

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALARINDA N-ASETİL-β-D-GLUKOZAMİNİDAZ DÜZEYLERİ ve MİKROALBUMİNÜRİ

İzzet KOÇAK¹, Çiğdem YENİSEY², Mehmet DÜNDAR¹, Mukadder SERTER², Ahmet Erinç KANDAMAR³

ÖZET

AMAÇ: Böbrek epitel hücrelerinin kristal oluşumu ile tubuler hasar ve/veya disfonksiyona yol açabilen etkileşimi pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmanın amacı üriner sistem taşı hikâyesi olanlarda proksimal tübül hasarın bir belirteci olan N-asetil-β-D-glukosaminidaz (NAG)'ın serum ve idrar düzeyleri ile glomerül bütünlüğün bir belirteci olan idrar mikroalbumin düzeylerini ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma grubunu, yakın zamanda spontan taş düşürme ve/veya girişimsel yöntemlerle taş tedavisi öyküsü olup metabolik değerlendirmeye alınan 23 (15 erkek ve 8 kadın) hasta oluşturdu. NAG düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik ve kolorimetrik metotla ölçüldü. Mikroalbuminüri analizi kemiluminesans yöntemi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar benzer yaş gurubundaki 12 (5 kadın ve 7 erkek) sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma ve kontrol grubu arasında serum ve idrar NAG düzeyleri (sırasıyla 11.86 ± 3.16 U/L ve 10.82 ± 1.61 U/L ile 8.09 ± 2.84 U/L ve 6.34 ± 1.94 U/L) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Yine gruplar arasında mikroalbuminüri düzeyleri arasındaki fark da (17.71 ± 3.95 µg/ml ve 7.18 ± 1.75 µg/ml) istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçları üriner sistem taş hastalığının belirgin bir böbrek hasarı oluşturmaya bile glomerül ve tübül hücreleri üzerinde etkisi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem taş hastalığı, NAG, mikroalbuminüri

N-acetyl-β-D-glucosaminidase Levels and Microalbuminuria in Patients with Urolithiasis

SUMMARY

OBJECTIVE: The interactions between renal epithelial cells and crystal formation leading to tubuler damage and/or dysfunction have been previously demonstrated in various studies. The aim of this study was to assess serum and urine levels of N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), a marker of proximal tubuler damage, and urinary levels of microalbumin, a marker of glomeruler integrity in patients with history of urolithiasis.

MATERIAL and METHODS: The study group consisted of 23 metabolic evaluation patients (15 men and 8 women) who recently treated with urological interventions for urolithiasis and/or in patients with a history of spontaneous stone passage. NAG levels were measured with spectrophotometric and colorimetric methods using commercial kits. Microalbuminuria was detected using chemiluminescence analysis. The results compared with levels of 12 (5 men and 7 women) healthy controls in same age group.

RESULTS: The mean serum and urinary NAG level were 11.86 ± 3.16 U/L and 10.82 ± 1.61 U/L in patient group, respectively. In controls, the mean NAG level was 8.09 ± 2.84 U/L in serum and 6.34 ± 1.94 U/L in urine. The differences between the groups were statistically significant ($p=0.01$). There was also statistically significant difference in microalbumin levels between the study groups (17.71 ± 3.95 µg/ml and 7.18 ± 1.75 µg/ml), respectively ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The results of our study indicate that urolithiasis may have an influence on glomeruli and tubular cells even in the absence of apparent renal damage.

Key words: Urolithiasis, NAG, microalbuminuria

Üriner sistem taş hastalığının oluşum mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre kültürü ve hayvan modelleri taş hastalığının metabolik temellerini ortaya koymada önemli aşamalar kaydetmektedir. Özetlenecek olursa, üriner sistem taş hastalığı idrarın kronik olarak aşırı doygunluğu ile taşı oluşturan kristallerin biçimlenmesi sonrası başlamaktadır¹. Bu kristallerin ve okzalat gibi iyonların hücresel etkileşimi oksidatif ve inflamatuvar mekanizmalarla renal tübuler hasara yol açmaktadır. Nidus oluşumunu takiben de taş büyümesi gerçekleşmektedir².

N-asetil-β-D-glucosaminidaz (NAG) nefronun her alanında yer alan, ancak genelde proksimal tübül epitelyum hücrelerinde bulunan lizozomal bir enzimdir. Bu nedenle idrarda artmış NAG atılımı proksimal tübuler hasarın bir belirleyicisi olmaktadır³. İdrardaki NAG düzeylerinin akut böbrek yetmezliğinin ve renal parankimal hasarın erken bir belirteci olabileceği de yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur⁴⁻⁶.

Mikroalbuminüri belirgin bir nefropati olmaksızın idrarda artmış albumin atılımını ifade etmektedir. Renal hasarın lokalizasyonunu

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya AD, AYDIN, TÜRKİYE

³Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi İstatistik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

belirlemede mikroalbuminüri yardımcı bir tetkik olarak kullanılmaktadır. Diabet ve esansiyel hipertansiyonda idrar albumin atılımında subklinik yükselmeler olduğu yıllardır bilinmektedir⁷. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde mikroalbuminüri varlığı, glomerüler filtrat hızından daha önemli bir belirleyici olarak görülmektedir⁸.

