

DOI: 10.4274/jarem.galenos.2021.69775

J Acad Res Med 2021;11(2):179-86

Üreter Taşlarının Spontan Pasajını Öngörmede Prokalsitonin ve Diğer Enflamasyon Belirteçlerinin Rolü

The Role of Procalcitonin and Other Markers of Inflammation in Predicting Spontaneous Passage of Ureteral Stones

✉ Nusret Can Çilesiz¹, ✉ Burak Arslan², ✉ Mustafa Bahadır Can Balcı², ✉ Öykü Arslan³, ✉ Barış Nuhoğlu¹

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Çilesiz NC, Arslan B, Balcı MBC, Arslan Ö, Nuhoğlu B. The Role of Procalcitonin and Other Markers of Inflammation in Predicting Spontaneous Passage of Ureteral Stones. J Acad Res Med 2021;11(2):179-86

ÖZ

Amaç: Üreter taşları girişimsel tedavi endikasyonu olmadığı durumlarda spontan pasaj için takibe alınmaktadır. Bu prospektif çalışmada biyokimyasal enflamasyon faktörlerinin spontan pasajı tahmin edebilmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamız etik kurul onayı ve hasta onamı alınması sonrası Ağustos-Kasım 2016 arasında, üreter taşı nedeniyle başvuran hastalarda yapıldı. Görüntülemelerinde 5-10 mm, tek üreter taşı olan ve girişimsel tedavi endikasyonu olmayan 54 hasta ve aynı sosyo-demografik koşullara sahip 33 adet kontrol grubunda enflamasyon belirteçlerine [serumda beyaz kan hücreleri (WBC), C-reaktif protein, sedimentasyon, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin ve idrarda WBC, bakteri] kaydedildi. Olgu grubuna medikal ekspulsif terapi uygulanarak 4 hafta takip edildi. Olgu grubu takip sonunda pasaj (+) ve pasaj (-) olarak iki gruba ayrıldı. Grupların verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Pasaj (+) grupta distal lokalizasyon (%70 vs %37,5; p<0,05) pasaj (-) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Pasaj (-) grupta prokalsitonin (207±145,1 pg/mL) pasaj (+) gruptan (132,7±28,1 pg/mL) anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. Pasaj (-) grupta lökositüri oranı (%58,3 vs %20; p<0,05) pasaj (+) gruba oranla daha yüksekti. Pasaj olan ve olmayan hastaların ayrımında prokalsitonin değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,805 (0,687-0,923)] etkinliği gözlenmiştir. Pasaj olan ve olmayan hastaların ayrımında prokalsitonin 160 pg/mL cut-off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,788 (0,658-0,917)] etkinliği gözlenmiştir. Duyarlılık %86,7, özgüllük %70,8, pozitif kestirim %78,8, negatif kestirim %81,0'di.

Sonuç: Üreter taşlarında spontan pasaj serum prokalsitonin seviyesine bakılarak tahmin edilebilir. Alıcı işletim karakteristik eğrisi serum prokalsitonin için, 160 pg/mL cut-off değerinin anlamlı etkinliği olabileceğini gösterdi. Ayrıca lökositüri olması da spontan pasajı negatif etkileyen faktörlerdendir.

Anahtar kelimeler: Üreter taşı, medikal ekspulsif terapi, takip

ABSTRACT

Objective: Ureteral stones are monitored for spontaneous passage in cases where there is no indication of interventional treatment. In this prospective study, we aimed to investigate the role of biochemical inflammation factors in predicting spontaneous passage.

Methods: Our study was conducted in patients who presented with ureteral stones between August and November 2016, following ethics committee approval and patient consent. The inflammatory markers [white blood cell (WBC), C-reactive protein, sedimentation, mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio, procalcitonin in serum; WBC and bacteria in urine] were recorded in 54 patients with 5-10 mm single ureteral stones and no indication for interventional treatment, and a control group of 33 volunteers with the same socio-demographic conditions. Medical expulsive therapy was applied to the case group and followed for 4 weeks. At the end of the follow-up, the case group was divided into two groups as passage (+) and passage (-). The groups' data were compared statistically.

Results: Distal localization (70% vs 37.5%; p<0.05) was significantly higher in the passage (+) group than in the passage (-). Procalcitonin (207±145.1 pg/mL) was significantly higher (p<0.05) in the passage (-) group than in the passage (+) group (132.7±28.1 pg/mL). In the passage (-) group, the rate of leukocyturia (58.3% vs 20%; p<0.05) was higher than in the passage (+) group. A significant activity of procalcitonin value [0.805 (0.687-0.923)] under

ORCID IDs of the authors: N.C.Ç. 0000-0003-2115-698X; B.A. 0000-0001-6629-5153; M.B.C.B. 0000-0003-0395-1154; Ö.A. 0000-0003-0135-2967; B.N. 0000-0001-8104-0853.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Nusret Can Çilesiz,

E-posta: nusretcancilesiz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received Date: 03.02.2021 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 11.06.2021

©Telif Hakkı 2021 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org



the curve] was observed in the separation of patients with and without passages. A significant activity of procalcitonin 160 pg/mL cut-off value [0.788 (0.658-0.917) under the curve] was observed in the separation of patients with and without passages. Sensitivity was 86.7%, specificity was 70.8%, positive estimate was 78.8%, negative estimate was 81.0%.

