

Ürolithiasis Etiyolojisinde İmmunogenetik Faktörlerin Etkisi

Gökay BOZKURT¹, Büşen ALAGÖL², Hasan C. Ekerbiçer³, Şükrü Palandüz⁴, Çetin
Algunes⁵

ÖZET

Bu makalede; ürolithiasis hastalığının immun respons genleriyle olan ilişkisini, bir başka deyişle ürolithiasisde immunogenetik bir kökenin de, söz konusu olup olamayacağını araştırmayı amaçladık. Ürolithiasis ve oluşumu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir. Konuya ilgili olarak, ürolithiasisin oluşum nedenleri için fiziksel, kimyasal, bakteriolojik, endokrinolojik faktörlerin incelendiği ve daima bu faktörlerden birkaçının birlikte rol oynadığı bildirilmektedir (1, 2). Bu bilgilerin ışığı altında, Ürolithiasisin immunogenetik kökeniyle ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; ilgili faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini daha iyi açıklayabilmek için, konuyu immunogenetik yönden araştıran çalışmaların arttırılmasında fayda olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ürolithiasis, İnsan lökosit antijenleri, Majör doku uygunluğu antijenleri, Immunogenetik, İmmünloloji

SUMMARY

THE ROLE OF THE IMMUNOGENIC FACTORS AT UROLITHIASIS ETIOLOGY

The aim of this study is to evaluate a probable correlation between Ürolithiasis and immune response genes, in other words, to investigate the immunogenetic origin of Ürolithiasis. The information about the causes of ürlithiasis was revised. It is reported that physical, chemical, bacteriological and endocrinologic factors might all effect the formation of urinary calculi (1, 2). In this context, results of the studies that concern about the immunogenetic origin of Ürolithiasis were assessed. As a conclusion; it is a must to plan new studies which search the immunogenetic origin of Ürolithiasis to explain all of these factors and their interactions with each other better.

Keywords: Ürolithiasis, Human leukocyte antigen, Major histocompatibility complex antigen, Immunogenetic, Immunology

GİRİŞ.

Ürolithiasisin, reküran bir rahatsızlık olduğu bilinmektedir. Radikal tedavi, ürolithiasisin oluşumu tam olarak çözüldüğünde; nedene yönelik bir tedaviyle ancak mümkün gözükmektedir. Ürolithiasisin oluşum nedenleri için fiziksel, kimyasal, bakteriolojik, endokrinolojik faktörlerin incelendiği ve daima bu faktörlerden birkaçının birlikte rol oynadığı bildirilmektedir (1, 2). İlgili faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini daha

iyi açıklayabilmek için, konunun immunogenetik yönden araştırılmasıyla ilgili çalışmaların arttırılmasının zorunluluğu doğmaktadır. Bu düşünceler paralelinde; ürolithiasisin etyopatogenezinin, immunogenetik açıdan incelenmesi ve daha geniş bir perspektifden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ürolithiasis ve oluşumu ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesinin bu çalışmanın bütün içerisindeki yerinin daha iyi algılanmasını sağlayacağı düşünülmüştür.

¹ Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tibbi Biyoloji A.D.

² Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D

³ Araç.Gör.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

⁴ Uzm.Dr. İstanbul Üniversitesi İst.Tıp Fakültesi Tibbi Genetik B.D.

⁵ Prof.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tibbi Biyoloji A.D.

Üriner sistem içerisinde taş oluşumu spesifik bir hastalık değildir, fakat çok sayıda komplikasyonlara sahip bir rahatsızlıktır. Ürolithiasisin, üriner sistem içerisindeki en yaygın üçüncü patoloji olduğunu gösteren çalışmalara rastlanılmaktadır. (3). Üriner sistem taşları kimyasal ve fiziksel yapılarına göre tanımlanabilirler. Üriner sistem taşlarının kimyasal yapılarına göre yaklaşık görülmeye siklikları Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO 1. Üriner Sistem Taşlarının Yaklaşık Görülmeye Sıklıkları (8).

