

Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyopatogenezinde Fetuin-A ve Osteopontin

Fetuin-A and Osteopontin in the Etiopathogenesis of Nephrolithiasis

Fatih Yaman* **Hülya Aybek**** **Zafer Aybek*****

* Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Giresun, Türkiye

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Denizli, Türkiye

*** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji, Denizli, Türkiye

Başvuru Tarihi: 24.12.2013

Kabul Tarihi: 24.04.2014

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda sistemik bir kalsifikasyon inhibitörü olan Fetuin-A ve kalsifikasyon süreçlerinde önemli rol oynayan osteopontinin üriner sistem taş hastalığının patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Geç ve Yöntem: Üriner sistem taş hastalığı tanısı almış 111 hasta ile 66 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm bireylerin serum ve idrar kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, kreatinin ve idrar oksalat, sitrat, fetuin-A, osteopontin ve glikozaminoglikan düzeyleri çalışıldı. Taş elde edilebilen hastaların taş analizleri yapıldı.

Bulgular: İdrar osteopontin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunurken, idrar fetuin-A düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda, idrar oksalat ve kalsiyum düzeyleri yüksek, idrar sitrat düzeyleri ve glikozaminoglikan /kreatinin oranı düşük bulundu. Fetuin-A düzeyleri idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, oksalat, sitrat ve GAG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmezken osteopontin ile idrar magnezyum düzeyi arasında zayıf derecede pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Sonuç: Üriner sistem taş hastalığının tanı ve takibinde osteopontin ve Fetuin A'nın kullanılması için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: idrar; osteopontin; fetuin

ABSTRACT

Objective: In our study we aimed to investigate the role of fetuin-A, a systemic calcification inhibitor, and osteopontin, which plays an important role in calcification processes, in the pathogenesis of urinary tract stone disease.

Materials and Methods: Our study group included 111 patients diagnosed with nephrolithiasis and 66 healthy volunteers. Serum and urine calcium, phosphorus, magnesium, uric acid, creatinine levels and

urine oxalate, citrate, fetuin-A, osteopontin and GAG levels are determined in all individuals. Stone analysis has been performed, if available.

Results: Urine osteopontin levels in the patient group has been found to be significantly lower compared with control group. There was no difference between control and patient group in terms of urine fetuin-A levels. In patient group urine oxalate and calcium levels were higher and urine citrate levels and urine GAG/creatinine ratio was lower compared with control group. Although there was no significant correlation between fetuin-A and urine calcium, phosphorus, magnesium, uric acid, oxalate, citrate, GAG levels, there was a weak statistically significant positive relationship between urine osteopontin and magnesium levels.

Conclusion: New studies are needed that use of osteopontin and fetuin A in diagnosis and follow up of nephrolithiasis

Key words: urine; osteopontin; fetuin

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı vücut sıvıları ve idrarın bileşimini etkileyen metabolik bozuklukların yol açtığı multifaktöriyel bir rahatsızlıktır. Antik çağlardan beri bilinen ve toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır (1, 2). İnsidans ve prevalansı coğrafi bölgeye, yaşa, ırka ve cinsiyete göre değişkenlik göstermekte ve genel toplumun %1-20'sini etkilemektedir (2, 3). Tedavi edilmeyen taş hastalığında tekrarlayan taş oluşumu oldukça sık görülür. İlk taş oluşumunu takip eden 10 yılda % 50-60 oranında tekrarlanma riski vardır (1, 4).

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %75 kadarını kalsiyum oksalat taşları (CaOx), geri kalan %25'lik kısmı ise magnezyum amonyum fosfat (MAP), ürik asit, hidroksiapatit ve sistin taşları oluşturmaktadır (5). Kalsiyum içeren üriner sistem taşlarının oluşumunda, idrardaki elementlerin kristalizasyonunu engelleyen ve kolaylaştıran mekanizmalar arasındaki etkileşimin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kalsiyum ile kompleks oluşturan sitrat, fosfat, pirofosfat ve glikozaminoglikanlar (GAG) gibi maddelerin ya da oksalata bağlayan magnezyum ve sodyum gibi elementlerin idrardaki atılımının azalması CaOx kristalizasyonu kolaylaştırabilir (1, 6).