Conclusion: Spontaneous passage in ureteral stones can be estimated by looking at serum procalcitonin levels. The receiver operating characteristic curve showed that for serum procalcitonin, the cut-off value of 160 pg/mL may have significant effectiveness. In addition, leukocyturia is also one of the factors that negatively affect spontaneous passage.

Keywords: Ureteral stone, medical expulsive therapy, follow-up

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı idrar yolu enfeksiyonu ve benign prostat hiperplazisinin ardından 3. en sık karşılaşılan üriner sistem hastalığıdır. Üriner sistem taş hastalığı ile hayat boyu karşılaşma oranı erkekler için %13, kadınlar için ise %7'dir. En çok 30-60 yaşlarındaki popülasyonu etkilemektedir. Rekürrens ihtimali yıllar içerisinde artmakta ve 5 yıl içerisinde %50'ye ulaşmaktadır (1). Son yıllarda sedanter yaşamın ve kötü beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşması üriner sistem taş hastalığının görülme ihtimalini artırmıştır.

Üriner sistem taşları en sık böbrekte saptanırken, %20'si üreter lokalizasyonunda saptanmaktadır (2). Acil serviste sık karşılaşılan problemlerden biri olan renal koliğin en sık sebebi, %60-95 oranla üreter taşlarıdır (3). Ani başlayan flank ağrıya eşlik eden bulantı-kusma ve beraberinde olabilecek alt üriner sistem semptomları ile karakterize olan renal kolik yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Üreter taşlarının önemli bir kısmı spontan olarak düşebilir. Yeni tanı konulmuş 10 mm'den küçük üreter taşlarının medikal tedavi ile takip edilmesi önerilen bir tedavi alternatifidir. Avrupa Üroloji Derneği ürolitiazis ve Amerikan Üroloji Derneği (AUA) üreter taşı kılavuzlarına, son yıllarda spontan pasajın beklenilmesi ve medikal ekspulsif tedavi (MET) girmiştir. Bu kılavuzlarda 10 mm'den küçük üreter taşları için başlangıç tedavisi olarak MET önerilmektedir (4).

Üreter taşlarındaki tedavi seçenekleri MET, üreteroskopi (URS) ve şok dalga litotripsi (SWL) olacak şekilde 3 ana gruptur. MET, uygulanan hastalara girişimsel tedavilerden (URS, SWL) ve bu girişimlerin yaratabileceği komplikasyonlardan kurtarabilen, maliyeti daha düşük olan bir aktif gözlem seçeneğidir. MET protokolünde hastalar hidrasyon, analjezik (non-steroid anti-enflamatuvar ilaç) ve alfa-bloker ilaçlar (çoğunlukla tamsulosin) verilerek 4-6 haftaya kadar takip edilirler. Hastaların takibinde tedaviye rağmen gelişen akut renal yetmezlik, sepsis, ilerleyici hidronefroz ve kontrol altına alınamayan ağrı olması veya 4-6 hafta geçmesine rağmen spontan pasaj gerçekleşmemesi halinde girişimsel tedavi aşamasına geçilir (4).

MET verilen hastaların tamamında spontan pasaj elde edilememektedir. Bu husustaki en önemli prediktif parametreler taşın boyutu (<5 mm, >5 mm) ve lokalizasyonudur (proksimal, mid, distal). AUA'ya göre <5 mm taşlarda %68; >5 mm taşlarda %47 spontan pasaj gözlenmiştir (5). Son yıllarda biyokimyasal enflamasyon faktörlerinin spontan pasajı öngörebileceğini

gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (6-8). Biz bu çalışmamızda boyutu 5-10 mm arasındaki üreter taşlarında biyokimyasal enflamasyon faktörlerinin [serum beyaz kan hücresi (WBC), C-reactive protein (CRP), sedimentasyon, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), prokalsitonin ve idrar WBC, bakteri) spontan pasajı tahmin edebilmedeki rolünü istatistiksel analiz doğrultusunda sunmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu prospektif gözlemsel olgu-kontrol çalışması etik kurulu onayı (karar no: 05/2016, tarih: 27.01.2021) ve hasta onamı alınması sonrasında Ağustos-Kasım 2016 arasında, üreter taşı nedeniyle başvuran hastalarda yapıldı. Ağustos 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve üreter taşı tespit edilen hastalarda yapıldı. Olgu grubuna 20-60 yaş arasında, renal kolik atağı ile başvuran ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde 5-10 mm boyutunda tek üreter taşı olan 54 hasta dahil edildi.

