-2.83) | 0 (0-2.1) | 0.890 |
| Actinobacteria | 2.94 (0-30.29) | 0 (0-58.11) | 0.422 |
| Methanobacteria | 0 (0-5.91) | 0 (0-5.03) | 0.562 |
| Coriobacteriia | 0 (0-11,8) | 0 (0-35.49) | 0.978 |
| Verrucomicrobiae | 0 (0-5.33) | 0 (0-73.92) | 0.267 |
| Elusimicrobia | 0 (0-19.4) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Alphaproteobacteria | 0 (0-0) | 0 (0-6.06) | 0.679 |
| Lentisphaeria | 0 (0-3.48) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Others | 2.54 (0.4-7.85) | 1.72 (0.14-5.19) | 0.069 |



Şekil 9. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Sınıf seviyesi**)

4.4.3. Takım Seviyesi

Tüm hastalarda toplam 23 mikroorganizma takımı tanımlandı (şekil 6a,b). **Lachnospirales** takımı ve “**Others**” grubu olan mikroorganizmalar taşlı grupta istatistiksel olarak daha fazla görüldü. Ortanca değerleri taşlı ve taşsız grupta sırasıyla **Lachnospirales** için **15.89** (0-29.35)/ **8.84** (0-55.95); (**p=0.015**), “**Others**” grubu içinse, **6.61** (1.59-15.76)/ **3.43** (0.39-10.52); (**p=0.015**) şeklinde idi (Tablo 14 ve Şekil 10). (*“Others” Bölümü %2.00 değerinin altında kalan değerlerin toplanmasıyla oluşturulmuştur*).

Tablo 14. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Takım seviyesi**)

| Bakteriler, ortalanca (min-maks), % | Taşlı grup, n=15 | Taşsız grup, n=25 | p değeri |
|--|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| Bacteroidales | 36.44 (6.18-70.13) | 28.34 (0-64.68) | 0.406 |
| Oscillospirales | 12.8 (0-22.48) | 28.34 (0-64.68) | 0.074 |
| Lachnospirales | 15.89 (0-29.35) | 8.84 (0-55.95) | 0.015 |
| Lactobacillales | 0 (0-15.13) | 0 (0-69.78) | 1.000 |
| Enterobacterales | 0 (0-25.42) | 3.03 (0-31.67) | 0.106 |
| Veillonellales_Selenomonadales | 2.75 (0-19.90) | 2.17 (0-21.72) | 1.000 |
| Desulfovibrionales | 0 (0-2.83) | 0 (0-2.10) | 0.890 |
| Bifidobacteriales | 2.69 (0-30.29) | 0 (0-58.11) | 0.422 |
| Acidaminococcales | 0 (0-13.75) | 0 (0-5.03) | 0.978 |
| Methanobacteriales | 0 (0-5.91) | 0 (0-5.03) | 0.562 |
| Coriobacteriales | 0 (0-11.8) | 0 (0-35.49) | 0.978 |
| Erysipelotrichales | 0 (0-15.74) | 0 (0-4.45) | 0.978 |
| Clostridia_UCG_01_4 | 0 (0-2.39) | 0 (0-6.79) | 0.912 |
| Verrucomicrobiales | 0 (0-5.31) | 0 (0-73.92) | 0.267 |
| Christensenellales | 0 (0-0) | 0 (0-3.15) | 0.847 |
| Peptostreptococcales_Tissierellales | 0 (0-2.76) | 0 (0-2.89) | 0.783 |
| Clostridia_vadin_BB60_group | 0 (0-0) | 0 (0-2.03) | 0.847 |
| Elusimicrobiales | 0 (0-19.40) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Burkholderiales | 0 (0-5.59) | 0 (0-12.62) | 0.847 |
| Rhodospirillales | 0 (0-0) | 0 (0-6.06) | 0.679 |
| Victivallales | 0 (0-3.48) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Clostridiales | 0 (0-7.61) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Others | 6.61 (1.59-15.76) | 3.43 (0.39-10.5) | 0.015 |



Şekil 10. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Takım seviyesi**)

