

SİSTİNÜRİDE, TAŞ PROFİLAKSİSİNDE MEDİKAL TEDAVİ (2 Olgu Nedeniyle)

Orhan Göğüş*

Talat Yurdakul**

Mut Şafak*

Sistinüri, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Sistin, Sistein, Arginin, Lizin, Ornitin gibi dibazik aminoasitlerin proksimal renal tübülide ve intestinal mukozada reabsorbsiyonunda, bozukluk olduğu Dent ve Rose tarafından gösterilmiştir (2).

Birden çok aminoasidin transportunda bozukluk olduğu halde sistin taşları tek klinik manifestasyonudur. Sistinüride 3 tip herediter geçiş saptanmıştır. Her üç tipte homozigotlarda belirgin sistinüri ve dibazik aminoasidüri saptanır ve bunlarda sistin taşları oluşumu sıktır. Tip I heterozigotlarda bir anormallik görülmez. Tip II ve III heterozigotlarda sistin ve dibazik aminoasitlerin idrarla atılımı artmıştır. Fakat bu artış homozigotlarda görülenden daha azdır. Tip II ve III heterozigotlarda böbrek taşları sık değildir (3). Başlangıçta asemptomatik olan sistinüriklerin % 50 sinde daha sonra taş oluştuğu bildirilmiştir (10).

Sistin taşları tüm taşların % 1 ini oluşturur (10). Bu taşların tedavisinde taşların sık nüks etmesi nedeniyle profilaktik ve medikal tedavi, cerrahi tedaviden daha önemlidir.

Tedavide ilk olarak 1963 yılında Crawhall tarafından D-Penicillamin kullanılmış ve idrar sistin miktarı risk düzeyinin altına indirilmiştir (1). Belirgin yan etkilerinden dolayı araştırmalar devam etmiş, yan etkileri az ve tedavide daha etkin olan Alpha-Mercaptopropionylglycine (MPG) tedavide kullanılmaya başlanılmıştır.

OLGULAR

1. OLGU : 28 yaşında kadın hasta, bilateral lomber ağrı yakınması ile kliniğimize başvurmuştur. Rutin idrar analizinde idrar Ph'sı 5,5 olarak saptanmış, idrar mikroskopisinde bol sistin kristali gözlenmiş

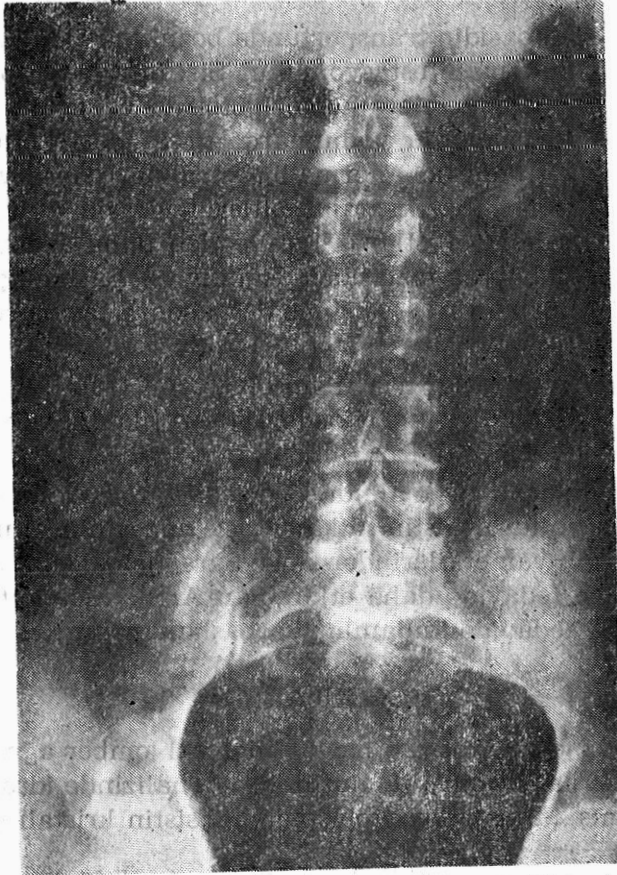
* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D. Öğretim Üyesi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D. Araştırma Görevlisi

tir. Cyanid Nitroprusside testinin pozitif olması üzerine kâğıt kromatografisi yöntemiyle üriner sistin düzeyi saptanarak, normalin 4 katı olduğu gözlenmiştir.

Hastada sistinüri ile ilgili aile anamnezi tesbit edilmemiştir.