Multipl taş, SWL veya URS sonrası taş yolu, bilateral üreter taşı, soliter böbrek, kontralateral atrofik böbrek, ileri derecede hidronefroz, semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, akut renal yetmezlik bulguları, konjenital üreter anomalisi, üreter darlığı öyküsü veya rekonstrüktif üreter cerrahisi öyküsü olan, ayrıca mevcut üreter taşı için anti-enflamatuvar ve/veya antibiyotik tedavisi başlanmış olan hastalar dahil edilmedi. Aktif enfeksiyon hastalığı, kronik enflamatuvar hastalık (ülseratif kolit, romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), aktif neoplazi, kardiyovasküler hastalık, obezite, diabetes mellitus, tiroid hastalığı veya geçirilmiş tiroid cerrahisi, immünoşüpresyon veya immünoşüpresif tedavi alması dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Kontrol grubuna ise yaşı 20-60 arası taş hastalığı öyküsü olmayan, kronik veya aktif herhangi bir hastalığı olmayan, sosyo-demografik özellikleri olgu grubuna benzer 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların ilk muayenesinde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara alışkanlığı, kronik hastalıkları, ilaç alerjisi, taş öyküsü (taş düşürme, taş cerrahisi veya SWL tedavisi) sorgulanıp kaydedildi. Ağrı derecesi vizüel analog skala (VAS) ölçeği kullanılarak not edildi. Tüm olgular için hasta sosyo-demografik bilgilerini, laboratuvar sonuçlarını, prokalsitonin sonuçlarını, görüntüleme verilerini ve takip süresince oluşturulan kontrol kayıtlarını içeren hasta kayıt formu dolduruldu. Daha sonra tüm formlar Microsoft® Excel® programı kullanılarak kayıt edildi.

Olgu ve kontrol grupları (n=87) tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, serum prokalsitonin, tam idrar tahlili ve İKAB

(idrар kültürü antibiyogram) ile değerlendirildi. Tam kan sayımında enflamasyon faktörlerinden WBC, NLO, MPV, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) değerleri not edildi. Tam idrar tahlilinde lökositüri ve bakteriyüri olup olmadığı kayıt edildi. Olgu grubunun ultrasonografik olarak hidronefroz varlığı ve derecesine bakıldı. İlk muayene sırasında alınan 5 mL kan örneği santrifüj edildikten sonra elde edilen serum, prokalsitonin kitinin çalışılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı. Prokalsitonin ölçümü için Biovendor® (Çek Cumhuriyeti), Human Procalcitonin ELISA (RD191006200R) ölçüm kiti kullanıldı. Biotek Elx-800 mikropate okuyucu cihazı tarafından çalışılan serumlar, Biotek marka Gen5 yazılım programı kullanılarak ölçümlendirildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde çekilen tomografiler (n=54) hastane Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi üzerinden İnfiniti® yazılımı kullanılarak; aksiyel ve koronal kesitlerde 1,5 ve 5 mm'lik kesitler şeklinde tek hekim tarafından ölçümlendirilip kaydedildi. Hastaların üreter taşı tanısını aldıkları kontrastsız tüm batın spiral BT kullanılarak taşın tarafı (sağ/sol), yeri (proksimal, mid, distal), büyüklüğü (en uzun kesiminin ölçümü), alanı (en x boy) ve neden olduğu hidronefrozun derecesi not edildi. Taşın lokalizasyonu belirlenirken sakroiliak eklem üst sınırına kadar olan bölüm proksimal üreter, sakroiliak eklem boyunca uzanan bölüm midüreter, sakroiliak eklem alt sınırından mesaneye kadar olan bölüm distal üreter olarak belirlendi. Taşın boyutu hesaplanırken, kesitsel görüntülemeledeki koronal ve aksiyel imajlardan da faydalanıldı. Girişimsel tedavi endikasyonu olmayan hastalar MET başlanarak izleme alındı. MET için hastalara günde bir adet diklofenak sodyum 75 mg/gün (lüzum halinde), bir adet tamsulosin 0,4 mg/gün reçete edildi. Ayrıca günlük ortalama 2-3 litre sıvı alımı önerildi. MET başlanan hastalar, acil durumlar hariç iki haftalık periyodlarla poliklinik kontrollerine çağrıldı. Poliklinik kontrolünde hastaların taşı düşürüp düşürmediği, bu tedavi döneminde renal kolik nedeniyle acile başvuru vermediği ve VAS skoru sorgulandı. Ayrıca ultrasonografi (USG) ile ilerleyici hidronefrozun olup olmadığı kontrol edildi. Taşı düşürmediğini ifade edenlerden taşı opak olanların 2. ve 4. hafta Doppler USG ile, opak olmayanların ise 4. hafta kontrastsız tüm batın BT ile taşın varlığı teyit edildi. Çalışmanın sonunda taşı düşüremeyenler pasaj (-); taşı düşürenler ise pasaj (+) olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher's Exact test kullanıldı. Etki düzey ve cut-off değerleri alıcı işletim karakteristik eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Analizde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın sonunda 30 hastanın (%55,5) üreter taşı düşürebildiği; 24 hastanın (%45) ise düşüremediği tespit edildi.

