

ÜST ÜRİNER SİSTEM TAŞLI HASTALARDAKİ TOTAL ÜRİNER TESTOSTERON İLE ÜROKİNAZ AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

A COMPARISON OF TOTAL URINARY TESTOSTERONE AND UROKINASE ACTIVITY ON PATIENTS WITH UPPER URINARY TRACT CALCULI

CANBAZOĞLU, N., BERBEROĞLU, Y., BAYKAL, M., ÇAŞKURLU, T., MANSURİ, H.

Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği ve Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

Urolithiasiste yaş ve cinsin bir risk faktörü olduğu genellikle bilinir. Bu nedenle taşlı olguların ve taşsız kontrollerin total üriner testosteron konsantrasyonları radioimmunoassay ile tayin edildi. Üst üriner sistem taşı bulunan 14 olgu ve 10 kontrol olgusunda sabah ilk orta idrarda total testosteron seviyesindeki bu değişikliğin üriner urokinaz aktivitesini etkileyip etkilemediğini tayin için bir korelasyon çalışması yapıldı. Testosteron seviyelerinde taşlı hastalarla kontroller arasında saptanan fark istatistiksel açıdan anlamlı olmadı ($t = 1.76$). Total üriner testosteron konsantrasyonu ile uriner urokinaz aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulunmadı ($r = -0.53$).

SUMMARY

It is generally known that age and sex are risk factors in urolithiasis. Therefore attempts were made to determine with fluoroimmunoassay total urinary concentrations of cases with calculi and of controls without calculi. Comparisons were made in the total testosterone levels in the first midstream urine in the morning in 14 cases with calculi in the upper urinary system and 10 control subjects, after which a further correlation study was carried out to determine whether this alteration in the testosterone level affected urokinase activity. The difference detected patients with calculi and the controls in the testosterone levels were not significant statistically ($t = 1.76$). No positive correlation was found between total urinary testosterone concentration and urinary calculi ($r = -0.53$).

GİRİŞ

Urolithiasis kompleks bir multifaktöryel hastalıktır. Taş oluşumunu açıklamak için değişik teoriler ileri sürülmüştür^(1, 9). Bu teorilerden birisi olan matriks teorisine göre idrardaki üromükoidler başlangıç kristalizasyonunu aktive eder, calcium oksalat ve calcium fosfat kristallerinin oluşumunu uyarır^(3, 10). Üromükoidlerin günlük salınımı kontrollere göre taşlı hastalarda daha fazladır; yani aktif taşlı hastaların idrarlarında üromükoidler büyük miktarlarda bulunurlar. Üromükoidlerin taş oluşumunda promotör olarak görev aldıkları iyi bilinmektedir⁽¹⁶⁾. Üromükoidlerin taşlı hastalardaki günlük salınımının fazla olması taş oluşumunda önemli rol oynayabileceğini gösterir⁽¹⁷⁾. Üriner urokinaz üretiminin azalmasının veya düşük aktivitesinin taş oluşumunu uyaran üriner üromükoidleri artırabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁷⁾. Ayrıca yine taşlı hastalarda idrarda urokinaz inhibitörlerinin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir^(12, 14). İn vitro urokinaz aktivitesinin total testosteron aktivitesini etkilediği de bilinmektedir⁽¹³⁾. Genellikle ürolithiasiste yaş ve cinsin de bir risk faktörü olduğu bilinmektedir⁽⁹⁾. Biz de bu bilgilerden yola çıkarak taşlı ve taşsız olgulardaki üriner testosteron seviyesi ile üriner urokinaz aktivitelerinin ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Ürokinaz tayini için Chromolize uPA (Biopool-Interhaematol Inc.) RIA kiti kullanıldı. Testosteron tayinleri delfia testostosterone kiti ile fluoroimmunoassay metodu ile yapıldı.

İdrar örnekleri: Sağlıklı kontrollerde ve aktif taşlı olgularda sterilize edilmiş plastik tüplere sabah ilk orta idrarlar alındı. Taşlı olgularda ilave bir üriner sistem hastalığı ve infeksiyon mevcut değildi. İdrar alındıktan hemen sonra -70C° derin dondurucuya konularak saklandı.

Ürokinaz ve testosteron aktivitelerinin tayini: Ürokinaz çalışma prensibi: numuneler Pro-uPA'ya karşı oluşturulan monoklonal antikor ile bağlanmış mikrottest plakelere tatbik edilir. Bağlanmayan Pro-uPA yıkılarak uzaklaştırıldıktan sonra absorbe olanlar plasmin solusyonu ilavesiyle aktiflenir. Plasmin Pro-uPA'yı mikrottest plate duvarlarından ayrılmayan çift zincir ihtiva eden aktif bir forma çevirir. Tampon ile yıkandıktan sonra reaktif ilavesi ile uPA tesbit edilir. Bu reaktif plasminogen poly-D-lysine ve plasmine duyarlı kromojenik substrat ihtiva eder. uPA burada plasminojeni plasmine çevirir plasmin de kromojenik substrata tutunarak sarı renk oluşturur. Sarı renk şiddeti 405 nm de⁽²⁾ absorbands alınarak tesbit edilir ve bu da pro-uPA ile orantılıdır. Testosteron çalışma prensibinde delfia testosteron kitü ile fluoroimmünassay metodu ile yapılır. Europium ile işaretli testosteron ile numunelerdeki testosteronun tavşanlardan elde edilen poliklonal anti-testosteron antikorları için yarışmasına dayanır.

