TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt : 11, Sayı : 4, 347-354 1985

GENİTO-ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNDE İDRAR KOLESTEROL DÜZEYİNİN ÖNEMİ

THE SİGNİFİCANCE OF URİNARY CHOLESTEROL LEVELS İN GENİTO — URİNARY TUMORS

Dr. A.C. İŞERİ, Dr. G. CİLİV, Dr. A. AKDAŞ, Dr. H. ÖZEN, Dr. D. REMZİ

Günümüzde kanser hastalığının erken teşhis ve izlemi amacı ile tümör belirleyicilerden çok yaygın olarak yararlanılmaktadır. Ürolojik kanserlerden ise yalnızca testis tümörleri güvenilir belirleyicileri sayesinde rasyonel yöntemlerle izlenip tedavi edilen bir tümör grubu oluşturmaktadırlar[1]. Diğer ürolojik tümörlerin ise benzer yöntemlerle izlenmesini sağlayan belirleyiciler henüz mevcut değildir. Bu gereksinim, araştırmacıları sürekli olarak kolay ve güvenilir yöntemler aramaya yöneltmektedir. Bu amaca yönelik çalışmamızda, üriner kolesterolün, genitoüriner sistem tümörlerinde bir belirleyici olarak değerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına Eylül 1983 - Kasım 1984 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 85 erkek hasta alınmıştır. Üroloji kliniğine kabul edilen ve ön tanı yöntemleri ile mesane kanseri tanısı almış ve daha önce hiçbir tedavi görmemiş 23 hastanın yaş değişimi 41-93 olup, ortalama değer 59.78 ± 2.52 dir.

Prostat kanseri ön tanısı ile yatırılan 10 hasta, daha önce prostat kanserine yönelik hiçbir tıbbi ve cerrahi tedavi görmemiş olan, yaşları 61-91 arasında değişen (ortalama 69.20 ± 3.00) hastalardır.

Çalışma grubumuzun bir kolunu oluşturan testis tümörlü 12 hastanın yaş değişimi 17-45 olup, ortalama yaş 28.58 ± 2.52 olarak saptanmıştır.

(*) H. Tepe Üniv. Tıp Fak. Üroloji ve Biokimya Ana Bilim Dalı

Bu gruptaki hastalar, cerrahi ve/veya kemoterapi uygulamasından önce araştırma kapsamına alınmışlardır.

İyi huylu prostat irileşmesi (BPH) olan 15 hastanın ise ortalama yaşları 64.40 ± 1.89 dur (yaş değişimi 52-75) ve idrar kolesterol düzeyleri bu grupta hiçbir tedavi yöntemi uygulanmadan araştırılmıştır.

Kontrol grubu ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Genel Cerrahi bölümlerinde izlenmekte olan, klinik ve laboratuvar hiçbir ürolojik sorunu ve neoplastik hastalığı olmayan 25 hastadan oluşturulmuştur. Bu grubu oluşturan hastaların yaş dağılımı 17-70, ortalaması ise 36 ± 2.13 tür.

Makroskopik hematürisi, üretral katateri veya kronik böbrek hastalığı olanlar araştırma kapsamı dışında bırakılmışlardır. Biyopsi veya cerrahi rezeksiyon sonrası, patolojik tanısı incelediğimiz dört grubun dışında kalan hastalar da yine, araştırmaya dahil edilmemişlerdir. Kan kolesterol değeri normalin üst sınırını aşan hastalar da çalışma grubu dışında bırakılmışlardır.

Araştırma grubuna alınmaya karar verilmiş hastaların 24 saatlik idrarları, daha önce 12 gr. borik asit konulmuş (kolesterolün denatürasyonunu engellemek amacı ile) bidonlarda toplanmış ve toplama işlemi sona erdiğinde süratle biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. İdrar kolesterolü hemen çalışılamıyacak ise hacim ölçülüp 10 ml. kadar —20°C da dondurularak çalışılıncaya kadar saklanmıştır. Üriner total kolesterol değerleri sıvı-gaz kromatografisi yöntemi ile belirlenmiştir[2].