Üriner Sistem Taşı	Görülmeye Sıklığı(%)
Kalsiyum oksalat	65,5
Sitruvit	15,1
Kalsiyum fosfat	5,2
Kalsiyum ve urik asit	4,1
Urık asit	4,1
Sistin	1,8
Bilinmeyen	4,2
Toplam	100

Ürolojik taş oluşumunu açıklayacak birçok teori ileri sürülmüştür ancak hiçbir taş oluşumuyla ilgili sorulara tam olarak cevap verememektedir. Tüm olasılıklar göz önüne alındığında taş oluşumunun henüz bilinmeyen birden fazla faktörün etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Üriner taşın meydana gelmesi tek bir nedene bağlanabilecek kadar basit bir olay değildir. Fiziksel, kimyasal, diyetetik, bakteriyolojik, endokrinolojik, vb. faktörlerle ilgilidir. Bu faktörlerden daima birkaçı birlikte rol oynar(1, 2, 5, 6, 7).

Üriner taş oluşumunda ilk basamak; bir kritik çekirdeğin meydana gelmesidir. Bunun üzerinde birikme ve büyümeye ikinci aşamadır. Birinci aşama için iki farklı görüş vardır. Bunlardan ilkinde üriner taş oluşumu; "Intranefronik ve Bağlı Nükleus Oluşumu" teorisine göre böbrekteki lokalize bir lezyona bağlanır. İkinci görüşte ise üriner taş oluşumu "Ekstranefronik ve Serbest Partikül Oluşumu" teorisine göre doğrudan doğruya idrar içinde başlar. Bu olaydan, idrardaki çözünebilir tuzların nükleasyonunun ve kristalizasyonun sorumlu olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Böbrekteki inisiyal bir lezyonun varlığı taş oluşumunu kolaylaştırır. Normal idrar yolları mukozasının idrara karşı yüzey gerilimi yoktur.

Diger bir ifade ile, idrar üriner mukozayı ıslatmaz. Mukozanın yüzey gerilimi artarsa, idrardaki kristalloidler çöker. Nitekim, mukozada iltihap veya travmaya bağlı epitel deskuamasyonu ile meydana gelen anormal yüzeyler, kristalloidlerin çökmesini kolaylaştırır (9). Eksperimental olarak mesaneye konan parafin veya politen enkrüste olmaz. Çünkü bu maddelerin yüzeyleri ıslanmaz. Gerçekten bazı vakalarda, böbrek papillalarında önce bir epitel harabiyetinin meydana geldiği, daha sonra bu lezyonlara kalsiyum tuzlarının çöktüğü, sonra subepitelial kalsiyum plaklarının olduğu ve nihayet üriner taş haline geldiğinden bahsedilmektedir. İlk papiller lezyon epitel harabiyetinden ibarettir. Papiller lezyon bir fokal enfeksiyon kaynağından çıkan toksinlerin veya hiperkalsiürünün neticesi olabilir. Bir çalışmada özellikle kaliseal fornikslerde pek çok ufak kristal çöküntüsünün varlığı gösterilmiştir. İltihabi değişiklerle veya çok sayıda kristalin dolmasıyla lenfatik kanallar tikanmakta ve bunlarla taşınan mikroliteler takılıp kalmakta ve büyümektedirler. Bunlar zamanla lenfatiklerin iç yüzeylerini aşındırmakta ve kalis boşluğuna düşmektedirler. Bu şekilde taş oluşumu için gerekli çekirdek ortaya çıkmaktadır.(7) Taş oluşumunun doğrudan doğruya idrar içinde başladığı görüşü ise aşağıda özetlenmiş çeşitli teorilerle açıklanmaktadır :