Takip süresince hastaların hiçbirinde ateş yüksekliği, inatçı ve analjezikle kontrol edilemeyen renal kolik atakları, ilerleyici hidronefroz ve renal yetmezlik gibi girişimsel tedavi gerektirecek bulgulara rastlanılmadı. Olgu ve kontrol grubundaki hastalar yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ değeri, sigara kullanım oranı ve taş cerrahi öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ekstrakorporel SWL ve taş düşürme öyküsü oranına bakıldığında olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Laboratuvar değerleri incelendiğinde her iki grup arasında WBC değeri, bakteriyüri oranı ve CRP değeri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, olgu grubunda RDW değeri, NLO değeri, lökositüri oranı, sedimentasyon değeri ve prokalsitonin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Yaş ortalaması pasaj (-) olan grupta ($35,8 \pm 9,3$); pasaj (+) olan grupta ($38 \pm 10,9$) olarak hesaplandı. VKİ pasaj (-) olan grubun ($26,4 \pm 4,7$); pasaj (+) olan grubun ($26,5 \pm 3,6$) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri istatistiksel olarak kıyaslandığında; pasaj olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, VKİ değeri ve sigara kullanım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Pasaj olan ve olmayan gruptaki hastalar taş düşürme öyküsü (%36,7/%37,5), SWL öyküsü (%12,5/%16,7) ve taş cerrahi öyküsü açısından (%8,3/%6,7) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pasaj olan ve pasaj olmayan gruptaki hastalarda taş boyutu ($6,5 \pm 1,4$ mm vs $7 \pm 1,2$ mm), taş alanı ($36,4 \pm 12,9$ mm² vs $37,5 \pm 10,3$ mm²), primer/sekonder dağılımı ve lateralite açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bununla birlikte pasaj olmayan grupta kıyaslandığında pasaj olan grupta taşın distal üretere lokalizasyon oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (%70 vs %37,5) ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Pasaj olan ve pasaj olmayan iki grup arasında; WBC değeri ($9,1 \pm 2,4$ vs $8,4 \pm 2,3$), RDW değeri ($15,4 \pm 1,5$ vs $15,5 \pm 2,4$), NLO değeri ($2,9 \pm 1,7$ vs $2,8 \pm 1,7$), MPV değeri ($8,5 \pm 1,3$ vs $8,7 \pm 0,6$), CRP değeri ($11,5 \pm 15,4$ vs $9,8 \pm 8,2$), sedimentasyon değeri ($14,7 \pm 11,7$ vs $11,8 \pm 7,0$), bakteriyüri oranı (%6,7 vs %0) ve hidronefroz derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte pasaj olmayan grupta prokalsitonin düzeyi ($207 \pm 145,1$ pg/mL vs $132,7 \pm 28,1$ pg/mL) ve lökositüri oranı (%58,3 vs %20) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Pasaj olan ve olmayan hastaların ayırımı prokalsitonin değerinin [Eğri altı alan 0,805 (0,687-0,923)] ve prokalsitonin 160 pg/mL cut-off değerinin [Eğri altı alan 0,788 (0,658- 0,917)] anlamlı olarak bulundu. Duyarlılık %86,7, özgüllük %70,8, pozitif kestirim %78,8, negatif kestirim %81,0 olarak bulundu (Tablo 5) (Şekil 1).

Başlangıç VAS ağrı skoru karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık yok iken, pasaj olmayan grubun 2. hafta VAS ağrı skoru pasaj olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($3,7 \pm 2,4$ vs $2,7 \pm 1,8$) ($p < 0,05$). Benzer şekilde pasaj olmayan grubun 4. hafta VAS ağrı skoru pasaj olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($3,0 \pm 1,8$ vs $0,8 \pm 1,0$) ($p < 0,05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda üreter taşlarının spontan pasaj ihtimalinin <5 mm taşlarda %71-100; 5-10 mm arası taşlarda ise %25-46 oranında olduğu, ayrıca <4 mm çaplı üreter taşlarının 40 gün içinde spontan pasaj olma ihtimalinin %95 oranında olduğu bildirilmektedir (5,9,10). Demehri ve ark. (11) <5 mm olan taşların %89,9'unda, 5-10 mm boyutlu taşların %63,4'ünde, >10 mm olanların ise ancak %9,1'inde spontan pasaj görüldüğünü raporlamışlardır (11). Chau ve ark. (12) 5-10 mm arasındaki üreter taşlarının spontan pasajının %50; MET verilen kontrol grubunda ise %81,8 olduğunu raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda taş boyutu 5-10 mm arası olup MET

uygulanan hastaların 4 haftalık takibi sonrası spontan pasaj oranı %55,5 olarak hesaplandı.

Üreter taşlarında spontan pasaj ihtimalini artıran faktörler genel olarak taş boyutunun <5 mm olması, distal yerleşimli olması, hidronefrozun olmaması olarak bilinirken son zamanlarda bu faktörlerle ilgili birçok çalışma yayımlanmıştır. Ahmed ve ark. (13) yaptığı çalışmada <10 mm üreter taşlarında spontan pasaj ihtimalini artıran faktörleri; boyutun <5 mm'den az olması, distal yerleşimli olması, serum WBC yüksekliği, perinefrik yağ kalınlaşması olarak sıralamışlardır. Aldağadossi (14) distal üreter taşlarında CRP yüksekliği olanların spontan pasaj ihtimalinin daha az olduğunu raporlamışlardır. Diğer bir çalışmada Hwang ve ark. (15) impakte olan <5 mm distal üreter taşlarının URS bulgularını raporlamışlardır.