Fetuin-A, karaciğerde sentezlenen ve dolaşımında yüksek düzeyde bulunan bir glikoproteindir (7, 8). İn vitro çalışmalar, Fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfor ile kompleks oluşturup bu minerallerin çözünebilirliğini arttırdığını gös-

termiştir (9). Genel kanı, Fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyonun sistemik bir inhibitörü olduğu yönündedir.

Osteopontin (OPN) dokularda yaygın olarak bulunan ve kalsiyum bağlayıcı özellikleri olan fosforillenmiş bir proteindir. CaOx taşlarının organik matriksinde de saptanmış ve insan idrarından izole edilmiştir (10). Deneysel taş hastalığı modellerinde böbrekteki ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (6). OPN'in CaOx kristallerinin büyümesini, kümeleşmesini ve böbrek epitel hücrelerine bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (11).

Literatürde taş hastalığında Fetuin-A'nın idrardaki düzeylerini araştıran bir adet çalışma vardır (8). OPN ve Fetuin A'nın birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamız, üriner sistem taşı olan hastalarda metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bu risk faktörleri ile idrar OPN ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üriner Sistem Taş Hastalığı tanısı konulan 20-66 yaş arası 83 erkek, 28 kadın toplam 111 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, taş hastalığını destekleyen klinik şikayet ve bulgusu olmayan, sağlıklı 66 bireyden oluşturuldu. Hastalar ilk kez taş hastalığı görülenler ve tekrarlayan taş hastalığı olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

İdrar yolu enfeksiyonu bulguları olan, gastrointestinal sistem bozukluğu, kalsiyum

metabolizmasını etkileyen sistemik hastalığı olan, immobilize olan, kalsiyum metabolizmasını ve idrardaki kalsiyum, oksalat, sitrat, pH düzeylerini etkilediği bilinen ilaçları kullanan ve kalsiyum tedavisi alan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 23.06.2009 tarih ve 2009/07.1 sayılı onayı alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Hasta Örneklerinin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sabah ilk idrar örnekleri alındı. Spot idrar örneğinden tam idrar analizi ve pH ölçümü yapıldı. 24 saatlik idrar örneğinin hacmi ölçüldükten sonra 20 mL örnek alındı. Bu örnekten aynı gün kalsiyum, ürik asit, magnezyum, fosfor ve kreatinin düzeyleri çalışıldıktan sonra oksalat, sitrat, fetuin-A, OPN ve GAG düzeylerinin ölçümü için analize kadar -20 derecede saklandı. İdrar oksalat ve sitrat düzeyleri manuel olarak enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Osteopontin ve fetuin A düzeyleri idrardan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı. İdrar GAG düzeyleri sülfatlanmış GAG'ların dimetil metilen blue ile renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanan kolorimetrik yöntem ile çalışıldı (12).

Çalışmaya katılan tüm bireylerden açlık sonrası vakumlu jelli düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kanlar 20 dakika oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, 2000 g'de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinden aynı gün kalsiyum, ürik asit, magnezyum, fosfor ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Serum kalsiyum düzeyleri referans aralığının üzerinde olan bireylerden PTH düzeyleri çalışıldı. PTH düzeyleri referans aralığının üzerinde olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Serum ve idrar Kalsiyum Fosfor Magnezyum Ürik asit Kreatinin düzeyleri Kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 6000 otoanalizöründe çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile, değişkenlerin varyansların homojen olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin gruplar arasındaki farkı tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenlerin gruplar arasındaki farkı Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Belirlenen farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için parametrik koşulları sağlayan verilere post-hoc testlerden (çoklu karşılaştırma testleri) Tukey testi, karşılamayan verilere de Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Ölçümsel olmayan değişkenler için Kikare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacı ile korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 28 kadın, 83 erkek toplam 111 taş hastası alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 42.20 ± 10.74 yıl idi. Kontrol grubu ise, yaş ortalaması 41.98 ± 10.68 yıl olan 19 kadın, 47 erkek, toplam 66 bireyden oluşturuldu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak fark yoktu. Gruplar VKİ açısından da benzerlik göstermekteydi. İki hasta grubu arasında ailede taş hastalığı görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi.