Taş-Matriks Teorisi veya Nükleasyon Teorisi : Bir sıvı içinde kristalizasyon, yani kristalloidlerin çökmesi için iki ana faktör gereklidir: Süpersatürasyon ve çekirdek oluşumu (10). Üriner taş oluşumunu kolaylaştırın faktörlerin en önemli idrar yollarında bir çekirdeğin meydana gelmesidir. İltihabi muküs, deskuame epitel hücreleri, bakteri kümeleri, kan veya fibrin koagulaları, yahut yabancı cisimler taşın çekirdeğini teşkil edebilirler (7). Bir kaynakta, üriner taş matriksindeki proteinlerin oranı %1-5 olarak bildirilmiştir. Bu proteinlerle ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada ise, analizi yapılan üriner taşlarda; albumin, transferrin ve tamm-horsfall mukoproteinlerinin, taş-matriks proteinlerinin %40'ından fazmasını oluşturduğu bulunmuştur (11). Bu proteinlerin presipite olabilme özellikleri ve üriner sistem taşlarının matriksinde yüksek konsantrasyonda bulunmaları, ürolithiasis oluşumunda ve büyümesinde rol oynayabilecekleri görüşünü desteklemektedir (6, 11). Çekirdek, içinde bulunduğu stabil sol'un instable hale dönmesine neden olur. Ayrıca idrara karşı anormal bir temas

ÜROLİTHIASIS ETİYOLOJİSİNDE İMMUNOGENETİK FAKTÖRLERİN ETKİSİ

yüzeyi meydana getirir. Her iki halde de kristalloidler kolay çözülmektedir. Albumin, alfa₁-globulin ve alfa₂-globulin, bazen gamma-globulinler, mukoproteinler ve matriks substans A gibi bazı idrar ve serum proteinleri organik bir matriks olarak, kristallerin birikimi için bir iskelet, çatı görevi yapabilmektedir (7). Bazı araştırmalara göre de; Substans A maddesinin immunolojik bir etkiyle taş özgül antijen rolü oynayabileceğinden bahsedilmektedir (2).

Hipersekresyon-Kristalizasyon Teorisi:

Üriner taş oluşumunu açıklamada, temel faktörün, idrardaki hipersekresyona bağlı supersaturasyon olduğu görüşüne göre; elektrolitlerin idrardaki eriyebilirlikleri, konsantrasyonlarıyla ilişkilidir (6). Fazla miktarda kristalloid itrahına sebep olan metabolizma bozuklukları, ürolithiasis için zemin hazırlar. Gout ve sistinüri bunlardandır (7). Kalsiyum oksalatin supersaturasyon seviyesini artıran durumlar, kalsiyum oksalat taşlarının oluşma riskini artırır. Örneğin bir çok hastalık sonucu oluşabilen hiperkalsürü ve hiperoksalüri iki temel klinik örnektir (10). İdrar iyonları arasındaki anormal etkileşimlerde, supersaturasyonu artırabilir. Renal distal asidosize, kolon hastalıklarına, belkide diet ve kalitsal nedenlere bağlı oluşan, düşük idrar sitrat seviyelerinin, kalsiyum oksalatin idrardaki supersaturasyonunu artırabileceğini ve ürolithiasis oluşumunu stimule edebileceği bildirilmektedir (6).

Kristalizasyon - İnhibisyon teorisi:

Magnezyum, çinko, flourid, pirofosfat, sitrat, fosfositrat, difosfonat, mukoproteinler ve çeşitli peptidler gibi bazı üriner substanslar, idrarda kristal oluşumunu inhibe ederler (12, 13, 14, 15). Ettinger ve çalışma grubu tarafından klorthalidon adlı maddenin idyopatik kalsiyum oksalatlı, nefrolithiasizli hastalarda, yeni üriner sistem taş oluşumunun inhibisyonunda çok etkili olduğunu bildirdiler (16). Ürolithiasisli hastaların idrarında bu maddeler azalır (3, 17). Tam-Horsefall proteinini ise ürolithiasis oluşumu için öncül madde olarak etkimektedir (3, 10). Tam-Horsefall proteininin genetik lokalizasyonu belirlenmiştir ve bunun nefrolithiasisin otozomal formlarının belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (18). Kristal formasyonunu önlemek için inhibitörlerin son derece düşük konsantrasyonlarda da etkiliği bildirilmektedir (10). Kristalizasyon inhibitörlerinin, idrarda düşük yoğunlukta bulunması veya yokluğunun, kristalizasyona müsaade ettiği düşünülmektedir.