4.4.4. Aile Seviyesi

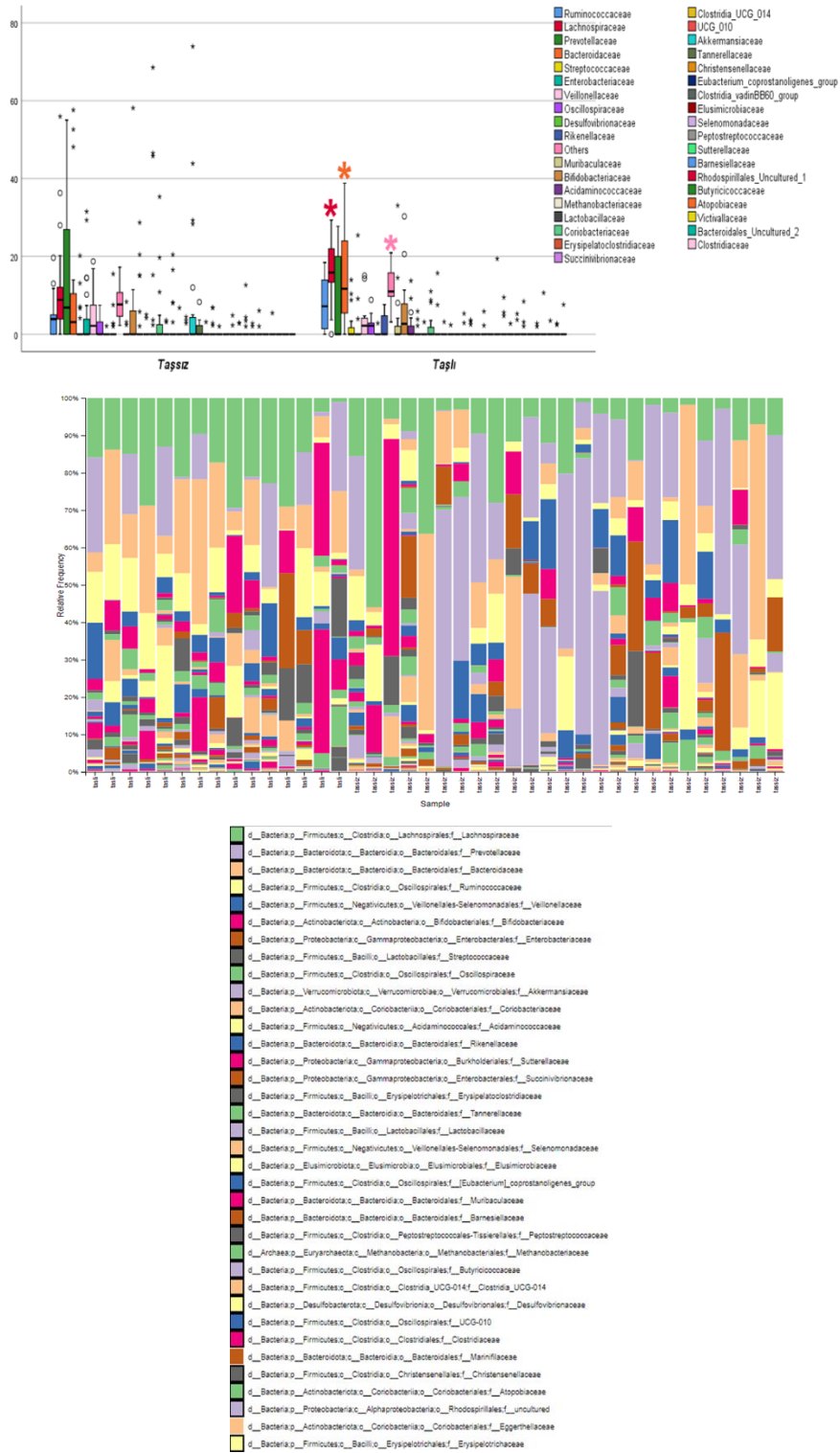
Aile seviyesinde tüm hastalarda toplam 37 mikroorganizma ailesi tanımlandı (şekil 7a,b). **Lachnospiraceae** ve **Bacteroidaceae** ailesinden olan mikroorganizmalar ile “**Others**” grubu taşlı grupta istatistiksel olarak daha fazla görüldü. Ortanca değerleri taşlı ve taşsız grupta sırasıyla, **Lachnospiraceae** için **15.88** (0-29.35)/ **8.84** (0-55.95); (**p=0.015**), **Bacteroidaceae** için **11.7** (0-38.79) /**3.13** (0-57.60) ; (**p=0.030**), “**Others**” grubu içinse, **11** (3.15-20.95)/ **7.65** (2.23-17.22); (**p=0.011**) şeklinde idi (Tablo 15 ve Şekil 11). (“*Others*” Bölümü %2.00 değerinin altında kalan değerlerin toplanmasıyla oluşturulmuştur).

Tablo 15. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Aile seviyesi)

| Bakteriler, ortalanca (min-maks), % | Taşlı grup, n=15 | Taşsız grup, n=25 | p değeri |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| Ruminococcaceae | 7.18 (0-18.43) | 3.91 (0-19.66) | 0.119 |
| Lachnospiraceae | 15.88 (0-29.35) | 8.84 (0-55.95) | 0.015 |
| Prevotellaceae | 0 (0-27.72) | 6.87 (0-55.01) | 0.332 |
| Bacteroidaceae | 11.7 (0-38.79) | 3.13 (0-57.60) | 0.030 |
| Streptococcaceae | 0 (0-13.97) | 0 (0-20.19) | 0.740 |
| Enterobacteriaceae | 0 (0-25.42) | 0 (0-31.51) | 0.332 |
| Veillonellaceae | 2.19 (0-15.07) | 2.17 (0-18.72) | 0.720 |
| Oscillospiraceae | 2.19 (0-8.84) | 0 (0-7.46) | 0.562 |
| Desulfovibrionaceae | 0 (0-2.83) | 0 (0-2.10) | 0.890 |
| Rikenellaceae | 0 (0-7.61) | 0 (0-15.51) | 0.280 |
| Others | 11 (3.15-20.95) | 7.65 (2.2-17.2) | 0.011 |
| Muribaculaceae | 0 (0-33.09) | 0 (0-8.34) | 0.391 |

Tablo 15. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (**Aile seviyesi**) (devamı)

| | | | |
|-------------------------------------|----------------|-------------|-------|
| Bifidobacteriaceae | 2.69 (0-30.29) | 0 (0-58.11) | 0.422 |
| Acidaminococcaceae | 0 (0-13.75) | 0 (0-28.69) | 0.978 |
| Methanobacteriaceae | 0 (0-5.91) | 0 (0-5.03) | 0.562 |
| Lactobacillaceae | 0 (0-3.13) | 0 (0-68.54) | 0.346 |
| Coriobacteriaceae | 0 (0-11.03) | 0 (0-35.33) | 0.868 |
| Erysipelatoclostridiaceae | 0 (0-15.70) | 0 (0-3.59) | 0.740 |
| Succinivibrionaceae | 0 (0-3.19) | 0 (0-20.43) | 0.472 |
| Clostridia_UCG_014 | 0 (0-2.39) | 0 (0-6.79) | 0.912 |
| UCG_010 | 0 (0-0) | 0 (0-4.47) | 0.543 |
| Akkermansiaceae | 0 (0-5.31) | 0 (0-73.92) | 0.267 |
| Tannerellaceae | 0 (0-3.66) | 0 (0-8.28) | 0.472 |
| Christensenellaceae | 0 (0-0) | 0 (0-3.15) | 0.847 |
| Eubacterium_coprostanoligenes_group | 0 (0-5.87) | 0 (0-6.86) | 0.847 |
| Clostridia_vadinBB60_group | 0 (0-0) | 0 (0-2.03) | 0.847 |
| Elusimicrobiaceae | 0 (0-19.40) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Selenomonadaceae | 0 (0-9.47) | 0 (0-4.84) | 0.507 |
| Peptostreptococcaceae | 0 (0-2.73) | 0 (0-2.89) | 0.934 |
| Sutterellaceae | 0 (0-5.25) | 0 (0-12.62) | 0.912 |
| Barnesiellaceae | 0 (0-8.44) | 0 (0-2.78) | 0.507 |
| Rhodospirillales_Uncultured_1 | 0 (0-0) | 0 (0-6.06) | 0.679 |
| Butyricococcaceae | 0 (0-2.78) | 0 (0-0) | 0.489 |
| Atopobiaceae | 0 (0-10.64) | 0 (0-5.45) | 0.890 |
| Victivallaceae | 0 (0-3.48) | 0 (0-0) | 0.740 |
| Bacteroidales_Uncultured_2 | 0 (0-2.77) | 0 (0-0) | 0.489 |
| Clostridiaceae | 0 (0-7.61) | 0 (0-0) | 0.740 |



Şekil 11. Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotalarının karşılaştırılması (Aile seviyesi)

5. TARTIŞMA

Nefrolitiazis, konsantre idrar içerisinde atılan tuzlar ve minerallerin böbrek tübüllerinde kristaller halinde çökelti oluşturup, zamanla bu kristallerin birleşip böbrek taşı haline gelmesi durumudur. Üriner sistem taş hastalığı yüksek prevalansa sahip olup kendini tekrar eder niteliğe sahiptir. Ek olarak, bir mineral metabolizması bozukluğu olarak nefrolitiazis böbrek fonksiyon kaybı (90), azalmış kemik mineral yoğunluğu ve kırık (91), (92), (93) ve kardiovasküler hastalık risklerinin artmasıyla ilişkilidir (94), (95), (96).