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, kreatinin düzeyleri ve idrar hacmi, idrar pH'ı, idrar magnezyum, fosfor ve ürik asit düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.004$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu

farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ve ilk kez taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar oksalat atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekken (sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.041$) idrar sitrat atılımı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.013$). Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Gruplar arasında idrar GAG/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.012$) (Tablo 1). Tekrarlayan taş hastalığı olan

hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.005$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna daha düşük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrar fetuin-A atılımı, idrar fetuin-A düzeyi ve idrar fetuin-A/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma grubunun idrar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=66 ($\bar{X} \pm SD$)	Tekrarlayan Taş Hastalığı Olan Grup n=78 ($\bar{X} \pm SD$)	İlk Kez Taş Hastalığı Olan Grup n=33 ($\bar{X} \pm SD$)	p
İdrar Hacmi (mL)	2167.6±1001.3	2078.6±1128.5	2119.4±1072.4	0.686
pH	5.37±0.42	5.55±0.59	5.50±0.63	0.323
Oksalat (mg/gün)	23.32±12.92	30.66±19.3 ¹	33.58±22.60 ²	0.011
Sitrat (mg/gün)	476.2±271.8	347.7±237.5 ¹	351.8±240.1 ²	0.014
Kalsiyum (mg/gün)	187.8±96.6	219.1±110.2 ¹	206.7±106.1	0.011
Magnezyum (mg/gün)	104.5±47.5	104.4±44.0	108.5±47.7	0.905
Fosfor (mg/gün)	702.2±344.7	746.8±299.4	732.1±303.4	0.701
Ürik Asit (mg/gün)	484.5±200.4	512.9±175.9	514.0±179.5	0.599
GAG/Kreatinin (mg/g)	38.83±26.62	28.58±23.77 ¹	26.81±16.29	0.012

*: Kalsiyum, magnezyum, ürik asit, fosfor ve oksalat değerleri bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi, idrar hacmi, pH, sitrat ve glikozaminoglikan değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

¹: Kontrol grubu ile tekrarlayan taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

²: Kontrol grubu ile ilk kez taş hastalığı olan grup arasında anlamlı farklılık.

$\bar{X} \pm SD$: Ortalama \pm standart sapma, GAG: Glikozaminoglikan

Tablo 21. Kontrol grubu ile hasta gruplarının idrar fetuin-A ve osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması

	K (n=66) TTH (n=78) İTH (n=33)	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca	Veri Aralığı	p
Fetuin-A (mg/gün)	K TTH İTH	9.79±4.99 8.28±5.64 9.25±6.30	8.85 8.82 7.36	2.54-24.00 1.38-25.02 0.67-26.85	0.155
Fetuin-A (mg/L)	K TTH İTH	5.52±3.72 4.91±4.12 5.71±4.96	5.12 4.98 4.09	1.11-18.23 0.40-22.75 0.24-19.43	0.300
Fetuin-A/kreatinin (mg/mg)	K TTH İTH	0.007±0.005 0.006±0.005 0.006±0.005	0.0062 0.0056 0.0052	0.0009-0.023 0.0008-0.021 0.0005-0.022	0.304
Osteopontin (mg/gün)	K TTH İTH	77.07±57.51 57.59±49.46 54.95±47.36	62.51 51.23 46.26	10.49-275.12 1.34-196.44 3.99-252.29	0.001
Osteopontin (mg/L)	K TTH İTH	36.05±20.48 23.43±14.90 20.38±13.69	28.30 19.24 21.43	7.74-76.85 1.54-55.13 3.01-59.57	0.0001
Osteopontin/kreatinin (mg/mg)	K TTH İTH	0.059±0.046 0.035±0.032 0.030±0.024	0.045 0.028 0.026	0.003-0.220 0.001-0.105 0.002-0.177	0.0001

Gruplar arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık vardı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.0001$ ve $p=0.0001$). Tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubunun 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). İlk kez taş hastalığı olan hasta grubundaki 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.010$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Hasta grupları arasında 24 saatlik idrar OPN atılımı, idrar OPN düzeyi ve idrar OPN/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.816$, $p=0.324$ ve $p=0.592$).