(3). Ayrıca, idrardaki sitrik asit miktarında kristalizasyonda önemli rol oynar. Sitrat; kalsiyum fosfat presipitasyonunun ve kalsiyum oksalat kristal büyümesinin direkt inhibitörü olarak bildirilmiştir (19, 20). İdrardaki sitrik asit, kalsiyum iyonlarını idrarda eriyebilen bir kompleks halinde bağlar (Kalsiyum sitrat iyonu). Sitrik asit itrahı azalırsa; kalsiyum iyonlarının çöktüğü ve kalsiyum taşlarının teşekkül ettiği bildirilmiştir (20). Kalsiyum taşı vakalarında, sitrik asit itrahının azaldığı da bir gerçekdir. Bu muhtemelen sitratın böbrekte okside olmasına bağlıdır. Bir çalışmaya göre ise; bu koruyucu mekanizmanın etkisi, muhtemelen idrar sitratındaki artışa bağlı olarak, azalmış kalsiyum itrahına neden olmasına (10, 21) ve sitratın inhibitör aktivitesine (21) bağlı olduğu düşüncesidir.

Kadınlarda, östrojen hormonuna bağlı olarak sitrat aktivasyonu fazladır. dir. Belki de bu; niçin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla ürolithiasis oluştuğunu da nedenidir (21).

E.coli, str.fecalis, proteus, pyocynea, vs.'nin birçok şusu, sitratı metabolize eder. Bu sebeple, bu bakterilere bağlı üriner enfeksiyonlarda, itrah olunan sitrat miktarının azalığı ve idrar yollarında üriner taş oluşumu için, artmış bir riskin söz konusu olduğu bildirilmiştir (22).

Ürolithiasisin en yaygın sebepleri şunlardır (23).

Üriner sistemin yapısal anomalileri

Pyekaliseal divertikül

Üreteropelvik kavşak obstrüksiyonu.

Megakaliseal/hidrokalisat

At nali böbrek

Renal ektopi

Polikistik böbrek hastalığı

Medüller sünger böbrek hastalığı

Mega üreter

Üreteroşel

Mesane divertikülü

Üretral divertikül

Mesane çıkış obstrüksiyonu

Hiperkalsiürü

Hiperparatiroidizm

Renal tübüler asidoz

İmmobilizasyon

Süt-Alkali sendromu

Vitamin D intoksikasyonu

Sarkoidoz

İdiopatik hiperkalsiürü

Absorptif hiperkalsiürü

Renal hiperkalsiürü

Resorbtif hiperkalsiürü	
Cushing sendromu	
Hipertiroidizm	
Hipotiroidizm	
Kemik metastazları	
Multipl myeloma	
Paget hastalığı	
Asetolazamid terapisi	
Wilson hastalığı	
Hiperoksalüri	
Primer hiperoksalüri	
Sekonder hiperoksalüri	
Oksalat veya öncül maddesinin aşırı alınımı	
Pyridoksine eksikliği	
Etilen glikol zehirlenmesi	
Metoksyfluran toksitesi	
Hipersistinüri	
Ksanthinüri	
Hiperürikosiürü	
Gut	
Miyeproliferatif bozukluklar, özellikle tedavi ediliyorsa	
Ürikozürik ajanlar	
İntestinal hastalıklar	
Lesch -Nyan sendromu	
İdiopatik	
Üriner sistem enfeksiyonu	
Diger nedenler	
Silica, sulfonamid, fenasetin, triamteren kullanımı	
Ochronosiz	
Uzun kemik fraktürleri (Urostealthiasiz)	
Yabancı cisimler	
Bağırsak segmentlerine ureteral diversion	
Taş oluşumu için potansiyel stress faktörleri de mevcuttur (4).	
A- Familyer predispozisyon	
B- İklim	
C- Jeografik lokalizasyon	
D- Diet	
E- Fokal enfeksiyonlar	
F- İmmobilizasyon	
G-Meslek	
H-Sosyo-ekonomik seviye	

Kalsiyum oksalat taşlarının; tek başına veya majör komponent olarak, tüm ürolojik taşların yaklaşık %80'ini teşkil etmesi nedeniyle, birlikte görülmeye sıklığı olan, metabolik bozuklarında gözden geçirilmesinin, ürolithiasisin etyopatogenezinin daha kolay anlaşılmasını sağlayacağı düşünülmüştür.