Üriner sistem taş hastalığının insidansı dünya çapında artmaktadır (97). Böbrek taşları Amerika Birleşik Devletleri'nde 11 kişiden birini etkiler ve yıllık bakım maliyeti 10 milyon dollardan fazladır (98),(99). Türkiye'de yapılan çalışmaya göre nefrolitiazis ülkemizde de %11'lere varan prevalansı ve %35'lere varan yıl içerisinde tekrarlama olasılığı (rekürens) ile önemli bir sağlık problemidir (100). Geçtiğimiz 50 yıl içerisinde dünya çapında ise üriner sistem taş hastalığı prevalansının yaşam stili, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlere bağlı olarak yükseldiği tespit edilmiş, toplumda sık karşılaşılan obezite, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi sistemik bozuklukların taş oluşumu için risk oluşturduğu gözlemlenmiştir (11), (101). Aynı zamanda, üriner sistem taş gelişimi sonrası uzun dönemde hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) riski artmıştır (11), (101).

Nefrolitiazis prevalansı 20 yılda %70 artmıştır (2). Aynı zamanda bu artışla beraber özellikle çocuklar, ergenler ve kadınlar arasında nefrolitiazis insidansında artışların olduğu da görülmektedir (102), (103). Hastalığın daha genç başlangıç yaşına kayması, hastaneye yatışların, ameliyatların ve sağlık harcamalarının artmasına neden olmuştur (104). Epidimiyolojideki bu değişikliğin nedenleri belirsizliğini korusa da, diyet, gereksiz ve aşırı antibiyotik kullanımı gibi maruziyetler suçlanmaktadır. Bu maruziyetlerin çoğu insan sağlığı ve hastalığında bağırsak ve üriner sistem arasındaki karmaşık etkileşim olan **bağırsak-böbrek aksımı** bozabilir (105). (Şekil 12).



Şekil 12. Böbrek taşı hastalığında bağırsak-böbrek aksı

Son zamanlarda pek çok çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların üriner sistem taş hastalığında rol oynayabileceği gösterilmiştir (106). Hatta oral antibiyotik maruziyetinin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek üriner sistem taş oluşumunda bir risk faktörü olduğu da düşünülmektedir (107). Yine bu çalışmalarda taş hastalarında bağırsak mikrobiyotasındaki değişenleri ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmekte.

Önceki araştırmalar, nefrolitiazisi olan yetişkinlerde bağırsak mikrobiyomunun bozulduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, böbrek taşı oluşturanların bağırsak mikrobiyomunun kontrol grubuna göre daha az çeşitliliğe sahip olduğunu ve böbrek taşı olan yetişkinlerin dışkısında oksalatı parçalayan bakterilerin daha az olduğunu tespit etmiştir (108), (109), (110).

Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada kalsiyum oksalat taşı hastalığı olan çocuklarda bağırsak mikrobiyomu ve metabolomundaki bozukluk araştırılmıştır (111). Çalışmaya 4-18 yaş aralığında 44 taşlı, 44 kontrol grubu dahil edilmiş ve katılımcılardan gayta örneği alınarak, dışkıdan genomik DNA ekstrakte edilerek bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri tanımlanmıştır. Her iki grubun bağırsak mikrobiyomundaki bakteri popülasyonunun çoğunluğu Bacteroidia ve Clostridia sınıfından olan bakterilerden oluşuyordu. Tüm örneklerde toplam 91 bakteri türü tanımlanmış ve 31 bakteri türünün taşlı grupta daha az miktarda olduğu görülmüştür. Bu 31 bakteri türünden özellikle **7 tür butirat üreten** (Roseburia ve Clostridium cinsinden), **3 oksalat indirgeyen** (E.Faecalis, E.Faecium, B.Animalis) bakterilerdi. 18 metabolit iki grup arasında önemli ölçüde farklı görülmüştür. Taş grubunda 10 metabolit daha fazla (amino asitler ve türevleri), 8 metabolit daha az (lipid ve lipid benzeri moleküller) bulunmuştur. Bu çalışma ile bağırsak

mikrobiyotasındaki bakterilerin, özellikle butirat sentezleyen ve oksalat indirgeyenlerin kaybı bağırsak-böbrek aksında bozulmaya ve erken başlangıçlı Ca-oksalat taşı oluşumuna katkı sağlamakta olduğu sonucuna varıldı.

Hiperkalsiüri taş oluşumdaki en önemli predispozan risk faktörlerinden birisidir. Primer hiperparatiroidizm (PHPT), hiperkalsiüri ve artmış parathormon düzeyi ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur. Bu hastalarda hiperkalsiüri artmış intestinal absorpsiyona ve/veya artmış kemik resorpsiyonuna bağlı gelişmektedir. Bu hastaların %10-20'sinde semptomatik üriner sistem taş hastalığı görülür (112).

Literatüre baktığımızda, yapılan bir çalışmada Primer Hiperparatiroidi tanısı olan 60 hastanın verileri prospektif olarak incelenmiştir (113). 54 hastadan (27'sinden aynı zamanda postoperatif) preoperatif 24 saatlik idrar toplanmıştır. 11 hastada ürolitiazis hikayesi pozitif olarak bulunmuştur. Taşlı ve taşsız grup arasında preoperatif idrar metabolitleri ve serum Ca, aynı zamanda postoperatif üriner metabolik profildeki değişiklik incelenmiştir. İki grup arasında preoperatif idrar metabolitleri ve serum Ca değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı, bununla birlikte, postoperatif serum Ca, 24s idrar Ca, Ca oksalat ve Ca fosfat süpersaturasyonunda anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, hiperkalsemi ve 24 saatlik idrar analizinde hiperkalsiüri saptanmasına rağmen, neden sadece bir grup primer hiperparatiroidi hastasında üriner sistem taş hastalığı oluşturduğunun mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır ve rutin 24 saatlik idrar analizi hangi Primer Hiperparatiroidi hastasında taş oluşacağını öngörmede yetersiz kalmakta olduğu ısıpatlanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada, paratiroidektomi hiperkalsiüriyi azaltsa da, bu hastalarda artmış taş oluşum riskinin yaklaşık 10 sene persiste etmekte olduğu görülmüştür (114).