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. İnsidans ve prevalansı geçmiş yıllara göre artmaktadır (13). Taş hastalığının görülme sıklığındaki artış kadar önemli bir nokta da hastalığın tekrarlama riskidir. Özellikle tekrarlayan taş hastalığı olan hastalarda, taş hastalığına neden olabilecek metabolik bozuklukların tanımlanması hastalığın tekrarlama riskinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması bakımından için önemli bir basamaktır.

Üriner sistem taş hastalığının patogenezinde genetik, çevresel ve metabolik faktörler rol oynamaktadır. Metabolik risk faktörleri arasında hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürikozüri, hipositratüri, hipomagnezemi, düşük idrar hacmi ve idrar pH'ı bulunmaktadır. İdrarda kristalizasyonu engelleyen ve kolaylaştıran maddeler arasındaki dengenin bu süreçte önemli bir oynadığı düşünülmektedir. Bu inhibitörler THP, OPN, GAG gibi makromoleküller olabildiği gibi sitrat, magnezyum gibi daha küçük moleküller de olabilir. Çalışmamız, üriner sistem taş hastalığı patogenezinde osteopontin ve fetuin-A'nın rolünü incelemek ve bu moleküllerin metabolik risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Fetuin-A'nın, patolojik kalsifikasyonla ilişkili hastalıklar olan son dönem böbrek yetmez-

liği ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü araştırılmasına rağmen üriner sistem taş hastalığındaki rolü yeterince araştırılmamıştır. Fetuin-A'nın serumda ve damar düz kas hücrelerinde kalsiyum ve fosfat presipitasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Nishio ve ark. idrar ve serum fetuin A düzeylerinde anlamlı fark bulamamışlardır (16). Stejskal ve ark. ise serum fetuin A düzeylerinde anlamlı değişiklik bulamazken idrar fetuin A düzeylerinde anlamlı azalma göstermişlerdir (8). Serum ve idrar fetuin A düzeylerindeki farklı sonuçlar çeşitli nedenlere bağlanabilir. Fetuin-A gen polimorfizmlerini araştırdıkları çalışmalarında Aksoy ve ark. c.766C>G polimorfizminin hasta grubunda daha sık görüldüğünü ve hasta grubundaki serum fetuin-A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (17). Bu sonuç ırksal ve çevresel faktörlerce etkilendiği bilinen üriner sistem taş hastalığının gelişiminde, kişinin fetuin A polimorfik yapısının serum ve idrar fetuin A düzeylerini de etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Osteopontinin aspartik asitten zengin yapısı, kalsiyum bağlayıcı özellikler kazanmasını sağlamaktadır. OPN'in böbrekteki ekspresyonu ve idrardaki işlevlerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen Patolojik kalsifikasyonla ilişkili bir rahatsızlık olan üriner sistem taş hastalığındaki rolü ise tartışmalıdır. İn vitro çalışmalarda OPN'in CaOx kristalizasyonunu, oluşan kristallerin büyümesi ve kümeleşmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (18). Buna rağmen üriner sistem taş hastalığının oluşmasındaki en önemli basamak olan kristal-hücre etkileşimindeki rolü net değildir. Bazı çalışmalarda OPN'in kristallerin hücre yüzeylerine tutunmasını inhibe ettiği gösterilirken diğer çalışmalarda ise hücre yüzeylerinde kristal birikimini arttırdığı bildirilmiştir (10). OPN'in, bir çözültide serbest formda bulunduğu kristal büyümesini ve kümeleşmesini inhibe ettiği ancak bir yüzey üzerinde immobilize olarak bulunduğu kristallerin OPN'e tutunup kümeleştiği bildirilmiştir (19). OPN'in böbrek taşlarının organik matriksinde saptanması (18) bu bulguyu desteklemektedir. OPN'in diğer bir inhibitör etkisi de CaOx