Kalsiyum taşıları; daha ziyade kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat taşıları şeklinde, en sık olarak da ikisinin karışımı şeklinde; kalsiyum oksalat monohidrat veya dihidrat olarak görülürler (24).

Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın, kalsiyum taşlarının ensik görülen komponentleri olmasının nedeni muhtemelen; idrardaki normal iyonik şartlar altında bile, her ikisinin de son derece erimeyen tuzlar olmalarından kaynaklanmaktadır. Kalsiyum üriner sistem taşlarının birlikte görüldüğü metabolik bozukluklar şunlardır :

1- Hiperoksalüri

A-Primer hiperoksalüri

B-Ingestion ve inhalasyon hiperoksalürisi

C-Enterik hiperoksalüri

2- Hiperürikozüri

3-Hipersistinüri (Heterozygous sistinüri)

4-Hypositratüri

5-Ürolithiasisle birlikte görülen diğer metabolik bozukluklar

A-Sarkoidoz

B-Renal tübüler asidoz

6-Hiperkalsiürü

A-Absorptif hiperkalsiürü

B-Renal hiperkalsiürü

C-Resorptif hiperkalsiürü

D-İdyopatik hiperkalsiürü

7-İdyopatik.

Son zamanlarda bir de; artmış kalsiyum-magnezyum ATP'az enzim aktivitesi ile karakterize, kalıtımış kalsiyum transport defektinden bahsedilmektedir (12). Kalsiyum üriner sistem taşlarınının, birlikte görüldüğü metabolik bozuklıkların yaklaşık görülmeye sıklıkları bir çalışmada; Tablo II'de görüldüğü gibi bildirilmiştir.

1978 yılında yayınlanan bir çalışmada hiperkalsiürünün; 6'inci kromozom üzerindeki, spesifik gen lokuslarıyla ilişkisi, idyopatik hiperkalsiürü olarak ifade edilen, metabolik bozukluğa sahip, rekurren taş oluşumlu, 54 hasta üzerinde, HLA testleriyle araştırıldığı bildirilmektedir. Genel populasyonla karşılaştırıldığında; hastalar arasında HLA A, B ve C抗ijenlerinin görülmeye sıklığında bir artışın gözlenmediği ifade edilmektedir (25). Ürolithiasisin oluşumunda major bir rol oynayan, fosfat metabolizması bozukluğu ile HLA抗ijenleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, bir başka çalışmada ise; ilişkinin varlığından bahsedilmekte ve şu bulguların elde edildiği

ÜROLİTHIASIS ETİYOLOJİSİNDE IMMUNOGENETİK FAKTÖRLERİN ETKİSİ

bildirilmektedir (26). Hiperfosfatemi hastalarda; HLA-B35 antijeni görülmeye sıklığında, pozitif yönde bir yükseklik (Ki-kare: 9.89), hiperfosfatürili hastalarda ise HLA-A28 antijeniyle, negatif yönde bir ilişki (Ki-kare: 9.7) ve ayrıca; HLA-B13 (Ki-kare: 5.98) ve HLA-B35 (Ki-kare: 36.58) antijenleri ilede, pozitif yönde bir korelasyon görüldüğü bildirilmektedir. Relatif risk yönünden ise hiperfosfatemi ile HLA-

B27 (Relatif risk: 3.63) ve HLA-B35 (Relatif risk: 7.13) antijenleri arasında yüksek sıklıkta bir ilişki ve ayrıca HLA-B12 (Relatif risk: 11.25) ve HLA-B35 (Relatif risk: 11.25) antijenlerine sahip bireylerde ise hiperfosfatürü ile anlamlı bir birliktelik bulunduğu bildirilmektedir (26).

TABLO II. Kalsiyum Üriner sistem taşlarının, birlikte görüldüğü metabolik bozuklıkların yaklaşık görülme sıklıkları.