Bizim çalışmamızda, amacımız üriner sistem taşı oluşturan ve oluşturmayan primer hiperparatiroidili hastaların bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliği araştırmak ve böbrek taşı oluşumu üzerine etkisini belirlemektir.

Çalışmaya Primer Hiperparatiroidi tanısı almış 40 hasta dahil edildi. Bunlardan 32'si (%80) kadın, 8'i (%20) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $53,4 \pm 14$ olarak bulundu. 25 (%62,5) hastanın taşlı, 15 (%37,5) hastanın ise taşsız grupta olduğu saptandı.

Hastalardan 34'ü paratiroidektomi ameliyatı oldu. Her iki grubun bağırsak mikrobiyotası ile yanaşı, preoperatif ve postoperatif (34 hastada) serum Ca, P, PTH, 25-OH Vitamin D ve preoperatif (40 hastada) idrar Ph, 24 saatlik idrar volümü ile 24 saatlik idrar Ca değerleri karşılaştırıldı. 34 hastanın preoperatif ve postoperatif verilerini karşılaştırdığımızda, ameliyat sonrası serum PTH düzeyi (135.4/52.9 pg/mL, **p<0.001**) ve serum Ca düzeyinde (10,9/9,6 mg/Dl, **p<0.001**) anlamlı düşüşler, serum P (2,8/3,4 mg/Dl, **p<0.001**) ve serum 25- OH Vitamin D düzeyinde (17,5/25,7 µg/L, **p<0.01**) ise anlamlı yükselişler vardı.

Taşlı ve taşsız grubun verilerini karşılaştırdığımızda ise, taşlı gruptaki 15 hastanın 4'ü (%26,7) erkek, 11'i (%73,3) kadın, taşsız gruptaki 25 hastanın 4'ü (%16) erkek, 21'i (%84) kadındı. Taşlı gruptaki hastaların ortalama yaşı $49 \pm 14,7$; taşsız grupta ise 56 ± 13 ($p=0,122$) idi. Ürolitiazis öyküsü olan ve olmayan hastalarda preoperatif 24 saatlik idrar kalsiyumu, idrar pH'sı, idrar volümü arasında, aynı zamanda, preoperatif ve postoperatif serum Ca, P, PTH, 25- OH Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu bulgular da, literatürde 24 saatlik idrar analizlerini karşılaştıran çalışma ile uyumlu idi (113).

Taşlı ve taşsız grubun bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar karşılaştırıldı. Toplam 40 hastanın bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar metagenom çalışma yöntemi ile belirlendi. İki grupta toplam 9 şube, 14 sınıf, 23 takım ve 37 aile seviyesinde mikroorganizma tanımlandı. Yukarıda bahsettiğimiz çalışmada (111) olduğu gibi, bizim çalışmamızda da her iki grubun bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların çoğunluğu **Bacteroidia** (Bacteriodota şubesi) ve **Clostridia** (Firmicutes şubesi) sınıfından olan bakterilerden oluşmaktaydı. İki grubun bağırsak mikrobiyotası karşılaştırıldığında, şube seviyesinde istatistiksel anlamlı bir fark görülmesine de, sınıf seviyesinde **Clostridia** (**p=0.024**) sınıfına ait mikroorganizmalar, takım seviyesinde **Lachnospirales** (Clostridia sınıfından) (**p=0.015**) takımına ait mikroorganizmalar, aile seviyesinde ise **Lachnospiraceae** (Clostridia sınıfı ve Lachnospirales takımından) (**p=0.015**) ve **Bacteroidaceae** (Bacteroidia sınıfı ve Bacteroidales takımından) (**p=0.030**) ailesine ait mikroorganizmalar taşlı grupta istatistiksel olarak daha fazla idi.

İnsan bağırsak mikrobiyotasının karmaşık polimikrobiyal bileşimi, insan sağlığı ve hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda insan bağırsak mikrobiyotasının %93,5'inin Firmicutes, Bacteriodota, Protobacteria ve Actinobacteriota'ya ait olan 12 farklı filumdan oluştuğu ortaya kondu. Bunlar arasında Firmicutes ve Bacteriodota sağlıklı deneklerde bağırsak mikrobiyotasına hakimdir (115). **Lachnospiraceae ailesi** Firmicutes şubesinin Clostridia sınıfına dahil olup, filogenetik ve morfolojik olarak heterojen bir taksondur (116). **Lachnospiraceae** doğumdan itibaren bağırsak lümeninde kolonize olur ve yaşam boyu, tür zenginliği ve göreceli miktar açısından artar. Bu sınıfın üyeleri kısa zincirli yağ asitlerinin ana üretici olmakla beraber, farklı taksonları aynı zamanda bağırsak ve bağırsak dışı hastalıklarla da ilişkilidir (117). Lachnospiraceae ailesinden olan çeşitli türler (Roseburia/Eubacterium rectale grubu, Anaerostipes hadrus, Coprococcus catus, and Eubacterium hallii ve b.) nişasta ve diğer şekerleri hidrolize ederek, insan mikrobiyomundaki mikrobiyal fermentasyonun ana ürünleri olan butirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesini sağlar. Butirat bir inflamasyon mediatörü gibi davranır ve aynı zamanda, bağırsak mukozal baryerinin sağlanmasında ve oksalat transportundan sorumlu SLC26 gen regülasyonunda rol alır (118).

Aromatik aminlerin metabolizması sonucunda bağırsak mikrobiyomunda İndoksil Sülfat (İS), p-Kresil Sülfat (pCS) ve fenilasetilglutamin gibi üremik toksinler ortaya çıkar. Yapılan bir çalışma, özellikle, Lachnospiraceae ailesinden olan bazı türlerin bu üremik toksinleri üreten en önemli bakteriler olduğunu gösterdi (119). Ek olarak, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda yedi günlük vankomisin uygulaması fekal Lachnospiraceae türlerinin ve İS, pCS gibi ürünlerin azalmasına, vankomisin uygulaması kesildikten sonra ise eski değerlerine geri döndüğünü gösterdi (120). Bu hastalarda üremik toksinlerin vankomisin tedavisini takiben artışları, bunları üreten bakteri taksonlarının direncini gösterir (121).