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol		Olgu		P
		Ortalama ± SS/n-%	Med	Ortalama ± SS/n-%	Med	
Yaş		33,9±8,3	32,0	37,1±10,2	36,0	0,159 ^m
Cinsiyet	Kadın	6	%18,2	16	%29,6	0,233 ^{x2}
	Erkek	27	%81,8	38	%70,4	
VKİ		24,8±5,1	25,4	26,5±4,1	26,2	0,245 ^m
Sigara kullanımı	Yok	21	%63,6	26	%48,1	0,293 ^{x2}
	Var	12	%36,4	28	%51,9	
P/S	Primer	33	%100,0	32	%59,3	0,000 ^{x2}
	Sekonder	0	%0,0	22	%40,7	
ESWL öyküsü	Yok	33	%100,0	46	%85,2	0,020 ^{x2}
	Var	0	%0,0	8	%14,8	
Taş düşürme öyküsü	Yok	33	%100,0	36	%66,7	0,000 ^{x2}
	Var	0	%0,0	18	%33,3	
Taş cerrahi öyküsü	Yok	33	%100,0	50	%92,6	0,293 ^{x2}
	Var	0	%0,0	4	%7,4	

^mMann-Whitney U test, ^{x2}ki-kare test. VKİ: vücut kitle indeksi, ESWL: ekstrakorporal çok dalga litotripsi, SS: standart sapma, Med: medyan, P/S: primer/sekonder

Tablo 2. Olgu ve kontrol gruplarının serum ve idrar enflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

		Kontrol grubu		Olgu grubu		P
		Ortalama ± SS/n-%	Med	Ortalama ± SS/n-%	Med	
WBC		8,0±1,9	7,5	8,8±2,3	8,3	0,053 ^m
RDW		12,8±0,9	12,5	15,5±1,9	15,2	0,000 ^m
NLO		2,0±0,3	2,2	2,8±1,7	2,3	0,009 ^m
MPV		8,5±0,7	8,4	8,6±1,0	8,6	0,451 ^m
Bakteriüri	Yok	33/%100	-	52/%96,3	-	0,524 ^{x2}
	Var	0/%0,0	-	2/%3,7	-	
Lökositüri	Yok	33/%100	-	34/%63,0	-	0,000 ^{x2}
	Var	0/%0,0	-	20/%37,0	-	
CRP		4,0±1,1	3,4	10,4±12,6	4,7	0,088 ^m
Sedimentasyon		4,2±1,3	4,0	13,4±9,9	11,0	0,000 ^m
Prokalsitonin		128,2±36,6	124,6	165,7±104,7	145,8	0,004 ^m

^mMann-Whitney U test, ^{x2}ki-kare test. WBC: beyaz kan hücresi, RDW: kırmızı küre dağılım genişliği, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein, SS: standart sapma, Med: medyan

Bu çalışmada hastaların %30'unda ciddi mukozal ödemin neden olduğu luminal darlık raporlanmış olup, impakte taşlarda genelde görülen mukozal enflamasyonun görüntüleme-deki tissue rim-sign bulgusu ile de ortaya konulabileceği vurgulanmıştır (15). Sarica ve ark. (16) üretral duvar kalınlığının, SWL yapılan impakte proksimal üreter taşlarında taşsızlık oranlarını çok yüksek oranda etkilediğini raporlamışlardır. Bu çalışmada üretral duvar kalınlığı için 3,55 mm cut-off değerinin duyarlılığı %91,7 özgüllüğü %77 olarak raporlanmıştır. Bu bilgiler ışığında biz impakte üreter taşı-mukozal enflamasyon birlikteliğinden yola çıkarak spontan pasaj ihtimalinin serum enflamasyon belirteçleriyle tahmin edilebilirliğini araştırdık. Çalışmamızın sonucunda MET verilerek takip ettiğimiz hastalarda serum WBC, RDW, NLO, MPV, CRP, sedimentasyon değerlerinin spontan pasajı belirlemede rolü olmadığı, bununla birlikte lökositüri oranı ve serum prokalsitonin değerlerinin yüksekliğinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,004$, $p<0,001$) spontan pasaj ihtimalini azalttığı sonucuna ulaştık. İstatistiksel analiz sonucu serum prokalsitonin değeri 160 pg/mL'den düşük olanların spontan pasaj ihtimalinin daha fazla olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca diğer çalışmalara paralel olarak distal üreter taşlarının spontan

pasaj ihtimalinin anlamlı derecede daha fazla olduğunu saptadık ($p<0,05$). Prokalsitoninin ve lökositürinin diğer belirteçlerin aksine pasajı predikte edebilme özelliğinin ortaya konulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Prokalsitonin 116 amino asitten oluşan ve molekül ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan bir polipeptittir. Bu hormon tiroid bezinde üretilen ve 32 amino asit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve ark. (17) tarafından tanımlanmıştır. Aktif kalsitonin, tiroidin C hücrelerindeki proteolitik enzimler sayesinde üretilir. Prokalsitonin ve kalsitonin üretimi 141 amino asit içeren preprokalsitonin öncüsünün transkripsiyonu ile başlar. Sepsis ve enflamasyonda endotoksinlerin, immün mediyatörlerin salınımı sonrası vücutta kısa sürede prokalsitonin değerlerinin arttığı gösterilmiştir (18). Yapılan araştırmalar, prokalsitoninin lenfositlerde *in vitro* prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu inhibisyonunda siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sorumlu tutulmuştur (19).