Kalsiyum Üriner Sistem Taşlarının, Birlikte Görüldüğü Metabolik Bozuklıklar	Yaklaşık Tek Başına Görülme Yüzdesi (%)	Yaklaşık Kombine Şekilde Görülme Yüzdesi (%)
Absorptif hiperkalsiürü	20	40
Renal hiperkalsiürü	5	8
Primer hiperparatiroidizm	3	5
İdyopatik hiperkalsiürü	15	25
Hiperürikozürik kalsiyum nefrolithiasizi	10	40
Hiperoksalürik kalsiyum nefrolithiasizi (Primer hiperoksalüri, Enterik hiperoksalüri, İngestion, inhalasyon hiperoksalürisi)	2	15
Hipositratürik kalsiyum nefrolithiasizi (Distal renal tubuler asidosiz, Kronik diare sendromları, Tiazid kullanımına bağlı ve idyopatik.)	10	50
Hipomagnezürik kalsiyum nefrolithiasizi	5	10
Gut hastlığı	15	30
Hipersistinüri	1'den küçük.	
İnfeksiyon taşları	1	5
Düşük idrar volümü	10	50
Metabolik bozukluk olmaksızın veya diğer nedenlere bağlı	3'den küçük.	
Toplam	100	

İnsanlarda HLA sistemi; yani majör histokompatibilite antijenleri adı verilen, bazı hücre yüzeyi proteinlerinin, üretimini kodlayan, 6'ncı kromozomun kısa kolu üzerindeki gen bölgesinin organ nakli ve hastalık yatkınlığı ile olan ilgisi, bu konuya ilgili yoğun araştırmaların yapılması için kısırtıcı bir rol oynamıştır. HLA sistemi ile hastalıklar arasındaki ilişkiye açıklayan; muhtemel mekanizmalar şunlardır (27, 28).

- 1- Moleküler benzerlik; Viruslar, bakteriler ve çevresel ajanlarla, HLA arasındaki çapraz reaksiyon.
- 2- HLA ile ilişkili immun response genleri.
- 3- HLA ile ilişkili komplement sistemi genleri.

4- HLA ile ilişkili enzim genleri.

5- Patojen reseptörler veya virus gibi fonksiyon gören HLA antijenleri.

6- Çevresel ajanlar, ilaç ve enfeksiyöz ajanların bir sonucu olarak, HLA antijenlerinin modifikasyonu veya tamamen değişmesi.

7- Defektif immunosupresyon.

8- CLASS II antijenlerini normalde taşıyan hücrelerin, uygunsuz Class II antijen ekspresyonu.

1978 yılında yapılan çalışmada; idyopatik hiperkalsiürili hastalarda ürolithiasis ile HLA arasında herhangi bir ilişkinin olmadığından (25), diğer çalışmada ise; ürolithiasise neden olan fosfat metabolizması bozukluğuya HLA