Bu çalışmada üriner sistem taşı veya taşa yönelik girişim öyküsü olanlarda, proksimal tübüler hasarın bir belirteci olan N-asetil-β-D-glukosaminidaz (NAG)'ın serum ve idrar düzeyleri ile glomerüler bütünlüğün bir göstergesi olan idrar mikroalbumin düzeylerindeki değişimin incelenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz Üroloji polikliniğinde takip edilen ve metabolik değerlendirme yapılmasını kabul eden üriner sistem taş hastalıklı olguların bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma grubuna öyküsünde yakın zamanda spontan taş düşürme ve/veya perkütan nefrolitotomi (PCNL), ekstrakorporal şok dalga litotripsi (ESWL) ve üreterorenoskopi (URS) gibi yöntemlerle taş tedavisi olma öyküsü olan 23 (15 erkek ve 8 kadın) hasta dahil edildi. Spontan taş düşürenlerde rezidüel taş bulunmazken, ESWL ve PCNL uygulanan bir kaç hastadaki (klinik önemsiz olarak adlandırılan) milimetrik kırıntılar göz ardı edildi.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp ve böbrek yetmezliği öyküsü ve/veya bulgusu olan hastalar ile aktif hematüri ve/veya aktif üriner enfeksiyonu saptananlar çalışmaya alınmadı.

Spontan taş düşüren kronik taş hastalıklı veya aktif taş tedavisi olarak ESWL, PCNL, URS tedavilerinden biri veya birkaçı uygulanan, 1. ay kontrollerinde metabolik değerlendirme yapılan hastaların kalan serum ve idrarı değerlendirildi. Mikroalbuminüri varlığı kemiluminesans yöntemi ile analiz edildi. Serum ve 24 saatlik idrar örnekleri NAG ölçümüne kadar 85 C° de saklandı. NAG düzeyleri ticari kitler (Roche-Almanya) kullanılarak spektrofotometrik ve kolorimetrik metotla ölçüldü. Elde edilen sonuçlar benzer yaşlarda olan ve taş hastalığı bulunmayan sağlıklı 12 (5 kadın ve 7 erkek) kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatiksel değerlendirme için Mann - Whitney U testi kullanıldı, anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 34,8±5,8 (dağılım 21-57) yıl olup, kontrol grubu yaşları ortalaması 35,9±6,0 (dağılım 23-60) yıl ile benzerdi. Taş hastalığı olan grubun serum ve 24 saatlik idrar NAG düzeyleri sırasıyla 11.86±3.16 U/L ve 10.82±1.61 U/L iken, kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 8.09±2.84 U/L ve 6.34±1.94 U/L olarak

bulundu. Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Hastaların 24 saatlik idrardaki mikroalbuminüri düzeylerine bakılarak yapılan değerlendirmede, çalışma (17.71±3.95 µg/ml) grubu ve kontrol (7.18±1.75 µg/ml) grubu arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı denince öncelikle böbrek taşı akla gelmektedir. Ancak bu tekrarlayabilen ve kişiyi organ kaybına kadar götürebilen kronik hastalığın oluşumu hala tartışmalıdır. Hayvan modelleri veya hücre kültürü gibi deneysel modellerin geliştirilmesi ile böbrek epitelinin taşı oluşturan kristalle olan etkileşimini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Böbrek taşı oluşumunun metabolik temelini değerlendiren bu çalışmalar genellikle en sık görülen kalsiyum oksalat taşına yönelik olup, kristal-hücre etkileşiminin tubuler hasar veya disfonksiyon ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Yine taş oluşturan kişilerde gösterilen tubuler epitel hücrelerindeki artmış yaşam döngüsü de bu durumu desteklemektedir^{1,2}.

İdrarda albumin atılımındaki artışın geleneksel olarak glomerülden "protein kaçı"nın bir göstergesi olduğu kabul edilir. Glomeruler filtrasyon aşırı aktif olduğunda ve azalmış tubuler rezorpsiyonda idrarda yükselmiş albumin değerleri beklenebilir. Ancak normal fizyolojik koşullarda albuminin tubuler geri emilimi genetik faktörlerden, bazı hastalıklar ve ilaç tedavilerinden etkilenebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde de mikroalbuminüri varlığı gösterilmiştir⁸. İdrar albumin düzeyleri hem insüline bağımlı, hem de insülin bağımsız diabet olgularında açık bir nefropatiye doğru ilerlemenin bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır⁹. Klasik dipstik ve asit presipitasyon testleri idrarda albumin kaçışını ortaya koyacak duyarlılıktan yoksundurlar¹⁰. Bu nedenle glomerüler bütünlüğün bozulmasını belirlemede mikroalbuminüri değerlendirmesi önem kazanmaktadır.