Prokalsitonin endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra artar, 6-8 saatte pik yapar ve 25-30 saatlik yarılanma süresi nedeniyle 12-48

Tablo 3. Pasaj olan ve olmayan grubun sosyo-demografik ve taş öyküsü özelliklerinin karşılaştırılması

	Pasaj (-)		Pasaj (+)		P
	Ortalama ± SS/n (%)	Med	Ortalama ± SS/n (%)	Med	
Yaş	35,8±9,3	35,0	38,0±10,9	38,0	0,381 ^m
Cinsiyet	Kadın	10 (%41,7)	6 (%20,0)	-	0,083 ^{x2}
	Erkek	14 (%58,3)	24 (%80,0)	-	
VKİ	26,4±4,7	26,2	26,5±3,6	26,2	0,781
Sigara kullanımı	Yok	12 (50,0)	-	14 (%46,7)	0,808 ^{x2}
	Var	12 (50,0)	-	16 (%53,3)	
2. hafta pasaj	-	-	8 (%26,7)	-	-
4. hafta pasaj	-	-	26 (%86,7)	-	
Taş düşürme öyküsü	Yok	15 (%62,5)	-	19 (%63,3)	0,950 ^{x2}
	Var	9 (%37,5)	-	11 (%36,7)	
	Sağ	6 (%25,0)	-	6 (%20,0)	
	Sol	3 (%12,5)	-	5 (%16,7)	
ESWL öyküsü	Yok	21 (%87,5)	-	25 (%83,3)	0,668 ^{x2}
	Var	3 (%12,5)	-	5 (%16,7)	
Taş cerrahi öyküsü	Yok	22 (%91,7)	-	28 (%93,3)	0,816 ^{x2}
	Var	2 (%8,3)	-	2 (%6,7)	
Taş boyutu (mm)	7,0±1,2	7,0	6,5±1,4	6,4	0,200 ^m
Taş alanı (mm ²)	37,5±10,3	34,2	36,4±12,9	30,0	0,310 ^m
P/S	Primer	15 (%62,5)	-	17 (%56,7)	0,665 ^{x2}
	Sekonder	9 (%37,5)	-	13 (%43,3)	
Taraf	Sağ	10 (%41,7)	-	12 (%40,0)	0,901 ^{x2}
	Sol	14 (%58,3)	-	18 (%60,0)	
Lokalizasyon	Proksimal	7 (%29,2)	-	2 (%6,7)	0,029 ^{x2}
	Mid	8 (%33,3)	-	7 (%23,3)	
	Distal	9 (%37,5)	-	21 (%70,0)	

^mMann-Whitney U test, ^{x2}ki-kare test. SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, ESWL: ekstrakorporal şok dalga litotripsi, Med: medyan, P/S: primer/sekonder

Tablo 4. Olgu grubunun taş boyutu, alanı, tarafı ve lokalizasyonunun pasaj olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak karşılaştırılması

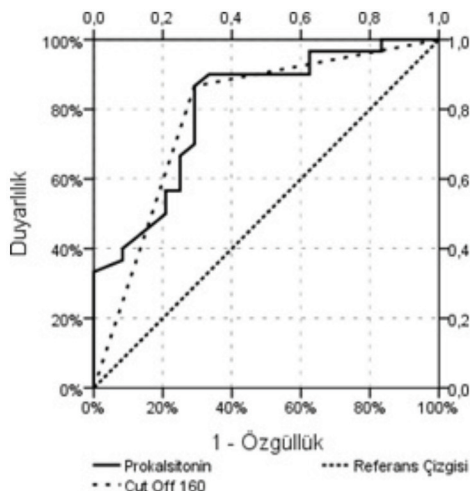
		Pasaj (-)	Pasaj (+)	P
		Ortalama ± SS (Med)/n (%)	Ortalama ± SS (Med)/n (%)	
WBC		8,4±2,3 (8,0)	9,1±2,4 (8,7)	0,261 ^m
RDW		15,5±2,4 (15,1)	15,4±1,5 (15,4)	0,657 ^m
NLO		2,8±1,7 (2,3)	2,9±1,7 (2,6)	0,821 ^m
MPV		8,7±0,6 (8,7)	8,5±1,3 (8,5)	0,721 ^m
CRP		9,0±8,2 (5,4)	11,5±15,4 (14,2)	0,875 ^m
Sedimentasyon		11,8±7,0 (11,0)	14,7±11,7 (12,0)	0,558 ^m
Prokalsitonin		207,0±45,1 (173,1)	132,7±28,1 (134,6)	0,000 ^m
Bakteriüri	Yok	24 (%100)	28 (%93,3)	0,497 ^{x2}
	Var	0 (%0,0)	2 (%6,7)	
Lökositüri	Yok	10 (%41,7)	24 (%80,0)	0,004 ^{x2}
	Var	14 (%58,3)	6 (%20,0)	
Hidronefroz	I	12 (%50,0)	19 (%63,3)	0,325 ^{x2}
	II	11 (%45,8)	10 (%33,3)	
	III	1 (%4,2)	1 (%3,3)	

^mMann-Whitney U test, ^{x2}ki-kare test. SS: standart sapma, WBC: beyaz kan hücresi, RDW: kırmızı küre dağılım genişliği, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein, Med: medyan

Tablo 5. ROC eğrisine göre prokalsitonin 160 pg/mL cut-off değerinin üreter taşının spontan pasajını tahmin etmedeki duyarlılık ve özgüllük

	Eğri altı alan	%95 Güven aralığı	p
Prokalsitonin	0,805	0,687-0,923	0,000
Cut-off 160 pg/mL	0,788	0,658-0,917	0,000
ROC eğrisi		Duyarlılık	%86,7
		Pozitif kestirim	%78,8
		Özgüllük	%70,8
		Negatif kestirim	%81,0

ROC: alıcı işletim karakteristik



Şekil 1. Spontan pasajı tahmin etmede prokalsitonin 160 pg/mL cut-off değeri için ROC eğrisi
ROC: alıcı işletim karakteristik eğrisi

saat arası plato yapar (20). Prokalsitonin normal popülasyondaki değeri <0,05 ng/mL olarak bilinmektedir. Sistemik enfeksiyonlarda 2 ng/mL düzeyine; sepsiste ise 10 ng/mL düzeylerine kadar çıkabilmektedir (21,22).