arasındaki bir ilişkiden bahsedilmektedir (26). Renal hiperkalsiürili hastalarda; renal kollektör tüplerde ve henle kulpundaki renal fosfat szintisine bağlı primer fosfat metabolizması bozukluğu gelişmektedir.(16). "İdyopatik hiperkalsiürü" olarak adlandırılan metabolik bozukluk, renal hiperkalsiüriyi ve dolayısıyle fosfat metabolizması bozukluğunuda içermektedir Bu farklı sonuçların yapılan iki çalışmanın tarihleri arasındaki HLA nomenklatüründe meydana gelen gelişmelerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İlgili çalışmaların baz alındığı, 1975 ve 1991 HLA nomenklatürleri incelenmiştir. Nomenklatürlerin karşılaştırılmasında; moleküller yapıları tam olarak bilinen veya yeni bulunan HLA antijenlerinin sayısında zaman içerisinde sevkalede bir artışın söz konusu olduğu görülmektedir. İlgili antijenlerden farklı olarak sadece HLA-B35 antijeninin, 1975 HLA nomenklatüründe HLA-BW35 şeklinde ifade edildiği görüldü. HLA-B35 antijeninin moleküller yapısının tam olarak bilinmiyor olması; o antijenin mikrolenfositite toksisite yöntemiyle serolojik olarak tespit edilmesine engel olmadığından farklı sonuçların nedeninin, nomenklatür değişikliğinden kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Nedeni belli olmayan bir hiperkalsiürü söz konusu olduğunda, idyopatik hiperkalsiüriden bahsedilinilmektedir. Ancak günümüzde idyopatik hiperkalsiürünün patogenezinin büyük bir kısmı anlaşılığından idyopatik teriminin terkedilebileceği de bildirilmektedir (29). Neticede farklı verilerin, ilk çalışmada ürolithiasise neden olan ve idyopatik hiperkalsiürü sınıfı içerisinde değerlendirilen sekonder veya primer fosfat metabolizması bozukluğuna yol açmayan başka bir etyopatogenetik faktörden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ürolithiasisin etyopatogenezinde; immunolojik bir kökeninde olabileceğiinden bahsedilinmektedir (30). Bu olasılık nedeniyle ve sadece HLA A,B,C antijenleriyle değil, daha spesifik olarak immun respons genleriyle de yani HLA-DR (27, 28) lokusu antijenleriyle de, ürolithiasis arasındaki ilişkinin araştırılmasının klinik olarak daha anlamlı olacağı düşünülmüştür. Ürolithiasisin etyopatogenezinin

değerlendirilmesinde hem kalitatif ve hemde kantitatif olarak immunogenetik araştırmaların yetersizliği gözlenmektedir. Bu nedenlerle; HLA sistemi antijenlerinin görülmeye sıklığı ile ürolithiasis hastalığı arasındaki, bir ilişkinin ihtimaliyeti araştırılmaya çalışılmıştır. Ürolithiasisin Türkiye'de ciddi bir sağlık sorunu olduğunu, üriner sistem taşı oluşumunun patojenik faktörlerinin ve jeografik varyasyonlarının aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmalarla ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Immunogenetik süreçlerin tam olarak açıklanmasının önemi ve ürolithiasise; tüm otopsilerin %1'inde rastlanılması (12) dolayısıyle, günümüzde asgari 60.000.000 insanın, ürolithiasis vakası olduğu, bununda; teşhis, tedavi, profilaktik ve koruyucu hekimlik faaliyetleri nedeniyle, ne kadar büyük iş gücü ve ekonomik kayıblara yol açtığı dikkate alındığında bu konunun üzerinde çalışmasının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çevrenin organizma üzerinde moleküller seviyede bir etki yaratabilmesi için öncelikle genetik alt yapı üzerine kurulu immun sistem tarafından tanınması gerekmektedir. Immun sistemin cevabına görede organizma reaksiyon göstermektedir, yani organizmanın çevreyle moleküller seviyede etkileşiminde major rolü immun sistem oynamaktadır. Immun sistem izin verdiğinde, organizma çevresel etkiyle etkileşime girebilmekte ve izin vermediği takdirde de etkileşime girememektedir. Tüm hastalıkların; ya genetik kökenli, ya çevresel kökenli yada ikisinin etkileşimi sonucu olduğu düşünülürse (32), İnsanoğlunun tüm hastalıklarının ve hatta ölümsüzlüğünün sırlarını çözmek, immunogenetik araştırmaların arttırılmasına bağlıdır. Bu nedenlere bağlı olarak immunogenetik konusunda bir derleme amaçlanmıştır vede özellikle ürolithiasis seçilmiştir. Çünkü ürolithiasisin oluşumunda hem genetik faktörler hem çevresel faktörler hemde bu iki faktörün etkileşimi suçlanmaktadır.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak; ürolithiasisin, etyopatogenezinin immunogenetik açıdan irdelenmesi ve daha geniş bir perspektifden değerlendirilmesinin zorunluğu ortadadır.