Prostat kanserli hastalardan idrar toplama işlemi sırasında kan örneği alınarak radioimmunoassay yöntemi ile prostatik serum asit fosfataz (PSAF)[3] çalışılmak üzere laboratuvara gönderilmiştir. Bu hastalara aynı zamanda Tc^{99m} metilen difosfonat kompleksi ile kemik sintigrafisi yaptırılmıştır[4]. Testis tümörlü hastalarda ise yine aynı işlem esnasında radioimmunoassay yöntemi ile alfafetoprotein (xFP)[5] ve beta human koryonik gonadotropin (HCG)[6] düzeyleri saptanmıştır.

Tüm gruplardaki hastalardan orta akım idrar örneği, alınarak idrar kültürü yapılmış ve ml'de 100.000 koloninin üzerindeki üremeler üriner enfeksiyon olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümünde bilgisayar eşliğinde Students t yöntemiyle yapılmıştır.

BULGULAR

Tüm gruplara ilişkin ortalama üriner total kolesterol değerleri Tablo

1 de gösterilmiştir. Sonuçların gruplara göre ayrıntılı dökümü ise aşağıdadır.

TABLO : 1

TÜM OLGULARDA VERİLERİN DÖKÜMÜ

	Ortalama üriner kolesterol değeri (mg/24 S.)	Standart hata	Değişim	Gruplar	P
Kontrol grubu	4.29	0.59	0.00 - 11.55		
BPH	18.39	2.58	6.02 - 30.72		
				T_1-T_2	p>0:05
Mesane				T_1-T_3	p>0:05
kanseri	34.50	5.61	8.63 - 96.90	T_2-T_3	p>0:05
Prostat kanseri	53.59	9.52	7.91 - 98.00	T_2-T_3	p>0:05
Testis kanseri	55.83	10.91	15.02 - 130.52	T_2-T_3	p<0:05

Kontrol grubu : Sonuçların istatistiksel anlizine göre ortalama kolesterol değeri 4.23 ± 2.97 mg/24 saat olarak tesbit edilmiştir. Değerlerin değişimi 0.00-11.55 mg/24 saattir. Normal değerler için popülasyonun % 99 unu içeren ortalama ± 3 SD formülü uygulanmıştır. Bu yöntem ile normal değerlerin üst sınırı olarak 4.23 ± 3 SD, (4.23 ± (3x2.97)) formülü ile elde edilen 13.14 mg/24 saat değeri bulunmuştur.

BPH (Benign Prostat Hipertrofisi) : BPH histopatolojik tanısını almış 15 hastanın ortalama üriner kolesterol düzeyleri 18.39 ± 7.31 mg/24 saattir. Değerler 6.02-30.72 arasındadır. Yukarıda sözü edilen ölçütlere göre normalin üst sınırı 13.14 mg/24 saat alındığında, sonuçta hastaların % 67 sinin normalin üzerinde kolesterol değerleri olduğu tesbit edilmiştir.

Mesane Kanseri : Grubu oluşturan 23 hastanın ortalama üriner kolesterol değeri 34.50 ± 5.61 mg/24 saat olup, değişimi 8.63-96.90 dır. Hastalardan, normal değerin üzerinde üriner kolesterol seviyesi olanlar ise grubun % 78 ini oluşturmaktadırlar. Evre T_1 mesane tümörlü 14 hastadan hiperkolesterolürisi olanlar, bu evredeki hastaların % 64 ünü oluşturmaktadırlar. Bu alt grup için ortalama üriner kolesterol değeri 29.53 mg/24 saattir. Değerlerin dağılımı ise 8.63 - 96.90 şeklindedir. 9 hastanın evre T_2 veya T_3 mesane tümörü vardır ve hiperkolesterolürisi olanlar grubun % 100 ünü oluş-

turmaktadırlar. Ortalama üriner kolesterol değeri 42.22 mg/24 saat olup, dağılımı 13.41 - 69.30 arasındadır. Sonuçların istatistiksel analizi mesane tümörü evresi ile üriner kolesterol değeri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (> 0.05). Tümör hücresi farklılaşması ile kolesterol değeri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız testlerde ise ancak grade I ve grade III ün karşılaştırmasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

TABLO : 2

MESANE KANSERİ GRUBUNUN, GRADE'LERE GÖRE KARŞILAŞTIRMALI İNCELEMESİ

Grade'ler	Ortalama değer mg/24 S.	Standart	Değişim	Gruplar	P
G_1	19.15	3.94	8.63 - 40.80	G_1-G_2	p>0:05
G_2	35.47	9.49	11.90 - 79.80	G_2-G_3	p>0:05
G_3	56.24	12.65	22.47 - 96.90	G_1-G_3	p<0:05