Sonuç olarak, insan hastalığında rolü olan bir sıra toksik ürünlerle yanaşı, Lachnospiraceae türlerinin ürettiği bazı moleküller (özellikle butirat) bağırsak epitel hücreleri için başlıca besin kaynağı olmakla beraber, antienflamatuar etki, bağışıklık sisteminin olgunlaşması, aterosklerozun kontrolü gibi bir sıra faydalı etkileri de

bulunmaktadır. Spesifik olarak kısa zincirli yağ asitleri olan propiyonat ve asetat kolonik düzenleyici T hücrelerinin (Treg) birikimini teşvik ederken, butirat ve propiyonat ise bu hücrelerin farklılaşmasını artırır (122), (123), (124), (125), (126), (127).

Yapılan bir çalışma mikrobiyotada Firmicutes miktarında artış ve Bacteriodota miktarında azalmanın yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu ve kilo kaybının kademeli olarak Bacteriodota/Firmicutes oranını normale döndürdüğünü gösterdi (128). Firmicutes içinde, yüksek miktarda Lachnospiraceae ailesi, bozulmuş glikoz ve/veya lipid metabolizması ile pozitif korelasyon gösterdi (129). Glikoz metabolizmasındaki bu bozuklukların Tip 1 diyabetin prediyabetik aşaması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (130). Diğer metagenomik çalışmalar Lachnospiraceae'nın hem insan, hem fare modellerinde tip 2 diyabetle de ilişkili olduğunu gösterdi (131), (132).

Literatüre baktığımızda Lachnospiraceae ailesinin metabolik hastalıklarla ilişkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar da bulunmaktadır. Schwiertz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aşırı kilolu ve obez hastaların mikrobiyotasında Firmicutes şubesinden bakterilerde bir düşüş olduğunu gösterdi (133). Öte yandan, bir başka metagenom çalışması tip 2 diyabetli hastaların mikrobiyotasında butirat üreten bakterilerin kaybolduğunu gösterdi (134). Tüm bu çalışmalar ışığında diyetle karbohidrat alımı, metabolik rahatsızlıkları olan hastalarda çok önemli bir rol oynuyor gibi görünmekte ve bu yalnızca uygun miktarda butiratın konakçıya yararlı etkileri belirlemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çeşitli çalışmalar, özellikle Lachnospiraceae ailesinden olan bakterilerin mikrobiyotadaki artmış miktarlarının non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), steatohepatit (NASH), fibroz, karaciğer sirozu, hatta hepatoselüler karsinomla ilişkili olduğunu göstermiştir (135), (136), (137), (138), (139).

Bağırsak disbiyozu aynı zamanda kronik böbrek hastalığında (KBH) da ortaya çıkar (140) ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunabilir (141), (142). KBH disbiyozunun esas belirtisi Proteobakterilerde artış olsa da (143), Lachnospiraceae'de de artış gözlemlenmiştir (144). Yapılan bir çalışmada minimal böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların mikrobiyomunda Lachnospiraceae ailesinin Blautia, Roseburia ve diğer sınıflandırılmamış türlerinde artış olduğu saptandı (145). Bir başka çalışmada KBH

farelerinde bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler arasında *Blautia*, kreatinin klirens oranları ve sistolik kan basıncından bağımsız olarak artan proteinüri ile pozitif kolerasyon gösterdi. Aynı zamanda bu çalışmada bağırsak metabolomu da incelendi ve Trimetilamin-N-Oksit (TMAO), propanal, spermin, spermidin, N1-asetilspermidin, glisin, sinnamoilglisin, fenilasetilglisin, fenilpropionilglisin mikrobiyal metabolizmanın son ürünleri olarak tanımlandı (121). TMAO da indoksil sülfat, P-Kresil sülfat gibi üremik toksinler veya bunların öncülleridir ve bunların birikmesi, KBH ilerleme riskinin artmasına neden olur (146).

Farklı çalışmalardan elde edilen kanıtlar, *Lachnospiraceae*'nın sağlıklı fonksiyonları etkileyebileceğini, aynı zamanda da bu ailenin farklı cins ve türlerinin bazı hastalıklarda arttığını göstermektedir. Bu hastalıklar arasında en çok bilinenleri, metabolik sendrom, obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve KBH'dır. Bizim çalışmamızda da primer hiperparatiroidisi olan hastalarda üriner sistem taş hastalığı geliştiren grupta hem *Lachnospirales* takımı hem de *Lachnospiraceae* ailesi üriner sistem taş hastalığı geliştirmeyen gruptan daha fazla miktarda bulunmuştur ($p=0.015$ ve $p=0.015$). Bu bulgu primer hiperparatiroidi tanısı olan hastalarda üriner sistem taş hastalığı gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olabilir.

Bacteroidaceae ailesi bir çok *bacteroides* türlerini içeren çok geniş bir ailedir. *Bacteroides* cinsinin türleri kolonun potansiyel kolonizörleridir ve konakçıdaki konumlarına bağlı olarak yararlı ve patojenik roller oynayabilirler (genellikle bağırsakta yararlı, diğer vücut bölgelerinde fırsatçı patojen) (147). *Bacteroides* türleri bağırsak kommensalleri olarak, insan bağışıklık sisteminin modülasyonunda kilit rol oynamakla beraber, patojenlere karşı koruma sağlama ve bağırsağın diğer mikrobiyal sakinlerine besin sağlama gibi fonksiyonlar sağlar. Diğer bir taraftan, *Bacteroides* türleri insan vücudunun çeşitli bölgelerinde enfeksiyonlara da neden olabilir: menenjit, beyin apsesi, oral enfeksiyonlar, akciğer apsesi, intraabdominal apseler ve b. Aynı zamanda bazı *bacteroides* türlerinin Crohn hastalığının patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (148). İnsan bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan son çalışmalar, disbiyotik bir bağırsağın kansere daha yatkın olduğunu ve bu bireylerde mikrobiyotanın çeşitli kanser türlerinin oluşumuna katkı sağladığını gösterdi (149). Spermin oksidaz spermini okside eden FAD'a (Flavin Adenin