Direkt üriner sistem grafisinde her iki böbrek alanında buzlu cam görünümünde multipl opasiteler belirlenmiştir. İntravenöz pyelografide bu opasitelerin bilateral koraliform böbrek taşı olduğu ve bilateral hidronefrozun varlığı görülmüştür (Resim 1). Önce sol nefrolitotomi, 2 ay sonra sağa pyelonefrolitotomi operasyonu uygulanmış, operasyonlardan sonra çekilen grafilerde her iki böbrekte taş kalma-
dığı saptanmıştır (Resim 2).



Resim 1 : 1. Olgun Direkt Üriner Sistem Grafisinde Bilateral Koraliform Böbrek Taşları İzleniyor.



Resim 2 : Hastanın Tedavi Sonrası Kontrol Grafisinde Taşa Ait Herhangi Bir Opasitenin Olmadığı Görülüyor.

Kromatografik yöntemle yapılan analizde taşın kimyasal yapısının ürik asit ve kalsiyum hidrojen fosfattan oluşan küçük çekirdeğin etrafında % 100 sistin kristallerinden oluştuğu belirlenmiştir.

Hastaya ikinci operasyonundan hemen sonra 1000 mg/gün MPG ve alkalinizasyon tedavisine başlanmış, üç hafta sonra idrarda sistin düzeyinin normale dönmesi ve sistin kristallerinin kaybolması üzerine tedaviye 600 mg/gün ile devam edilmiştir. Hastanın tedaviye başlamasından bu yana geçen 18 ay içerisinde tedaviye ait herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Bu 18 ay içerisinde, kontrol grafilerinde yeni taş oluşumu gözlenmemiştir. Hasta bu dönemde hiç taş düşürmediğini ifade etmiştir.

2. OLGU : 40 yaşında kadın hasta, sağ lomber ağrı yakınması ile başvurmuştur. 16 ay önce sağ böbrek taşları, 4 ay önce sol böbrek taşları nedeniyle başka kliniklerde ameliyat edilmişti. Rutin idrar analizinde Ph 5 olarak saptandı. Mikroskopide bol sistin kristali gözlendi. Cyanid Nitroprusside testi pozitif idi. Kâğıt kromatografisi yöntemiyle yapılan üriner sistin düzeyi araştırılmasında üriner sistinin normalin yaklaşık 3 katı olduğu saptanmıştır.

Hastada sistinüriye ait aile anamnezi tespit edilememiştir.

Direkt üriner sistem grafisinde sağ böbrek alanında düşük dansiteli opasiteler görülmesi üzerine yapılan IVP de bu opasitelerin pelvis renalis ve kaliks taşları olduğu ve belirgin hidronefrozun varlığı saptanmıştır. Renal sintigrafide sağ böbrek kanlanmasında azalma ve böbrek fonksiyonel doku miktarında kayıp gözlenmiştir. Nefropyelolitotomi operasyonu ile taşlar çıkarıldıktan sonra çekilen grafilerde taş kalmadığı gözlenmiştir.

Kromatografik yöntemle yapılan taş analizinde % 100 sistin taşları saptanmıştır.

Hastaya bol sıvı alınımlı önerisi ile birlikte alkalinizasyon ve 1000 mg/gün MPG tedavisi başlanmış, 4 hafta sonra sistin düzeyinin normale inmesi ve idrar mikroskopisinde sistin kristallerinin kaybolması üzerine 600 mg/gün MPG ile tedaviye devam edilmiştir. Tedavinin başlamasından bu yana geçen 22 ayda ilaca bağlı yan etki görülmemiştir. Bu süre içerisinde taş düşürme öyküsü yoktu. Kontrol grafilerinde taşa ait bulgu saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Sistinüri, bütün bir yaşam boyu sürer ve bu süre içerisinde sistin taşları oluşmasının önlenmesinde Metioninden fakir diyet, artmış sıvı alınımlı ve alkalinizasyon tedavisi her zaman tam olarak yerine getirilmesi mümkün olmayan bir rejim olmasının yanında çoğu zaman üriner sistini istenilen düzeylere indiremeyebilir.

Bu nedenle kullanılan D-Penicillamin tedavisinin yan etkilerinin çokluğu nedeniyle günümüzde artık Alpha-Mercaptopropiyonylglycine tercih edilmektedir.

Bir merkaptan olan MPG'nin etki mekanizması D-Penicillamin gibidir ve thiol disulfid değişim reaksiyonuna dayanır (6). İn vitro olarak D-Penicillamininden % 30 daha fazla dissolüsyon kapasitesinin olduğu gözlenmiştir. Alkalinizasyon ve artmış sıvı alınımlı ile birlikte MPG'nin sistini istenilen düzeye çekmekte başarılı olduğu gösterilmiştir (5).

5 yıl, 1 gr/gün MPG ile tedavi edilen bir seride 19 hastanın 9 unda taşların tamamen kaybolduğu (% 47), 6 sında kısmen eridiği gösterilmiştir. Yanıt alınamayan 4 olguda ise taşların mikst yapıda olduğu veya üriner enfeksiyonun varlığı görülmüştür. Seriyi oluşturan 42 hastanın % 5 inde yeni taş oluşumu saptanmıştır (8).