Prostat Kanseri: Ortalaması 53.59 ± 9.52 olan üriner kolesterol değerinin değişimi 7.91 - 98.00 arasındadır. Normal kabul ettiğimiz 13.14 mg/24 saat değerinin üzerindekilerin oranı ise % 90 dır. Gruptaki 10 hastanın klinik evrelendirmesine göre sonuçları şöyledir: T_2 evresindeki 6 hastanın ortalama kolesterol değeri 42.19 ± 11.68 mg/24 saattir. T_3 evresindeki 4 hastanın değerleri ise 70.68 ± 13.26 mg/24 saattir. İstatistiksel analiz yöntemleri ile bu değerlerin tümör evresi ile korelasyonunun olmadığı belirlenmiştir (> 0.05). Yine asit fosfataz değerleri yüksek olan grupla, normal olan grup ve sintigrafi bulguları metastazı gösteren ve göstermeyen grupların değerleri kıyaslandığında, ilişkinin anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir ($p > 0.05$).

Testis Kanseri: 5 teratokrarsinom, 5 embryonal karsinom, 1 anaplastik seminomdan oluşan grubun kolesterol değerlerinin dağılımı 15.02 - 111.74 mg/24 saat olup, ortalama değer 55.83 ± 10.91 mg/24 saattir ve hastaların kolesterol değerlerinin % 100 ü normalin üst sınırını aşmaktadır. 5 adet evre II testis tümörlü hastanın sonuçları 27.52 - 37.13 arası değişmektedir ve ortalama değer 32.79 mg/24 saattir. Evre III, 6 hastanın sonuçları ise 15.02 - 111.74 şeklinde bir değişim göstermekte olup ortalaması 80.38 mg/24 saattir. Evre II ve evre III tümörlü hastaların sonuçlarının istatistiksel yöntemlerle kıyaslanması sonucu, tümör evresi ile kolesterolüri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Yine, alfa FP değeri-

nin normalden yüksek olması ile kolesterolüri seviyesi arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir ($p < 0.05$).

Tüm tümörlü hastalar üriner enfeksiyon açısından değerlendirildiğinde, yapılan istatistiksel analiz, kolesterolürinin üriner enfeksiyonla bağıntılı olmadığını göstermiştir.

TARTIŞMA

Kanserli hastalarda idrar kolesterol düzeylerinin yüksek bulunması ilk kez 1890 da Bloch ve Sobotka'nın[7] yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir ve bundan sonra yapılan birçok çalışma ile de aynı gözlem kanıtlanmıştır (8,9,10).

Prostat kanserinde, gerek erken tanıya, gerekse izleme yararlı özgün bir tümör belirleyicisinin bulunmaması, idrar kolesterol düzeyini araştıran yazarların dikkatinin prostat üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. İlk kez 1973 yılında Acevedo ve arkadaşları(11), prostat kanserli hastaların idrar kolesterol düzeylerini araştırmışlar ve bu olguların % 91'inde hiperkolesterolüri saptamışlardır. Çalışmamızda, prostat kanserli hastaların % 90 ında üriner kolesterol hipereksresyonu bulunmuş ancak istatistiksel inceleme ile tümör evreleri ile idrar kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Belis ve Cenedella'nın[22] çalışmasında serum prostatik asit fosfatazı normal olguların % 43 ünde üriner kolesterol düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki 10 olgudan, asit fosfatazı normal 5 olgunun da idrar kolesterol düzeylerinin yüksek oluşu çarpıcıdır.

Yapılan çalışmalarda, rezidüel idrarı olan BPH'lı hastaların % 26 ilâ % 65 inde yüksek üriner kolesterol değerleri saptanmıştır (7,13). Bizim 15 BPH'lı hastadan oluşan grubumuzda ise hiperkolesterolüri % 66.6 olguda görülmüştür. Önceki çalışmalar, bulgularımızla uyumlu olarak, BPH'lı hastalarda üriner enfeksiyon varlığı ile kolesterolüri arasında bir ilişki olmadığını, BPH'lılardaki kolesterolüriye muhtemelen rezidüel idrarın üroepitelyum ile temasının sebep olduğunu göstermişlerdir[14]. Bu konuda, biraz daha iddialı olmakla birlikte, BPH'lı gruptaki kolesterolürinin bu hastalarda mevcut olabilecek latent prostat kanserine bağlı olabileceği görüşü ileri sürülmüştür[11].