Dinükleotit) bağımlı bir enzimdir ve poliaminlerin katobalizması için önemlidir. Yapılan bir çalışmada *Bacteroides fragilis* ile konakçının spermin oksidaz'ının aktive olduğu ve bu fermentasyonun spermidin, reaktif oksijen türleri, hidrejen peroksit ve 3-aminopropanal gibi oksidatif ürünlerinin DNA hasarı yaparak kanser prevalansını arttırdığı gösterildi (150), (151). Diğer çalışmalar da *Bacteroides fragilis*'in özellikle, kolorektal kanserin başlıca indükleyicisi olduğunu gösterdi (152). Bizim çalışmamızda da taş oluşturan primer hiperparatiroidili hastalarda taş oluşturmayanlara göre *Bacteroidaceae* ailesi daha fazla miktarda bulunmuştur ($p=0.030$) ve yine bu grupta taş oluşum mekanizmasında potansiyel bir role sahip olabilir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma Primer Hiperparatiroidili hasta grubunda taş oluşturan ve oluşturmayanların bağırsak mikrobiyotalarını karşılaştıran ilk çalışma olmakla birlikte kendi içinde bazı kısıtlılıklar barındırmaktadır. Çalışmamızda, özellikle taşlı gruptaki hasta sayısının nispeten az olması, iki gruptaki hasta sayılarının eşit olmaması ve mikrobiyotadaki mikroorganizmaların tür seviyyesinde tanımlanamaması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte literatürdeki benzer çalışmalar da yine bizim çalışmamıza yakın hasta sayıları ile yapılmıştır.

6. SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası ve ilişkili mikrobiyomu, insan sağlığını ve hastalığını doğrudan etkiler ve yeni bir “organ” olarak kabul edilir. İnsan bağırsağı mikroorganizma popülasyonunun yaklaşık 10^{13} - 10^{14} olduğu tahmin edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar çeşitli faydalı biyoaktif bileşikler veya toksik ürünler üretmekle beraber, mikrobiyota ile konakçı arasındaki yakın etkileşim, besin alımı ve metabolizmasının kontrolü, bağırsak mukozal bütünlüğünün sağlanması, patogen yayılımının önlenmesi, antijenlere karşı immünolojik cevabın teşvik edilmesi ve konak bağışıklığının düzenlenmesi gibi birçok fayda sağlar.

Bizim çalışmamızda Primer Hiperparatiroidisi olan hastalarda üriner sistem taş hastalığı geliştiren grupta özellikle Clostridia sınıfından olan **Lachnospiraceae** ailesinin ve Bacteroidia sınıfından olan **Bacteroidaceae** ailesinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Literatürdeki farklı çalışmalardan elde edilen kanıtlara baktığımızda, Lachnospiraceae'nin insan sağlığı için çok önemli rolü olmakla beraber, bu ailenin farklı cins ve türlerinin hastalıklarda (metabolik sendrom, obezite, diyabet, KBH ve b.) da rol oynadığı görülmektedir. Benzer şekilde Bacteroidaceae ailesinin de bir çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.

Bizim çalışmamızdaki bulgular göstermiştir ki Primer Hiperparatiroidi hasta grubunda üriner sistem taş hastalığı gelişenler ile gelişmeyenler arasında bağırsak mikrobiyotaları açısından farklılıklar mevcuttur. Tüm yukarıda sunulan bilgiler ışığında bu farklılıklar Primer Hiperparatiroidi hasta grubunda üriner sistem taş hastalığı gelişiminde rol oynayan bir faktör olabilir. Yine çalışmamızdaki bağırsak mikrobiyotası – üriner sistem taş hastalığı arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgu literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotası – üriner sistem taş hastalığı arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konabilmesi için ve ileride hedefe yönelik tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Trinchieri A, C.P. Segura JW, PC, Preminger GM, Tolley D. Epidemiology, In: Stone Disease. Health Publications: Paris. 2003;2003.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg Jr LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney international*. 2003;63(5):1817-23.
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology*. 2010;12(2-3):e86.
4. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *The Journal of urology*. 2010;183(3):1017-21.
5. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *The Journal of urology*. 2005;173(3):933-7.
6. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney international*. 1979;16(5):624-31.
7. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *The Journal of urology*. 2007;177(3):979-82.
8. G C. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997.
9. D'Angelo A, Calo L, Cantaro S, Giannini S. Calcitropic hormones and nephrolithiasis. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1997;23(3-6):269-72.
10. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40(1):37-42.
11. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*. 2005;293(4):455-62.
12. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Magnuson T, Johns R, Matlaga BR. The association of increasing body mass index and kidney stone disease. *The Journal of urology*. 2010;183(2):571-5.
13. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(5):741-7.
14. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney international*. 2004;65(4):1422-5.
15. Nordin B, Need A, Morris H, Horowitz M. Biochemical variables in pre- and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. *Osteoporosis International*. 1999;9:351-7.
16. Parry E, Lister I. Sunlight and hypercalciuria. *The Lancet*. 1975;305(7915):1063-5.

17. Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005;65(5):858-61.
18. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(12):833-8.
19. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Annals of internal medicine*. 1997;126(7):497-504.
20. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *The Journal of urology*. 1996;155(3):839-43.
21. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. *Urologic Clinics of North America*. 2007;34(3):323-34.
22. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney international*. 1998;53(1):194-9.
23. Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *The Journal of Urology*. 1956;76(3):213-27.
24. Boyce WH. Organic matrix of human urinary concretions. *The American journal of medicine*. 1968;45(5):673-83.
25. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, Von Unruh G, Sauerbruch T. Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test with [¹³C₂] oxalate. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1999;10:S329-33.
26. David HS, Lavengood Jr RW. Ureteropelvic junction obstruction in nephrolithiasis: an etiologic factor. *Urology*. 1975;5(2):188-90.
27. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long-term followup. *The Journal of urology*. 1995;153(5):1399-402.
28. Pak CY. Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation? *The Journal of Urology*. 1982;127(5):855-8.
29. Janetschek G, Kunzel K. Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys applied anatomy and clinical experience. *British journal of urology*. 1988;62(2):117-22.
30. Raj GV, Auge BK, Assimos D, Preminger GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *Journal of endourology*. 2004;18(2):157-61.
31. Middleton AW, Pfister RC. Stone-containing pyelocaliceal diverticulum: embryogenic, anatomic, radiologic and clinical characteristics. *The Journal of urology*. 1974;111(1):2-6.
32. HSU TH, STREEM SB. Metabolic abnormalities in patients with caliceal diverticular calculi. *The Journal of urology*. 1998;160(5):1640-2.
33. LIATSIKOS EN, BERNARDO NO, DINLENC CZ, KAPOOR R, SMITH AD. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? *The Journal of urology*. 2000;164(1):18-20.
34. F MGDV. Lithiasis in megacalycosis. *Arch Esp Urol* 1998.