Koide ve arkadaşlarının çalışmalarında 300-1800 mg/gün MPG ve 2-6 gr/gün NaHCO₃ ile 1 yıllık tedavide 27 olgunun 21 inde taşlar kaybolmuş veya belirgin derecede azalmıştır. 10 olguda minör allerjik reaksiyonlar saptanmıştır (7).

MPG cerrahi gerektiren olgulardan sonra taş profilaksisinde kullanılabilceği gibi, obstrüksiyon yapmayan küçük taşların primer tedavisinde de kullanılabilir.

Taş operasyonu sırasında konulan veya perkütan yerleştirilen nefrostomi kateterleri aracılığıyla sistin taşlarında kemolizis, postoperatif rezidüel taşların eliminasyonunda ve primer tedavi olarak küçük taşların eritilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Bu amaçla alkalize edici Sodyum Hidroksit ve Tromethamin gibi ajanlar kullanılabildiği gibi, MPG, D-Penicillamin, N-acetylcystein gibi ilaçlarda kullanılabilir (4,11).

Her iki olgumuzda da obstrüksiyon yapan büyük hacimli taşların varlığı söz konusudur. İntraoperatif alınan grafilerle hastalarda rezidü taş olmadığı saptanmıştır. Hastalarda kemolizis gerekmemiştir.

Hastalar tarafından ilaç çok iyi tolere edilmiş, herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

4 hafta gibi kısa bir sürede üriner sistin istenilen düzeylere çekilebilmiştir.

Hastalara Metioninden fakir diyet uygulaması gerekmemiştir.

18 ve 22 aylık izlemlerinde yeni taş oluşumunu gösterir belirti ve bulgu yoktur.

Böbrek taşlarına sahip sistinürili 2 olgunun Alphamercaptopropionylglycine ile tedavisinde aldığımız sonuç bu ilacın literatürde bildirilen başarılı sonuçlarını destekler niteliktedir.

ÖZET

Sistin taşlarının tedavisinde taşların sık nüks etmeleri nedeniyle medikal ve profilaktik tedavi, cerrahi tedaviden daha önemlidir.

α -MPG üriner sistin düzeyini normale indirmesi ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle sistinürük hastaların tedavisinde kullanılması önerilir hale gelmiştir.

İki olgumuzda α -MPG, üriner sistin düzeylerini azaltarak yeni sistin taşlarının önlenmesinde oldukça etkili bulunmuştur.

SUMMARY

Medical Treatment of Urinary Stone Prophylaxis in Cystinuria (A Two-Case Report)

Since cystine stone has a high recurrence rate, medical and prophylactic therapy is more important than surgical treatment.

α -MPG became the recommended treatment for cystinuric patients, because of decreasing the level of urinary cystine to normal and having fewer side effects.

In our two cases, α -MPG, by decreasing the urinary cystine levels, has been quite effective in prevention of cystine stone recurrences.

KAYNAKLAR

1. Crawhall JC Scowen EF Watts RW : Effect of Penicillamin on cystinuria. Br. Med. J. 1 : 588, 1963.
2. Dent LE Rose GA : Aminoacid metabolism in cystinuria. Q.J. Med. 20 : 205, 1951.
3. Drach GW : Urinary Lithiasis : Campbell's Urology. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. p : 1135, 1986.
4. Dretler SP Pfister RC Newhouse JH Prien EL Jr : Percutaneous catheter dissolution of cystine calculi. J. Urol. 131 : 216, 1984.
5. Hautmann R Terhorst B Stuhlsatz HW Lutzeyer W : Mercaptopropionylglycine : A progress in cystine stone therapy. J. Urol. 117 : 628, 1977.
6. King JS Jr : Treatment of cystinuria with Alpha Mercaptopropionylglycine : A preliminary report with some notes on column chromatography of mercaptans. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129 : 927, 1965.
7. Koide T Katsuhiko K Masato T et al : Conservative treatment of cystine calculi : Effect of oral Alpha Mercaptopropionylglycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence. J. Urol. 128 : 513, 1982.
8. Miano L Galluci M Petta S : Results of medical treatment of cystine lithiasis. Eur. Urol. 5 : 265, 1979.
9. MacDonald WB Fellers FXL : Penicillamin in the treatment of patients with cystinuria. JAMA. 197 : 396, 1966.
10. Pahira JJ Management of the patient with cystinuria. Urol. Clin. North. Am. 2 : 339, 1987.
11. Saltzmann N Gittes RF : Chemolysis of cystine calculi : J Urol. 136 : 846, 1986.