Mesane kanserli hastaların üriner kolesterol düzeyleri ilk olarak Frick ve Spiteller[15] tarafından araştırılmıştır. Jüengst ve arkadaşları[13] geniş bir grupta yaptıkları çalışmada T_1-T_2 evresindeki olguların %64 ünde T_3-T_4 evresindekilerde ise %90 oranında hiperkolesterolüri gözlemişlerdir. Araştırmamızın 23 hastalık grubunu oluşturan mesane tümörlü hastalardan T_1 ev-

resindekilerde % 64 oranında, T_2-T_3 evresindekilerde ise % 100 oranında hiperkolesterolüri tespit edilmiş, yalnızca grade I ve grade III tömürlü alt grupların kolesterolüri düzey farklarının istatistiksel karşılaştırması anlamlı bir sonuç vermiştir.

Acevedo ve arkadaşları[11] 1971 de yaptıkları bir araştırmada 8 non-seminomatöz tümörlü hastanın hepsinde hiperkolesterolüri saptamışlardır. Çalışmamızda aynı sonuçları vermiş ve 1 adet evre I, 2 adet evre II, 6 adet evre III germ hücreli testis tümörlü hastanın hepsinde yüksek üriner kolesterol seviyeleri tesbit edilmiştir. Yine, istatistiksel analiz yöntemlerinden yararlanarak alfa fetoprotein değerleri yüksek ve normal sınırlarda olan hastaların üriner kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir, üstelik alfa fetoprotein değerleri normal sınırlarda olan tüm hastaların üriner kolesterol seviyeleri normal sınırların üzerinde olarak bulunmuştur.

Üriner kolesterolün kaynağının ne olduğu sorusuna ilk kez cevap arayan Acevedo ve arkadaşları[16] başlangıçta 5 muhtemel fizyolojik mekanizmadan söz etmişlerdir.

1) Tümör hücrelerinin devamlı yıkımı,
2) Kolesterolden zengin dokunun katabolizmasındaki artış,
3) Anormal kolesterol metabolizmasının bir sonucu,
4) Ektopik bir proteinin, anormal proteine bağlı kolesterol oluşturup, normal proteine bağlı kolesterol miktarına eklenmesi,
5) Esterleşmemiş kolesterolün ekskresyon mekanizmasının tübüler veya glomerüler seviyede değişikliğe uğramasıdır.

Günümüzdeki genel kanı ise, hiperkolesterolürinin, hastalığın türüne bağlı olmaksızın, ürotelyal hücre membranlarındaki değişiklikleri izleyen lipoprotein kaybından kaynaklandığı şeklindedir[7]. Normal erkeklerde üriner kolesterolün kaynağına yönelik yeni bir çalışmada, bu kolesterolün plazma membranları ile birçok ortak özelliği olan hafif parçalı fraksiyona ait olduğu, ancak albuvar membranı ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu üriner membranlar, muhtemelen erkek ürogenital sisteminin endojen hücrelerinden kaynaklanmaktadırlar[14].

Bütün bu genel çalışmalar dışında, tümörlere özgün varsayımlarda da bulunulmuştur. Prostat kanserinde hücre turnoverinin artışı sonucu hücresel artıkların prostatik kanallara dökülmesi, hiperkolesterolürinin sebebi olarak düşünülmüştür[12]. Mesane papillomu ve kanserinde de üriner kolesterol artışının sebebinin rezidüel idrarlı BPH'lılardaki mekanizmayla aynı olarak ürotelyal lezyonlar olduğu sanılmaktadır.

Üriner kolesterol tayini, yüksek oranda tekrarlanabilen, basit, rölatif olarak ucuz ve bir günde sonuçlandırılabilen bir testtir.

Hiperkolesterolürinin belli bir tümöre özgün olmaması ve tümör evresi, bazen de hücresel farklılaşma ile ilişkili olması, tanı konmuş hastaların monitorizasyonu için daha yararlı bir parametre olabileceğini göstermiştir.