Çalışmamızda prokalsitoninin pasajı tahmin etmedeki cut-off değeri 160 pg/mL (=0,16 ng/mL) olarak hesaplandı. Pasaj olmayan grubun ortalama değeri 207±145,1 pg/mL; pasaj olan grubun ise 132,7±28,1 pg/mL olarak hesaplandı. Pasaj olmayan gruptaki prokalsitonin yüksekliğinin mukozal enflamasyonun fazlalığı ile beraber olduğunu düşünmekteyiz. Bu mukozal enflamasyonun fazlalığı ilerleyen zamanlarda taşların impakte olmasını artırmış ve pasajını zorlaştırmış olabilir. İki grup arasında; 2. hafta (3,7/2,7) ve 4. hafta (3,0/0,8) VAS skorlarına bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık olması da mukozal enflamasyon ve ödemin farklılığını açıklayabilir.

Prokalsitonin sepsisin erken ve güvenilir tanısında, sepsisin ciddiyetini tayin etmede, akut pankreatitte enfeksiyon ile steril nekroz ayırıcı tanısında, otoimmün hastalıklarda, akut organ reddini bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede, post-operatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak ve kemoterapi sonrası nötropenik hastaların takibinde kullanılmaktadır (18,23). Ayrıca son yıllarda prokalsitoninin kronik prostatit hastalarının relapslarını saptayabileceğini, obstrükte üreter taşlarındaki enfeksiyon oranıyla prokalsitonin yüksekliğinin korele olduğunu, kolesistit hastalarındaki enflamasyonun şiddetini tespit edebildiğini ve bakteriyel artrit tanısındaki önemini işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (24-27). Bizim çalışmamızda prokalsitonin değerlerinin üreter taşı tanısı alan hastaların takip edilme kararında etkili olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmanın grupları kıyaslandığında hastaların sosyo-demografik özellikleri açısından (yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ,

Tablo 6. Pasaj olan ve olmayan grubun başlangıç, 2. ve 4. hafta kontrol VAS derecelerine göre kıyaslanması

	Pasaj (-)		Pasaj (+)		P
	Ortalama ± SS	Med	Ortalama ± SS	Med	
VAS ağırlı skoru					
Başlangıç	9,1±1,0	9,5	8,6±1,2	8,0	0,089 ^m
2. Hafta	3,7±2,4	4,0	2,7±1,8	3,0	0,049 ^m
4. Hafta	3,0±1,8	3,0	0,8±1,0	0,0	0,000 ^m

^mMann-Whitney U test. SS: standart sapma, VAS: vizüel analog skala, Med: medyan

sigara kullanımı) ve anatomik darlığa sebep olabilecek özellikler açısından (geçirilmiş taş düşürme öyküsü, açık üreterolitotomi, URS, SWL) homojen olduğu istatistiksel analizle ortaya konuldu. Prokalsitonin yüksekliği ve lökositüri varlığı, lokalizasyon dağılımı dışında tüm özellikleriyle homojen olan 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızda prokalsitonin için 160 pg/mL cut-off değerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasının ümit verici olduğunu düşünmekteyiz. Prokalsitoninin özellikle <5 mm olan taşlara kıyasla spontan pasaj ihtimali daha az olan 5-10 mm boyutlu üreter taşlarında tanı anında bakılmasının, hastaların takip veya girişimsel tedavi kararında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Ahmed ve ark. (13) yaptığı çalışmada idrar mikroskopisinde lökosit sayısının pasaj olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığını raporlamışlardır. Bir çalışmada SWL sonrası Rowatinex® ile tedavinin rezidüel fragmanlardan kurtulmada etkin bir tedavi olduğu ayrıca Rowatinex® kullanımı sonrası lökositürinin anlamlı ölçüde gerilediği belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamızda pasaj olan grubun %20'sinde, pasaj olmayan grubun ise %58,3'ünde lökositüri görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,004). İdrar analizinde görülen steril lökositürinin pasaj olmayan grupta daha fazla oranda görülmesinin mukozal enflamasyonun fazlalığına işaret ettiğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kohortumuzun düşük sayılı olması ve tekrarlayan ölçümlerin yapılmamış olması kısıtlılık olduğunu düşünmekteyiz. Olgu grubu sayısının fazla olması özellikle üreter taşlarının ilk tanı aşamasındaki lokalizasyonuna göre alt gruplara (proksimal, mid ve distal) ayrılarak analiz yapılabilmesini sağlayacak ve bu homojen grupların analizinin çalışmanın değerini artırabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Son yıllarda biyokimyasal enflamasyon faktörlerinin spontan pasajı öngörmeye prediktif faktörlerden biri olabileceğini öngören çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, prokalsitonin düzeyi 5-10 mm arası üreter taşlarının pasajını tahmin etmede ilk defa kullanıldı ve düzey yüksekliğinin pasajı zorlaştıran bir faktör olabileceği tespit edildi. Bulgularımız prokalsitonin seviyesi ölçümünün daha yüksek serili çalışmalar sonrasında, günlük üroloji pratiğinde yer alabilme olasılığı olabileceğini öneriyor.