35. Lavan JN, Neale FC, Posen S. Urinary calculi clinical, biochemical and radiological studies in 619 patients. *Medical Journal of Australia*. 1971;2(21):1049-61.
36. Ginalski J, Portmann L, Jaeger P. Does medullary sponge kidney cause nephrolithiasis? *AJR American journal of roentgenology*. 1990;155(2):299-302.
37. M ON. Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *JAMA* 1981.
38. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(1):134-42.
39. Pak CY, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The Hypercalciurias causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *The Journal of clinical investigation*. 1974;54(2):387-400.
40. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney international*. 2009;75(12):1264-71.
41. P C. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999.
42. Jamieson NV. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984–2004. *American journal of nephrology*. 2005;25(3):282-9.
43. Earnest D, Williams H, Admirand W. A physicochemical basis for treatment of enteric hyperoxaluria. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1975;88:224-34.
44. Dobbins JW, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology*. 1976;70(6):1096-100.
45. Menon M. Calcium oxalate renal lithiasis: endocrinology and metabolism. *Urologic Endocrinology Philadelphia, Pa: WB Saunders*. 1986:386-407.
46. Grover P, Ryall R. Urate and calcium oxalate stones: from repute to rhetoric to reality. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1994;20(6):361-70.
47. Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1994;20(6):424-31.
48. Menon M, Mahle C. Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *The Journal of urology*. 1983;129(6):1158-60.
49. Pak C. Citrate and renal calculi: an update. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1994;20(6):371-7.
50. Laing CM, Teye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(6):1151-61.
51. AJ W. Type 1 distal renal tubular acidosis. *AUA Updates Series* 2011.
52. Van den Berg C, Harrington T, Bunch T, Pierides A. Treatment of renal lithiasis associated with renal tubular acidosis. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association*. 1983;20:473-6.
53. C T. Guidelines on Urolithiasis. . *Guidelines Associates*. 2019.
54. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney international*. 2003;63(1):255-65.

55. Pak CY, Peterson R, Sakhae K, Fuller C, Preminger G, Reisch J. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *The American journal of medicine.* 1985;79(3):284-8.
56. NG CS, STREEM SB. Contemporary management of cystinuria. *Journal of endourology.* 1999;13(9):647-51.
57. Ng CS, Strem SB. Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *Current Opinion in Urology.* 2001;11(4):353-8.
58. GJ F. Pediatric urolithiasis. . *Curr Opin Urol* 2001.
59. Pak CY, Fuller CJ. Assessment of cystine solubility in urine and of heterogeneous nucleation. *The Journal of Urology.* 1983;129(5):1066-70.
60. Dent C, Senior B. Studies on the treatment of cystinuria 1. *British journal of urology.* 1955;27(4):317-32.
61. Strologo LD, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, De Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002;13(10):2547-53.
62. Yu Ts-F. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *The Journal of Urology.* 1981;126(4):424-30.
63. DP G. Infection (urease) stones. . *Miner Electrolyte Metab* 1987.
64. SILVERMAN DE, STAMEY TA. Management of infection stones: the Stanford experience. *Medicine.* 1983;62(1):44-51.
65. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *The American journal of medicine.* 1995;98(1):50-9.
66. Resnick MI. Evaluation and management of infection stones. *Urologic clinics of North America.* 1981;8(2):265-76.
67. Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *The American Journal of Medicine.* 1968;45(5):780-3.
68. Cameron J, Moro F, Simmonds H. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatric Nephrology.* 1993;7:105-18.
69. Borden TA, Dean WM. Ammonium acid urate stones in Navajo Indian children. *Urology.* 1979;14(1):9-12.
70. Tawada T, Fujita K, Sakakura T, Shibutani T, Nagata T, Iguchi M, et al. Distribution of osteopontin and calprotectin as matrix protein in calcium-containing stone. *Urological research.* 1999;27:238-42.
71. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Annals of internal medicine.* 1989;111(12):1006-9.
72. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, Rejniak T, Mandel G. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *The Journal of urology.* 2003;169(6):2026-9.
73. Kourambas J, Aslan P, Teh CL, Mathias BJ, Preminger GM. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. *Journal of endourology.* 2001;15(2):181-6.
74. TRINCHIERI A, OSTINI F, NESPOLI R, ROVERA F, MONTANARI E, ZANETTI G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *The Journal of urology.* 1999;162(1):27-30.

75. Goldfarb DS, Arowojolu O. Metabolic evaluation of first-time and recurrent stone formers. *Urologic Clinics*. 2013;40(1):13-20.
76. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *The Journal of urology*. 1984;132(6):1137-9.
77. De Coninck V, Keller EX, Traxer O. Metabolic evaluation: who, when and how often. *Current Opinion in Urology*. 2019;29(1):52-64.
78. Ferraz RRN, Baxmann AC, Ferreira LG, Nishiura JL, Siliano PR, Gomes SA, et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. *Urological research*. 2006;34:329-37.
79. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urologic Clinics of North America*. 2007;34(3):335-46.
80. Smith M. Placebo versus allopurinol for renal calculi. *The Journal of urology*. 1977;117(6):690-2.
81. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(11):1960-7.
82. GETTMAN MT, SEGURA JW. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *Journal of endourology*. 1999;13(9):653-8.
83. MILLINER DS, MURPHY ME, editors. *Urolithiasis in pediatric patients*. Mayo Clinic Proceedings; 1993: Elsevier.
84. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1990;24(3):205-10.
85. Dolin DJ, Asplin JR, Flagel L, Grasso M, Goldfarb DS. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. *Journal of endourology*. 2005;19(3):429-32.
86. Rodman JS, Williams JJ, Peterson CM. Dissolution of uric acid calculi. *The Journal of urology*. 1984;131(6):1039-44.
87. Heath III H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(4):189-93.
88. Arnold A, Kim H, Gaz R, Eddy R, Fukushima Y, Byers M, et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(6):2034-40.
89. CHRISTENSSON T. Hyperparathyroidism and radiation therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1978;89(2):216-7.
90. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *Bmj*. 2012;345.
91. Carbone LD, Hovey KM, Andrews CA, Thomas F, Sorensen MD, Crandall CJ, et al. Urinary tract stones and osteoporosis: findings from the Women's Health Initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(11):2096-102.