Taş tedavisi için perkütan dilatasyon uygulanan böbreklerde akut dönemde glomerüler filtrat hızı, renal kan akımı ve tübüler sodyum atılımı gibi göstergelerle böbrek fonksiyonunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir¹¹. ESWL tedavisinin geçici tubuler ve glomerüler hasara yol açtığı bilinmektedir. Özellikle uzun süren ve çok seanslı ESWL tedavisi sonrasında mikroalbumin düzeylerinde patolojik artışlar olduğu ortaya konmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ESWL tedavisi uygulanan hastalarda geçici glomerüler ve tubuler hasar nedeniyle idrarda günler boyu süren mikroalbuminüri varlığı gösterilmiş ve iki ESWL seansı arasına minimum 7 gün ara verilmesi önerilmiştir¹². Diğer bir çalışmada ise ESWL tedavisi sonucu oluşan mikroalbuminurinin, tedavinin yoğunluğuna ve

kullanılan litotriptörün gücüne, atım sıklığı ve uzunluğuna bağlı olarak 1 ay boyunca devam edebileceği sonucuna varılmıştır¹³. Bu değerlendirmeler bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

NAG sıklıkla böbreğin proksimal tübül epitelinde lokalize olmuş lizozomal bir enzimdir. İdrarda artmış NAG atılımının proksimal tubuler hasarın bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür³. Çocukluk çağındaki reflü nefropatisinin ve akut böbrek yetmezliğinin bir göstergesi olarak idrar NAG düzeyleri ölçününün değerini gösteren çalışmalar yapılmıştır^{4,6}. Balla ve ark.¹⁴ çocukluk çağı taş hastalığında NAG aktivitesini izlemenin tubüler hasarın belirleniminin faydalı bir yolu olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamız da literatürde aktif taş hastalığı olan erişkinlerdeki NAG ve diğer tübüler enzimlerin artmış aktivitesini gösteren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur¹⁵⁻¹⁷. Buradaki artmış enzimatik aktivitenin primer tubuler defekt veya taşın mekanik etkisi ile oluşabileceği öne sürülmektedir¹⁸.

Sonuç olarak üriner sistem taş hastalığının metabolik aktivitesini değerlendirmede NAG ve mikroalbuminüri ölçümü faydalı olabilir. Böbrekte taşı oluşturan metabolik aktivitenin ve/veya mekanik etkinin idrarda NAG artışı ve mikroalbuminüri ile ortaya konulan tubuler hasarı oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın öngörülmesi bir çalışma olmaması, sınırlı sayıda hasta ve kontrol gurubu içermesi gibi kısıtlılıklarının bulunması göz ardı edilemez. Bu durumda, taş oluşumundaki karmaşık mekanizmayı açıklamak için geniş hasta gruplarını kapsayan kontrollü çalışmaların yapılması gereksinimi de açıktır.

Not: Bu çalışma 09-12 Eylül, 2007 tarihleri arasında Çeşme, İzmir' de yapılan "Ulusal Endoüroloji" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioksidants for renal protection. Urol Res 2005; 33: 349-57.
2. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue culture studies. Clin Exp Nephrol 2004; 8: 75-88.
3. Price RG: The role of NAG in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. Clin Nephrol 1992; 38: 14-9.
4. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. Kidney Int 2008; 73: 1008-16.
5. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. Kidney Int 2008; 73: 863-9.
6. Kösebalaban Ş, Ayyıldız A, Ayyıldız SN, Huri E. Vezikoüreteral reflüde (VUR) böbrek parankimal hasar

göstergesi olarak idrarda N-Asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) seviyeleri. Türk Üroloji Dergisi 2004; 30: 187-93.

7. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. New Engl J Med 1985; 312: 642-4.
8. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. Mayo Clin Proc 2008; 83: 806-12.
9. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. New England J Med 1984; 310: 356-60.
10. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 26: 1430-2.
11. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. J Endourol 2006; 20: 1030-40.
12. Akdaş A, Turkeri LN, İlker Y. Short-term bioeffects of extracorporeal shockwave lithotripsy. J Endourol 1994; 8: 187-90.
13. Thomas J, Arayon A, Arvis G. Microalbuminuria before and one month after extracorporeal lithotripsy. First results. J Urol 1993; 99: 81-5.
14. Balla AA, Salah AM, Abdalmotaal E, Hoppe B, Bongartz D, Kessler T, Hesse A. N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion in healthy children and in pediatric patients with urolithiasis. World J Urol 1998; 16: 413-6.
15. Sikora P, Glatz S, Beck BB, Stapenhorst L, Zajackowska M, Hesse A, Hoppe B. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. Pediatr Nephrol 2003; 18: 996-9.
16. Huang HS, Chen J, Chen CF. Circulating adhesion molecules and neutral endopeptidase enzymuria in patients with urolithiasis and hydronephrosis. Urology 2000; 55: 961-5.
17. Winter P, Ganter K, Heimbach D, Hesse A. N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion in calcium oxalate stone patients and its relation to the risk of stone formation. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 439-43.
18. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsani A. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1983; 129: 1161-2.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. İzzet KOÇAK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
AD, AYDIN

E-Posta : ikocak_99@yahoo.com
Telefon : 256 4441256

Geliş Tarihi : 08.07.2008
Kabul Tarihi : 31.12.2008