kristalizasyonunda görülmektedir (10, 20). Üriner sistem taş hastalığı olan hastalarda idrar OPN/kreatinin oranının düşük bulunması bu bulguları desteklemektedir (6, 18, 21, 22). Bizim çalışmamızda da idrar OPN/kreatinin oranı düşük bulunmuştur. Yasui ve ark. çalışmalarında tekrarlayan taş hastalığı olan bireyler ile ilk kez taş hastalığı görülen bireyler arasında idrar OPN/kreatinin oranlarında anlamlı bir farklılık bulunduğunu göstermişlerdir (6). Nishio ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ve bizim çalışmamızda ise bu iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (22). OPN'nin tekrarlayan üriner sistem taş hastalığında rolünü ileri çalışmalar ile netleştirilmesi gerekmektedir.

Üriner sistem taş hastalığı multifaktöriyel bir rahatsızlıktır. Patogenezinde genetik, çevresel ve metabolik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Metabolik risk faktörleri arasında hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, hipositatüri, hipomagnezemi, düşük idrar hacmi ve idrar pH'ı bulunmaktadır. Önleyici tedavinin etkinliği açısından, özellikle de tekrarlayan taş hastalığı olan bireylerin metabolik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir. Hiperkalsiüri üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezindeki en önemli risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir. İdrardaki kalsiyum, oksalat ve fosfat ile çözünebilirliği düşük kompleksler oluşturarak üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezinde önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışma sonuçlarımız bu bulguyu desteklemektedir (8, 17, 23).

Üriner sistem taş hastalığı etiolojisinde magnezyumun rolü net değildir. Magnezyum, bağırsakta oksalat ile kompleks oluşturarak oksalatın emilimini azaltabileceği gibi idrarda da oksalat ile kompleks yaparak CaOx süpersatürasyonunu azaltabilir. Aksoy ve ark.'nın (17) çalışması dışındaki çalışmalarda (8, 23-25) ve bizim çalışma sonuçlarımızda hasta ve kontrol grubu arasında idrar magnezyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaması, idrar magnezyum düzeylerinin üriner sistem taş hastalığı patogenezinde etkin bir rol oynamıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, üriner sistem taşlarının yapısında saf

olarak veya CaOx ile kombine halde bulunabilir. Ürik asit taşlarının oluşumu için en önemli risk faktörleri düşük idrar hacmi ve düşük idrar pH'ıdır (26). pH 6.5'da idrarda çözünebilecek maksimum ürik asit miktarı 1100 mg/L iken pH 4.5'de bu miktar 110 mg/L'dir (27). Negri ve ark.'nın çalışmasında ürik asit taşı olan hastalarla CaOx taşı olan hastalar arasında idrar ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış, idrar ürik asit/kreatinin oranı ve idrar pH'ı ürik asit taşı olan hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur. Serum ürik asit düzeyi ise ürik asit taşı olan hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışma bulgularımız da bu çalışmaya paralel yöndedir.

İdrar pH'ı üriner sistem taşlarının oluşumunda önemli bir role sahiptir. CaP ve MAP taşları alkali idrarda oluşurken sistin, CaOx ve ürik asit taşları asidik idrarda oluşurlar. Üriner sistem taş hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda ve bizim çalışmamızda (8, 17, 23, 25) idrar pH'ı sağlıklı bireyler ile anlamlı farklılık göstermemiştir. İdrar pH'ının daha az sıklıkla görülen ürik asit taşları için bir risk faktörü olduğu ve başta diyet ve ilaçlar olmak üzere çok sayıda faktör tarafından etkilenmesi bu durumu açıklamaktadır.