ÖZET

Bu çalışmamızda Eylül 1983 - Kasım 1984 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran BPH'lı, prostat kanserli, mesane kanserli, testis kanserli, ya da hiçbir ürolojik sorunu olmayan 85 hastanın 24 saatlik üriner kolesterol düzeyi araştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, BPH'lı prostat, mesane ve testis kanserli hastaların üriner kolesterol düzeylerinin kontrol grubunun değerlerine göre genellikle yüksek olduğu belirlenmiştir. Prostat kanserinde asit fosfataz değeri testis tümöründe ise alfafetoprotein düzeyi normal sınırlarda iken üriner kolesterolün yüksek değerler gösterdiği tesbit edilmiştir. Testis kanserli hastaların değerleri evrelere göre kıyaslandığında üriner kolesterol düzeyi tümör evresi ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Grade I ve Grade III mesane tümörlerinin kolesterolüri düzeyleri arasındaki farkın ise anlamlı olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

Between September 1983 and November 1984, 85 patients referred to Hacettepe University Medical Faculty, have had a daily urinary cholesterol level determination. They constituted five groups according to their diagnosis : benign prostatic hyperplasia, bladder cancer, prostatic carcinoma, testicular tumor and the control group without any urologic or neoplastic disease. We found higher values of urinary cholesterol for the first four groups. Relations of these values and various parameters are discussed.

Key words : Urinary cholesterol, Genito-urinary tumor, tumor marker.

KAYNAKLAR

1 — **Walsh PC** : The endocrinology of testicular tumor recent results. Cancer Res. 60 : 196, 1977.

2 — **Vela BA, Acevedo HF.**: Urinary cholesterol, I. Isolation and characterization of «Free» cholesterol in normal and pregnant subjects. J. Clin Endocr. 29 : 1251, 1969.

3 — **Yolow RS, Berson SA:** Radioimmunoassay of P.A.P. in Principles of Competitive Protein Binding Assay. Odell and Dauhaday (Editors), J.B. Lippincott, Philadelphia, 1971.

4 — **Ackelhar L., et al:** A, comparative study of three 99m Tc Labeled phosphorus compounds and 18 F-fluoride for skeletal imaging. J, Nucl Med. 15: 1153, 1975.

5 — **Nishi S:** Isolation and characterization of a human fetal-alphaglobulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient. Cancer Res. 30: 2507, 1970.

6 — **Midzley AR, Jr: Radioimmunoassay:** a method for human chronic gonadotropin and human luteinizing hormon. Endocrinology. 79: 10, 1966.

7 — **Sobotka H, Bloch E, Rosenbloom AB :** Urinary cholesterol in cancer. II. Am. J. Cancer. 38: 250, 1940.

8 — **Bruger M, Erlich SB.:** Cholesterol content of the urine in patients with cancer. Arch. Intern. Med. 72: 108, 1943.

9 — **Burchell MM, Earle, JHO, Maclagan NF.:** Urinary cholesterol in cancer: Urinary cholesterol excretion in cancer patients and control subjects. B. J. Cancer. 3: 42, 1959.

10 — **Murchell MM, Madagan NF:** Urinary cholesterol in cancer: Chemical state of urinary cholesterol and methods of estimation. Br. J. Cancer. 3: 52, 1949.

11 — **Acevedo HP, Campbell, EA, Soir, EL, Frich JC, Merkow, LI, Hayeslip, DW, Bartok, SP, Grauer RC, Hamilton JL.:** Urinary Cholesterol. V. Its excretion in men with testicular and prostatic neoplasms. Cancer 32: 196, 1973.

12 — **Belis JA, Cenedella RJ.:** Urinary nonesterified cholesterol excretion in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 43: 1840, 1976.

13 — **Jüengst D, Pickel, A, Elsqesser, E, Marx, F, Karl, HJ.:** Urinary cholesterol excretion in men with benign prostatic hiperplasia and carcinoma of the prostate. Cancer 43: 353, 1979.

14 — **Cenedella RJ, Belis, JA.:** Sutidies on the source of urinary cholesterol in the normal human male. J. Lipid Res. 22: 122, 1981.

15 — **Jüengst D, Pickel, A, Stadler, A, Marx, FJ, Elsaeaser, E, Karl, HJ.:** Comparative evaluation of nonesterified and total urinary cholesterol in papilloma and carcinoma of the bladder. Cancer 43: 2486, 1979.

16 — **Acevedo HF, Campbell, EA, Hayeslip, DW, Gilmore, J, Merkow, LP, Frich, JC, Graher, RC.:** Urinary cholesterol. IV. lis, excretion in women with neoplasms of the genital system. Obstet Gynecol. 37: 425, 1971.