İstatistiksel analiz: Ürokinaz ve testosteron değerlerine ilişkin ortalama, standart sapma ve karşılaştırma yapıldı. Burada student t testi kullanıldı, ayrıca yaş-testosteron, yaş-urokinaz ve testosteron-urokinaz korelasyonu yapıldı.

SONUÇLAR

Üriner urokinaz değerlerinin taşlı olgularda ve normal kontrollerde birbirine oldukça yakın değerlerde bulunduğu görüldü. Değerler hasta grubunda 0.159-0.240 arasında dağılım gösterirken

kontrol grubunda 0.162-0.219 arasında değişim gösterdi. t değeri ve anlamlılık düzeyi 1.28 bulundu; yani fark anlamlı değildi.

Üriner testosteron değerleri taşlı ve taşsız olgularda belirgin farklılık gösteriyordu. Total testosteron taşlı olgularda ortalama 82.79 kontrollerde ise 61.64 olarak tesbit edildi, ancak ne varki aradaki büyük gibi görülen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (t = 1.76). Neden olarak değerlendirilen olgu sayısının düşük olduğu düşünüldü.

Yaşla urokinaz arasında ve urokinaz ile testosteron arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r = 0.09 ve r = - 0.03). Ancak yaşla testosteron arasındaki ilişki anlamlı (r = - 0.53 p < 0.01) idi. Yani yaşın artmasına ters orantılı testosteron azalmaktaydı.

KORRELASYON DEĞERLERİ

Yaş-Urokinaz	r = 0.09	
Yaş-Testosteron	r = 0.53	(p < 0.01)
Urokinaz-Testosteron	r = 0.03	

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada taşlı ve taşsız olguların üriner testosteron konsantrasyonları ile urokinaz aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Sabah ilk orta idrarla 24 saatlik idrar total testosteron konsantrasyonları arasında anlamlı fark görülmediğinden⁽¹⁷⁾ saklama kolaylığı açısından sabah ilk orta idrar kullanılmıştır. Ayrıca yaş ile total testosteron konsantrasyonları anlamlı olarak değiştiğinden hasta grubu ile kontrol grubunun aynı yaş aralığından olmasına dikkat edilmiştir. Taşlı ve taşsız olguların testosteron değerleri belirgin olarak farklı bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak an-

	Kontrol n: 14	Hasta n: 10	t değeri ve anlamlılık düzeyi
Ürokinaz	0.192 (±) 0.018	0.201 (±) 0.019	1.28
Testosteron	82.79 (±) 31.21	61.64 (±) 29.59	1.76

lamli çıkmamıştır. Ancak daha fazla olgu sayısı ile yapılan çalışmalarda bu farkın anlamlı olduğu bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Taşlı olgularda literatürde bildirildiği gibi testosteron seviyesi düşük çıkmıştır^(8,11). Neden düşük üriner testosteron seviyesinin taş oluşturduğuna ait teoride eğer bu kişilerde azalmış ürokinaz aktivitesi varsa bu yüksek üromukoid seviyesinden sorumludur. Bu da matris teorisine göre taş oluşumunda promoter olarak rol alacaktır. Ürokinaz sisteminin aktivasyonuna ait önceki çalışmalarda düşük testosteron konsantrasyonuyla birlikte enzim aktivitesinde bir azalış, üriner ürokinaz aktivitesiyle total testosteron arasında pozitif ilişki gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Bizim çalışma grubumuzda bu ilişki tesbit edilememiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Bakman, U., Danielson, B.G., Ljunghall, S.: Renal stones. *Almqvist and Wiksel, Stockholm*, pp 9: 18-22, 1985.
- 2- Barlow, H.G.: Urinary and kidney cell plasminogene activator (urokinase). In Lorand L., (ed) *Methods in enzymatology*, sect 3.ch.20. Academic Press, New York, pp 239-244, 1976.
- 3- Hallson, P.C., Rose, G.A.: Uromucoids and urinary stone formation. *Lancet* 1:1000-1002, 1979.
- 4- Kitamura, T., Zerwekh, J.E., Pak, C.Y.C.: Partial biochemical and physio-chemical characterization of organic macromolecules in urine from patients with renal stones and control subjects. *Kidney Int.* 21:379-386, 1982.
- 5- Robertson, W.G., Peacock, M.: Pathogenesis of urolithiasis In: Schneider H-J(ed) *Urolithiasis: etiology diagnosis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 185-334, 1985.
- 6- Robertson, W.G., Peacock, M., Heyburn, P.J., Barnbach, C.P.: Risk factors in calcium stone disease. In: Brockies, J.G., Finlayson, B (eds) *Urinary calculus*. PSG, Littleton, pp 265-273, 1981.
- 7- Rose, G.A., Sulaiman, S.: Tamm-horsfall mucoprotein promotes calcium phosphate crystal formation in whole urine: quantitative studies. *Urol. Res.* 12:217-221, 1984.
- 8- Schneider, H.J.: Epidemiology of urolithiasis. In Schneider, H.J. (ed) *Urolithiasis: etiology diagnosis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 137-184, 1985.
- 9- Toki, N., Sumi, H.: Urinary trypsin inhibitor and urokinase activities in renal disease. *Acta Haematol* 67: 109-113, 1982.
- 10- van Asvagen, C.H., Neitz, A.W.H., Becker, P.Z., du Plessis, D.J.: Renal calculi-urate as a urocynase inhibitor. *Urol Res* 16:9 143-148, 1988.
- 11- Wickham, J.E.A., Buck, A.C.: Renal track stone pp.157, 1990.
- 12- van Aswegen, C.H., Hurter, P., van der Merwe, C.A., du Plessis, D.J.: The relationship between total urinary testosterone and renal calculi *Urol. Res.* 17: 181-183, 1989.