İdrar hacmindeki artış idrardaki bileşenlerin süpersatürasyonunu azaltarak taş prevalansını ve taş hastalığının tekrarlama riskini azaltır (28). Üriner sistem taş hastalığı ile ilgili çalışmalarda idrar hacminin yüksek (24), düşük (23) ve bizim çalışmamızdaki sonuçlara paralel olarak etkilenmediği (8, 25) gösterilmiştir. Üriner sistem taşlarının oluşumundaki ilk basamağın süpersatürasyon olduğu düşünüldüğünde taş hastalığı olan bireylerdeki idrar hacminin sağlıklı bireylere göre daha düşük olması beklenebilir. Yine de, üriner sistem taş hastalığının tedavisindeki en kolay ve ilk önerilen basamağın sıvı alımının artırılması olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Sitrat, idrardaki en önemli inhibitörlerden biridir. Kalsiyum ile çözünebilir kompleksler oluşturarak CaOx süpersatürasyonunu azaltır, CaOx ve CaP kristallerinin presipitasyonunu inhibe eder ve bu kristallerin büyümesini ve

kümeleşmesini engeller (29). Hipositratüri taş hastalığı için önemli ve düzeltilebilir bir risk faktörüdür. Stejskal (8), Aksoy (17), Pourmand (24), Tsujihata (25) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar sitrat düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu yayınlar ile uyumludur. Parvin (23) ve ark. ise anlamlı farklılık bulmamışlardır.

Üriner sistem taşlarının büyük çoğunluğu oluşturan CaOx taşlarının etiopatogenezinde tartışmasız olarak oksalat da kalsiyum kadar önemli rol oynar. Hiperoksalüri, CaOx süpersatürasyonunu arttırarak taş oluşumuna neden olur Stejska (8), Parvin (23), Aksoy (17), Pourmand (24), Tsujihata (25) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar oksalat düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da hasta gruplarındaki idrar oksalat düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İdrar oksalat düzeylerindeki hafif bir artış, özellikle de hiperkalsiüri olan bireylerde, idrar süpersatürasyonu belirgin olarak etkileyebilir.

Hiperfosfatüri, idrar CaP süpersatürasyonunu arttırır. Buna rağmen CaP taşlarının oluşumu için hiperkalsiüri ve alkali idrar gibi faktörlerin de hiperfosfatüri ile birlikte bulunması gerekir (30). Stejskal (8), Parvin (23), Pourmand (24), Tsujihata (25) ve ark. yaptıkları çalışmalarda üriner sistem taş hastalığı olan bireylerdeki idrar fosfor düzeyi ile kontrol grubuna arasında anlamlı farklılık bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda da hasta gruplarındaki idrar fosfat düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

Çeşitli in vitro çalışmalarda GAG'ların taş oluşumu üzerindeki inhibitör etkileri tanımlanmış olsa da hasta ve kontrol gruplarında GAG düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda MacDougall ve ark. (31) ile Harangi ve ark. (32) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulmazken Akçay ve ark. (33) hasta grubundaki GAG/kreatinin oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Erişkin

popülasyondaki çalışmalarda Srinivasan ve ark. (34) ürik asit, CaOx ve CaP taşı olan hasta gruplarındaki idrar GAG düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlar, Ertürk ve ark. (35) hasta grubundaki GAG/kreatinin oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ombra ve ark. (36) ürik asit taşı olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında hasta grubunu tekrarlayan taş hastalığı olan hastalar ve ilk kez taş hastalığı olan hastalar olmak üzere iki alt gruba ayırmışlar ve hem hasta grupları ile kontrol grubu arasında hem de hasta grupları arasında idrar GAG/kreatinin oranı açısından anlamlı farklılık saptamışlardır. Erkurt ve ark. (37) ise hasta grubu ve kontrol grubunda benzer idrar GAG/kreatinin oranları elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tekrarlayan taş hastalığı olan grupta idrar GAG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, ilk kez taş hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Harangi ve ark. (32) GAG'ların taş oluşumdaki rolünün sadece düzeyleri ile değil sülfatlanma dereceleri ile de ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İdrardaki sitrat, pirofosfat, osteopontin gibi inhibitörlerin çoğunlukla negatif yük taşıması bu hipotezi desteklemektedir.