İlave olarak, yine bulgularımız üreter taşı hastalarda lökositüri varlığının da spontan pasajı zorlaştıran bir faktör olabileceğini öneriyor.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 05/2016, tarih: 27.01.2021) onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları: Cerrahi ve Medikal Uygulama - N.C.Ç.; Konsept - N.C.Ç., B.A., B.N.; Dizayn - B.A., Ö.A., B.N.; Veri Toplama veya İşleme - N.C.Ç., Ö.A.; Analiz veya Yorumlama - B.A., M.B.C.B., B.N.; Literatür Arama - N.C.Ç., M.B.C.B.; Yazan - N.C.Ç., Ö.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital (decision no: 05/2016, date: 27.01.2021).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Surgical and Medical Practices - N.C.Ç.; Concept - N.C.Ç., B.A., B.N.; Design - B.A., Ö.A., B.N.; Data Collection and/or Processing - N.C.Ç., Ö.A.; Analysis and/or Interpretation - B.A., M.B.C.B., B.N.; Literature Search - N.C.Ç., M.B.C.B.; Writing - N.C.Ç., Ö.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. Am J Kidney Dis 2004; 44: 799-805.
2. Pak CY. Kidney stones. Lancet 1998; 351: 1797-801.
3. Tamm EP, Silverman PM, Shuman WP. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. Radiology 2003; 228: 319-29.
4. Türk C, Petřik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. Eur Urol 2016; 69: 468-74.
5. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al; American Urological Association Education and Research, Inc.; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol 2007; 52: 1610-31. 6.Sfoungaristos S, Kavouras A, Katafigiotis I, Perimenis P. Role of white blood cell and neutrophil counts in predicting spontaneous stone passage in patients with renal colic. BJU Int 2012; 110: E339-45. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11014.x.
7. Kim BH. the authors reply: relationship between spontaneous passage rates of ureteral stones less than 8 mm and serum C-reactive

- protein levels and neutrophil percentages. *Korean J Urol* 2013; 54: 889-90.
8. Angulo JC, Gaspar MJ, Rodríguez N, García-Tello A, Torres G, Núñez C. The value of C- reactive protein determination in patients with renal colic to decide urgent urinary diversion. *Urology* 2010; 76: 301-6.
 9. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette JJ. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol* 2010; 24: 923-30.
 10. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999; 162: 688-90; discussion 690-1.
 11. Demehri S, Steigner ML, Sodickson AD, Houseman EA, Rybicki FJ, Silverman SG. CT- based determination of maximum ureteral stone area: a predictor of spontaneous passage. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 603-8.
 12. Chau LH, Tai DC, Fung BT, Li JC, Fan CW, Li MK. Medical expulsive therapy using alfuzosin for patient presenting with ureteral stone less than 10mm: a prospective randomized controlled trial. *Int J Urol* 2011; 18: 510-4.
 13. Ahmed AF, Gabr AH, Emara AA, Ali M, Abdel-Aziz AS, Alshahrani S. Factors predicting the spontaneous passage of a ureteric calculus of ≤ 10 mm. *Arab J Urol* 2015; 13: 84-90.
 14. Aldaqadosi HA. Stone expulsion rate of small distal ureteric calculi could be predicted with plasma C-reactive protein. *Urolithiasis* 2013; 41: 235-9.
 15. Hwang E, Kim YH, Yuk SM, Sul CK, Lim JS. Factors that predict spontaneous passage of a small distal ureteral stone <5 mm. *J Endourol* 2010; 24: 1681-5.
 16. Sarica K, Kafkasli A, Yazici Ö, Çetinel AC, Demirkol MK, Tuncer M, et al. Ureteral wall thickness at the impacted ureteral stone site: a critical predictor for success rates after SWL. *Urolithiasis* 2015; 43: 83-8.
 17. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-51.
 18. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, editor. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica; 2000. p.15
 19. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9.
 20. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2003; 16: 21-4.
 21. Braithwaite SS. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-88.
 22. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-62.
 23. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52.
 24. Çakıroğlu B, Eyyüpoğlu E, Balcı MBC, Hazar Aİ, Uyanık BS, Doğan AN. The evaluation of the procalcitonin levels in chronic prostatitis patients. *Nobel Med* 2016; 12: 60-5.
 25. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu CS, Halhalli HC, Koc MO, Tandoğan M, et al. Role of procalcitonin in evaluation of the severity of acute cholecystitis. *Eurasian J Med* 2016; 48: 1621-6.
 26. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puéchal X, Sarau A, Lioté F, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 303-10.
 27. Papagiannopoulos D, Whelan P, Ahmad W, Rybak J, Hota B, Deane L, et al. Procalcitonin is a strong predictor of urine culture results in patients with obstructing ureteral stones: A prospective, pilot study. *Urol Ann* 2016; 8: 277-80.
 28. Alyaev YG, Rudenko VI, Perekalina AN, Kraev IG, Inoyatov ZS. Plant-derived terpenes in treating patients with urolithiasis. *Urologiia*. 2016; (Suppl 2): 103-10. (Russian)