92. Denburg MR, Leonard MB, Haynes K, Tuchman S, Tasian G, Shults J, et al. Risk of fracture in urolithiasis: a population-based cohort study using the health improvement network. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(12):2133-40.
93. Taylor EN, Feskanich D, Paik JM, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of incident bone fracture. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1482-6.
94. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(3):506-12.
95. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *Jama*. 2013;310(4):408-15.
96. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(10):1641-4.
97. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World journal of urology*. 2017;35:1301-20.
98. Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Project UDiA. Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology*. 2012;62(1):160-5.
99. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Project UDoA. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *The Journal of urology*. 2005;173(3):848-57.
100. Muslumanoğlu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urological research*. 2011;39:309-14.
101. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(9):1645-52.
102. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *The Journal of urology*. 2012;188(1):247-52.
103. Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(3):488-96.
104. Wang H-HS, Wiener JS, Lipkin ME, Scales Jr CD, Ross SS, Routh JC. Estimating the nationwide, hospital based economic impact of pediatric urolithiasis. *The Journal of urology*. 2015;193(5):1855-9.
105. Robijn S, Hoppe B, Vervaeke BA, D'haese PC, Verhulst A. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney international*. 2011;80(11):1146-58.
106. Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, Ibrahim R, Lambert K. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC nephrology*. 2020;21:1-23.
107. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS, Copelovitch L, Gerber JS, Wu Q, et al. Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(6):1731-40.

108. Stern JM, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I, et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis*. 2016;44:399-407.
109. Tang R, Jiang Y, Tan A, Ye J, Xian X, Xie Y, et al. 16S rRNA gene sequencing reveals altered composition of gut microbiota in individuals with kidney stones. *Urolithiasis*. 2018;46:503-14.
110. Ticinesi A, Milani C, Guerra A, Allegri F, Lauretani F, Nouvenne A, et al. Understanding the gut–kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. *Gut*. 2018;67(12):2097-106.
111. Denburg MR, Koepsell K, Lee J-J, Gerber J, Bittinger K, Tasian GE. Perturbations of the gut microbiome and metabolome in children with calcium oxalate kidney stone disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1358-69.
112. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):115-25.
113. Berger AD, Wu W, Eisner BH, Cooperberg MR, Duh Q-Y, Stoller ML. Patients with primary hyperparathyroidism—why do some form stones? *The Journal of urology*. 2009;181(5):2141-5.
114. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *Bmj*. 2002;325(7368):807.
115. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.
116. Rainey FA. Family, V. Lachnospiraceae fam. nov. In *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 3rd ed; Springer: Berlin/Heidelberg,. 2009.
117. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobbetti M, De Angelis M. The controversial role of human gut lachnospiraceae. *Microorganisms*. 2020;8(4):573.
118. Landry GM, Hirata T, Anderson JB, Cabrero P, Gallo CJ, Dow JA, et al. Sulfate and thiosulfate inhibit oxalate transport via a dPrestin (Slc26a6)-dependent mechanism in an insect model of calcium oxalate nephrolithiasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2016;310(2):F152-F9.
119. Saito Y, Sato T, Nomoto K, Tsuji H. Identification of phenol-and p-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. *FEMS microbiology ecology*. 2018;94(9):fiy125.
120. Nazzal L, Roberts J, Singh P, Jhawar S, Matalon A, Gao Z, et al. Microbiome perturbation by oral vancomycin reduces plasma concentration of two gut-derived uremic solutes, indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, in end-stage renal disease. *Nephrology dialysis transplantation*. 2017;32(11):1809-17.
121. Feng Y-L, Cao G, Chen D-Q, Vaziri ND, Chen L, Zhang J, et al. Microbiome–metabolomics reveals gut microbiota associated with glycine-conjugated metabolites and polyamine metabolism in chronic kidney disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:4961-78.
122. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of gastroenterology*. 2017;52:1-8.

123. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, Romano KA, Kerby RL, Vivas EI, et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature microbiology*. 2018;3(12):1461-71.
124. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011;331(6015):337-41.
125. Steinmeyer S, Lee K, Jayaraman A, Alaniz R. Microbiota metabolite regulation of host immune homeostasis: a mechanistic missing link. *Current allergy and asthma reports*. 2015;15:1-10.
126. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504(7480):446-50.
127. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569-73.
128. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *nature*. 2006;444(7122):1022-3.
129. Lippert K, Kedenko L, Antonielli L, Kedenko I, Gemeier C, Leitner M, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Beneficial microbes*. 2017;8(4):545-56.
130. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen A-M, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell host & microbe*. 2015;17(2):260-73.
131. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
132. Kameyama K, Itoh K. Intestinal colonization by a *Lachnospiraceae* bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Microbes and environments*. 2014;29(4):427-30.
133. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010;18(1):190-5.
134. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*. 2010;464(7285):59-65.
135. Shen F, Zheng R-D, Sun X-Q, Ding W-J, Wang X-Y, Fan J-G. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(4):375-81.
136. Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone O, De Maria S, Carteni M, et al. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;22(6):471-6.
137. De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology*. 2014;59(5):1738-49.
138. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(5):695-708.

139. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601-9.
140. Chaves LD, McSkimming DI, Bryniarski MA, Honan AM, Abyad S, Thomas SA, et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2018;315(3):F487-F502.
141. Al Khodor S, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatric Nephrology*. 2017;32:921-31.
142. Yang J, Lim SY, Ko YS, Lee HY, Oh SW, Kim MG, et al. Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(3):419-28.
143. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:2856-62.
144. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*. 2013;83(2):308-15.
145. Barrios C, Beaumont M, Pallister T, Villar J, Goodrich JK, Clark A, et al. Gut-microbiota-metabolite axis in early renal function decline. *PloS one*. 2015;10(8):e0134311.
146. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, et al. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression. *Toxins*. 2018;10(7):300.
147. Zafar H, Saier Jr MH. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1848158.
148. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(4):593-621.
149. Baffy G. Gut microbiota and cancer of the host: colliding interests. *Tumor Microenvironment: The Main Driver of Metabolic Adaptation*. 2020:93-107.
150. Cervelli M, Amendola R, Polticelli F, Mariottini P. Spermine oxidase: ten years after. *Amino acids*. 2012;42:441-50.
151. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free radical research*. 2010;44(5):479-96.
152. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;9:449.