KAYNAKLAR:

1. Spirnak JP, Resnick I; Urinary stones. Tanagho EA, McAninch JW (Eds) Smith's General Urology. 4 th. Chicago; Lange. 1988:275-301.
2. Singhal GD, Singh DN, Gopal SC, Ambasta SS, Varansi RMG. Urinary Mucoprotein in pediatric urolithiasis. Jurnal of pediatric surgery. 1987; 22: 218-222.
3. Lynwood HS. The medical aspects of urolithiasis: An overview. J Urol. 1989; 41: 707-710.

ÜROLİTHIASİS ETİYOLOJİSİNDE IMMUNOGENETİK FAKTÖRLERİN ETKİSİ

4. Wilson DM. Clinical and laboratory approaches for evalution of nephrolithiasis. *J Urol.* 1989; 141: 770-777.
5. Korkud G, Karabay K. Üroloji: Böbrek taşları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 1993; 284-310.
6. Lloyd DT, Olroyd NO. Analysis of urinary calculi. Roth RA, Finlayson B (Eds). Stones clinical management of urolithiasis. 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
7. Edwin JJ, Gerhard F. Nefrolithiasiz. AFP therapeutics. 1989; 39(3): 233-245,
8. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A. Increased urinary ekscretion of renal enzymes in idiopathic calcium oksalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1983;129; 1161-1162.
9. Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *J.A.M.A.* 1988: 260:978-981.
10. Fraij BM. Separation and identification of urinary proteins and stone-matriks proteins by mini-slab sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Clin-Chem.* 1989; 35(4): 658-662.
11. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Kidney. Çevikbaş U (Eds). Temel Patoloji. 5 th edit. Philadelphia. WB Saunders Company. 1989; 1071-1074.
12. Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney International.* 1978; 13: 361-371.
13. Rangnekar GV, Gaur MS. Serum ve urinary zinc levels in urolithiasiz. *British Journal of Urology.* 1993; 71: 527-529.
14. Su CJ; Shevock PN; Khan SR; Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991; 145 (5): 1092-1095.
15. Pak CYC. Role of medical Prevention. *J Urol.* 1989; 141: 798-801.
16. Kaiser E.T, Bock S.C. Protein inhibitors of crystal growth. *J.Urol.* 1989; 141: 750-752.
17. Pook MA; Jeremiah S; Scheinman SJ; Povey S; Thakker RV. Localization of the Tamm-Horsfall glycoprotein (uromodulin) gene to chromosome 16p12.3-16p13.11. *Ann Hum Genet.* 1993; 57: 285-290.
18. Menon M, Mahle CJ. Urinary citrate ekscretionin patiens with renal calculi. *J Urol* 1983; 129: 1158-1160.
19. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K. Long term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol.* 1985; 134: 11-20
20. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985; 134: 20-23.
21. Griffith DP, Klein AS, Infection-induced urinary stones. Roth RA, Finlayson B (Eds). Stones clinical management of urolithiasis. 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
22. Banner MP, Pollack HM, Radiolgic evaluation of urinary calculi. Roth RA. Finlayson B (Eds). Stones clinical management of urolithiasis. 2 nd edit. New York:Williams and Wilkins Co.1983 :14-16
23. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Yamaguchi K, Orito M, Hisazumi H. Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J Urol.* 1992; 148: 995-997.
24. Favus MJ. Familial forms of hypercalcemia. *J Urol.* 1989; 141: 719-721.
25. Aleksandrov VP, Skriabin GN. The characteristics of histocompatibility antigen distribution in urolithiasis patients with a phosphorus metabolic disorder. *Urol Nefrol.* Mosk. 1993; 2: 25-27.
26. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Pober JS (Eds)Basic Immunology. 2 th edit. Chicago: W.B. Saunder Company. 1994; 5: 96-115.
27. Goodman JW. Antigen presentation and the major histocompatibility compleks. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds) Basic and clinical immunology. 8 th. Edit.Chicago. Appleton and Lange Co. 1994; 5: 58-65.
28. Preminger, GM. The metabolic evalution of patients with recurrent nephrolithiasis: A review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol.* 1989; 141: 760-763.
29. Caruana RJ, Buckalew VM. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988 ; 67(2): 84-99.
30. Akıncı M; Esen T; Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: An updated epidemiological study. *Europa Urology.* 1991; 20(3): 200-203.