Üriner sistem taş hastalığında, patolojik ve fizyolojik kalsifikasyon süreçlerinde görev alan, OPN (20, 38) ve fetuin-A'nın (39, 40) rolünü araştırdığımız çalışmamızın en önemli sonucu idrar OPN düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olmasıdır. Buna rağmen tekrarlayan taş hastalığı olan hasta grubu ile ilk kez taş hastalığı görülen hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Fetuin-A düzeylerinde ise gruplar arası bir farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde OPN ile fetuin-A arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Fetuin-A düzeyleri idrar kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, oksalat, sitrat ve GAG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmezken OPN ile idrar magnezyum düzeyi arasında zayıf derecede pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Tedavi edilmeyen taş hastalığının 10 yılda %50 tekrarlama riskine sahiptir (41). Bu nedenle üriner sistem taş hastalığının koruyucu tedavisindeki en önemli amaçlardan birisi taş hastalığının tekrarlamasının önlenmesidir. Biyokimyasal belirteçler, hangi hastaların daha fazla tekrarlama riski ile karşı karşıya olduğu açısından yararlı olabilir. Hasta grupları arasında OPN, fetuin-A, GAG ve kalsiyum dışındaki metabolik risk faktörleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiş olması, taş hastalığının tekrarlama riskinin bu moleküllerin idrardaki düzeyleri kadar zaman ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07/07/2010 tarih ve 2010TPF014 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

Bu çalışma XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30(1):35-47.
2. Barbas C, García A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;781(1-2):433-55.
3. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, Rizzo M. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007;79(Suppl 1):3-7.
4. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91.
5. Atıf F, Canoruç N. Tekrarlayan Üriner Sistem Kalsiyum Taşlarının Metabolik Değerlendirmesi ve Medikal Yaklaşımlar. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(1): 48-52.
6. Yasui T, Fujita K, Hayashi Y, Ueda K, Kon S, Maeda M et al. Quantification of osteopontin in the urine of healthy and stone-forming men. *Urol Res* 1999; 27(4):225-30.
7. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F et al. Decreased Levels of Circulating α 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHS) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med* 2007;46(20):1685-92.
8. Stejskal D, Karpisek M, Vrtal R, Student V, Solichova P, Fiala R, Stejskal P. Urine fetuin-A values in relation to the presence of urolithiasis. *BJU Int* 2008;101(9):1151-4.
9. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2144-51.
10. Kleinman JG, Wesson JA, Hughes J. Osteopontin and calcium stone formation. *Nephron Physiol* 2004;98(2):43-7.
11. Min W, Shiraga H, Chalko C, Goldfarb S, Krishna GG, Hoyer JR. Quantitative studies of human urinary excretion of uropontin. *Kidney Int* 1998;53(1):189-93.
12. Jong JG de, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1989;35(7):1472-7.
13. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*. 2011;185(4):1304-11.
14. Nishio S, Hatanaka M, Takeda H, Iseda T, Iwata H, Yokoyama M. Analysis of urinary concentrations of calcium phosphate crystal-associated proteins: alpha2-HS-glycoprotein, prothrombin F1, and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 14:S594-6.
15. Aksoy H, Aksoy Y, Ozturk N, Aydin HR, Yildirim A K, Akçay F. Fetuin-A gene polymorphism in patients with calcium oxalate stone disease. *Urology* 2010;75(4):928-32.
16. Tsuji H, Tohru U, Hirotsugu U, Masanori I, Yuji H, Takashi K. Urinary concentration of osteopontin and association with urinary supersaturation and crystal formation. *Int J Urol* 2007;14(7):630-4.
17. Konya E, Umekawa T, Iguchi M, Kurita T. The Role of Osteopontin on Calcium Oxalate Crystal Formation. *Eur Urol* 2003;43(5):564-71.
18. Wesson J, Johnson R, Mazzali M, Beshensky A, Stietz S, Giachelli C et al. Osteopontin Is a Critical Inhibitor of Calcium Oxalate Crystal Formation and Retention in Renal Tubules. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):139-47.
19. Liu C-C, Huang S-P, Tsai L-Y, Wu W-J, Juo S-HH, Chou Y-H et al. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of calcium urolithiasis. *Clin Chim Acta* 2010;411(9-10):739-45.
20. Nishio S, Hatanaka M, Takeda H, Aoki K, Iseda T, Iwata H, Yokoyama M. Calcium phosphate crystal-associated proteins: alpha-2-HS-glycoprotein, prothrombin fragment 1 and osteopontin. *Int J Urol* 2001;8(8):S58-62.
21. Parvin M, Shakhssalim N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B, Mohammadi Torbati P et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J* 2011;8(2):99-106.
22. Pourmand G, Nasseh H, Sarrafnejad A, Alamdari DH, Nourijelyani K, Shekarpour L. Urinary Tamm-Horsfall Protein and Citrate: A Case Control Study of Inhibitors and Promoters of Calcium Stone Formation. *Urology Journal* 2005;2(2):79-85.
23. Tsujihata M, Tsujikawa K, Tei N, Yoshimura K, Okuyama A. Urinary macromolecules and renal tubular cell protection from oxalate injury: comparison of normal subjects and recurrent stone formers. *Int J Urol* 2006;13(3):197-201.

26. Park S. Medical management of urinary stone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(8): 1117-25.
27. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(4):895-914.
28. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Anderson JK, Monga M. Impact of dietary counseling on urinary stone risk parameters in recurrent stone formers. *J Endourol* 2011;25(3):535-40.
29. Goldberg H, Grass L, C RT, Vogl R, Rapoport A. *Urine citrate and renal stone disease* 1989; 141(3):217-21.
30. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. In: Pearle MS, Nakada SY, eds. *Urolithiasis Medical and Surgical Management*. London: Informa Healthcare; 2009. p. 1-8.
31. MacDougall L, Taheri S, Crofton P. Biochemical risk factors for stone formation in a Scottish paediatric hospital population. *Ann Clin Biochem* 2010; 47(2):125-30.
32. Harangi F, Györke Z, Meleg B. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy and stone-forming children. *Pediatr Nephrol* 1996;10(5):555-8.
33. Akcay T, Konukoglu D, Dincer Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. *Arch Dis Child* 1999;80(3):271-2.
34. Srinivasan S, Kalaiselvi P, Sakthivel R, Pragasam V, Muthu V, Varalakshmi P. Uric acid: an abettor or protector in calcium oxalate urolithiasis? Biochemical study in stone formers. *Clin Chim Acta* 2005; 353(1-2):45-51.
35. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology* 2002;59(4):495-9.
36. Ombra MN, Casula S, Biino G, Maestrale G, Cardia F, Melis P, Pirastu M. Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate. *Urology* 2003;62(3):416-20.
37. Erkurt B, Ilker Y, Budak Y, Ozveren B, Türkeri L, Akdas A. Effect of urinary stone disease and extracorporeal shockwave lithotripsy on excretion of glycosaminoglycans. *J Endourol* 1999;13(8):553-7.
38. Yasui T, Fujita K, Asai K, Kohri K. Osteopontin regulates adhesion of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells. *Int J Urol* 2002;9(2):100-8.
39. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* 2011;108(12):1494-509.
40. Pedersen KO. Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature* 1944;154(3914):575-575.
41. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010;116(3):159-71.

Yazışma adresi:

Dr. Hülya Aybek
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD, Denizli, Türkiye
Tel: 0258 2961652
Faks: 0258 2961652
E-posta: haybek@pau.edu.tr
